

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Influência do processo de obtenção, das condições de armazenamento e das propriedades físico-químicas sobre a estabilidade de extratos secos padronizados de plantas medicinais

Rubiana Ferreira Bott

Ribeirão Preto
2008

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Influência do processo de obtenção, das condições de armazenamento e das propriedades físico-químicas sobre a estabilidade de extratos secos padronizados de plantas medicinais

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

Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos

Orientada: Rubiana Ferreira Bott

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, - O AUTOR.”

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca Central do Campus Administrativo de Ribeirão Preto

Bott, Rubiana Ferreira

Influência do processo de obtenção, das condições de armazenamento e das propriedades físico-químicas sobre a estabilidade de extratos secos padronizados de plantas medicinais. Ribeirão Preto, 2008. 181p. : il. ; 30cm

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

Orientador: Oliveira, Wanderley Pereira

1. teste de estabilidade. 2. extrato seco. 3. spray-dryer. 4. leito de jorro. 5. *Bauhinia forficata*. 6. *Maytenus ilicifolia*. 7. *Passiflora alata*. 8. planta medicinal

Trabalho realizado no Departamento de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Laboratório de Processos Farmacêuticos

Apoio Financeiro
FAPESP e CAPES

RESUMO

BOTT, R.F. **Influência do processo de obtenção, das condições de armazenamento e das propriedades físico-químicas sobre a estabilidade de extratos secos padronizados de plantas medicinais.** 2008. 181f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

O interesse mundial por produtos derivados de plantas medicinais cresceu vertiginosamente nos últimos anos. Produtos derivados de plantas medicinais são misturas multicomponentes e sua eficácia pode estar associada a mais de um composto tornando o seu controle da qualidade tarefa árdua. Apesar de grandes investimentos em pesquisa terem sido feitos para a comprovação da eficácia e segurança dos medicamentos derivados de plantas medicinais, poucos são os trabalhos científicos que dizem respeito à manutenção da qualidade desses produtos. Extratos secos de plantas medicinais possuem efeito farmacológico devido à presença de substâncias ativas que estão sujeitas a reações de degradação. A velocidade dessas reações pode ser prevista através do estudo de estabilidade que envolve o armazenamento dos extratos em diversas condições (diferentes temperatura e umidade relativa do ar). Por esse motivo, o objetivo dessa tese foi o estudo da influência do processo de obtenção, das condições de armazenamento e das propriedades físico-químicas sobre a estabilidade de extratos secos padronizados de plantas medicinais. Visando o entendimento dos fatores que afetam a estabilidade de produtos naturais, os extratos foram caracterizados em relação à composição (presença de açúcares redutores, proteínas, lipídeos, carboidratos de alta e baixa massa molecular, acidez titulável), análise térmica, determinação de isotermas de adsorção (ou absorção), espectroscopia de Infravermelho e difração de raios-X. Após caracterização, os extratos secos foram armazenados em câmara climática visando avaliar a variação das propriedades físicas e químicas em função do período e condições de armazenamento. Para um entendimento mais amplo dos fatores que proporcionam maiores influências na estabilidade de produtos derivados de plantas medicinais, extratos secos foram obtidos a partir de três plantas medicinais amplamente utilizadas na medicina popular brasileira: *Bauhinia forficata* (hipoglicemiante), *Maytenus ilicifolia* (anti-úlcera gástrica) e *Passiflora alata* (sedativo e ansiolítico). Os extratos secos foram obtidos a partir de dois distintos processos de secagem o *spray-drying* (secagem por nebulização) e o processo leito de jorro. Os resultados obtidos indicam que todos os extratos secos analisados apresentaram algum tipo de alteração dos padrões de qualidade inicialmente observados. O que não foi possível mostrar é o quanto essas perdas poderiam influenciar na atividade biológica desses produtos. Por se tratar de uma mistura multicomponente é pouco provável que se estabeleçam técnicas que possam assegurar que todos esses componentes sejam mantidos durante todo o período de armazenamento. Porém, fenômenos importantes para a atividade farmacológica como a cristalização das substâncias, (demonstrada através dos espectros de raios-X), ou a degradação de marcadores (CLAE e espectrofotometria) puderam ser monitorados e previstos.

Palavras-chave: Teste de estabilidade, extrato seco, *spray-dryer*, leito de jorro, *Bauhinia forficata*, *Maytenus ilicifolia*, *Passiflora alata*, planta medicinal.

ABSTRACT

BOTT, R.F. Influence of the production process, storage conditions and physical and chemical properties on the stability of standardized dried extracts of medicinal plants. 2008. 181f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

Nowadays, the global interest for herbal drugs has increased significantly. Herbal medicinal products are a complex mixture of substances and their efficacy might be associated with one or more compounds. For this reason, the quality control of herbal products is a challenging task. In spite of a great increase in researches concerning the pharmacological and toxicological aspects of herbal drugs, there is a lack of scientific works related to the quality maintenance of these products. Among all the herbal medicinal products the standardized dried extracts are gaining more interest as a way of controlling dosage and increasing safety of the phytopharmaceuticals. Herbal dried extracts are effective due to the presence of active substances, and these substances may degrade. The rate of degradation can be measured through stability testing what is done through the storage of the product in different storage conditions (temperature and relative humidity). For this reason, the aim of this thesis was the study of the influence of the obtainment process, storage conditions and physical and chemical properties in the standardized dried extracts stability. For the understanding of the factors which affects the stability of the natural products, the extracts were characterized in relation to their composition (reducing sugars, proteins, lipids, low and high molecular weight carbohydrates, and titrable acidity), the calorimetric profile, determination of sorption isotherms, near infrared spectroscopy and X-ray diffraction analysis. Furthermore, the dried extracts were stored in a climatic chamber for the evaluation of the physical and chemical properties variations in relation to the time and storage conditions. Herbal dried extracts obtained from three plant species commonly used in Brazil were used in this study: *Bauhinia forficata* (hypoglycemic), *Maytenus ilicifolia* (antiulcerogenic) and *Passiflora alata* (sedative and anxiolytic). The dried extracts were produced through two different drying processes the spray drying and the spouted bed drying. In conclusion, the results obtained showed that all the studied extracts presented some deviation of the initial standards owing to its great sensibility to the environmental conditions. However, it was not possible to show how this loss would affect the effectiveness of these products. Moreover, for being such a complex mixture of components it is almost impossible the establishment of techniques that will assure that all this components will remain unchanged during the storage period. Nevertheless, some important factors for the pharmacological activity of substances as the crystallization (X-ray diffraction) or the degradation of the chemical markers (high performance liquid chromatography and spectrophotometry) can be evaluate and previewed.

Keywords: Stability testing, dried extract, spray dryer, spouted bed dryer, *Bauhinia forficata*, *Maytenus ilicifolia*, *Passiflora alata* and herbal drug.

1 Introdução

Produtos fitoterápicos são produtos ou preparações derivadas de plantas com benefícios terapêuticos ou outros benefícios relacionados à saúde humana, os quais podem conter ingredientes processados ou não, originados de uma ou mais espécies vegetais (EMEA, 2006).

Baseado nas resoluções do EMEA e da OMS as plantas ou suas preparações devem ser consideradas como o ingrediente ativo na sua totalidade. É evidente a partir dessa definição e do fato de fitoterápicos serem misturas complexas de substâncias que grandes esforços devam ser feitos para que seja garantida a qualidade desse tipo de medicamento (BUSSE, 2000).

Por muitos séculos a população mundial se utilizou exclusivamente de plantas medicinais como agente terapêutico. Atualmente, apesar do desenvolvimento exponencial da química farmacêutica sintética, incluindo a química combinatória e a fermentação microbiana, 25 % dos medicamentos prescritos em países industrializados são de origem vegetal. Essa porcentagem pode chegar a mais de 50 % se os medicamentos de venda livre (OTC) forem considerados. De fato, estima-se que os produtos naturais são utilizados para o desenvolvimento de pelo menos 44 % de todos os novos fármacos. Na última década o interesse pelos produtos naturais foi renovado, e a indústria farmacêutica tem considerado seriamente o emprego de produtos naturais para o desenvolvimento de novos medicamentos (HOSTETTMANN, WOLFENDER e TERREAUX, 2001).

O enorme crescimento do interesse mundial pelos produtos naturais pode ser explicado, entre outros fatores, pelas atuais pesquisas científicas que comprovam a eficácia e a segurança desses produtos. Estima-se que o mercado mundial de derivados de plantas medicinais gire em torno de US\$ 22.000.000.000,00 anuais (YUNES, PEDROSA e CECHINEL FILHO, 2001). Outro fator importante para que ocorresse essa retomada é a própria natureza da indústria farmacêutica baseada em tecnologia e crescimento rápido e também devido às pressões estatais para o controle do preço dos medicamentos (BÔAS e GADELHA, 2007).

Entretanto no Brasil, apesar das plantas medicinais brasileiras terem sido documentadas desde o século passado e resultados de pesquisas científicas terem sido publicados em reuniões científicas anuais da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência desde 1949, o interesse atual da indústria farmacêutica Brasileira na pesquisa e desenvolvimento de plantas medicinais ainda é relativamente pequeno. A maioria das pesquisas realizadas sobre o assunto tem sido financiada por agências governamentais tais

como o CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), FINEP (Financiadora de Estudos e Projetos), FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), entre outras (BRITO e BRITO, 1993).

O desenvolvimento de projetos de pesquisas interdisciplinares é uma prática rara. Investigações etnobotânicas estão restritas a apenas alguns locais e não fazem jus à complexidade da cultura brasileira. Para evitar estudos repetidos o desenvolvimento de uma base de dados da pesquisa brasileira de plantas medicinais tem sido patrocinado. A análise dessa base de dados mostra que menos de 10 % dos extratos biologicamente ativos foram investigados. Por outro lado o isolamento de novos compostos de plantas sem a avaliação de sua atividade farmacológica é uma prática comum no Brasil (BRITO e BRITO, 1993).

Atualmente as plantas medicinais, na indústria farmacêutica, são empregadas como matéria-prima para a extração de princípios ativos ou precursores e, principalmente, para a produção de tinturas, xaropes, chás, extratos fluidos e secos. Elas são muito cogitadas por profissionais da saúde e por órgãos governamentais como um recurso terapêutico. Porém, para que possam ser amplamente utilizadas, os compostos vegetais devem estar em formas padronizadas, com a caracterização qualitativa e quantitativa dos seus princípios ativos, fornecendo os requisitos de qualidade, efetividade e segurança exigidos em uma preparação farmacêutica moderna o que, de modo geral, não acontece nas indústrias de produção de medicamentos fitoterápicos.

O extrato na forma de pó, desde que preparado adequadamente, apresenta inúmeras vantagens frente à forma fluida convencional, tais como, menor espaço necessário para o armazenamento do produto, maior concentração, estabilidade e facilidade de padronização dos princípios ativos presentes, o que aumenta, de certa forma, o valor agregado do produto.

Na tecnologia fitofarmacêutica a melhor estabilidade, maior facilidade de manipulação e dosagem mais precisa apresentada pelos extratos secos de plantas medicinais são as principais características responsáveis pelo aumento do interesse pelo seu uso como forma intermediária para o preparo de medicamentos (SENNA et al., 1997). Recentemente, vários estudos foram publicados sobre a produção de extratos secos utilizando processos distintos de secagem, dentre eles, destacam-se os que utilizam o leito de jorro (CORDEIRO, 2000; RUNHA et al., 2001; SOUZA, 2003) e o *spray-dryer* (TEIXEIRA, 1996; SENNA et al., 1997; PAULA et al., 1998; MARTINS, 1998; SOUZA, 2003).

Extratos secos de plantas medicinais possuem efeito farmacológico devido à presença de substâncias ativas, estas substâncias estão sujeitas a reações de degradação. A velocidade dessas reações pode ser prevista através do estudo de estabilidade que envolve o armazenamento dos extratos em diversas condições (diferentes temperatura e umidade relativa do ar). A USP (The United States Pharmacopoeia) 29 (2006) preconiza que para o teste de estabilidade de longa duração o produto deve ser armazenado a $30 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ / $70 \pm 5 \text{ \% UR}$ por um período correspondente ao da estabilidade do produto, ou até que o produto não possua mais os requisitos necessários para o seu uso. Entretanto a ANVISA estabelece $30 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ / $75 \pm 5 \text{ \% UR}$ como condições ideais para o teste de estabilidade de longa duração que deve ser conduzido até que seja observado que o produto não está mais dentro das normas estabelecidas (BRASIL, 2005). Já para o teste acelerado a ANVISA sugere que o produto seja armazenado a $40 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ / $75 \pm 5 \text{ \% RH}$ por um período de 6 meses (BRASIL, 2005).

A USP 29 (2006) define estabilidade como o período no qual um produto retém, dentro de limites especificados, e por todo o seu período de armazenamento e uso, as propriedades e características que o produto possuía na hora de sua produção. Existem cinco tipos de estabilidade: química, física, microbiológica, terapêutica e toxicológica.

A avaliação da estabilidade dos extratos secos tem como principal importância neste estudo prover informações a respeito da alteração da qualidade dos extratos secos frente às variações ambientais (temperatura, umidade e iluminação).

O teste de estabilidade acelerada se refere a procedimentos nos quais a estabilidade do produto pode ser estimada pelo seu armazenamento em condições que aceleram a sua degradação por aumento na temperatura, mudança na iluminação, variação da umidade, aumento da agitação, mudanças da gravidade, mudança do pH, alterações da embalagem e alterações no método de fabricação. O procedimento acelerado é usado para prover informações da estabilidade do produto e diminuir o tempo gasto no desenvolvimento do próprio produto (KOMMANABOYINA e RHODES, 1999).

Entretanto, apesar do controle da qualidade e dos testes de estabilidade estarem bem descritos para substâncias farmacêuticas sintéticas e produtos finais relacionados, no campo dos produtos naturais e das plantas medicinais as pesquisas ainda são insipientes (BILIA et al., 2002).

A padronização baseada num constituinte característico ou numa classe de metabólitos pode não oferecer garantia da equivalência farmacológica. É importante

ressaltar que a área de estudo dos produtos naturais é confusa, tanto os profissionais farmacêuticos quanto os órgãos regulatórios não devem considerar o produto fitoterápico da mesma forma que um medicamento é considerado (princípio ativo, excipiente e embalagem), mas também deve ser levada em consideração a complexidade das inúmeras substâncias químicas que compõe um extrato (BILIA et al., 2001).

O EMEA (2001) considera como substância ativa a matéria-prima vegetal e as preparações obtidas a partir delas na sua totalidade. Por esse motivo a mera determinação da estabilidade dos constituintes com atividade terapêutica conhecida pode não ser suficiente. A utilização de *fingerprints* apropriados, indicando que outras substâncias presentes na matéria-prima vegetal ou no medicamento preparado a partir da matéria-prima vegetal são estáveis e que seus constituintes se mantiveram dentro de limites pré-estabelecidos se faz essencial.

No campo da tecnologia de alimentos três metodologias experimentais têm sido muito empregadas para o estudo da estabilidade; a calorimetria exploratória diferencial (DSC), a difração de raios-X e a obtenção de isotermas de equilíbrio que podem prover informações relevantes para a previsão da estabilidade de um produto (BHANDARI e HOWES, 1999).

Alimentos são produtos com uma grande variação na composição química assim como são produtos derivados de plantas medicinais. Técnicas físico-químicas que são amplamente utilizadas para o estudo da estabilidade de alimentos podem ser utilizadas na determinação da estabilidade de extratos secos de plantas medicinais visando uma abordagem mais completa e a minimização de problemas observados durante as etapas iniciais do desenvolvimento.

6 Conclusões

6 CONCLUSÕES

A análise dos resultados obtidos nesse estudo permite as seguintes conclusões:

As metodologias empregadas na determinação do teor de princípios ativos se mostraram eficientes proporcionando a determinação do teor com um baixo nível de erro estimado. As metodologias utilizadas para a caracterização das soluções extrativas são lineares e fáceis de serem empregadas numa rotina de análise.

A metodologia de extração dos princípios ativos foi eficiente contribuindo para a obtenção de alto teor de marcadores e sólidos no extrato hidroalcoólico. A etapa de concentração resultou em perdas apenas para extratos obtidos de *Bauhinia forficata* devido à necessidade de um maior tempo de concentração (menor teor de sólidos).

O processo de secagem se mostrou eficiente proporcionando a obtenção de um produto com as características desejadas, ou seja, com baixo teor de umidade e baixa degradação dos princípios ativos.

A determinação das isotermas dos extratos secos além de fornecer maior entendimento do comportamento dos extratos secos frente às variações ambientais também proporcionou dados importantes para a interpretação de outros resultados obtidos. Além disso, a influência do processo de secagem na higroscopicidade do extrato seco foi mínima, uma vez que as curvas obtidas praticamente se sobrepuseram. Entretanto, para as diferentes plantas medicinais foram observados perfis distintos, ou seja, a composição influenciou diretamente na tendência à absorção de água. A caracterização dos extratos secos a partir da determinação das isotermas de sorção confirmou a elevada higroscopicidade. Esse parâmetro é decisivo na seleção da embalagem para o armazenamento visando minimizar a absorção de água.

O estudo da cinética de degradação da vitexina mostrou que este composto é altamente sensível ao conteúdo de água presente. Para as condições estudadas o prazo de validade determinado para os extratos secos foi muito baixo (9 a 185 dias).

A análise do teor de princípios ativos por técnicas espectrofotométricas mostrou que estas podem ser utilizadas para a obtenção de dados indicativos de estabilidade.

Os extratos secos obtidos são amorfos com tendência à cristalização após armazenamento.

Apesar dos extratos secos serem compostos amorfos ricos em açúcares não foi possível a observação da T_g , que poderia ser utilizada como um indicativo ou até mesmo para a previsão da estabilidade.

Os espectros de IV mostraram que não há alteração no *fingerprint* para extratos obtidos de uma mesma planta medicinal em diferentes secadores, indicando a manutenção da composição. Somente extratos secos em leito de jorro de *Bauhinia forficata* mostraram alteração no perfil após o armazenamento.

As fotomicrografias obtidas em MEV mostram que as partículas inerentes ao extrato seco possuem forma e superfície irregular. Tendência à cristalização foi observada para a *M. ilicifolia*, comportamento confirmado através da difração de raios-X.

A cromatografia em camada delgada demonstrou que há a preservação dos flavonóides durante todo o processo de extração, secagem e estocagem do extrato seco.

De forma geral, os diferentes extratos secos apresentaram um comportamento completamente diferenciado em relação à estabilidade, o que é um forte indicativo da necessidade de utilização de diferentes metodologias analíticas para se assegurar que as propriedades físicas e químicas dos extratos secos no momento da produção sejam mantidas durante todo o período de armazenamento do mesmo na forma de insumo ou forma farmacêutica.

Todos os extratos secos analisados apresentaram algum tipo de alteração dos padrões de qualidade inicialmente determinados, o que mostra a sua alta sensibilidade às condições de temperatura e umidade ambientes. O que não foi possível mostrar é o quanto essas perdas poderiam influenciar na atividade biológica desses produtos. Por se tratar de uma mistura multicomponente é impossível estabelecer técnicas que possam assegurar que todos esses componentes serão mantidos durante o período de armazenamento. Porém, fenômenos importantes para a atividade farmacológica como a cristalização das substâncias, (demonstrada através dos espectros de raios-X), ou a degradação de marcadores (CLAE e espectrofotometria) podem ser monitorados e previstos.

A partir dos resultados aqui reportados pode se concluir que é essencial que haja intensificação dos esforços no sentido de se criar medicamentos fitoterápicos padronizados e de qualidade. Outras substâncias presentes nos extratos além dos marcadores podem influenciar a estabilidade, sendo que parâmetros para controle e avaliação dessas substâncias devem ser definidos e padronizados.

Referências bibliográficas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOURASHED, E.A.; VANDERPLANK, J.R.; KHAN, I.A. High speed extraction and HPLC *fingerprinting* of medicinal plants – I. Application to *Passiflora* flavonoids. **Pharmaceutical Biology**, v. 40, n. 2, p. 81-91, 2002.

ABOURASHED, E.A.; VANDERPLANK, J.R.; KHAN, I.A. High speed extraction and HPLC *fingerprinting* of medicinal plants – II. Application to Harman alkaloids of genus *Passiflora*. **Pharmaceutical Biology**, v. 41, n. 2, p. 100-106, 2003.

ALLINSON, J.G.; DANSEREAU, R.J.; SAKR, A. The effects of packaging on the stability of a moisture sensitive compound. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 221, p. 49-56, 2001.

ANANDARAMAN, S.; REINECCIUS, G.A. Stability of encapsulated orange peel oil. **Food Technology**, v. 40, n. 11, p. 88-93, 1986.

ARAÚJO, A.A.S.; MERCURI, L.P.; SEIXAS, S.R.S.; STORPIRTIS, S.; MATOS, J.R. Determinação dos teores de umidade e cinzas de amostras comerciais de guaraná utilizando métodos convencionais e análise térmica. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 2, p. 269-277, 2006.

ATICHOKUDOMCHAI, N.; VARAVINIT, S.; CHINACHOTI, P. A study of annealing and freeze-thaw stability of acid modified tapioca starches by differential scanning calorimetry (DSC). **Starch/ Stärke**, v. 54, p. 343-349, 2002.

BACELOS, M.S.; NETO, P.I.S.; SILVEIRA, A.M.; FREIRE, J.T. Analysis of drying of pastes in spouted beds. **Proceedings of the 14th International Drying Symposium (IDS' 2004)**. São Paulo, Brazil, v. A, p. 1537-1544, 2004.

BALEE, W. **Footprints of the forest, Ka'apor ethnobotany - the historical ecology of plant utilization by an Amazonian people**. Columbia University Press, New York, 1994.

BEVERIDGE, G.S.G.; LYNE, C.W. Continuous vacuum band dryer. **Chemical Engineer (London)**, v. 521, n. 311, p. 513-515, 1976.

BHANDARI, B.R.; HOWES, T. Implication of glass transition for the drying and stability of dried foods. **Journal of Food Engineering**, v. 40, p. 71-79, 1999.

BILIA, A.R., BERGONZI, M. C., MORGENNI, F., MAZZI, G., VINCIERI, F.F. Evaluation of chemical stability of St. John's wort commercial extract and some preparations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 213, p. 199-208, 2001.

BILIA, A.R., BERGONZI, M. C., GALLORI, S., MAZZI, G., VINCIERI, F.F. Stability of the constituents of Calendula, Milk-Thistle and Passionflower tinctures by LC-DAD and LC-MS. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 30, p. 613-624, 2002.

BÔAS, G.K.V.; GADELHA, C.A.G. Oportunidades na indústria de medicamentos e a lógica do desenvolvimento local baseado nos biomas brasileiros: bases para a discussão de uma política nacional. **Caderno de saúde pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 6, p. 1463-1471, jun. 2007.

BOTT, R. F., **Estudo comparativo da produção de extrato seco de plantas medicinais pelos processos spray-dryer e leite de jorro**. Ribeirão Preto, SP, FCFRP/USP, (Relatório de Iniciação Científica do Programa PIBIC CNPq/USP), 2001.

BOTT, R.F.; OLIVEIRA, W.P. Storage conditions for stability testing in hot and humid regions. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 33, n. 4, p. 393-401, 2007.

BOX, G.E.P.; BEHNKEN, D.W.; Some new three level design for the study of quantitative variables. **Technometrics**, v. 2, p. 455-475, 1960.

BRADFORD, M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein dye-binding. **Analytical Biochemistry**, Georgia, v.72, n.1-2, p.248-254, 1976.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução – RE nº 899, de 29 de maio de 2003. **Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos**. Brasília, 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução – RDC nº 48, de 16 de março de 2004. **Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos**. Brasília, 2004.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução – RE nº 1, de 29 de julho de 2005. **Guia para realização de estudos de estabilidade**. Brasília, 2005.

BRITISH PHARMACOPOEIA, Volume II, London, UK, 2007.

BRITO, A.R.M.S.; BRITO, A.A.S. Forty years of Brazilian medicinal plant research. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 39, p. 53-67, 1993.

BRITAIN, G.H. **Physical characterization of pharmaceutical solids**. University of Wisconsin – Madison, Marcel Dekker, 1999.

BRITAIN, H.G.; BOGDANOWICH, S.J.; BUGAY, D.E.; DEVICENTIS, J.; LEWEN, G.; NEWMAN, A.W. Physical characterization of pharmaceutical solids. **Pharmaceutical Research**, v. 8, n. 8, p. 965-973, 1991.

BROWN, M.E. **Introduction to thermal analysis. Techniques and applications**. Cambridge, Great Britain. Chapman and Hall, 1988.

BUGAY, D.E. Characterization of the solid state: spectroscopic techniques. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, p. 27-42, 2001.

BUSSE, W. The significance of quality for efficacy and safety of herbal medicinal products. **Drug Information Journal**, USA, v. 34, p. 15-23, 2000.

CAI, Y.; SUN, M.; SCHLIEMANN, W.; CORKE, H. Chemical stability and colorant properties of Bethaxantin pigments from *Celosea argentea*. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v. 49, p. 4429-4435, 2001.

CALLAHAN, J.C.; CLEARY, G.W.; ELEFANT, M.; KAPLAN, L.; KENSLER, T.; NASH, R.A. Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipient. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 8, n. 3, p. 355-369, 1982.

CARSTENSEN, J.T. **Drug stability: principles and practices**. University of Wisconsin – Madison, Marcel Dekker, 1995.

CASADEBAIG, J.; JACOB, M.; CASSANAS, G.; GAUDY, D.; BAYLAC, G.; PUECH, A. Physicochemical and pharmacological properties of spray dried powders from *Fraxinus excelsior* leaf extracts. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 26, p. 211-216, 1989.

CHEGINI, G.R.; GHOBADIAN, B. Effect of *spray-drying* conditions on physical properties of orange juice powder. **Drying Technology**, v. 23, p. 657-668, 2005.

CHEN, Z.Y.; ZHU, Q.Y.; TSANG, D.; HUANG, Y. Degradation of green tea catechins in tea drinks. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v. 49, n. 1, p. 477-482, 2001.

CHEN, Y.; LI, Y. A new model for predicting moisture uptake by packaged solid pharmaceuticals. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 255, p. 217-225, 2003.

CHU, K.K.W.; CHOW, A.H.L. Impact of carbohydrate constituents on moisture sorption of herbal extracts. **Pharmaceutical Research**, v. 17, n. 9, p. 1133-1137, 2000.

CIPRIANI, T.R.; MELLINGER, C.G.; SOUZA, L.M.; BAGGIO, C.H.; FREITAS, C.S.; MARQUES, M.C.A.; GORIN, P.A.J.; SASSAKI, G.L.; IACOMINI, M. A polysaccharide from a tea (infusion) of *Maytenus ilicifolia* leaves with anti-ulcer protective effects. **Journal of Natural Products**, v. 69, p. 1018-1021, 2006.

COLLINS, J.L.; MARANGONI, A.G. Vegetables. In: CHRISTEN, G.L. **Food Chemistry**. Science Technology System. West Sacramento, California, USA, 2000.

CORDEIRO, D.S. **Produção de extrato seco de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss pelo processo leito de jorro**. Ribeirão Preto: Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2000.

CORDEIRO, D.S.; RAGHAVAN G.S.V.; OLIVEIRA W.P. Equilibrium moisture content models for *Maytenus ilicifolia* leaves. **Biosystems Engineering**, v. 94, n. 2, p. 221-228, 2006.

CORONEL, E.L.; TOBINAGA, S. Drying the okara in a spouted bed. **Proceedings of the 14th International drying Symposium (IDS' 2004)**. São Paulo, Brazil, v. A, p. 1767-1775, 2004.

CORSINO, J.; BOLZANI, V.S.; PEREIRA, A.M.; FRANÇA, S.C. Bioactive sesquiterpene pyridine alkaloids from *Maytenus aquifolium*. **Phytochemistry**, v. 48, n. 1, p. 137-140, 1998.

COSTA, A.F. **Farmacognosia, v. III, Farmacognosia Experimental**, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 1994.

COSTA, J.M.C.; MEDEIROS, M.F.D.; MATA, A.L.M.L. Isotermas de absorção de pós de beterraba (*Beta vulgaris* L.), abóbora (*Cucurbita moschata*) e cenoura (*Daucus carota*) obtidos pelo processo de secagem em leito de jorro: estudo comparativo. **Revista Ciência Agronômica**, v. 34, n. 1, p. 5-9, 2003.

DAVIS, L.A. **Effect of protein source on the textural properties of a model protein bar system**. Saint Paul, 2005. Dissertation, University of Minnesota, 2005.

DEUTSCHES ARZNEIBUCH., 9. Ausg., 1990.

DHAWAN, K.; KUMAR, S.; SHARMA, A. Anti-anxiety studies on dried extracts of *Passiflora incarnata* Linneaus. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 78, p. 165-170, 2001.

DHAWAN, K.; KUMAR, S.; SHARMA, A. Supression of alcohol-cessation-oriented hyper-anxiety by the benzoflavone moiety of *Passiflora incarnata* Linneaus in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 81, p. 219-244, 2002.

DIAB, T.; BILIADERIS, C.G.; GERASOPOULOS, D.; SFAKIOTAKIS, E. Phycochemical properties and application of pullulan edible films and coating in fruit preservation. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 81, p. 988-1000, 2001.

DOYAMA, J.T.; RODRIGUES, H.G.; NOVELLI, E.L.B.; CEREDA, E.; VILEGAS, W. Chemical investigation and effects of tea of *Passiflora alata* on biochemical parameters in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 96, p. 371-374, 2005.

DUBOIS, M.; GILLES K.A.; HAMILTON, J.K.; REBERS P.A.; SMITH, F. Colorimetric method for determination of sugars and related substances. **Analytical Chemistry**, v. 28, p. 350-356, 1956.

DUKE, J.A. **Handbook of medicinal herbs**. Boca Raton, E., CRC Press, 1985.

DUMOULIN E., BIMBENET J.J. Mechanical physical and chemical phenomena during fooding drying: consequences on properties of dried products. **Proceedings of the 11th International drying Symposium (IDS'98)**. Halkidiki, Greece, August 19-22, 1998, vol. A, p. 711-718.

DURMU, N.; COOKUNÇELEBI, K.; KADIOGLU; A., BEYAZOGLU; O. Phenolic and sugar compositions of some *Hieracium* L.)Asteraceae leaves in north east Anatolia. **Bulgarian Journal of Plant Physiology.**, v. 28, n.1-2, p. 30-35, 2002.

EMA, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Evaluation of Medicines for Human Use, London, UK, 26/07/2001. **Note for guidance on quality of herbal medicinal products.**

EMA, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Evaluation of Medicines for Human Use, London, UK, March, 2006. **Guideline on quality of herbal medicinal products/ traditional herbal medicinal products.**

EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 3rd Edition, Supplement, 2001.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA III, São Paulo, Organização Andrei Editora, 1977.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA IV, São Paulo: Atheneu, 1988.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA IV, Parte II, Sexto Fascículo, São Paulo: Atheneu, 2005.

FERREIRA, P.M.; OLIVEIRA, C.N.; OLIVEIRA, A.B.; LOPES, M.J.; ALZAMORA, F.; VIEIRA, M.A.R. A lyophilized aqueous extract of *Maytenus ilicifolia* leaves inhibits histamine-mediated acid secretion in isolated frog gastric mucosa. **Planta**, v. 219, p. 319-324, 2004.

FILKOVÁ, I.; MUJUNDAR, A.S. **Industrial spray-drying systems, handbook of industrial drying**. 2nd Edition. (Enhanced Ed., Marcel Dekker, Nova York, EUA), v. 2, n. 8, p. 243-293, 1987.

FINNEY, J.; BUFFO, R.; REINECCIUS, G.A. Effects of type of atomization and processing temperatures on the physical properties and stability of spray-dried flavors. **Journal of Food Science**, v. 67, n. 3, p. 1108-1114, 2002.

FLORENCE, A.T.; ATTWOOD, D. **Princípios físico-químicos em farmácia**. Local: EDUSP, 2003.

FRANCO, L.L. **As sensacionais plantas medicinais, campeãs de poder curativo**. Curitiba: Santa Mônica, 241p, 1996.

GOPPEL, M.; FRANZ, G. Stability control of Senna leaves and Senna extracts. **Planta Medica**, v. 70, p. 432-436, 2004.

GOPPEL, M.; FRANZ, G. Stability control of valerian ground material and extracts: a new HPLC-method for the routine quantification of valerenic acids and lignans. **Pharmazie**, v. 59, p. 446-452, 2003.

GOULA, A.M.; ADAMOPOULOS, K.G.; KAZAKIS, N.A. Influence of *spray-drying* conditions on tomato powder properties. **Drying Technology**, v. 22, n. 5, p. 1129-1151, 2004.

GRIMM, W. Stability testing of drug products: scientific criteria, guidelines and official state requirements in Europe, Japan and USA. **International APV Symposium on Stability Testing of Pharmaceutical Product**, Munich, December 2-4, 1985.

GRIMM, W. Storage conditions for stability testing in the EC, Japan and USA; the most important market for drug products. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 19, n. 20, p. 2795-2830, 1993.

GRIMM, W. Extension of the international conference on harmonization tripartite guideline for stability testing of new drug substances and products to countries of climatic zones III and IV. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 24, n. 4, p. 313-325, 1998.

HAINES, P. J. **Thermal methods of analysis. Principles applications and problems.** Glasgow, United Kingdom, 1995.

HARDY, J.; SCHER, J.; BANON, S. Water activity and hydration of dairy powders. **Lait**, v. 82, p. 441-452, 2002.

HEIGL, D.; FRANZ, G. Stability testing on typical flavonoid containing herbal drugs. **Pharmazie**, v. 58 p. 881-885, 2003.

HOSTETTMANN, K.; WOLFENDER, J.L.; TERREAUX, C. Modern screening techniques. **Pharmaceutical Biology**, v. 39, p. 18-32, 2001.

INTERNATIONAL CONFERENCE OF HARMONISATION of Technical requirements for registration of pharmaceutical for human use. ICH Harmonised Tripartite Guideline: **Stability testing of new drug substances and products.** 6 de Fevereiro de 2003.

IAL, INSTITUTO ADOLFO LUTZ. **Normas analíticas do Instituto Adolfo Lutz – Métodos Químicos e físicos para a análise de alimentos.** 3ª Edição, São Paulo, SP, Brasil, 533p, 1985.

JAYA, S.; SUDHAGAR, M.; DAS, H. Stickness of food powders and related physico-chemical properties of food components. **Journal of Food Science Technology**, v. 39, n. 1, p. 1-7, 2002.

KOLL, K.; REICH, E.; BLATTER, A., VEIT; M. Validation of standardized high performance thin-layer chromatographic methods for quality control and stability testing of herbals. **Journal of AOAC International**, v. 86, n. 5, p. 90-915, 2003.

KOMMANABOYINA, B.; RHODES, C. T. Trends in stability testing, with emphasis on stability during distribution and storage. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 25, n. 7, p. 857-868, 1999.

KOPLEMAN S.H.; AUGSBURGER, L.L., NGUYENPHO, A.; ZITO, W. S.; MULLER, F.X. Selected physical and chemical properties of comercial *Hypericum perforatum* extrazts relevant for formulated product quality and performance. **AAPS PharmSci**, v. 3, n. 4, article 26, 2001.

LAAKSONEN, T.J.; ROOS, Y.H.; LABUZA, T.P. Comparisons of the use of desiccators with or without vacuum for water sorption and glass transition studies. **International Journal of Food Properties**, v. 4, n. 3, p. 545-563, 2001.

LABUZA, T.P.; LABUZA, P.S. Influence of temperature and relative humidity on the physical states of cotton candy. **Journal of Food Preservation**, v. 28, p. 274-287, 2004.

LABUZA, T.; ROE, K.; PAYNE, C.; PANDA, F.; LABUZA, T.J.; KRUSCH, L. Storage stability of dry food systems: influence of state changes during drying and storage. **Proceedings of the 14th International Drying Symposium (IDS' 2004)**. São Paulo, Brazil, v. A, p. 44-68, 2004.

LABUZA, T.P. **Moisture sorption: Practical aspects of isotherm measurement and use**. American Association of Cereal Chemists, St. Paul, Minnesota, United States of America, 1984.

LABUZA, T.P.; TANNENBAUM, S.R.; KAREL, M. Water content and stability of intermediate moisture foods. **Food Technology**, May, v. 24, p. 543-550, 1970.

LEITE, J.P.V.; RASTRELLI, L.; ROMUSSI, G.; OLIVEIRA, A.B.; VILEGAS, J.H.Y.; VILEGAS, W.; PIZZA, C. Isolation and HPLC quantitative analysis of flavonoids glycosides from Brazilian beverages (*Maytenus ilicifolia* and *Maytenus aquifolium*). **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v. 49, p. 3796-3801, 2001.

LEWIS, G.S.; TURNER, C.E. Constituents of *Cannabis sativa* L. XIII: Stability of dosage form prepared by impregnating synthetic (-)- Δ^9 -trans-Tetrahydrocannabinol on placebo *Cannabis* plant material. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 67, n. 6, p. 877-879, 1973.

LIMA, O.G.; COELHO, J.S.; MARTINS, D.N. Antimicrobial substances from higher plants. On the presence of maytenin and pristimerine in the cortical part of the roots of *Maytenus ilicifolia* from the South of Brazil. **Revista do Instituto de Antibiótico**, Recife, Jun, 1971.

LIST, P.H.; SCHIMIDT, P.C. **Phytopharmaceutical technology**. Heyden & Son Limited, London, England, 374p, 1989.

LIU-PING, F.; MIN, Z.; QIAN, T.; GONG-NIAN, X.G. Sorption isotherms of vacuum fried carrot chips. **Drying Technology**, v. 23, p. 1569-1579, 2005.

MAA, Y.F.; PETRELSKI, S.J. Biopharmaceutical powders: particle formation and formulation considerations. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 1, p. 283-302, 2000.

MARCUCCI, M.C.; WOISKY, R.G.; SALATINO, A. Uso de cloreto de alumínio na quantificação de flavonóides em amostras de própolis. **Mensagem Doce**, n. 46, maio, 1998.

MARKOWSKI, A.S. Drying of bio-products in a jet-spouted bed dryer with inert particle, **Congress CHISA**, Prague, Preprint n^o 1001, 1990.

MARKOWSKI, A.S. Quality interaction in a jet spouted bed dryer for bio-products. **Drying Technology**, v. 11, n. 2, p. 369-387, 1993.

MARRETO, R.N.; PEIXOTO, M.P.G.; TACON, L.A.; FREITAS, L.A.P. Paste residence time in a spouted bed dryer. I: The stimulus-response methodology. **Drying Technology**, v. 25, p. 821-830, 2007.

MARTINS A. G., **Influência de fatores tecnológicos na avaliação analítica e farmacológica de extratos secos de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss.** Dissertação, PPGCF-Fac. Farmácia/UFRGS, 141p, 1998.

MARTINS, A.G.; GUTERRES, S.S.; ORTEGA, G.G. Anti-ulcer activity of spray dried powders prepared from leaf extracts of *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 22, n.1, p. 39-44, 2003.

MARTINS, E.R.; CASTRO, D.M.; CASTELLANI, D.C.; DIAS, J.F. **Plantas medicinais.** Viçosa: Imprensa Universitária da Universidade Federal de Viçosa, 220p, 1994.

MASTERS, K. **Spray-drying Handbook.** George Godwin, Ltd., London, 3rd ed., 1979.

MASTERS, K. Developments in *spray-drying*. **Proceedings of the 11th International Drying Symposium (IDS'98).** Halkidiki, Greece, v. A, p. 666-667, 1998.

MATHLOUTHI, M.; ROGÉ, B. Water vapour sorption isotherms and the caking of food powders. **Food Chemistry**, v. 82, p. 61-71, 2003.

MEDEIROS, M.F.D.; ALSINA, O.L.S.; ROCHA, S.C.S.; JERÔNIMO, C.E.M.; MEDEIROS, U.K.L. Drying of pastes in spouted beds: influence of the paste composition on the material retention in the bed. **Proceedings of the 14th International drying Symposium (IDS 2004).** São Paulo, Brazil, v. A, p. 1529-1536, 2004.

MEDEIROS, M.F.D.; ROCHA, R.C.S.; ALSINA, O.L.S.; JERÔNIMO, C.E.M.; MEDEIROS, U.K.L.; MATA, A.M.L. Drying of pulps of tropical fruits in spouted bed: effects of composition on dryer performance. **Drying Technology**, v.20, n. 4-5, p. 855-881, 2002.

MELO, J.G.; NASCIMENTO, V.T.; AMORIM, E.L.C.; ANDRADE LIMA, C.S.; ALBUQUERQUE, U.P. Avaliação da qualidade de amostras comerciais de boldo (*Pneumus boldus* Molina), pata de vaca (*Bauhinia spp.*) e ginkgo (*Ginkgo biloba* L.). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.14, n. 2, p. 111-120, 2004.

MEYER, V.R. **Practical high performance liquid chromatography.** 3rd Edition. John Wiley & Sons, Chichester, UK, 1999.

OHANNERIAN L.; STREETER, A.J. **Handbook of Pharmaceutical Analysis**. University of Wisconsin – Madison, Marcel Dekker, 2002.

OLIVEIRA, M.G. Pharmacologic and toxicological effects of two *Maytenus* species in laboratory animals. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 34, n. 1, p. 29-41, 1991.

OLIVEIRA, W.P. e FREIRE, J.T. Analysis of the evaporation rate in the spouted bed zones during drying of liquid materials using a three region model. **Proceedings of the 10th International Drying Symposium (IDS' 96)**, vol. A, 504-512, Krakow, Poland, 1996.

OLIVEIRA, W.P.; BOTT, R.F.; SOUZA, C.R.F. Manufacture of standardized dried extracts from medicinal Brazilian plants. **Drying Technology**, v. 24, n.4, p. 523-533, 2006.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines**. Geneva, May, 2005. 156p.

ORTEGA, G.G.; SCHIMIDT, P.C. Stability studies on dried extracts of passion flower (*Passiflora incarnata* L.). **S.T.P. Pharma Sciences.**, v.5, n.5, p.385-389, 1995.

PAPINI, C.J. **Estudo comparativo de métodos de determinação do tamanho de partícula**. Dissertação, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – Universidade de São Paulo, 2003, 130p.

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

PEPATO, M.T.; KELLER, E.H.; BAVIERA, A.M.; KETTELHUT, I.C.; VENDRAMINI, R.C., BRUNETTI, I.L. Anti-diabetic activity of *Bauhinia forficata* decoction in streptozotocin-diabetic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 81, p. 191-197, 2002.

PEPATO, M.T.; BAVIERA, A.M.; VENDRAMINI, R.C.; BRUNETTI, I.L. Evaluation of toxicity after one month treatment with *Bauhinia forficata* decoction in streptozotocin induced diabetic rats. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 4, n. 7, 2004.

PEREIRA, A.M.S.; PEREIRA, P.S.; CERDEIRA, R.M.M.; FRANÇA, S.C., Pharmacologically active compounds in plant tissue culture of *Maytenus ilicifolia* (ceastraceae). **Acta Horticulture**, n. 333, 1993.

PEREIRA, C.A.M.; VILLEGAS, J.H. Constituintes químicos e farmacologia do gênero *Passiflora* com ênfase na *P. alata* Dryander., *P. edulis* Sims e *P. incarnata* L. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v. 3, n. 1, p. 1-12, 2000.

PEREIRA, C.A.M.; YARIWAKE, J.H.; LANÇAS, F.M.; WAUTERS, J.N.; TITS, M.; ANGENOT, L. A HPTLC densitometric determination of flavonoids from *Passiflora alata*, *P. edulis*, *P. incarnata* and *P. caerulea* and comparison with HPLC method. **Phytochemical Analysis**, v. 15, p. 241-248, 2004.

PETRY, G.; ORTEGA, G.; SILVA, B. Flavonoid content assay: influence of the reagent concentration and reaction time on the spectrophotometric behavior of the aluminum chloride – Flavonoid Complex. **Pharmazie**, v. 56, n. 6, p. 465 – 470, 2001.

PINHEIRO, T.S.D.B.; JOHANSSON, L.A.P.; PIZZOLATTI, M.G.; BIAVATTI, M.W. Comparative assessment of kaempferitrin from medicinal extracts of *Bauhinia forficata* Link. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 41, p. 431-436, 2006.

RATTMANN, Y.D.; CIPRIANI, T.R.; SASSAKI, G.L.; IACOMINI, M.; RIECK, L.; MARQUES, M. C.A.; SILVA – SANTOS, J.E. Nitric oxide-dependent vasorelaxation induced by extractive solutions and fractions of *Maytenus ilicifolia* Mart ex Reissek (Celastraceae) leaves. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 104, p. 328-335, 2006.

REYES, A.A.; ESQUIJAROSA, J.A.; MARTÍNEZ, L.S.; MARTINEZ, F.C. Experimental determination and modelling of sorption isotherms of *Erythrina fusca* Lour bark. **Drying Technology**, v. 22, n. 7, p. 1755-1765, 2004.

RIBANI, M.; BOTTOLI, C.B.G.; COLLINS, C.H.; JARDINS, I.C.S.F.; MELO, L.F. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Química Nova**, v. 27, n. 5, p. 771-780, 2004.

ROOS, Y. H. Importance of glass transition and water activity to *spray-drying* and stability of dairy powders. **Lait**, v. 82, p. 475-484, 2002.

ROWE, R.C.; SHESKEY, P.J.; OWEN, S.C. **Handbook of pharmaceutical excipients**. Pharmaceutical Press, London, UK, 2006.

RUDNICKI, M.; OLIVEIRA, M.R.; PEREIRA, T.V.; REGINATTO, F.H.; DAL-PIZZOL, F.; MOREIRA, J.C.F. Antioxidant and antiglycation properties of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* extracts. **Food Chemistry**, v. 100, p. 719-724, 2007^a.

RUDNICKI, M.; SILVEIRA, M.M.; PEREIRA, T.V.; OLIVEIRA, M.R.; REGINATTO, F.H.; DAL-PIZZOL, F.; MOREIRA, J.C.F. Protective effects of *Passiflora alata* pretreatment on carbon tetrachloride induced oxidative damage in rats. **Food and Chemical Toxicology**, v. 45, p. 656-661, 2007^b.

RUNHA, F.P. **Desenvolvimento e avaliação analítica de extrato seco de *Maytenus ilicifolia* pelo processo leito de jorro**. Ribeirão Preto, SP, (Relatório de Iniciação Científica do Programa PIBIC CNPq/USP) FCFRP/USP, 2000.

RUNHA, F.P.; CORDEIRO, D.S.; PEREIRA, C.A.M.; VILEGAS, J.; OLIVEIRA, W.P. Production of dry extracts of medicinal Brazilian plants by spouted bed process: development of the process and evaluation of thermal degradation during drying operation. **Trans Ichem**, v.79, part C, September, p. 160-168, 2001.

RUSSO, E.M.K; REICHEL, A.A.J; SÁ, J.R. DE; FURLANETTO, R.P; MOISES, R.C.S; KASAMATSU, T.S; CHACRA, A.R. Clinical trial of *Myrcia uniflora* and *Bauhinia forficata* leaf extracts in normal and diabetic patients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 23, n. 1, p. 11-20, 1990.

SANTOS, S.C.; MELLO, J.C.P. Taninos. In: SIMÕES, C.M.O., SCHENKEL, E..P., GOSMANN, G., MELLO, J.C.P., MENTZ, L.A., PETROVICK, P.R. **Farmacognosia da planta ao medicamento**. Florianópolis, SC, Brasil, 2003.

SCHIMIDT, T.J.; MATTHIESEN, U.; WILLUHN, G. On the stability of sesquiterpene lactones in the officinal arnica tincture of the German Pharmacopoeia. **Planta Medica**, v. 66, p. 678-681, 2000.

SENNA, E.L.; PETROVICK, P.R.; ORTEGA, G.G.; BASSANI, V.L. Preparation and characterization of spray-dried powders from *Achyrocline stureoides* (lam) DC extracts. **Phytotherapy Research**, v. 11, n. 2, p. 123-127, March, 1997.

SHAH, A.K.; AVERY, B.A.; WYANDT, C.M. Content analysis and stability evaluation of selected commercial preparations of St. John's Wort. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 31, p. 907 – 916, 2005.

SHALAEVI, E.Y.; ZOGRAFI, G. How does residual water affect the solid state degradation of drugs in the amorphous state? **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 85, n. 11, 1996.

SILVA, K.L.; BIAVATTI, M.W.; LEITE S.N.; YUNES, R.A.; MONACHE, F.D.; CECHINEL FILHO, V. Phytochemical and pharmacognostic investigation of *Bauhinia forficata* Link (Leguminosae). *Zeitschrift für Naturforschung*, v. 55, 2000. Disponível em: <<http://www.znaturforsch.com>>. Acesso em: 20 out. 2005.

SILVA, F.R.M.B.; SZPOGANICZ, B.; PIZZOLATTI, M.G.; WILLRICH, M.A.V.; SOUSA, E. Acute effect of *Bauhinia forficata* on serum glucose levels in normal and alloxan-induced diabetic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 83, p. 33-37, 2002.

SOARES, L.A.L.; ORTEGA, G.G.; PETROVICK, P.R.; SCHIMIDT, P.C. Dry granulation and compression of spray-dried plant extracts. **AAPS PharmSciTech**, v. 6, n. 3, p. E359-E366, 2005.

SOARES, L.A.L.; ORTEGA, G.G.; PETROVICK, P.R.; SCHIMIDT, P.C. Optimization of tablet containing a high dose of spray-dried plant extract: a technical note. **AAPS PharmSciTech**, v. 6, n. 3, p. E367-E371, 2005.

SOCRATES, G. **Infrared characteristic group frequencies tables and charts**. 2nd Edition. John Wiley & Sons, Chichester, UK, 1997.

SONAGLIO, D.; ORTEGA, G.G.; PETROVICK, P.R.; BASSANI, V.L. Desenvolvimento tecnológico e produção de fitoterápicos. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. **Farmacognosia da planta ao medicamento**. Florianópolis, SC, Brasil, 2003.

SOUZA, C.R.F. **Estudo comparativo da produção de extrato seco de *Bauhinia forficata* Link pelos processos *spray-dryer* e leito de jorro**, Dissertação, PPGCF-FCFRP/USP, 179p, 2003.

SOUZA, C.R.F. **Produção de extratos secos padronizados de plantas medicinais brasileiras: estudo da viabilidade técnica e econômica do processo em leito de jorro**, Tese, PPGCF-FCFRP/USP, 219p, 2007.

SOUZA, C.R.F.; BOTT, R.F.; OLIVEIRA, W.P. Optimization of the extraction of flavonoids compounds from herbal material using experimental design and multi-response analysis. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 5, p. 682-690, 2007.

SOUZA, K.C.B., **Desenvolvimento de metodologias analíticas e tecnológicas na obtenção de extratos secos nebulizados de *Passiflora edulis* variedade *flavicarpa***, Dissertação, PPGCF-Fac. Farmácia/UFRGS, 141 p, 1997.

SOUZA-FORMIGONE, M.L.O. Antiulcerogenic effects of two *Maytenus* species in laboratory animals. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 34, p. 21-27, 1991.

SURYANARAYANAN, R. X-ray diffractometry. In: BRITAIN, H.G. **Physical characterization of pharmaceutical solids**. Marcel Dekker, New York, USA, 1995, cap. 7.

TABACH, R.; OLIVEIRA, W.P. Evaluation of the anti-ulcerogenic activity of dry-extract of *Maytenus ilicifolia* Martius ex. Reiss produced by jet spouted bed dryer. **Die Pharmazie**, v. 58, p. 573-576, 2003.

TACON, L.A.; FREITAS, L.A.P. Paste residence time in a spouted bed dryer. III: Effect of paste properties and quality interactions. **Drying Technology**, v. 25, p. 841-852, 2007.

THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA. 29. ed. rev., Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Easton: Mack, 2006.

TIBERTI, L.A. **Análise quantitativa (HPLC) de flavonóides em *Maytenus aquifolium* Martius (Celastraceas)**, Dissertação, São Carlos, SP, EESC/USP-IFSQ, 84p, 1998.

TEIXEIRA, H.F. **Avaliação da influência de adjuvantes farmacêuticos sobre as características físicas, químicas, tecnológicas e farmacológicas de extratos secos nebulizados de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. Compositae – marcela**, Dissertação, CPGCF/UFRGS, Porto Alegre, RS, 1996.

TURNER, C.E.; HADLEY, K. W.; FETTERMAN, P.S.; DOORENBOS, N.J.; QUIMBY, M.W.; WALLER, C. Constituents of *Cannabis sativa* L. IV: Stability of cannabinoids in stored plant material. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 62, n. 10, p. 1601-1605, 1973.

VARGAS, A.J.; GEREMIAS, D.S.; PROVENSI, G.; FORNARI, P.E.; REGINATTO, F.H.; GOSMANN, G.; SCHENKEL, E.P.; FRÖDE, T.S. *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* spray dried aqueous extracts inhibit inflammation in mouse model of pleurisy. **Fitoterapia**, v. 78, p. 112-119, 2007.

VELLOSA, J.C.R.; KHALIL, N.M.; XIMENES, V.F.; FONSECA, L.M.; FURLAN, M.; BRUNETTI, I.L.; OLIVEIRA, O.M.M.F. Antioxidant activity of *Maytenus ilicifolia* root bark. **Fitoterapia**, v. 77, p. 243-244, 2006.

VOLPATO, G.T.; DAMASCENO, D.C.; CALDERON, I.M.P.; RUDGE, M.C. Estudo do extrato de *Bauhinia forficata* L. sobre o diabetes em ratas prenhas. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 2, n. 1, p. 49-55, 1999.

WADE, L.G.J. **Organic chemistry**. 4th Edition. Prentice hall. New Jersey, USA, 1999.

WAGNER, H.; BLADT, S. **Plant drug analysis: a thin layer chromatography atlas**. Berlin, Alemanha, Springer Verlag, 1996.

WESOŁOWSKI, M.; KONIECZYNSKI, P. Thermoanalytical, chemical and principal component analysis of plant drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 262, p. 29-37, 2003.

WIESENBORN, D.; ZBIKOWSKI, NGUYEN, H. Process conditons affect pigment quality and yield in extracts of purple sunflower hulls. **Journal of American Oil Chemists' Society**, v. 72, n. 2, p. 183-188, 1995.

YU, L. Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, p. 27-42, 2001.

YOUNG, W.R. Accelerated temperature pharmaceutical product stability determinations. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 16, n. 4, p. 551-569, 1990.

YUNES, K.R.; PEDROSA, R.C.; CECHINEL FILHO, V. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil, **Química Nova**, v. 24, n. 1, p. 147-152, 2001.

ZUANAZZI, J.A.S.; MONTANHA, J.A. Flavonóides. In: SIMÕES, C.M.O., SCHENKEL, E..P., GOSMANN, G., MELLO, J.C.P., MENTZ, L.A., PETROVICK, P.R. **Farmacognosia da planta ao medicamento**. Florianópolis, SC, Brasil, 2003.