UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Desenvolvimento tecnológico de produtos particulados obtidos a partir de *Lippia sidoides* pela técnica de *spray drying* e avaliação das propriedades antifúngicas

Luciana Pinto Fernandes

Ribeirão Preto
2008

Luciana Pinto Fernandes

Desenvolvimento tecnológico de produtos particulados obtidos a partir de *Lippia sidoides* pela técnica de *spray drying* e avaliação das propriedades antifúngicas

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

Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos

Orientador: Prof. Dr. Wanderley Pereira de Oliveira

Ribeirão Preto

2008

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

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca Central do Campus Administrativo de Ribeirão Preto

Fernandes, Luciana Pinto

Desenvolvimento tecnológico de produtos particulados obtidos a partir de *Lippia sidoides* pela técnica de *spray drying* e avaliação das propriedades antifúngicas. Ribeirão Preto, 2008.

138 p. : il. ; 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. *Lippia sidoides*. 2. Óleo essencial. 3. *Spray drying*.
4. encapsulação . 5. Fitoterápico.

RESUMO

FERNANDES, L.P. **Desenvolvimento tecnológico de produtos particulados obtidos a partir de *Lippia sidoides* pela técnica de *spray drying* e avaliação das propriedades antifúngicas.** 2008. 138p. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

A *Lippia sidoides* é planta largamente difundida nas práticas da medicina popular no Brasil, sendo utilizada como anti-séptico de uso tópico, fato justificável pela presença de timol. Como estratégia para a obtenção de novos produtos com atividade antimicrobiana, a partir de fonte vegetal, o presente estudo visou o desenvolvimento tecnológico de extratos secos padronizados e a encapsulação do óleo essencial dessa planta, através da técnica de secagem por atomização (*spray drying*). Para obtenção dos extratos secos padronizados, utilizou-se metodologia capaz de avaliar a qualidade da matéria-prima vegetal, das ações de transformação, dos produtos intermediários e do produto final. A solução extrativa foi obtida a partir das folhas secas e moídas dessa planta, empregando-se o método de extração por maceração dinâmica, avaliando-se alguns fatores que influenciavam sua eficiência. A solução extrativa selecionada foi submetida à secagem por atomização, investigando-se a combinação de adjuvantes tecnológicos sobre o desempenho do equipamento e sobre características físico-químicas do produto obtido. Além disso, avaliou-se a atividade antifúngica *in vitro* dos extratos secos, confirmando-se o efeito antimicrobiano dos mesmos. Para a encapsulação do óleo essencial de *Lippia sidoides*, utilizou-se a técnica de *spray drying* (método físico) e a inclusão molecular com β -ciclodextrina (método químico) com subsequente secagem por *spray drying*. Na microencapsulação por *spray drying* foi utilizado um conteúdo de óleo de 20 e 25% em relação ao material de parede. Como material de parede foram empregadas diferentes proporções de maltodextrina DE 10 e goma-arábica, sendo as emulsões de alimentação atomizadas até à concentração de 60% de sólidos totais. A eficiência da encapsulação foi avaliada através da quantidade específica de óleo essencial encapsulado nas micropartículas, sendo obtido valor máximo de 65%, dependente das condições experimentais empregadas. Observou-se existir teor de sólidos ótimo (50%) e relação entre o aumento da retenção de óleo total e as maiores concentrações de goma-arábica nas emulsões de alimentação, sendo que todas as micropartículas demonstraram atividade antifúngica. A inclusão molecular do óleo essencial, através de sua complexação com moléculas de β -ciclodextrina exibiu eficiência de encapsulação de até 70%. As diferentes proporções de óleo essencial e β -ciclodextrina testadas influenciaram esses resultados, sendo que menores retenções foram observadas quando maiores quantidades de óleo foram adicionadas às suspensões de alimentação. Pelas análises térmicas foi possível demonstrar a mais alta estabilidade térmica dos produtos encapsulados (micropartícula/complexo de inclusão) comparados ao óleo essencial original. Os dados adquiridos durante os estudos de desenvolvimento de produtos secos, a partir de *Lippia sidoides*, indicaram o potencial desses como agentes antimicrobianos naturais para fins medicinais, representando assim, alternativa para o aproveitamento da espécie vegetal pelo setor farmacêutico.

Palavras-chaves: *Lippia sidoides*, óleo essencial, *spray drying*, encapsulação, fitoterápico.

ABSTRACT

FERNANDES, L.P. **Technological development of *Lippia sidoides* powder products by spray drying technique and evaluation of their antifungal activities.** 2008. 138p. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

Lippia sidoides is an aromatic shrub widely used in a folk medicine in Brazil as local antiseptic, justified by thymol presence as the major constituent of its essential oil. As strategy for production of new antifungal herbal products, the present study aimed the technological development of *Lippia sidoides* standardized spray dried extracts as well as the encapsulation of its essential oil by spray drying/ molecular inclusion. In order to obtain the standardized dried extract, process control parameters of manufacturing operations were established and they were continuously tracked to provide reproducibility from batch-to-batch and to assure products' quality. Extraction (maceration) from *Lippia sidoides* leaves was used to produce thymol-containing liquid extracts. Optimal extraction conditions were determined and the selected extractive solution was spray dried. Effect of different carrier ratios on physicochemical and antifungal properties of dried extracts was evaluated. *Lippia sidoides* dried extract showed an important antifungal effect against the tested strains. *Lippia sidoides* essential encapsulation was carried out by spray drying technique (physical method) and molecular inclusion within β -cyclodextrin (chemical method) followed by spray drying of the slurries in order to produce inclusion complex in a powder form. For microencapsulation by spray drying, maltodextrin DE 10 and gum arabic in different were used as carrier. Content of essential oil related to carrier was 20 and 25% in weight and the emulsions were atomized from 30% up to 60% of total solid concentration. Encapsulation efficiency was estimated through determination of the content of essential oil in the microcapsules and a maximum value obtained was 65%, depending on experimental parameters adopted. An optimal solid content of the encapsulating composition (50%) was observed. The increase of gum arabic amount in the infeed emulsion was related to the increase in the total oil retention in the microparticles. Antifungal activities of microparticles were evaluated, evidencing their potential as important antifungal agent. For inclusion complex formation between essential oil and β -cyclodextrin, the encapsulation efficiency was up to 70%. The entrapment ability was influenced by the different essential oil: β -cyclodextrin ratios tested. A decreasing tendency in the total oil content was observed, when the initial amount of added oil was increased. The greater thermal stability of the encapsulated products (microparticles/ inclusion complexes) in comparison to the original oil was confirmed by thermal analysis. The finding acquired during the development of *Lippia sidoides* dried products indicated their potential as natural antimicrobial agent for medicinal propose and provided evidences which support the use of such plant specimen by pharmaceutical industry.

Keywords: *Lippia sidoides*, essential oil, spray drying, encapsulation, phytomedicine.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Lippia aff. sidoides Cham., popularmente conhecida como alecrim pimenta, é arbusto nativo da região do semi-árido do Nordeste brasileiro, amplamente empregada na medicina popular como anti-séptico de uso local em pele e mucosas. O uso popular dessa planta vem sendo respaldado cientificamente através de vários estudos que têm demonstrado a sua potencialidade como agente antimicrobiano natural, alternativamente àqueles fármacos sintéticos (MATOS; OLIVEIRA, 1998; MATOS, 2000; GIRÃO et al., 2003; MONTEIRO et al., 2007).

O efeito terapêutico da *Lippia sidoides* é atribuído principalmente à presença do timol, substância com alto poder antimicrobiano, sendo o componente majoritário do óleo essencial e também encontrado nos extratos hidroalcoólicos. Porém, coexistindo com o timol, são encontradas outras substâncias provenientes do material vegetal, possuindo certa influência benéfica sobre a atividade da planta, constituindo o chamado fitocomplexo (MATOS; OLIVEIRA, 1998; MATOS, 2000).

Devido à complexidade de composição inerente ao material vegetal, os produtos originados de plantas medicinais com fins terapêuticos devem ser obtidos tecnologicamente e caracterizados pela reprodutibilidade lote-a-lote, bem como possuir fundamentação científica e atender os requisitos concernentes à legislação sanitária corrente, sendo as principais exigências incidentes a garantia da qualidade, eficácia e ausência de toxicidade (LIST; SCHMIDT, 1989; BRASIL, 2004, 2005).

Entre os diversos produtos fitoterápicos comercializados, aqueles obtidos na forma seca (em pó) são os preferidos pela indústria fitofarmacêutica devido, principalmente, à maior estabilidade, facilidade de manuseio e de estocagem. Esses podem ser obtidos por diversas técnicas de secagem, dentre as quais se destaca a secagem por atomização (*spray drying*) (OLIVEIRA; BOTT; SOUZA, 2006; SOUZA et al., 2008).

Essa técnica envolve a dispersão de material fluido, na forma de gotas, em uma câmara de secagem, contatando com o ar aquecido e proporcionando rápido processo de evaporação a partir da superfície das mesmas. São obtidos, assim, sólidos particulados com especificações adequadas para diferentes aplicações, podendo-se apresentar na sua forma final ou intermediária de utilização (LIST; SCHMIDT, 1989; MASTERS, 1991).

Pode, ainda, empregar-se tal técnica para a encapsulação de óleos essenciais ou de substâncias voláteis, consistindo no aprisionamento desses no interior de uma matriz formada pelo agente encapsulante (LIST; SCHMIDT, 1989; RÉ, 1998; REINEICCIUS, 2004; VAIDYA; BHOSALE; SINGHAL, 2006; MADENE et al., 2006).

Este trabalho propõe o desenvolvimento e obtenção de produtos na forma particulada, obtidos a partir do óleo essencial e/ou da solução extrativa da espécie vegetal *Lippia sidoides*, usando-se a técnica de *spray drying*, gerando-se extratos secos, no caso da desidratação da solução extrativa e concebendo-se micropartículas/complexos de inclusão, tratando-se da encapsulação do óleo essencial.

A obtenção do agente antimicrobiano natural a partir de solução extrativa otimizada de *Lippia sidoides* apresenta vantagens relacionadas com à homogeneidade de distribuição dos constituintes da preparação e maior estabilidade quando comparada às preparações líquidas tradicionais (infuso, tinturas, extratos líquidos etc.). Além disso, o estabelecimento da seqüência de etapas de transformação e dos fatores que influenciam a eficiência de cada operação envolvida no processamento da *Lippia sidoides*, englobando desde aquisição da matéria-prima vegetal (folhas secas) até a obtenção de extrato seco, permite a sua reprodutibilidade entre os lotes e manutenção da qualidade.

Já a encapsulação por *spray drying* (método físico de encapsulação) do óleo essencial de *Lippia sidoides* apresenta, em relação à forma líquida, vantagens como maior facilidade de manipulação, proteção do óleo essencial em relação à exposição ao oxigênio, luz ou calor,

evitando decomposição e oxidação, bem como maior retenção de substâncias voláteis no produto encapsulado, durante a estocagem, proporcionando maior prazo de validade. Por sua vez, a inclusão molecular do óleo essencial de *Lippia sidoides*, utilizando-se β -ciclodextrina (método químico de encapsulação), pode aumentar sua solubilidade e velocidade de dissolução, aumentando, conseqüentemente, sua biodisponibilidade. É possível ainda reduzir efeitos colaterais, irritação local, além de tornar o óleo mais estável, ou seja, mais resistente à hidrólise, oxidação, volatilização, decomposição por aquecimento etc.

A influência de parâmetros do processo e de formulação sob as características físico-químicas e atividade antifúngica dos produtos originados da solução extrativa/óleo essencial de *Lippia sidoides* foram avaliados de modo a avançar no conhecimento do delineamento racional dos sistemas encapsulados e também nos estudos de desenvolvimento de fitoterápicos obtidos através de *spray drying*, permitindo a seleção de excipientes e condições operacionais que resultem em produto com propriedades físico-químicas adequadas, durante seu processamento e armazenamento.

Os resultados promissores no que se refere ao desenvolvimento de produtos secos, a partir da *Lippia sidoides*, evidenciaram a viabilidade tecnológica desses produtos e seu potencial como agente antimicrobiano natural.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

O desenvolvimento de extratos secos a partir de solução extrativa de *Lippia sidoides* apresentou-se viável do ponto de vista tecnológico. Os extratos secos mostraram retenção de timol variando de 50,15 a 84,20 % (m/m) em relação à solução extrativa que os originaram. Devido à característica de formação de filme da goma arábica, o aumento da sua concentração nos líquidos de alimentação favoreceu a maior retenção de timol nos extratos secos. A umidade residual, diâmetro médio, distribuição granulométrica, morfologia dos extratos secos, bem como o rendimento do processo de secagem sofreram pequena influência das diferentes formulações dos líquidos de alimentação testadas. A solução extrativa e os extratos secos de *Lippia sidoides* apresentaram atividade antifúngica frente às espécies de *Candida* testadas.

A microencapsulação por *spray drying* mostrou-se um processo adequado para a produção de micropartículas de óleo essencial de *Lippia sidoides*, obtendo-se até 64 % de eficiência de encapsulação dependente das condições experimentais empregadas. O teor de sólidos dos líquidos de alimentação influenciou a encapsulação do óleo, verificando-se a existência de teor de sólidos ótimo de 50 % (m/m). O aumento da proporção núcleo: carreador (m/m) nos líquidos de alimentação promoveu a diminuição da eficiência de encapsulação, sendo a melhor retenção obtida para a proporção 4:1 (carreador:óleo) (m/m). Observou-se, ainda, tendência para o aumento da eficiência de encapsulação relacionada ao incremento da goma arábica nos líquidos de alimentação, constatando-se que a melhor retenção de óleo resultou do emprego da proporção 0:1 maltodextrina:goma arábica (m/m). Isso foi atribuído às propriedades emulsificantes e de formação de filmes exibidas pela goma arábica, a qual é considerada como excelente agente encapsulante. A composição dos líquidos de alimentação

(diferentes teores de sólidos, proporções maltodextrina:goma arábica ou núcleo:carreador) promoveu também certo efeito sobre as características físico-químicas das micropartículas (umidade residual, tamanho de partícula, morfologia e teor de timol) e sobre o rendimento do processo de secagem. Todas as micropartículas de óleo essencial de *Lippia sidoides* (obtidas nos experimentos do grupo 2, 3 e 4) exibiram atividade antifúngica contra as cepas testadas, sendo essas mesmo maiores do que as apresentadas pelo cetoconazol (100 µg/mL).

O emprego das técnicas termoanalíticas convencionais (TG, EGD) e acoplada (TG-MS) possibilitou avaliar o comportamento dos diferentes carreadores e seus efeitos de retardamento da liberação do óleo essencial das matrizes em função de aquecimento dinâmico. As curvas TG e EGD mostraram a evaporação completa do óleo essencial puro até 120 °C, sendo verificada apreciável diminuição da sua evaporação quando esse se encontrava na forma de micropartículas. As curvas TG-MS foram conclusivas para demonstrar a mais alta estabilidade térmica das micropartículas comparadas ao óleo essencial original, sendo que o aumento da quantidade de goma arábica no líquido de alimentação promoveu o deslocamento da decomposição das micropartículas para temperaturas mais altas. Constatou-se também que as diferentes composições de carreadores do líquido de alimentação puderam afetar o modo de liberação do óleo essencial a partir das matrizes submetidas a aquecimento. Assim, quando empregada somente a goma arábica, o óleo foi liberado rapidamente, sendo que sua liberação se deu de maneira gradual, quando foram utilizadas as misturas de carreadores.

O método de suspensão para a obtenção de complexo de inclusão em fase aquosa e a secagem por atomização para sua consecução na forma de sólida mostrou-se adequado para a encapsulação do óleo essencial de *Lippia sidoides*, exibindo eficiência de encapsulação de até 65 %. Foi observada correlação entre a proporção de óleo essencial:β-CD das suspensões de

alimentação e a retenção de óleo total nos pós, resultando em proporção ótima de 1:10 (óleo essencial:β-CD) (m/m). Os perfis térmicos dos complexos, obtidos a partir das várias proporções óleo essencial:β-CD, foram ligeiramente divergentes uns dos outros. Com relação à quantidade de óleo liberada, a amostra CI-A mostrou-se mais estável. No entanto, o efeito de retardamento da liberação do óleo encapsulado foi muito similar para todas as amostras. A técnica acoplada TG-MS comprovou definitivamente a formação do complexo de inclusão e a melhoria da estabilidade térmica do óleo incluído.

Os dados adquiridos durante os estudos de desenvolvimento dos produtos secos por *spray drying*, a partir da espécie vegetal *Lippia sidoides*, indicaram o potencial desses produtos como agente antimicrobiano natural, possuindo aplicações nas mais variadas indústrias seja a farmacêutica, cosmética e/ou alimentícia, podendo ser utilizado como matéria-prima para o desenvolvimento de vários produtos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS

- ADAMIEC, J.; KALEMBA, D. Analysis of microencapsulation ability of essential oil during spray drying. **Drying Technology**, v. 24, p. 1127-1132, 2006.
- ADAMS, R. P. **Identification of essential oil components by gas chromatography/Quadrupole mass spectroscopy**. Carol Stream, IL: Allured Publishing, 2001.
- ANANDARAMAN, S.; REINECCIUS, G. A. Stability of encapsulated orange peel oil. **Food Technology**, v. 40, n. 11, p. 88-93, 1986.
- AMERI, M.; MAA, Y. Spray drying of biopharmaceutical: stabilities and process considerations. **Drying Technology**, v. 24, p. 763-768, 2006.
- APINTANAPONG, S.; NOOMHORM, A. The use of spray-drying to microencapsulate 2-acetyl-1-pyrroline, a major component of aromatic rice. **International Journal of Food Science and Technology**, v. 38, p. 95-102, 2003.
- BANGS, W. M.; REINECCIUS, G. A. The influence of dryer infeed matrices on the retention of volatile flavor compounds during spray drying. **Journal of Food Science**, v. 47, n.1, p. 247, 1982.
- BEKERS, O.; UIJENDAAL, E. V.; BEIJNEN, A.; UNDEBERG, W. J. M. Cyclodextrin in the pharmaceutical field. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 17, n. 11, p. 1503-1549, 1991.
- BERTOLINI, A. C.; IANI, A. C.; GROSSO, C. R. F. Stability of monoterpenes encapsulated in gum arabic by spray-drying. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, p. 780-785, 2001.
- BEZERRA, P.; FERNANDES, A. G.; CRAVEIRO, A. A.; ANDRADE, C. H. S.; MATOS, F. J. A.; ALENCAR, J. W.; MACHADO, M. I. L.; VIANA, G. S. B.; MATOS, F. F.; ROUQUAYROL, M. Z. Composição química e atividade biológica de óleos essenciais do gênero *Lippia* nativas do nordeste. **Ciência e Cultura**, v. 33, p. 1-14, 1981.
- BHANDARI, B. R.; DUMOULIN, E. D; RICHARD, H. M. J; NOLEAU, I.; LEBERT, A. M. Flavor encapsulation by spray drying: application to citral and linalyl acetate. **Journal of Food Science**, v. 57, n. 1, 1992.

BHANDARI, B. R.; D'ARCY, B. R.; THI BICH, L. L. Lemon oil to β -cyclodextrin ratio effect on the inclusion efficiency of β -cyclodextrin and retention of oil volatiles in the complex. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 46, p. 1494-1499, 1998.

BHANDARI, B. R.; D'ARCY, B. R.; PADUKKA, I. Encapsulation of lemon oil by paste method using β -cyclodextrin: encapsulation efficiency and profile of oil volatiles. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 47, p. 5194-5197, 1999.

BOHME, R.; HARTKE, K. **Deutsches Arzneibuch-8**: Ausgabe 1978. Kommentar. Stuttgart: Wissenschaftliche, 1981. p. 15-16.

BOTELHO, M. A.; NOGUEIRA, N. A. P.; BASTOS, G. M.; FONSECA, S. G. C.; LEMOS, T. L. G.; MATOS, F. J. A.; MONTENEGROS, D.; HEUKELBACHS, J.; RAO, V. S.; BRITO, G. A. C. Antimicrobial activity of the essential oil from *Lippia sidoides*, carvacrol and thymol against oral pathogens. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, p. 349-356, 2007.

BRASIL. Resolução RDC nº 48, de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos de fitoterápicos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 16 mar. 2004.

BRASIL. Resolução RE nº 1, 29 de julho de 2005. Determina a publicação do Guia para a realização de estudos de estabilidade. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 29 jun. 2005.

BRITO, A. R. M. S.; NUNES, D. S. Ethnopharmacology and sustainable development of new plant-derived drugs. **Natural Products Research in Brazil**, v. 49, n. (5/6), p. 402-408, 1997.

BROADHEAD, J.; ROVAN, S. K. E.; RHODES, C. T. The spray-drying of pharmaceuticals. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 18, n. 11-12, p. 1169-1206, 1992.

BUFFO, R.; REINNECCIUS, G. Optimization of gum acacia. Modified starch/maltodextrin blends for spray drying of flavors. **Perfumer & Flavourist**, v. 25, p. 37-51, 2000.

BUFFO, R. A.; PROBST, K.; ZEHENBAUER, G.; LUO, Z.; REINECCIUS, G. A. Effects of agglomeration on the properties of spray-dried encapsulated flavours. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 17, p. 292-299, 2002.

CAMURÇA-VASCONCELOS, A. L. F.; BEVILAQUA, C. M. L.; MORAIS, S. M.; MACIEL, M. V.; COSTA, C. T. C.; MACEDO, I. T. F.; OLIVEIRA, L. M. B.; BRAGA, R. R.; SILVA, R. A.; VIEIRA, L. S.; NAVARRO, A. M. C. Anthelmintic activity of *Lippia sidoides* essential oil on sheep gastrointestinal nematodes. **Veterinary Parasitology**, v. 154, p. 167-170, 2008.

CARVALHO, A. F. U.; MELO, V. M. M.; CRAVEIRO, A. F.; MACHADO, M. I. L.; BANTIM, M. B.; RABELO, E. R. Larvicidal activity of the essential oil from *Lippia sidoides* Cham. against *Aedes aegypti* Linn. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 98, n. 4, p. 569-571, 2003.

COSTA, S. M.; LEMOS, T. L.; PESSOA, O. D.; PESSOA, C.; MONTENEGRO, R. C.; BRAZ-FILHO, R. Chemical constituents from *Lippia sidoides* and cytotoxic activity. **Journal of Natural Products**, v. 64, p. 792-795, 2001.

COSTA, S. M. O. **Contribuição ao conhecimento químico de plantas do nordeste brasileiro: *Lippia sidoides* Cham.** 2001. 205f. Tese (Doutorado em Química Orgânica) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2001.

COUMAS, W. J.; KERKHOF, P.; BRUIN, S. Theoretical and practical aspects of aroma retention in spray drying and freeze drying. **Drying Technology**, v. 12, n. 1-2, p. 99-149, 1994.

CRAVEIRO, A. A.; ALENCAR, F. W.; MATOS, F. J. A.; ANDRADE, C. H. S.; MACHADO, M. I. L. Essential oil from brazilian Verbenaceae - genus *Lippia*. **Journal of Natural Products**, v. 44, n. 5, p. 598-601, 1981.

DE PAULA, I. C.; ORTEGD, G. G.; BASSANI, V. L.; PETROVICK, P. R. Development of ointment formulations prepared with *Achyrocline satureoides* spray-dried extracts. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 24, n. 3, p. 235-241, 1998.

DESAI, K. G. H.; PARK, H. J. Recent developments in microencapsulation of food ingredients. **Drying Technology**, v. 23, p. 1361-1394, 2005.

DESOBRY, S.; NETTO, F. M.; LABUZA, T. P. Comparison of spray-drying, drum-drying and freeze drying for β -carotene encapsulation and preservation. **Journal of Food Science**, v. 62, p. 1158-1162, 1997.

DERRINGER, G.; SUICH, R. Simultaneous optimization of several response variables. **Journal of Quality Technology**, v. 12, n. 4, 1980.

DUCHÊNE, D. **Cyclodextrins and their industrial uses**. Paris: Editions de Santé, 1987.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. São Paulo: Ateneu, 1988.

FERNANDES, L. P.; ÉHEN, Zs; MOURA, T. F.; NOVÁK, C.; SZTATISZ, J. Characterization of *Lippia sidoides* oil extract- β -cyclodextrin complexes using combined

thermoanalytical techniques. **Journal Thermal Analysis Calorimetry**, v. 78, p. 557-573, 2004.

FILKOVÁ, I.; MUJUNDAR, A. S. **Industrial spray drying systems**. In: handbook of industrial drying. 2. ed. New York: Marcel Dekker, 1995.

FONTENELLE, R. O. S.; MORAIS, S. M.; BRITO, E. H. S.; KERNTOPF, M. R.; BRILHANTE, R. S. N.; CORDEIRO, R. A.; TOMÉ, A. R.; QUEIROZ, M. G. R.; NASCIMENTO, N. R. F.; SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. Chemical composition, toxicological aspects and antifungal activity of essential oil from *Lippia sidoides* Cham. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 59, n. 5, p. 934-940, 2007.

FUNCHS, M.; TURCHIULI, M.; BOHIN, M.; CUVELIER, M. E.; ORDONNAUD, C.; PEYRAT-MAILLARD, M. N.; DUMOULIN, E. Encapsulation of oil in powder using spray drying and fluidized bed agglomeration. **Journal of Food Engineering**, v. 75, p. 27-35, 2006.

GHARSALLAOUI, A.; ROUDAUT, G.; CHAMBIN, O.; VOILLEY, A.; SAUREL, R. Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients : an overview. **Food Research International**, v. 40, p. 1107-1121, 2007.

GIBBS, B. F.; KERMASHA, S.; ALLI, I.; MULLIGAN, C. N. Encapsulation in food industry: a review. **International Journal of Food Science and Nutrition**, v. 50, p. 213-224, 1999.

GIRÃO, V. C. C.; NUNES-PINHEIRO, D. C. S.; MORAIS, S. M.; SEQUEIRA, J. L.; GIOSO, M. A. A clinical trial of the effect of a mouth-rinse prepared with *Lippia sidoides* Cham essential oil in dogs with mild gingival disease. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 59, p. 95-102, 2003.

GOUIN, S. Microencapsulation: industrial appraisal of existing technologies and trends. **Trends in Food Science and Technology**, v. 15, p. 330-347, 2004.

GOULA, A. M.; ADAMOPOULOS, K. G. Spray drying performance of a laboratory spray dryer for tomato powder preparation. **Drying Technology**, v. 21, n.7, p. 1273-1289, 2003.

HARTKE, K.; MUTSCHLER, E. **Deutscher Arzneibuch-9**: Ausgabe 1986. kommentar. Stuttgart: Wissenschaftliche, 1987, p. 305-306.

HECHT, J. P.; KING, C. J. Spray drying: influence of developing drop morphology on drying rates and retention of volatile solubstances.1.Single-drop experiments. **Industrial Engineering Chemistry Research**, v. 39, p. 1756-1765, 2000a.

HECHT, J. P.; KING, C. J. Spray drying: influence of developing drop morphology on drying rates and retention of volatile substances. 2. Modeling. **Industrial Engineering Chemistry Research**, v. 39, p. 1766-1774, 2000b.

KANAKDANDE, D.; BHOSALE, R.; SINGHAL, R. S. Stability of cumim oleoresin microencapsulated in different combination of gum Arabic, maltodextrin and modified starch. **Carbohydrate Polymers**, v. 67, p. 536-541, 2007.

KENYON, M. M. Modified starch, maltodextrin and corn syrup solids as wall materials for food encapsulation. In: Risch, S. J.; Reineccius G. A. **Encapsulation and controlled release of food ingredients**. Washington: American Chemical Society, 1995. p. 42-50. (ACS Symposium Series 590).

KING, C. J. Spray drying: retention of volatile compounds revisited. **Drying Technology**, v. 13, n. 5-7, p. 1221-1240, 1995.

KRISHNAN, S.; KSHIRSAGAR, A. C.; SINGHAL, R. S. The use of gum Arabic and modified starch in the microencapsulation of food flavoring agent. **Carbohydrate Polymers**, v. 62, p. 309-315, 2005.

LACOSTE, E.; CHAUMONT, J. P.; MANDLIN, D.; PLUMEL, M. M.; MATOS, F. J. A. Les propriétés antiseptiques de l'huile essentielle de *Lippia sidoides* Cham: application à la microflore cutanée. **Ann.Pharmaceutiques Françaises**, v. 54, n. 5, p. 228-230, 1996.

LAHLOU, M. Methods to study the phytochemistry and bioactivity of essential oils. **Phytotherapy Research**, v. 18, p. 435-448, 2004.

LEAL, L. K. A. M.; OLIVEIRA, V. M.; ARARUNA, S. M.; MIRANDA, M. C. C.; OLIVEIRA, F. M. A. Análise de timol por CLAE na tintura de *Lippia sidoides* Cham. (alecrim-pimenta) produzida em diferentes estágios de desenvolvimento da planta. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 13, p. 11-14, 2003.

LEMO, T. L. G.; MATOS, F. J. A.; ALENCAR, J. W.; CRAVEIRO, A. A. Antimicrobial activity of essential oils of brazilian plants. **Phytotherapy Research**, v. 4, n.2, p. 82-84, 1990.

LEMO, T. L. G.; COSTA, S. M. O.; PESSOA, O. D. L.; BRAZ-FILHO, R. Total assignment of ^1H and ^{13}C NMR spectra of tectol and tecomaquinone I. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 37, p. 908-911, 1999.

LIST, P. H.; SCHMIDT, P. C. **Phytopharmaceutical technology**. Boca Raton: CRC, 1989.

LIU, X-D; FURUTA, T.; YOSHII, H.; LINKO, P.; COUMANS, W.J. Cyclodextrin encapsulation to prevent the loss of l- menthol and its retention during drying. **Bioscience Biotechnology Biochemistry**, v. 64, n. 8, p.1608-1613, 2000.

LORENZI, H; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2002.

LOZA-TAVERA, H. Monoterpenes in essential oils: biosyntheses and properties. **Advances in Experimental Medicines and Biology**, v. 464, p. 49-59, 1999.

MACAMBIRA, L. M. A.; ANDRADE, C. H. S.; MATOS, F. J. A; CRAVEIRO, A. A. Naphthoquinoids from *Lippia sidoides*. **Journal of Natural Products**, v. 49, n. 2, p. 310-312, 1986.

MADENE, A.; JACQUOT, M.; SCHER, J.; DESOBRY, S. Flavour encapsulation and controlled release – a review. **International Journal of Food Science and Technology**, v. 41, p. 1-21, 2006.

MARTIN DEL VALLE, E. M. Cyclodextrin and their uses: a review. **Process Biochemistry**, v. 39, p. 1033-1046, 2004.

MARTINS, A. P.; CRAVEIRO, A. A.; MACHADO, M. I. L.; RAFFIN, F. N.; MOURA, T. F.; NOVÁK, C. S; ÉHEN, Z. S. Preparation and characterization of an inclusion complex between *mentha x villosa* Hudson oil and β -cyclodextrin. **Journal of Thermal Analysis Calorimetry**, v. 88, n.2, p. 363-371, 2007.

MASTERS, K. **Spray drying handbook**. New York: Longman, 1991.

MATOS, F. F. **Efeitos farmacológicos de *Lippia aff sidoides* Cham.** 1980. 85f. Dissertação (Mestrado em farmacologia) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 1980.

MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais: guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no nordeste do Brasil**. 2. ed. Fortaleza: Imprensa Universitária/ UFC, 2000.

MATOS, F. J. A. **Farmácias vivas: sistema de utilização de plantas medicinais brasileiras projetado para pequenas comunidade**. Fortaleza: Imprensa Universitária/ UFC, 2002.

MATOS, F. J. A.; OLIVEIRA, F. *Lippia sidoides* Cham.- farmacognosia, química e farmacologia. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 70, n. 3/4, p. 84-87, 1998.

MONTGOMERY, D. C. **Disenõ y análisis de experimentos**. México: Iberoamericana, 1991.

MONTEIRO, M. V. B.; LEITE, A. K. R. D. M.; BERTINI, L. M.; MORAIS, S. M. D.; NUNES-PINHEIRO, D. C. S. Topical anti-inflammatory, gastroprotective and antioxidant effects of the essential oil of *Lippia sidoides* Cham. Leaves. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 111, n. 2, p. 378-382, 2007.

NASCIMENTO, A. M.; SALVADOR, M. J.; CANDIDO, R. C.; ALBURQUEQUE, S.; OLIVEIRA, D. C. R. Trypanocidal and antifungal activities of p-hydroxyacetophenone derivatives from *Calea uniflora* (Heliantheae, Asteraceae). **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 56, p. 663-669, 2004.

NOBRE, C. P.; RAFFIN, F. N.; MOURA, T. F. Standardization of extracts from *Momordica charantia* L (Cucurbitaceae) by total flavonoids content determination. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, v. 24, n. 4, p. 522-526, 2005.

NUNES, R. S. **Desenvolvimento galênico de produtos de uso odontológico (creme dental e enxaguatório bucal) a base de *Lippia sidoides* Cham. Verbenaceae- alecrim-pimenta**. 1999. 121f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 1999.

NUNES, R. S.; XAVIER, H. S.; ROLIM, P. J.; SANTANA, D. P.; ALBUQUERQUE, U. P. Padronização botânica de *Lippia sidoides* Cham. (Verbenaceae). **Acta Farmacêutica Bonaerense**, v. 19, n. 2, p. 115-118, 2000.

NUNES, R. S.; LIRA, A. M.; XIMENES, E.; SILVA, J. A.; SANTANA, D. P. Caracterização da *Lippia sidoides* Cham (verbenaceae) como matéria-prima vegetal para uso em produtos farmacêuticos. **Scientia Plena**, v. 1, n. 7, p. 182-184, 2005.

OLIVEIRA, F. P.; LIMA, E. O.; SIQUEIRA-JÚNIOR, J. P.; SOUZA, E. L.; SANTOS, B. H. C.; BARRETO, H. M. Effectiveness of *Lippia sidoides* Cham (Verbenaceae) essential oil in inhibiting the growth of staphylococcus aureus strains isolated from clinical material. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 4, p. 510-516, 2006.

OLIVEIRA, W. P.; BOTT, R. F.; SOUZA, C. R. F. Manufacture of standardized dried extracts from medicinal Brazilian plants. **Drying Technology**, v. 24, p. 523-533, 2006.

PADUKKA, I.; BHANDARI, B.; D'ARCY, B. Evaluation of various extraction methods of encapsulated oil from β -cyclodextrin-lemon oil complex powder. **Journal of Food composition and Analysis**, v. 13, p. 59-70, 2000.

PAGINGTON, J. S. β -cyclodextrin and its uses in the flavour industry. In: BIRCH, G. G.; LINDLY, M. G. **Developments in food flavours**. London: New Yorkp, 1986. p. 131-150.

PASCUAL, M. E.; SLOWING, K.; CARRETERO, E.; SÁNCHEZ A. D. M; VILLAR, A. *Lippia*: tradicional uses, chemistry and pharmacology: a review. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 76, p. 201-214, 2001.

RÉ, M. I. Microencapsulation by spray drying. **Drying Technology**, v. 16, n. 6, p. 1195-1236, 1998.

RÉ, M. I. Formulating drug delivery systems by spray drying. **Drying Technology**, v. 24, p. 433-446, 2006.

REINECCIUS, G. A. Carbohydrates for flavor encapsulation. **Food Technology**, v. 45, p. 144-147, 1991.

REINECCIUS, G. A. The spray drying of food flavors. **Drying Technology**, v. 22, n. 6, p. 1289-1324, 2004.

ROSENBERG, M.; KOLPELMAN, I. J; TALMON, Y. Factors affecting retention in spray-drying microencapsulation of volatile material. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v. 38, p. 1288-1294, 1990.

ROUQUAYROL, M. Z.; FONTELES, M. C; ALENCAR, J. E; MATOS, F. J. A.; CRAVEIRO, A. A. Atividade moluscicida de óleos essenciais de plantas do Nordeste. **Revista Brasileira de Pesquisas Médica e Biológica**, v. 13, n. 3-4, p. 135-143, 1980.

SANKARIKUTTY, B.; SREEKUMAR, M. M.; NARAYANAN, C. S. MATHEW, A. G. Studies on microencapsulation of cardamom oil by spray drying technique. **Journal of Food Science and Technology**, v. 25, n. 6, p. 352-356, 1988.

SANTOS, M. R. A.; INNECCO, R. Adubação e altura de corte da erva-cidreira brasileira. **Horticultura Brasileira**, v. 22, n. 2, p. 182-185, 2004.

SHAHIDI, F.; HAN, X. Q. Encapsulation of food ingredients. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 33, p. 501-547, 1993.

SHAIKH, J.; BHOSALE, R.; SINGHAL, R. Microencapsulation of black pepper oleoresin. **Food Chemistry**, v. 94, p. 105-110, 2006.

SHARMA, D. K.; TIWARI, B. D. Microencapsulation using spray-drying. **Indian Food Industry**, v. 20, p. 48-51, 2001.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 4. ed., Porto alegre: Ed. da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2001.

SONAGLIO, D.; FARIAS, M. R.; DIEHI, E. E.; SIMÕES, C. M. O. Fitoterápicos: um recurso terapeutico. **Revista Ciência e Saúde**, v. 11, n. 2, p. 147-149, 1992.

SOOTTITANTAWAT, A.; TAKAYAMA, K.; OKAMURA, K.; MURANAKA, D.; YOSHII, H.; FURUTA, T; OHKAWARA, M.; LINKO, P. Microencapsulation of l-menthol by spray drying and its release characteristics. **Innovative Food Science and Emerging Technologies**, v. 6, p. 163-170, 2005.

SOUSA, M. P.; MATOS, M. E. O.; MATOS, F. J. A.; MACHADO, M. I. L.; CRAVEIRO, A. A. **Constituintes químicos ativos de plantas medicinais brasileiras**. Fortaleza: Imprensa Universitária/ UFC, 1991. p. 133-139.

SOUZA, C. R. F.; SCHIAVETTO, I. A.; THOMAZINI, F. C. F.; OLIVEIRA, W. P. Processing of rosmarinus officinalis linne extract on spray and spouted bed dryers. **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, v. 25, n. 1, p. 59-69, 2008.

SZEJTLI, J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. **Chemistry Review**, v. 98, p. 1743-1753, 1998.

TERBLANCHÉ, F.C.; KORNELIUS G. Essential oil constituents of the genus *Lippia* (Verbenaceae): A literature review. **Journal of Essential Oil Research**, v. 8, p. 471-485, 1996.

TARI, T. A.; SINGHAL, R. S. Starch based spherical aggregates: reconfirmation of the role of amylase on the stability of a model flavouring compound, vanillin. **Carbohydrates polymers**, v. 50, p. 272-282, 2002.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. 22nd ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 1990.

THEVENET, F. Acacia gum: Natural encapsulation agent for food ingredients. In: RISCH, S. J.; REINECCIUS G. A. **Encapsulation and controlled release of food ingredients**. Washington: American Chemical Society, 1995. p. 51-59. (ACS Symposium Series 590).

TOLEDO, A. C. O; HIRATA, L. L.; BUFFON, M. C. M.; MIGUEL, M. D.; MIGUEL, O. G. Fitoterápicos: uma abordagem farmacotécnica. **Revista Lecta Brangança Paulista**, v. 21, n. 1/2, p. 7-13, 2003.

VAIDYA, S.; BHOSALE, R.; SINGHAL, R.S.; Microencapsulation of cinnamon oleoresin by spray drying using different wall materials. **Drying Technology**, v. 24, p. 983-992, 2006.

VENTURINI, C.C.; NICOLINI, J.; MACHADO, C.; MACHADO, V. G. Propriedades e aplicações recentes das ciclodextrinas. **Química Nova**, v. 31, n. 2. p. 360-368, 2008.

VOIGT, R.; BORNSCHEIN, M. **Tratado de tecnologia farmacêutica**. Zaragoza: Acribia, 1982.

WENDEL, S.; ÇELIK, M. Uma visão geral sobre o uso da tecnologia de spray-drying. **Pharmaceutical Technology**, p. 31-45, 1998.

WILLIAMS, P. A.; PHILLIPS, G. O. Gum arabic. In: PHILLIPS, G. O.; WILLIAMS, P. A. **Handbook of hydrocolloids**. Cambridge: Woodhead Publishing Limited, 2000. p. 155-168.

WOUESSIDJEWE, D.; DUCHÊNE, D. Ciclodextrinas: realidade e possibilidades. **Caderno de Farmácia**, v. 10, n. 1, p.7-13, 1994.

YOSHII, H.; SOOTTITANTAWAT, A.; LIU, X. D; ATARASHI, T.; FURUTA, T.; AISHIMA, S.; OHGAWARA, M; LINKO, P. Flavor release from spray-dried maltodextrin/gum arabic or soy matrices as a function of storage relative humidity. **Innovative Food Science and Emerging Technologies**, v. 2, p. 55-61, 2001.