

Desenvolvimento tecnológico de cápsulas à base de *Libidibia Ferrea* para terapia Antihiperlicemiante

Technological development of capsules based on *Libidibia Ferrea* for Antihyperglycemic therapy

DOI:10.34117/bjdv6n12-131

Recebimento dos originais: 10/11/2020

Aceitação para publicação: 07/12/2020

Maria Joanellys dos Santos Lima

Doutoranda em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Endereço: Av. Prof. Artur de Sá, S/N - Cidade Universitária - Recife – PE, Brasil. CEP: 50.740-525

E-mail: joanellys.lima@hotmail.com

Thaís Pachêco Freitas

Graduação em Farmácia

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Endereço: Av. Prof. Artur de Sá, S/N - Cidade Universitária - Recife – PE, Brasil. CEP: 50.740-525

E-mail: t.pachecofreitas@gmail.com

Rodrigo Silva de Oliveira

Graduação em Farmácia

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Endereço: Av. Prof. Artur de Sá, S/N - Cidade Universitária - Recife – PE, Brasil. CEP: 50.740-525

E-mail: oliveira.silva.rodrigo19@gmail.com

Larissa Araújo Rolim

Professora do Colegiado de Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Federal do Vale do São Francisco - UNIVASF

Endereço: Av. José de Sá Maniçoba, s/n - Centro Petrolina - PE, Brasil. CEP: 56.304-205

E-mail: larissaraujorolim@gmail.com

Pedro José Rolim Neto

Professor Titular, Departamento de Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Endereço: Av. Prof. Artur de Sá, S/N - Cidade Universitária - Recife – PE, Brasil. CEP: 50.740-525

E-mail: rolim.pedro@gmail.com

Maria Bernadete Sousa Maia

Professora Titular de Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Endereço: Av. Prof. Artur de Sá, S/N - Cidade Universitária - Recife – PE, Brasil. CEP: 50.740-525

E-mail: maria.maia@ufpe.br

Rosali Maria Ferreira da Silva

Professora nível associado I do Departamento de Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Endereço: Av. Prof. Artur de Sá, S/N - Cidade Universitária - Recife – PE, Brasil. CEP: 50.740-525

E-mail: rosaliilm@gmail.com

RESUMO

Diabetes *mellitus* (DM) pode ser definida como um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção de insulina e/ou ação da insulina. O estado de hiperglicemia crônica nos pacientes com diabetes é extremamente preocupante e resulta em uma série de complicações clínicas e gastos crescentes mundialmente relacionados ao seu tratamento. *Libidibia ferrea* é uma espécie vegetal nativa do Brasil que vem sendo utilizada há muitos anos na medicina popular e cujo potencial farmacológico está sendo comprovado por inúmeras pesquisas realizadas. Entre suas atividades farmacológicas, se destaca a sua atividade anti-hiperglicemiante. Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo desenvolver formas farmacêuticas sólidas (cápsulas) à base do extrato seco da casca do caule de *Libidibia ferrea* como alternativa para o tratamento de diabetes *mellitus*. Para isso, o material vegetal foi processado e caracterizado, como também sua solução extrativa. Posteriormente, o extrato seco foi obtido por liofilização e submetido a testes de compatibilidade com excipientes. Por fim, foram manipuladas quatro formulações diferentes para obtenção das cápsulas a partir do extrato seco que foram submetidas aos testes de controle de qualidade preconizados. Observou-se que a matéria-prima vegetal, solução extrativa e extrato seco apresentaram valores de caracterizações, conforme a Farmacopeia Brasileira 6ª edição e literaturas científicas, no que diz respeito a determinação granulométrica, de umidade, cinzas totais para a matéria-prima vegetal; determinação de densidade relativa, pH e resíduo seco para o extrato aquoso e determinação de umidade residual, prospecção fitoquímica, doseamento de taninos, análise superficial e tamanho de poros para o extrato seco. Os testes de compatibilidade do extrato seco com os diferentes excipientes selecionados para as formulações foram satisfatórios, uma vez que não foi observada nenhuma interação que pudesse comprometer a escolha dos excipientes para as formulações determinadas. Quanto às cápsulas obtidas, as mesmas apresentaram resultados dentro dos preconizados pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição quanto ao peso médio e teste de desintegração e também apresentaram teor de taninos de acordo com o esperado. As cápsulas desenvolvidas de forma preliminar neste trabalho poderão viabilizar um novo tratamento fitoterápico para diabetes *mellitus*.

Palavras-chave: Formulação Farmacêutica, Plantas medicinais, Fitoterapia.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) can be defined as a group of metabolic disorders characterized by hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion and / or insulin action. The state of chronic hyperglycemia in patients with diabetes is extremely worrying and results in a series of clinical complications and increasing expenses worldwide related to its treatment. *Libidibia ferrea* is a plant species native to Brazil that has been used for many years in popular medicine and whose pharmacological potential is being proven by numerous researches carried out. Among its pharmacological activities, its anti-hyperglycemic activity stands out. Thus, the present study aimed to develop solid dosage forms (capsules) based on the dry extract of the stem bark of *Libidibia ferrea* as an alternative for the treatment of diabetes mellitus. For this, the plant material was processed and characterized, as well as its extractive solution. Subsequently, the dry extract was obtained by lyophilization and subjected to compatibility tests with excipients. Finally, four different formulations were manipulated to obtain the capsules from the dry extract that were subjected to the recommended quality control tests. It was observed that the vegetable raw material, extractive solution and dry extract presented values of characterizations, according to the Brazilian Pharmacopoeia 6th edition and scientific literature, with regard to granulometric determination, humidity, total ash for the vegetable raw material; determination of relative density, pH and dry residue for the aqueous extract and determination of residual moisture, phytochemical prospecting, tannin dosing, surface analysis and pore size for the dry extract. The compatibility tests of the dry extract with the different excipients selected for the formulations were satisfactory, since no interaction was observed that could compromise the choice of excipients for the determined formulations. As for the obtained capsules, they showed results within those recommended by the Brazilian Pharmacopoeia 6th edition regarding

the average weight and disintegration test and also presented tannin content as expected. The capsules developed in a preliminary way in this work may enable a new herbal treatment for diabetes mellitus.

Keywords: Pharmaceutical Formulation, Medicinal plants, Phytotherapy.

1 INTRODUÇÃO

Diabetes *mellitus* (DM) é um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção de insulina, ação da insulina ou ambos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010). Estima-se que cerca de 451 milhões de pessoas no mundo possuem diabetes e espera-se que este número alcance a faixa de 693 milhões até 2045 (CHO et al., 2018). Segundo a *International Diabetes Federation* (IDF, 2017), o Brasil ocupa o 4º lugar entre os 10 países com maior número de indivíduos com diabetes, correspondendo a 12,5 milhões de indivíduos com diagnóstico positivo para a doença.

O estado de hiperglicemia crônica nos pacientes com diabetes resulta em uma série de complicações clínicas que causam danos a longo prazo em diferentes órgãos, afetando principalmente o coração, olhos, rins e vasos sanguíneos, demandando, portanto, um montante alto para o custeio do sistema de saúde no que tange ao tratamento, recuperação e manutenção dos pacientes envolvidos, e representando cerca de 12% das despesas globais em saúde (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010; NEGRI, 2015).

Fitoterápicos e espécies vegetais têm sido empregados no tratamento do diabetes, representando uma alternativa terapêutica frente o alto custo dos fármacos sintéticos presentes no mercado e seus efeitos adversos (CASTRO et al., 2020; SILVA et. al., 2010). Cerca de 1200 plantas foram declaradas como contendo compostos com propriedades antidiabéticas e mais de 400 plantas e seus compostos bioativos foram cientificamente avaliados para o tratamento do diabetes tipo 2 (SINGH, J. 2011).

Atualmente, a utilização de plantas medicinais e fitoterápicos é uma prática mundialmente disseminada (MALVEZZI et al., 2020), sendo encorajada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), especialmente em países em desenvolvimento. No Brasil, com objetivos voltados à garantia do acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, foram desenvolvidos a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos dentro do Sistema Único de Saúde (SUS). Além disso, o Ministério da Saúde também divulgou em 2009 a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS), visando ampliar o rol de fitoterápicos que hoje são financiados pelo Governo Federal e o direcionamento das pesquisas científicas com espécies vegetais de potencial farmacológico.

Dentre as espécies vegetais com propriedades hipoglicemiantes listadas no RENISUS, encontra-se *Libidibia ferrea*, anteriormente denominada *Caesalpinia ferrea*, que constitui uma espécie vegetal nativa do Brasil popularmente conhecida como pau-ferro, jucá, ibirá-obi e imirá-itá. Essa

espécie possui grande importância etnofarmacológica e diversas aplicações na medicina popular (MELO et al., 2020; FARIAS et al., 2020; SOUZA et al., 2007).

Diversas propriedades farmacológicas de *L. ferrea* foram cientificamente comprovadas, dentre elas a propriedade anti-hiperglicemiante de extratos aquosos do caule do vegetal. A ação observada foi atribuída possivelmente aos taninos condensados e hidrolisáveis, sendo estes os compostos majoritários encontrados no extrato (SOUZA et al. 2009; Vasconcelos (2011). Nesse contexto, esse trabalho objetivou o desenvolvimento de cápsulas à base de *L. ferrea*, como alternativa terapêutica para o tratamento de diabetes *mellitus*.

O objetivo geral do trabalho foi desenvolver e caracterizar físico-quimicamente cápsulas à base de extrato seco da casca do caule de *Libidibia ferrea* como tratamento para *diabetes mellitus*. E os objetivos específicos foram obter, processar e caracterizar material vegetal; obter e caracterizar a solução extrativa; executar estudo de compatibilidade do extrato seco de *Libidibia ferrea* e excipientes; obter cápsulas à base de *Libidibia ferrea*; executar ensaios de controle de qualidade físico-químico das cápsulas obtidas.

2 METODOLOGIA DO TRABALHO

2.1 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA MATÉRIA-PRIMA VEGETAL

2.1 Matéria-prima vegetal

As cascas do caule de *Libidibia ferrea* foram coletadas no município de Pesqueira, Pernambuco, Brasil, onde sua exsicata já havia identificação no Instituto Agrônomo de Pernambuco (IPA), com número de registro #86678. Após secagem em temperatura ambiente, o material foi seco em estufa de ar circulante à temperatura de $45 \pm 2^\circ\text{C}$ por aproximadamente 7 dias, para estabilização de peso e calculou-se o rendimento de secagem. Em seguida, as cascas foram submetidas à moagem em moinhos de facas, com abertura de malha intermediária, obtendo-se a matéria-prima vegetal (MPV) de *L. ferrea* e, mais uma vez, foi calculado o rendimento e verificado as características organolépticas (LIMA, 2019).

2.1.2 Determinação granulométrica

A determinação da granulometria dos pós foi realizada segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª edição (BRASIL, 2019). O pó resultante da moagem dos caules da planta foi submetido à análise granulométrica, a fim de obter dados quantitativos sobre o tamanho médio e a distribuição de tamanho da droga vegetal utilizada. O conjunto de tamis foi montado de acordo com a abertura da malha, onde a de maior abertura ficou sobre o de abertura menor, colocando o conjunto sobre o receptor de tamises. A abertura das malhas dos tamises utilizados foram de 1,70 mm, 710 μm , 355 μm , 250 μm , 180 μm e

125 µm. Foram pesados cerca de 25 g da amostra e transferidos para o tamis superior, distribuindo uniformemente o pó. O conjunto foi tampado e acionado o aparelho, por cerca de 15 minutos, com vibração adequada. Após o término deste tempo, utilizando um pincel adequado, foi removida toda a amostra retida na superfície superior de cada malha para um papel impermeável, e pesado o pó. O pó retido no coletor também foi pesado. Calculou-se o percentual retido em cada tamis.

2.1.3 Determinação da umidade (Perda por dessecação)

Foi realizada através do método gravimétrico da Farmacopeia Brasileira 6ª edição (BRASIL, 2019). A matéria-prima vegetal foi reduzida a pó fino. Foram pesados 2 g e transferidos para pesa-filtro chatto previamente dessecado durante 30 minutos. Após resfriamento em dessecador, o pesa-filtro foi pesado, contendo a amostra, e tampado. O pesa-filtro foi agitado brandamente para distribuir a amostra, da maneira mais uniforme possível, a uma altura ideal de 5 mm, e colocado o pesa-filtro na estufa, retirada a tampa, deixando-a também na estufa. A amostra foi seca à 105°C por 2 horas. O pesa-filtro foi colocado no dessecador para esfriar até temperatura ambiente e realizada a operação de pesagem até obter o peso constante. A porcentagem de perda por dessecação foi calculada.

2.1.4 Determinação de cinzas totais

Foram pesados cerca de 3 g da amostra pulverizada e transferidos para cadinho previamente tarado. A amostra foi distribuída uniformemente no cadinho e incinerada, aumentando, gradativamente a temperatura até, no máximo, 600 ± 25 °C, até que todo o carvão fosse eliminado. Um gradiente de temperatura (30 minutos a 200 °C, 60 minutos a 400 °C e 90 minutos a 600 °C) foi utilizado. Após a incineração, o cadinho foi colocado no dessecador para resfriamento e, por seguinte, pesado. Calculou-se a porcentagem de cinzas em relação à droga seca ao ar (BRASIL, 2010).

2.2 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA SOLUÇÃO EXTRATIVA

2.2.1 Solução extrativa

Foi realizada por infusão, a partir da matéria-prima vegetal, por aproximadamente 15 minutos, numa relação droga:solvente de 5:100 (p/v), usando água destilada como solvente extrator. Foi calculado o rendimento da solução extrativa.

2.2.2 Determinação de pH

Foi realizada através da utilização de cerca de 25,0 mL da solução extrativa em pHmetro Micronal® modelo B474 previamente calibrado. O resultado foi expresso pela média de seis determinações (BRASIL, 2010).

2.2.3 Determinação da densidade relativa

A metodologia utilizada foi uma adaptação de BRASIL, 2010. Foi utilizado um picnômetro de 25 mL previamente calibrado. A calibração consiste na determinação da massa do picnômetro vazio e da massa de seu conteúdo com água destilada. Foi transferida a amostra para o picnômetro, removendo excesso da substância e pesado. O peso da amostra foi obtido através da diferença de massa do picnômetro cheio e vazio. A densidade relativa foi determinada por meio da razão entre a massa da amostra líquida e a massa da água, ambas a 20°C.

2.2.4 Determinação do resíduo seco em extratos fluidos

Foram transferidos 2 mL da solução extrativa para pesa-filtros. Evaporou-se até *secura* em banho-maria e dessecou-se em estufa a 100 - 105 °C, por 3 horas. Deixou-se esfriar em dessecador, sobre sílica e pesou-se. Calculou-se o resíduo seco em porcentagem sobre o volume, através da fórmula (BRASIL, 2010).

2.3 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO EXTRATO SECO

2.3.1 Extrato seco

A solução extrativa das cascas do caule de *Libidibia ferrea* foi filtrada, o solvente extraído com o uso de um liofilizador e foi calculado a porcentagem de extrato seco obtida a partir do volume de solução extrativa que foi colocado para secar no liofilizador. Foi utilizado o equipamento Líotop® L101 a uma pressão de cerca de 30µHg, temperatura de aproximadamente -55°C por um tempo de secagem em torno de 75 horas.

2.3.2 Determinação da umidade residual – perda por dessecação

Foi realizada através do método gravimétrico, onde foi pesado cerca de 2g do extrato seco e transferido para pesa-filtro chato previamente dessecado durante 30 minutos nas mesmas condições a serem empregadas na determinação. Após resfriamento em dessecador, foi pesado o pesa-filtro, tampado, contendo a amostra. O pesa-filtro foi agitado brandamente para distribuir a amostra da maneira mais uniforme possível, a uma altura ideal de 5 mm. Colocado o pesa-filtro na estufa, retirando a tampa, deixando-a também na estufa. A amostra foi seca (geralmente a 105°C) por cerca de 2 horas (BRASIL, 2010). Foi guardado no dessecador para ficar em temperatura ambiente e então foi pesado. A operação foi repetida até peso constante.

2.3.3 Prospecção fitoquímica (Triagem fitoquímica) – CCD

Para a prospecção fitoquímica do extrato fluido de *L. ferrea*, realizou-se pesquisa de taninos hidrolisáveis, taninos condensados, flavonoides, esteroides e saponinas através de cromatografia em camada delgada (CCD). A metodologia utilizada foi adaptada de Wagner e Bladt (1996).

2.3.4 Doseamento de Taninos

O doseamento de taninos foi realizado em triplicata, através da quantificação dos compostos fenólicos totais, metodologia baseada no modelo descrito por Amorim et al., 2008. Para o doseamento, o extrato seco foi diluído em água destilada numa concentração de 1 mg/mL em balão volumétrico de 25 mL. Foram adicionados 200 µL do extrato solubilizado, 0,5 mL da solução do reagente Folin-Ciocalteu, 1 mL da solução de carbonato de sódio no balão de 10 mL e completado com água destilada. A amostra ficou por 30 minutos ao abrigo da luz e à temperatura ambiente, posteriormente foi realizada a leitura da absorbância da mistura no comprimento de onda de 760 nm no espectrofotômetro. O branco foi preparado com os mesmos reagente utilizado para a amostra, exceto o extrato, submetido aos mesmos parâmetros.

A curva de calibração foi preparada com uma solução padrão de ácido gálico (1 mg/mL) e todos os demais reagentes citados anteriormente, nas concentrações de 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 5,0; 7,5 e 10,0 µg/mL. O teor de fenóis totais foi expresso como miligramas equivalentes de ácido gálico por grama de extrato (mg EAG/g).

Posteriormente, foi pesado 1 g de caseína e transferido para erlenmeyer de 50 mL. Foram adicionados 6 mL da amostra diluída e 12 mL de água destilada e colocados sob agitação durante 3 horas, para precipitação dos taninos com a caseína. Após o período, filtrou-se a solução em balão volumétrico e completou-se com água destilada para 25 mL. Utilizando uma alíquota de 1 mL e foram quantificados os fenóis residuais pelo método Folin-Ciocalteu detalhado anteriormente. Por fim, o teor de taninos foi calculado pela diferença entre o conteúdo de fenóis totais e fenóis residuais. A análise foi realizada em triplicata.

2.3.5 Análise da área superficial e porosidade das partículas

A área superficial específica foi determinada através do método BET (Brunauer, Emmett and Teller), volume e diâmetro médio, usando-se o método BJH (Barret,. Joyner and Halenda), onde foi pesado aproximadamente 220mg da amostra que foi submetida a adsorção física de nitrogênio (SILVA, 2010).

2.4 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE DO EXTRATO SECO DE *Libidibia ferrea* E

EXCIPIENTES

O extrato seco de *Libidibia ferrea* e os excipientes foram caracterizados utilizando a técnica de DTG/TG. Foram feitas misturas físicas na proporção 1:1 (p/p) em massa do extrato seco com os respectivos excipientes, as misturas foram homogeneizadas e submetidas à análise. Os excipientes utilizados foram aerosil, estearato de magnésio e celulose microcristalina 250.

Foi utilizado o equipamento Shimadzu® modelo DTG-60. A análise foi realizada numa faixa de temperatura entre 25 e 600°C, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ultrapuro (50 mL.min⁻¹) e razão de aquecimento de 10°C min⁻¹, utilizando cadinhos de alumina abertos, contendo aproximadamente 5 mg de amostra.

2.5 OBTENÇÃO DE CÁPSULAS À BASE DO EXTRATO SECO DE *Libidibia ferrea*

Foi realizada planificação qualitativa e quantitativa de excipientes de acordo com as características físico-químicas do extrato seco de *Libidibia ferrea*. Foram efetuados cálculos para determinar o tamanho das cápsulas a serem utilizadas, adotando-se a tabela de capacidade média das cápsulas a qual relaciona a densidade e o volume ocupado pelos pós, em função do tamanho e capacidade volumétrica dos invólucros. Posteriormente, foi testada a capacidade da cápsula escolhida. Foram manipulados quatro lotes de bancada (LB) em encapsuladora manual utilizando 40 cápsulas de gelatina dura, tamanho “0”. Os lotes de bancada podem ser observados na tabela 1, onde nota-se que a porcentagem do insumo farmacêutico ativo foi alterada em função da necessidade de aumentar a quantidade diluente na formulação, entretanto a massa do extrato na formulação se manteve constante.

Tabela 1- Lotes de bancada (LB) das cápsulas à base do extrato seco de *Libidibia ferrea*

COMPONENTE	LB I (%)	LB II (%)	LB III (%)	LB IV (%)
Extrato de <i>Libidibia ferrea</i>	81,7	71,6	70,17	70,17
Celulose microcristalina 250	17,8	27,83	27,33	28,33
Estearato de magnésio	-	-	-	1
Dióxido de silício coloidal	0,5	0,5	0,5	-
Glicolato de amido sódico	-	-	2	-
Polivinilpirrolidona (PVP) K-30	-	-	-	-
TOTAL	100	100	100	100

Fonte: Dados de pesquisa

Posteriormente, o extrato seco de *L. ferrea* foi pesado para ser encapsulado manualmente, de modo que cada unidade contivesse 0,334 g do princípio ativo. O valor estabelecido para o extrato seco foi baseado em SOUZA et al. (2009), que estabeleceu uma dose de 200mg/kg para estudos em animais, contudo foi realizado o cálculo de transposição de doses para humanos, ficando estabelecido uma dose de 1g/70kg/dia (FDA, 2005), correspondendo assim ao quantitativo de três cápsulas diárias, com cada uma contendo 0,334g de extrato, para obtenção da dose necessária para o efeito hipoglicemiante. Os valores dos excipientes foram estabelecidos segundo o handbook de excipientes.

Para obtenção das cápsulas o extrato seco foi homogeneizado durante cinco minutos com a celulose microcristalina, utilizada como diluente. Em seguida, foram adicionados o estearato de magnésio como lubrificante; dióxido de silício coloidal como deslizante e o glicolato de amido sódio como desintegrante, e homogeneizados por dois minutos um de cada vez. As cápsulas obtidas foram acondicionadas em recipientes hermeticamente fechados.

2.6 CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO DAS CÁPSULAS DE *Libidibia ferrea*

As cápsulas obtidas foram submetidas aos testes físico-químicos preconizados pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição (2019), que correspondem aos testes de desintegração e determinação de peso médio. Também foi realizado o doseamento de taninos.

2.6.1 Determinação de Peso Médio do Conteúdo

Para realização do peso médio do conteúdo das cápsulas, foram pesadas individualmente 10 unidades. Em seguida, foram removidos o conteúdo de cada cápsula que foram pesadas novamente. O peso do conteúdo de cada cápsula foi obtido pela diferença de peso entre cápsula cheia e a cápsula vazia. O limite de tolerância para cápsulas com mais de 300 mg é de $\pm 7,5\%$ (BRASIL, 2010).

2.6.2 Teste de Desintegração

O teste de desintegração das cápsulas foi realizado utilizando o desintegrador (Nova Ética®) contendo três cestas. Foram colocadas 6 cápsulas em cada um dos seis tubos da cesta, empregando como meio de imersão, água destilada a $37 \pm 1^\circ\text{C}$. O tempo especificado pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição (2019) para cápsulas duras estarem completamente desintegradas é de 45 minutos.

2.6.3 Determinação do teor de Taninos

A determinação do teor de taninos nas cápsulas foi realizada conforme metodologia descrita anteriormente.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA MATÉRIA-PRIMA VEGETAL

3.1.1 Matéria-prima vegetal

O rendimento de secagem foi de aproximadamente 89%. As características organolépticas da droga vegetal estão descritas na tabela abaixo.

Tabela 2. Características macroscópicas da matéria-prima vegetal de *Libidibia ferrea*.

Parâmetros	Resultados
Textura	Pó fino ou intermediário
Cor	Amarronzada
Odor	Característico da matéria-prima vegetal

Fonte: Dados da pesquisa

3.1.2 Determinação granulométrica

A tabela 3 apresenta a distribuição de tamanho das partículas do pó obtido após processo de moagem. Cerca de 72 % do material apresentou tamanho entre 0,355 e 710 μm . Com base nos dados da análise granulométrica. Segundo a Farmacopéia Brasileira (2010) o pó é classificado como grosso, quando as partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal de malha de 1,70 mm e, no máximo, 40 % pelo tamis com abertura nominal de malha de 355 μm . O pó usado neste trabalho não se enquadra em nenhuma das classificações descrita pela farmacopeia Brasileira 6ª edição (2019), já que as partículas não passaram em sua totalidade pelo tamis de abertura de malha de 1,70mm. A farmacopeia americana (USP, 2014), por sua vez, classifica o pó como muito grosso aquele onde passam 50% ou mais do pó na abertura de 1000 μm da malha, O pó usado neste trabalho pode ser classificado como muito grosso, se comparado ao descrito na farmacopeia da USP. O tamanho de partícula da droga vegetal pode interferir na sua identificação macroscópica, na conservação química e microbiológica assim como na obtenção de soluções extrativas, principalmente na velocidade de dissolução dos ativos presentes na droga vegetal. Estudo realizado anteriormente por Costa (2012), evidenciou que o diâmetro médio de partículas foi de 780 μm , corroborando com os nossos resultados, que demonstraram uma passagem de mais de 50% no tamis de 710 μm .

Tabela 2. Análise granulométrica do pó de *Libidibia ferrea*.

Abertura do Tamis	% Retida
1,70mm	0,768
710 μm	34,916
355 μm	36,907
250 μm	16,394
180 μm	7,046
125 μm	3,071

Coletor 0,898

Fonte: Dados da pesquisa

3.1.3 Determinações da umidade e de cinzas totais

Segundo o primeiro suplemento da Farmacopeia Brasileira 6ª edição (2019), para as cascas da *L. ferrea*, o valor máximo preconizado para perda por dessecação e cinzas totais, são respectivamente 13% e 8%. Desse modo, o valor para perda por dessecação encontra-se dentro do estabelecido pela farmacopeia, diferente do valor encontrado para cinzas totais que foi ligeiramente superior ao máximo estabelecido, isso pode ser explicado pela presença de compostos inorgânicos no material vegetal. Pesquisas analisadas anteriormente por FRASSON, BITTENCOURT & HEINZMANN (2003), obtiveram, para ambos parâmetros, resultados em torno de 5%g, ficando assim dentro do estabelecido pela farmacopeia, essa diferença de valores entre os estudos, pode ser devido à região e sazonalidade que foi coletada a matéria-prima vegetal.

Tabela 3. Parâmetros físico-químicos da matéria prima-vegetal de *Libidibia ferrea*.

Parâmetros	Resultados obtidos	Especificações (BRASIL, 2010)
Perda por dessecação	8,152% ± 0,156	<13%
Determinação de cinzas totais	8,380% ± 0,022	8%

Fonte: Dados da pesquisa

3.2 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA SOLUÇÃO EXTRATIVA

3.2.1 Solução extrativa

O rendimento da solução extrativa foi de aproximadamente 91%, demonstrando uma boa execução do procedimento.

3.2.2 Determinação de pH

Após calibração, o eletrodo do pH foi imerso na solução extrativa e apresentou como valor 5,56 ± 0,03. A solução extrativa aquosa das cascas do caule de *L. ferrea* possui natureza ácida semelhante à água destilada, por ser este o solvente de extração (Costa, 2012). O pH influencia a estabilidade de soluções extrativas vegetais e sua composição química. A sua determinação é fundamental para inferências sobre a qualidade do produto (SOARES et al., 1998).

3.2.3 Determinação da densidade relativa

A densidade relativa da solução extrativa foi igual a 1,002 g/mL, semelhante à água destilada, o que era esperado, por ser este o solvente de extração.

3.2.4 Determinação do resíduo seco em extratos fluidos

Após aplicação da fórmula, obteve-se o resíduo seco correspondente a $1,170\text{g} \pm 0,031$, sendo o valor do resíduo seco um parâmetro que pode ser empregado como medida para avaliação da eficiência de extração do solvente e correspondem aos sólidos totais que estão presentes no extrato. No caso da preparação de extratos secos, este parâmetro é empregado também para o cálculo das concentrações de adjuvantes a serem empregados na secagem (Lima, 2004). De acordo com o resultado, a solução extrativa aquosa de *L. ferrea* apresenta um baixo teor de sólidos solúveis, o que pode significar baixo rendimento na operação de secagem, esse valor foi o mesmo já encontrado em estudos anteriores desenvolvido por Costa (2012).

3.3 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO EXTRATO SECO

3.3.1 Extrato seco

A solução extrativa das cascas do caule de *Libidibia ferrea* foi filtrada, o solvente extraído com o uso de um liofilizador e foi calculado a porcentagem de extrato seco obtida a partir do volume de solução extrativa que foi colocado para secar no liofilizador. Foi utilizado o equipamento Liotop® L101 a uma pressão de cerca de $30\mu\text{Hg}$, temperatura de aproximadamente -55°C por um tempo de secagem em torno de 75 horas.

3.3.2 Determinação da umidade residual – perda por dessecação

Após a eliminação total do solvente de extração, o extrato seco apresentou $6,62\% \pm 0,56$. Contudo segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª edição (2019), a umidade residual deve ser no máximo de 5%, podendo-se concluir que não apresentou uma secagem satisfatória ou o armazenamento foi inadequado.

3.3.3 Prospecção fitoquímica (triagem fitoquímica)

Na tabela 5, encontra-se resumidamente os resultados da prospecção fitoquímica do extrato seco da *L. ferrea*, demonstrando que todos os metabólitos contidos na matéria-prima vegetal continuam presentes no extrato seco, podendo assim considerar que não houve influência negativa na operação de secagem. Os resultados obtidos também foram encontrados por Soares and Arruda (2016), divergindo apenas quanto a presença de saponinas. Entretanto, a presença de saponinas foi confirmada pelo teste de espumas.

Tabela 5. Análise fitoquímica da droga vegetal e extrato seco de *Libidibia ferrea*.

Metabólitos	Amostra	
	Droga vegetal <i>L. ferrea</i>	Extrato seco de <i>L. ferrea</i>
Alcaloides	-	-
Açúcares redutores	+	+
Cumarinas	-	-
Saponinas	+	+
Flavonoides	+	+
Terpenos/Esteroides	+	+
Taninos hidrolisáveis	+	+
Taninos condensados	+	+

(-) Ausência; (+) Presença. Fonte: Dados da pesquisa

3.3.4 Determinação do Teor de Taninos

Foi encontrado no extrato seco das cascas de *L. ferrea* um total de 370,14 mg Equivalente de Ácido Gálico por grama de extrato (EAG/g), resultado que comprova o alto teor de taninos, composto secundário relacionado com a atividade antihiperlicemiante, conforme visto na literatura. Segundo Neri (2016), plantas classificadas como ricas em taninos apresentam valores correspondentes ao encontrado na pesquisa.

3.3.5 Análise da área superficial e tamanho de poros das partículas

Os resultados dos parâmetros avaliados pelo ensaio de adsorção de nitrogênio estão apresentados na Tabela 6, demonstrando uma baixa área superficial e alto diâmetro médio de poro, classificado segundo a IUPAC (União Internacional de Química Pura e Aplicada) como mesoporos, uma vez que apresentam poros de largura interna entre 2 nm e 50 nm (20 Å e 500 Å). Prevendo assim, elevado tamanho de partícula, contudo esses resultados divergem dos encontrados por Costa (2012), podendo ser justificado pela diferença do procedimento empregado na obtenção do extrato.

Tabela 6. Análise da área superficial e tamanho de poros do extrato seco de *Libidibia ferrea*.

Parâmetros	Valores
Área superficial BET	2,3399 m ² /g
Volume de poro	0,0064 cm ³ /g
Diâmetro de poro	142,8590 Å

Fonte: Dados da pesquisa.

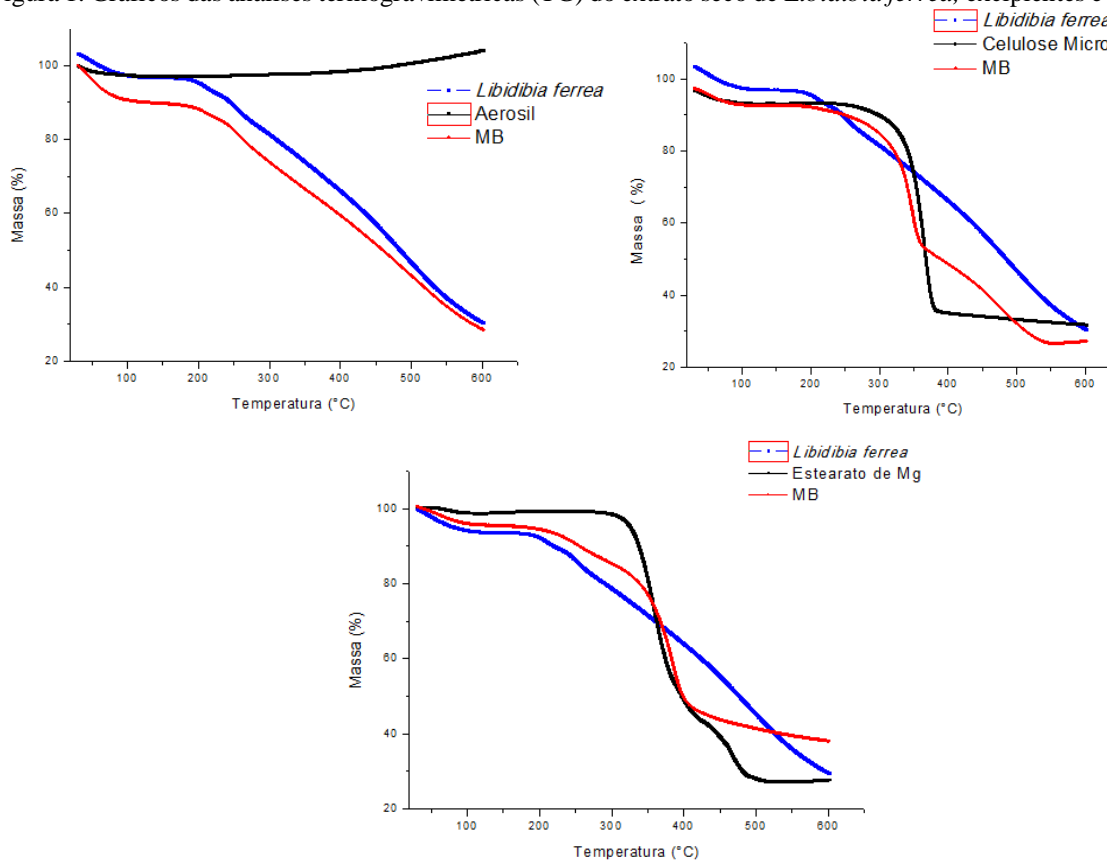
3.4 DESENVOLVIMENTO DAS CÁPUSLAS À BASE DO EXTRATO SECO DE *Libidibia ferrea*

3.4.1 Estudo de compatibilidade do extrato seco de *Libidibia ferrea* e excipientes

A Figura 01 mostra a perda de massa do extrato seco de *L. ferrea* e das misturas do extrato seco com os excipientes testados. Nesse estudo, pode-se verificar que não houve interação do extrato seco

com os excipientes, já que as curvas das misturas apresentaram perdas de massa na mesma temperatura da perda de massa do extrato seco.

Figura 1. Gráficos das análises termogravimétricas (TG) do extrato seco de *Libidibia ferrea*, excipientes e misturas binárias.



Legenda: MB-Mistura Binária.
Fonte: Dados da pesquisa

3.4.2 Controle de qualidade físico-químico das cápsulas

De acordo com as especificações estabelecidas na Farmacopeia Brasileira 6ª edição (2019) para cápsulas com 300 mg ou mais, o valor de peso médio apresenta um limite de variação aceitável de $\pm 7,5\%$, onde pode-se tolerar no máximo duas unidades fora dos limites especificados. Foram avaliadas 20 cápsulas de *L. ferrea* de cada lote manipulado e todos apresentaram valores de peso médio dentro dos limites especificados. O peso médio das cápsulas é uma característica da qualidade fundamental para a avaliação da eficácia e confiabilidade do processo, indicando homogeneidade no processo de encapsulação.

Em relação ao teste de desintegração, a Farmacopeia Brasileira 6ª edição (2019) determina como limite de tempo máximo de desintegração para cápsulas de 45 minutos. Foi utilizada água destilada como meio para desintegração das cápsulas, onde a desintegração se iniciou com 2 minutos

e por volta de 12 a 22 minutos o conteúdo das cápsulas de todos os quatro lotes estavam solúveis no meio, o lote correspondente à formulação IV apresentando o menor tempo de desintegração.

Quanto à determinação do teor dos taninos, o resultado obtido tendo em vista que as cápsulas continham 0,334 g de extrato seco, ficou dentro do parâmetro de variação de 15% definido pelo guia de orientação para registro de medicamento fitoterápico e registro e notificação de produto tradicional fitoterápico estabelecido pela ANVISA (BRASIL, 2014) para marcador ativo, em comparação ao valor encontrado na determinação do teor de taninos no extrato seco.

Tabela 7. Controle de qualidade de cápsulas à base do extrato seco de *Libidibia ferrea*.

Parâmetros	Especificações	Resultados
Peso médio	0,476 g \pm 7,5%	0,461 g
Tempo de desintegração	Até 45 minutos	12,5 \pm 2,08 min
Determinação do teor de taninos	370,14 mg EAG/g \pm 15%	120,75 mg EAG/G

Fonte: Dados da pesquisa.

4 CONCLUSÕES

No presente trabalho, foi possível realizar estudos de caracterização da matéria prima vegetal e estudos de pré-formulação até a obtenção da forma farmacêutica sólida de *Libidibia ferrea*. Todos os estudos de caracterização da solução extrativa estavam de acordo com dados encontrados a literatura. Os estudos de pré-formulação, como os testes de compatibilidade do extrato seco com os diferentes excipientes selecionados para as formulações foram satisfatórios, uma vez que não foi observada nenhuma interação que pudesse comprometer a escolha dos excipientes para as formulações determinadas.

Os estudos de caracterização físico-química das cápsulas apresentaram valores de acordo com os parâmetros pré-estabelecidos. Os resultados encontrados demonstram o potencial da *Libidibia ferrea* no desenvolvimento de novos fitoterápicos e as formulações desenvolvidas poderão viabilizar um novo tratamento fitoterápico inexistente no mercado e que poderá ser uma alternativa para o tratamento de diabetes *mellitus*.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, A. D. Diagnosis and classification of diabetes *mellitus*. Diabetes care, v. 33 Suppl 1, n. Suppl 1, p. S62-9, jan. 2010.

AMORIM, E.L. et al. A new approach to study medicinal plants with tannins and flavonoids contents from the local knowledge. Journal of ethnopharmacology, v. 120, n. 1, p. 72–80, 30 out. 2008.

BRASIL. Farmacopéia Brasileira. 5ª ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006. Aprova Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Diário Oficial da União, Brasília, jun. 2006.

_____. Ministério da Saúde. Direção de Administração e Finanças. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. RENISUS - Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. Disponível em: < <http://portal.saude.gov.br> > Acesso em: 13 abr. 2020.

CASTRO, V. M. D. et al. Effects of *Allium cepa* L. on the morphology of duodenal mucous of diabetic rats. Brazilian Journal of Development, 2020.

COSTA, L.M. Desenvolvimento de produto seco por aspersão obtido a partir das cascas do caule de *Libidibia ferrea* martius var. *ferrea* (fabaceae). 2012. 127 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2012.

CHO, N. H. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Research and Clinical Practice, v. 138, p. 271–281, 1 abr. 2018.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, 2005

FARIAS, E. T. N. et al. Technological Development of Ointment Based on Ethanolic Extract of *Libidibia ferrea* for Antimicrobial Activity. Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences, 07 (04), 689-699, 2020.

FRASSON, A. P. Z.; BITTENCOURT, C. F.; HEINZMANN, B. M. Caracterização físico-química e biológica do caule de *Caesalpinia ferrea* Mart. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 13, n. 1, p. 35–39, jun. 2003.

International Diabetes Federation IDF Diabetes Atlas (6th ed.), IDF, Brussels, Belgium, 2013. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2018/poster-atlas-idf-2017.pdf>>. Acesso em: 28 de ago. 2020.

LIMA, E.O. et al. *Schinus terebenthifolius* Raddi: avaliação do espectro de ação antimicrobiana de seu extrato aquoso. Infarma, v.16, n. 7-8, 2004.

LIMA, M. J. S. Desenvolvimento de formas farmacêuticas à base do extrato seco da casca do caule de *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) como alternativa no tratamento do diabetes mellitus. 2019. 112 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019.

MALVEZZI, R. et al. Popular and traditional use of *mikania glomerata spreng* and *Mikania Laevigata* Sch.Bip.Ex baker (GUACO) by the community attending the reference center on integrative practices in health (CERPIS) in Planaltina – DF. *Brazilian Journal of Development*, 2020.

MELO, K. R. et al. Propriedade cicatrizante de *Libidibia ferrea*: Uma revisão. *Scientia Amazonia*, v.9, n. 4, CS25-CS35, 2020.

Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006. Aprova Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Diário Oficial da União, Brasília, jun. 2006.

NEGRI, G. Diabetes melito: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v.41, n.2, p. 121-42, 2005.

NERI, P.M.S. Extração de compostos fenólicos de *Maytenus rigida* MART. (BOMNOME): planejamento fatorial e atividade antimicrobiana. 2016. 72 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2016.

SILVA, R.M.F. *Peperomia pellucida* L. (H.B.K.): Obtenção Tecnológica de Formas Farmacêuticas. 2010. 186 f. Tese (Doutorado- Departamento de Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010.

SINGH, J. et al. Medicinal chemistry of the anti-diabetic effects of *momordica charantia*: active constituents and modes of actions. *Open Medicinal Chemistry Journal*, vol. 5, n. 2, p. 70– 77, 2011.

SOARES, L. A. L. et al. Desenvolvimento Tecnológico de Soluções Extrativas Aquosas de *Phyllanthus niruri* L. (Quebra-pedra) Empregando Planejamento Fatorial. *Caderno de Farmácia*, v. 14, n. ½, p. 21-26, 1998.

SOARES, L. A. L.; ARRUDA, A. O. Estabelecimento de Perfil Fitoquímico por Cromatografia em Camada Delgada de Alta Eficiência (CCD-AE) para Avaliação da Qualidade das Cascas do Caule de *Libidibia ferrea* (Mart.) L.P. Queiroz. XXIII CONIC, VII CONITI, IV ENIC, 2016.

SOUZA, L. A. G. et al. Leguminosas da Amazônia. Jucá- *Caesalpinia ferrea* C. Mart. Manaus: Editora do INPA, 2007.

SOUZA, V.H. et al. Avaliação do potencial antidiabético de cinco plantas medicinais em ratos. *Latin American Journal of Pharmacy*, v. 28, n. 4, p. 609-612, 2009.

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP). 37th ed., The United States Pharmacopeia Convention, Rockville, p. 1209-10, 2014.

VASCONCELOS, C. F. B. et al. Hypoglycaemic activity and molecular mechanisms of *Caesalpinia ferrea* Martius bark extract on streptozotocin-induced diabetes in Wistar rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 137, p. 1533– 1541, 2011.

WAGNER, H.; BLADT. S. Plant drug analysis. 2. ed. New York: Springer Verlag, 1996.

ZHANG, P. et al. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice.*, v. 87, n. 3, p. 293-301, 2010.