

## RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo será disponibilizado somente a partir de 21/09/2019.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

FELIPE HUGO ALENCAR FERNANDES

ESTUDO QUÍMICO-FARMACOLÓGICO E DESENVOLVIMENTO GALÊNICO

DE *Spondias dulcis* FORST



ARARAQUARA – SÃO PAULO

2017

**FELIPE HUGO ALENCAR FERNANDES**

**ESTUDO QUÍMICO-FARMACOLÓGICO E DESENVOLVIMENTO GALÊNICO  
DE *Spondias dulcis* FORST**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas Área Desenvolvimentos de Fármacos e Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor.**

**Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Hérica Regina Nunes Salgado**

**ARARAQUARA – SÃO PAULO**

**2017**

**Ficha Catalográfica**

Elaborada por Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
UNESP – Campus de Araraquara

**F364e**

Fernandes, Felipe Hugo Alencar  
Estudo químico-farmacológico e desenvolvimento galênico de *Spondias dulcis* Forst /  
Felipe Hugo Alencar Fernandes. – Araraquara, 2017.  
151 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas.  
Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Hérica Regina Nunes Salgado.

1. Plantas medicinais. 2. *Spondias dulcis*. 3. Cajarana. 4. Motilidade intestinal. 5. Dispersão  
sólida. 6. Estudo de estabilidade. I. Salgado, Hérica Regina Nunes, orient. II. Título.

**CAPES: 40300005**

**FELIPE HUGO ALENCAR FERNANDES**

**ESTUDO QUÍMICO-FARMACOLÓGICO E DESENVOLVIMENTO GALÊNICO  
DE *Spondias dulcis* FORST**

**Aprovado em \_\_\_\_\_**

---

Prof. Dr. Hérica Regina Nunes Salgado  
Orientadora  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Unesp Araraquara

---

Prof. Dr. Luis Vitor Silva do Sacramento  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Unesp Araraquara

---

Prof. Dr. Marlus Chorilli  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Unesp Araraquara

---

Prof. Dr. Ian Castro-Gamboa  
Instituto de Química – Unesp Araraquara

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Letícia Scherer Koester  
Faculdade de Farmácia – UFRGS

**Boi na cajarana**

(Amazan & Moacir Lauretino)

*Eu quero o touro amarrado (no pé da cajarana)*  
*Ô me amarra o boi (no pé da cajarana)*  
*Olha eu quero o touro amarrado (no pé da cajarana)*  
*Ô me amarro boi (no pé da cajarana)*

Quero pedir permissão pra cantar mais uma vez  
E leva até vocês um pouco de emoção  
Se alguém souber do refrão, cante que a gente se emana  
E a música fica bacana e eu fico mais animado

*E deixa touro amarrado (no pé da cajarana)*  
*Ô me amarre o boi (no pé da cajarana)*

Eu quero nas vaquejadas mais forró pra se dançar  
E que é música popular seja mais executada  
Se toque a música enlatada como essa americana  
Mas também paraibana, xote, baião e xaxado

*E deixa o touro amarrado (no pé da cajarana)*  
*Ô me amarra o boi (no pé da cajarana)*

Que os homens de Brasília olhem mais para o Nordeste  
Onde o nordestino investe para sustentar a família  
Não precisa de mobília, casa nem mansão bacana  
Basta só uma cabana desde que tenham roçado

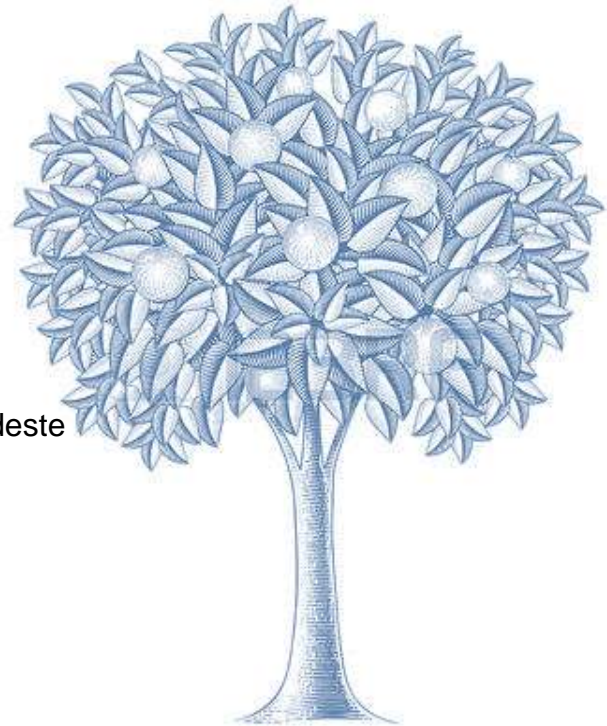
*E o touro fica amarrado (no pé da cajarana)*  
*Ô me amarre o boi (no pé da cajarana)*

Jangadeiro que o mar para sua embarcação  
Sertanejo quer sertão para viver trabalhar  
Passarinho quer voar sobre a floresta serrana  
Macaco só quer banana, moça só quer namorado

*E eu quero o touro amarrado (no pé da cajarana)*  
*Ô me amarre o boi (no pé da cajarana)*

Pra Campina o que almejo é que ela sempre apareça  
Que o parque do povo cresça e vá bater na Caranguejo  
Cidade dos meus desejos aonde toda semana  
Eu tomo caldo de cana na ladeira do mercado

*E deixa o touro amarrado (no pé da cajarana)*  
*Ô me amarre o boi (no pé da cajarana)*  
*Olha, eu quero ter amarrado no pé da cajarana*  
*E me amarre o boi (no pé da cajarana)*



**AGRADECIMENTOS**

Quero agora neste momento  
De uma forma especial  
Fazer meu agradecimento  
De um jeito bem natural  
Pois de uma forma nordestina  
Nos versos desta rima  
E de uma forma sapiencial

De início eu agradeço  
Aos familiares lá no sertão  
Fátima, Severino e Beto  
Minha imensa gratidão  
Por estarem sempre comigo  
Apoiando meu destino  
Nessa minha pós-graduação

À Professora Hérica  
Uma gaúcha focada  
Pois deixou seu sul amado  
Pra formar gente preparada  
Divulgando a ciência  
E com toda a paciência  
Minha orientadora adorada

Aos meus colegas de trabalho  
E de pós-graduação  
Juhan, Mari Sato, Rafaela  
Greatti, Kapp e João  
Às secretarias Cláudia e Dani  
À simpática Dona Neusa  
Obrigado de todo o coração

Ao nosso laboratório  
Meu obrigado especial  
Danilo, Tahisa, Eliane,  
Kogawa, Mariana, Magnani,  
Rúbia, Livia, Josilene  
Ketylin, Curbete, Bianca  
Os estagiários e Ivone.

À Fátima minha amiga querida  
Que riu, brincou e reclamou.  
Muito mais que uma técnica  
Que nunca hesitou  
A todos os alunos ajudar  
E seus conhecimentos repassar  
Pra esse menino que tanto chorou

À minha casa que respeito  
República tão memorada  
Nela aprendi muito  
Diretoria sempre será lembrada

Muito mais que amigos  
Irmãos tão queridos  
Dessa terra alaranjada

Também quero recordar  
As famílias Xiao Laohu e Pedroso  
Que sempre me acolheram  
De um jeito carinhoso  
Mostrando que amizade  
Em qualquer idade  
É um grande tesouro

Ao Prof. Fabio Boylan  
Na Irlanda meu supervisor  
Além de uma grande pessoa  
Um excelente professor  
Ensinou-me os "craic" da ciência  
Com muita competência  
Esse projeto abraçou

Elmira e Sabrina  
Meu apreço especial  
Pois nessa etapa  
Vocês foram o diferencial  
E a Pedro, Jordan e à Dona Inês  
Obrigado mais vez  
Pela amizade incondicional

Aos grandes colaboradores  
Da Universidade Estadual da Paraíba  
Obrigado pelo auxílio  
Mesmo com toda essa pindaíba  
Ana, Germano e Paulo  
Obrigado por quebrar o galho  
Por essa amizade tão querida

Às agências de fomento  
Também quero agradecer  
A Capes pela Bolsa  
E também ao CNPq  
E de uma forma especial  
Esse projeto internacional  
Chamado bolsa PDSE

E por aqui eu encerro  
Agradeço ao Grande Arquiteto  
Que conjurou dessa forma  
Pra que tudo desse certo  
Obrigado Meu Deus  
Por este filho teu  
Sempre guiar no caminho certo!

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS .....	I
LISTA DE TABELAS .....	V
LISTA DE ABREVIATURAS.....	VIII
RESUMO .....	X
1. INTRODUÇÃO .....	1
2. OBJETIVOS .....	3
2.1. Objetivo geral .....	3
2.2. Objetivos específicos .....	3
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	4
3.1. Aspectos gerais sobre as plantas medicinais.....	4
3.2. Controle da qualidade de plantas medicinais .....	6
3.2.1. Identificação.....	8
3.2.2. Marcador químico .....	10
3.2.3. Cromatografia em contracorrente (CCC) .....	11
3.2.4. Testes de pureza e integridade.....	13
3.2.5. Controle microbiológico .....	14
3.3. Considerações sobre atividade farmacológica de plantas medicinais ...	14
3.3.1. Diarreia e constipação intestinal .....	14
3.3.2. Atividade antioxidante.....	16
3.4. Dispersões sólidas .....	18
3.5. Da família Anacardiaceae ao gênero <i>Spondias</i> .....	20
3.5.1. <i>Spondias dulcis</i> Forts. ....	24
4. EXPERIMENTAL.....	28
4.1. Coleta e preparação do material vegetal.....	28
4.2. Controle de qualidade da droga vegetal .....	28
4.3. <i>Fingerprint</i> da droga vegetal.....	31
4.4. Triagem fitoquímica .....	32
4.5. Otimização do processo de extração .....	32
4.6. Desenvolvimento e validação do método de quantificação de polifenóis totais por espectrofotometria na região do visível .....	34
4.7. Atividade farmacológica - trânsito intestinal .....	36
4.8. Atividade antimicrobiana .....	38

4.9. Toxicidade aguda .....	40
4.10. Atividade antioxidante .....	40
4.11. Prospecção fitoquímica do componente majoritário .....	42
4.12. Dispersão sólida.....	46
4.13. Análises estatísticas.....	49
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	49
5.1. Caracterização da droga vegetal .....	49
5.2. Otimização do processo extrativo .....	58
5.3. Desenvolvimento e validação do método de quantificação de polifenóis totais.....	62
5.4. Atividade farmacológica – trânsito intestinal.....	72
5.5. Toxicidade aguda .....	76
5.6. Atividade antimicrobiana .....	81
5.7. Atividade antioxidante .....	84
5.8. Prospecção fitoquímica do componente majoritário.....	87
5.9. Desenvolvimento galênico da dispersão sólida de <i>S. dulcis</i> .....	97
6. CONCLUSÕES .....	105
REFERÊNCIAS.....	106

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estratégias de estudo para plantas medicinais .....	6
Figura 2	Estratégias de ensaios aplicadas ao controle da qualidade da droga vegetal.....	7
Figura 3	Estratégias para avaliação do <i>fingerprint</i> (impressão digital) de plantas medicinais.....	9
Figura 4	Esquema geral de funcionamento da cromatografia em contracorrente. As setas indicam que enquanto o sistema geral gira no sentido horário, a bobina gira no sentido anti-horário. ....	12
Figura 5	Distribuição geográfica dos membros da família Anacardiaceae .....	20
Figura 6	<i>Spondias dulcis</i> Forst. Em (A) planta na época da coleta; (B) planta na época da seca, desprovida das folhas e apenas com flores; (C) detalhe da folha; (D) detalhe das flores (E); frutos verdes; (F) frutos maduros .....	25
Figura 7	Metabólitos obtidos no extrato da casca de <i>Spondias dulcis</i> . Em A, o triterpeno D:A-Friedolean-3-one; Em B o $\beta$ -sitosterol; em C o derivado do ácido anacárdico, o ácido 6-[8-heptadecenilsalicílico .....	26
Figura 8	Esquema do controle microbiológico aplicado à droga vegetal de <i>S. dulcis</i> .....	30
Figura 9	Montagem da microplaca para atividade antimicrobiana .....	39
Figura 10	Esquema de isolamento e identificação do componente majoritário .....	43

Figura 11	Sistema de cromatografia em contracorrente IntroPrep .....	43
Figura 12	Esquema de funcionamento da cromatografia em contracorrente. Inicialmente ocorre a preparação das fases (A). Em seguida a fase inferior é bombeada para o interior do sistema (B). A seguir, a fase superior é bombeada para o sistema (C). Quando o sistema atinge o equilíbrio, o sistema entra em rotação e a amostra é injetada (D), com a coleta dos tubos. Após essa etapa, o sistema para a rotação e a fase inferior é bombeado para limpar o sistema (E). UP = fase superior; LOW = fase inferior.....	44
Figura 13	Droga vegetal de <i>S. dulcis</i> .....	49
Figura 14	<i>Fingerprint</i> da droga vegetal de <i>S. dulcis</i> Forst. obtido por infravermelho entre 4000-400 $\text{cm}^{-1}$ em pastilhas de KBr .....	53
Figura 15	<i>Fingerprint</i> da droga vegetal de <i>S. dulcis</i> Forst. obtido por análise térmica (TG e DTA) com razão de aquecimento de 10°C/min, em atmosfera de $\text{N}_2$ até 1200 °C .....	55
Figura 16	Estimativa dos efeitos em função do resíduo seco para o processo de extração (A), concentração de etanol na solução extrativa (B) e concentração da droga vegetal (C) .....	61
Figura 17	Espectros de absorção no visível dos extratos e do padrão (ácido gálico) pela técnica de Folin-Ciocalteu.....	62
Figura 18	Curva analítica de soluções de ácido gálico em diferentes concentrações obtida pelo método de Folin-Ciocalteu .....	63
Figura 19	Resíduos padronizados da curva analítica de soluções de ácido gálico em diferentes concentrações obtida pelo método de Folin-Ciocalteu .....	66
Figura 20	Estimativa dos efeitos em função do doseamento de polifenóis totais para a extração (A), concentração de etanol na solução	69

	extrativa (B) e concentração da droga vegetal (C).....	
Figura 21	Correlação das variáveis - resíduo seco (g/mL) e polifenóis totais (EAG µg/mL) obtidos para cada extrato .....	70
Figura 22	Avaliação da motilidade intestinal em camundongos (A), utilizando discos de papel filtro para coletas das fezes (B) e para acomodação dos animais em funis de vidro (C) durante o ensaio .....	71
Figura 23	Variação de peso dos animais durante o ensaio de toxicidade.	75
Figura 24	Avaliação da toxidade aguda em ratos. Em (A), animal após a decapitação. Em (B) e (C), retirada dos órgãos para pesagem (D) .....	76
Figura 25	Ensaio de atividade antimicrobiana pela técnica da microdiluição em caldo (A) e pela difusão em ágar (B) .....	78
Figura 26	Ensaio de atividade antioxidante do extrato das folhas de <i>S. dulcis</i> . Em (A) pela técnica de DPPH e em (B) pela quelação de metal em H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .....	81
Figura 27	Placas de cromatografia em camada delgada (CCD) das frações 1-38 (A) e 39-78 (B) reveladas em luz UV. Placa resumo do agrupamento das frações reveladas na luz UV (C) e no <i>spray</i> de ácido (D). Detalhe para a rotina.....	85
Figura 28	Coluna de Sephadex em metanol (A) e das placas de cromatografia em camada delgada das frações 1-38 reveladas em UV (C) e no <i>spray</i> de ácido (C). Detalhe para as frações 11-16 correspondente à rotina .....	86
Figura 29	Sequência de separação do componente majoritário do extrato de <i>S. dulcis</i> utilizando cromatografia em contracorrente e sephadex .....	87
Figura 30	Espectro de RMN de 1H da substância isolada (MeOH, 400	88

	MHz) do extrato hidroalcoólico das folhas de <i>S. dulcis</i> . Em A, espectro ampliado. Em B, ampliação do espectro entre 7,75 e 6,05 ppm. Em C, espectro ampliado entre 5,2 e 3,2 ppm.....	
Figura 31	Espectro de RMN <sup>13</sup> C da substância isolada (MeOD, 100 Mhz) do extrato hidroalcoólico das folhas de <i>S. dulcis</i> .....	89
Figura 32	Espectro de correlação 1Hx1H – GCOSY da substância isolada (MeOD, 400 MHz) do extrato hidroalcoólico das folhas de <i>S. dulcis</i> . Em A ampliação dos deslocamentos entre 5,0 e 8,5 ppm; Em B entre 1,0 e 5,0 ppm.....	90
Figura 33	Estrutura química da rutina .....	91
Figura 34	Microscopia eletrônica de varredura (MEV) da dispersão sólida em diferentes aumentos: A – 100X; B – 250X; C – 500X; D -1000X .....	94
Figura 35	Difratograma da dispersão sólida obtida do extrato hidroalcoólico das folhas de <i>S. dulcis</i> . .....	95
Figura 36	Curvas de DTA (A) e TG (B) para o extrato bruto (EB) dispersão sólida (ES) e para o excipiente PVP K-30 .....	96
Figura 37	Curva termogravimétrica do extrato bruto (A) e da dispersão sólida (D) em diferentes razões de aquecimento e diagramas de isoconversões para os modelos de Flynn-Wall-Ozawa (B e E) e Kissinger-Akira-Sunose (C e F) .....	99

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1	Principais espécies do gênero <i>Spondias</i> , nomes populares e suas potencialidades biológicas.....	22
Tabela 2	Fatores e níveis do planejamento experimental.....	33
Tabela 3	Planejamento experimental utilizando o modelo <i>Multilevel Multifactor Design</i> .....	34
Tabela 4	Análise granulométrica da droga vegetal de <i>S. dulcis</i> .....	50
Tabela 5	Características físico-químicas da droga vegetal de <i>S. dulcis</i> .	50
Tabela 6	Triagem fitoquímica da droga vegetal de <i>S. dulcis</i> .....	52
Tabela 7	Picos obtidos por FTIR para a droga vegetal de <i>S. dulcis</i> Forts.....	54
Tabela 8	Contagem total de micro-organismos e pesquisa de <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> e <i>Salmonella</i> para a droga vegetal de <i>S. dulcis</i> .....	57
Tabela 9	Matriz de planejamento para produção dos extratos do tipo 3 <sup>3</sup> contendo três fatores (método, concentração de etanol e concentração da droga vegetal) em três níveis (-1, 0 e +1).....	58
Tabela 10	Resíduo seco e pH dos extratos hidroalcoólicos de <i>S. dulcis</i> ....	59
Tabela 11	Valores das absorvâncias do ácido gálico obtidas por espectrofotometria na região do visível pelo método de Folin-Ciocalteu.....	64
Tabela 12	Análise de variância da regressão linear da curva analítica....	64
Tabela 13	Avaliação da significância da regressão e da falta de ajuste da curva analítica.....	65

Tabela 14	Desvio padrão relativo (DPR %) para determinação na precisão por repetibilidade e precisão intermediária.....	66
Tabela 15	Valores obtidos para o ensaio de recuperação para o método de Folin-Ciocalteu.....	67
Tabela 16	Avaliação da robustez do método pelo desvio padrão relativo (DPR %) pelo doseamento em diferentes condições (comprimento de onda e marca do reagente).....	67
Tabela 17	Valores dos parâmetros avaliados na motilidade não induzida em camundongos.....	72
Tabela 18	Tempo de início das evacuações para o ensaio de motilidade não induzida.....	73
Tabela 19	Peso dos órgãos (g) para os animais controle e amostra no ensaio de toxicidade aguda.....	77
Tabela 20	Valores da aspartato amino transferase (AST) e alanina amino transferase (ALT) para os animais no ensaio de toxicidade aguda.....	77
Tabela 21	Atividade antimicrobiana do extrato de <i>S. dulcis</i> frente a diferentes micro-organismos por microdiluição em caldo e difusão em ágar.....	79
Tabela 22	Comparação de diferentes estudos para atividade antimicrobiana de extratos de <i>S. dulcis</i> por difusão em ágar (mm).....	80
Tabela 23	Atividade antioxidante dos padrões (ácido gálico e quercetina) e extrato pela técnica de DPPH.....	82
Tabela 24	Atividade antioxidante dos padrões (ácido gálico e quercetina) e extrato pela técnica da quelação de metais.....	83

Tabela 25	Deslocamento químico do composto majoritário ( $\delta$ em ppm; $J$ em Hz) e comparação com os valores descritos na literatura....	92
Tabela 26	Eventos térmicos na análise termogravimétrica (TG) e da análise térmica diferencial (DTA).....	97
Tabela 27	Energia de ativação do extrato bruto e a dispersão sólida nas isoconversões (0,1 - 0,9) utilizando os métodos de Flynn-Wall-Ozawa (FWO) e Kissinger-Akira-Sunose (KAS) pela cinética não isotérmica.....	98

**LISTA DE ABREVIATURAS**

- ADE – Água destilada estéril
- Ágar EMB – Ágar eosina azul de metileno
- Ágar TSI – Ágar tríplice açúcar e ferro
- Ágar XLD – Ágar de desoxicolato-lisina-xilose
- ALT – Alanina amino transferase
- ANOVA – Análise de variância
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- ARP – Poder antirradicalar
- AST – Aspartato amino transferase
- CaCC - *calcium-actived chloride channels*
- CBM – Concentração bactericida mínima
- CC – Cromatografia em coluna
- CCC – Cromatografia em contracorrente
- CCD – Cromatografia em camada delgada
- CEUA – Comitê de Ética no Uso de Animais
- CFTR - *cystic fibrosis transmembrane regulator*
- CG – Cromatografia à gás
- CIM – Concentração inibitória mínima
- CLAE – Cromatografia líquida de alta eficiência
- CONCEA – Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
- GCOSY – *Correlation spectroscopy*
- DMSO – Dimetilsulfóxido
- DNA – Ácido desoxirribonucleico
- DP – desvio padrão
- DPPH – 1,1-difenil-2-picrilhidrazil
- DPR – Desvio padrão relativo
- DSC – Calorimetria exploratória diferencial
- DTA – Análise térmica diferencial
- $E_a$  – Energia de ativação
- EC 50 – Concentração eficaz 50
- FTIR – Espectroscopia na região do infravermelho com transformada Fourier
- FWO – Flynn-Wall-Ozawa

GAE – Equivalente de ácido gálico

GHS - *United Nations Globally Harmonised System*

HEHWat – Hexane/ Ethyl acetate/ Methanol/ Water

HMPC – Hidroxipropilmetilcelulos

IC 50 – Concentração inibitória 50%

ICH – *International Conference on Harmonization*

KAS – Kassinger-Akira-Sunose

LABDEM – Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos

LD50 – Dose letal 50

MEV – Microscopia eletrônica de varredura

NIR – Espectroscopia na região do infravermelho próximo

NKCC1 – Cotransportador de Na-K-Cl

OECD – *Organization for Economic Cooperation and Development*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PEG – Polietilenoglicol

PTFE – Politetrafluoretileno

PVP – Polivinilpirrolidona

RDC – Resolução de Diretoria Colegiada

$t_{onset}$  – Tempo de início das evacuações

TG – Termogravimetria

TGI – Trato gastrointestinal

$T_{onset}$  – Temperatura de início do evento térmico

TSB – Caldo triptona de soja

UEPB – Universidade Estadual da Paraíba

UFC – Unidades formadoras de colônia

UFPI – Universidade Federal do Piauí

## RESUMO

Objetivou-se, neste trabalho, realizar um estudo químico-farmacológico, bem como o desenvolvimento de uma formulação galênica das folhas de *Spondias dulcis* Forst., conhecida popularmente como cajarana. Esta planta apresenta uso popular como antiinflamatório e antisséptico. Inicialmente, foi feita uma avaliação farmacognóstica e microbiológica da droga. Em seguida, foram produzidos extratos hidroalcoólicos utilizando delineamento experimental e desenvolvido e validado um método para quantificação de polifenóis totais. O extrato hidroalcoólico foi avaliado em ensaios *in vitro* (atividade antimicrobiana e antioxidante) e *in vivo* (atividade laxante e toxicidade aguda). O componente majoritário foi identificado e isolado, utilizando técnicas de cromatografia em contracorrente e de espectroscopia. Por fim, foi desenvolvida e caracterizada uma dispersão sólida obtida com extrato e o polímero PVP K30 e avaliada sua estabilidade, utilizando cinética não isotérmica. A droga vegetal foi caracterizada pela densidade aparente, tamanho de partícula, perda por dessecação, pH e teor de extrativos e controle microbiológico. A espectroscopia na região do infravermelho permitiu a identificação de grupamentos específicos provenientes de diversos metabólitos e a análise térmica identificou seis etapas de degradação. O extrato escolhido foi obtido por turboextração, utilizando a solução de 50% de etanol com 20% de droga vegetal. O método desenvolvido e validado para polifenóis totais apresentou-se dentro das conformidades nas figuras de mérito (seletividade, linearidade, precisão, exatidão e robustez). A atividade farmacológica verificada foi o efeito laxante, resultado oposto ao descrito na literatura, porém reforçado pelo ensaio de toxicidade aguda. No ensaio de toxicidade, nenhum animal veio a óbito e todos os órgãos e enzimas hepáticas avaliadas não apresentaram diferença estatística significativa. O extrato hidroalcoólico das folhas de *S. dulcis* não apresentou atividade antimicrobiana frente aos microorganismos *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Escherichia coli*, *Salmonella* e *Pseudomonas aeruginosa*. Já a atividade antioxidante foi bastante relevante quando comparada ao ácido gálico e à quercetina. Através da cromatografia em contracorrente foi possível isolar a rutina como componente majoritário, a qual foi confirmada pelos espectros de RMN. Por fim, a dispersão sólida apresentou aspecto amorfo, caracterizada por MEV e DRX e análise térmica. Dessa forma, o extrato hidroalcoólico das folhas de *S. dulcis*, apresentou-se rico em polifenóis e com potencial farmacológico como antioxidante e laxativo e a formulação apresentou-se como uma boa alternativa para veiculação do extrato.

**Palavras-chaves:** Plantas medicinais. *Spondias dulcis*. Cajarana. Motilidade intestinal. Dispersão sólida. Estudo de estabilidade.

## ABSTRACT

The objective of this work was to conduct a chemical-pharmacological study, as well as the development of a galenic formulation of the leaves of *Spondias dulcis* Forst., known as cajarana. This plant presents popular use as anti-inflammatory and antiseptic. Initially, a pharmacological and microbiological evaluation of the herbal drug. Hydroalcoholic extracts were produced using experimental design and developed and validated a method for quantification of total polyphenols. The hydroalcoholic extract was evaluated *in vitro* tests (antimicrobial and antioxidant activity) and *in vivo* (laxative activity and acute toxicity). The main component, identified and isolated, countercurrent chromatography and spectroscopy techniques. Finally, a solid dispersion obtained with extract and the polymer PVP K30 was developed and characterized and its stability evaluated using non-isothermal kinetics. The herbal drug was characterized by apparent density, particle size, desiccation loss, pH and extractive content and microbiological control. The infrared spectroscopy identified specific data of several metabolites and a thermal analysis identified six stages of degradation. The extract were produced by turboextraction, use a solution of 50% ethanol with 20% plant drug. The method developed and validated for total polyphenols presented within the conformities in the figures of merit (selectivity, linearity, precision, accuracy and robustness). The pharmacological activity verified in the case of the effect, as opposed to literature in the literature, and reinforced by the acute toxicity test. No toxicity test, no animal died and all liver and liver enzymes evaluated did not present significant statistical difference. The hydroalcoholic extract of the leaves of *S. dulcis* did not present antimicrobial activity against the microorganisms *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Escherichia coli*, *Salmonella* sp. and *Pseudomonas aeruginosa*. The antioxidant activity was quite relevant when compared to gallic acid and quercetin. Countercurrent chromatography it was possible to isolate a rutin, as the major component. The data was confirmed by NMR spectra. Finally, a solid dispersion presented an amorphous appearance, characterized by SEM and XRD and thermal analysis. Thus, the hydroalcoholic extract of the leaves of *S. dulcis*, was rich in polyphenols and with pharmacological potential as antioxidant and laxative, and a formulation presented as a good alternative for the application of the extract.

**Keywords:** Herbal drugs. *Spondias dulcis*. "Cajarana". Motility intestinal. Solid dispersion. Stability study.

## 1. INTRODUÇÃO

As plantas medicinais são usadas para o tratamento das mais diversas enfermidades, sendo ainda hoje o único recurso terapêutico para diversas comunidades. Mais de 80% da população dos países em desenvolvimento utilizam plantas medicinais no tratamento de doenças primárias (CHEN et al., 2016). As primeiras ideias de seu uso surgiram da observação da natureza, servindo para a construção do conhecimento etnofarmacológico que foi passado ao longo das gerações (DANTAS, 2007).

Entre 1981 e 2014 os principais estudos em produtos naturais focaram seus esforços na pesquisa contra câncer, diabetes, doenças infecciosas, anti-hipertensivos e anti-inflamatórios, além do desenvolvimento de vacinas e produtos biológicos. Isso reitera que a química medicinal de produtos naturais ainda é uma fonte de inspiração para a prevenção e tratamento das doenças (NEWMAN & CRAGG, 2016).

Outro importante aspecto do uso de produtos naturais está na sua aplicação em condições, que há pouco tempo passavam despercebidas, como a resistência bacteriana. Considerado como um problema de saúde pública mundial, o surgimento de micro-organismos resistentes é um desafio para atual terapêutica, frente ao pouco desenvolvimento de novas classes de agentes antimicrobianos. O uso de moléculas provenientes de plantas, fungos e organismos marinhos surge como uma saída para o desenvolvimento de novos medicamentos (MOLONEY, 2016).

O desenvolvimento e a produção de fármacos e medicamentos mais eficazes e menos tóxicos são objetivos de institutos de pesquisas e indústrias farmacêuticas nacionais e internacionais. Cerca de 50 a 70% dos medicamentos usados atualmente tem sua origem em produtos naturais (PYE et al., 2017). Neste aspecto, o desenvolvimento de fitofármacos reflete a importância da busca de terapias com tais características. Nas últimas décadas houve um grande desenvolvimento dos métodos de caracterização, isolamento,

identificação e da determinação farmacológica das plantas medicinais e de produtos naturais.

A pesquisa científica dentro do contexto tecnológico farmacêutico tem objetivado a garantia de fármacos e medicamentos que apresentem eficácia, segurança e qualidade. Neste contexto, a determinação de toxicidade é um fator extremamente importante no desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos. É importante salientar que estes produtos devem ser aprovados por agências regulatórias e padrões de qualidade deverão ser estabelecidos.

Outro aspecto importante está relacionado à via de administração dos fitomedicamentos. A via oral é a mais utilizada para a administração de formas farmacêuticas, especialmente as formas farmacêuticas sólidas, como pós, cápsulas e comprimidos, devido a sua praticidade e simplicidade. Além do mais, formas farmacêuticas de via oral apresentam maior estabilidade, praticidade e uma maior adesão do paciente ao tratamento. Entretanto, seus principais desafios estão na solubilidade, dissolução e permeabilidade gastrointestinal (HALLOUARD et al., 2016).

*Spondias dulcis* Forst. (ou *S. cytherea* Sonn.), conhecida como cajarana, cajarana-do-sertão ou cajá-manga, é uma planta pertencente à família Anacardiaceae (CARTAXO et al., 2010). Contudo, é uma planta pouco descrita na literatura científica, principalmente no tocante aos seus estudos farmacológicos e desenvolvimento galênico. Assim, estudos que englobem o comportamento deste vegetal sob diversos aspectos muito contribuirão para as Ciências Farmacêuticas, destacando os estudos de cromatografia, análise térmica, espectroscopia, além dos ensaios farmacológicos e toxicológicos.

Considerando a grande utilização de *S. dulcis* pela população e a existência de poucos estudos científicos com o referido vegetal, este trabalho teve como objetivo principal o desenvolvimento de uma formulação contendo o extrato de *S. dulcis*, atendendo aos aspectos de eficácia e segurança para a população.

## 6. CONCLUSÕES

- As técnicas utilizadas (tamanho de partícula, densidade, pH, perda por dessecação e teor de extrativos) permitiram uma caracterização físico-química da droga vegetal de *Spondias dulcis*;
- A “impressão digital” obtida por FTIR e análise térmica permitiu identificar a droga vegetal pela presença de grupamentos químicos específicos e determinados eventos térmicos;
- O controle microbiológico revelou uma possível contaminação por fungos, possivelmente proveniente do pré-processamento da droga vegetal;
- O método desenvolvido e validado para quantificação de polifenóis totais nos extratos hidroalcoólicos de *S. dulcis* atendeu a todos os requisitos das figuras de mérito;
- O extrato hidroalcoólico das folhas de *S. dulcis* apresentou atividade laxante, tanto na avaliação pelo modelo induzido quanto pelo não induzido e não apresentou toxicidade frente à avaliação da toxicidade aguda;
- A atividade antioxidante do extrato de *S. dulcis* foi bastante promissora, porém a atividade antimicrobiana foi baixa frente aos micro-organismos testados;
- O componente majoritário isolado e identificado do extrato hidroalcoólico de *S. dulcis* Forts. foi a rutina;
- A formulação galênica desenvolvida foi uma dispersão sólida utilizando uma técnica de baixo custo (evaporação do solvente) e tendo como polímero carreador o PVP K-30;
- Os dados de DRX, MEV e análise térmica sugerem que a formulação apresenta comportamento amorfo;
- O extrato bruto hidroalcoólico e a formulação galênica (dispersão sólida) apresentaram elevada estabilidade através dos dados de cinética não isotérmica.

## REFERÊNCIAS

ACCIOLY, M.P.; BEVILAQUA, C.M.; RONDON, F.C.M.; MORAIS, S.M.; MACHDO, L.K.A.; ALMEIDA, C.A.; ANDRADE JÚNIOR, H.F.; CARDOSO, R.P.A. Leishmanicidal activity in vitro of *Musa paradisiaca* L. and *Spondias mombin* L. fractions. **Veterinary Parasitology**, v. 187, n. 1-2, 79-84, 2012.

ADEYEMI, O.; OYENIYI, O.; MGAGWU, H.; JACKSON, C. Evaluation of the gastrointestinal activity of the aqueous root extracts of *Talinum triangulare*. **Research In Pharmaceutical Biotechnology**, v. 3, n. 6, p. 61-67, 2011.

AHMAD, I.; KHAN, M.S.A.; CAMEOTRA, S.S. Quality assessment of herbal drugs and medicinal plant products. In: **Encyclopedia of Analytical Chemistry**. New York: John Wiley & Sons, 2014.

AKINDELE, A.J.; SALAKO, O.A.; OHONBAMU, U.V. Evaluation of the antidiarrhoeal activity of the hydroethanolic leaf extract of *Pupalia lappacea* Linn. Juss. (Amaranthaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v.151, n. 2, p. 984-989, 2014.

AKINMOLADUN, A.C.; KHAN, M.F.; SARKAR, J.; FAROMBI, E.O.; MAURYA, R. Distinct radical scavenging and antiproliferative properties of *Spondias mombin* and antioxidant activity-guided isolation of quercetin-3-O- $\beta$ -Dglucopyranoside and undec-1-ene. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 9, n.17, p. 506-513, 2015.

ALAERTS, G.; VAN ERPS, J.; PIETERS, S.; DUMAREY, M.; VAN NEDERKASSEL, A.M.; GOODARZI, M.; SMEYERS-VERBEKEA, JJ.; VANDER HEYDEN, Y. Similarity analyses of chromatographic fingerprints as tools for identification and quality control of green tea. **Journal of Chromatography B**, v. 910, n. 1, p. 61-70, 2012.

ALBUQUERQUE, I.M.C. **Otimização da síntese de biodiesel de óleo de sementes de graviola**. 89f. Universidade Estadual da Paraíba, Dissertação de

Mestrado (Programa de Pós-graduação em Ciências Agrárias) – Campina Grande, 2014.

ALENCAR, L.C.B.; CHAVES,, T.P.; SANTOS, J.S.; NÓBREGA, F.P.; ARAÚJO, R.M.; SANTOS, V.L.; FELISMINO, D.C.;MEDEIROS, A.C.D. Efeito modulador do extrato de plantas medicinais do gênero *Spondias* sobre a resistência de cepas de *Staphylococcus aureus* à eritromicina. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 36, n. 1, p. 111-116, 2015.

ALMEIDA, C.L.B. **Estudo químico e farmacológico de frutos silvestres obtidos de Santa Catarina e Mato Grosso**. Universidade do Vale do Itajaí. 66f. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Itajaí, 2013.

ALVES, C.Q.; DAVID, J.M.; DAVID, J.P.; BAHIA, M.V.; AGUIAR, R.M. Métodos para determinação de atividade antioxidante *In vitro* em substratos orgânicos. **Química Nova**, v. 33, n. 10, p. 2202-2210, 2010.

ALVES, L.D.S.; LYRA, M.A.M.; ROLIM, L.A.; PRESMICH, G.M.A.; ROLIM-NETO, P.J. Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 1, p. 17-25, 2012.

ALVES, L.D.S.; SOARES, M.F.L.; ALBUQUERQUE C.T.; SILVA, E.R.; VIEIRA, A.C.C.; FONTES, D.A.F.; FIGUEIRÊDO, C.B.M.; SOARES SOBRINHO, J.L.; ROLIM NETO, P.J. Solid dispersion of efavirenz in PVP K-30 by conventional solvent and kneading methods. **Carbohydrate Polimers**, v. 104, n. 1, p. 166-174, 2014.

AMRHEIN, V.; KORNER-NIEVERGELT, F.; ROTH, T. The earth is flat (p>0.05): significance thresholds and the crisis of unreplicable research. **PeerJ**. Doi: 10.7717/peerj.3544.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 4, de 18 de junho de 2014**. Determina a publicação do Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico. 2014.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC N° 84 de 17 de junho de 2016. **Aprova o Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira e dá outras providências**. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/2909630/Memento+Fitoterapico/a80ec477-bb36-4ae0-b1d2-e2461217e06b>. Acesso em 26 de junho de 2017.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC N° 166 de 24 de julho de 2017**. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências, 2017. Disponível em: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)

APOLINÁRIO, A.C.; NASCIMENTO, M.L.; VIEIRA, J.P.L.; MELO, C.O.; SANTOS, F.F.; DASMASCENO, B.P.G.L.; CONVERTI, A.; PESSOA, A.; SILVA, J.A. Physico-chemical quality parameters of herbal products from *Agave sisalana*. **Natural Product Research**, v. 28, n. 22, p. 1992-1999, 2014.

ARAGÃO, C.F.S.; FILHO, J.M.B.; MACEDO, R.O. Thermal characterization of warifteine by means of TG and a DSS Photovisual system. **Journal Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 64, n. 01, p. 185-191, 2001.

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

ARAÚJO, M.G.F.; GALEANE, M.C.; CASTRO, A.D.; SALGADO, H.R.N.; ALMEIDA, A.E.; CUNHA, W.R.; VENEZIANI, R.C.S.; MOREIRA, R.R.D. Pharmacognostical evaluation of fruits of *Solanum lycocarpum* A. St.-Hill. (Solanaceae). **Pharmacognosy Journal**, v. 2, n. 9, p. 248-253, 2010.

ASUQUO, O.R.; EKANEM, T.B.; UDOH, P.B.; ELUWA, M.A.; MESEMBE, O.E. Antigonadotrophic effect of *Spondias mombin* leaf extract in male Wistar rats. **Journal of Biology, Agriculture and Healthcare**, v. 2, n.7, p. 14-17, 2012.

ASUQUO, O.R.; OTTOR, M.O.; ELUWA, M.A.; OKO, O.K.; EKANEM, T.B. Locomotor activity of ethanolic extract of *Spondias mombin* leaf. **International Journal of Pharmaceutical Science Invention**, v. 2, n. 10, p. 31-35, 2013.

ATEBA, S.B.; SIMO, R.V.; MBAYNA, J.C.; KRENN, L. NJAME, D. Safety profile and gender specific differences of a methanol extract of *Eriosema laurentii* (Leguminosae) in acute and subchronic (28 days) oral toxicity studies in Wistar rats. **Food and Chemical Toxicology**, v. 65, n. 1, p. 27-32, 2014.

ATTANAYAKE, A.P. JAYATILAKA, K.A.P.W.; PATHIRANA, C.; MUDDUWA, L.K.B. Antihyperglycaemic, antihyperlipidaemic and  $\beta$  cell regenerative effects of *Spondias pinnata* (Linn. F.) Kurz. bark extract on streptozotocin induced diabetic rats. **European Journal of Integrative Medicine**, v 6, n. 5, p. 588-596, 2014.

AZMIR, J.; ZAIDUL, I.S.M.; RAHMAN, M.M.; SHARIF, K.M.; MOHAMED, A.; SAHENA, F.; JAHURUL, M.H.A.; GHAFUOR, K.; NORULAINI, N.A.N.; OMAR, A.K.M. Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. **Journal of Food Engineering**, v. 117, n. 4, p. 426-423, 2013.

BAGHEL, S.; CATHCART, H.; O'REILLY, N.J. Polymeric amorphous solid dispersion: A review of amorphization, crystallization, stabilization, solid-state characterization, and aqueous solubilization of biopharmaceutical classification system class II drugs. **Journal of Pharmaceutical Science**. v. 105, n. 9, p. 2527-2544, 2016.

BALBOA, E.M.; CONDE, E.; MOURE, A.; FALQUÉ, E.; DOMINGUEZ, H. *In vitro* antioxidant properties of crude extracts and compounds from brown algae. **Food Chemistry**, v. 138, n. 2-3, p. 1764-1785, 2013.

BASTOS, L.P.; **Caracterização de frutos e propagação vegetativa de *Spondias***.– Universidade Federal do Recôncavo Baiano, 53f. Dissertação de mestrado (Programa de Pós-graduação em Ciências Agrárias) Cruz das Almas, 2010.

BELLO, F.H.; MAIHA, B.B.; ANUKA, J.A. The effect of methanol rhizome extract of *Nymphaea lotus* Linn. (Nymphaeaceae) in animal models of diarrhea. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 190, n.1 p. 13-21, 2016.

BELMOKHTAR, Z.; KAID HARCHE, M. In vitro antioxidant activity of *Retama monosperma* (L.) Boiss. **Natural Product Research**, DOI: 10.1080/14786419.2014.934237, 2014.

BERNAL, C.; ARAGÓN, M.; BAENA, Y. Dry powder formulation from fruits of *Physalis peruviana* L. standardized extract with hypoglycemic activity. **Powder Technology**, v. 301, n. 1, p. 839-847, 2017.

BEWICK, V.; CHEEK, L.; BALL, J. Statistics review 10: Further nonparametric methods. **Critical Care**, V. 8, n. 3, p. 196-199, 2004.

BIESKI, I.G.C.; SANTOS, F.R.; OLIVEIRA, R.M.; ESPINOSA, M.M.; MACEDO, M.; ALBUQUERQUE, U.P.; MARTINS, D.T.O. Ethnopharmacology of Medicinal Plants of the Pantanal Region (Mato Grosso, Brazil). **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. DOI: 10.1155/2012/272749, 2016.

BIN SAYEED, M.S.; KARIM, S.M.R.; SHARMIN, T.; MORSHED M.M. Critical analysis on characterization, systemic effect, and therapeutic potential of beta-sitosterol: A plant-derived orphan phytosterol. **Medicines**. DOI: 10.3390/medicines3040029, 2017.

BISWAS, B.; ROGERS, K.; MCLAUGHLIN, F.; DANIELS, D.; YADAV, A. Antimicrobial activities of leaf extracts of guava (*Psidium guajava* L.) on two Gram-negative and Gram-positive bacteria. **International Journal of Microbiology**, DOI: 0.1155/2013/746165. 2013.

BLAINSKI, A.; ANTONELLI-USHIROBIRA, T.M.; GODOY, G.; LEITE-MELLO, E.V.S.; MELLO, J.C.P. Pharmacognostic evaluation, and development and validation of a HPLC-DAD technique for gallic catechin and epigallocatechin in rhizomes from *Limonium brasiliense*. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**. v.27, n. 2, p. 162-169, 2017.

BOCHNER, R.; FISZON, J.T.; ASSIS, M.A.; AVELAR, K.E.S.; Problemas associados ao uso de plantas medicinais comercializadas no Mercado de Madureira, município do Rio de Janeiro, Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 14, n. 3, p. 537-547, 2012.

BOURDY, G.; CABALION, P.; AMADE, P.; LAURENT, D. Traditional remedies used in the Western Pacific for the treatment of ciguatera poisoning. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 36, n. 2, p. 163-174, 1992.

BRANCO, A.C.S.C.; DINIZ, M.F.F.M.; ALMEIDA, R.N.; SANTOS, H.B.; OLIVEIRA, K.M.; RAMALHO, J.A.; DANTAS, J.G. Parâmetros bioquímicos e hematológicos de ratos Wistar e camundongos Swiss do Biotério Professor Thomas George. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 15, n. 2, p. 209-214, 2011.

BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M.E.; BERSER, C. Use of a Free Radical method to evaluate antioxidant activity. **LWT - Food Science and Technology**, v. 28, n. 1, p. 25-30, 1995.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC 26 de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.** 2014.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Básica. **Acolhimento à demanda espontânea: Queixas mais comuns na Atenção Básica.** Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL, Resolução da Diretoria Colegiada **RDC Nº 10 DE 09 DE MARÇO DE 2010.** Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências, 2010.

BRERETON, R.G. Multilevel multifactor designs for multivariate calibration. **The Analyst**, v. 122, n. 1, p. 1521-1529, 1997.

BRUSOTTI, G.; CESARI, I.; DENTAMARO, A.; CACCIALANZA, G.; MASSOLINIG. Isolation and characterization of bioactive compounds from plant resources: The role of analysis in the ethnopharmacological approach. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 87, n. 1, p. 218-228, 2014.

BUCAR, F.; WUBE, A.; SCHMID, M. Natural product isolation – how to get from biological material to pure compounds. **Natural Product Report**, v. 30, n. 4, p. 525-545, 2013.

BULGHERONI, A.; KINSSNER-OVASKAINEN, A.; HOFFMAN, S.; HARTUNG, T.; PRIETO, P. Estimation of acute oral toxicity using the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) from the 28 day repeated dose toxicity studies in rats.

**Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v 53, n. 1, p. 16-19, 2009.

BUNACIU, A.A.; ABOUL-ENEIN, H.Y.; FLESCHEIN, S. Recent applications of Fourier Transform Infrared Spectrophotometry in herbal medicine analysis.

**Applied Spectroscopy Reviews**, v. 46, n. 4, p. 251-260, 2011.

CABRAL, B.; SIQUEIRA, E.M.S.; BITENCOURT, M.A.O.; LIMA, M.C.J.S.; LIMA, A.K.; ORTMANN, C.F.; CHAVES, V.C.; FERNANDES-PEDROSA, M.F.; ROCHA, H.A.O.; SCORTECCI, K.C.; REGINATTO, F.H.; GIORDANI, R.B.; ZUCOLOTTI, S.M. Phytochemical study and anti-inflammatory and antioxidant potential of *Spondias mombin* leaves. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 26, n. 3, p. 304-311, 2016.

CAI, H.; XIE, Z.; LIU, G.; SUN, X.; PENG, G.; LIN, B.; LIAO, Q. Isolation, identification and activities of natural antioxidants from *Callicarpa kwangtungensis* Chun. **PLoS ONE**, DOI: 10.1371/journal.pone.0093000, 2014.

CANDIOTI, L.V.; DE ZEN, M.M.; CÁMARA, M.S.; GOICOECHEA, H. C. Experimental design and multiple response optimization. Using the desirability function in analytical methods development. **Talanta**, v. 124, n. 1, p. 123-138, 2014.

CARLINI, E.A. Testes iniciais para estudo de drogas e extratos com efeito central. In: CARLINE, E.A.; MENDES, F.R. **Protocolos em psicofarmacologia comportamental: Um guia para a pesquisa de drogas com ação sobre o SMC, com ênfase nas plantas medicinais**. 1 ed. São Paulo: Editora FAP-Unifesp, 2011.

CARTAXO, S.L.; SOUZA, M.M.A.; ALBUQUERQUE, U.P. Medicinal plants with bioprospecting potential used in semi-arid northeastern Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v.131, n.2, p.326-342, 2010.

CAVALCANTI, A.C.; GOMES, A.N.P.; PORTO, N.M.; AGRA, M.F.; MOURA, T.F.A.L.; OLIVEIRA, E.O. Pharmacognostic evaluation of *Cissampelos*

*sympodialis* Eichl leaves. **South African Journal of Botany**, v. 93, n. 1, p. 70-78, 2014.

CHANDLER, R.F.; HOOPER, S.N. Friedelin and association triterpenoids. **Phytochemistry**, v. 18, n. 5, p. 711-724, 1979.

CHAUDHURI, D.; GHATE, N.B.; SINGH, S.S.; MANDAL, N. Methyl gallate isolated from *Spondias pinnata* exhibits anticancer activity against human glioblastoma by induction of apoptosis and sustained extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation. **Pharmacognosy Magazine**, v. 11, n. 42, p. 269-276, 2015.

CHAVES, T.P.; CLEMENTINO, E.L.C.; FELISMINO, D.C.; ALVES, R.R.N.; VASCONCELLOS, A.; COUTINHO, H.D.M.; MEDEIROS, A.C.D. Antibiotic resistance modulation by natural products obtained from *Nasutitermes corniger* (Motschulsky, 1855) and its nest. **Saudi Journal of Biology Science**, v. 22, n. 4, p. 202-208, 2015.

CHAVES, T.P.; FERNANDES, F.H.A.; SANTANA, C.P.; SANTOS, J.S.; MEDEIROS, F.D.; FELISMINO, D.C.; SANTOS, V.L.; CATÃO, R.M.R.; COUTINHO, H.D.M.; MEDEIROS, A.C.D. Evaluation of the Interaction between the *Poincianella pyramidalis* (Tul.) LP Queiroz extract and antimicrobials using biological and analytical models. **PLoS ONE**, DOI: 10.1371/journal.pone.0155532, 2016.

CHAVES, T.P.; SANTANA, C.P.; VERAS, G.; BRANDÃO, D.O.; FELISMINO, D.C.; MEDEIROS, A.C.D.; TROVÃO, D.M.B.M. Seasonal variation in the production of secondary metabolites and antimicrobial activity of two plant species used in Brazilian traditional medicine. **African Journal of Biotechnology**, v. 12, n. 8, p. 847-853, 2013.

CHEN, S.; YU, H.; LUO, H.; WU, Q.; LI, C.; STEINMETZ, A. Conservation and sustainable use of medicinal plants: problems, progress and prospects. **Chinese Medicine**, v. 11, n. 37, p. 1-10, 2016.

CHIRANTHANUT, N.; TEEKACHUNHATEAN, S.; PANTHONG, A.; KHONSUNG, P.; KANJANAPOTHI, D.; LERTPRASERTSUK, N. Toxicity

evaluation of standardized extract of *Gynostemma pentaphyllum* Makino. **Journal of Ethnopharmacology**, v.149, n.1, p.228-234, 2013.

CONCEA, Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal. Resolução Normativa N° 18 de 24 de setembro de 2014. Reconhece métodos alternativos ao uso de animais em atividades de pesquisa no Brasil, 2014.

CORREIA, L.P.; PROCÓPIO, J.V.V.; SANTANA, C.P.; SANTOS, A.F.O.; CAVALCANTE, H.M.M.; MACEDO, R.O. Characterization of herbal medicine with different particle sizes using pyrolysis GC/MS, SEM, and thermal techniques. **Journal Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 111, n. 03, p. 1691-1698, 2013.

CORREIA, S.J.; DAVID, J.P.; DAVID, J.M. Metabólitos secundários de espécies de Anacardiaceae. **Química Nova**, v. 29, n. 6, p. 1287-1300, 2006

COSTA, A.R.M.; MARQUIAFÁVEL, F.S.; VAZ, M.M.O.L.L.; ROCHA, B.A.; BUENO, P.C.P.; AMARAL, P.L.M.; BARUD, H.S.; BERRETA-SILVA, A.A. Quercetin-PVP K25 solid dispersion: Preparation, thermal characterization and antioxidant activity. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetric**. v. 104, n. 2, p. 237-278, 2011.

COSTA, E.M.; BARBOSA FILHO, J.M.; NASCIMENTO, T.G.; MACEDO, R.O. Thermal characterization of the quercetin and rutin flavonoids. **Thermochemica Acta**, v. 392-393, n. 1, p. 79-84, 2002.

COSTA, F.N.; LEITÃO, G.G. Strategies of solvent system selection for isolation of flavonoids by countercurrent chromatography. **Journal of Separation Science**. v. 33, n. 1, p. 336-347, 2010.

COSTA, M.C.A.; MATALLO, M.B.; FERREIRA, M.M.C.; QUEIROZ, S.C.N.; ALMEIDA, S.D.B.; FRANCO, D.A.S. *Brachiaria plantaginea* as a potential (new) source of shikimic acid - quantification by NIR and PLS regression. **Planta Medica Letters**, v. 1, n. 3, p 1-6, 2016.

COUTO, R.O.; VALGAS, A.B.; BARA, M.T.F.; PAULA, J.R. Caracterização físico-química do pó das folhas de *Eugenia dysenterica* DC.(Myrtaceae). **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 7, n. 3, p. 59-69, 2009.

DANTAS, I.C. **O raizeiro**. Campina Grande: EDUEP, 2007.

DANTAS, A.M. **Avaliação da toxicidade e atividade antiulcerogênica das folhas de *Spondias purpurea* L.** Universidade Estadual da Paraíba , 22f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia), Campina Grande, 2012.

DANTAS, R.S.; DIAS, J.A.B.;ALBUQUERQUE, H.C.P.; CABRAL, I.L.O.; MEDEIROS, A.C.D.; SANTOS, V.L. Estudo preliminar fitoquímico e da atividade analgésica do extrato etanólico de *Spondias mombin*. **Biofarm**, v.10, n.4, p. 30-33, 2014.

DELL, R.B.; HOLLERAN, S.; RAMAKRISHNAN, R. Sample size determination. **ILAR Journal**, v.44, n. 3, p. 207-213, 2002.

DINIZ, P.H.G.D.; DANTAS, H.V.; MELO, K.D.T.; BARBOSA, M.F.; HARDING, D.P.; NASCIMENTO, E.C.L.; PISTONSE, M.F.; BAND, B.S.F.; ARAÚJO, M.C.U. Using a simple digital camera and SPA-LDA modeling to screen teas. **Analytical Methods**, v.4, n.1, p. 2648-2652, 2012.

DUO-LONG, D.; YUAN-YUAN, Z.; XIAO-FEN, C.; XIN-YI, H.; SHI-LAN, F. Advances in application of high-speed counter-current chromatography in separation and purification. **Chinese Journal of Analytical Chemistry**. v. 39, n. 2, p. 269-275, 2011.

EDIRIWEERA, E.R.H.S.S.; RATNASOORIYA, W.D. A review on herbs used in treatment of Diabetes mellitus by Sri Lanka ayurvedic and traditional physicians. **AYU**, v.20, n. 4, p. 373-391, 2009.

ELOFF, J. N. A sensitive and quick microplate method to determine the minimal inhibitory concentration of plant extracts for bacteria. **Planta Medica**, v. 64, n. 8, p. 711-713, 1998.

ENGELS, C.; GRATER, D.; ESQUIVIEL, P.; JIMÉNEZ, V.M.; GANZLE, M.G.; SCHIEBER, A. Characterization of phenolic compounds in jacote (*Spondias purpurea* L.) peels by ultra high performance liquid chromatography/ electrospray ionization mass spectrometry. **Food Research International**, v. 46, n. 2, p. 557-562, 2012.

FARIAS, M.R. Análise da qualidade de matérias-primas vegetais. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. **Farmacognosia: Da planta ao medicamento**. 6. Ed. Porto Alegre: Editora UFRGS, 2010.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5 ed. Brasília, ANVISA, 2010.

FERNANDES, F. H. A.; SANTANA C.P.; SANTOS, R.L.; CORREIA, L.P.; CONCEIÇÃO, M.M.; MACEDO, R.O.; MEDEIROS, A.C.D. Characterization of dried extract of medicinal plant by DSC and analytical techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetric**, v. 113, n. 2, p. 443-447, 2013.

FERNANDES, F.H.A.; ALMEIDA, V.E.; MEDEIROS, F.D.; SILVA, P.C.D.; SIMÕES, M.O.S.; VERAS, G.; MEDEIROS, A.C.D. Evaluation of compatibility between *Schinopsis brasiliensis* Engler extract and pharmaceutical excipients using analytical techniques associated with chemometric tools. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetric**. v. 123, n. 3, p. 2531-2542, 2016.

FERNANDES, F.H.A.; BATISTA, R.S.A.; MEDEIROS, F.D.; SANTOS, F.S.; MEDEIROS, A.C.D. Development of a rapid and simple HPLC-UV method for determination of gallic acid in *Schinopsis brasiliensis*. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 25, n. 3, p. 208-211, 2015.

FERNANDES, F.H.A.; SALGADO, H.R.N. Gallic acid: Review of the methods of determination and quantification. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 46, n. 3, p. 257-265, 2016.

FERREIRA JÚNIOR, W.S.; SILVA, T.G.; MENEZES, I.R.A.; ALBUQUERQUE, U.P. The role of local disease perception in the selection of medicinal plants: A study of the structure of local medical systems. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 181, n. 1, p. 146-157, 2016.

FIÚZIA, T.S.; SABÓIA-MORAIS, S.M.T.; PAULA, J.R.; TRESVENZOL, L.M.F.; PIMENTA, F.C. Evaluation of antimicrobial activity of the crude ethanol extract of *Eugenia uniflora* L. leaves. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 29, n. 3, p. 245-250, 2008.

FRIESEN, J.B.; PAULI, G.F. Performance characterization of countercurrent separation in analysis of natural products of agricultural significance. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 1, p. 19-28, 2008.

GANGA RAO, B.; JAYA RAJU, N. Investigation of hepatoprotective activity of *Spondias pinnata*. **International Journal of Pharma Sciences and Research**, v. 1, n. 3, p. 193-198, 2010.

GANGULY, A.; SAHA, D.; SAHA, S.K. **Chemical and Biological Investigations of *Spondias dulcis* – A study**. Saarbrücken, LAP LAMBERT, 2014.

GARRARD, I.J. Simple approach to the development of a CCC solvent selection protocol suitable for automation. **Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies**, v. 28, n. 12-13, p. 1923-1935, 2005.

GHATE, N.B.; HAZRA, B.; SARKAR, R.; MANDAL, N. In vitro anticancer activity of *Spondias pinnata* bark on human lung and breast carcinoma. **Cytotechnology**, v. 66, n. 2, p. 209-218, 2014.

GOODARZI, M.; RUSSEL, P.J.; HEYDEN, Y.V. Similarity analyses of chromatographic herbal fingerprints: A review. **Analytica Chimica Acta**, v. 804, n. 1, p. 16-28, 2013.

GOODIES, M.E.; EMMANUEL I.E.; MATTHEW, O.J.; TEDWINS, E.J.O.; LOTANNA, A.D.; EARNEST, E.O.; PAUL, C.; EJIROGHENE, A. Antidiabetic activity and toxicity evaluation of aqueous extracts of *Spondias mombin* and *Costus afer* on wistar rats. **British Journal of Pharmaceutical Research**, v. 6, n. 5, p. 33-342, 2015.

GUERREIRO, K.K.; BOBEK, V.; SANTOS, V.L.P.; FRANCO, C.R.C.; PAULA, J.P.; FARAGO, P.V.; BUDEL, J.M. Análise farmacobotânica de folha e caule de

*Tanacetum vulgare* (L.). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 18, n. 1, p. 89-95, 2016.

GUIMARÃES, A.L. **Estudo fitoquímico e biológico in vitro de *Spondias tuberosa* Arruda (Anacardiaceae)**. Dissertação de mestrado. Programa de pós-graduação em Recursos Naturais do Semiárido da Universidade Federal do Vale do São Francisco, 2015.

HALLOUARD, F.; MEHENNI, L.; LAHIANA-SKIBA, M.; ANOUAR, Y.; SKIBA, M. Solid dispersions for oral administration: An overview of the methods for their preparation. **Current Pharmaceutical Desing**. v. 22, n. 32, p. 4942-4958, 2016.

HEMSHEKHAR, M.; SANTHOSH, M.S.; KEMPARAJU, K.; GIRISH, K.S. Emerging roles of Anacardic acid and Its derivatives: A pharmacological overview. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**. v. 110, n. 1, p. 122-132, 2011.

HEYDARI, M. RAHMAN, M.; GUPTA, R. Kinetic study and thermal decomposition behavior of lignite coal. **International Journal of Chemical Engineering**, DOI: 10.1155/2015/481739, 2015.

HEYDARI, M.; RAHMAN, M.; GUPTA, R. Kinetics study and thermal decomposition behavior of lignite coal. **International Journal of Chemical Engineering**. Doi: 10.1155/2015/481739, 2015.

HILL, R.A.; CONNOLLY, J.D. Triterpenoids. **Natural Product Reports**. v. 34, n. 1, p. 90-122, 2017.

HIWILEPO-VAN HAL, P.; BILLE, P.G.; VERKERK, R.; VAN BOEKEL, M.A.J.S.; DEKKER, M. A review of the proximate composition and nutritional value of Marula (*Sclerocarya birrea* subsp. *caffra*). **Phytochemistry Reviews**, v. 13, n. 4, p. 881-892, 2014.

IGWE, C.U.; ONWURILI, V.A.; OSUAGWU, C.G.; ONYEZE, G.O.C.; OJIAKO, O.A. Biochemical and haematological studies on the ethanol leaf extract of

*Spondias mombin* Linn. **Biochemistry and Analytical Biochemistry**. DOI: 10.4172/2161-1009.1000104, 2011.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION (ICH). **Validation of analytical procedures: Text and Methodology Q2(R1)**, Geneva, 2005.

IQBAL, S.S.; MUJAHID, M.; KASHIF, S.M.; KHALID, M.; BADRUDDEN; ARIF, M.; BAGGA, P.; AKHTAR, J.; RAHMAN, M.A. Protection of hepatotoxicity using *Spondias pinnata* by prevention of ethanol-induced oxidative stress, DNA-damage and altered biochemical markers in Wistar rats. **Integrative Medicine Research**, DOI: 10.1016/j.imr.2016.05.002, 2016.

ISLAM, S.M.A.; AHMED, K.A.T.; MANIK, M.K.; WAHID, M.D.A.; KAMAL, C.S.I. A comparative study of the antioxidant, antimicrobial, cytotoxic and thrombolytic potential of the fruits and leaves of *Spondias dulcis*. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v.3, n.9, p.682-691, 2013.

ITO, T.; ONO, T.; SATO, A.; GOTO, K.; MIURA, T.; WAKAME, K.; NISHIOKA, H.; MAEDA, T. Toxicological assessment of enzyme-treated asparagus extract in rat acute and subchronic oral toxicity studies and genotoxicity tests. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 68, n. 1, p. 240-248, 2014.

JAIN, P.; HOSSAIN, K.R.; MISHU, T.R.; REZA, H.M. Antioxidant and antibacterial activities of *Spondias pinnata* Kurz. leaves. **European Journal of Medicinal Plants**, v. 4, n. 2, p. 183-195, 2013.

JANSSEN, P.A.; JAGENEAU, A.H. A new series of potent analgesics: dextro 2:2-diphenyl-3-methyl-4-morpholino-butyrylpyrrolidine and related amides. I. Chemical structure and pharmacological activity. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 9, n. 6, p. 381-400, 1957.

JIANG, Y.; DAVID, B.; TU, P.; BARBIN, Y. Recent analytical approaches in quality control of traditional Chinese medicines - A review. **Analytica Chimica Acta**, v. 657, n. 1, p. 9-18, 2010.

JOSEPH, L.; GEORGE, M.; SABU, N.S. Evaluation of anticonvulsant (*in vivo*) and  $\alpha$ -amylase inhibitory activity (*in vitro*) of *Spondias dulcis* Leaf extract.

**International Journal of Natural Products and Marine Biology**, v. 1, n. 1, p. 11-15, 2015.

KAMAL, S.; AKHTER, R.; TITHI, N.A.; WADUD, M.A.; NARJISH, S.N.; SHAHRIAR, M.; BHUIYAN, M.A. Biological investigations of the leaf extract of *Spondias pinnata*. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 6, n. 8, p. 3351-3358, 2015.

KARABEGOVIC, I.T.; STOJICEVIC, S.S.; VELICKOVIC, D.T.; TODOROVIC, Z.B.; NIKOLIC, N.C.; LAZIC, N.L. The effect of different extraction techniques on the composition and antioxidant activity of cherry laurel (*Prunus laurocerasus*) leaf and fruit extract. **Industrial Crops and Product**, v. 54, n. 1, p. 142-148, 2014.

KOUBALA, B.B.; KANSCI, G.; GARNIER, C.; THIBAUT, J.F.; RALET, M.C. Physicochemical properties of dietary fibres prepared from ambarella (*Spondias cytherea*) and mango (*Mangifera indica*) Peels. **Food and Bioprocess Technology**, v. 6, n. 2, p. 591-597, 2013.

KUMAR, S.; PANDEY, A.K. Chemistry and biological activities of flavonoids: An Overview. **The Scientific World Journal**, v. 2013, DOI: 10.1155/2013/162750, 2013.

LAGO-VANZELLA, E.S.; RAMIN, P.; UMSZA-GUEZ, M.A.; SANTOS, G.V.; GOMES, E.; DA SILVA, R. Chemical and sensory characteristics of pulp and peel 'cajá-manga' (*Spondias cytherea* Sonn.) jelly. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 31, n. 2, p. 398-405, 2011.

LALLEMAND, J.Y.; DUTEIL, M. <sup>13</sup>C NMR spectra of quecetin and rutin. **Organic Magnetic Resonance**, v. 9, n. 3, p. 179-179-180, 1977.

LEITÃO, G.G.; PEREIRA, J.P.B.; CARVALHO, P.R.; ROPERO, D.R.; FERNANDES, P.D.; BOYLAN, F. Isolation of quinolone alkaloids from three *Choisya* species by high-speed countercurrent chromatography and the determination their antioxidant capacity. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 27, n. 3, p. 297-301, 2017.

LI, H.; JIANG, Y.; CHEN, F. Separation methods used for *Scutellaria baicalensis* active compounds. **Journal of Chromatography B**, v. 812, n. 1-2, p. 227-290, 2004.

LIMA, C.M.; LIMA, A.K.; MELO, M.G.D.; DÓRIA, G.A.A.; LEITE, B.L.S.; SERAFINI, M.R.; ALBUQUERQUE JUNIOR, R.L.C.; ARAUJO, A.A.S. Valores de referência hematológicos e bioquímicos de ratos (*Rattus norvegicus* linhagem Wistar) provenientes do biotério da Universidade Tiradentes. **Scientia Plena**, v.10, n. 3, p. 1-9, 2014.

LIMA, F.S.; LIMA, E.Q.; OLIVEIRA, E.; FERNANDES NETO, J.T. Caracterização físico-química e bromatológica da polpa de *Spondias* sp (cajarana). **BioFar**, v. 7, n. 1, p. 44-56, 2012.

LOPES, G.C.; SANCHES, A.C.C.; TOLEDO, C.E.M.; ISLER, A.C.; MELLO, J.C.P.; Determinação quantitativa de taninos em três espécies de *Stryphnodendron* por cromatografia líquida de alta eficiência. **Brazilian Journal Pharmaceutical Science**, v. 45, n. 1, p. 135-143, 2009.

LUIS, A.; DUARTE, A.P.; PEREIRA, L.; DOMINGUES, F. Interactions between the major bioactive polyphenols of berries: Effects antioxidant properties. **European Food Research and Technology**. Doi: 10.1007/s00217-017-2948-5, 2017.

MACHADO, M.C.; CARVALHO, P.C.L.; VAN DEN BERG, C. Domestication, hybridization, speciation, and the origins of an economically important tree crop of *Spondias* (Anacardiaceae) from the Brazilian caatinga dry forest. **Neodiversity**, v. 8, n. 1, p. 8-49, 2015.

MAGNANI, C.; ISAAC, V.L.B.; CORREA, M.A.; SALGADO, H.R.N. Caffeic acid: a review of its potential use in medications and cosmetics. **Analytical Methods**, v. 10, n. 6, p. 3203-3210, 2014.

MARCONDES, N.S.P.; ESMERINO, L.A.; Qualidade microbiológica de plantas medicinais cultivadas em hortas domésticas. **Publicatio UEPG: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 16, n. 2, p. 133-138, 2010.

MARONA, H.R.N.; LUCCHESI, M.B.B. Protocol to refine intestinal motility test in mice. **Laboratory Animals**, v. 38, n. 3, p. 257-260, 2004.

MARTIN, A.C; PAWLUS, A.D.; JEWETT, E.M.; WYSE, D.L.; ANGERHOFER, C.K.; HEGEMAN, A.D. Evaluating solvent extraction systems using metabolomics approaches. **RCS Advances**. v. 50, n. 4. p. 26325-26334, 2014.

MATOS, J.F.A. **Introdução à Fitoquímica Experimental**. 2 Ed. Fortaleza: Edições UFC, 1997.

MBAGWU, H.O.C.; ADEYEMI, O.O. Anti-diarrhoeal activity of the aqueous extract of *Mezoneuron benthamianum* Baill (Caesalpinaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 116, n.1, p. 16-20, 2008.

MÉITÉ. S.; BAHI, C.; YÉO, D.; DATTÉ, J.Y.; DJAMAN, J.A.; N'GUESSAN, D.J. Laxative activities of *Mareya micrantha* (Benth.) Müll. Arg. (Euphorbiaceae) leaf aqueous extract in rats. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 10, n.7, p. 1-6, 2010.

MELO, A.F.M.; SANTOS, E.J.V.; SOUSA, L.F.C.; CARVALHO, A.A.T.; PEREIRA, M.S.V.; HIGINO, J.S. Atividade antimicrobiana *in vitro* do extrato de *Anacardium occidentale* L. sobre espécies de *Streptococcus*. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**. v. 16, n. 2, p. 202-205, 2006.

MENEES, S.; SAAD, R.; CHEY, W.D. Agents that act lumenally to treat diarrhea and constipation. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 9, n. 11, p. 661-674, 2012.

MENSOR, L.L.; MENEZES, F.S.; LEITÃO, G.G.; REIS, A.S.; SANTOS, T.C.; COUBE, C.S.; LEITÃO, S.G. Screening of Brazilian plant extracts for antioxidant activity by the use of DPPH Free radical method. **Phototherapy Research**, v. 15, n. 2, p. 127-130, 2001.

MIGLIATO, K.F.; CORREA, M.A.; SALGADO, H.R.N.; TOGNOLLI, J.O.; SACRAMENTO, L.V.S.; MELLO, J.C.P.; GIANNINI, M.J.S.M.; ALMEIDA, A.M.F.; PIZZOLITO, A.C. Planejamento experimental na otimização da

extração dos frutos de *Syzygium cumini* (L.) skeels. **Química Nova**, v.34, n. 04, p. 695-699, 2011.

MIGLIATO, K.F.; MOREIRA, R.R.D.; MELLO, J.C.P.; SACRAMENTO, L.V.S.; CORREA, M.A.; SALGADO, H.R.N. Controle da qualidade do fruto de *Syzygium cumini* (L.) Skeels. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 1, p. 94-101, 2007.

MILLER, J.M.; BEING, A.; CARR, R.A.; SPENCE, J.K.; DAHAN, A. Q win-win solution in oral delivery of lipophilic drugs: Supersaturation via amorphous solid dispersions increases apparent solubility without sacrifice of intestinal membrane permeability. **Molecular Pharmaceutics**, v. 9, n. 7, p. 2009-2016, 2012.

MITRA, A.; ZHU, W.; KESISOGLOU, F. Physiologically based absorption modeling fo amorphous solid dispersed formulation. **Molecular Pharmaceutics**, v. 13, n. 9, p. 3206-321, 2016.

MOHAMED, H.M. Green, environment-friendly, analytical tools give insights in pharmaceutical and cosmetic analysis. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 66, n. 1, p. 176-192, 2015.

MOLONEY, M.G. Natural products as a source for novel antibiotics. **Trends in Pharmacological Sciences**, v.27, n.8, p.689-701, 2016.

MONDAL, S. DASH, G.K.; ACHARYYA, S.; BHRAMA, D.K.; BAL, S. Studies on diuretic and laxative activity of bark extracts of *Spondias pinnata* (Linn. F.) Kurz. **Pharmacognosy Magazine**, v. 5, n. 19, p. 28-31, 2009.

MUHAMMAD, A.; RAHMAN, M.S.; HAMIDUL KABIR, A.N.M.; KABIR, S.; HOSSAIN, M.K. Antibacterial and cytotoxic activities of *Spondias pinnata* (Linn. f.) Kurz frut extract. **Indian Journal of Natural Product and Resources**, v. 2, n. 2, p. 265-267, 2011.

MUKHOPADHYAY, D.; PINAKPANI DASGUPTA, P.; ROY, D.S.; PALCHOUDHURI, S.; CHATTERJEE, I.; ALI, S.; DASTIDAR, S.G. A sensitive

*in vitro* spectrophotometric hydrogen peroxide scavenging assay using 1,10-Phenanthroline. **Free Radicals and Antioxidants**, v. 6, n. 1, p. 124-132, 2016.

MUKTHAM, R.; BALL, A.S.; BHARGAVA, S.K.; BANKUPALLI, S. Study of thermal behavior of deoiled karanja seed cake biomass: thermogravimetric analysis and pyrolysis kinetics. **Energy Science and Engineering**, v 4, n. 1, p. 86–95, 2016.

NAVANEETHAN, U.; GIANNELLA, R.A. Mechanisms of infectious diarrhea. **Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology**, v. 5, n. 11, p. 637-647, 2012.

NEWMAN, D.J.; CRAGG, G.M. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. **Journal of Natural Product**, v.79, n.3, p.629-661, 2016.

NIMSE, S.B.; PAL, D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. **RSC Advances**, v. 35, n. 5, p. 27986-28006, 2015.

OECD. Organization for Economic Cooperation and Development. **Guideline for the Testing of Chemicals N°420, Acute Oral Toxicity - Fixed Dose Procedure**, 2001.

OHADOMA, S.C. Pharmacological assessment of anti-anaemic activity of aqueous leaves extracts of *Telfairia occidentalis* and *Spondias mombin* in rats. **UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences**, v. 4, n. 3, p. 56-59, 2016.

OJEWOLE, J.A.O.; MAWOZA, T.; CHIWORORO, W.D.H.; OWIRA, P.M.O. *Sclerocarya birrea* (A. Rich) Hochst. ['marula'] (Anacardiaceae): A review of its phytochemistry, pharmacology and toxicology and its ethnomedicinal uses. **Phytotherapy Research**, v. 24, n. 5, p. 633-639, 2010.

OLIVEIRA, D.M.; SIQUEIRA, E.P.; NUNES, Y.R.F.; COTA, B.B. Flavonoids from leaves of *Mauritia flexuosa*. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**. v.23, n. 4, p. 614-620, 2013.

OLIVEIRA, G.L.S. Determinação da capacidade antioxidante de produtos naturais *in vitro* pelo método do DPPH•: estudo de revisão. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, n. 1, p. 36-44, 2015.

OLUGBUYIRO, J.A.O.; MOODY, J.O. Anti-tubercular compounds from *Spondias mombin*. **International Journal of Pure and Applied Sciences and Technology**, v. 19, n. 2, p. 76-87, 2013.

OMENA, C.M.B.; VALENTIM, I.B.; GUEDES, G.S.; RABELO, L.A.; MANO, C.M.; BECHARA, E.J.H.; SAWAYA, A.C.H.F.; TREVISAN, M.T.S.; COSTA, J.G.; FERREIRA, R.C.S.; SANT'ANNA, A.E.G.; GOULART, M.O.F. Antioxidant, anti-acetylcholinesterase and cytotoxic activities of ethanol extracts of peel, pulp and seeds of exotic Brazilian fruits - Antioxidant, anti-acetylcholinesterase and cytotoxic activities in fruits. **Food Research International**, v. 49, n. 1, p. 334-344, 2012.

PAGANOTTE, D.C.; SANNOMIYA, M.; RINALDO, D.; VILEGAS, W.; SALGADO, H.R.N. *Operculina macrocarpa*: chemical and intestinal motility effect in mice. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 26, n. 4, p. 427-232, 2016.

PAUW, E.; ELOFF, J.N. Which tree orders in southern Africa have the highest antimicrobial activity and selectivity against bacterial and fungal pathogens of animals? **BMC Alternative and Complementary Medicine**, v. 14, n. 317, p. 1-12, 2014.

PEDNEKAR, P. A.; KULKARNI, V.; RAMAN, B. Study on *Ampelocissus latifolia* (roxb.) Planch and its different leaf extracts by Fourier transform infrared spectroscopy. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 6, n. 7, p. 602-610, 2014.

PEDROSO, T. M.; SALGADO, H. R. N. Methods for qualitative analysis of Cefazolin sodium raw material and pharmaceutical product. **Physical Chemistry**, v. 3, n. 2, p. 2 -38, 2013.

PERERA, H.D.S.M.; SAMARASEKERA, J.K.R.R.; HANDUNNETTI, S.M.; WEERASENA, O.V.D.S.J. *In vitro* anti-inflammatory and anti-oxidant activities

of Sri Lankan medicinal plants. **Industrial Crops and Products**, v. 94, n. 1, p. 610-620, 2016.

PFERSCHY-WENZIG, E.M.; BAUER, R. The relevance of pharmacognosy in pharmacological research on herbal medicinal products. **Epilepsy & Behavior**, v. 52, n. 2, p. 344-362, 2015.

PILLAI, L.S.; NAIR, B.R. Functional group analysis of *Cleome viscosa* L. and *C.burmanni* W. & A. (Cleomaceae) extracts by FT-IR. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v. 2, n. 6, p. 120-124, 2014.

PIMENTEL, M.F.; BARROS NETO, B. Calibração: Uma revisão para químicos analíticos. **Química Nova**, v. 19, n. 3, p. 268-277, 1998.

PISOSCHI, A.M.; NEGULESCU, G.P. Methods for Total Antioxidant Activity Determination: A Review. **Biochemistry and Analytical Biochemistry**. DOI: 2161-1009.1000106, 2011.

PYE, C.R.; BERTIN, M.J.; LOKEY, R.S.; GERWICK, W.H.; LININGTON, R.G. Retrospective analysis of natural products provides insight for future discovery trends. **PNAS**, v. 114, n. 22, p. 5601-5606, 2017.

QUEIROZ, E.F.; WOLFENDER, J.L.; HOSTERTTMANN K.; VIEIRA, P.C. **Princípios ativos de plantas superiores**. 2 Ed. São Carlos: EdUFSCAR, 2014.

RAHMATULLAH, M.; NOMAN, A.; HOSSAN, M.S.; HARUN-OR-RASHID, M.; TAUFIQ, C.; MAJEEDUL, H.; JAHAN, R. A survey of medicinal plants in two areas of Dinajpur district, Bangladesh including plants which can be used as functional foods. **American-Eurasian Journal of Sustainable Agriculture**, v. 3, n.4, p. 862-876, 2009

RATHOD, S.S; RATHOD, V.K. Extraction of piperine from *Piper longum* using ultrasound. **Industrial Crops and Product**, v. 58, n. 1, 259-264, 2014.

REYES-GARCIA, V. The relevance of traditional knowledge systems for ethnopharmacological research: theoretical and methodological contributions. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, v. 32, n. 6, p.1-12, 2010.

RIBANI, M. BOTOLLI, C.B.G.; COLLINS, C.H., JARDIM, I.C.S.F.; MELO, L.F.C. Validação de métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Química Nova**, v. 27, n. 2, p. 771-780, 2004.

RIBEIRO, F.A.L.; FERREIRA, M.M.C.; MORANO, S.C.; DA SILVA, L.R.; SCHENEIDER, R.P. Planilha de validação: uma nova ferramenta para estimar figuras de mérito na validação de métodos analíticos univariados. **Química Nova**, 31, n. 1, p. 164-171, 2008.

ROBERT, A.; NEZAMIS, J.E.; LANCASTER, C.; HANCHER, A.J.; KLEPPER, M.S. Enteropooling assay: A test for diarrhea produced by prostaglandins **Prostaglandins**, v. 11, n. 5, p. 809-828, 1976.

RODRIGUES, E.; OTSUKA, R.D. Estratégias utilizadas para a seleção de plantas com potencial bioativo com ênfase nos métodos da etnobotânica e etnofarmacologia. In: CARLINI, E.A.; MENDES, F.R. **Protocolos em psicofarmacologia comportamental: Um guia para a pesquisa de drogas com ação sobre o SNC, em ênfase nas plantas medicinais**. São Paulo: Editora Fap-Unifesp, 2011.

SABIU, S.; GABURA, T.; SUNMONU, T.; AJANI, E.; SULYMAN, A.; NURAIN, I.; BALOGUN, A. Indomethacin-induced gastric ulceration in rats: Protective roles of *Spondias mombin* and *Ficus exasperate*. **Toxicology Reports**, v. 2, n.1, p. 261-267, 2015.

SÁNCHEZ-RANGEL, J.C; BENAVIDES, J.; HEREDIA, J.B.; CISNEROS-ZEVALLOS, L.; JACOBO-VELÁZQUEZ, D.A. The Folin–Ciocalteu assay revisited: improvement of its specificity for total phenolic content determination. **Analytical Methods**, v. 5, n. 13, p. 5990-5999, 2013.

SARAIVA, M.E.; ULISSES, A.V.R.A.; RIBEIRO, D.A.; OLIVEIRA, L.G.S.; MACEDO, D.G.; SOUSA, F.F.S.; MENEZES, I.R.A.; SAMPAIO, E.V.S.B.; SOUZA, M.M.A. Plant species as a therapeutic resource in areas of the

savanna in the state of Pernambuco, Northeast Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 171, n. 1, p. 142-153, 2015.

SCHULZE-KAYSERS, N.; FEUERSEIN, M.M.; SCHIEBER, A. Phenolic compounds in edible species of the Anacardiaceae family – a review. **RCS Advances**, v. 89, n. 5, p. 73301-73314, 2015.

SETHIA,S; SQUILLANTE, E. Solid dispersion of carbamazepine in PVP K30 by convectional solvent evaporation and supercritical methods. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 272, n. 1-2, p. 1-10, 2004.

SHARIF, H.B.; MUKHTAR, M.D.; MUSTAPHA, Y.; BABA, G.; LAWAL, A.O. Acute and subchronic toxicity profile of *Euphorbia pulcherrima* methanol extract on wistar albino rats. **Advances in Pharmaceutics**, DOI: 10.1155/2015/539646, 2015.

SHARMA, O.P.; BHAT, T.K. DPPH antioxidant assay revisited. **Food Chemistry**, v.113, n.4, p. 1202-1205, 2009.

SHI, J.; LI, G.; WANG, H.; ZHENG, J.; SUO, Y.; YOU, J.; LIU, Y. One-step separation of three flavonoids from *Poacynum hendersonii* by high-speed counter-current chromatography. **Phytochemical Analysis**. v. 22, n. 5, p. 450-454, 2011,

SHOBA, F.G.; THOMAS, M. Study of antidiarrhoeal activity of four medicinal plants in castor-oil induced diarrhoea. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 78, n. 1, p. 73-76, 2001.

SILVA JÚNIOR, J.O.C.; COSTA, R.M.R.; TEIXEIRA, F.M.; BARBOSA, W.L.R. Processing and quality control of herbal drugs and their derivatives. In: SHOYAMA, Y. **Quality Control of Herbal Medicines and Related Areas**. Rijeka: InTech: 2011.

SILVA, A.R.A.; MORAIS, S.M.; MARQUES, M.M.M.; OLIVEIRA, D.F.; BARROS, C.C.; ALMEIDA, R.R.; VIEIRA, I.G.P.; GUEDES, M.I.F. Chemical composition, antioxidant and antibacterial activities of two *Spondias* species

from Northeastern Brazil. **Pharmaceutical Biology**, v. 50, n. 6, p. 740-746, 2012a.

SILVA, G.A. **Avaliação da composição química, atividade antioxidante, antibacteriana, antinoceptiva, antiinflamatória e toxicidade do extrato metanólico e frações de folhas de *Spondias* sp. (Anacardiaceae).**

Dissertação de mestrado. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), 2012

SILVA, G.A.; BRITO, N.J.N.; SANTOS, E.C.G.; LÓPEZ, J.A.; ALMEIDA, M.G. Gênero *Spondias*: aspectos botânicos, composição química e potencial farmacológico. **BioFar**, v.10, n. 1, p. 1-16, 2014.

SILVA, M.S.P.; BRANDÃO, D.O.; CHAVES, T.P.; FORMIGA FILHO, A.L.; COSTA, E.M.M.B.; SANTOS, V.L.; MEDEIROS, A.C.D. Study bioprospecting of medicinal plant extracts of the semiarid Northeast:

Contribution to the control of oral microorganisms. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, DOI: 10.1155/2012/681207, 2012b.

SILVA, R.V.; COSTA, S.C.C.; BRANCO, C.R.C.; BRANCO, A. In vitro photoprotective activity of the *Spondias purpurea* L. peel crude extract and its incorporation in a pharmaceutical formulation. **Industrial Crops and Products**, v. 83, n. 1, p. 509-514, 2016.

SIQUEIRA, E.M.S.; FÉLIX-SILVA, J.; ARAÚJO, L.M.L.; FERNANDES, J.M.; CABRAL, B.; GOMES, J.A.S.; ROQUE, A.A.; TOMAS, J.A.; LOPES, N.P.; FERNANDES-PEDROSA, M.F.; GIORDANI, R.B.; ZUCOLOTTO, S.M.

*Spondias tuberosa* (Anacardiaceae) leaves: Profiling phenolic compounds by HPLC-DAD and LC-MS/MS and in vivo anti-inflammatory activity. **Biomedical Chromatography**, v. 30, n. 10, p. 1656-1665, 2016.

SOARES, F.P.; ALMEIDA, F.S.; MIRANDA, C.C.; CARVALHO, P.H.L.; ROMERO, N.R.; BANDEIRA, M.A.M.; Avaliação da qualidade de amostras comerciais de leite de janaguba (*Himatanthus drasticus* (Mart.)

Plumel) em Fortaleza – Ceará. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 18, n. 2, p. 399-407, 2016.

SOUZA FIGUEIREDO, F.; CELANO, R.; SILVA, D.S.; COSTA, F.N.; HEWISTON, P.; IGNATOVA, S.; PICCINELLI, A.L.; RASTRELLI, L.; LEITÃO, S.G.; LEITÃO, G.G. Coutercurrent chromatography separation of saponin by skeleton type *Ampelozizyphus amazonicus* for off-line ultra-high-performace liquid chromatography/high resolution accurate mass spectrometry analysis aand characterization. **Journal of Chromatography A**, v. 1481, n. 1, p. 92-100, 2017.

SOUZA, C.M.P.; SANTOS, J.A.B.; NASCIMENTO, A.L.; CHAVES JÚNIOR, J.V.; RAMOS JÚNIOR, F.J.L.; LIMA NETO, S.A.; SOUZA, F.S.; MACEDO, R.O. Thermal analysis study of solid dispersions hydrochlorothiazide. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetric**, DOI: 10.1007/s10973-017-6091-0, 2017.

SOUZA, F.X.; SOUSA, F.H.L.; MELO, F.I.O. Aspectos morfológicos de endocarpos de cajarana (*Spondias cytherea* Sonn. - Anacardiaceae). **Revista Brasileira de Sementes**, v.20, n. 2, p. 379-384, 1998.

SOUZA-MOREIRA, T.M.; SALGADO, H.R.N.; PIETRO, R.C.L.R. O Brasil no contexto de controle de qualidade de plantas medicinais. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 29, n.3, p. 435-440, 2010.

SUN, D.D.; LEE, P.I. Crosslinked hydrogels – a promising class of insoluble solid molecular dispersion carriers for enhancing the delivery of poorly soluble drugs. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 4, n.1, p. 26-36, 2014.

SUZUKI, H.; IKEDA, T.; MATSUMOTO, T.; NOGUCHI, M. Isolation and identification of Rutin from cultured cell of *Stevia rebaudiana* Bertoni. **Agricultural and Biological Chemistry**, v. 40, n. 4, p. 819-820, 1976.

TACON, L.A.; FREITAS, L.A.P. Box-Behnken design to study the bergenin content and antioxidant activity of *Endopleura uchi* bark extracts obtained by dynamic maceration. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 23, n. 1, p. 65-71, 2013.

TITA, D.; FULIAS, A.; TITA, B. Thermal stability of ketoprofen – active substance and tablet. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetric**, v. 105, n. 2 p. 501-508, 2011.

UCHOA, A.D.A.; OLIVEIRA, W.F.; PEREIRA, A.P.C.; SILVA, A.G.; CORDEIRO, B.M.P.C. MALAFAIA, C.B.; ALMEIDA, C.M.A.; SILVA, N.H.; ALBUQUERQUE, J.F.C.; SILVA, M.V.; CORREIA, M.T.S. Antioxidant activity and phytochemical profile of *Spondias tuberosa* Arruda leaves extracts. **American Journal of Plant Sciences**, v. 6, n. 19, p. 3038-3044, 2015.

UMER, S.; TEKEWE, A.; KEBEDE, N. Antidiarrhoeal and antimicrobial activity of *Calpurnia aurea* leaf extract. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v.13, n. 21, p. 1-5, 2013.

UPADHYAY, R.K. Antimicrobial activity of fruit latexes from ten laticiferous plants. **American Journal of Plant Sciences**, v. 6, n. 3, p. 483-499, 2015.

VAN DUONG, T.; VAN DEN MOOTER, G. The role of the carrier in the formalution of pharmaceutical solid dispersion. Part II: amorphous carriers. **Expert Opnion on Drug Delivery**, V. 13, n. 12, p. 1681-1694, 2016.

VASCONCELOS, T.; MARQUES, S.; NEVES, J.; SARMENTO, B. Amorphous solid dispersion: Rotaonal selection of a manufacturing process. **Advanced Drug Delivery System**, v. 100, n. 1, p. 85-101, 2016.

VERAS NETO, J.G. **Um espectrômetro microcontrolado baseado em LED branco como fonte de radiação e mídia de CD como grade de difração**. Universidade Federal da Paraíba 116f. Tese de Doutorado (Programa de Pós-graduação em Química) – João Pessoa, 2008.

VIEIRA, D.; PADOANI, C.; SOARES, J.S.; ADRIANO, J.; CECHINEL FILHO, V.; SOUZA, M.S.; BRESOLIN, T.M.B.; COUTO, A.G. Development of hydroethanolic extract of *Ipomoea pes-caprae* using factorial design followed by antinociceptive and antiinflammatory evaluation. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 23, n. 1, p. 72-78, 2013.

VO, C.L.; PARK, C.; LEE, B. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. **European Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceutical**. V. 85, n. 3, p. 799-813, 2013.

VAN VUUREN, S. F. Antimicrobial activity of South African medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 119, n. 3, p. 462-672, 2008.

VAN VUUREN, S.F.; NKWANYANA, M.N.; WET, H. Antimicrobial evaluation of plants used for the treatment of diarrhoea in a rural community in northern Maputaland, KwaZulu-Natal, South Africa. **BMC Alternative and Complementary Medicine**, v. 15, n. 53, p. 1-8, 2015.

VYAZOVKIN, S.; CHRISSAFIS, K.; DI LORENZO, M.L.; KOGA, N.; PIJOLET, M.; RODUIT, B.; SBIRRAZZOULI, N.; SUÑOL, J.J. ICTAC Kinetics Committee recommendations for collecting experimental thermal analysis data for kinetic computations. **Thermochimica Acta**, v. 590, n. 1, p. 1-23, 2014.

WEERAPOL, Y.; TUBTIMSRI, S.; JANSKAKUL, C.; SRIAMORNSAK, P. Improved dissolution of *Kaempferia parviflora* extract of oral administration by preparing solid dispersion via solvent evaporation. **Asian Journal of Pharmaceutical Science**, v. 12, n. 1, p. 124-133, 2017.

WEI, X.; YANG, S.; LIANG, N.; HU, D.; JIN, L.; XUE, W.; YANG, S. Chemical constituents of *Caesalpinia decapetala* (Roth) Alston. **Molecules**. Doi: 10.3390/molecules18011325, 2013.

WHO, World Health Organization. **Quality control methods for herbal materials**. Geneva: WHO Press, 1998.

WU, M.J.; O'DOHERT, P.J.; FERNANDEZ, H.R.; LYONS, V.; ROGERS, P.J.; DAWES, I.W.; HIGGINS, V.J. An antioxidant screening assay based on oxidant-induced growth arrest in *Saccharomyces cerevisiae*. **FEMS Yest Reserch**, v. 11, n. 4, p. 379-387, 2011.

XU, Q.; SHEN, Z.; WANG, Y.; GUO, S.; LI, F.; WANG, Y.; ZHUO, C.; Anti-diarrhoeal and anti-microbial activity of *Flos populi* (male inflorescence of

*Populus tomentosa* Carrière) aqueous extracts. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 148, n. 2, p. 640-646, 2013.

YADAV, P.S.; KUMAR, V.; SINGH, U.P.; BHAT, H.R.; MAZUMDER, B. Physicochemical characterization and in vitro dissolution studies of solid dispersion of ketoprofen with PVP K30 and D-manitol. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 21, n. 1, p. 77-84, 2013.

ZARONI, M.; PONTAROLO, R.; ABRAHÃO, W.S.M.; FÁVERO, M.L.D.; CORREIA JUNIOR, C.; STREMEI, D.P. Qualidade microbiológica das plantas medicinais produzidas no Estado do Paraná. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 14, n.1, p. 29-39, 2004.

ZERAICK, M.L.; QUEIROZ, E.F.; MARCOUT, L.; CICLET, O.; CASTRO-GAMBOA, I.; SILVA, D.H.S.; CUENDET, M.; BOLZANI, V.S.; WOLFANDER, J.L. Antioxidants, quinone reductase inducers and acetylcholinesterase inhibitors from *Spondias tuberosa* fruits. **Journal of Functional Food**, v. 21, n. 1, p. 396-405, 2016.

ZHANG, L.; XHAO, X.; JI, J.; DAI, Y. TG-DTG as an effective method for the characterization of rutin extracted from the buds of *Sophora japonica* L. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetric**, v. 95, n. 3, p. 917-992, 2009.