

Avaliação da Estabilidade Química de Preparações Intermediárias de *Schinus terebinthifolius* Raddi (Aroeira da Praia)

Investigation of the Chemical Stability of Some *Schinus terebinthifolius* Raddi Intermediated Preparations

¹Marreto, R. N.;
²Ramos, M. F. S.;
²Santana, D. P.;
¹Ferdeman Neto, A.;
¹Pereira, N.L.

¹Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Av. do Café, s/nº, Campus Universitário da USP-RP, 14040-903, Ribeirão Preto, SP, Brasil

²Departamento de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco, Rua Prof. Artur de Sá s/nº, Cidade Universitária, 50740-521, Recife, PE, Recife, PE, Brasil

³Departamento de Medicamentos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CCS, Bloco K Cidade Universitária, 21941-590, Rio de Janeiro, Brasil.

*Correspondência: E-mail: rnmarrreto@yahoo.com.br

Unitermos

Oxidação de Fenóis; Revestimento pH-Dependente; Granulação; Processo Fotoquímico

Key Words

Phenol Oxidation; Enteric Coating; Granulation; Photochemical Process.

Resumo

O objetivo deste trabalho foi avaliar a influência da energia luminosa e do oxigênio sobre a estabilidade química de constituintes fenólicos do extrato fluido da aroeira da praia (*Schinus terebinthifolius* Raddi) e de preparações tecnologicamente desenvolvidas a partir deste. O extrato fluido foi obtido por percolação simples, segundo monografia farmacopêica, e incorporado em grânulos de celulose posteriormente revestidos, por leito fluidizado, com acetatoftalato de polivinila. Os diferentes materiais foram ensaiados sob condições drásticas de irradiação luminosa artificial e expostos à atmosfera rica em oxigênio. O teor de fenóis totais e o perfil de absorção no ultravioleta foram empregados na avaliação da integridade química tanto do extrato fluido quanto das preparações secas. Os resultados demonstraram que o impacto da energia luminosa sobre a composição fenólica dos extratos depende da concentração e do estado físico dos mesmos. Por outro lado, a ação do oxigênio independe desses fatores e não pôde ser controlada nem mesmo pela aplicação de revestimento com ganho de massa de até 30 %. Ensaio de liberação foram realizados para avaliar a funcionalidade da membrana polimérica.

Abstract

The aim of the present work was to evaluate the influence of the light and oxygen on the phenolic constituents of fluid and solid *Schinus terebinthifolius* intermediated preparations. The fluid extract was obtained through official procedure and incorporated into cellulose granules by wet granulation. The granules were coating by a fluidization technique using polyvinyl acetate phthalate, as wall material. The different preparations obtained were submitted to drastic conditions of artificial light exposure and oxygen concentration and its chemical stability was evaluated by total phenolic content analysis and scanning UV spectra. The results showed that light influence depends of the physical state and concentration of the preparations. On the other hand, the oxygen influence

do not depend of these factors and can not be controlled even by the biggest weight gain coating operation, that is functional, from the point of view of phenolic releasing.

Introdução

A aroeira da praia (*Schinus terebinthifolius* Raddi) é uma espécie vegetal pertencente à família *Anacardiaceae* que apresenta ampla distribuição no território brasileiro, sendo encontrada no litoral e no interior do país, desde o Nordeste até o Rio Grande do Sul (SUZART, 2002). Esta espécie vem sendo empregada na medicina popular brasileira para o tratamento de infecções e inflamações; e como agente cicatrizante (LIMA et al., 2006; MATOS, 1989; VIANA et al., 1995). Seu uso no tratamento de distúrbios ginecológicos merece destaque por ser clinicamente estudado e sugerido como eficaz no tratamento de quadros de vaginose bacteriana (AMORIM; SANTOS, 2003; SILVA, 1999). A composição química da entrecasca da aroeira da praia, empregada como droga vegetal, apresenta compostos polifenólicos, como os taninos (JORGE; MARKMANN, 1996), além de outros fenóis de menor peso molecular e saponinas (MATOS, 1989). Dois triterpenos pentacíclicos, o ácido masticadienóico e o Schinol foram isolados a partir dos frutos de aroeira da praia, e caracterizados como potentes inibidores da atividade da fosfolipase A₂ (JAIN et al., 1995).

Silva (1999) e Vasconcelos et al. (2005a) desenvolveram, respectivamente, formas semi-sólidas e extratos secos nebulizados contendo tinturas das cascas de aroeira da praia, e verificaram o escurecimento dessas preparações. Silva (1999), observou que mesmo com a adição de diferentes antioxidantes em diversas concentrações e combinações não foi possível controlar o escurecimento das preparações. O entendimento dos fatores causais da instabilidade de preparações vegetais e a proposição de alternativas tecnológicas para minimizar seus efeitos são considerados, atualmente, ações de grande importância para eliminar o gargalo tecnológico existente na obtenção de medicamentos fitoterápicos no Brasil, sendo que um recente relatório do programa PPA do Ministério da Ciência e Tecnologia apontou a necessidade em estimular tais

estudos (SIANI, 2003). Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi propor a investigação da influência da luz e do oxigênio sobre a estabilidade dos constituintes fenólicos da *S. terebinthifolius* Raddi, e avaliar alternativas tecnológicas visando aumentar a estabilidade de formas farmacêuticas que contenham seus extratos.

Material e Métodos

Material vegetal

As cascas do caule de *Schinus terebinthifolius* Raddi foram coletadas na localidade de Nazaré, município de Cabo de Santo Agostinho-PE. Uma excisada do vegetal encontra-se depositada no Herbário Dárdano de Andrade Lima - Instituto de Pesquisa Agropecuária de Pernambuco (IPA 59271). O material coletado foi lavado em água corrente e em seguida submetido à secagem em estufa de ar circulante a 40 °C por 6 horas. Posteriormente, a entrecasca (líber), previamente separada do súber com auxílio de um instrumento de corte, foi submetida à cominuição em moinho de facas.

Obtenção do extrato por percolação simples

A obtenção do extrato fluido da aroeira da praia (EAP) foi realizada empregando dois sistemas solventes (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1929), seguintes: I – etanol:água (2:1), adicionado de 10% de glicerina (v/v) e aplicado ao percolador na relação de 1:1 (droga: solvente; m/v); II – etanol:água (2:1), aplicado até total esgotamento da droga (1:3,57 - droga:solvente; m/v) que foi avaliado gravimetricamente pela análise de teor de sólidos durante todo o processo extrativo.

Doseamento de fenóis totais no extrato

Empregou-se o método de Folin-Denis modificado Suzart (2002) para a quantificação dos fenóis no extrato. As leituras da absorvância foram realizadas em espectrofotômetro Beckman Coulter DU 640 ($\lambda = 725$ nm), e estes dados foram convertidos em equivalentes de ácido tânico (EAT), pelo emprego de uma curva analítica preparada a partir desse padrão. Além do doseamento dos fenóis, na preparação foram avaliados os espectros de varredura no ultravioleta do extrato diluído (250 a 400 nm).

Caracterização do extrato fluido

A determinação do pH do extrato foi realizada potenciometricamente e os dados expressos são a média de três determinações. A densidade e o teor de sólidos solúveis do extrato foram avaliados por picnometria e gravimetria, respectivamente (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988). O conteúdo de etanol do extrato foi obtido por destilação conforme método farmacopéico (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988). A quantificação de etanol foi realizada por padronização externa, através de uma curva de calibração de etanol absoluto (Merck), empregando cromatografia em fase gasosa de alta resolução com detector de ionização em chama (Hewlett Packard HP 6890 Series) e coluna capilar HP-INNOWax (30 m x 0,25 mm d.i.). As condições de análises foram: temperatura do injetor de 140 °C, temperaturas da coluna e do detector 98 °C e 160 °C, respectivamente. O nitrogênio foi utilizado como gás de arraste (fluxo de 1 mL/min e modo split 1:20) e alíquotas de 3 µL da solução padrão e das amostras foram injetadas para análise.

Irradiação do extrato fluido da aroeira da praia

Alíquotas de 5 mL do EAP e desta preparação diluída (100x) foram acondicionadas em placas de Petri (14 x 10 mm), e submetidas à irradiação sob lâmpada de arco de mercúrio de 750W (FEDERMAN NETO et al., 2004) posicionada a 20 cm de distância das amostras. A quantidade total de energia radiante aplicada foi determinada pelo emprego de um radiômetro Oriel 70260, e foi, ao término do ensaio, da ordem de 331,2 J/cm² (UVA + UVB, 11,5 mW/cm² de potência) o que representa valor superior ao mínimo preconizado pela ICH para testes de estabilidade acelerada (INTERNATIONAL CONFERENCE OF HARMONIZATION, 1996). No decorrer do ensaio foram retiradas alíquotas em diferentes intervalos de tempo (60, 120, 240 e 480 min) que foram submetidas à análise de varredura no ultravioleta e à avaliação do teor de fenóis totais. Todas as análises foram realizadas em triplicata, e todos os experimentos acompanhados com controle escuro (placa envolvida com folha de alumínio).

Análise da influência do oxigênio sobre a estabilidade dos extratos de aroeira da praia

Alíquotas de 5mL do EAP e desta preparação diluída foram acondicionadas em placas de Petri (14 x 10 mm) e colocadas em um dessecador contendo 30 mL de uma solução concentrada de peróxido de hidrogênio, adicionada previamente de 1 mL de uma solução de hidróxido de sódio 1M. O dessecador foi mantido fechado e a tampa vedada com filme de PVC. As amostras permaneceram em atmosfera rica em oxigênio por 96 horas, e após este período foram realizadas análises em triplicata do teor de fenóis totais e de varredura no ultravioleta.

Granulação do extrato fluido da aroeira da praia

Foram obtidos grânulos de celulose microcristalina umedecidos com o extrato vegetal por granulação por via úmida convencional (1:6, sólidos do extrato: celulose). Os grânulos foram submetidos aos procedimentos de irradiação e de exposição à atmosfera rica em oxigênio, como descrito anteriormente.

Revestimento dos grânulos contendo o extrato de aroeira pelo emprego da técnica de leito fluidizado

O aparato utilizado foi constituído por uma câmara cilíndrica de 107 cm de altura por 34 cm de diâmetro, conectada a uma base cônica equipada com uma placa de distribuição de ar e com um bico atomizador do tipo duplo fluido. Aplicou-se aos grânulos quantidade suficiente de uma dispersão de revestimento de acetofalato de polivinila entérico (Opadry®; Colorcon Inc.) para ganhos de massa de 10, 20 e 30%. Na Tabela 1 estão descritas as condições operacionais empregadas. Os grânulos revestidos foram expostos a altas concentrações de oxigênio, conforme procedimento anteriormente descrito.

Avaliação da liberação de compostos fenólicos a partir dos grânulos de aroeira em meio ácido

Oito gramas de grânulos revestidos (10, 20 e 30% de ganho de massa) foram adicionados a uma cuba contendo 200 mL de tampão acetato pH 4,0, em equipamento SOTAX modelo AT7, equipado com um conjunto de pás. O meio foi mantido a 37 ± 0,5 °C e as cubas foram protegidas da luz durante todo o



experimento. Após 120 minutos de ensaio alíquotas foram retiradas e seu teor de fenóis totais analisado. Todas as análises foram realizadas em triplicata.

descritas na literatura (tinturas) (JAIN et al., 1995; SILVA, 1999; VASCONCELOS et al., 2005b). Os valores encontrados no presente estudo são

Tabela 1 – Condições operacionais empregadas durante o revestimento dos grânulos de aroeira.

Tamanho mínimo dos grânulos	850 µm
Carga inicial de grânulos	150 gramas
Tempo de quebra ¹	45 minutos
Carga de grânulos ²	100 gramas
Taxa de aplicação da dispersão polimérica	4,0 mL/minuto
pressão e volume do ar de nebulização	1 KgF/70 pés cúbicos
Vazão volumétrica do ar de fluidização	2,16 m ³ /s
Temperatura de entrada do ar de fluidização	36/37 ° C

¹ fluidização antes da alimentação da dispersão polimérica

² no processamento propriamente dito

Resultados e Discussão

As preparações vegetais contendo compostos fenólicos necessitam de cuidados especiais de processamento e armazenamento, visto que tais compostos são facilmente oxidáveis (SIMÕES et al., 1999), tanto por via enzimática quanto por reações não-enzimáticas (MANZOCO et al., 2001). As alterações oxidativas dos fenóis acabam por gerar mudanças em suas propriedades biológicas e/ou organolépticas, as quais podem resultar na perda ou ganho de atividade, assim como no escurecimento das preparações que os contém (MANZOCO et al., 2001). Inúmeros fatores ambientais, tais como oxigênio, pH, luz e calor, afetam a taxa de oxidação dos compostos fenólicos, portanto, a avaliação da influência destes fatores e seu controle podem contribuir sobremaneira para a obtenção de preparações estáveis. No presente trabalho, foi avaliado a influência da energia luminosa e do oxigênio sobre o conteúdo fenólico do extrato fluido e de preparações secas de aroeira da praia. Os dados de caracterização do EAP estão apresentados na Tabela 2. A análise destes dados mostrou um elevado teor de sólidos solúveis no extrato, que chegou a ser cerca de 3 a 6 vezes superior ao encontrado para outras preparações

condizentes com a natureza da preparação obtida para a qual é esperado um maior rendimento quando comparado às tinturas.

O perfil de absorvância na região do ultravioleta para o EAP não irradiado (dados não mostrados) apresentou uma alta absorção de energia na região compreendida entre 270 e 280 nm, típica dos compostos fenólicos (WATERMAN; MOLE, 1994). O controle escuro irradiado mostrou o mesmo comportamento (Figura 1A), denotando a ausência de termodegradação dos constituintes fenólicos do extrato nas condições de irradiação empregadas. As curvas B e E da Figuras 1 mostram o efeito de doses crescentes de energia luminosa sobre o perfil

Tabela 2 – Caracterização do extrato fluido da aroeira da praia.

Teor de sólidos solúveis (% p/p) ¹	17,97
Densidade relativa a 25 °C	1,00722
Teor de etanol (v/v)	9,20
pH	5,37
Teor de fenóis Totais (EAT*)	0,4686 mg/mL

*Equivalentes de ácido tânico

¹ Valor calculado descontando-se a massa de glicerina presente na preparação

de absorção do EAP. A análise dos gráficos mostrou uma redução brusca do pico de absorção após a primeira hora de exposição (curva 1B) que foi contínua até a quarta hora de ensaio (curva 1E), indicando claramente a ocorrência de fotodegradação no material. Estas alterações foram confirmadas pela análise do teor de fenóis totais na preparação (Figura 2), que apresentou uma diminuição de aproximadamente 20 % após a primeira hora de ensaio, chegando à cerca de 80 % no final do experimento.

Figura 1 – Espectro de varredura na região do ultravioleta das amostras diluídas (1:100) do extrato fluido de *Schinus terebinthifolius* Raddi, submetidas à irradiação luminosa sob lâmpada de arco de mercúrio de 750 W. A. controle escuro; B. 60 minutos de exposição; C. 120 minutos; D. 240 minutos; E. 480 minutos.

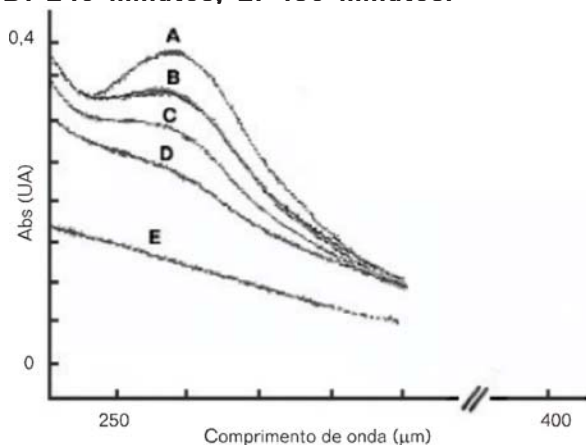
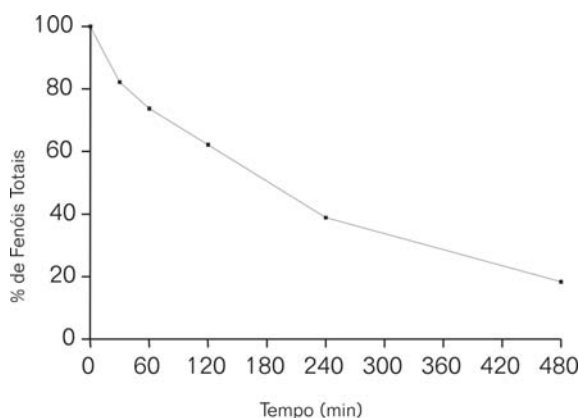


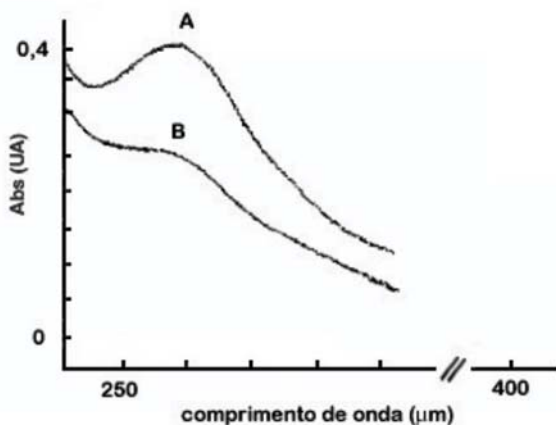
Figura 2 – Curva da concentração de fenóis totais x tempo de irradiação, das amostras diluídas (1:100) do extrato fluido hidroetanólico de *Schinus terebinthifolius* Raddi.



É importante observar que os dados apresentados nas Figuras 1 e 2 foram obtidos a partir do EAP diluído 100 vezes, e que a preparação não diluída quando exposta às mesmas condições de irradiação, não demonstrou alteração química, independentemente do tempo de ensaio (dados não mostrados). Segundo Tonnensen (2001), as soluções concentradas são geralmente mais estáveis que às diluídas devido às moléculas presentes nas camadas mais superficiais do líquido, que passam a atuar como uma barreira frente à penetração da energia na preparação, absorvendo ou refletindo a mesma, o que é denominado “efeito de filtragem interna”. Dessa forma, supõe-se que o extrato fluido seja mais estável frente à luz em relação às tinturas e soluções diluídas de aroeira da praia, devido a sua elevada concentração de sólidos, e alta opacidade. Assim como no caso do EAP não diluído, a análise do teor de fenóis totais e de varredura do produto de extração dos grânulos irradiados mostrou que a simples mudança no estado físico da preparação pôde evitar o fenômeno de fotodegradação (dados não mostrados). A explicação para tal fato se baseia na penetração limitada da luz no interior do grânulo, devido à ação dos excipientes empregados, cor, tamanho de partícula e estrutura cristalina (Tonnesen, 2001). O conjunto dessas observações demonstra que a influência da luz sobre os constituintes fenólicos da aroeira pode ser minimizada ou eliminada, pelo uso de estratégias simples de formulação e acondicionamento das formas farmacêuticas contendo seus extratos. Por outro lado, observou-se que a ação do oxigênio sobre os compostos fenólicos da aroeira da praia ocorreu independentemente da concentração da preparação. A Figura 3 (curva B) mostra a diminuição na intensidade do pico de absorção dos fenóis após exposição do EAP à atmosfera rica em oxigênio. Este resultado está em total concordância com a dosagem colorimétrica do material, o qual demonstrou uma redução de quase 40% no teor de fenóis totais após o término do ensaio.

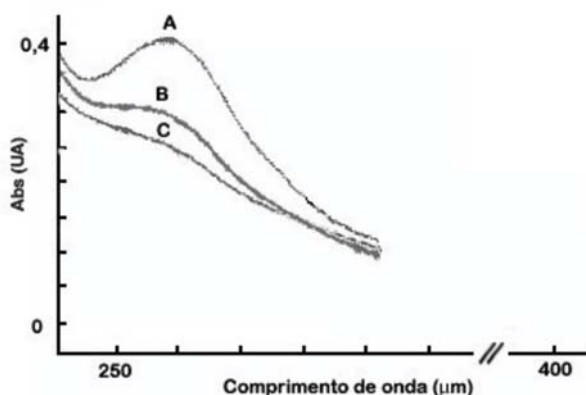
Diferentemente ao observado no caso da exposição à energia luminosa, a simples mudança no estado físico da preparação não impediu a ação do oxigênio sobre os constituintes fenólicos da aroeira, como pôde ser observado pela redução em seu pico de

Figura 3 – Espectros de varredura do extrato de aroeira controle (A) e de uma amostra mantida sob atmosfera rica em oxigênio por 96 horas (B).



absorção (Figura 4, curva B) e pela queda no teor de fenóis apresentado pelo produto de extração dos grânulos, que também chegou à cerca de 40%. Similarmente, o revestimento dos grânulos com acetofalato de polivinila, com maior ganho de massa (30%), também não impediu o processo oxidativo (Figura 4, curva C), e o teor de fenóis totais encontrado uma vez mais foi próximo a 40%. É interessante notar, que a habilidade de uma membrana polimérica em evitar a permeação de gases pode estar relacionada às características do

Figura 4 – Espectros de varredura no ultravioleta do produto de extração dos grânulos de aroeira da praia não revestidos e revestidos a 30 %, após exposição por 96 horas em atmosfera rica em oxigênio. A. Padrão não exposto; B. Grânulos revestidos; C. Grânulos não revestidos.



polímero ou pode ser função da qualidade da membrana aplicada. Desta forma, para estabelecer os motivos da ineficiência do revestimento na estabilização dos constituintes do extrato, fez-se necessária uma avaliação da funcionalidade do mesmo em termos da liberação destes constituintes.

Os dados de dissolução em meio tampão acetato pH 4,0, para os grânulos com ganhos de massa de 10, 20 e 30 % estão apresentados na Tabela 3 e demonstraram que apenas a formulação com maior ganho de massa (30%) liberou uma quantidade de fenóis próxima ao percentual exigido pela Farmacopéia (UNITED STATES PHARMACOPEA, XIX) para revestimentos entéricos (máximo de 10% em 120 minutos) o que demonstrou a qualidade aceitável deste material, entretanto, como já visto, a membrana polimérica formada não foi capaz de impedir a penetração de oxigênio no grânulo.

É válido ressaltar, que a escolha do polímero de revestimento foi realizada visando conseguir uma liberação intravaginal dos constituintes vegetais, visto que a principal indicação de uso da aroeira é o tratamento de quadros de vaginose bacteriana (AMORIM; SANTOS, 2003; SILVA, 1999). Nesse caso, o sistema de liberação será tanto mais eficiente quanto menor for a faixa de valores de pH na qual se observa a solubilização do polímero. O acetofalato de polivinila apresenta uma faixa de solubilização em pH inferior (4,5-5,0) à maioria dos outros polímeros entéricos disponíveis. A seleção do meio de dissolução foi baseada no mesmo motivo e por isso o meio empregado diferiu do estabelecido pelo compêndio oficial.

O conjunto de resultados obtido neste trabalho comprovou a influência deletéria da luz e do oxigênio sobre a estabilidade dos constituintes fenólicos da aroeira da praia. Tal influência se mostrou dependente do estado físico e concentração do extrato, somente no caso da energia luminosa. O revestimento por leito fluidizado dos grânulos de aroeira com acetofalato de polivinila (30% de ganho de massa) não foi eficaz de evitar a penetração de oxigênio no sistema, apesar da qualidade aceitável da membrana polimérica aplicada.

Tabela 3 – Resultados do ensaio de dissolução *in vitro* (pH 4,0) dos grânulos de aroeira da praia revestidos com acetofalato de polivinila por leite fluidizado.

Ganho de massa	2 horas	24 horas	Desvio padrão
10 %	26,56 %	-----	0,66 %
20 %	19,66 %	-----	0,82 %
30 %	12,72 %	13,04 %	0,71/0,38 %

Referências

- AMORIM, M. M. R.; SANTOS, L. C. Tratamento da vaginose bacteriana com gel vaginal de aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi): Estudo clínico randomizado. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v.25, n.2, p.95-102, 2003.
- FARMACOPÉIA Brasileira, 1ª ed. São Paulo: Companhia Editora Nacional, 1929.
- FARMACOPÉIA Brasileira, 4 ed. São Paulo: Atheneu, 1988.
- FEDERMAN NETO, A.; FREITAS, F. C. F.; DIAS, C. A. E.; DALTIM Jr., N.; VICHENEWSKI, W.; BONILHA, J. B. S.; BORGES, A. D. L. Simple and efficient assembly for preparative photochemistry. *Acta Scientiarum*, v.24, n.9, p.1591-1598, 2004.
- INTERNATIONAL CONFERENCE OF HARMONIZATION. Working Group, Photostability Testing of New Drug Substances and Medicinal Products, guideline Q1B, 1996.
- JAIN, M. K.; YU, B.; ROGERS, J. M., SMITH, A. E., BOGER, E. T. A., OSTRANDER, R. L., RHEINGOLD, A. L. Specific competitive inhibitor of secreted phospholipase A₂ from berries of *Schinus terebinthifolius*. *Phytochemistry*, v. 39, n. 3, p. 537-547, 1995.
- JORGE, L.I.F.; MARKMANN, B.E.O. Exame químico e microscópico de *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira). *Revista de Ciências Farmacêuticas*, v.17, p.139-145, 1996.
- LIMA, M. R. F.; LUNA, J. S.; SANTOS, A. F.; ANDRADE, M. C. C.; SANT'ÀNA, A. E. G.; GENET, J.; MARQUEZ, B.; NEUVILLE, L.; MOREAU, N. Anti-bacterial activity of some Brazilian medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, v.105, p.137-147, 2006.
- MANZOCO, L.; CALLIGARIS, S.; MASTROCOLA, D.; NICOLI, M. C.; LERICI, C. R. Review of non-enzymatic browning and antioxidant capacity in processed foods. *Trends in Food Science and Technology*, v.11, p.340-346, 2001.
- MATOS, J.F.A. *Plantas medicinais: Guia de seleção e emprego de plantas medicinais do nordeste do Brasil*. Fortaleza: UFC, 1989.
- SIANI, A. C. *Desenvolvimento Tecnológico de Fitoterápicos – Plataforma Metodológica*. Rio de Janeiro: Scriptorio Comunicações, 2003.
- SILVA, L.B.L. *Preparação e avaliação biofarmacêutica de formas semi-sólidas da aroeira da praia (*Schinus terebinthifolius* Raddi.)*. Recife. 130 p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, 1999.
- SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G. MELLO, J.C.P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P.R. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Porto Alegre/Florianópolis: UFRGS/UFSC, 1999.
- SUZART, L.R. *Estudo químico e farmacológico de *Schinus terebinthifolius* Raddi e contribuição para validação de seu uso como fitoterápico*. Rio de Janeiro. 89 p. Dissertação (Mestrado) - Fundação Osvaldo Cruz, 2002.



TONNESEN, H.H. Formulation and stability testing of photolabile drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, v.225, p.1-14, 2001.

VASCONCELOS, E.A.F.; MEDEIROS, M.G.F.; RAFFIN, F.N.; MOURA, T.F.A.L. Influência da temperatura de secagem e da concentração de Aerosil® 200 nas características dos extratos secos por aspersão da *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.15, n.3, p.243-249, 2005a.

VASCONCELOS, E.A.F.; BARBOSA, R.M.; MEDEIROS, M.G.F.; MOURA, T.F.A.L. Influência do processo extrativo, solvente e tamanho de partícula do material vegetal no teor de sólidos totais da solução extrativa da *Schinus terebinthifolius* Raddi. *Fitos*, v.01, n.01, p.71-79, 2005b.

VIANA, G.S.B; MATOS, F.J.A.; BANDEIRA, M.A.M.; RAO, V.N.S. *Aroeira-do-Sertão (Myracrodruon urundeuva Fr. All). Estudo botânico, farmacognóstico, químico e farmacológico*. Fortaleza: EUFC, 1995.

WATERMAN, P.G.; MOLE, S. *Analysis of phenolic plant metabolite*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 23. ed. Rockville: USP Convention, 1995.