Revista de Ciências
Farmacêuticas
Básica e Aplicada
Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences

Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2011;32(1):105-111
ISSN 1808-4532

Caracterização de preparações extrativas obtidas de *Passiflora alata* Curtis

Mendez, A.S.L.[1*]; Simionato, N.O.[2]; Valduga, A.T.[3]; Reginatto, F.H.[4]

[1]Curso de Farmácia, Universidade Federal do Pampa - UNIPAMPA,
[2]Curso de Farmácia, Universidade de Passo Fundo - UPF, Passo Fundo, RS, Brasil.
[3]Departamento de Ciências Biológicas, Programa de Pós-graduação em Ecologia, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Campus Erechim, Brasil
[4]Laboratório de Farmacognosia, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, Florianópolis, SC, Brasil.

Recebido 28/03/2010 / Aceito 16/08/2010

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo fazer uma análise comparativa da qualidade de preparações extrativas obtidas de *Passiflora alata* Curtis, além de descrever esse processo. O extrato líquido foi obtido por refluxo utilizando água como solvente em proporção 1:10. A preparação líquida foi submetida à secagem em *spray dryer* utilizando aerosil® e fosfato de cálcio como adjuvantes tecnológicos. A eficiência de extração foi avaliada através da determinação do resíduo seco e do teor de flavonoides totais por técnica de espectrofotometria no UV. O extrato seco foi avaliado quanto à viabilidade tecnológica a partir da determinação das características de granulometria e da estabilidade em ambientes de umidade relativa controlada. O teor de flavonoides totais para o extrato seco apresentou redução quando comparado à solução extrativa, indicando possível influência do processo de secagem na composição do material. Os resultados de caracterização tecnológica demonstraram que o processo de secagem utilizado garante uma uniformidade de tamanho particular, embora seja observada uma tendência de higroscopicidade do material em ambientes de elevada umidade relativa. As técnicas empregadas se mostraram viáveis para uso em ensaios quali-quantitativos aplicados à determinação da qualidade dos extratos desenvolvidos.

Palavras-chave: *Passiflora alata* Curtis; Preparações extrativas; *Spray-drying*; Flavonoides totais; Caracterização tecnológica.

Autor correspondente: Andreas Sebastian Loureiro Mendez - Curso de Farmácia - Universidade Federal do Pampa - UNIPAMPA - BR 472 – Km 592 - Prédio Administrativo - CEP.97500-970 - Uruguaiana - RS - Brasil
fone: (55) 3413-4321 - e-mail: andreaslmendez@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Plantas medicinais constituem objeto de contínua investigação científica na área fitoquímica e farmacológica. Inúmeros estudos têm abordado a análise de espécies vegetais com potencial medicinal, de modo a contribuir com a descoberta de novas plantas medicinais e com o desenvolvimento de produtos fitoterápicos. Em geral, descrevem aspectos de análise fitoquímica, de aplicação das técnicas extrativas, de conhecimento das tecnologias de obtenção e de avaliação do potencial terapêutico de diferentes materiais vegetais.

Espécies do gênero *Passiflora* são empregadas frequentemente na medicina popular, principalmente devido às suas reconhecidas propriedades sedativas e ansiolíticas (Akhondzadeh et al, 2001; Dhawan et al, 2001; De-Paris et al, 2002; Carlini, 2003; Dhawan et al, 2004; Ernst, 2006). Espécies como *Passiflora alata*, *Passiflora edulis* e *Passiflora incarnata* são utilizadas em países da Europa e América para tratamento de distúrbios relacionados à ansiedade (Dhawan et al, 2004; Sweetman, 2007; Grundmann et al, 2009). Estudos recentes têm também reportado ensaios investigativos de avaliação da propriedade antiviral e anti-inflamatória de extratos oriundos de *Passiflora edulis* (Montanher at al 2007; Müller et al, 2007). Para essa mesma espécie, foi relatada a existência de atividade neurofarmacológica e possível relação com a composição em flavonoides C-glicosilados (Sena et al., 2009).

Para a espécie *Passiflora alata* Curtis, conhecida popularmente no Brasil como maracujá-doce, ensaios quali-quantitativos estão descritos em trabalhos de pesquisa e na monografia oficial da Farmacopeia Brasileira (Farmacopéia Brasileira, 1977). Outras farmacopeias ou matérias médicas, como British Herbal Pharmacopoeia (1983), United States Homoeopathic Pharmacopoeia (1981), Pharmacopoeia Helvetica (1987) e *Deutsches*

Arzneibuch (1997) (Dhawan et al, 2004) descrevem monografias de outras espécies da família Passifloraceae, como *P. incarnata* L. No Brasil, a *Passiflora alata* Curtis está presente em preparações farmacêuticas como infusões, tinturas e comprimidos, sozinha ou em associação com *P. edulis* e *P. incarnata* (Dhawan et al, 2004; Reginatto et al, 2006; Anvisa, 2010).

Estudos com a espécie *P. alata* têm proposto a avaliação de possíveis efeitos terapêuticos e toxicológicos (Petry et al, 2001; De-Paris et al, 2002; Doyama et al, 2005; Reginatto et al, 2006; Vargas et al, 2007; Boeira et al, 2010). As propriedades ansiolíticas dessa espécie foram avaliadas para os extratos aquosos e hidroetanólicos através de ensaios farmacológicos pré-clínicos como labirinto em cruz elevado, obtendo-se resultados confirmatórios do potencial dessa planta medicinal (Petry et al, 2001; De-Paris et al, 2002; Barbosa et al, 2008). Em trabalho recente, foram constatadas as atividades ansiolítica e anti-inflamatória de extrato seco nebulizado, produzido em *spray dryer* e obtido de solução extrativa aquosa de *P. alata* e *P. edulis* (Reginatto et al, 2006; Vargas et al, 2007).

Na pesquisa fitoquímica em busca dos componentes a que podem ser atribuídas as relatadas atividades farmacológicas, alguns autores descrevem que os flavonoides podem estar relacionados com as propriedades ansiolíticas. Maltol e alcalóides derivados do harmano podem também estar envolvidos com efeitos depressores no sistema nervoso central (De-Paris et al, 2002; Dhawan et al, 2004; Soulimani et al, 1997). Em termos quantitativos, é importante destacar haver diferença no conteúdo de flavonoides C-glicosilados presentes em *P. incarnata* e *P. alata*. Isovitexina é o principal flavonoide e está presente em maior quantidade em *P. incarnata*. Por outro lado, os flavonoides vitexina e apigenina estão presentes em maior quantidade em *P. alata* (Müller et al, 2005). Considerando os estudos que indicam a presença de flavonoides em extratos de *Passiflora* e sua relação com as propriedades farmacológicas, os trabalhos têm proposto a análise do teor de flavonoides totais para avaliação preliminar do material extrativo dessa espécie vegetal (Petry et al, 1998; Petry et al, 2001; De-Paris et al, 2002; Pereira et al, 2004; Müller et al, 2005; Reginatto et al, 2006).

Outros trabalhos sobre as espécies de *Passiflora* incluem o desenvolvimento de formas sólidas obtidas a partir de secagem de extratos líquidos oriundos da planta. Para espécies de *P. edulis* e *P. incarnata*, foram avaliados aspectos de desenvolvimento de pós obtidos a partir da secagem em *spray dryer*, em uma investigação direcionada à caracterização tecnológica e à determinação da estabilidade dos pós, em estudo de pré-formulação farmacêutica e de desenvolvimento farmacotécnico de fitoterápicos (González Ortega & Schmidt, 1995; De Souza et al, 2000). Para extratos secos oriundos de *P. alata*, foram relatadas as mesmas propriedades anti-inflamatórias e ansiolíticas constatadas para os extratos líquidos (Reginatto et al, 2006; Vargas et al, 2007).

Considerando os diferentes trabalhos relatados para a espécie *Passiflora alata* em ensaios investigativos farmacológicos e fitoquímicos que confirmam o potencial medicinal dessa planta, o presente estudo propõe uma investigação analítica quali-quantitativa dos extratos vegetais obtidos dessa espécie vegetal, em uma avaliação fitoquímica e tecnológica das formas líquidas e sólidas, e com objetivos de monitoramento do conteúdo de flavonoides totais e de determinação de parâmetros de qualidade dos materiais estudados.

MATERIAL E MÉTODOS

Material vegetal

Partes aéreas de *Passiflora alata* Curtis foram coletadas em Montenegro, Estado do Rio Grande do Sul, Brasil, em Fevereiro de 2006. A espécie foi identificada e está depositada no Herbário Herbarium Augusto Ruschi da Universidade de Passo Fundo, RS, Brasil (UPF-RSPF 7232).

Preparação e avaliação dos extratos aquosos

Inicialmente, o material vegetal foi submetido à secagem em estufa de ar circulante a 40°C por 7 dias. Em seguida, foi moído e 100g do material foram submetidos à extração sob refluxo, com água, por 1 hora, apresentando uma relação droga:solvente de 1:10 (m/v). O extrato foi submetido à análise cromatográfica por cromatografia em camada delgada (CCD) para avaliação da composição química de flavonoides (De-Paris et al, 2002; Birk et al, 2005), utilizando fase móvel composta por acetato de etila:acetona:ácido acético:água (60:20:10:10, v/v/v/v) e anisaldeído sulfúrico como revelador. O extrato aquoso foi submetido também à determinação do teor de flavonoides totais (Petry et al, 1998). A densidade relativa do material foi determinada através do uso de picnômetro.

A determinação do resíduo seco foi realizada de acordo com a Farmacopéia Brasileira (Farmacopéia Brasileira, 1988), mas com algumas modificações. Três amostras de 20 g cada foram colocadas em pesa-filtros previamente tarados. Após evaporação em banho-maria, os pesa-filtros foram colocados em estufa a 105°C por 2 horas, resfriados em dessecador por 20 minutos e, então, pesados. Os pesa-filtros foram colocados em estufa por mais uma hora a 105°C, resfriados e novamente pesados. Esse procedimento foi repetido até obtenção de peso constante.

Preparação do extrato seco

O extrato seco foi obtido de acordo com parâmetros previamente descritos na literatura (De Souza et al, 2000; Lemos Senna et al, 1997). À solução extrativa, adicionou-se 20% de excipientes (aerosil:fosfato de cálcio, 1:1) em relação ao seu resíduo seco. A secagem foi efetuada em Mini-Spray Dryer Lab Plant SD05 (North Yorkshire, England), com temperatura de entrada de 140-141 °C, temperatura de saída de 95-96 °C e fluxo de alimentação de 4,0 mL/min.

O material pulverulento obtido foi avaliado, em relação à sua constituição química, empregando as mesmas técnicas aplicadas ao extrato aquoso.

Flavonoides totais

A determinação de flavonoides totais foi realizada por método espectrofotométrico na região do ultravioleta seguindo metodologia previamente descrita (Petry et al, 1998). A técnica envolve a medida de absorção, a 397 nm, do complexo $AlCl_3$-flavonoide, com expressão dos resultados como conteúdo de apigenina em relação à droga vegetal seca. As análises foram efetuadas em espectrofotômetro UV-VIS Lambda 35 Perkin Elmer (Fremont, CA, USA).

O teor de flavonoides totais, expresso em gramas (g) de apigenina por 100 g de droga vegetal seca, foi calculado através da Equação A. O ensaio foi realizado em triplicata.

Equação A

$$C = \frac{AFD}{mE_{1\%,1cm}}$$

Em que: C = concentração de flavonoides expresso em gramas de apigenina por 100 g de droga vegetal seca; A = medida de absorção; FD = fator de diluição; m = peso da amostra (g); $E_{1\%,1cm}$ = 336,5 absorção específica da apigenina.

Conteúdo de umidade

O conteúdo de umidade residual do extrato seco foi determinado por ensaio de perda por dessecação (Farmacopéia Brasileira, 1988).

Determinação granulométrica

O tamanho particular do extrato seco nebulizado foi determinado através da medida do diâmetro de Ferret usando microscópio óptico dotado de gratícula calibrada (Lantz, 1990; Parrott, 2001). Os dados de diâmetro particular, em uma contagem de 510 partículas, foram obtidos por cálculos específicos de determinação aritmética do diâmetro médio particular (d_{med}), relacionando os tamanhos particulares e suas frequências, e por plotagem em gráfico de probabilidade logarítmica (Lantz, 1990).

Avaliação da higroscopicidade

Para determinar a estabilidade do pó frente à umidade, foram seguidas técnicas relatadas na literatura. Amostras (0,5 g) em triplicata foram expostas em ambientes de 35 e 70 % de umidade relativa em temperatura ambiente, por tempos de 2, 4, 6, 8, 10 e 14 dias. Após esses tempos, as diferenças de peso foram determinadas e os dados plotados para obtenção das curvas de sorção de umidade (Lemos Senna et al, 1997; De Souza et al, 2000).

RESULTADOS

As preparações extrativas em estudo apresentaram um perfil cromatográfico para flavonoides semelhante àqueles relatados na literatura (De-Paris et al, 2002; Birk et al, 2005). O flavonoide de referência (rutina) foi detectado em ambos os extratos, em R_f de 0,59. A comparação de perfil cromatográfico por CCD ilustrou uma composição semelhante para os dois extratos ensaiados, sendo observadas também duas manchas em R_f de 0,51 e 0,68.

O processo de secagem por tecnologia de *spray-drying* se apresentou simples, fácil e rápido, com um rendimento nominal de aproximadamente 64,0%.

Na Tabela 1 estão descritos os resultados para a determinação do resíduo seco, do teor de flavonoides totais e do conteúdo de umidade presentes nos extratos de *Passiflora alata*. Os espectros obtidos na região do ultravioleta para o ensaio de determinação de flavonoides totais em extrato líquido e extrato seco estão ilustrados na Figura 1, com visualização do máximo de absorção em 397 nm.

A avaliação granulométrica do extrato seco levou à obtenção de um gráfico ilustrativo de probabilidade de distribuição de tamanho particular, apresentado na Figura 2. Observa-se um tamanho médio de 65 mm e em provável distribuição granulométrica em curva assimétrica. O material sólido foi também avaliado quanto à estabilidade em ambiente de umidade relativa. Os gráficos de sorção estão apresentados na Figura 2.

Tabela 1. Parâmetros de qualidade obtidos na análise de extrato líquido e extrato seco de *Passiflora alata* Curtis.

Parâmetro	Extrato líquido	Extrato seco
Resíduo seco*	2,59%	-
Teor de flavonoides totais*	1,41%	0,95%
Conteúdo de umidade*	-	7,43%

*determinação efetuada em triplicata

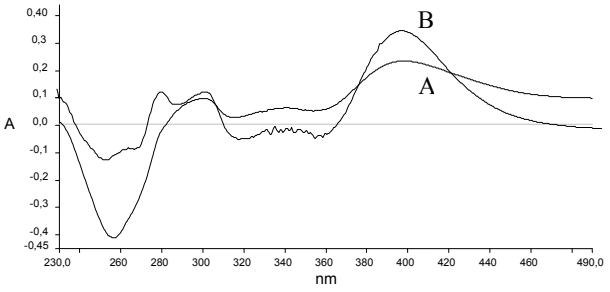

Figura 1. Espectros na região do UV referentes à análise do teor de flavonoides totais em extrato líquido (A) e em extrato seco (B) de Passiflora alata Curtis.

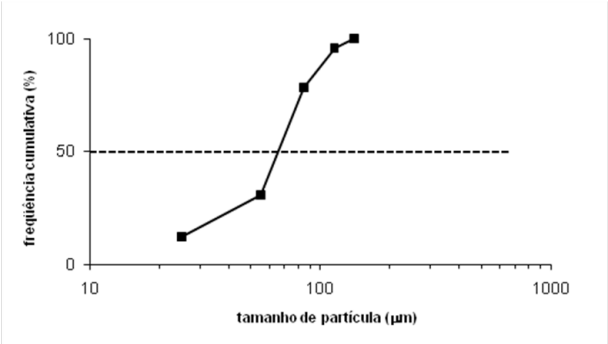

Figura 2. Representação gráfica de distribuição granulométrica do extrato seco de Passiflora alata Curtis.

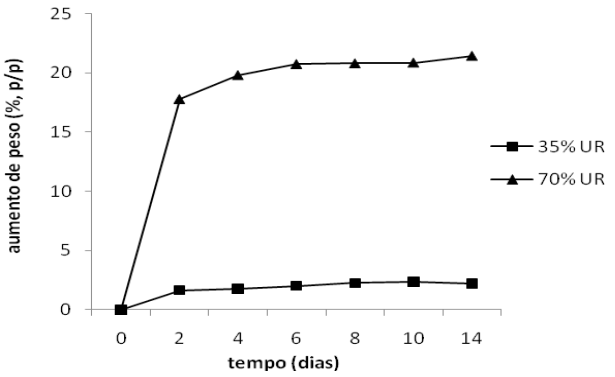

Figura 3. Representação gráfica de curvas de sorção de umidade para o extrato seco de Passiflora alata Curtis submetido à exposição em condições de umidade relativa a 35% e 70%.

DISCUSSÃO

A avaliação cromatográfica permitiu observar que ambos os extratos estudados apresentam perfis cromatográficos semelhantes, indicando a manutenção da composição qualitativa após o processamento da solução extrativa em tecnologia de *spray-drying*. A detecção de rutina e de duas manchas com mesmo Rf em ambos os extratos reforça que a composição fitoquímica flavonoídica, oriunda da extração inicial, se mantém, após a secagem, em um indicativo de eficiência do processo e das condições selecionadas. Essa tecnologia de secagem é amplamente utilizada na preparação de fitoterápicos, em estudos de pré-formulação ou na produção industrial. Vários parâmetros podem influenciar no resultado do processo, incluindo variáveis como a temperatura interna, o fluxo do ar de secagem, a velocidade de aplicação e a pressão de atomização (Wendel & Çelik, 1998; List & Schmidt, 2000).

A avaliação conjunta dos resultados obtidos a partir da determinação dos parâmetros quali-quantitativos no extrato líquido e no extrato seco (Tabela 1) permite a integração dos dados relacionados ao processamento do material vegetal e à tecnologia de extração e secagem, além da sua influência na qualidade dos produtos formados. A extração por técnica de refluxo levou à obtenção de um extrato líquido com resíduo seco de 2,59%, valor esse similar ao descrito na literatura para o extrato etanólico de *P. edulis* (De Souza et al, 2000).

Na determinação da composição quantitativa de flavonoides, os teores de flavonoides totais observados para os extratos (Tabela 1) se apresentaram diferentes, com redução no teor final para o material sólido. A literatura descreve conteúdos de flavonoides totais presentes em *P. alata* de 1,90% (p/p) para extrato aquoso (De-Paris et al, 2002) e de 2,90% (p/p) para extrato hidroetanólico (Petry et al, 2001). A técnica espectrofotométrica utilizada vem sendo empregada na avaliação de soluções extrativas do gênero *Passiflora* (Petry et al, 1998; De Souza et al 2000; De-Paris et al, 2002). O ensaio se baseia na formação de um complexo flavonoide-$AlCl_3$, que permite a determinação quantitativa. Os espectros de absorção no UV obtidos (Figura 1) ilustram perfis de absorção semelhantes, com máximo em 397 nm. Considerando os dados previamente publicados, que tratam sobre a validação desse ensaio para determinação do conteúdo de flavonoides totais (Petry et al, 1998), é possível utilizar esse método como uma importante ferramenta para avaliar a solução extrativa e os produtos obtidos a partir dela durante estudos de pré-formulação ou relacionados a ensaios de *screening* fitoquímico.

Avaliando os resultados acima descritos, principalmente na comparação dos extratos estudados, é possível observar a redução no teor de flavonóides após a secagem. Isso pode estar associado ao processo em si, já que os dados de rendimento e quantidade de excipientes foram corrigidos no preparo das soluções de análise. Fazendo uma relação com trabalhos que destacam as propriedades farmacológicas do extrato seco, as mesmas são mantidas no estado sólido, como verificado em estudo de avaliação do potencial ansiolítico desenvolvido por Reginatto *et al.* (2006). Os flavonoides totais têm sido descritos como parâmetro de desenvolvimento de materiais vegetais em processamento. Em trabalho recente de avaliação de extratos secos obtidos de *Bauhinia forficata* Link, foi observado diferença no conteúdo de flavonoides totais (expresso como quercetina) quando comparadas a diferentes técnicas de secagem dos extratos líquidos. Foi verificado maior teor de flavonoides para a secagem em estufa de ar seco, mas diferença tecnológica em relação ao processamento em *spray dryer* (Da Cunha et al, 2010). Considerando os resultados em discussão e os dados da literatura para *P. alata* e para outras espécies vegetais, a determinação de flavonoides totais pode ser utilizada como uma técnica útil à previsão da qualidade do material extrativo, podendo dar indicativos de manutenção da composição quali-quantitativa e de provável potencial farmacológico.

Os ensaios adicionais aplicados ao extrato seco se intercalam com a determinação de viabilidade tecnológica de um material sólido na pré-formulação ou produção de uma formulação farmacêutica. A umidade é um fator que influencia a qualidade farmacotécnica dos materiais sólidos pulverulentos, podendo afetar, em especial, suas características reológicas e a estabilidade físico-química (Aiache & Beissac, 2007). Para o extrato seco desenvolvido, obteve-se um conteúdo de umidade residual de 7,43% (p/p). Apesar de elevado, assemelha-se ao descrito para *P. edulis* (De Souza et al 2000). A presença dos adjuvantes aerosil e fosfato de cálcio não impediu a elevada higroscopicidade, característica da presença de açúcar no extrato vegetal.

Considerando a importância para avaliação da eficiência de secagem e sua influência no extrato seco obtido, o tamanho particular do material sólido foi determinado. O produto seco de *P. alata* apresentou uma distribuição de tamanho na faixa de 10 a 150 μm. Os dados de frequência de tamanho, distribuídos em faixas de granulometria com intervalos semelhantes, podem ser plotados em escala logarítmica para obtenção de curva log-cumulativa, representando uma distribuição normal logarítmica de tamanho de partículas (Lantz, 1990; Aulton, 2001). Na representação gráfica apresentada na Figura 2, observa-se uma concentração de valores na faixa entre 55 e 85 μm, demonstrando que o pó obtido apresenta variação de tamanho em uma estreita faixa granulométrica e indicando a provável eficiência da secagem para a produção de material sólido com características tecnológicas adequadas.

A granulometria dos pós com outras propriedades paralelas interferem na qualidade dos processos e do produto final. A mistura de pós, por exemplo, será mais fácil e mais uniforme se as partículas dos materiais forem, aproximadamente, do mesmo tamanho, o que conduz a uma maior uniformidade de dose (Voigt & Bornschein, 1982; Parrott, 2001; Aiache & Beissac, 2007; Bellamy et al, 2008). A faixa de tamanho também é uma variável importante. Por exemplo, as partículas menores têm maior propensão à adsorção de umidade e, por conseguinte, podem levar à formação de aglomerados de partículas (Lantz, 1990).

A avaliação complementar do extrato seco, em ensaios de exposição à umidade, apresentou resultados diferentes dependendo da condição selecionada (Figura 3). A 70% de umidade relativa, observou-se uma propriedade de adsorção rápida de umidade nos dois primeiros dias, com aumento de peso de aproximadamente 18% (p/p). O equilíbrio foi estabelecido a partir do quarto dia, sendo observado um aumento total de peso de 21,44% (p/p) ao final dos 14 dias de ensaio, com mudança na coloração e observação de princípio de aglomeração. Por outro lado, o aumento de peso do material exposto à umidade relativa de 35% foi de 2,21% após 14 dias, ilustrando uma diferença de comportamento em condições de baixa umidade. Considerando a influência da umidade dos materiais sólidos em seu comportamento tecnológico e na sua estabilidade, essa característica de higroscopicidade observada deve ser bem avaliada, principalmente na seleção das operações produtivas - incluindo a extração e a secagem - e na manipulação e seleção das condições de armazenamento, em nível de ambiente e de material de acondicionamento e embalagem. A técnica de secagem do extrato vegetal líquido também deve ser considerada, já que sua seleção depende de uma série de fatores, dentre eles a higroscopicidade do produto final da operação (List & Schmidt, 2000).

No presente estudo, foi possível realizar uma análise integrada de parâmetros quali-quantitativos fitoquímicos e tecnológicos importantes para a obtenção e processamento de extratos vegetais oriundos de *Passiflora alata* Curtis. Os resultados abordaram a avaliação da qualidade do extrato seco, com referência às características tecnológicas que fundamentam a viabilização do material particulado em uma forma farmacêutica, discutindo a tecnologia de *spray-drying*. As características de tamanho particular, a interpretação do comportamento de fluxo e a característica de sorção de umidade, inseridas como importantes parâmetros de avaliação da capacidade de transformação de um material sólido, foram indicativas da qualidade do material particulado. Ademais, a determinação do teor de flavonoides totais e a detecção cromatográfica permitiram uma análise dos materiais vegetais, constituindo ferramentas de avaliação dos extratos.

ABSTRACT

Characterization of extracts prepared from Passiflora alata Curtis

This paper describes a process to prepare liquid and dried aqueous extracts from aerial parts of *Passiflora alata* Curtis (sweet passionfruit) and reports a comparative analysis of the extractive preparations obtained. The extractive solution was obtained by refluxing the plant material with water in the proportion 1:10 (w/v). The aqueous extract was dried in a spray-dryer, with Aerosil® and calcium phosphate as processing aids. The extraction efficiency was assessed by weighing the dry residue and assaying the total flavonoid content by UV spectrophotometry. The particle size and hygroscopicity of the spray-dried powder were determined in order to assess its technological viability. In the solid state, the total flavonoid content was reduced, relative to the aqueous extract, which indicates a possible influence of the drying process on its composition. The technological characterization demonstrated that this drying process leads to particle size uniformity, though a tendency to hygroscopicity can be observed under conditions of high relative humidity. The analytical techniques employed proved to be viable for qualitative and quantitative assays used for quality control of the extracts developed in this study.

Keywords: *Passiflora alata* Curtis. Extractive preparations. Spray-drying. Total flavonoids. Technological characterization.

REFERÊNCIAS

Aiache JM, Beissac E. Powders as dosage forms. In: Swarbrick J. Encyclopedia of pharmaceutical technology. London: Informa Healthcare; 2007. 4128 p.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos - Consulta a Banco de Dados. [citado 2010 jan 13]. Disponível em: http:www.anvisa.gov.br/medicamentos/banco.med.htm.

Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety disorder: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. J Clin Pharm Ther. 2001; 26: 363-7.

Aulton ME. Delineamento de formas farmacêuticas. São Paulo: Artes Médicas; 2001. 678 p.

Barbosa PR, Valvassori SS, Bordignon CL, Kappel VD, Martins MR, Gavioli EC, Quevedo J, Reginatto FH. The aqueous extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* reduce anxiety-related behaviours without affecting memory process in rats. J Med Food 2008; 11(2): 282–8.

Bellamy LJ, Nordon A, Littlejohn D. Effects of particle size and cohesive properties on mixing studied by non-contact NIR. Int J Pharm. 2008; 361: 87-91.

Birk CD, Provensi G, Gosmann G. TLC fingerprint of flavonoids and saponins from *Passiflora* species. J Liq Chromatogr Relat Technol. 2005; 28: 2285-91.

Boeira JM, Fenner R, Betti AH, Provensi G, Lacerda LA, Barbosa PR, González F, Corrêa A, Driemeier D, Dall'Alba MP, Pedroso AP, Gosmann G, da Silva J, Rates SMK.

Toxicity and genotoxicity evaluation of *Passiflora alata* Curtis (Passifloraceae). J Ethnopharmacol. 2010; 128(2): 526-32.

Carlini EA. Plants and the central nervous system. Pharmacol Biochem Behav. 2003; 75: 501-12.

Da Cunha AM, Menon S, Menon R, Couto AG, Bürger C, Biavatti MW. Hypoglycemic activity of dried extracts of Bauhinia forficata Link. Phytomedicine 2010; 17(1): 37-41.

De-Paris F, Petry RD, Reginatto FH, Gosmann G, Quevedo J, Salgueiro JB, Kapczindki F, González-Ortega G, Schenkel EP. Pharmacochemical study of aqueous extract of *Passiflora alata* Dryander and *Passiflora edulis* Sims. Acta Farm Bonaer. 2002; 21: 5-8.

De Souza KCB, Petrovick PR, Bassani VL, González Ortega G. The adjuvants aerosil 200 and gelita-sol-P influence on the technological characterisitics of spray-dried powders from *Passiflora edulis* var. *flavicarpa*. Drug Dev Ind Pharm. 2000; 26: 331-6.

Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Anxiolytic abtivity of aerial and underground parts of *Passiflora incarnata*. *Fitoterapia* 2001; 72: 698-702.

Dhawan K, Dhawan S, Sharma A. *Passiflora*: a review update. J Ethnopharmacol. 2004; 94: 1-23.

Doyama JT, Rodrigues HG, Novelli ELB, Cereda E, Vilegas W. Chemical investigation and effects of tea of *Passiflora alata* on biochemical parameters in rats. J Ethnopharmacol. 2005; 96(3): 371-4.

Ernst E. Herbal remedies for anxiety – a systematic review of controlled clinical trials. Phytomedicine 2006; 13: 205-8.

Farmacopéia Brasileira. 3 ed. São Paulo: Organização Andrei; 1977.

Farmacopéia Brasileira. 4 ed. São Paulo: Atheneu; 1988. Parte I.

González Ortega G, Schmidt PC. Stability studies on dried extracts of passion flower. S T P Pharm Sci 1995; **5:** 385-9.

Grundmann O, Wähling C, Staiger C, Butterweck V. Anxiolytic effects of a passion flower (*Passiflora incarnata* L.) extract in the elevated plus maze in mice. Pharmazie 2009; 64(1): 63-4.

Lantz Jr RJ. Size Reduction. In: Lieberman HA, Lachman L, Schwartz JB. *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. New York: Marcel Dekker; 1990. 107-99.

Lemos Senna E, Petrovick PR, González Ortega G., Bassani VL. Preparation and characterization of spray-dried powders from *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC extracts. Phytother Res. 1997; 11: 123-7.

List PH, Schmidt PC. Phytopharmaceutical technology. Florida: CRC Press; 2000. 374 p.

Montanher AB, Zucolotto SM, Schenkel EP, Fröde TS. Evidence of anti-inflammatory effects of *Passiflora edulis* in an inflammation model. J Ethnopharmacol. 2007; 109: 281-8.

Müller SD, Vasconcelos SB, Coelho M, Biavatti MW. LC and UV determination of flavonoids from *Passiflora alata* medicinal extracts and leaves. J Pharm Biomed Anal. 2005; 37: 399–403.

Müller V, Chávez JH, Reginatto FH, Zucolotto SM, Niero R, Navarro D, Yunes RA, Schenkel EP, Barardi CRM, Zanetti CR, Simões CMO. Evaluation of antiviral activity of South American plant extracts against Herpes Simplex virus type 1 and rabit virus. Phytother Res. 2007; 21: 970-4.

Parrott EL. Moagem. In: Lachman L, Lieberman HÁ, Kanig JL. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Calouste Gulben Kian; 2001. 35-81.

Pereira CAM, Yariwake JH, Lanças FM, Wauters J, Tits M, Angenot L. Phytochem Anal. 2004; 15: 241-8.

Petry RD, De Souza KCB, Bassani VL, Petrovick PR, González-Ortega G. Doseamento do teor de flavonóides totais em extratos em extratos hidroalcóolicos de *Passiflora alata* Cryander (maracujá). Rev Bras Farm 1998; 79: 7–10.

Petry RD, Reginatto F, De-Paris F, Gosmann G, Salgueiro JB, Quevedo J, Kapczinski F, González Ortega G, Schenkel EP. Comparative pharmacological study of hydroethanol extracts of Passiflora alata and Passiflora edulis leaves. Phytother Res. 2001; 15: 162-4.

Reginatto FH, De-Paris F, Petry RD, Quevedo J, González Ortega G, Gosmann G, Schenkel EP. Evaluation of anxiolytic activity of spray dried powders of two south Brazilian *Passiflora* species. Phytother Res. 2006; 20: 348–51.

Sena LM, Zucolotto SM, Reginatto FH, Schenkel EP, De Lima TC. Neuropharmacological activity of the pericarp of Passiflora edulis flavicarpa Degener: Putative involvement of C-glycosylflavonoids. Exp Biol Med (Maywood) 2009; 234(8): 967-75.

Soulimani R, Younos C, Jarmouni S, Bousta D, Misslin R, Mortier F. Behavioural effects of *Passiflora incarnata* L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse. J Ethnopharmacol. 1997; 57: 11-20.

Sweetman, SC. Martindale: the complete drug reference. London: Pharmaceutical Press; 2007. 2768 p.

Vargas AJ, Geremias DS, Provensi G, Fornari PE, Reginatto FH, Gosmann G, Schenkel EP, Fröde TS. *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* spray-dried aqueous extracts inhibit inflammation in mouse modelo of pleurisy. Fitoterapia 2007; 78: 112–9.

Voigt R, Bornschein M. Tratado de tecnologia farmacéutica. Zaragoza: Acribia; 1982.

Wendel S, Çelik M. Uma visão geral sobre o uso da tecnologia de spray-drying. Pharm Tech (versão em português) 1998; Abril: 31-45.