

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA – INQUI
BACHARELADO EM ENGENHARIA QUÍMICA

ANA CAROLINA DA SILVA CARGNIN

**AVALIAÇÃO PRELIMINAR DAS OPERAÇÕES DE EXTRAÇÃO DE
CALYCOPHYLLUM MULTIFLORUM E SECAGEM PARA OBTENÇÃO DO
EXTRATO SECO PARA PRODUÇÃO DE FITOTERÁPICOS**

Campo Grande - MS

2024

ANA CAROLINA DA SILVA CARGNIN

**AVALIAÇÃO PRELIMINAR DAS OPERAÇÕES DE EXTRAÇÃO DE
CALYCOPHYLLUM MULTIFLORUM E SECAGEM PARA OBTENÇÃO DO
EXTRATO SECO PARA PRODUÇÃO DE FITOTERÁPICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no Instituto de Química da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul como requisito básico para a obtenção do título de Bacharel em Engenharia Química.

Orientador (a): Prof. Dra. Ana Camila Micheletti

Coorientador: Prof. Dra. Janaina dos Santos Ferreira

Campo Grande - MS

2024

ANA CAROLINA DA SILVA CARGNIN

**AVALIAÇÃO PRELIMINAR DAS OPERAÇÕES DE EXTRAÇÃO DE
CALYCOPHYLLUM MULTIFLORUM E SECAGEM PARA OBTENÇÃO DO
EXTRATO SECO PARA PRODUÇÃO DE FITOTERÁPICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela
Banca Examinadora para obtenção do Grau de
Bacharel, no Curso de Engenharia Química da
Universidade da Universidade Federal de Mato
Grosso do Sul.

Campo Grande, 09 de julho de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Ana Camila Micheletti

Universidade da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Prof. Dra. Janaina dos Santos Ferreira

Universidade da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Prof. Dr. Sérgio Carvalho de Araújo

Universidade da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Campo Grande - MS

2024

Dedicatória

Agradeço aos meus pais, Elton José Cargin e Vanda Rosa da Silva Cargin, pelo apoio incondicional em todos os momentos da minha vida e durante todo o meu período acadêmico. Este trabalho é dedicado a eles.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer meus amigos e colegas de curso, em especial a Gabriela Ribeiro Saguabi e Maria Rosa Paulani Martinelli, que estiveram comigo durante toda a graduação, participando de trabalhos e projetos. Além de terem sido minha fonte de apoio de questões acadêmicas e pessoais.

Agradeço minhas orientadoras, Ana Camila e Janaina, que me auxiliaram durante todo o desenvolvimento do trabalho, proporcionando sugestões importantíssimas e correções que agregaram a formulação da escrita. Além disso, agradeço essencialmente a professora Ana Camila por me acompanhar durante toda a graduação como orientadora de iniciação científica.

Por fim, gostaria de agradecer a Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS, todos os docentes e membros da instituição por me fornecerem apoio e estrutura necessários para a realização da minha graduação.

RESUMO

A crescente preocupação mundial com a resistência aos antimicrobianos promove a pesquisa por novos compostos ativos utilizados para conseguir superar a adaptabilidade de bactérias multirresistentes, sendo a natureza uma matriz de diversas alternativas com propriedades adjuvantes para o desenvolvimento de novos fitoterápicos. Estudo anterior do grupo de pesquisas PRONABIO - INQUI- UFMS revelou que o extrato das folhas de *Calycophyllum multiflorum* apresentaram sinergismo em combinação com os antibióticos ampicilina e ciprofloxacina frente a cepas resistentes de *Staphylococcus aureus*, *S. pseudointermedius*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica das principais operações unitárias de extração e secagem utilizadas no processo industrial de obtenção do extrato seco para produção de um novo fitoterápico ou agente adjuvante de antibiótico. Nesse sentido, foram avaliadas as técnicas mais utilizadas e viáveis na produção de extratos secos de produtos naturais e foi apresentada uma proposta de fluxo do processo produtivo completo. A técnica de extração avaliada foi a percolação, por ser o principal método utilizado por substâncias termossensíveis, ter baixo custo, fácil implementação e capaz de extrair grandes quantidades de produto. Além disso, extração por percolação tem o etanol como o principal solvente orgânico utilizado, por ser facilmente recuperado em etapas posteriores e por conseguir extrair moléculas polares e apolares, gerando menores custos. Para a secagem, foi avaliada a operação por spray drying, definida como principal técnica por ser utilizada por produtos sensíveis à temperatura, garantir estabilidade do extrato seco e ser uma operação rápida. Para a secagem por spray drying, analisou-se a utilização de um adjuvante de secagem, destacando-se o dióxido de silício coloidal, que favorece a concentração de sólidos e aumento da eficiência de secagem. Além disso, examinou-se uma operação de pré-secagem para elevação do teor de sólidos para melhor rendimento do processo, desta forma se sobressai o evaporador falling film, que permite a evaporação de produtos sensíveis ao calor. Com base na revisão bibliográfica este trabalho pode ser utilizado como base para estudos mais avançados de desenvolvimento de novos fitoterápicos.

Palavras-chave: operação unitária, percolação, spray drying, adjuvante, produtos naturais.

ABSTRACT

The growing global concern about antimicrobial resistance promotes research into new active compounds used to overcome the adaptability of multi-resistant bacteria, with nature being a source of diverse alternatives with adjuvant properties for the development of new herbal medicines. A previous study by the PRONABIO - INQUI- UFMS research group revealed that *Calycophyllum multiflorum* leaf extract showed synergism in combination with the antibiotics ampicillin and ciprofloxacin against resistant strains of *Staphylococcus aureus*, *S. pseudointermedius*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Therefore, the objective of this work was to carry out a bibliographical review of the main unit extraction and drying operations used in the industrial process of obtaining the dry extract for the production of a new herbal medicine or antibiotic adjuvant agent. In this sense, the most used and viable techniques in the production of dry extracts of natural products were evaluated and a proposal for the flow of the complete production process was presented. The extraction technique evaluated was percolation, as it is the main method used for thermosensitive substances, is low cost, easy to implement and capable of extracting large quantities of product. Furthermore, Percolation extraction has ethanol as the main organic solvent used, as it is easily recovered in later stages and can extract polar and non-polar molecules, generating lower costs. For drying, the spray drying operation was evaluated, defined as the main technique as it is used for temperature-sensitive products, guarantees stability of the dry extract and is a quick operation. For drying by spray drying, the use of a drying adjuvant was analyzed, highlighting colloidal silicon dioxide, which favors the concentration of solids and increases drying efficiency. Furthermore, a pre-drying operation was examined to increase the solids content for better process performance, thus highlighting the falling film evaporator, which allows the evaporation of heat-sensitive products. Based on the literature review, this work can be used as a basis for more advanced studies on the development of new herbal medicines.

Keywords: unit operation, percolation, spray drying, adjuvant, natural products.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Árvore <i>Calycophyllum multiflorum</i>	12
Figura 2 - Fluxograma das operações para obtenção do extrato seco de <i>Calycophyllum multiflorum</i>	16
Figura 3 - Esquema extrator por percolação.....	19
Figura 4 - Fluxograma do processo de extração por percolação.	20
Figura 5 - Evaporador Falling Film.....	23
Figura 6 - Formação da partícula sólida por spray drying.....	24
Figura 7 - Componentes spray dryer.	25
Figura 8 - Bicos aspersores: (a) de pressão, (b) pneumático, (c) disco giratório.	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Produtos fitoterápicos genuinamente nacionais desenvolvidos e seus respectivos faturamentos.	11
Tabela 2 - Definição do efeito da combinação por faixa de ICIF.	13
Tabela 3 - Resultados ICIF dos ensaios.....	14

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVO	14
2.1. OBJETIVO ESPECÍFICO.....	14
3. METODOLOGIA	15
4. DISCUSSÃO	15
4.1. EXTRAÇÃO	16
4.2. SECAGEM.....	21
4.2.1. EVAPORAÇÃO PRÉ-SECAGEM.....	22
4.2.2. SECAGEM POR SPRAY DRYING.....	23
5. CONCLUSÃO	29
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

1. INTRODUÇÃO

A resistência aos antimicrobianos tem chamado a atenção de órgãos governamentais nacionais e internacionais, associações de controladores de infecções hospitalares, além da indústria farmacêutica. O custo do tratamento de pacientes infectados com microorganismos resistentes é alto, assim como os riscos em procedimentos cirúrgicos (PICCONI et al. 2017).

Em meados dos anos de 1950, foram encontrados os primeiros registros de surtos por *Staphylococcus aureus* resistentes à penicilina em ambiente hospitalar, fato consolidado quando na década de 1960 surgiu o primeiro caso de resistência às recém descobertas penicilinas β -lactâmicas, como a meticilina, reconhecendo-se, então, no final da década de 1970, as cepas *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) como uma pandemia. E, colocando-se como uma situação cujo controle ainda está distante, em 2002, nos Estados Unidos, foi descrito o primeiro caso de resistência total do *Staphylococcus aureus* à vancomicina (OLIVEIRA, 2008). Para orientar a investigação e o desenvolvimento de novos antimicrobianos, diagnósticos e vacinas, e informar os órgãos de saúde pública, a OMS desenvolveu a sua primeira lista de agentes patogênicos bacterianos prioritários (WHO, 2023).

A natureza é uma importante fonte de compostos químicos para a pesquisa de novos agentes terapêuticos e uma grande aliada na urgente busca de novos compostos antimicrobianos, e metabólitos especiais isolados de plantas têm um papel de destaque. Em geral, apresentam menor atividade que aqueles produzidos por microorganismos, mas parecem mostrar importantes propriedades adjuvantes no tratamento de infecções (DE JESUS et al. 2020). Na área farmacêutica, as plantas e os extratos vegetais foram e continuam sendo de grande relevância, tendo em vista a utilização das substâncias ativas como protótipos para o desenvolvimento de fármacos e como fonte de matérias-primas farmacêuticas, tanto para a obtenção de fármacos (que são as substâncias ativas isoladas), como para a obtenção de adjuvantes (produtos utilizados na formulação de medicamentos) ou, ainda, de medicamentos elaborados exclusivamente à base de extratos vegetais: os medicamentos fitoterápicos (SCHENKEL et al., 2001).

Por haver uma maior disponibilidade de espécies que oferecem as propriedades fitoterápicas capazes de atuar no retardo ou tratamento de doenças, a procura por esses produtos, ditos medicinais, vem ganhando uma maior proporção por consequência das

sua diversidade quanto à atuação, sendo considerados seguros e com elevada tolerância, se comparados com medicamentos tradicionais (NASCIMENTO, 2017).

As ações medicamentosas das plantas são causadas pela presença de princípios ativos que são moléculas chamadas de fitofármacos, extraídos e purificados das plantas, porém os custos para a obtenção são altos e, por este motivo, são preparados quase exclusivamente por grandes empresas farmacêuticas estrangeiras. Por outro lado, os fitoterápicos são medicamentos preparados com plantas medicinais, nos quais o princípio ativo encontra-se agregado a outras substâncias, da própria planta, e o custo para a preparação desses produtos é bem menor que os fitofármacos e, por isto, a Organização Mundial da Saúde incentiva o seu desenvolvimento (BRANDÃO, 2009).

A partir de dados de variadas áreas, a pesquisa e desenvolvimento de fitoterápicos se mostram possíveis a qualquer empresa farmacêutica a custos reais e totalmente acessíveis. A tabela 1 traz exemplos de fitoterápicos desenvolvidos nacionalmente, que são fatores de estímulo a que novas empresas adentrem a esse campo inovador (MARQUES, 2012).

Tabela 1 - Produtos fitoterápicos genuinamente nacionais desenvolvidos e seus respectivos faturamentos.

Produto	Espécie	Forma Farmacêutica	Unidades	Us\$ milhões
Giamebil	<i>Mentha crisper</i>	comprimidos	487.000	4,6
Acheflan	<i>Cordia verbenacea</i>	creme	479.000	3,7
Acheflan	<i>Cordia verbenacea</i>	aerosol	195.000	1,5
Kronel	<i>Schinus terebenthifolius</i>	sabão líquido	400.000	3,3
Imunomax	<i>Uncaria tomentosa</i>	gel labial	11.000	0,4
Kronel	<i>Schinus terebenthifolius</i>	gel vaginal	50.000	0,4

Fonte: IMS (2004).

Quando um ingrediente farmacêutico ativo (API) é descoberto e tem seu efeito terapêutico comprovado através de ensaios clínicos, a indústria inicia a produção do ingrediente ativo e dos processos para transformá-lo em uma forma farmacêutica adequada (USP, 2020). A produção de ingredientes ativos ou intermediários farmacêuticos que são subsequentemente convertidos por meios físicos para a forma de apresentação final do medicamento é conhecida como produção farmacêutica primária, sendo que esta área da indústria farmacêutica tem grande semelhança com a indústria de química fina, uma vez que as operações unitárias utilizadas são similares e muitos fabricantes de química fina e especialidades químicas também produzem intermediários

farmacêuticos. Já o processamento para obtenção de forma de dosagem final como cápsulas, comprimidos e injetáveis é conhecida por produção farmacêutica secundária (BENNETT, 2003).

A *Calycophyllum multiflorum* (Figura 1) é uma árvore, nativa do estado do Mato Grosso, no Brasil, do sudeste da Bolívia, centro e noroeste do Paraguai e noroeste da Argentina (BALDIN et al., 2015). A *C. multiflorum* possui, em suas cascas, diversos ácidos graxos, como os ácidos 6-heptadecenóico, 6-nonadecanóico e 6-eicosenóico, que possuem propriedade antimicrobiana (VILA, 2013). No gênero *Calycophyllum* (família Rubiaceae), há espécies como a *C. spruceanum*, conhecida como mulateiro, que é utilizada como planta medicinal amazônica, com substâncias antioxidantes fenólicas em suas cascas (FONTOURA et al., 2020). Também, nessa planta, são encontrados secoiridóides, isolados das cascas, (ZULETA et al., 2003) e ácido acetilênico, composto orgânico ácido que pode ser utilizado contra fungos e bactérias (ARAÚJO et al. 2007; DOOKIE et al., 2021).

Figura 1 - Árvore *Calycophyllum multiflorum*.



Fonte: DE PAULA (2022).

O grupo de pesquisa PRONABIO, do INQUI/ UFMS, realizou estudos da atividade antimicrobiana de extratos de *Calycophyllum multiflorum* (dados ainda não publicados), isoladamente e também em combinação com antibióticos ampicilina e ciprofloxacina, para os quais as bactérias já são resistentes, sobre cepas clínicas de

bactérias com perfis diversos de resistência, sendo, *Staphylococcus aureus* (produtor de β -lactamase), *S. pseudointermedius* (multirresistente), *Enterococcus faecium* (resistente a vancomicina), *Pseudomonas aeruginosa* (multirresistente) e *Acinetobacter baumannii* (multirresistente). A atividade dos extratos e antibióticos, representada pela concentração mínima inibitória (CMI), foi estipulada pelo método de microdiluição em caldo. Além disso, foi possível avaliar o efeito da combinação, definição apresentada na tabela 2, por meio da Concentração Inibitória Fracional (CIF) e do Índice de Concentração Inibitória Fracional (ICIF), representados pelas equações 1 e 2, respectivamente.

$$CIF = \frac{CMI \text{ do extrato ou do antibiótico quando em combinação}}{CMI \text{ do extrato ou do antibiótico quando isolado}} \quad (1)$$

$$ICIF = CIF \text{ extrato} + CIF \text{ antibiótico} \quad (2)$$

Tabela 2 - Definição do efeito da combinação por faixa de ICIF.

Faixa ICIF	Efeito	Definição
$ICIF \leq 0,5$	Sinérgico	Efeito da combinação é MAIOR do que a soma dos seus efeitos isolados.
$0,5 < ICIF \leq 1$	Aditivo	Efeito da combinação é IGUAL a soma dos seus efeitos isolados.
$1 < ICIF \leq 4$	Indiferente	Efeito da combinação é IGUAL ao efeito do componente mais ativo.
$ICIF > 4$	Antagônico	Efeito da combinação é MENOR do que a soma dos seus efeitos isolados.

Fonte: Adaptado de EUCAST (2000).

Os resultados dos ensaios são apresentados na tabela 3, em que os *Staphylococcus* e *Enterococcus* foram avaliados em combinação com ampicilina, e as demais cepas, com ciprofloxacina.

Tabela 3 - Resultados ICIF dos ensaios.

Amostras	<i>S. aureus</i>	<i>S. pseudointermedius</i>	<i>E. faecium</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>
Extrato das folhas	Sinérgico (0,31)	Sinérgico (0,06)	Sinérgico (0,09)	Sinérgico (0,5)	Sinérgico (0,27)
Extrato dos caules	Aditivo (0,53)	Sinérgico (0,26)	Sinérgico (0,38)	Aditivo (0,52)	Sinérgico (0,5)

Fonte: Arquivo Pessoal.

O extrato das folhas mostrou sinergismo com a ampicilina frente às bactérias *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pseudointermedius* e *Enterococcus faecium*, e com a ciprofloxacina para as cepas *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*. Enquanto que o extrato do caule mostrou sinergismo com a ampicilina frente às bactérias *Staphylococcus pseudointermedius* e *Enterococcus faecium*, e com a ciprofloxacina para *Acinetobacter baumannii* e efeito aditivo com a ampicilina para as bactérias *Staphylococcus aureus* e com a ciprofloxacina para *Pseudomonas aeruginosa*.

Os resultados obtidos mostraram que os extratos das folhas e caules de *Calycophyllum multiflorum* foram, em sua maioria, eficazes em promover sinergismo em combinação com os antibióticos ampicilina e ciprofloxacina, demonstrando potencial para ser um novo fármaco ou adjuvante de antibióticos, de forma a superar a resistência aos antimicrobianos e fornecer novas alternativas para o tratamento de infecções por microorganismos.

Desta forma, com base nos resultados positivos, demonstrando a potencial antimicrobiano do extrato, o trabalho tem como proposta realizar uma revisão bibliográfica do sequenciamento das operações unitárias, extração e secagem, utilizadas no processo industrial para a obtenção do extrato seco de *Calycophyllum multiflorum*, intermediário farmacêutico, para produção de um novo fitoterápico ou utilização como novo adjuvante de antibióticos.

2. OBJETIVO

Elaborar uma revisão bibliográfica das operações de extração das folhas de *Calycophyllum multiflorum* e secagem por spray drying para a obtenção do extrato seco utilizado para produção de fitoterápicos.

2.1. OBJETIVO ESPECÍFICO

Desta forma, os objetivos específicos do presente trabalho são:

- Fazer uma proposta do processo completo de obtenção de um extrato seco.

- Avaliar teoricamente o processo de extração industrial das folhas de *Calycophyllum multiflorum*.
- Analisar a operação unitária de secagem pós-extração por spray drying e adjuvante mais adequado para produção de um extrato seco.

3. METODOLOGIA

O presente trabalho foi desenvolvido por meio de revisão bibliográfica, realizada no primeiro semestre de 2024, por meio da busca de artigos, livros e dissertações. Deste modo, as principais plataformas de pesquisa acadêmica e científica utilizadas foram SciELO, Google Scholar, portal de periódicos CAPES e repositórios de universidades. Os termos mais aplicados para a pesquisa, em português e inglês, foram processos de extração de plantas medicinais, obtenção de extratos secos de fitoterápicos e produção de fitoterápicos. Assim, foram selecionadas 52 referências para leitura, análise e elaboração do material vigente, uma vez que, segundo Sousa (2021), a revisão bibliográfica é o aprimoramento e atualização do conhecimento, através de uma investigação científica de obras já publicadas.

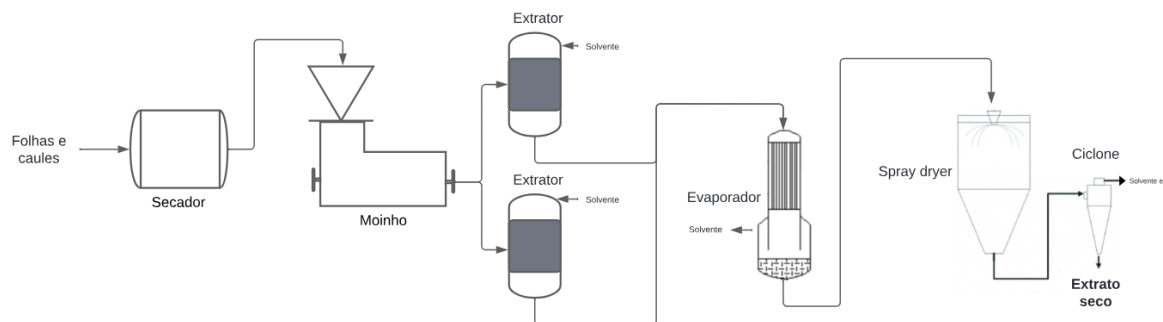
4. DISCUSSÃO

As operações unitárias são essenciais em processos químicos, constituindo uma sequência de operações físicas fundamentais para tornar economicamente viável um processo. Em um contexto industrial, cada etapa sequencial em uma linha de produção representa uma operação unitária, e o conjunto dessas etapas forma o processo unitário completo. Desta forma, a finalidade do trabalho é apresentar uma proposta do processo de produção industrial do extrato seco de *Calycophyllum multiflorum*, focando nas etapas de extração e secagem e apresentando apenas as condições e equipamentos mais adequados segundo revisão bibliográfica.

Para que o material vegetal possa passar pelo processo de extração, o mesmo deve passar por algumas etapas de pré-processamento, sendo elas, secagem das folhas e posteriormente a moagem dessa matéria-prima, de forma a reduzir a umidade e o tamanho das partículas, respectivamente, e assim otimizar o processo de extração. Desta forma, a secagem das folhas é benéfica pois a umidade do sólido interfere na transferência de massa do soluto e a moagem reduz o tamanho das partículas permitindo que o solvente tenha uma menor resistência para entrar em contato com o material vegetal, sendo indicados valores entre 595 e 250 μm (CANABARRO, 2019).

A figura 2, apresenta a proposta do fluxograma simplificado com as operações unitárias necessárias para a produção do extrato seco de *Calycophyllum multiflorum*, de maneira a obter um produto seco pronto para ser utilizado como um novo fitoterápico ou adjuvante de antibióticos.

Figura 2 - Fluxograma das operações para obtenção do extrato seco de *Calycophyllum multiflorum*.



Fonte: Arquivo pessoal.

4.1. EXTRAÇÃO

A produção de ingredientes ativos ocorre por três métodos principais, sendo eles, a síntese química, método biotecnológico e, no caso do presente trabalho, a extração. O processo extrativo consiste na retirada de substâncias ou frações ativas presentes em plantas, de maneira seletiva e completa, utilizando um solvente tecnologicamente adequado e com teor baixo de toxicidade. Desta forma, a extração tem como finalidade a identificação e retirada de fitoquímicos ou metabólitos secundários no processo de obtenção de fitoterápicos em plantas (OLIVEIRA, 2017; FONSECA, 2005; RODRIGUES, 2016).

A teoria da extração com solvente é fundamentada na solubilidade das substâncias em meios solventes, possibilitando sua extração quando a matriz que as contém é colocada em contato direto com o solvente adequado. Este método aplicado às plantas envolve a dissolução seletiva dos constituintes solúveis, de modo que a quantidade de material extraído seja diretamente proporcional à massa da matéria prima vegetal imersa no solvente. Portanto, a extração sólido-líquido é uma operação unitária empregada quando se deseja extrair um componente de uma fase sólida utilizando uma fase líquida. Neste processo, o soluto dissolve-se no solvente, formando uma solução onde ocorre interação entre as fases e transferência de massa entre elas. O resultado é uma solução extrativa, obtida pela dissolução parcial de uma droga de composição heterogênea no

solvente escolhido. O agente extrativo geralmente é um solvente orgânico volátil de forma que se obtenha compostos mais polares e que possa ser removido por evaporação e secagem. Esse solvente deve ter a capacidade de dissolver e transportar os constituintes da planta que possuem atividade farmacológica, pertencentes a várias classes de componentes como alcalóides, taninos, flavonóides, antraquinonas, compostos cardioativos, cianogénicos, entre outros (PACHÚ, 2007; PUGA, 2015).

O processo extrativo depende crucialmente do tempo de contato do material com o solvente, da temperatura, da polaridade do solvente e de sua reatividade com os produtos a serem extraídos. É essencial que a quantidade de solvente seja suficiente para submergir completamente o soluto e extrair as substâncias químicas presentes. Sendo assim, é importante entender que quanto maior o tempo de contato da planta com o solvente, mais completa será a extração, permitindo um maior fluxo de difusão do solvente através das paredes celulares da planta, equilibrando a concentração dos ativos dentro e fora dos tecidos vegetais. Este tempo de contato é essencial porque a solubilidade dos ativos no solvente não é instantânea e esses ativos geralmente estão cobertos por uma parede celular que dificulta o contato direto com o solvente. Assim, partindo de uma concentração inicial de ativos na planta (C_0) no tempo zero, ao longo do intervalo de tempo (t) de contato com o solvente, ocorre uma diminuição da concentração no interior da planta ($C_i < C_0$), ao mesmo tempo em que os ativos se acumulam na solução solvente. Esse fenômeno pode ser descrito matematicamente pela primeira Lei de Fick, onde a taxa de difusão (f) é proporcional ao gradiente de concentração (dC/dx) (FONSECA, 2005).

Atualmente, a extração de produtos naturais é realizada por meio de diversas técnicas que precisam ser cuidadosamente avaliadas para cada tipo de planta utilizada. No contexto da extração industrial, há a necessidade de desenvolvimento de métodos rápidos e de confiança para implementação das condições operacionais adequadas para essa operação unitária, deste modo a escolha de um método de extração para matérias-primas vegetais deve considerar vários aspectos importantes: o tipo de produto desejado ao final do processo, a finalidade específica de cada produto, o custo envolvido na extração, a possível interação dos solventes e reagentes com os produtos para evitar a formação de impurezas, a simplicidade e rapidez do método, e o rendimento esperado, que deve ser avaliado considerando o custo-benefício (PUGA, 2015; FONSECA, 2005).

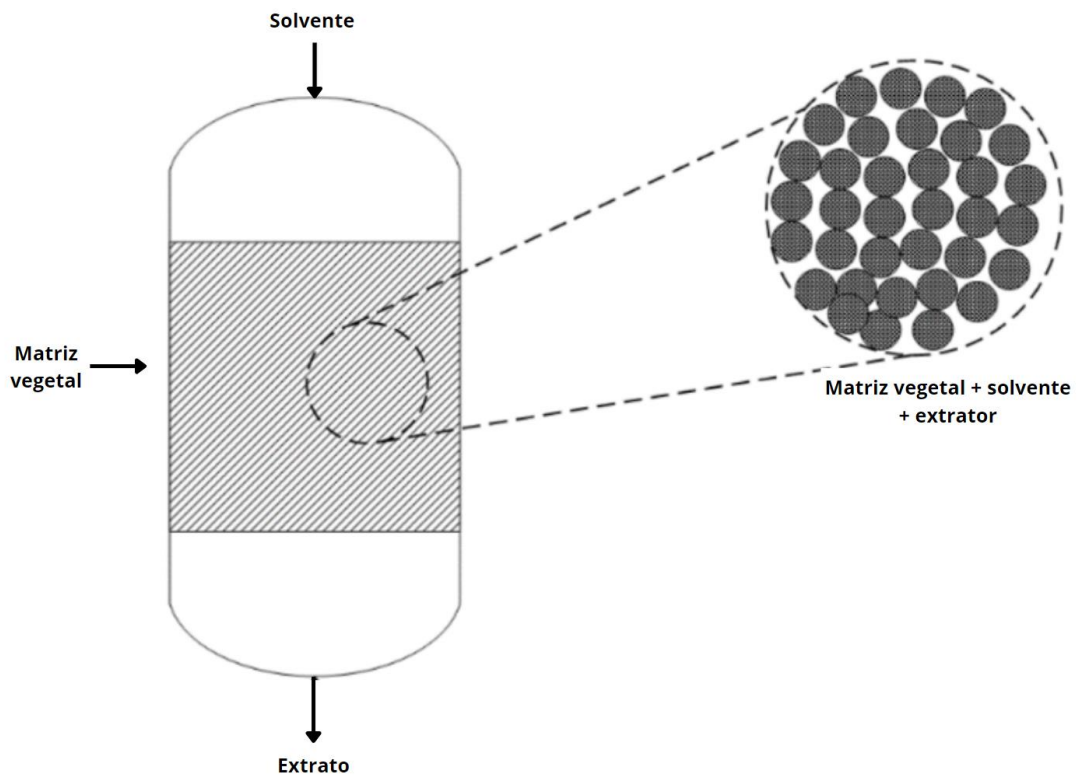
Para a extração de compostos naturais, as técnicas que envolvem solventes orgânicos são frequentemente utilizadas, sendo a extração via percolação uma técnica amplamente aplicada para produção de produtos farmacêuticos. É um processo que

costuma ser utilizado pois apresenta menor risco de reações químicas entre soluto e solvente, causados pela ação combinada entre solventes e temperaturas elevadas, baixo custo e facilidade técnica quando comparada com outras técnicas, como a tecnologia de extração com fluido supercrítico, que apesar de ser uma técnica viável para a obtenção de uma variedade de extratos de alta qualidade, representa uma a produção de alto custo, uma vez que demanda de alto investimento em virtude da necessidade da atuação em altas pressões. Portanto, mesmo a técnica de percolação tendo a necessidade evaporação para retirada do solvente, ainda representa um investimento favorável quando comparada a técnica de extração com fluido supercrítico (PUGA, 2015; VEGGI, 2009).

A demanda de produção industrial requer o processamento de uma elevada quantidade de extrato em um pequeno período de tempo e com isso a percolação se torna adequada, uma vez que tem a capacidade de desenvolver grandes volumes de material continuamente com grande quantidade de solvente, processando extratos em curto tempo, através da utilização de percoladores, grandes tanques extratores de leito fixo cilíndricos de aço capazes de conter toneladas de material com volumes que variam de 0,5 a 5 metros cúbicos (NAVIGLIO et al., 2007).

Assim, na extração por percolação o solvente passa através de uma camada porosa composta pelas partículas sólidas empacotadas, formando um leito fixo com grau uniforme de compactação, no qual o solvente escoar continuamente em um movimento descendente, do topo para o fundo do extrator (Figura 3), permitindo que o as partículas estejam frequentemente em contato com novas frações do solvente. Dado que com apenas uma passagem não é possível obter um alto rendimento de extração, faz-se necessário o reciclo do solvente no processo para que seja promovida a extração exaustiva do extrato por meio do enriquecimento do extrato na solução, resultando em um extrato com maior concentração dos ativos fitoterápicos. Este método apresenta a vantagem de exigir pouco tratamento mecânico do material sólido, pois não há mobilidade significativa. Além disso, a redução do tamanho das partículas na etapa da moagem de pré-processamento favorece um maior rendimento na extração, ou seja, para uma razão específica entre sólido e solvente, o tempo necessário para alcançar o rendimento desejado na extração é reduzido (NAVIGLIO et al., 2007; VEGGI, 2009; PACHÚ, 2007).

Figura 3 - Esquema extrator por percolação.

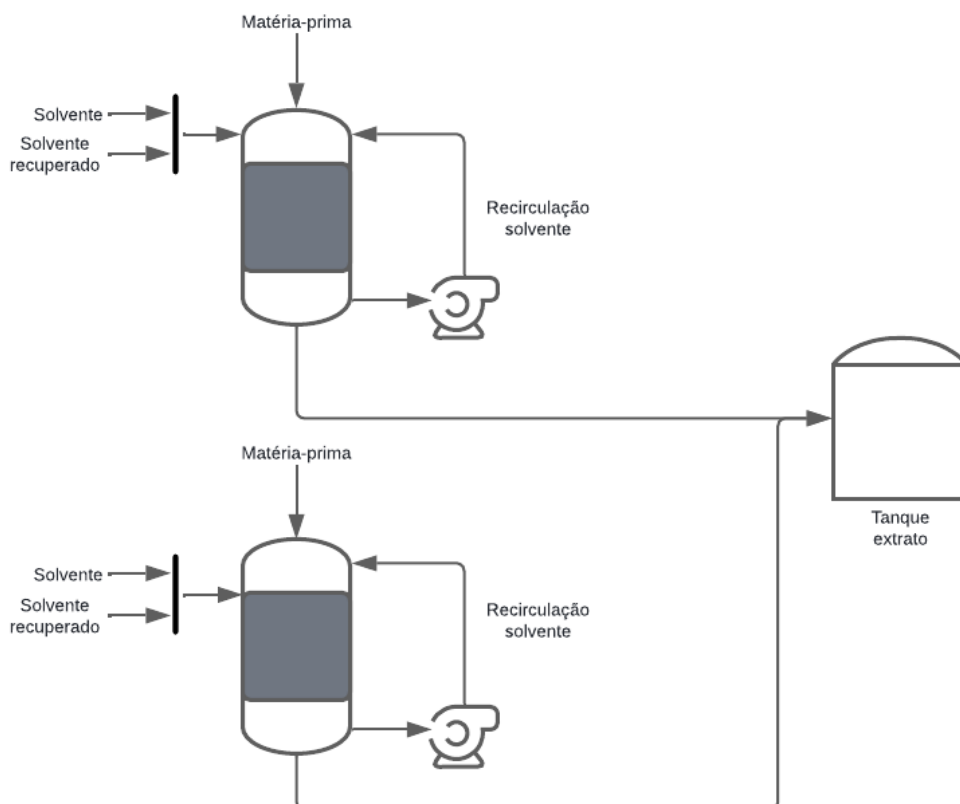


Fonte: Adaptado de VEGGI (2009).

Para aumentar a eficiência do processo é possível aquecer o percolador, contudo como os extratos de plantas são materiais termossensíveis e estão sujeitos à degradação térmica, a percolação geralmente é efetuada em temperatura ambiente, mantendo a estabilidade do material (VEGGI, 2009; CARDOSO, 2011).

A proposta para a extração industrial de *Calycophyllum multiflorum* (figura 4) consiste de dois extratores por percolação com o intuito de manter o processo contínuo, visto que enquanto um extrator estiver em operação, o outro extrator estará realizando a limpeza e em seguida a regeneração, sendo reabastecido com o material vegetal (VEGGI, 2009).

Figura 4 - Fluxograma do processo de extração por percolação.



Fonte: Arquivo pessoal.

Para uma extração eficiente a escolha do solvente é indubitavelmente um dos principais pontos a ser considerado, visto que dependem da seletividade, polaridade dos metabólitos secundários e custo dos solventes. Para a extração de materiais vegetais os solventes mais utilizados são o etanol e a água. Em consequência disso, o solvente determinado para a extração por percolação é o etanol, uma vez que possui ponto de ebulição de $78,3^{\circ}\text{C}$, podendo ser facilmente recuperado por uma etapa de evaporação, visto que a etapa de recuperação do solvente é imprescindível para o custo benefício do processo, pois o solvente recuperado pode ser reutilizado diversas vezes promovendo uma operação com menores investimentos. Além disso, o etanol possui caráter anfifílico, o que o torna capaz de promover a extração de substâncias apolares e polares, possui alta capacidade de extração de constituintes ativos e tratar-se um solvente de uso seguro para produtos farmacêutico (GOMES, 2021; PUGA, 2015; CARDOSO, 2011).

4.2. SECAGEM

No Brasil, a maioria dos medicamentos fitoterápicos registrados possuem forma sólida, sendo utilizados extratos secos como a matéria-prima ativa fundamental, uma vez que os extratos secos têm grande importância para a indústria farmacêutica em função da maior estabilidade química, físico-química e microbiológica, composto ativo com maior concentração, fácil padronização, manipulação, garantindo maior segurança e eficácia terapêutica do produto (GOMES, 2021; SOUZA, 2013; OLIVEIRA e PETROVICK, 2009).

Uma das operações unitárias mais frequentes na produção de medicamentos é a secagem, considerada um método importante no processo de obtenção de produtos em pó e compostos ativos, com boa fluidez que podem ser facilmente manuseados em etapas de processamento secundário (BENNETT, 2003; GOMES, 2021). O principal objetivo da secagem é a retirada do solvente utilizado na extração do produto, assegurando maior vida útil e equilíbrio do produto, uma vez que retirando a umidade reduz-se a possibilidade da existência de um meio reacional propício para reações químicas, fenômenos físicos e proliferação microbiana durante o armazenamento. Desta forma, a indústria farmacêutica possui grande interesse na busca por extratos secos, devido a seu fácil manuseio, dosagem e simplificando a armazenagem e transporte do produto, além de possibilitar melhor estabilidade química, microbiológica e farmacológica (GOMES, 2021; SOUZA et al., 2000; RANKELL et al, 2001.).

O processo de secagem por spray drying, também conhecida como secagem por aspersão ou nebulização, é amplamente aplicada e a mais utilizada na obtenção de extratos secos, com maior qualidade, constituintes com atividade biológica e características tecnológicas, utilizados como matéria-prima dos medicamentos fitoterápicos (SOUZA, 2013; OLIVEIRA e PETROVICK, 2009). Ainda, essa técnica de secagem é uma alternativa bastante viável, visto que produz um pó com maior valor agregado, estável, podendo ser estocado por longos períodos, e à temperatura ambiente, que pode ser agregado prontamente em granulados, comprimidos, pomadas, cápsulas e do mesmo modo como forma farmacêutica final (SOUZA, 2004; PIRES, 2015).

A secagem por spray drying atua no processamento de produtos, viabilizando um baixo risco de degradação dos constituintes químicos durante a operação, dado que é considerada rápida com um tempo de residência pequeno dos produtos na câmara de secagem que promovendo um tempo menor de contato entre o extrato e a fonte de calor, causando menos estresse ao produto. Deste modo, é a principal técnica de secagem de

extratos de planta e materiais de origem biológica, uma vez que possuem termossensibilidade. A liofilização é outra técnica utilizada na secagem de produtos termossensíveis, que consiste no congelamento do produto a temperaturas negativas e em seguida a secagem à vácuo por meio da sublimação do gelo, no entanto, tecnologicamente, essa produz extratos secos extremamente leves, muitos volumosos e com elevada higroscopicidade o que a torna pouco utilizada na indústria de fitoterápicos. Além disso, a secagem por spray drying possui elevado rendimento (acima de 80%), maior controle do tamanho e uniformidade das partículas e geração de partículas com alta dissolução favorecendo a produção de medicamentos (OLIVEIRA; FREITAS & FREIRE, 2009; GOMES, 2021; SOUZA, 2004).

Assim, a secagem por spray drying é a operação mais utilizada na indústria de fitoterápicos, visto sua aplicabilidade na secagem de extratos vegetais promovendo um produto seco com estabilidade e versatilidade de características.

4.2.1. EVAPORAÇÃO PRÉ-SECAGEM

Na secagem por spray drying ocorre um expressivo consumo de energia em um pequeno intervalo de tempo para a evaporação do solvente, ademais há elevada perda de calor com o ar de exaustão. Além disso, a concentração de sólidos presentes no extrato de alimentação possui notável implicação sobre a eficiência da secagem, assim como baixas concentrações necessitam da eliminação de elevada quantidade de solvente. Portanto, para reduzir o gasto energético, propiciando melhor utilização do calor, e custo do processo, o spray dryer deve operar com o máximo teor de sólidos possível, favorecendo a otimização no rendimento do processo, tamanho da partícula e densidade do extrato seco (PIRES, 2015; MASTERS, 1985; CAMPOS, 1996).

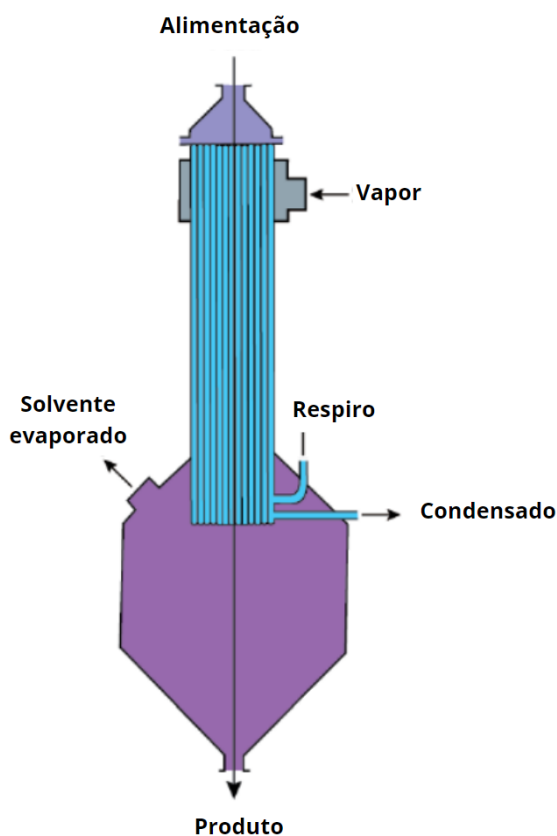
Os evaporadores são muito utilizados na indústria para a concentração de soluções, inclusive como uma etapa preliminar à secagem por spray drying, com o intuito de elevar o teor de sólidos e reduzir a quantidade de solvente a ser evaporado durante o processo de secagem (PIRES, 2015). O evaporador de fluxo descendente (falling film) é muito utilizado para materiais altamente sensíveis ao calor que requerem uma exposição mínima, e portanto, um dos equipamentos preferíveis para a evaporação de extratos de plantas.

A evaporação falling film opera sob vácuo, conduzindo a uma evaporação com com pressão inferior à atmosférica, desta forma possibilitando a utilização de temperaturas inferiores àquelas que seriam necessárias para a evaporação sob pressão

atmosférica. Além disso, tem como principais vantagens o alto coeficiente de transferência de calor, evita o aumento da temperatura de ebulição, baixa diferença de temperatura entre o extrato e a superfície aquecida, tamanho reduzido, baixa perda de pressão e redução de incrustações (ROMO, 2015).

Nos evaporadores falling film o extrato é alimentado no topo dos tubos de aquecimento do evaporador, escorrendo internamente tubos em forma de filme. A separação do vapor e do extrato ocorre de forma que o vapor gerado no processo de evaporação sobe separando-se do líquido, e o líquido é coletado no fundo do evaporador. Enquanto que o vapor utilizado para fazer a troca de calor condensa. Esse tipo de equipamento requer automação e são mais sensíveis a variações de carga e operam com circulação forçada, através de bombas (GUERATO e JÚNIOR, 2012).

Figura 5 - Evaporador Falling Film.



Fonte: Adaptado de PASSINI (2017).

4.2.2. SECAGEM POR SPRAY DRYING

A secagem por spray drying possui grande vantagem quando comparada a outras técnicas que utilizam calor, uma vez que possui tempo de residência pequeno, que variam entre 3 a 6 segundos em secadores co-correntes e 25 a 30 segundos em contracorrente, gerando um curto contato entre a fonte de calor e o extrato, levando a obtenção de extratos

secos com baixo risco de degradação de seus componentes químicos (SOUZA, 2004). Estudos mostram que a secagem por aspersão (spray drying) é muito utilizada na obtenção de produtos intermediários para produção de diversas formas farmacêuticas, devido essa técnica não provocar alterações na atividade biológica das plantas estudadas (OLIVEIRA e PETROVICK, 2009).

O processo de spray drying (secagem por aspersão) envolve a atomização de um extrato que contém sólidos em solução e é constituído de basicamente três etapas: pulverização, transferência de calor e evaporação do solvente com formação da partícula. Desta forma, ocorre a pulverização do extrato em pequenas gotículas, de maneira a produzir uma névoa, em uma câmara de secagem com sistema centrífuga ou de alta pressão de tal modo que, as gotículas entrem em contato instantaneamente com um fluxo controlado de ar aquecido, sucedendo a transferência de calor que promove a evaporação quase que imediata do solvente e formação das partículas sólidas do extrato seco. A rápida evaporação diminui a degradação e mantém a temperatura do produto baixa (temperatura de bulbo úmido), de tal forma que a temperatura do ar não afeta o extrato (OLIVEIRA e PETROVICK, 2009; SILVA, 2017; PIRES, 2015).

Figura 6 - Formação da partícula sólida por spray drying.

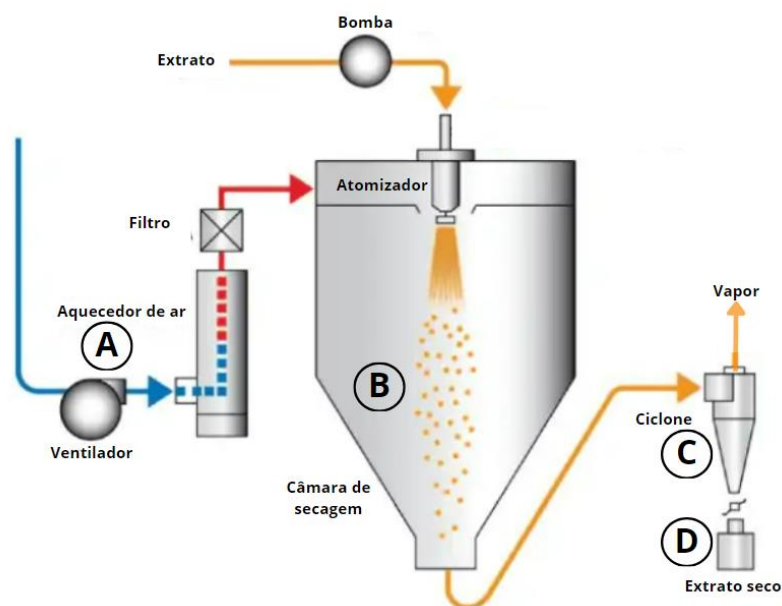


Fonte: OLIVEIRA e PETROVICK (2009).

A etapa de aspersão desenvolve uma enorme área de superfície líquida por meio de gotículas, que quando expostas ao ar aquecido promove altas taxas de transferência de calor e massa, de forma que garante a secagem do extrato e formação da partícula com configuração específica de alta dissolução, favorável para obtenção de formas farmacêuticas com homogeneidade dos constituintes, podendo-se obter várias estruturas dependendo do tipo de atomizador, câmara de secagem e condições operacionais. As partículas usualmente apresentam o mesmo tamanho e forma da gotícula inicial e a evaporação superficial favorece a geração de uma camada seca externa, da qual o líquido do interior pode desvencilhar-se da partícula, possibilitando a obtenção de diversas estruturas de extratos secos, tal qual esferas completas, ocas, fragmentada. Porém podem haver desvantagens como alta higroscopicidade aglomeração das partículas e tamanho reduzido (RANKELL, 2001; MASTERS, 1997).

Os principais componentes presentes em todos equipamentos de spray drying são: bomba de alimentação, atomizador, fornecedor/aquecedor de ar quente (A), câmara de secagem (B), ciclone ou separador sólido-gás (C) e sistema de recolhimento do produto seco (D), conforme figura 7 (OLIVEIRA e PETROVICK, 2009).

Figura 7 - Componentes spray dryer.

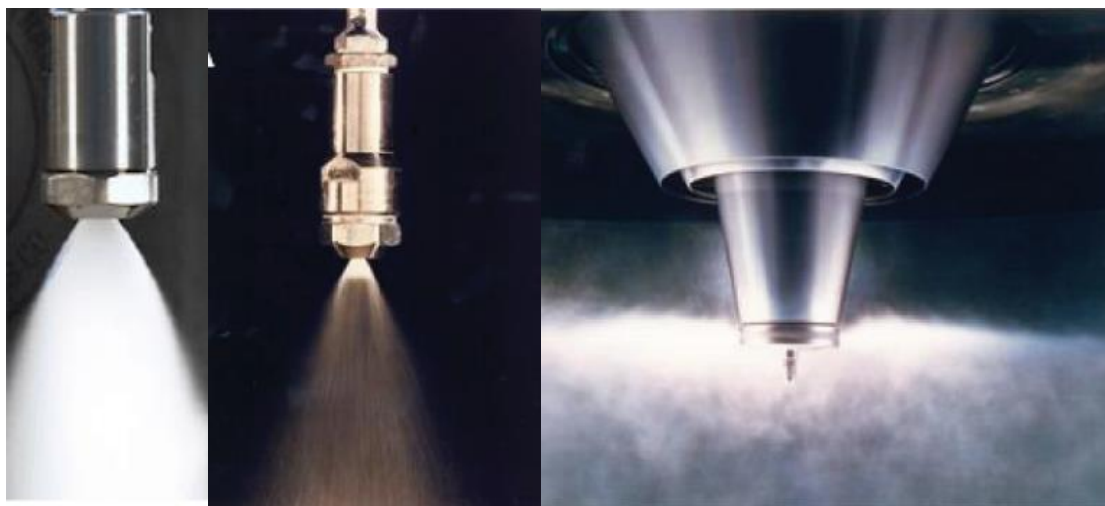


Fonte: Adaptada de FENG (2024).

O tamanho das partículas está diretamente relacionado com o processo de aspersão, deste modo a escolha do aspersor é muito importante. Os aspersores/atomizadores são classificados em três tipos fundamentais, sendo eles, de

pressão, pneumáticos e disco giratório, conforme figura 8. Cada atomizador possui uma aplicação conforme as características do extrato alimentado e se diferem pelo tamanho das gotículas, gasto energético e capacidade (SOUZA, 2013; OLIVEIRA e PETROVICK, 2009).

Figura 8 - Bicos aspersores: (a) de pressão, (b) pneumático, (c) disco giratório.



Fonte: Adaptada de OLIVEIRA e PETROVICK (2009) e BOMFIM (2019).

No atomizador de pressão, o extrato é bombeado a alta pressão pelo orifício do bico atomizador para o interior da câmara de secagem, sendo que o tamanho das gotas é controlado por meio da pressão do líquido no bico, podendo variar entre 100 e 300 μm . Já o atomizador pneumático é utilizado para líquidos viscosos e seu funcionamento ocorre por meio da condução do líquido pelo bico por gravidade ou por baixas pressões, com um fluxo de ar em alta velocidade e baixa pressão. Estes dois aspersores possuem como desvantagem o favorecimento de oclusão ou entupimento dos bicos dependendo do material utilizado (OLIVEIRA e PETROVICK, 2009; GUAZZELLI, 2018).

Os atomizadores de discos giratórios são os mais difundidos e utilizados na secagem de produtos fitoterápicos e farmacêuticos, dado que são os mais adequados para soluções e suspensões com alta viscosidade. Além disso, possuem vantagens como: taxa elevada de alimentação, tamanho da partícula manipulado pela velocidade de rotação do disco, promovendo uma alta uniformidade granulométrica, e podem ser utilizados com produtos abrasivos. Contudo, quando comparados com os outros atomizadores, possuem custo e consumo de energia altos (FILKOVÁ e MUJUMDAR, 1987). O funcionamento do atomizador de disco giratório é baseado no uso da força centrífuga e ocorre da seguinte

forma: o extrato é bombeado para o centro de um disco giratório, no qual é acelerado pela força centrífuga e se deslocando para as laterais onde estão os orifícios do atomizador, atingindo velocidades angulares entre 1000 e 3000 rpm e o diâmetro das partículas variando de 15 a 250 μm . O tamanho das partículas está relacionado com a rotação do disco, vazão do líquido e diâmetro dos furos do atomizador, porém a velocidade do líquido de alimentação tem menor implicação do que a velocidade de rotação do disco (FILKOVÁ e MUJUMDAR, 1987).

O spray dryer possui duas configurações, sendo sistema aberto ou fechado, sendo que para o caso de solventes orgânicos, como o etanol, é utilizado o sistema fechado, prevenindo qualquer risco de explosão devido à existência de um sistema acoplado de inertização e recuperação do solvente (LOPES, 2020).

No ciclone (C, figura 8) é que acontece a separação do produto em pó do ar de secagem do processo, parte das partículas atingem as paredes da câmara de secagem alcançando um tempo de retenção maior e com isso, tornando-se mais denso e com maior aquecimento do que o produto recolhido pelo ciclone. O extrato seco recebe a mistura dos dois tipos de partículas que passam pelo secador.

Desta forma, as principais vantagens da secagem por spray drying são: processo contínuo de forma que se torna possível alterar as condições operacionais de produção, baixo tempo de retenção e alto rendimento, mínima agressividade ao produto, favorecendo a secagem de extratos termossensíveis devido ao pequeno contato com a fonte de calor, custo baixo de processamento e partículas com estruturas esféricas e elevada dissolução (OLIVEIRA e PETROVICK, 2009).

Dentre os fatores que influenciam a secagem, a utilização adequada de agentes adjuvantes de secagem é uma estratégia muito comum e uma prática fundamental para a obtenção de extratos vegetais, pois além de facilitarem a secagem, aumentam o rendimento, melhoram a qualidade do extrato seco final e podem determinar a estabilidade do produto, podendo até impactar as características de biodisponibilidade (quantidade e a velocidade de absorção do fármaco a partir de uma forma farmacêutica). Além disso, os adjuvantes aumentam o teor de sólidos no extrato a ser seco, de forma que podem alterar o sistema de atomização, melhorando as características tecnológicas do produto. Deste modo, a qualidade e o rendimento do extrato seco produzido estão diretamente relacionados à aplicação do mais adequado adjuvante de secagem. Entre ampla diversidade de adjuvantes existentes, o dióxido de silício coloidal é o mais empregado e pesquisado por apresentar resultados positivos na obtenção de produtos

secos de extratos vegetais por spray drying e demonstrar viabilidade tecnológica e manter a atividade biológica do extrato (SILVA, 2017; LOPES, 2020; SOUZA, 2004).

O dióxido de silício coloidal dispõe de um elevado poder de absorção e extensa superfície específica, fazendo com que a adição de 10% a 20% em relação ao teor de sólidos da solução cause uma redução na higroscopicidade do produto final ao mesmo tempo que não há a formação de aglomerados. Além disso, para níveis mais altos de dióxido de silício coloidal ocorre o aumento do rendimento do processo, sendo que com 30 % de concentração do adjuvante é possível obter menores valores de umidade residual, higroscopicidade (capacidade de absorção de água) e estabilidade, fatores também influenciados pelo aumento da temperatura de entrada, obtendo valores ótimos de rendimento para temperaturas próximas a 140°C (SOUZA, 2013; OLIVEIRA e PETROVICK, 2009).

Desta maneira, é possível constatar que a temperatura do ar de entrada é um dos parâmetros fundamentais para a eficiência e qualidade da secagem por spray drying. O aumento da temperatura reduz a tensão superficial e a viscosidade, de modo que auxilia a formação das gotículas pelo atomizador. A temperatura de entrada deve ser mais alta do que a temperatura de ebulição do solvente, no caso o etanol (79 °C), para que ocorra a evaporação, contudo o produto em pó produzido não é afetado, visto que as partículas não são aquecidas à temperaturas maiores do que a temperatura de saída do ar, ou seja, a temperatura do produto estará aproximadamente 20 °C abaixo da temperatura de saída do ar, que em contrapartida é dependente da temperatura de entrada do ar e determina a umidade do produto final. Além disso, a velocidade de alimentação também tem relação direta com a temperatura, uma vez que o aumento na velocidade de alimentação ocasionará acúmulo de partículas nas paredes da câmara e a diminuição da temperatura de saída, formando partículas com menor tamanho na forma de crostas e irregulares. (MASTERS, 1985; RANKELL et al., 2001; OLIVEIRA e PETROVICK, 2009).

Um último parâmetro a ser considerado é o tamanho da partícula que é influenciado diretamente pela tensão superficial, teor de sólidos e viscosidade. O aumento na tensão superficial acarreta a formação de partículas maiores e diminuição da velocidade de atomização, dado que é necessária uma maior quantidade de energia para a formação das gotículas. Já o teor de sólidos e a viscosidade estão diretamente relacionados, uma vez que quanto menor o conteúdo de sólidos, menor será a viscosidade e da densidade, o que por sua vez gera um espaço oco no interior da partícula, interferindo

na formação de gotas esféricas. Contudo, a viscosidade muito elevada propicia a formação de partículas maiores (CAMPOS, 1996; LOPES, 2020)

5. CONCLUSÃO

A revisão bibliográfica do processo proposto para a obtenção industrial do extrato seco de *Calycophyllum multiflorum* envolveu as operações unitárias de extração e secagem, essenciais para a preservação das propriedades terapêuticas dos fitoquímicos presentes na planta. A extração por percolação foi escolhida devido à sua eficiência na obtenção de extratos ricos e complexos. A utilização de dois extratores em sequência permite um processo contínuo, otimizando a produção e mantendo a qualidade dos extratos. O solvente etanol foi destacado pela fácil recuperação e caráter anfifílico.

Posteriormente, a evaporação pré-secagem utilizando um evaporador falling film contribui para a concentração do extrato antes da secagem por spray drying, minimizando o consumo energético e otimizando o rendimento do processo. A secagem por spray drying foi adotada como método principal, devido à sua eficiência na remoção do solvente e à preservação das características dos constituintes ativos, garantindo estabilidade e facilidade de manuseio do extrato seco. E o adjuvante principal sendo o dióxido de silício devido seu alto teor de absorção que aumenta a quantidade de sólidos e consequentemente o rendimento da secagem.

É evidente que a escolha criteriosa do sequenciamento das operações unitárias é crucial para o sucesso da produção industrial de extratos secos de alta qualidade, tanto do ponto de vista farmacológico quanto econômico. A aplicação dessas técnicas não apenas assegura a obtenção de produtos estáveis, mas também contribui para a expansão do mercado de fitoterápicos, atendendo à demanda crescente por alternativas terapêuticas naturais e seguras.

Portanto, a revisão bibliográfica das principais operações unitárias para a produção em escala industrial de extratos secos de *Calycophyllum multiflorum* reforça o potencial de crescimento da produção de fitoterápicos, contribuindo para o estudo e desenvolvimento de processos eficientes em grande escala.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOMFIM, D. **Conversão de Torre com Disco para Bico**. Blog Spray, 2019. Disponível em: <https://blog.spray.com.br/conversao-torre-de-disco-para_bico/#Secador_com_Bico_Aspersora_Camara_de_secagem_alta_e_fina>. Acesso em: 16 jun. 2024.

BRANDÃO, Maria das Graças Lins. **Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2009. 44 p. Disponível em: <<https://www.ufmg.br/mhnpj/ceplamt/wp-content/uploads/2014/02/Plantas-Medicinais-e-Fitoterpicos2009.pdf>>. Acesso em: 17 abr. 2024.

BENNETT, B.; COLE, G.. **Pharmaceutical Production - An Engineering Guide**. Institution of Chemical Engineers, p. 45,. 2003. Disponível em: <<https://gmpua.com/GEP/EngineersGuide.pdf>>. Acesso em: 04 abr. 2024.

CAMPOS, A. M. **Desenvolvimento de extratos secos nebulizados de *Ilex paraguariensis* St. Hill. Aquifoliaceae (erva-mate)**. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) Universidade Federal do Rio Grande do Sul .Porto Alegre, p. 149, 1996.

CANABARRO, N. I. **Secagem convectiva de folhas visando à obtenção de compostos bioativos via extração supercrítica**. Tese (Doutorado em Engenharia Química) - Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia, Universidade Federal de São Carlos. Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia. São Carlos, p. 175. 2019.

CARDOSO, N. Q. **Desenvolvimento tecnológico de extratos vegetais padronizados a partir da *Lafoensia pacari* A. St. - Hill (*Lythraceae*)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás. Goiânia, p. 93, 2011.

CARVALHO, A. B. C.; BALBINO, E. E.; MACIEL, A. S. **Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil**. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 18, p. 314-319, 2008.

DE PAULA, J. S. **Estudo químico e avaliação das propriedades biológicas de *Calycophyllum multiflorum* - Rubiaceae**. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Campo Grande, p. 165, 2022.

FENG, S. et al. **Morfologia e controle estrutural de carbono poroso hierárquico derivado de lignina para supercapacitores de alto desempenho.** Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, v. 685, 2024.

FILKOVÁ, I.; MUJUMDAR, A. S. **Industrial spray drying systems.** Handbook of Industrial Drying. Nova York, p. 243-292, 1987.

FONSECA, S. D. G. **Farmacotécnica de fitoterápicos.** p. 62, 2005. Disponível em: <www.farmacotecnica.ufc.br/arquivos/Farmacot_Fitoterapicos.PDF>. Acesso em: 02 abr. 2024.

GOMES, M. E. et al. **Obtenção do extrato seco de Lippia alba em pó por secagem em Spray Drying.** Revista principia: Divulgação Científica e Tecnológica do IFPB, João Pessoa, n. 54, 2021.

GUAZZELLI, T. M. **Pulverizador pneumático autopropelido controlado e monitorado à distância para o tratamento fitossanitário de tomateiros.** Dissertação (*Magister Scientiae*) - Departamento de engenharia agrícola, Universidade Federal de Viçosa. Viçosa, p. 81. 2018. Disponível em: <<https://www.locus.ufv.br/bitstream/123456789/20483/1/textocompleto.pdf>>. Acesso em: 13 jun. 2024.

GUERATO, G. JÚNIOR. J. R. R. **Otimização dos evaporadores tipo falling film de uma planta de evaporação do licor negro proveniente do processo de digestão da madeira – kraft, através da modificação do processo de lavagem visando o aumento da capacidade da unidade.** Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso de Engenharia Química) - Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo. Lorena, p.167, 2012. Disponível em: <<https://sistemas.eel.usp.br/bibliotecas/monografias/2012/MIQ12008.pdf>>. Acesso em: 16 mai. 2024.

IMS - International Medical Statistics 2004 - Pharmaceutical Market Brazil. IMS, Suíça, 2004.

LOPES, D. C .D. X. P.; et al. **Parâmetros críticos para o desenvolvimento de extratos secos vegetais padronizados obtidos por spray-drying: da pesquisa à realidade da produção.** INFARMA: Ciências farmacêuticas, v.32, p.391-403, 2020. Disponível em: <<https://www.revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=2740&path%5B%5D=pdf>>. Acesso em: 15 abr. 2024.

MARQUES, L. C.; SOUZA, C. M. **Pesquisa e Desenvolvimento de Fitoterápicos: Relatos de Experiência em Indústria Farmacêutica Nacional.** Revista Fitos. v.7, n.1. São Paulo, 2012.

MASTERS, K. . **Spray Drying Handbook.** George Godwin, Londres 4 ed., 1985.

MASTERS, K. **Spray Drying Handbook.** Longman Scientific & Technical, 3 ed, New York, Longman Scientific & Technical, 1997.

NASCIMENTO, L. et al. **Uso de produtos naturais com fins terapêuticos em pediatria.** Egítania Sciencia, ano 11, n. 21, p. 111-128, 2017. Disponível em: <<https://bibliotecadigital.ipb.pt/bitstream/10198/18007/3/USO%20DE%20PRODUTOS%20NATURAIS%20COM%20FINS%20TERAP%20C3%8AUTICOS.pdf>>. Acesso em: 23 abr. 2024.

NAVIGLIO, D. et al. **An innovative solid-liquid extraction technology: use of the naviglioextractor® for the production of lemon liquor.** African Journal of Food Science, v.1, p.42- 50, 2007.

OLIVEIRA, A. C.; SILVA, R. S. **Desafios do cuidar em saúde frente à resistência bacteriana: uma revisão.** Revista Eletrônica de Enfermagem. 10(1):189-197, 2008. Disponível em: <<http://www.fen.ufg.br/revista/v10/n1/v10n1a17.htm>>. Acesso em: 09 abr. 2024.

OLIVEIRA, A. H. **Tecnologias de produção e controle de qualidade da matéria-prima vegetal, obtida a partir das folhas de *Poincianella pyramidalis* (TUL.) L. P. QUEIROZ.**

Tese (Doutorado em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos), Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, p. 118, 2017.

OLIVEIRA, O. W.; PETROVICK, P. R. **Secagem por aspersão (spray drying) de extratos vegetais: bases e aplicações.** Revista Brasileira de Farmacognosia. Porto Alegre, v. 20, n. 4, p. 641-650, 2010.

OLIVEIRA, W.P.; FREITAS, L.A.P.; FREIRE, J.T. **Secagem de produtos farmacêuticos.** Fenômenos de transporte em sistemas particulados: fundamentos e aplicações. São Carlos, Cap. 10, 2009.

PACHÚ, C. O. **Processamento de plantas medicinais para obtenção de extratos secos e líquidos.** Tese (Doutorado em Engenharia de Processos) – Centro de Ciências e Tecnologia, Universidade Federal de Campina Grande. Campina Grande, p.102, 2007. Disponível em: <<http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/1780>>. Acesso em: 06 abr. 2024.

PASSINI, R. J. **ANÁLISE EXERGÉTICA DE UM SISTEMA DE RECUPERAÇÃO QUÍMICA DE UMA FÁBRICA DE PAPEL E CELULOSE.** Orientador(a): Rogério José da Silva. Dissertação (Mestrado em Engenharia Mecânica) - Instituto de Engenharia Mecânica, Universidade Federal de Itajubá. Itajubá, p. 166. 2017. Disponível em: https://repositorio.unifei.edu.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/677/dissertacao_passini_2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 20 ago. 2022.

PIRES, F. C. S. **Otimização do Processo de Obtenção do Tucupi em Pó em Spray Dryer.** 2015. Dissertação (Mestrado em Ciência e tecnologia de alimentos) - Instituto de tecnologia, Universidade Federal do Pará. Belém, p. 81, 2015.

PUGA, I. T. **Obtenção de produtos naturais a partir da casca do fruto do jatobá.** Tese (Trabalho de conclusão de curso) – Instituto de Química, Universidade de Brasília. Brasília, p. 55, 2015.

RANKELL, A. S. et al. **Teoria e prática na indústria farmacêutica.** Lisboa, v. 1.p. 83-11, 2001.

ROMO, B. N. **Estudo experimental da transferência de calor e massa em evaporadores por filme descendente de água em tubos horizontais.** Dissertação (Mestre em engenharia) - Departamento de engenharia mecânica, Universidade de São Paulo. São Paulo, p. 160. 2015. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/3/3150/tde-28122015-164746/publico/Dissertacao_Bethoven.pdf>. Acesso em: 05 mai. 2024.

SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; PETROVICK, P. R. **Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos.** Farmacognosia: da planta ao medicamento. Porto Alegre, 3 ed. p. 301-332, 2001.

SILVA, R. H. et al. **SPRAY DRYER COM ADIÇÃO DE ADJUVANTES.** XII Congresso Brasileiro de Engenharia Química em Iniciação Científica - UFSCAR, São Carlos, 2017. Disponível em: <<https://www.proceedings.blucher.com.br/article-details/secagem-do-extrato-da-casca-de-berinjela-em-spray-dryer-com-adio-de-adjuvantes-26098>>. Acesso em: 03 abr. 2024.

SOUSA, A. S.; OLIVEIRA, S. O.; ALVES, L H. **A pesquisa bibliográfica: Princípios e fundamentos.** Cadernos da Fucamp, v.20, n.43, p.64-8. Uberlândia, 2021.

SOUZA, A.V. et al. **Aplicação da secagem por spray drying para a produção de extratos vegetais secos.** Revista Científica UNILAGO, v. 1, n. 1, p. 181- 193, 2013. Disponível em: <<http://www.unilago.edu.br/revista/edicaoanterior/Sumario/2013/downloads/2013/APLICACA%C3%87%C3%83O%20DA%20SECAGEM%20POR%20SPRAY%20DRYING%20PARA%20A%20PRODU%C3%87%C3%83O%20DE%20EXTRATOS%20VEGETAIS%20SECOS.pdf>>. Acesso: 03 abr. 2024.

Souza K. C. B. et al. The adjuvants Aerosil 200 and Gelita-Sol-P influence on the technological characteristics of spray-dried powders from *Passiflora edulis* var. *flavicarpa*. **Drug Dev Ind Pharm**, v. 26, p. 331-336, 2000.

SOUZA, T. P. **Desenvolvimento tecnológico e otimização de formas farmacêuticas sólidas contendo alto teor de produto seco por aspersão de *phyllanthus niruri l.* (*euphorbiaceae*).** Tese (Doutor em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, p. 280, 2004.

USP. **Processos industriais farmacêuticos.** 2020. Disponível em:<https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5600146/mod_resource/content/1/PROCESSOS%20FARMAC%20INDUSTRIAIS.pdf>

VEGGI, P. C. **Obtenção de extratos vegetais por diferentes métodos de extração: estudo experimental e simulação dos processos.** Dissertação (Mestre em Engenharia de Alimentos) - Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, p. 165, 2009)

VILA, R., FREIXA, B., CAÑIGUERAL, S. **Antifungal compounds from plants.:** Recent Advances in Pharmaceutical Sciences III, p. 23-43, 2013.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2023. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>>. Acesso em: 06 abr. 2024.