

Caracterização física, química e físico-química do extrato seco por nebulização (*spray-drying*) de *Cynara scolymus* L. (Asteraceae)

Physical characterization, chemistry and physic-chemistry of *Cynara scolymus* L. (Asteraceae) dry extract by spray-drying

Russany Silva da Costa¹, Eliana Ferreira Ozela², Wagner Luiz Ramos Barbosa³,
Newton Lindolfo Pereira⁴ & José Otávio Carrera Silva Júnior⁵

RESUMO – *Cynara scolymus* L. é uma Asteraceae, conhecida como alcachofra com larga utilização na medicina tradicional. O trabalho relata caracterização física, química e físico-química do extrato seco por nebulização de *Cynara scolymus* L. adquirido no mercado nacional. Utilizando metodologias oficiais preconizadas em farmacopeias, foram realizados ensaios para a determinação da perda por dessecação, teor de cinzas, pH, distribuição granulométrica, obtenção do perfil térmico por termogravimetria (TG) e perfil cromatográfico por CLAE. A distribuição granulométrica revelou que o extrato seco por nebulização de *C. scolymus* L. é um pó moderadamente grosso. Determinações da perda por dessecação, cinzas totais e pH revelaram que o extrato está de acordo com as exigências previstas pela Farmacopéia Brasileira. A análise termogravimétrica forneceu uma estimativa do conteúdo de água residual presente no material após seu preparo. Os resultados de CLAE mostraram o perfil cromatográfico e uma possível caracterização da substância ativa-cinarina ($R_t = 11,09$ min), e presença de flavonóides no extrato seco. Os teores de cinzas, umidade, pH e distribuição granulométrica do extrato seco apresentaram conformidade com o laudo técnico fornecido. Os parâmetros determinados foram importantes para contribuir com a padronização desse extrato.

PALAVRAS-CHAVE – *Cynara scolymus* L., “*spray-drying*”, TG, CLAE, cinarina, flavonóides.

SUMMARY – *Cynara scolymus* L. is an Asteraceae popularly known as artichoke with wide used in the traditional medicine. This work reports the chemical, physical and physic-chemical characterization of *Cynara scolymus* L. spray dried extract purchased in the national market. Using methods recommended by official pharmacopeias, trial were conducted to determine the loss on drying, ash content, pH, particle size distribution, thermal profile by thermogravimetry (TG) and HPLC. The size distribution showed that the spray dried extract of *C. scolymus* L. is a moderately thick dust. Loss' determination by drying, total ash and pH showed that the extract is in line with the requirements laid down by the Brazilian Pharmacopeia. The thermo gravimetric analysis allows estimate the residual water content in the material after its preparation. The HPLC results showed the chromatographic profile and a possible active substance-cynarin ($R_t = 11.09$ min) characterization and flavonoids presence in dry extract. The ash, moisture, pH and size distribution of dry extract contents were in accordance with the technical report provided. The parameters determined here were important to the extract standardization.

KEYWORDS – *Cynara scolymus* L., *spray drying*, TG, HPLC, cynarin, flavonoid.

INTRODUÇÃO

C*ynara scolymus* L. é originária do Mediterrâneo, de clima temperado a frio, suportando temperatura média de 20°C e áreas úmidas. Em regiões quentes vegeta bem, mas não forma os botões florais comestíveis. Conhecida popularmente pelo nome de alcachofra é uma Asteraceae, trazida para o Brasil pelos imigrantes europeus, sendo utilizada como alimentar, medicinal e na indústria de bebidas¹⁴.

Os principais componentes químicos presentes nas folhas da alcachofra são os ácidos fenólicos, flavonóides e sesquiterpenos. Sendo a cinarina (ácido 1,4 dicafeoilquínico) relatada como o princípio ativo da planta¹³. Possui também, ácido clorogênico, ácido isoclorogênico, ácido cafeico e quínico, flavonóides: escolimosídeo e cinarósídeo, apigenina, quercetina, rutina, cinaropicrina, cosmósídeo, taninos, glicosídeo A e B, mucilagem, pectina, enzimas (cinarase, catalase), oxidase, ascorbinase, peroxidase, vitaminas e sais minerais (potássio, cálcio, magné-

Data do aceite: 01/7/2009

¹Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas/UFPA

²Doutora em Tecnologia de Alimentos, Laboratório de Bromatologia/UFPA

³PhD of Natural Science, Laboratório de Fitoquímica/UFPA

⁴PhD of Science Formulation, Laboratório de P&D Farmacotécnico/FCFRP –USP

⁵Doutor em Ciências Farmacêuticas – Laboratório de P&D Farmacotécnico/UFPA

sio, sódio, ferro)⁹. A alcachofra possui ação colagoga, colerética, depurativa, diurética, laxativa, hipoglicemiantes, hipocolesterolemiantes¹¹. Relata-se que a cinarina é a principal responsável pelas atividades colagoga e colerética da droga, responsável por provocar o aumento da secreção biliar. Seu amargor característico é devido a cinaropicrina, uma lactona sesquiterpênica que tem a função de aumentar a secreção gástrica¹⁷.

Extratos vegetais secos têm sido utilizados como produtos finais e intermediários na obtenção de diferentes formas farmacêuticas. Por serem preparações potentes, em geral duas a seis vezes mais potentes que as drogas que lhes deram origem. Contêm essencialmente os princípios ativos da droga e uma grande porção de componentes inertes e estruturais da droga. Sua função é proporcionar em pequenas quantidades e numa forma física estável e conveniente, a ação medicinal e as características da planta¹. No desenvolvimento tecnológico de fitoterápicos, a técnica de secagem por atomização (“*Spray drying*”) tem sido bastante empregada com intuito de se obter produtos intermediários com maior concentração de constituintes químicos e com melhores características tecnológicas¹⁶.

Este trabalho tem o objetivo de caracterizar o extrato seco por nebulização de *Cynara scolymus* L., por metodologias farmacopéicas, análise termogravimétrica (TG) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e avaliar a qualidade do extrato comercializado no mercado brasileiro.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostra analisada

O extrato seco por nebulização de *Cynara scolymus* L. foi adquirido no mercado brasileiro de uma empresa especializada na comercialização de matérias primas vegetais.

Métodos

Determinação da distribuição granulométrica (Farmacopéia Brasileira IV, 1988)⁸

20g do extrato seco foram submetidos à série de tamises com abertura de malha de 1,4mm; 850, 600, 500, 355, 270, 250, 200, 180µm; usando um agitador de tamises, durante 20min. O tamanho das partículas foi avaliado pela quantificação percentual de retenção do pó de *Cynara scolymus* L.

Determinação de perda por dessecação (Farmacopéia Brasileira IV, 1988)⁸

O teor de umidade foi determinado por método gravimétrico, em que 3g do extrato seco foram transferidos para pesa-filtro. A amostra foi submetida a aquecimento em estufa a 105 °C por 2h, seguida de resfriamento em dessecador e pesagem. A operação foi repetida até obtenção de peso constante. Os resultados de três determinações foram avaliados em termos de percentagem ponderal sobre a quantidade da amostra.

Determinação do teor de cinzas totais (Farmacopéia Brasileira IV, 1988)⁸

3g do extrato seco foram transferidos para cadinho de porcelana, previamente calcinados, resfriados e pesados. As amostras nos cadinhos foram então carbonizadas em chama direta e incineradas até 450 °C por 4h. Após resfriamento em dessecador sob vácuo, as amostras foram pesadas em balança analítica, repetindo-se o

procedimento até a obtenção de peso constante. Após esta etapa, foram calculadas as percentagens de cinzas em relação ao pó submetido ao processo de secagem. Tais medidas foram realizadas em três repetições para cada amostra.

Determinação do pH (Farmacopéia Brasileira IV, 1988)⁸

A determinação do pH foi realizada, após preparo de uma solução a 10% p/v do extrato seco em potenciômetro previamente calibrado com soluções tampão pH 4,0 e 7,0 e os resultados correspondentes à medida de três determinações.

Obtenção do perfil térmico por termogravimetria (TG)

A curva termogravimétrica foi obtida em célula calorimétrica modelo DTG-60H, marca Shimadzu®, nas seguintes condições: Razão de aquecimento: 5 °C/min; Peso da amostra: aproximadamente 8mg; Faixa de temperatura: 25-600 °C; Atmosfera dinâmica de nitrogênio; Fluxo: 25,00mL/min; Material da célula: platina¹⁶.

Prospecção química do extrato seco por nebulização de *Cynara scolymus* L.

Foram realizados os testes para identificação das classes de metabólitos naturais secundários presentes no extrato seco de *C. scolymus* L. Realizaram-se testes de saponinas, ácidos orgânicos, açúcares redutores, polissacarídeos, proteínas e aminoácidos, flavonóides, glicosídeos cardíacos, catequinas, derivados benzoquinonas, naftoquinonas e fenantraquinonas, sesquiterpenos, lactonas e outras lactonas, esteróides e triterpênoides, azulenos, carotenóides, depsídeos e depsidonas, derivados da cumarina e antraquinonas. Todos os testes foram realizados em triplicata seguindo a metodologia de BARBOSA *et al*.³.

Obtenção do perfil cromatográfico do extrato seco por nebulização de *Cynara scolymus* L. por CLAE

O perfil cromatográfico do extrato seco reproduziu o método de MULINACCI *et al*.¹², obtido em cromatógrafo a líquido, modelo LaChrom D-7000, marca Merck-Hitachi®, com detector DAD UV-visível de operação na faixa de absorvância de 220-450nm, injeção manual do volume da amostra de 20µL, coluna analítica CromolithspeedRODRP18 100-4.6, com fluxo de 0,4mL/min e forno à temperatura de 30 °C. Utilizando como eluente (A), água ultra-pura ajustada a pH 2,4 com ácido fórmico (HCOOH) e (B), acetonitrina (CH₃CN), aplicando-se o gradiente linear de 92% (A), e 8% (B), até 30% (A) e 70% (B), durante 50min, com detecção até 45min. Aplicou-se uma amostra a 30mg/mL, solubilizada em MeOH/H₂O (1:1).

RESULTADOS

A análise granulométrica do extrato seco por nebulização de *Cynara scolymus* L. revelou que o extrato apresentava-se como pó moderadamente grosso, sendo este estabelecido pela Farmacopéia Brasileira IV⁸ como aquele cujas partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura de malha de 710µm e, no máximo, 40% pelo tamis com abertura nominal de malha de 250µm, ficando constatando assim, um maior percentual de massa retida (75,95%) no tamis com abertura de malha de 270µm (Figura 1).

A determinação da perda por dessecação e do teor de

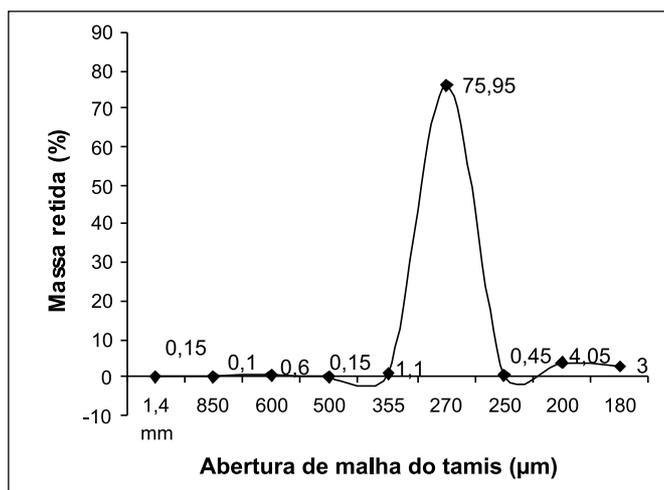


FIG. 1 - Determinação da distribuição granulométrica do extrato seco por nebulização de *Cynara scolymus* L.

TABELA I

Perda por dessecação, teor de cinzas totais e pH do extrato seco por nebulização de *Cynara scolymus* L.

Testes	η	Média (%) \pm DPR
Perda por dessecação	3	7,34 \pm 0,356
Teor de cinzas totais	3	2,02 \pm 0,100
pH	3	5,14 \pm 0,010

cinzas totais do extrato seco de *C. scolymus* L., apresentou valor de 7,34% e 2,02%, respectivamente. A solução a 10% (p/v) do extrato seco de *C. scolymus* L. apresentou pH 5,14 (Tabela I).

Na análise da curva termogravimétrica (TG) obtida em atmosfera de nitrogênio, evidenciou-se que a perda de água superficial ou umidade, iniciou-se a 47,92°C e terminou em 84,79°C, revelando uma perda de massa do material de 10,75%. Após a desidratação, a curva TG mostrou mais dois eventos térmicos: o primeiro, iniciando-se em 200°C até 300°C com perda de massa de 64,66%, revelando o início da decomposição térmica da amostra em material carbonáceo. O segundo, ocorrendo a partir de 300 °C até 450°C, podendo se observar eventos caracteristicamente exotérmicos que estão associados à decomposição térmica do material, apresentando perda de massa de 14,82%. Em 450°C houve perda de massa de 7,90% e a partir de 600°C, pode-se encontrar o teor de cinzas que corresponde aos sais minerais ou possíveis impurezas contidas na amostra analisada (Figura 2; Tabela II).

Com o intuito de confirmar os grupos de metabólitos secundários de acordo com a literatura, constatou-se teste positivo para as classes de fenóis e taninos e esteróides e triterpenóides (Tabela III). A cromatografia líquida de alta eficiência caracterizou a cinarina, com tempo de retenção de 11,09min (Figura 3). Pode-se ainda caracterizar a presença de, ao menos, dois flavonóides na amostra, que apresentam tempo de retenção 18,51min. e 19,33min (Figura 4) os respectivos espectros de absorção no ultravioleta indicam tratarem-se de derivados da rutina (Figura 5). O sinal com $R_t = 2,56$ min corresponde a um espectro de ultravioleta que apresenta elevada correlação com aquele armazenado no equipamento obtido do ácido cinâmico (Figura 6).

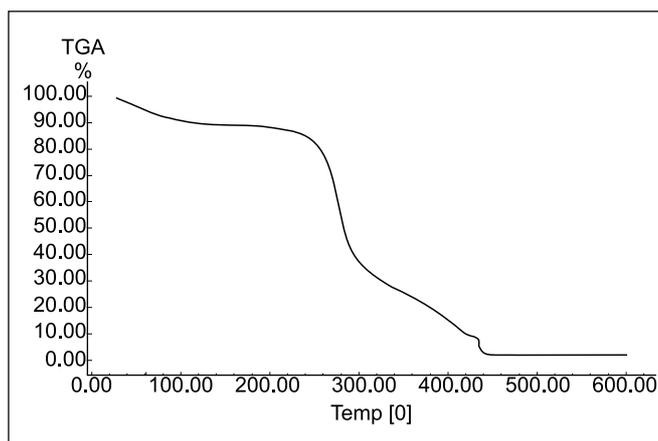


FIG. 2 - Curva TG do extrato seco por nebulização de *Cynara scolymus* L.

TABELA II

Perfil térmico (TG) do extrato seco de *C. scolymus* L. com suas respectivas perdas de massa, em cada intervalo de temperatura (°C)

Amostra	Temperatura (°C)			
	25-130°C	200-300°C	300-450°C	450-600°C
Perda de Massa (%)				
Extrato seco por nebulização de <i>C. scolymus</i> L.	10,75	64,66	14,82	7,90

TABELA III

Prospecção química do extrato seco por nebulização de *Cynara scolymus* L.

Metabólitos secundários	Resultados
Ácidos Orgânicos	-
Saponinas	-
Açúcares Redutores	-
Polissacarídeos	-
Proteínas e Aminoácidos	-
Fenóis e Taninos	+
Glicosídeos Cardíacos	-
Sesquiterpenolactonas	-
Catequinas	-
Esteróides e triterpenóides	+
Azulenos	-
Carotenóides	-
Depsídeos e Depsidonas	-
Derivados da Cumarina	-
Alcalóides	-
Antraquinonas	-
Purinas	-
Flavonóides	-

O desenvolvimento do processo de caracterização física, química e físico-química da matéria prima vegetal fez-se necessário em virtude da importância que essas

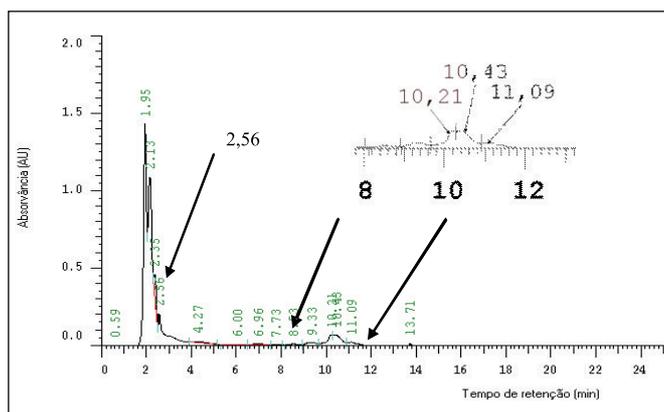


FIG. 3 - Perfil cromatográfico a 220nm do extrato seco por nebulização de *Cynara scolymus* L. (na ampliação: sinal com $R_t=11,09$ min atribuível a cinarina). Observa-se também o pico com $R_t=2,56$ min relativo à t -cinamoilderivados.

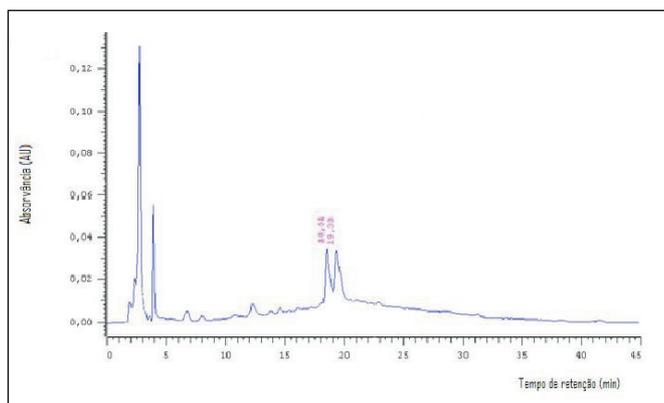


FIG. 4 - Perfil cromatográfico a 340nm do extrato seco por nebulização de *C. scolymus* L. mostrando dois picos com $R_t = 18,51$ min e $19,33$ min atribuíveis a flavonóides.

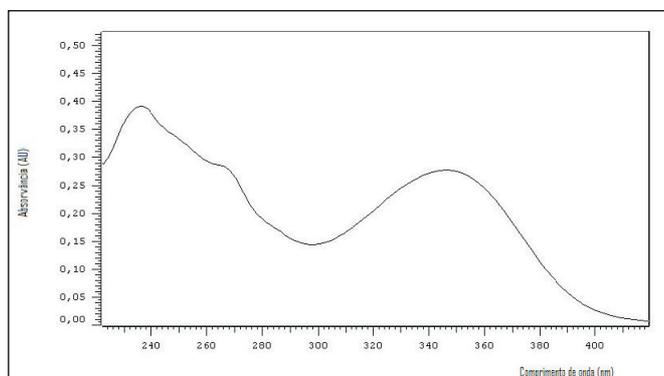


FIG. 5 - Espectro do ultravioleta (UV) idêntico para os picos com $R_t = 18,51$ min e $19,33$ min ($\lambda=340$ nm), indicativo de flavonóides, semelhante à rutina.

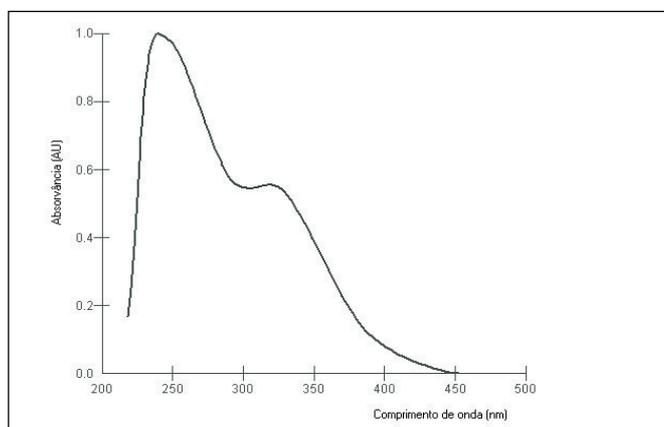


FIG. 6 - Espectro do ultravioleta (UV) idêntico ao pico com $R_t = 11,09$ min ($\lambda=220$ nm) indicativo de cinarina.

determinações proporcionam na montagem de métodos para o controle de qualidade. É necessário que o material de partida se encontre estabilizado, de modo que garanta a reprodutibilidade do processo e, suficientemente pulverizado para que se consiga um rendimento ótimo no processo de extração dos constituintes químicos de interesse farmacêutico. O emprego de matéria-prima vegetal para obtenção de medicamentos fitoterápicos ressaltava a inexistência de critérios definidos de aceitação da qualidade, os quais só passaram a serem definidos e exigidos com a RDC nº 48, em 2004⁴.

A determinação da granulometria da droga vegetal permite a relação com um parâmetro da eficiência da extração porque, partículas muito finas, impedem a absorção do líquido extrator e diminuem a eficiência da extração. Já partículas de alta granulometria não apresentam grande superfície de contato, também diminuindo a eficiência¹⁵. Assim, pela análise granulométrica foi possível verificar que o extrato de *C. scolymus* L. apresentava-se como pó moderadamente grosso, pois, a maior homogeneidade das partículas retidas (75,95%) ocorreu no tamis de 270 μ m (Figura 1).

Convém salientar que a denominação extrato seco por nebulização empregada neste trabalho, refere-se ao produto emitido pelo fabricante e produzido com auxílio de um adjuvante tecnológico, portanto, não corresponde à definição de extrato seco das farmacopéias.

A perda por dessecação, indicativo do teor de material volátil do vegetal e, indiretamente, da umidade residual, apresentou um teor de 7,34% (Tabela I). A determinação do teor de água residual presente nas drogas vegetais constitui um índice da qualidade de sua preparação e da garantia de sua conservação⁵. O valor encontrado para o extrato seco por nebulização de *C. scolymus* L. encontra-se dentro dos valores estabelecidos pelos códigos oficiais, indicando uma boa conservação e uma secagem eficiente da matéria-prima vegetal. A importância da determinação da perda por dessecação está ligada à estabilidade microbiológica da matéria-prima vegetal, como expressão da sua suscetibilidade ao desenvolvimento de fungos e bactérias e à estabilidade química, representada, especialmente, pelos processos de hidrólise¹⁸. Este parâmetro pode fornecer dados acerca do rendimento de extração, já que a secagem influi no estado de integridade das estruturas celulares, expondo-as mais ou menos ao contato com solventes¹⁰. Além de, sob o ponto de vista tecnológico e de produção, é importante conhecer quantitativamente, o conteúdo de água presente na matéria-prima, para que este valor seja considerado nos cálculos de rendimento⁶.

Como estudos prévios indicam um teor de cinzas médio em uma droga vegetal específica, então a determinação de cinzas pode servir como método para avaliar a pureza do material, detectando a presença excessiva de substâncias aderentes. Logo, o resultado encontrado na determinação do teor de cinzas totais para o extrato seco de *C. scolymus* L., de 2,02% (Tabela I) está em conformidade com a Farmacopéia Brasileira IV⁸, revelando que o material foi submetido a procedimentos de colheita e pós-colheita adequados. Contudo, sabe-se que inúmeros fatores podem alterar esse teor, tais como, aqueles relacionados aos procedimentos de coleta, secagem e transporte dos materiais, ou mesmo, devido às diferenças em ter-

CONCLUSÕES

mos da localização geográfica dos materiais analisados, além de adjuvantes de secagem, no caso dos extratos secos por nebulização¹⁶.

A curva termogravimétrica (TG) obtida em atmosferas de nitrogênio mostrou uma cinética de decomposição acentuada (Figura 2). Foi possível observar que entre 25°C até 110°C houve perda de água ou umidade da amostra, apresentando um início de perda de água em 47,92°C e de massa do material, de 10,75%. Esses dados, aliados ao resultado obtido no ensaio gravimétrico de perda por dessecação para o extrato seco por nebulização de *C. scolymus* L. (7,34%), possibilitou verificar que a análise termogravimétrica pode fornecer uma estimativa do conteúdo de água residual presente no material após seu preparo. A curva TG mostrou o início da decomposição térmica da amostra que ocorreu a partir de 200°C até 300°C, com perda significativa de massa (64,66%) e que está associado à decomposição térmica de carboidratos e demais compostos orgânicos². A partir de 300°C até 450°C houve perda de massa (14,82%) que se refere à decomposição e início da carbonização da matéria orgânica⁷.

Os metabólitos secundários, por serem classes de substâncias químicas presentes nas espécies vegetais, são os constituintes químicos responsáveis, entre outras, pela ação farmacológica das plantas. Dessa forma, constatou-se positividade para as classes de fenóis e taninos e esteróides e triterpenóides (Tabela 2). Este resultado pode estar sendo influenciado pelo método de secagem do extrato de *C. scolymus* L., o qual utiliza adjuvante, podendo interferir na concentração dos constituintes químicos nos solventes de extração.

A CLAE foi utilizada para gerar o perfil do extrato, reproduzindo o procedimento de MULINACCI *et al*¹², que caracterizou a cinarina, principal substância responsável pelos efeitos farmacológicos da planta com $R_t = 11,09\text{min}$ (Figura 3). Foi possível verificar um sinal com $R_t = 2,56\text{min}$ correspondendo a um espectro de ultravioleta que apresenta elevada correlação com aquele armazenado em equipamento obtido do ácido cinâmico (substância que faz parte da molécula de cinarina) (Figura 3), ocorrendo na forma livre e ainda podendo formar ésteres com outros metabólitos¹². O ácido aparece num percentual de cerca de 17% das substâncias detectáveis pela luz UV a 220nm, enquanto a cinarina, nas mesmas condições, apresenta cerca de 15%.

Pelo cromatograma de 340nm, identificou-se a presença de, ao menos, dois flavonóides no extrato com $R_t = 18,51\text{min}$ e pureza 0,9967 e $R_t = 19,33\text{min}$ e pureza 0,9968 (Figura 4), os quais apresentam elevada correlação com espectro de ultravioleta da rutina (0,9807) (Figura 5) sugerindo tratem-se de derivados da rutina. Embora a cinarina seja o principal constituinte citado na literatura para promover atividade farmacológica para planta cultivada em outros países, especialmente na Europa, a substância encontra-se em pouquíssima quantidade na alcachofra cultivada no Brasil¹³. Devido à elevada instabilidade da cinarina e a identificação dos flavonóides na amostra, foi possível utilizá-los como marcadores no extrato de *C. scolymus* L.

As técnicas de análises adotadas para matéria prima vegetal se enquadram nas exigências da ANVISA, segundo a RDC nº 48, de 16 de março de 2004⁴ e podem ser adotadas no controle de qualidade de preparados de *C. scolymus* L. como fitoterápico.

O material vegetal adquirido (*C. scolymus* L., extrato seco) apresentou teores de cinzas, umidade, pH e distribuição granulométrica em conformidade com o código oficial brasileiro para avaliar qualidade de material vegetal e com laudo técnico apresentado pelo fornecedor.

O extrato seco de *C. scolymus* L. foi caracterizado por parâmetros físicos, químicos e físico-químicos; tais parâmetros contribuem para a padronização deste extrato.

Pela análise térmica, constatou-se que o extrato seco por nebulização de *C. scolymus* L. apresenta boa estabilidade térmica até 200 °C e forneceu uma estimativa do conteúdo de água residual próximo ao obtido pelo ensaio gravimétrico.

A cinarina foi detectada em pequena quantidade no extrato seco por nebulização de *C. scolymus* L., corroborando com os dados na literatura para a alcachofra cultivada no Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANSEL, H.C.; POPOVICH, V.G. & ALLEN Jr., L.V. *Farmacotécnica: Formas farmacêuticas & Sistemas de liberação de fármacos*. 6ª. Ed., São Paulo, Editora Premier, 568p, 2000.
2. 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*. Vol. 42, n.2, 269-277, 2006.
3. BARBOSA, W. *Manual para análise fitoquímica e cromatográfica de extratos vegetais*. [on-line]. 2001. Disponível em: http://www.ufpa.br/prospes/Revistaic/atualizacao1/textos_farmacia.htm. [capturado em: 01 de mai., 2005].
4. BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 48, de 16 de março de 2004. Aprova o regulamento técnico sobre registro de medicamentos fitoterápicos (revoga anterior). *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília, 2004.
5. COSTA, A.F. *Farmacognosia*. 2ª ed. vol. III. Fundação Calouste Gulbenkian. Lisboa. 1982.
6. DE PAULA, I.C. *Desenvolvimento tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato seco nebulizado de Achyrocline satureioides (Lam.) DC. Compositae-macela*. Porto Alegre, 1996. 194p. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Farmácia-Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
7. FARIA, E.A.; LEI MIG, IONASHIRO, M. & ZUF TO & ANTONIOSI FILHO, N.R. Estudos da estabilidade térmica de óleo e gorduras vegetais por TG/DTG e DTA. *Eclética Química*, 27: 1-9, 2002.
8. FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 4ª ed. São Paulo: Atheneu, 1988.
9. FRITSCH, J.; BEINDORFF, C.M.; DACHTLER, M.; ZHANG, H. & LAMMERS, J.G. Isolation, characterization and determination of minor artichoke (*Cynara scolymus* L.) leaf extract compounds. *European Food Res Technology*, 215: 149-157; 2002.
10. HARBORNE, J.B.; MABRY, T.J. & MABRY, H. *The flavonoids*. New York: Academic, Part 1, p. 2-44, 1975.
11. KRAFT, K. Artichoke leaf extract - Recent finding reflecting effects on lipid metabolism, liver and gastrointestinal tracts. *Phytomedicine*, 4(4): 369-378, 1997.
12. MULINACCI, D.; PRUCHER, M.; PERUZZI, A.; ROMANI, P.; PINELLI, C. & GIACCHERINI, F.F.V. Commercial and laboratory extracts from artichoke leaves: estimation of caffeyol esters and flavonoidic compounds content. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 34: 349-357, 2003.

13. NOLDIN, V.F. & FILHO, V.C. Composição química e atividades biológicas das folhas de *Cynara scolymus* L. (alcachofra) cultivada no Brasil. *Química Nova*. 26(3), 331-334, 2003.
14. OLIVEIRA, P.L. *Monografia de Produtos* [on-line]. Set. 2005. Disponível em: <http://www.luciomed.com.br/alcachofra1.html> [capturado em : 20 de set. 2005].
15. PÉRTILE, R. *Isolamento e elucidação estrutural de compostos polares de Lippia alba (Miller) N. E. Brown Ex Britt. & Wils.* Dissertação de mestrado. Programa de pós Graduação em Farmácia. Área de concentração: Fármacos e Medicamentos - Universidade Federal de Santa Catarina. Santa Catarina: PGFAR, 2007.
16. SILVA JÚNIOR, J.O.C.; VIEIRA, J.L.F.; BARBOSA, W.L.R. & PEREIRA, N.L. Caracterização físico-química do extrato fluido e seco por nebulização de *Symphytum officinale* L. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 16(Supl.): 671-677, 2006.
17. TESKE, M. & TRENTINI, A.M.M. *Herbarium compêdio de fitoterapia* 4ª ed. Curitiba: Herbário Laboratório Botânico Ltda, 2001.
18. WORLD HEALTH ORGANIZATION, *Quality Control Methods for Medicinal Plant Materials*. Genève: WHO, p.3, 1992.

Endereço eletrônico
José Otávio Carrera Silva Júnior
e-mail: carrera@ufpa.br