UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Encapsulação de extratos vegetais em leito fluidizado

Lucimara Benelli

Ribeirão Preto
2015

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Encapsulação de extratos vegetais em leite fluidizado

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para
obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e
Cosméticos

Orientada: Lucimara Benelli

Orientador: Prof. Dr. Wanderley Pereira Oliveira

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 19/02/2016. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto
2015

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Benelli, Lucimara

Encapsulação de extratos vegetais em leite fluidizado. Ribeirão Preto, 2015.
208 p.; 30cm.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos.

Orientador: Oliveira, Wanderley Pereira.

1. Leite fluidizado. 2. Encapsulação. 3. Aglomeração. 4. Extratos vegetais.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do aluno: Lucimara Benelli

Título do trabalho: Encapsulação de extratos vegetais em leite fluidizado

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos

Orientador: Prof. Dr. Wanderley Pereira Oliveira

Aprovado em: 19/02/2016

Banca Examinadora

Prof. Dr. WANDERLEY PEREIRA DE OLIVEIRA

Instituição: FCFRP/USP Assinatura: [Assinatura]

Prof. Dr. Luiz Flávio L. Guimarães

Instituição: FCFRP - USP Assinatura: [Assinatura]

Prof. Dr. Francisco Danilo Marcelo Garçon

Instituição: FCFRP-USP Assinatura: [Assinatura]

Prof. Dr. Ara Silveira Prata

Instituição: FEA/UNICAMP Assinatura: [Assinatura]

Prof. Dr. GUSTAVO CESAR DACANAL

Instituição: FZEA/USP Assinatura: [Assinatura]

Trabalho realizado no Departamento de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, Laboratório de P&D em Processos Farmacêuticos (LAPROFAR).

**Apoio Financeiro
FAPESP**

***A Carlos Eduardo Branco Gerab por me acompanhar em todos os
momentos de luta, superação, alegrias e conquistas.***

Muito obrigada!

***Aos meus pais Edson e Maria Aparecida e aos meus filhos
Carlos Vinícius e Laís ofereço minha gratidão pela paciência, minhas
escusas pelos longos momentos de ausência e meditação e meu
respeito pela vossa importância em minha vida.
Amor incondicional.***

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Wanderley Pereira Oliveira minha eterna gratidão pela valiosa ajuda e meu respeito pelo desprendimento com que compartilha o saber.

Ao Msc. Marcelo Luis Lombardi Martinez, técnico que se fez grande amigo, pela disposição, dedicação, carinho, respeito, profissionalismo e cuidado no trato das coisas profissionais e pessoais.

A Dr^a. Cláudia Regina Fernandes de Souza pela amizade, disponibilidade, carinho e atenção sempre presente na necessidade.

Aos colegas de laboratório Diego, Maurette, Tales, Vanessa, Iara, Polyana, de onde nasceu grande amizade.

Aos professores da FCFRP/USP pelo saber a mim concedido.

À FAPESP pelo apoio financeiro.

Ao Criador sobre tudo e todas as coisas.

“O estudo em geral, a busca da verdade e da beleza são domínios em que nos é consentido ficar crianças toda a vida”.

Albert Einstein

RESUMO

BENELLI, LUCIMARA. **Encapsulação de extratos vegetais em leite fluidizado**. 2015. 208f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

Este trabalho objetivou investigar o processo de revestimento/aglomeração de extratos vegetais em leite fluidizado com atomização *top spray*, visando melhorar a estabilidade dos compostos bioativos dos extratos e suas propriedades farmacotécnicas. Açúcar cristal, pellets de açúcar e de celulose microcristalina, grânulos de celulose microcristalina, grânulos de arroz e farinha de mandioca foram utilizados como partículas sementes. Inicialmente, avaliou-se a influência do tamanho das partículas e diferentes composições de alimentação contendo extrato vegetal de *Rosmarinus officinalis* (alecrim). Farinha de mandioca e pellets de açúcar de diferentes granulometrias foram empregados como partículas semente. O desempenho do processo foi avaliado através da eficiência de revestimento e porcentagem de aglomeração. Os grânulos formados foram caracterizados quanto ao tamanho, fluidez e retenção de compostos bioativos (polifenóis). As formulações estudadas também foram submetidas à secagem em *spray dryer* para comparação entre os produtos obtidos. Os resultados obtidos mostraram que a eficiência de revestimento/aglomeração e a porcentagem de aglomeração dependem das propriedades físico-químicas das partículas sementes e das composições alimentadas. As viscosidades das formulações contendo o extrato vegetal e suas interações com as partículas iniciais influenciaram significativamente o processo. Os grânulos formados em leite fluidizado apresentaram ótima fluidez e maior retenção de polifenóis que os produtos obtidos por *spray drying*. Pellets de celulose microcristalina de diferentes granulometrias foram utilizados como partículas semente para investigar a dinâmica do sistema durante a encapsulação/aglomeração em leite fluidizado, por meio de análises de sinais de flutuação de pressão associados à cinética de crescimento dos grânulos e ao desempenho do processo. Dois modos operacionais foram avaliados: o modo intermitente (com interrupção da atomização da composição de alimentação em um período específico para redução do teor de umidade no sistema) e o modo contínuo (sem interrupção da atomização de alimentação). O aumento na porcentagem de aglomeração, até certo valor durante o processo, ocasionou aumento no desvio padrão nos sinais da amplitude da flutuação de pressão enquanto o sistema permaneceu estável, indicando poucas mudanças no padrão de circulação de sólidos. Este comportamento ocorreu até que a porcentagem de aglomeração atingiu um valor capaz de ocasionar instabilidades no sistema e, assim, o aumento adicional na porcentagem de aglomeração acarretou o colapso do sistema. Neste momento, o desvio padrão da amplitude da flutuação de pressão tende a diminuir, sendo este comportamento mais evidente no modo operacional contínuo e com partículas semente de menor granulometria. Mudanças no desvio padrão da amplitude dos sinais da flutuação de pressão evidenciam que este método é capaz de detectar alterações na dinâmica do sistema e pode ser uma ferramenta útil para o controle e monitoramento do processo. Ensaio para avaliação da influência de diferentes variáveis operacionais, vazão de atomização e velocidade do ar de fluidização, no desempenho do processo foram realizados em modo operacional

intermitente utilizando pellets de celulose microcristalina como partículas sementes. As condições operacionais mais adequadas, com maior eficiência de revestimento e menor porcentagem de aglomeração, foram selecionadas para avaliação de duas composições de alimentação contendo extrato vegetal com diferentes agentes de encapsulação, goma Arábica e concentrado proteico de soro de leite, associados à maltodextrina, ácido esteárico e Poloxamer 407. O desempenho dos processos foi avaliado através da eficiência de revestimento e porcentagem de aglomeração e os produtos quanto à fluidez e teor de compostos bioativos do alecrim: ácido cafeico, ácido rosmarínico, carnosol e ácido carnósico, determinados por HPLC-DAD. As duas formulações mostraram-se adequadas quanto ao desempenho do processo, eficiência de revestimento maior que 70% e à retenção de compostos bioativos, eficiência de encapsulação maior que 60%. Os grânulos foram submetidos testes de estabilidade acelerada e de longa duração. Os compostos bioativos sofreram degradação durante os testes com perda total de carnosol e ácido carnósico nos grânulos obtidos com as duas formulações diferentes. Também foi realizado teste de digestão gastrointestinal *in vitro* com os dois produtos diferentes. As concentrações de ácidos cafeico e rosmarínico não sofreram alterações significativas no decorrer do processo, tanto na simulação das condições gástricas quanto intestinais. O carnosol e o ácido carnósico sofreram perda total ao final da fase intestinal nos dois tipos de grânulos. Os grânulos com diferentes agentes encapsulantes, foram revestidos com Opadry® II visando proporcionar maior estabilidade contra degradação dos compostos bioativos. Ocorreu maior proteção do carnosol nos grânulos contendo goma Arábica submetidos ao teste de estabilidade de longa duração, a 30 °C e 75 % UR, porém esta proteção não foi efetiva para nenhum dos grânulos submetidos ao teste de estabilidade acelerada a 40 °C. Este estudo demonstrou a viabilidade do processo de encapsulação de extratos vegetais em leite fluidizado como um método promissor para produção de composições fitoterápicas com propriedades farmacotécnicas e físico-químicas adequadas.

Palavras-chave: Revestimento, aglomeração, leite fluidizado, extrato vegetal, flutuação de pressão, teste de estabilidade, teste de dissolução *in vitro*.

ABSTRACT

BENELLI, LUCIMARA. **Encapsulation of herbal extract in fluidized bed**. 2015. 208f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

This work aimed to investigate coating/agglomeration process of herbal extracts in fluidized bed with top spray atomization in order to improve stability of bioactive compounds and their pharmacotechnical properties. Crystal sugar granules, sugar and microcrystalline cellulose pellets, microcrystalline cellulose, cassava flour and rice granules, were used as seed particles. First, coating/agglomeration processes with cassava flour and sugar pellets as seed particles and feed compositions loaded with herbal extract of *Rosmarinus officinalis* (rosemary) were investigated. Fluidized bed performance was evaluated based on coating efficiency and agglomeration percentage. Products were characterized by determining the particle sizes, flow properties and retention of bioactive compounds (polyphenols). Herbal compositions were also spray dried to compare the product generated by both processes. Results showed that coating efficiency and percentage of agglomeration depend on seed particles and feed compositions physicochemical properties. The viscosity of the feed formulations and the interaction with seed particles influenced process performance. Fluidized bed granules exhibited higher efficiency of coating/agglomeration, higher retention of bioactive compounds and better flow properties than the powder obtained by spray drying. Microcrystalline cellulose pellets of different sizes were used as seed particles to investigate system dynamic during fluidized bed encapsulation/agglomeration by analysis of pressure fluctuation signals associated with growth kinetics and process performance. Two distinct operating modes were investigated: intermittent (interrupting the composition atomization for a specific period of time in order to reduce the system humidity) and continuous (without interruption of feed atomization). The increase in the agglomeration percentage to a certain value during the processes caused an increase in the standard deviation of the amplitude of the pressure fluctuations signals while the system remained stable, indicative of slight change on solids circulation patterns. However, the standard deviation of the amplitude of the pressure fluctuations signals tended to decrease when agglomeration percentage reached a value able to affect significantly the system stability, in which agglomerates growth tended to cause the system collapse. This behavior was most evident for small size seed particles and continuous operating mode. The changes in the standard deviation of the amplitude of pressure fluctuation signals showed strong evidence that this method would be able to detect changes in system dynamics and can be a useful tool for process control and system monitoring. Different operational variables, feed flow rate and fluidizing air flow rate, were used to analyze fluidized bed performance using intermittent mode and microcrystalline cellulose pellets as seed particles. Operating conditions that promoted higher coating efficiency and lower percentage of agglomeration were selected to be used in processes to evaluated different feed compositions loaded with herbal extract and encapsulating agents of two types, Arabic gum and whey protein, associated with stearic acid and poloxamer 407. Process performance was evaluated by coating efficiency and percentage of agglomeration. Products were evaluated by flow properties and the retention of bioactive compounds: caffeic acid, rosmarinic acid, carnosol and carnosic acid,

determined by HPLC-DAD. Both compositions presented high coating efficiency and retention of bioactive compounds. Products were submitted to accelerated and long-term stability tests. Bioactive compounds of all granules suffered degradation during the tests with total loss of carnosol and carnosic acid. *In vitro* gastrointestinal digestion assays were carried out with the two types of products obtained. The concentrations of caffeic and rosmarinic acids did not change significantly during the digestion process, both in the simulation of gastric as intestinal conditions. The carnosol and carnosic acid have undergone total loss at the end of the intestinal phase in both types of products. The two types of granules with different encapsulating agents, were coated with Opadry® II aiming to provide greater stability against degradation of bioactive compounds. Higher protection of carnosol occurred in the granules containing gum Arabic subjected to long term stability test at 30 ° C, 75% RH, but this protection was not effective for any of the granules subjected to accelerated stability testing at 40 °C. The results provide strong evidence of the feasibility of the fluidised bed as a promising method for production of encapsulated phytopharmaceutical compositions with adequate pharmacotechnical and physicochemical properties.

Keywords: Coating, agglomeration, fluidized bed, herbal extract, pressure fluctuation, stability test, *in vitro* dissolution test.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Produtos obtidos a partir de fontes vegetais têm atraído a atenção das indústrias farmacêuticas, de alimentos, cosméticas e agrícolas, sendo utilizados no desenvolvimento de fitoterápicos, nutracêuticos, alimentos funcionais, antioxidantes naturais, conservantes, corantes naturais, entre outros usos.

O interesse despertado por estes produtos tem origem no grande número de pesquisas e publicações científicas que evidenciam os benefícios dos compostos bioativos ativos de várias plantas, os fitoquímicos, na saúde dos consumidores (Reische, Lillard e Eitenmiller, 1998; Blatt *et al.*, 2002; Keservani *et al.*, 2010).

Entretanto, muitos compostos derivados de plantas podem sofrer reações de degradação devido a vários fatores como alto teor de umidade, exposição à temperatura, oxigênio e luz, que produzem alterações nas suas características, como por exemplo, na textura, sabor, cor, odor, e concentração de compostos ativos. Reações no trato gastrointestinal devido ao pH, enzimas e presença de outros nutrientes, metabolismo pré-sistêmico, baixas solubilidade e permeabilidade intestinal podem influir negativamente na biodisponibilidade dos compostos bioativos, fatores estes, associados à baixa eficácia de vários produtos naturais (Bell, 2001; Fang e Bhandari, 2010).

Para que os produtos obtidos a partir de fontes vegetais sejam eficientes, os compostos bioativos devem ser preservados, evitando-se a degradação durante o processamento, armazenamento e estocagem. Portanto, as indústrias farmacêuticas, cosmética e de alimentos têm desenvolvido novas tecnologias para a produção dos fitoterápicos e nutracêuticos visando a qualidade, segurança e eficácia destes produtos (Souza e Oliveira, 2012).

A encapsulação de extratos vegetais, bem como de seus compostos bioativos, surge como uma alternativa para superar problemas relacionados à estabilidade física, química e microbiológica de produtos derivados de fontes vegetais, ocultar sabores e odores desagradáveis apresentados por muitos compostos (Fang e Bhandari, 2010; Belscak-Cvitanovic *et al.*, 2011), melhorar a manipulação de compostos ativos através da conversão de formas líquidas em

sólidas e, também, como ferramenta útil na modulação da liberação de compostos ativos (Champagne e Fustier, 2007; Wandrey, Bartkowiak e Harding, 2009).

O processo de encapsulação consiste geralmente na aplicação de uma fina camada de material polimérico a partículas sólidas ou a gotas líquidas ou gasosas, sendo utilizado para o acondicionamento de compostos ativos em uma matriz ou material de revestimento (Cerdeira *et al.*, 2007; Madene *et al.*, 2006; Hogan *et al.*, 2001).

Existem várias técnicas de encapsulação através de processos físicos como: *spray drying*, *spray cooling/chilling*, liofilização, fluidização, extrusão, fluido supercrítico e, também, através de processos químicos tais como: coacervação, co-cristalinização, complexo de inclusão, polimerização interfacial, emulsificação, lipossomas, etc.. (Madene, 2006; Fan e Bandahari, 2010).

A técnica de *spray drying* é comumente empregada para microencapsulação de compostos a base de extratos vegetais utilizando vários materiais de revestimento como os carboidratos, gomas e proteínas (Souza e Oliveira, 2006; Gallo *et al.*, 2011; Fernandes, Candido e Oliveira, 2012). Entretanto, os pós secos obtidos por *spray drying* são constituídos geralmente por partículas de tamanhos reduzidos e baixas densidades com propriedades de fluxo, tais como fluidez, compressibilidade e compactação inadequadas, o que pode ser desvantajoso principalmente por causar dificuldades no manuseio do produto.

A fluidização é uma tecnologia alternativa que permite simultaneamente a secagem, encapsulação e aglomeração de composições contendo extratos vegetais em um único passo, reduzindo custos operacionais, tempo de produção e gerando um produto com propriedades físico-químicas adequadas para posterior processamento.

O processo em leito fluidizado consiste basicamente em atomizar uma composição contendo compostos bioativos de extratos vegetais em uma matriz encapsulante em um leito de partículas sementes sob fluidização, resultando em grânulos revestidos/aglomerados. As partículas sólidas ou sementes apresentam-se como um líquido em ebulição devido à passagem de um fluxo de ar ascendente entre elas. O revestimento/aglomeração das partículas fluidizadas ocorre através da

sucessiva molhagem destas pela composição atomizada que se solidifica através da secagem devido à passagem do ar aquecido (Hemati *et al.*, 2003; Saleh e Guigon, 2007).

Este processo pode melhorar as características dos extratos secos devido à formação de grânulos com fluidez, compressibilidade, aparência e uniformidade adequadas, facilitando o transporte, manuseio e estocagem, bem como minimizando riscos de contaminação, mascarando sabores e odores desagradáveis, ou protegendo contra deterioração por exposição ao oxigênio, umidade, luz e agentes incompatíveis. Permite também a geração de um sistema de liberação controlada dos compostos ativos (Ennis, 1997; Ennis e Litster, 1997; Dewettinck *et al.*, 1998; Hemati *et al.*, 2003; Parikh e Mogavero, 2005; Saleh e Guigon, 2007; Benali, Gerbaud e Hemad, 2009; Lee e Shin, 2009).

O leite fluidizado tem sido muito empregado para mistura, secagem, recobrimento, granulação, obtenção de sistemas de liberação controlada, reações catalíticas e não catalíticas, tanto na indústria farmacêutica como alimentícia, química e de fertilizantes, entre outras (Niamnuy e Devahastin, 2005; Da Cunha, De La Cruz e Menegalli, 2006; Murthy e Joshi, 2007).

Este tipo de regime de escoamento apresenta vantagens como o elevado grau de contato entre as duas fases, elevada troca de calor e massa, alto grau de mistura dentro do secador e facilidade de monitoramento e controle do processo, sendo uma técnica ideal para produtos termossensíveis, além de economicamente viável (Murthy e Joshi, 2007; Lee e Shin, 2009; Oliveira, Freitas e Freire, 2009).

Existem diferentes configurações de leite fluidizado quanto à atomização da composição de alimentação: o sistema de suspensão de ar ou sistema Wurster, com alimentação *bottom-spray* (base do leito de partículas); sistema *top-spray* (alimentação acima do leito de partículas); e sistema com alimentação tangencial ao leito de partículas.

O revestimento/aglomeração em leite fluidizado é um processo complexo com muitas variáveis inter-relacionadas que podem ser classificadas em dois grupos principais compostos por variáveis independentes e variáveis dependentes. As variáveis independentes incluem as propriedades do fluido (densidade, viscosidade,

umidade relativa), propriedades das partículas (densidade, tamanho, forma, distribuição, rugosidade da superfície, porosidade) e relacionadas ao equipamento, como direção do escoamento do fluido, projeto do distribuidor de gás, geometria do vaso, velocidade operacional, força centrífuga, temperatura, pressão, tipo de bico atomizador, etc.. As variáveis dependentes são basicamente as forças capilares, a velocidade mínima de fluidização, as forças eletrostáticas, as forças de Van Der Waals, etc. (Dixit e Puthli, 2009).

Entre os principais problemas que podem ocorrer durante o processo de revestimento/aglomeração em leito fluidizado estão a defluidização, que ocorre devida à formação de grandes aglomerados de partículas, mudando drasticamente a dinâmica do sistema, e o fenômeno de atrito que pode resultar em perdas do agente de revestimento, diminuindo a eficiência do processo. O controle do processo é difícil, pois, como a umidificação, a secagem e a mistura das partículas ocorrem simultaneamente, faz-se necessário o entendimento dos mecanismos envolvidos e suas inter-relações (Hemati *et al.*, 2003).

O objetivo deste trabalho foi estudar o processo de revestimento/aglomeração de extratos vegetais em leito fluidizado com atomização *top spray*, utilizando-se vários tipos de partículas sementes de origem natural, visando melhorar as propriedades físico-químicas e a estabilidade dos extratos.

O produto foi avaliado em relação às propriedades farmacotécnicas, como morfologia, granulometria, fator de Hausner, índice de Carr, teor de umidade, atividade de água, estabilidade, teor de compostos bioativos e perfil de dissolução. O desempenho do processo foi avaliado através da determinação da eficiência de encapsulação, razão de aglomerados e crescimento das partículas.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Através da avaliação e adequada interpretação dos resultados obtidos neste estudo, pode-se concluir que:

As partículas avaliadas e utilizadas neste trabalho, açúcar cristal, celulose microcristalina, farinha de mandioca, arroz e pellets de açúcar e celulose microcristalina, apresentam potencial para serem utilizadas com partículas sementes para obtenção de produtos encapsulados nas indústrias farmacêuticas e de alimentos, uma vez que as suas propriedades físico-químicas e de fluidez são adequadas aos processos de aglomeração em leito fluidizado.

As características físico-químicas das partículas, as condições operacionais, como o teor de umidade, a geração de carga eletrostática e o tipo de atomizador tem papel fundamental no sucesso da operação de encapsulação/aglomeração em leito fluidizado.

O mecanismo de crescimento predominante no processo, a eficiência de encapsulação/aglomeração e a porcentagem de aglomeração dependem das características das partículas sementes, das formulações de alimentação e das condições operacionais empregadas.

Os grânulos obtidos nos processos de encapsulação/aglomeração em leito fluidizado apresentaram ótima fluidez e alta retenção de compostos fenólicos.

Tanto o modo operacional intermitente quanto o contínuo podem ser utilizados no processo de encapsulação de extrato vegetal dependendo das características do produto desejado, sendo que no modo contínuo, de maneira geral, os produtos apresentam maior porcentagem de aglomeração.

A análise das séries temporais dos sinais da flutuação de pressão no sistema pode ser uma ferramenta útil para o controle do processo e determinação de parâmetros operacionais.

O aumento na porcentagem de aglomeração até determinado valor causa o aumento no desvio padrão da amplitude da flutuação de pressão até que o sistema permaneça estável e com pequenas mudanças no padrão de circulação de sólidos,

tanto para o modo operacional intermitente quanto contínuo. Este comportamento é mantido até que a porcentagem de aglomeração atinja um valor capaz de ocasionar instabilidades no sistema e, assim, o aumento adicional do crescimento dos grânulos leva ao colapso do sistema. Neste momento, o desvio padrão da amplitude da flutuação de pressão tende a diminuir, sendo este comportamento mais evidente no modo operacional contínuo e com partículas sementes de menor granulometria.

Formulações de alimentação contendo concentrado proteico de soro de leite produzem grânulos com menor porcentagem de aglomeração que os formados utilizando formulações de alimentação contendo goma Arábica como agente de encapsulação. Entretanto, não ocorreram diferenças significativas em relação ao teor de compostos ativos e eficiência de revestimento nos grânulos contendo proteína e goma Arábica, sendo que as duas formulações mostraram-se adequadas para encapsulação de extrato de alecrim.

De acordo com os testes de estabilidade acelerada, ocorreram degradações nos ativos carnosol e ácido carnósico, tanto nos grânulos obtidos com composições contendo goma Arábica (G) e com proteína (P) como agentes encapsulantes, sendo as perdas ligeiramente inferiores para os grânulos G.

No teste de digestão gastrointestinal *in vitro*, o teor de ácido cafeico não sofreu alteração nos grânulos G e P. O ácido rosmarínico sofreu pequena queda no teor ao final do processo nos grânulos P em relação ao tempo zero. O carnosol e o ácido carnósico sofreram elevada redução no teor aos 60 min, com perda total do ácido carnósico para ambos os grânulos avaliados.

O revestimento dos grânulos G e P com Opadry® II diminuiu o teor de umidade dos grânulos em relação aos grânulos não revestidos e mostrou maior proteção contra degradação do carnosol para os grânulos G no teste de estabilidade a 30 °C e para os grânulos G e P contra a degradação do ácido carnósico na mesma temperatura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS

ADAMS, M.; GMUENDER, F.; HAMBURGER, M. Plants traditionally used in age related brain disorders - A survey of ethnobotanical literature. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 113, n. 3, p. 363-381, Sep 25 2007. ISSN 0378-8741. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000250117700001 >.

ASTBURY, G. R.; HARPER, A. J. Large scale chemical plants: eliminating the electrostatic hazards. 10th International Conference on Electrostatics, 1999, Cambridge, England. Mar 28-31. p.207-210.

ASTBURY, G. R.; HARPER, A. J. Large scale chemical plants: eliminating the electrostatic hazards. **Journal of Loss Prevention in the Process Industries**, v. 14, n. 2, p. 135-137, Mar 2001. ISSN 0950-4230. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000166618800009 >.

AULTON, M. E. **Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design**. New York: Churchill & Livingstone, 2002.

BARRERA-MEDRANO, P. et al. Granule structure. In: SALMAN, A. D.; HOUNSLOW, M. J., et al (Ed.). **Hanbook of Powder Technology**. Netherlands: Elseviers, 2007. p.1189-1212.

BARTELS, M. et al. Agglomeration in fluidized beds at high temperatures: Mechanism, detection and prevention. **Process in Energy and Combustion Science.**, n. 34, p. 633-666, 2008.

BELL, L. N. **Stability testing of nutraceuticals and functional foods**. New York: CRC Press, 2001.

BELSCAK-CVITANOVIC, A. et al. Encapsulation of polyphenolic antioxidants from medicinal plant extracts in alginate-chitosan system enhanced with ascorbic acid by electrostatic extrusion. **Food Research International**, v. 44, n. 4, p. 1094-1101, May 2011. ISSN 0963-9969. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000291453100036 >.

BENALI, M.; GERBAUD, V.; HEMAD, M. Effect of operating conditions and physico-chemical properties on the wet granulation kinetics in high shear mixer. **Powder Technology**, v. 190, n. 1-2, p. 160-169, Mar 2009. ISSN 0032-5910. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000264432900030 >.

BENELLI, L.; CORTÉS-RJAS, D. F.; SOUZA, C. R. F.; OLIVEIRA, W. P. Fluid bed drying and agglomeration of phytopharmaceutical compositions. **Powder technology**, v. 273, p. 145-153, 2015.

BENELLI, L.; OLIVEIRA, W. P. System dynamics and product quality during fluidized bed agglomeration of phytochemical compositions. **Powder technology**, Nov 2015. [doi:10.1016/j.powtec.2015.11.031](https://doi.org/10.1016/j.powtec.2015.11.031).

BI, H. T. A critical review of the complex pressure fluctuation phenomenon in gas-solids fluidized beds. **Chemical Engineering Science**, v. 62, n. 13, p. 3473-3493, Jul 2007. ISSN 0009-2509. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000247769200016 >.

BLATT, Y. et al. **Microencapsulated and controlled release herbal formulations**. US. US006340478B1 2002.

BUFFO, R. A. et al. Effects of agglomeration on the properties of spray-dried encapsulated flavours. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 17, n. 4, p. 292-299, Jul-Aug 2002. ISSN 0882-5734. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000176749800012 >.

CHAMPAGNE, C. P.; FUSTIER, P. Microencapsulation for the improved delivery of bioactive compounds into foods. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 18, n. 2, p. 184-190, Apr 2007. ISSN 0958-1669. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000246266000015 >.

CHANG, C.-H. et al. Relevance of phenolic diterpene constituents to antioxidant activity of supercritical CO₂ extract from the leaves of rosemary. **Natural Product Research**, v. 22, n. 1, p. 76-90, 2008 2008. ISSN 1478-6419. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000252342100010 >.

CORTÉS-ROJAS, D. F.; SOUZA, C. R. F.; OLIVEIRA, W. P. Encapsulation of eugenol rich clove extract in solid lipid carriers. **Journal of Food Engineering**, v. 127, p. 34-42, 2014.

COSTA, C. M. L.; FARIA, L. J. G.; ROCHA, S. C. S. Effect of process variables on efficiency and particle growth of *Spilanthes oleracea* seeds coating. **Advanced Powder Technology**, v. 660-661, p. 419-425, 2010a. ISSN 0255-5476. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000295548800068 >.

CUNHA, R. L. G.; ROCHA, S. C. S. Cassava Flour Enriched with Açaí (*Euterpe oleracea* Mart.)by Coating and Agglomeration. **Chemical Engineering Transactions**, v. 32, p. 1819-1824, 2013. ISSN 1974-9791.

DA CUNHA, R. L.; DE LA CRUZ, A. G.; MENEGALLI, F. C. Effects of operating conditions on the quality of mango pulp dried in a spout fluidized bed. **Drying Technology**, v. 24, n. 4, p. 423-432, 2006. ISSN 0737-3937. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000237026300004 >.

DE JONG, J. A. H.; HOFFMANN, A. C.; FINKERS, H. J. Properly determine powder flowability to maximize plant output. **Chemical Engineering Progress**, v. 25, p. 34, 1999.

DEWETTINCK, K. et al. Agglomeration tendency during topspray fluidized bed coating with gums. **LebensmittelWissenschaft und-Technologie**, v. 131, p. 576-584, 1998.

DEWETTINCK, K.; HUYGHEBAERT, A. Fluidized bed coating in food technology. . **Trends in Food Science & Technology**., v. 10, p. 163-168, 1999.

DIAS, L. T.; LEONEL, M. Caracterização físico-química de farinhas de mandioca de diferentes localidades do Brasil. **Ciência e Agrotecnologia**, v. 30, n. 4, p. 692-700, 2006.

DIXIT, R.; PUTHLI, S. Fluidization Technologies: Aerodynamic Principles and Process Engineering. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, n. 11, p. 3933-3960, Nov 2009. ISSN 0022-3549. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000271595800004 >.

DOPFER, D. et al. Adhesion mechanisms between water soluble particles. **Powder Technology**, v. 238, p. 35-49, Apr 2013. ISSN 0032-5910. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000317795600006 >.

EL OMRI, A. et al. Rosmarinus officinalis polyphenols activate cholinergic activities in PC12 cells through phosphorylation of ERK1/2. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 131, n. 2, p. 451-458, Sep 15 2010. ISSN 0378-8741. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000282709100027 >.

ENNIS, B. J. Theory of granulation. In: PARIKH, D. M. (Ed.). **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. New York: Marcel Dekker, v.81, 1997. p.7-78.

ENNIS, B. J.; LITSTER, J. D. Particle size enlargement. In: PERRY, R. e GREEN, D. (Ed.). **Perry's Chemical Engineers' Handbook**. New York: McGraw-Hill, 1997. p.20-56–20-89.

FANG, Z. X.; BHANDARI, B. Encapsulation of polyphenols - a review. **Trends in Food Science & Technology**, v. 21, n. 10, p. 510-523, Oct 2010. ISSN 0924-2244. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000284522800005 >.

Farmacopéia Brasileira. 4º ed. São Paulo: Ateneu, 2003.

FERNANDES, L. P.; CANDIDO, R. C.; OLIVEIRA, W. P. Spray drying microencapsulation of *Lippia sidoides* extracts in carbohydrate blends. **Food and Bioproducts Processing**, v. 90, n. C3, p. 425-432, Jul 2012. ISSN 0960-3085. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000305860000009 >.

FOLIN, O.; DENIS, W. On phosphotungstic-phosphomolybdic compounds as color reagents. **Journal of Biological Chemistry** v. 12, p. 239-243, 1912.

GALLO, L. et al. Influence of spray-drying operating conditions on *Rhamnus purshiana* (Cascara sagrada) extract powder physical properties. **Powder Technology**, v. 208, n. 1, p. 205-214, Mar 2011. ISSN 0032-5910. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000288581600024 >.

GAO, J. Z. H. et al. Fluid bed granulation of a poorly water soluble, lowdensity, micronized drug: comparison with high sheargranulation. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 237, p. 1-14, 2002.

GELDART, D. Types of Gas Fluidization. **Powder Technology**, v. 7, p. 285-292, 1973.

GOMES DE SOUZA, L. F.; NITZ, M.; TARANTO, O. P. Film Coating of Nifedipine Extended Release Pellets in a Fluid Bed Coater with a Wurster Insert. **Biomed Research International**, 2014 2014. ISSN 2314-6133. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000333693000001 >.

GOMEZPLATA, A.; KUGELMAN, A. M. Processing systems. In: MARCHELLO, J. M. e GOMEZPLATA, A. (Ed.). **Gas-Solid Handling in the Process Industries, Chemical Processing and Engineering**. New York: Marcel Dekker, Inc., v.8, 1975. cap. 4,

GOUIN, S. Fluidized bed microencapsulation: Thermodynamics of aqueous and ethanolic coating processes. **Journal of Microencapsulation**, v. 22, n. 8, p. 829-839, Dec 2005. ISSN 0265-2048. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000234652900001 >.

GUIGNON, B.; DUQUENOY, A.; DUMOULIN, E. D. Fluid bed encapsulation of particles: Principles and practice. **Drying Technology**, v. 20, n. 2, p. 419-447, 2002. ISSN 0737-3937. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000174438400010 >.

HAMED, E. et al. Binders and Solvents. In: PARIKH, D. M. (Ed.). **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**: Taylor & Francis Group, 2005. cap. 4, p.109-128.

HAPGOOD, K. P. et al. Granulation Rate Processes. In: SALMAN, A. D.; HOUNSLOW, M. J., et al (Ed.). **Granulation**: Elsevier B.V., 2007. cap. 20, p.898-977.

HEMATI, A. et al. Fluidized bed coating and granulation: influence of process-related variables and physicochemical properties on the growth kinetics. **Powder Technology**, v. 130, n. 1-3, p. 18-34, Feb 2003. ISSN 0032-5910. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000181711900005 >.

HU, X. H.; CUNNINGHAM, J. C.; WINSTEAD, D. Study growth kinetics in fluidized bed granulation with at-line FBRM. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 347, n. 1-2, p. 54-61, Jan 2008. ISSN 0378-5173. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000252519700008 >.

IVESON, S. M. et al. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. **Powder Technology**, v. 117, n. 1-2, p. 3-39, Jun 2001. ISSN 0032-5910. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000168905500001 >.

JACOB, M. Granulation Equipment. In: SALMAN, A. D.; HOUNSLOW, M. J., et al (Ed.). **Granulation**: Elsevier, B. V., 2007. cap. 9, p.417-476.

JAFARI, S. M. et al. Encapsulation efficiency of food flavours and oils during spray drying. **Drying Technology**, v. 26, n. 7, p. 816-835, 2008 2008. ISSN 0737-3937. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000257112800002 >.

JANIA, G. K. et al. Gums and mucilages: versatile excipients for pharmaceutical formulations. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 5, p. 308-322, 2009.

JOHNSON, J. J. Carnosol: A promising anti-cancer and anti-inflammatory agent. **Cancer Letters**, v. 305, n. 1, p. 1-7, 2011.

JOHNSSON, F. R. C. et al. Characterization of fluidization regimes by time-series analysis of pressure fluctuations. **International Journal of Multiphase Flow**, v. 26 p. 663-715, 2000.

JONES, T. B. Electrostatics and Dust explosions in Powder Handling. In: (Ed.). **Fluidization, Solids Handling, and Processing**, 1988. p.817-871.

KEEY, R. B. **Drying of Loose and Particulate Solids Materials**. New York: Hemisphere Publishing Co., 1992.

KESERVANI, R. K. et al. Nutraceutical and Functional Food as Future Food: A Review. **Der Pharmacia Lettre**, v. 2, n. 1, p. 106-116, 2010. ISSN 0975-5071.

LEE, G.-H.; SHIN, M.-G. Production of Spherical Granule from Viscous Red Ginseng Extracts for Improving Product Fluency and Preservation and Its Physicochemical Properties. **Journal of Food Science**, v. 74, n. 9, p. E519-E525, Nov-Dec 2009. ISSN 0022-1147. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000271959100023 >.

LETURIA, M. et al. Characterization of flow properties of cohesive powders: A comparative study of traditional and new testing methods. **Powder Technology**, v. 253, p. 406-423, Feb 2014. ISSN 0032-5910. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000332430600053 >.

LIN, C.-W. et al. Neurotrophic and Cytoprotective Action of Luteolin in PC12 Cells through ERK-Dependent Induction of Nrf2-Driven HO-1 Expression. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 58, n. 7, p. 4477-4486, Apr 14 2010. ISSN 0021-8561. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000276232700082 >.

LINK, K. C.; SCHLUNDER, E. U. Fluidized bed spray granulation - Investigation of the coating process on a single sphere. **Chemical Engineering and Processing**, v. 36, n. 6, p. 443-457, Dec 1997. ISSN 0255-2701. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000071173900003 >.

LITSTER, J.; ENNIS, B. **The science and engineering and granulation processes**. Dordrecht Kluwer Academic Publishers, 2004.

LIU, R. *et al.* The anti-amnesic effects of luteolin against amyloid beta(25-35) peptide-induced toxicity in mice involve the protection of neurovascular unit. **Neuroscience**, v. 162, n. 4, p. 1232-1243, Sep 15 2009. ISSN 0306-4522. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000268968900035 >.

LOPES, N. E. C.; MORIS, V. A. S.; TARANTO, O. P. Analysis of spouted bed pressure fluctuations during particle coating. **Chemical Engineering and Processing**, v. 48, n. 6, p. 1129-1134, Jun 2009. ISSN 0255-2701. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000274371800005 >.

LUQMAN, S. *et al.* Potential of rosemary oil to be used in drug-resistant infections. **Alternative Therapies in Health and Medicine**, v. 13, n. 5, p. 54-59, Sep-Oct 2007. ISSN 1078-6791. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000207634600011 >.

MURTHY, Z. V. P.; JOSHI, D. Fluidized bed drying of aonla (*Embllica officinalis*). **Drying Technology**, v. 25, n. 4-6, p. 883-889, 2007. ISSN 0737-3937. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000247677200044 >.

MÖRL, L.; HEINRICH, S.; PEGLOW, M. Fluidized bed spray granulation. In: SALMAN, A. D.; HOUNSLOW, M. J., *et al* (Ed.). **Handbook of Powder Technology, Granulation**. First. Netherlands: Elsevier B. V., v.11, 2007. cap. 2, p.23-187.

NAKATANI, N.; INATANI, R. Structure of rosmanol, a new antioxidant from rosemary (*Rosmarinus officinalis* L). **Agricultural and Biological Chemistry**, v. 45, n. 10, p. 2385-2386, 1981 1981. ISSN 0002-1369. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:A1981MM24600040 >.

NARVÄNEN, T. et al. Controlling granule size by granulation liquid feed pulsing. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 357, n. 1-2, p. 132-138, Jun 2008. ISSN 0378-5173. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000256537300018 >.

NEDOVIC, V. et al. An overview of encapsulation technologies for food applications. **11th International Congress on Engineering and Food (Icef11)**, v. 1, p. 1806-1815, 2011. ISSN 2211-601X. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000314355500263 >.

NIAMNUY, C.; DEVAHASTIN, S. Drying kinetics and quality of coconut dried in a fluidized bed dryer. **Journal of Food Engineering**, v. 66, n. 2, p. 267-271, Jan 2005. ISSN 0260-8774. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000224283200017 >.

OLIVEIRA, O. W.; PETROVICK, P. R. Secagem por aspersão (spray drying) de extratos vegetais: bases e aplicações. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 4, n. 20, p. 641-650, 2010. ISSN 0102-695X.

OLIVEIRA, W. P.; FREITAS, L. A. P.; FREIRE, J. T. Secagem de produtos farmacêuticos. . In: FREIRE, J. T. e SILVEIRA, A. M. (Ed.). **Fenômenos de Transporte em Sistemas Particulados**. São Carlos - SP: Suprema, 2009. p.307-343.

OLOWSON, P. A.; ALMSTEDT, A. E. Influence of pressure on the minimum fluidization velocity. **Chemical Engineering Science**, v. 46, n. 2, p. 637-640, 1991. ISSN 0009-2509. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:A1991EU55800023 >.

OLUWATUYI, M.; KAATZ, G. W.; GIBBONS, S. Antibacterial and resistance modifying activity of Rosmarinus officinalis. **Phytochemistry**, v. 65, n. 24, p. 3249-3254, Dec 2004. ISSN 0031-9422. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000225908200008 >.

PARIKH, D. M. Introduction. In: PARIKH, D. M. (Ed.). **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. New York.: Marcel Dekker v.81, 1997. p.1-6.

PARIKH, D. M.; MOGAVERO, M. Batch Fluid Bed Granulation. In: PARIKH, D. M. (Ed.). **Handbook of pharmaceutical granulation technology**. 2th: Taylor & Francis Group 2005. cap. 9, p.247-309.

PARK, S.-E. *et al.* Neuroprotective Effect of Rosmarinus officinalis Extract on Human Dopaminergic Cell line, SH-SY5Y. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 30, n. 5, p. 759-767, Jul 2010. ISSN 0272-4340. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000278937600014 >.

PONT, V. *et al.* Influence of the physicochemical properties on the growth of solid particles by granulation in fluidized bed. **Powder Technology**, v. 120, n. 1-2, p. 97-104, Oct 2001. ISSN 0032-5910. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000171623200014 >.

PRATA, A. S. *et al.* Development of a control system to anticipate agglomeration in fluidised bed coating. **Powder Technology**, v. 224, p. 168-174, Jul 2012. ISSN 0032-5910. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000304792000022 >.

RAJNIAK, P. *et al.* Experimental study of wet granulation in fluidized bed: Impact of the binder properties on the granule morphology. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 334, n. 1-2, p. 92-102, Apr 2007. ISSN 0378-5173. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000245774400012 >.

RAJNIAK, P. *et al.* A combined experimental and computational study of wet granulation in a Wurster fluid bed granulator. **Powder Technology**, v. 189, n. 2, p. 190-201, Jan 2009. ISSN 0032-5910. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000263866100009 >.

RAMACHANDRAN, R. *et al.* A quantitative assessment of the influence of primary particle size polydispersity on granule inhomogeneity. **Chemical Engineering Science**, v. 71, p. 104-110, Mar 2012. ISSN 0009-2509. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000300235600012 >.

RAVAGNANI, G.; OLIVEIRA, W. P. Powder coating in suspended state. 18th International Drying Symposium 2012, Xiamen, China. p.1-8.

RAYO, L. M. *et al.* Production of instant green banana flour (*Musa cavendishii*, var. Nanicao) by a pulsed-fluidized bed agglomeration. **Lwt-Food Science and Technology**, v. 63, n. 1, p. 461-469, Sep 2015. ISSN 0023-6438. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000355027600063 >.

REISCHE, D. A.; LILLARD, R. R.; EITENMILLER, C. C. **Food lipids, chemistry, nutrition and biotechnology**. . New York: marcel Dekker: 423 p. 1998.

REYNOLDS, G. K. *et al.* Breakage in granulation: A review. **Chemical Engineering Science**, n. 60, p. 3969 – 3992, 2005.

ROMO VAQUERO, M. *et al.* Bioavailability of the major bioactive diterpenoids in a rosemary extract: Metabolic profile in the intestine, liver, plasma, and brain of Zucker rats. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 57, n. 10, p. 1834-1846, Oct 2013. ISSN 1613-4125. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000327591400015 >.

RONSSSE, F.; PIETERS, J. G.; DEWETTINCK, K. Modelling heat and mass transfer in batch, top-spray fluidised bed coating processes. **Powder Technology**, v. 190, n. 1-2, p. 170-175, Mar 2009. ISSN 0032-5910. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000264432900031 >.

SALEH, K.; GUIGON, P. Coating and Encapsulation Process in Powder Techonology. In: SALMAN, A. D.;HOUNSLOW, M. J., *et al* (Ed.). **Granulatioin**: Elsevier B. V., 2007. cap. 7, p.324-375.

SASAKI, K. *et al.* Rosmarinus officinalis polyphenols produce anti-depressant like effect through monoaminergic and cholinergic functions modulation. **Behavioural Brain Research**, v. 238, p. 86-94, Feb 1 2013. ISSN 0166-4328. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000314138800012 >.

SHIMOJO, Y. *et al.* Effect of Rosmarinic Acid in Motor Dysfunction and Life Span in a Mouse Model of Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Journal of Neuroscience Research**, v. 88, n. 4, p. 896-904, Mar 2010. ISSN 0360-4012. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000274172400020 >.

SOUZA, C. R. F.; OLIVEIRA, W. P. Powder properties and system behavior during spray drying of *Bauhinia forficata* link extract. **Drying Technology**, v. 24, n. 6, p. 735-749, 2006. ISSN 0737-3937. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000237718000009 >.

SOUZA, C. R. F.; OLIVEIRA, W. P. Drying of Phytochemical Preparations in a Spouted Bed: Perspectives and Challenges. **Drying Technology**, v. 30, n. 11-12, p. 1209-1226, 2012. ISSN 0737-3937. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000308020100011 >.

SOUZA, C. R. F. *et al.* Processing of *Rosmarinus officinalis* Linne extract on spray and spouted bed dryers. **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, v. 25, n. 1, p. 59-69, Jan-Mar 2008. ISSN 0104-6632. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000255631500007 >.

SRIVASTAVA, S.; MISHRA, G. Fluid Bed Technology: Overview and Parameters for Process Selection. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research**, v. 2, n. 4, p. 236-246, 2010. ISSN 0975-248X.

TELLEZ-MEDINA, D. I. *et al.* Relationship between mechanical properties and shape descriptors of granules obtained by fluidized bed wet granulation. **Chemical Engineering Journal**, v. 164, n. 2-3, p. 425-431, Nov 2010. ISSN 1385-8947. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000284658700021 >.

TEUNOU, E.; PONCELET, D. Batch and continuous fluid bed coating - review and state of the art. **Journal of Food Engineering**, v. 53, n. 4, p. 325-340, Aug 2002. ISSN 0260-8774. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000176206800004 >.

TORDOS, G. I.; MORT, P. R. Applications for coating and granulation. In: WEN-CHING, Y. (Ed.). **Handbook of Fluidization and Fluid-particle Systems**. USA: Marcel Dekker, 2003.

TURCHIULI, C.; SMAIL, R.; DUMOULIN, E. Fluidized bed agglomeration of skim milk powder: Analysis of sampling for the follow-up of agglomerate growth. **Powder Technology**, v. 238, p. 161-168, Apr 2013. ISSN 0032-5910. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000317795600019 >.

ULBRICHT, C. *et al.* An Evidence-Based Systematic Review of Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) by the Natural Standard Research Collaboration. **Journal of Dietary Supplements**, v. 7, n. 4, p. 351-413, Dec 2010. ISSN 1939-0211. Disponível em: < <Go to ISI>://BIOABS:BACD201100026567 >.

WALDIE, B. Growth mechanism and the dependence of granule size on drop size in fluidized-bed granulation. **Chemical Engineering Science**, v. 46, n. 11, p. 2781-2785, 1991. ISSN 0009-2509. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:A1991GB19400003 >.

WANDREY, C.; BARTKOWIAK, A.; HARDING, S. E. Materials for Encapsulation. In: N.J., Z. e NEDOVIC, V. A. (Ed.). **Encapsulation Technologies for Food Active Ingredients and Food Processing**. Dordrecht: The Netherlands, Springer, 2009. p.31-100.

WEINSTEIN, H. *et al.* **Process for deteting, monitoring changes in property of particulate to produce synthesis gas involves sensing pressure in fluidized bed, processing collected pressure fluctuation data and comparing it over time.** (ESSO), E. R. E. C. WO 00/43118 - A 2000.

WELLS, J. I. **Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances**. New York: John Wiley & Sons, 1988.

WELLWOOD, C. R. L.; COLE, R. A. Relevance of carnosic acid concentrations to the selection of rosemary, *Rosmarinus officinalis* (L.), accessions for optimization of

antioxidant yield. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v. 52, n. 20, p. 6101-6107, 2004.

WEN, C. Y.; YU, U. H. A generalized method for predicting the minimum fluidization velocity. **AIChE Journal**, v. 12, n. 3, p. 610-612, 1996.

WERNER, S. R. L. *et al.* Air-suspension coating in the food industry: Part II - micro-level process approach. **Powder Technology**, v. 171, n. 1, p. 34-45, Jan 2007a. ISSN 0032-5910. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000243737400005 >.

WERNER, S. R. L. *et al.* Air-suspension particle coating in the food industry: Part I - state of the art. **Powder Technology**, v. 171, n. 1, p. 25-33, Jan 2007b. ISSN 0032-5910. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000243737400004 >.

WINKLER, F. **Verfahren zum Herstellen von Wasserglas**. German patent DE 437 970 1922.

WOO, J. O. *et al.* Development of a Controlled Release of Salicylic Acid Loaded Stearic Acid-Oleic Acid Nanoparticles in Cream for Topical Delivery. **Scientific World Journal**, 2014. ISSN 1537-744X. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000330671200001 >.

WURSTER, D. E. Air suspension technique of coating drug particles - a preliminary report. **Journal of the American Pharmaceutical Association**, v. 48, n. 8, p. 451-454, 1959. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:A1959WK61700007 >.

XU, J. A. *et al.* Statistical and frequency analysis of pressure fluctuations in spouted beds. **Powder Technology**, v. 140, n. 1-2, p. 141-154, Feb 16 2004. ISSN 0032-5910. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000220908500018 >.

YAO, L.; BI, H. T.; PARK, A. H. Characterization of electrostatic charges in freely bubbling fluidized beds with dielectric particles. **Journal of Electrostatics**, v. 56, n. 2, p. 183-197, Sep 2002. ISSN 0304-3886. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000177724100005 >.

YATES, J. G. Effects of temperature and pressure on gas-solid fluidization (vol 51, pg 167, 1996). **Chemical Engineering Science**, v. 53, n. 10, p. 1955-1955, May 1998. ISSN 0009-2509. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000074650900014 >.

ZHANG, Y. *et al.* Degradation Study of Carnosic Acid, Carnosol, Rosmarinic Acid, and Rosemary Extract (*Rosmarinus officinalis* L.) Assessed Using HPLC **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v. 60, p. 9305-9314, 2012.

ZILI, Z.; SOUAD, S.; FESSI, H. Preparation and characterization of poly- ϵ -caprolactone nanoparticles containing griseofulvin. **International Journal of Pharmaceutics.**, v. 294, p. 261-267, 2005.

ZUIDAM, N.J. HENRICH, E. Materials for Encapsulation. In: ZUIDAM, N. J. e NEDOVIC, V. A. (Ed.). **Encapsulation Technologies for Food Active Ingredients and Food Processing**. Dordrecht: The Netherlands, Springer, 2009. p.31-100.