



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CAMPUS UNIVERSITÁRIO PROF. ANTÔNIO GARCIA FILHO  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA DE LAGARTO

IAN BRUNO OLIVEIRA RABELO

**DESENVOLVIMENTO DE MEMBRANA POLIMÉRICA  
CONTENDO EXTRATO DAS FOLHAS DE *Libidibia ferrea*  
(Mart. ex Tul.) L.P.Queiroz PARA O TRATAMENTO DE  
FERIDAS CUTÂNEAS**

LAGARTO  
FEVEREIRO, 2024

IAN BRUNO OLIVEIRA RABELO

**DESENVOLVIMENTO DE MEMBRANA POLIMÉRICA CONTENDO EXTRATO  
DAS FOLHAS DE *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) L.P.Queiroz PARA O  
TRATAMENTO DE FERIDAS CUTÂNEAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Universidade Federal de Sergipe, Campus  
Professor Antônio Garcia Filho, como exigência  
para a obtenção do Diploma de Graduação em  
Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Claudio Moreira de Lima  
Co-orientador: Prof. Dr. James Almada da Silva

Lagarto  
Fevereiro, 2024

IAN BRUNO OLIVEIRA RABELO

**DESENVOLVIMENTO DE MEMBRANA POLIMÉRICA CONTENDO EXTRATO  
DAS FOLHAS DE *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) L.P.Queiroz PARA O  
TRATAMENTO DE FERIDAS CUTÂNEAS**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Universidade Federal de Sergipe,  
Campus Professor Antônio Garcia Filho, como  
exigência para a obtenção do Diploma de  
Graduação em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Claudio Moreira de Lima  
Co-orientador: Prof. Dr. James Almada da Silva

Aprovado em 06/02/24

Documento assinado digitalmente  
 CLAUDIO MOREIRA DE LIMA  
Data: 23/02/2024 09:53:25-0300  
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

---

Prof. Dr. Cláudio Moreira de Lima

Documento assinado digitalmente  
 SIDNEI DE OLIVEIRA SOUZA  
Data: 23/02/2024 09:58:47-0300  
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

---

Prof. Dr. Sidnei de Oliveira Souza

  
Mr. Felipe Gabriel Henrique Julião

## RESUMO

### DESENVOLVIMENTO DE MEMBRANA POLIMÉRICA CONTENDO EXTRATO DAS FOLHAS DE *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) L.P.Queiroz PARA O TRATAMENTO DE FERIDAS CUTÂNEAS

IAN BRUNO OLIVEIRA RABELO, Lagarto, 2024.

**Introdução:** As membranas poliméricas têm ganhado destaque como uma alternativa promissora para o tratamento de feridas cutâneas. O polímero quitosana é utilizado para desenvolver membranas biodegradáveis e renováveis que podem servir como curativos temporários e permitir a incorporação de princípios ativos. A *Libidibia ferrea* possui ação antibacteriana e anti-inflamatória e vem sendo usada em formulações farmacêuticas com essa finalidade. **Objetivo:** Desenvolver membranas poliméricas incorporadas com extratos da *Libidibia ferrea* para o tratamento de feridas cutâneas. **Métodos:** Os extratos foram obtidos pelos métodos de extrações por maceração e ultrassom, sendo submetidos aos testes de: triagem fitoquímica, quantificação de compostos fenólicos e flavonoides. As membranas foram produzidas através do método descrito por Pereira (2021) e avaliadas pelo controle de qualidade fitoquímico: teor de compostos fenólicos e flavonoides liberados pela membrana contendo o extrato de *Libidibia ferrea*. **Resultados:** Os extratos contiveram Flavonoides; triterpenoides e saponinas, não sendo identificada a presença de cumarinas. O rendimento da extração foi 9,82% para o método por ultrassom e 22,12% para maceração dinâmica. A quantificação dos metabólitos apresentou teor de flavonoides ( $374,25 \pm 30,05 \mu\text{g/mL}$ ) e compostos fenólicos ( $496,76 \pm 24,01 \mu\text{g/mL}$ ) no extrato assistido por ultrassom. As membranas liberaram os metabólitos da sua estrutura matricial com maior teor dos compostos fenólicos ( $26,76 \pm 2,67 \mu\text{g/mL}$ ). **Conclusão:** A membrana contendo *Libidibia ferrea* pode ser uma nova alternativa para tratamento de feridas ou queimaduras.

**Palavras-chave:** Quitosana, Controle fitoquímico, Triagem fitoquímica, Cicatrização.

## ABSTRACT

### DEVELOPMENT OF POLYMER MEMBRANE CONTAINING EXTRACT FROM *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) L.P. Queiroz LEAVES FOR THE TREATMENT OF SKIN WOUNDS

IAN BRUNO OLIVEIRA RABELO, Lagarto, 2024.

**Introduction:** Polymeric membranes have gained prominence as a promising alternative for the treatment of skin wound. The chitosan polymer is used to develop biodegradable and renewable membranes that can serve as temporary dressings and allow the incorporation of active ingredients. *Libidibia ferrea* has antibacterial and anti-inflammatory action and has been used in pharmaceutical formulations for this purpose. **Objective:** To develop polymeric membranes incorporated with extracts of *Libidibia ferrea* for the treatment of skin wounds. **Methods:** The extracts were obtained by maceration and ultrasound extraction methods, being subjected to tests: phytochemical screening, quantification of phenolic compounds, and flavonoids. The membranes were produced using the method described by Pereira (2021) and evaluated by phytochemical quality control: content of phenolic compounds and flavonoids released by the membrane containing *Libidibia ferrea* extract. **Results:** The extracts contained flavonoids, triterpenoids, and saponins, with no presence of coumarins identified. The extraction yield was 9.82% for the ultrasound method and 22.12% for dynamic maceration. Quantification of metabolites showed flavonoid content ( $374.25 \pm 30.05 \mu\text{g/mL}$ ) and phenolic compounds ( $496.76 \pm 24.01 \mu\text{g/mL}$ ) in the ultrasound-assisted extract. The membranes released metabolites from their matrix structure with a higher content of phenolic compounds ( $26.76 \pm 2.67 \mu\text{g/mL}$ ). **Conclusion:** The membrane containing *Libidibia ferrea* may be a new alternative for treating wounds or burns.

**Keywords:** Chitosan, Phytochemical control, Phytochemical screening, Healing.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>2</b>
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>3</b>
<b>4.1 PELE .....</b>	<b>3</b>
<b>4. 2 FERIDAS CUTÂNEAS E O PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO DA PELE .....</b>	<b>4</b>
<b>4. 3 ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS ATRAVÉS DA PELE .....</b>	<b>5</b>
<b>4. 4 MEMBRANAS POLIMÉRICAS.....</b>	<b>6</b>
<b>4. 4. 1 QUITOSANA .....</b>	<b>6</b>
<b>4. 5 <i>Libidibia ferrea</i> .....</b>	<b>7</b>
<b>4. 5. 1 COMPOSTOS FENÓLICOS PRESENTES NA <i>Libidibia ferrea</i> .....</b>	<b>7</b>
<b>4 OBJETIVOS .....</b>	<b>9</b>
<b>3. 1 OBJETIVO GERAL .....</b>	<b>9</b>
<b>3. 2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>9</b>
<b>5 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>10</b>
<b>5. 1 MATERIAL VEGETAL.....</b>	<b>10</b>
<b>5. 2 AMOSTRAGEM.....</b>	<b>10</b>
<b>5. 2. 2 PREPARAÇÃO DO EXTRATO BRUTO DA FOLHA DA <i>Libidibia ferrea</i> ..</b>	<b>10</b>
<b>5. 2. 2. 1 Extração assistida por ultrassom .....</b>	<b>10</b>
<b>5. 2. 2. 2 Extração por maceração.....</b>	<b>10</b>
<b>5. 2. 3 TRIAGEM FITOQUÍMICA .....</b>	<b>12</b>
<b>5. 2. 3. 1 Esteroides / triterpenoides .....</b>	<b>12</b>
<b>5. 2. 3. 2 Flavonoides .....</b>	<b>13</b>
<b>5. 2. 3. 3 Saponinas.....</b>	<b>13</b>
<b>5. 2. 3. 4 Alcaloides .....</b>	<b>13</b>

5. 2. 3. 5	Cumarinas .....	13
5. 2. 4	QUANTIFICAÇÃO DE COMPOSTOS FENÓLICOS TOTAIS DO EXTRATO DA FOLHA DA <i>Libidibia ferrea</i> .....	14
5. 2. 5	QUANTIFICAÇÃO DE FLAVONÓIDES TOTAIS DO EXTRATO DA FOLHA DA <i>Libidibia ferrea</i> .....	15
5. 2. 6	PRODUÇÃO DE MEMBRANAS POLIMÉRICAS CONTENDO EXTRATO DA FOLHA DA <i>Libidibia ferrea</i> .....	16
5. 2. 6. 1	Membrana de quitosana .....	16
5. 2. 7	CONTROLE DE QUALIDADE DAS MEMBRANAS .....	16
5. 2. 7. 1	Quantificação de compostos fenólicos totais do extrato incorporados na membrana. ....	16
5. 2. 7. 2	Quantificação de flavonoides totais do extrato incorporados na membrana.....	16
5. 2. 7. 2	Análise estatística .....	17
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	17
6. 1	RENDIMENTO DOS EXTRATOS .....	17
6. 2	TRIAGEM FITOQUÍMICA.....	17
6. 3	QUANTIFICAÇÃO DE COMPOSTOS FENÓLICOS TOTAIS DO EXTRATO .	18
6. 4	QUANTIFICAÇÃO DE FLAVONOIDES TOTAIS DO EXTRATO.....	20
6. 5	CONTROLE DE QUALIDADE DAS MEMBRANAS .....	23
6. 5. 1	QUANTIFICAÇÃO DE COMPOSTOS FENÓLICOS TOTAIS DO EXTRATO INCORPORADOS NA MEMBRANA .....	23
6. 5. 2	QUANTIFICAÇÃO DE FLAVONOIDES TOTAIS DO EXTRATO INCORPORADOS NA MEMBRANA .....	24
6. 5. 3	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	24
7	CONCLUSÃO.....	25
	REFERÊNCIAS .....	26

## 1 INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais, uma prática enraizada culturalmente e historicamente reconhecida, tem se destacado como uma alternativa crucial para a saúde, principalmente em países em desenvolvimento, onde a maioria da população de baixa renda não tem acesso a medicamentos industrializados. A fitoterapia tem sido eficaz, segura e de baixo custo quando integrada à atenção básica à saúde, diminuindo a dependência de medicamentos convencionais. A Organização Mundial da Saúde (OMS) incentiva fortemente o uso dessas terapias naturais, que têm ampla aplicabilidade terapêutica, abrangendo doenças comuns como feridas, constipação, artrite, infecções respiratórias, dentre outras (FERREIRA; CARVALHO; SANT'ANNA, 2022; FERREIRA *et al.*, 2019). No Brasil existe a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (Rennisus), a qual expressa 71 espécies de plantas medicinais que contribuem com a assistência farmacêutica, fortalecendo as alternativas na atenção básica em saúde (BRASIL, 2022).

Dentre as inúmeras aplicações clínicas que utilizam a fitoterapia destacam-se as doenças cutâneas, em especial, queimaduras e cortes que necessitam do processo de cicatrização e redução de processos inflamatórios. Neste contexto, várias plantas apresentam ações anti-inflamatórias e cicatrizantes, das quais pode-se ressaltar a *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) L.P. Queiroz (PIRIZ *et al.*, 2014). Esta é uma planta muito utilizada para fins curativos, comum na região Nordeste, pertencente à família Fabaceae, conhecida por nomes como jucá, pau-ferro e ibirá-obi. As formas mais comuns de uso da planta são: chá, lambedor ou garrafada (SILVA *et al.*, 2019). De acordo com Walter *et al.* 2017, os efeitos da *Libidibia ferrea* são: a casca contempla ação desobstruente; no fruto foram identificadas atividades antidiarreica e antidiabética; já nas folhas e raízes, também verificou-se atividades antidiarreica, bem como antitérmica. Por fim, existem estudos que demonstram o potencial de estimulação da cicatrização e anti-inflamatório, devido em parte pela presença majoritária de compostos fenólicos na planta (GONÇALVES *et al.*, 2023). Neste contexto, o desenvolvimento de tecnologia adequado que proporcione o controle da liberação e conseqüentemente, a biodisponibilidade da droga natural ou sintética, pode ser obtido através de inúmeras formas farmacêuticas, tais como

comprimidos, cápsulas, nanopartículas, hidrogéis, membranas poliméricas, dentre outras. A escolha depende do local e da via de administração, a qual pode ser invasiva ou não invasiva, com efeito sistêmico ou direcionado ao órgão desejado (BAHARLOUEI; RAHMAN, 2022). A utilização de polímeros no setor de tecnologia farmacêutica encontra-se em expansão, em especial o uso de quitosana para produção de membranas que contenha o fármaco disperso no sistema matricial formado. De acordo com Azevedo *et al.* 2007, a quitosana é um polissacarídeo amino, obtido principalmente dos exoesqueletos dos crustáceos, sendo considerado um produto natural, de baixo custo, renovável e biodegradável, de grande importância econômica e ambiental. Sendo assim, o presente trabalho desenvolve membranas poliméricas de quitosana contendo as folhas da *Libidibia ferrea* para tratamento de doenças cutâneas.

## 2 JUSTIFICATIVA

Este trabalho teve a intenção de desenvolver e caracterizar membranas a base de quitosana incorporadas com extratos das folhas do Pau-ferro. Embora existam algumas formulações descritas na literatura a partir de extratos desta planta, não foram encontrados estudos sobre sua incorporação em membranas para utilização em feridas cutâneas. As relações entre massa de extrato e quitosana também não estão descritas na literatura. A produção destas membranas se mostra uma técnica barata devido à facilidade de obtenção das matérias-primas e do extrato, que advém de uma planta comumente encontrada na região. Nesse contexto, o trabalho mostra a importância dos objetivos descritos a seguir para o conhecimento do potencial farmacotécnico e clínico desta formulação.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

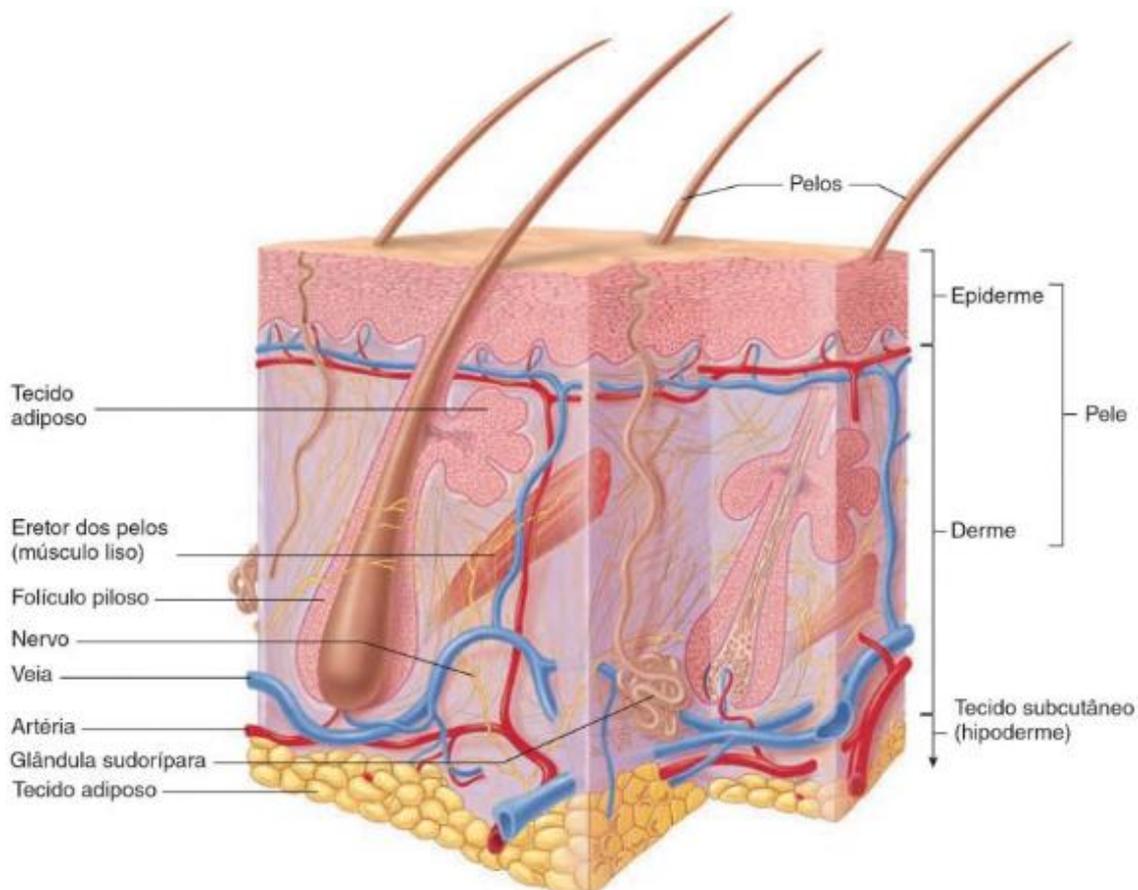
#### 4.1 PELE

A pele é classificada como o maior órgão que o ser humano possui, com a área ocupada em indivíduos adultos entre 1,5 a 2 m<sup>2</sup>, sendo responsável por 15% do peso corporal, além de exercer ação protetora dos órgãos internos (BARBOSA, 2011; CESTARI, 2019).

De acordo com Bohjanen (2017), a pele desempenha funções importantes, dentre elas: a sensibilidade; proteção contra agentes do meio externo, servindo como barreira; imunológica, graças às células epiteliais possuem um sistema complexo de receptores; produção de melanina por melanócitos, a qual é capaz de absorver uma parte dos raios ultravioletas; síntese de vitamina D através da provitamina 7-di-hidrocolesterol presente na pele e manter a temperatura do corpo através do suor bem como a variação do fluxo sanguíneo.

A pele pode ser dividida em: epiderme, derme e hipoderme, conforme pode ser observada na Figura 01. A epiderme é a mais exterior, a qual está ligada diretamente ao meio externo, possui espessura entre 75 e 150 µm, contendo um epitélio pavimentoso estratificado e queratinizado, constituída de camada basal, espinhosa, granulosa, lúcida e córnea. A pele é composta pelos queratinócitos, produtores da queratina; melanócitos, que atuam sobre a coloração da pele; células de Langerhans, que compõem o sistema imune e as células de Merkel, que estão associadas às terminações nervosas. A derme é a camada intermediária com cerca de 0,3 a 3 milímetros de espessura, que contém fibroblastos, macrófagos e poucos adipócitos. Nesta camada, localizam-se estruturas importantes como os vasos sanguíneos e linfáticos, nervos sensoriais somáticos, folículos pilosos, musculatura lisa e glândulas. A hipoderme é a última camada sendo estratificada areolar possui os adipócitos globulares e lamelares (BERNARDO; SANTOS; SILVA, 2019; VANPUTTE *et al.*, 2016).

**Figura 1:** Pele e tecido subcutâneo.



**Fonte:** VANPUTTE *et al.* (2016)

#### 4. 2 FERIDAS CUTÂNEAS E O PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO DA PELE

As feridas são ocasionadas por ação agressiva ao tecido vivo, gerando assim uma descontinuidade do epitélio, tendo várias origens como trauma ou infecção (ECHER *et al.*, 2011). A classificação das feridas pode-se levar em consideração a causas (cirúrgicas, traumáticas e ulcerativas), o conteúdo microbiano (limpas, limpas contaminadas, contaminadas e infectadas), o tipo de cicatrização (primeira, segunda e terceira intenção), grau de abertura (abertas e fechadas) e tempo de duração (agudas e crônicas). O processo de cicatrização de feridas tem a função de manter a integridade da pele (SHARMA *et al.*, 2022).

A cicatrização ocorre quando há uma desordem no epitélio, ativando assim uma série de eventos celulares e moleculares na tentativa de reorganizar os tecidos, ressaltando que a pele lesionada deverá ser trocada por um tecido conjuntivo vascularizado. O processo de cicatrização da pele é dividido em fases: inflamatória, proliferativa e de maturação (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

A fase inflamatória inicia-se assim que ocorre o dano tecidual, onde o corpo tenta restringir os efeitos aumentando a permeabilidade vascular, facilitando assim o acesso das células do sistema imunológico para o local por meio da secreção de citocinas e fatores de crescimento. Ao lesionar a derme ocorre a exposição do colágeno subendotelial, proporcionando aos vasos sanguíneos a possibilidade de gerar uma agregação das plaquetas e ativar a via de coagulação. Inicialmente há uma vasoconstrição local, mas logo em seguida ocorre a vasodilatação. Todos esses eventos combinados geram edema, calor, rubor e dor (SILVERTHORN, 2010).

A fase proliferativa caracteriza-se pela formação do tecido granuloso, a partir do quarto dia após o dano. Primeiramente ocorre a reepitelização, em que as células migram para a parte mais externa do epitélio para promover restauração e estabelecer uma barreira protetora. Em seguida, acontece a formação de novos vasos sanguíneos, processo denominado angiogênese, em que as células endoteliais são atraídas através do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), secretado pelos macrófagos. Os fibroblastos são atraídos para o local da injúria tecidual, dividem-se e produzem componentes da matriz extracelular ou substância fundamental. (SZWED; SANTOS, 2017).

Na fase de maturação, começa a acontecer a substituição do colágeno tipo I pelo tipo III e uma reorganização do mesmo, em que as fibras aleatórias passam a se organizar como linhas de *stress*, de forma entrelaçada. Com isso ocorre o aumento da resistência da parte danificada (ISAAC *et al.*, 2010).

#### 4. 3 ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS ATRAVÉS DA PELE

A pele como local de administração de fármacos possui dificuldades para atravessar essa barreira, sendo o estrato córneo o principal bloqueio dos fármacos através da pele. Outros fatores influenciam na permeabilidade, dentre eles: coeficiente de partição e a solubilidade do fármaco em água, já que moléculas

grandes e polares possuem dificuldade em atravessar. As condições ideais para uma maior absorção são: baixo peso molecular e solubilidade em ambientes hidrofílicos e hidrofóbicos. Ressalta-se que os fármacos são incorporados em inúmeras formas farmacêuticas de aplicação tópica, tais como pomada, creme, gel, filmes poliméricos, dentre outras, a fim de se obter um melhor resultado da formulação (SILVA *et al.*, 2010).

#### 4. 4 MEMBRANAS POLIMÉRICAS

Os polímeros são constituídos por unidades de compostos químicos repetitivos menores (meros) que se ligam ao longo da cadeia principal por meio de reações de poliadição, formando macromoléculas de alta massa molar (PIRES *et al.*, 2015). Estes materiais possuem grande aplicação no mercado da medicina por serem de fácil fabricação, por terem arquitetura variada (unidimensional, bidimensional e tridimensional) e por ser rara a incompatibilidade de medicamentos com a classe geral de polímeros (RIOS, 2005).

Na área da pesquisa, tem-se desenvolvido membranas à base de polímeros com o objetivo de tratamento de feridas cutâneas e auxílio no processo de cicatrização (BASÍLIO, 2018). Estas membranas podem atuar fornecendo uma cobertura temporária para o epitélio danificado por queimaduras, por exemplo, funcionando como curativos (RAHMANIAN-SCHWARZ *et al.*, 2012), além de ser adequado para incorporar ativos na sua estrutura. Dentre os polímeros utilizados na produção do filme destaca-se o de gelatina e o de quitosana.

##### 4. 4. 1 QUITOSANA

A quitosana é um polissacarídeo amino, derivado do processo de desacetilação da quitina. Constitui a maior parte dos exoesqueletos dos insetos, crustáceos e parede celular de fungos. É um produto natural, de baixo custo, renovável e biodegradável, de grande importância econômica e ambiental (AZEVEDO *et al.*, 2007). Este biopolímero pode facilmente se dissolver em soluções de ácidos fracos diluídos, devido à protonação de seus grupos amino, sendo o ácido acético o solvente mais empregado. Nas últimas duas décadas a importância deste polímero tem crescido significativamente em função de ser uma fonte renovável e

biodegradável e, também, por causa do recente aumento no conhecimento da sua funcionalidade nas aplicações tecnológicas e biomédicas (LARANJEIRA; FÁVERE, 2009). Dentre as inúmeras amostras que são susceptíveis de serem incorporadas nos filmes destaca-se a utilização de extratos naturais obtidos de plantas medicinais, dentre as quais se destaca o pau-ferro.

#### 4. 5 *Libidibia ferrea*

A *Libidibia ferrea* é uma planta característica da região norte e nordeste, pertencente à família Fabaceae, popularmente conhecida como “jucá” ou “pau-ferro”. A árvore consegue chegar a 15 metros de altura com tronco curto revestido por casca fina. As flores têm pétalas separadas com coloração amarelada. No Brasil existem quatro tipos diferentes: *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) var. *ferrea*; *Libidibia ferrea* var. *glabrescens*; *Libidibia ferrea* var. *parvifolia* e *Libidibia ferrea* var. *leiostachya* (SILVA, 2015).

Na literatura recente são descritas algumas formulações farmacêuticas a partir da planta como enxaguatório bucal (VENÂNCIO *et al.*, 2015; MARREIRO *et al.*, 2020), emulsão (FERREIRA *et al.*, 2020) e formas semissólidas como creme e pomada (MOREL *et al.*, 2023), apresentando resultados promissores no campo da farmacotécnica. Esta planta possui grande potencial medicinal, já que apresenta baixa toxicidade em formulações com ações anti-inflamatórias (LINS, 2020), além de propriedades antimicrobianas, analgésicas, antioxidantes e antinociceptiva (ARAÚJO *et al.*, 2014; FALCÃO *et al.*, 2019). Segundo Holanda *et al.* (2021), extratos produzidos a partir das folhas apresentam capacidade de redução de carga bacteriana de cepas Gram-positivas e Gram-negativas. Em um estudo de revisão sistemática da literatura foi destacada a capacidade de ação anti-inflamatória e cicatrizante da planta, sendo alguns compostos fenólicos responsáveis por estas ações (OLIVEIRA; LABRE; LABRE, 2022).

##### 4. 5. 1 COMPOSTOS FENÓLICOS PRESENTES NA *Libidibia ferrea*

Os compostos fenólicos são aqueles que têm quanto à estrutura molecular básica pelo menos um anel aromático ligado a um grupo hidroxila com ácidos fenólicos e flavonoides. Existem inúmeros compostos que entram nessa categoria,

dentre eles: flavonoides, taninos, cumarinas e fenóis simples. Os fenólicos principais encontrados na *Libidibia ferrea* são o ácido gálico e a epicatequina (SILVA, 2015).

Os flavonoides podem ser conceituados como grupo de polifenóis originários de plantas a partir dos ácidos chiquimato e acilpolimalonato. A sua composição química é formada por três anéis de fenóis sendo subdividido em flavonóis, flavonas, isoflavonoides e antocianinas. São detectados por meio da espectrofotometria de massa e ressonância magnética nuclear (FLAMBÓ, 2013). Um estudo realizado por Silva (2019) na espécie *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) constatou por meios de testes fitoquímicos os seguintes flavonoides: flavonóis, flavonas, flavanonas, dentre outros. Estes compostos possuem diversas atividades farmacológicas com aplicações promissora como: Atividade antiviral, antitumoral, anti-inflamatória, antioxidante e hormanal (SANTOS; RODRIGUES, 2017).

## 4 OBJETIVOS

### 3.1 OBJETIVO GERAL

- Desenvolvimento de membrana poliméricas contendo extrato hidroalcoólico de *Libidibia ferrea* para o tratamento de feridas cutâneas.

### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obter extratos hidroalcoólicos das folhas de *Libidibia ferrea* extração assistida por ultrassom e por maceração;
- Realizar triagem fitoquímica dos extratos obtidos a partir da folha da planta;
- Quantificar os flavonoides e compostos fenólicos presentes no extrato da folha de *Libidibia ferrea*;
- Desenvolver membranas poliméricas contendo o extrato da folha de *Libidibia ferrea* a base de quitosana;
- Realizar controle de qualidade fitoquímico da membrana polimérica com extrato;

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

### 5.1 MATERIAL VEGETAL

As amostras das folhas da *Libidibia ferrea* foram coletadas no povoado Brejo localizado no município de Lagarto, Sergipe (-10.991270, -37.626477).

### 5.2 AMOSTRAGEM

As folhas foram inicialmente levadas à estufa de ar circulante a 45°C para secagem. Após, o material vegetal passou pelo processo de moagem em multiprocessador, seguido de tamisação a fim de se obter um pó homogêneo com tamanho de 20 *mesh*. O material foi acondicionado em embalagem hermeticamente fechada e protegido do calor e iluminação para posterior preparo do extrato bruto.

#### 5.2.2 PREPARAÇÃO DO EXTRATO BRUTO DA FOLHA DA *Libidibia ferrea*

##### 5.2.2.1 Extração assistida por ultrassom

Para extração assistida por ultrassom foi utilizado o método Azevedo e colaboradores (2020) com modificações. O pó da folha foi submetido à mistura com etanol 70% (v/v) na proporção de 1:10 (1g de pó da folha para 10 mL de solvente), após isso, realizou-se a extração assistida em banho ultrassônico por 120 minutos, à temperatura ambiente, obtendo-se o extrato etanólico. Por fim, o extrato etanólico foi submetido à evaporação do solvente sob vácuo em rotaevaporador (Eduotec EEQ - 902) a 45 °C, com posterior raspagem e utilização de álcool etílico 70% (v/v) para remoção do extrato do balão, obtendo assim o extrato seco após 24 horas em capela de exaustão.

##### 5.2.2.2 Extração por maceração

O extrato foi preparado utilizando como líquido extrator álcool a 70% (v/v) na proporção de 1:10 (pó da folha : solvente), segundo Santos e colaboradores (2015) e Handa (2008), com modificações. Neste processo, o extrato foi colocado em um recipiente tampado com o solvente e deixado à temperatura ambiente por um período de 24 horas com agitação frequente. A mistura foi filtrada e o material sólido úmido pressionado, obtendo-se o extrato etanólico. Por fim, o extrato etanólico foi submetido à evaporação do solvente sob vácuo em rota-evaporador (Eduotec EEQ - 902) a 40 °C, com posterior raspagem e utilização de álcool etílico 70% (v/v) para remoção do extrato do balão, obtendo assim o extrato seco após 24 horas em capela de exaustão.

### 5.2.2.3 Determinação do rendimento da extração

Os extratos obtidos pelos métodos de extração foram pesados para o cálculo de rendimento, sendo expressos em porcentagem de acordo com a fórmula abaixo:

$$E\% = \frac{Me}{Mas} \times 100$$

Dados:  $E\%$  = Rendimento da extração

$Me$  = Massa do extrato seco obtida (g)

$Mas$  = Massa das folhas pulverizadas antes da extração (g)

## 5. 2. 3 TRIAGEM FITOQUÍMICA

A triagem fitoquímica foi realizada para avaliar qualitativamente os metabólitos secundários presentes nas folhas de *Libidibia ferrea*.

### 5. 2. 3. 1 Esteroides / triterpenoides

A detecção para esteroides e triterpenoides foi realizada utilizando a reação de Liebermann-Burchard (anidrido acético ( $C_4H_6O_3$ ) + ácido sulfúrico ( $H_2SO_4$ ) concentrado), utilizou-se 2 mL do extrato misturando a 2 mL de clorofórmio ( $CHCl_3$ ), em seguida, a solução foi filtrada gota a gota em um funil com algodão coberto com alguns decigramas de sulfato de sódio ( $Na_2SO_4$ ) anidro. Em um tubo de ensaio, foi adicionado 1 mL de anidrido acético, agitando suavemente, e acrescentou-se cuidadosamente três gotas de ácido sulfúrico ( $H_2SO_4$ ) concentrado, agitando suavemente e observando o desenvolvimento de cores. Caso ocorresse a coloração azul evanescente e, logo após, verde, indicaria a presença de esteroides, caso a coloração fosse vermelha, rosa, purpura ou violeta seria positivo para triterpenóides (DA SILVA; MIRANDA; DA CONCEIÇÃO, 2010).

#### 5. 2. 3. 2 Flavonoides

A detecção deu-se por meio do teste de cianidina ou Shinoda (HCl concentrado e magnésio metálico). Foram adicionados 2 mL do extrato, aproximadamente 0,5 cm<sup>2</sup> de magnésio em fita com 2 mL de ácido clorídrico concentrado. A reação termina quando acaba a efervescência. Se ocorresse variação de cor de pardo a vermelho indicaria a presença de flavonoides (DA SILVA; MIRANDA; DA CONCEIÇÃO, 2010).

#### 5. 2. 3. 3 Saponinas

Em 2 mL do extrato foram misturados 2 mL de clorofórmio e 5 mL de água destilada, prosseguindo para filtração em tubo de ensaio, posteriormente, a solução foi agitada por 3 minutos, observando a formação de espuma. Caso ocorresse formação persistente da espuma, resultado seria positivo (DA SILVA; MIRANDA; DA CONCEIÇÃO, 2010).

#### 5. 2. 3. 4 Alcaloides

Foi utilizado 1,0 mL de extrato com 10 mL de ácido sulfúrico a 1% (v/v), posteriormente, a solução foi aquecida em banho maria a 60°C durante dois minutos. Logo depois, foi misturado 1 mL da solução com 1 mL de reagente de Mayer. Resultado positivo, caso formasse precipitado branco ou a mudança de coloração para marrom (DE LUCENA *et al.*, 2020).

#### 5. 2. 3. 5 Cumarinas

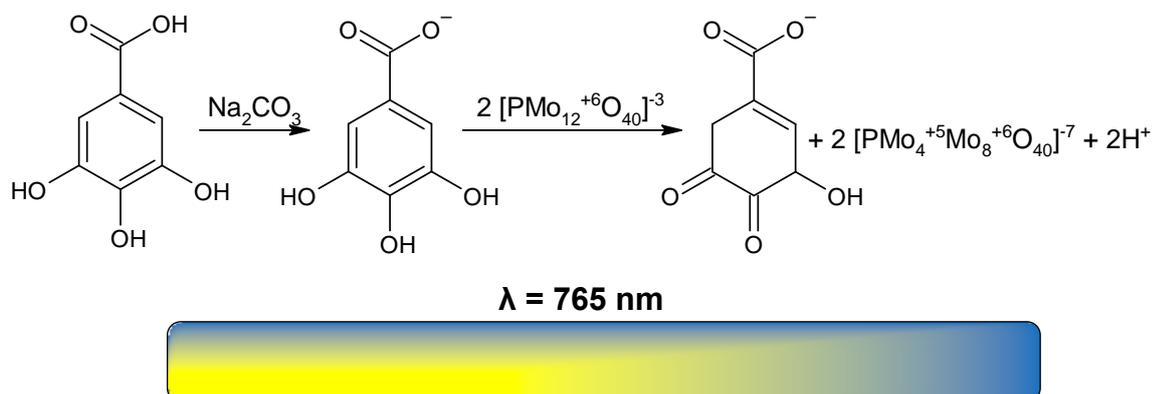
O método utilizado foi o descrito por Grisólia (2018) com modificações. O extrato foi gotejado em um papel de filtro até formar 2 manchas de aproximadamente 1 cm de diâmetro. Foram adicionadas, em uma das manchas, 2 gotas de solução etanólica de hidróxido de potássio (KOH) a 5% (m/v). Sendo levado o papel filtro para câmara de luz ultravioleta (365 nm), na qual, em caso de resultado positivo, era observada presença de luminescência.

## 5. 2. 4 QUANTIFICAÇÃO DE COMPOSTOS FENÓLICOS TOTAIS DO EXTRATO DA FOLHA DA *Libidibia ferrea*

A quantificação dos compostos fenólicos foi realizada utilizando o método colorimétrico descrito por da SILVA *et. al* (2020) com algumas modificações, utilizando o reagente de Folin-Ciocalteu (DINÂMICA, COD. 2326, LOTE 90198). Soluções estoque dos extratos foram preparadas na concentração de  $5 \text{ mg.mL}^{-1}$ , e em seguida diluídas em etanol para a concentração de  $500 \text{ }\mu\text{g.mL}^{-1}$ . Esta análise foi realizada após a adição de 0,5 mL da amostra (extrato vegetal) e 2,5 mL do reagente Folin-Ciocalteu 1:10 (v/v) em tubos de ensaio recobertos com papel alumínio. Após 8 minutos, foram adicionados 2 mL de carbonato de sódio ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) 4% (m/v). A mistura permaneceu em repouso por 2 horas, e em seguida, foi realizada a leitura em espectrofotômetro a 765 nm.

Uma curva de calibração de ácido gálico foi construída nas concentrações de 10, 20, 40, 80 e 100  $\mu\text{g/mL}$ . A equação da reta obtida foi utilizada para quantificar os compostos fenólicos totais. Os resultados foram representados em equivalente de ácido gálico, em miligramas por grama de extrato (mg EAG/g). As análises foram realizadas em triplicata. Na Figura 2, é possível observar uma reação que evidencia a oxidação de compostos fenólicos e a redução do molibdênio, resultando na formação de um produto com coloração azul.

**Figura 2:** Reação representativa de oxirredução do reagente de Folin-Ciocalteu com compostos fenólicos.

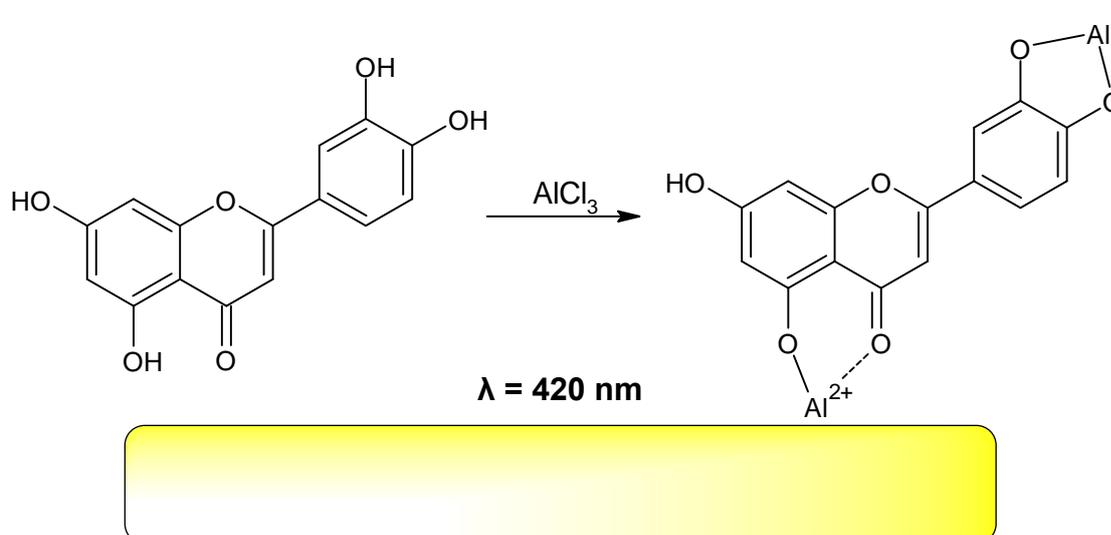


Fonte: MUNTEANU e APETREI, 2021.

## 5. 2. 5 QUANTIFICAÇÃO DE FLAVONÓIDES TOTAIS DO EXTRATO DA FOLHA DA *Libidibia ferrea*

O método para quantificação de flavonoides foi a espectrofotometria no ultravioleta-visível por meio da formação do complexo de alumínio ( $\text{Al}^{3+}$ ) ligados aos flavonoides, sua coloração se torna amarelada. Após formar este complexado foi feita uma análise espectrofotométrica a 420 nm, a intensidade de absorbância é proporcional à concentração de flavonóide na amostra. (RIBEIRO, 2014). Foram transferidas alíquotas de 0,5 mL da amostra do extrato, em triplicata, para os tubos de ensaio. Depois, foi adicionado 0,5 mL de cloreto de alumínio ( $\text{AlCl}_3$ ) a 2% (m/v) juntamente com 2,5 mL de metanol ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ), e deixado em repouso por 30 minutos. Após esse período foi realizada a leitura em espectrofotômetro a 420 nm. Para comparar os resultados, foi gerada uma curva de calibração com o padrão de quercetina nas concentrações de 6,25; 12,5; 25; 50 e 100  $\mu\text{g/mL}$ , e a partir da equação da reta obtida por esse padrão foi feito o cálculo de flavonoides totais (COELHO *et al.*, 2016). Na Figura 3, é possível observar a reação que resulta na formação do complexo de flavonoide com o cloreto de alumínio, acentuando a intensidade da coloração.

**Figura 3:** Reação de formação do complexo do flavonoide com o alumínio do cloreto de alumínio.



Fonte: ILMI *et. al*, 2020.

## 5. 2. 6 PRODUÇÃO DE MEMBRANAS POLIMÉRICAS CONTENDO EXTRATO DA FOLHA DA *Libidibia ferrea*

### 5. 2. 6. 1 Membrana de quitosana

Para formulação da membrana de quitosana incorporada com extrato da *Libidibia ferrea* foi utilizado o método descrito por Pereira (2021), com modificações. A priori, a quitosana em pó foi dissolvida à concentração 1% (m/v) em 10 mL de solução de ácido acético 1% (v/v) com agitação constante por 2 horas. Em seguida, foram incorporadas 500 mg do extrato dissolvido em 1 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) e mantido em agitação por 30 minutos. Após isso a mistura foi vertida em placa de petri e armazenada em estufa à 30°C por 24 horas.

## 5. 2. 7 CONTROLE DE QUALIDADE DAS MEMBRANAS

### 5. 2. 7. 1 Quantificação de compostos fenólicos totais do extrato incorporados na membrana.

As amostras da membrana produzida foram cortadas dimensões de 1 x 2,4 cm, aproximadamente. Em seguida, o material foi envolvido em papel filtro e colocado em becker com 60 mL de água destilada à 37 °C ( $\pm$  2°C) e submetidos a agitação constante por 24h. Por fim, em triplicata foi utilizada a metodologia descrita no tópico 5. 2. 4 para quantificação.

### 5. 2. 7. 2 Quantificação de flavonoides totais do extrato incorporados na membrana.

As amostras da membrana produzida foram cortadas dimensões de 1 x 2,4 cm, aproximadamente. Após isso, foram envolvidas em papel filtro e colocadas em becker com 60 mL de água destilada à 37 °C ( $\pm$  2°C) e submetidas a agitação constante por 24h. A quantificação do metabólito seguiu a metodologia descrita no tópico 5. 2. 5.

### 5. 2. 7. 2 Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando o teste t por meio do programa GraphPad Prism 8.0, com níveis de significância maiores que 95% ( $p < 0,05$ ) e aplicado pós test de Tukey ( $p < 0,05$ ). Os resultados foram expressos em termos da média dos dados a partir de três análises independentes.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6. 1 RENDIMENTO DOS EXTRATOS

Para os métodos de extração foram utilizados 20 g de pó da folha, após a extração assistida por ultrassom obteve-se 1,96 g de extrato seco, já pelo método de maceração dinâmica obteve-se 4,42 g de extrato seco. Os resultados demonstraram um rendimento de 9,82 % para o método de extração por ultrassom e 22,12 % para o método de extração por maceração dinâmica. De acordo com Comandolli-Wyrepkowski *et al.* (2017) a utilização de diferentes solventes podem influenciar no rendimento da extração, em que foram encontrados rendimentos de 1,51% e 15,45% na extração das folhas da *Libidibia ferrea* por ultrassom utilizando hexano e metanol, respectivamente, como solventes. O resultado superior do método de maceração dinâmica é corroborado por Neto (2022), o qual encontrou rendimento de 26,20% para a extração por maceração (24h) com etanol 70%. Ressalta-se que o método por maceração tende a obter maiores concentrações de açúcar, mucilagens e outros metabólitos, visto que permanece por mais tempo extraíndo os composto do material vegetal, o que faz seu rendimento ser superior ao método de ultrassom.

### 6. 2 TRIAGEM FITOQUÍMICA

A triagem fitoquímica apresentou resultados semelhantes para os dois métodos de extração. Constatou-se a presença de Flavonoides; com reação de cor forte (+++), Triterpenoides; com moderada reação de cor amarela (++) e saponinas; com fraca formação de espuma (+) para ambos os métodos de extração. Não foi

identificada a presença de cumarinas devido a ausência de luminescência em relação ao controle, assim como, alcaloides devido à ausência de precipitado ou coloração marrom, conforme descrito na Tabela 1.

**Tabela 1.** Triagem fitoquímica do extrato das cascas do caule da *Libidibia ferrea*.

METABÓLITO SECUNDÁRIO	RESULTADO
Flavonoides	+++
Esteróides / Triterpenóides	++
Saponinas	+
Cumarinas	-
Alcaloides	-

**Legenda:** Intensidade da reação classificada como: forte (+++), moderada (++), fraca (+) e ausente (-).

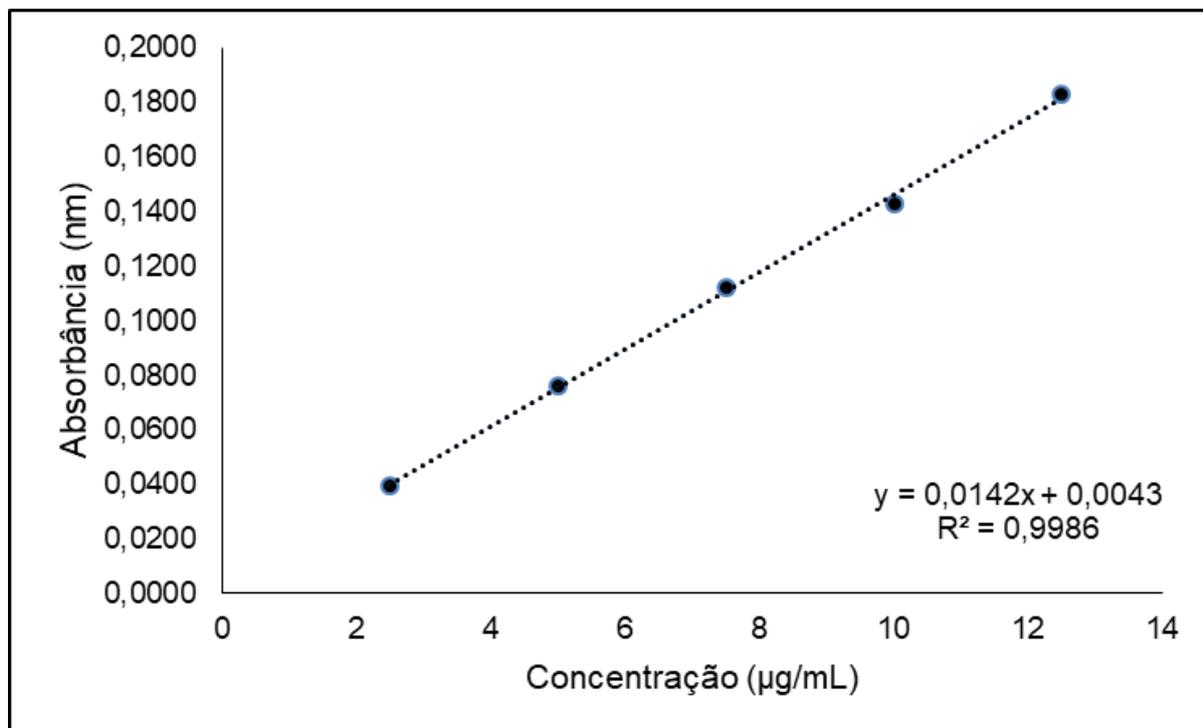
O resultados foram semelhantes aos encontrados por Souza *et al.* (2022), que a partir da turbo-extração das folhas constatou a presença de flavonoides e saponinas, divergindo apenas na presença de triterpenoides, em que o autor relatou a presença de esteroides. Da mesma forma, Batista (2019) também constatou a presença de flavonoides, divergindo apenas na presença de alcaloides e triterpenos, assim como o anterior. Apesar de não ter sido detectada a presença de cumarinas no extrato, estes metabólitos já foram constatados em partes desta planta como descrito por Gonçalves *et al.* (2023) em revisão da literatura. Estas diferenças podem ser devido a especificações dos métodos de extração, como o método, solvente e sua concentração utilizada e o tempo de extração.

### 6. 3 QUANTIFICAÇÃO DE COMPOSTOS FENÓLICOS TOTAIS DO EXTRATO

Para quantificar os compostos fenólicos totais foi desenvolvida uma curva de calibração utilizando como padrão secundário o ácido gálico, conforme mostra a

Figura 4. Por meio da curva de calibração foi elaborada a equação da reta para ácido gálico que corresponde ao teor de compostos fenólicos a ser avaliado no extrato. O valor de coeficiente de determinação ( $R^2$ ) acima dos 99% dão confiabilidade corresponde à curva padrão para quantificação do teor de compostos fenólicos em ensaio espectrofotométrico.

**Figura 4.** Curva de calibração padrão para ácido gálico com equação da reta.



O resultado do cálculo da equação da reta foi descrito em µg/ml de extrato para as amostras das folhas da *Libidibia ferrea*, conforme ilustrado na Tabela 2.

**Tabela 2.** Concentrações de compostos fenólicos totais obtidos pelos métodos de extração por ultrassom e maceração.

Compostos Fenólicos	[ ] µg/mL EAG Ultrassom	[ ] µg/mL EAG Maceração Dinâmica
<b>Amostra 1</b>	462,96	526,34
<b>Amostra 2</b>	516,48	329,15
<b>Amostra 3</b>	510,85	434,79

<b>Média</b>	496,76	430,09
<b>Desvio Padrão</b>	24,01	80,57

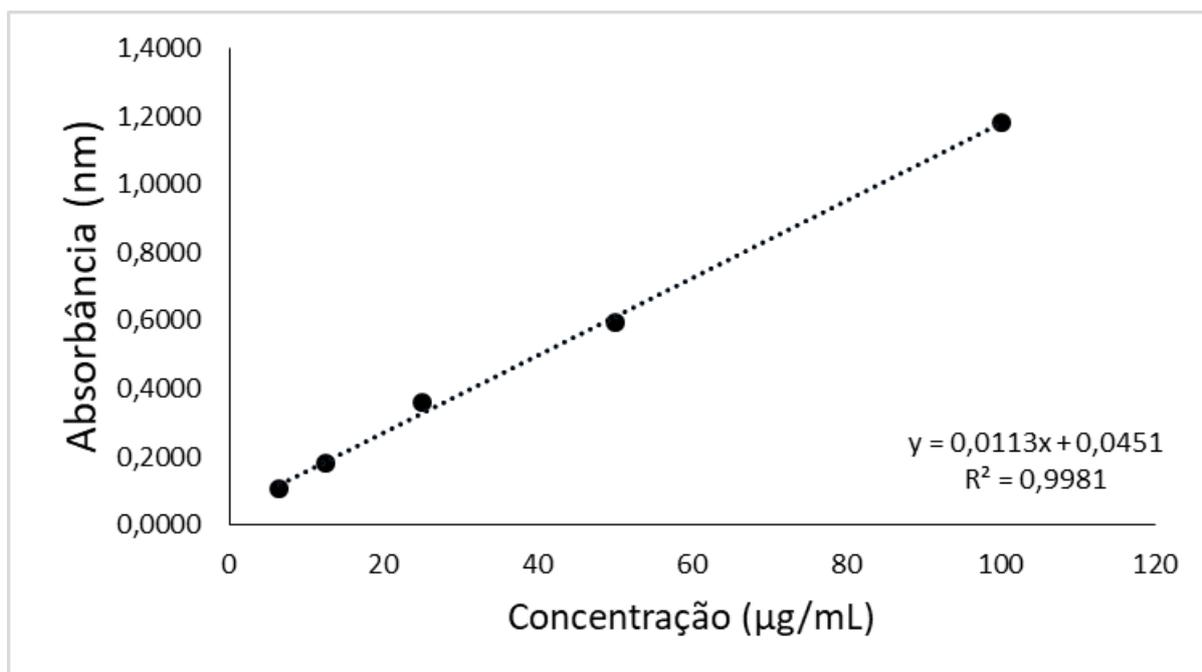
**Legenda:** [ ] (concentração); EAG (Equivalente do Ácido Gálico).

Para as amostras em que houve extração por ultrassom, obteve-se uma concentração média de  $496,76 \pm 24,01 \mu\text{g/mL}$ . Já para as amostras extraídas por maceração dinâmica encontrou-se uma concentração média de  $430,09 \pm 80,57 \mu\text{g/mL}$ . Estes valores são superiores aos encontrados por Miki (2021), que demonstrou ter encontrado cerca de  $151,16 \pm 3,19 \mu\text{g/mL}$  no extrato da planta. Segundo Santos (2016) a sazonalidade climática pode influenciar no teor de compostos fenólicos totais presentes nas folhas da *Libidibia ferrea*, contribuindo para sua diminuição em meses mais chuvosos.

#### 6. 4 QUANTIFICAÇÃO DE FLAVONOIDES TOTAIS DO EXTRATO

Para quantificar os flavonoides totais foi desenvolvida uma curva de calibração utilizando como padrão secundário a quercetina, conforme mostra a Figura 5. Por meio da curva de calibração foi elaborada a equação da reta para quercetina que corresponde ao teor de flavonoide a ser avaliado no extrato. O valor do coeficiente de determinação ( $R^2$ ) acima dos 0,99 dá uma maior confiabilidade à curva padrão para conclusão do teor de flavonoides em ensaio espectrofotométrico.

**Figura 5.** Curva de calibração padrão para quercetina com equação da reta.



O resultado do cálculo da equação da reta foi descrito em µg/ml de extrato para as amostras das folhas da *Libidibia ferrea*, conforme ilustrado na Tabela 3.

**Tabela 3.** Concentrações de flavonoides totais obtidos pelos métodos de extração por ultrassom e maceração.

Flavonoides Totais	[ ] µg/mL EQ Ultrassom	[ ] µg/mL EQ Maceração
<b>Amostra 1</b>	332,65	322,92
<b>Amostra 2</b>	402,57	395,49
<b>Amostra 3</b>	387,52	380,44
<b>Média</b>	374,25	366,28
<b>Desvio Padrão</b>	30,05	31,27

**Legenda:** [ ] (concentração); EQ (Equivalente de Quercetina).

Os flavonoides mostraram-se detectáveis e quantificáveis. Para as amostras em que houve extração por ultrassom, obteve-se uma concentração média de  $374,25 \pm 30,05$  µg/mL. Já para as amostras extraídas por maceração dinâmica

encontrou-se uma concentração média de  $366,28 \pm 31,27 \mu\text{g/mL}$ . A presença destes compostos no extrato das folhas é corroborada por Neto (2022), a presença destes metabólitos podem contribuir para atividade antioxidante e antiinflamatória, comprovadas pelo autor. Neste contexto, ressalta-se que o extrato a ser utilizado para a produção das membranas será o obtido pelo método assistido por ultrassom, tendo em vista que apresentou teor mais elevado na quantificação dos metabólitos ativos.

## 6. 5 CONTROLE DE QUALIDADE DAS MEMBRANAS

### 6. 5. 1 QUANTIFICAÇÃO DE COMPOSTOS FENÓLICOS TOTAIS DO EXTRATO INCORPORADOS NA MEMBRANA

A quantificação de compostos fenólicos presentes na fração estipulada da membrana apresentou valor médio de  $26,76 \pm 2,67 \mu\text{g/mL}$ , como descrito na Tabela 4.

**Tabela 4.** Concentrações de compostos fenólicos totais presentes na membrana de quitosana.

<b>Compostos Fenólicos</b>	<b>[ ] <math>\mu\text{g/mL}</math> - EAG</b>
<b>Média</b>	26,76
<b>Desvio Padrão</b>	2,67

**Legenda:** [ ] (concentração); EAG (Equivalente do Ácido Gálico).

O extrato da *Libidibia ferrea* apresenta determinada quantidade que torna possível a quantificação de teor de compostos fenólicos na formulação da membrana. Estudos como o de Morel *et al.* (2023) e Miki (2021) relatam qualidades do extrato da planta na formulação de semi-sólidas, devido a estabilidade que estas formas farmacêuticas propiciam.

## 6. 5. 2 QUANTIFICAÇÃO DE FLAVONOIDES TOTAIS DO EXTRATO INCORPORADOS NA MEMBRANA

A quantificação de flavonoides totais presentes na fração estipulada da membrana apresentou valor médio de  $0,04 \pm 0,24 \mu\text{g/mL}$ , como descrito na Tabela 4.

**Tabela 4.** Concentrações de flavonoides totais presentes na membrana de quitosana.

<b>Flavonoides Totais</b>	<b>[ ] <math>\mu\text{g/mL}</math> - EQ</b>
<b>Média</b>	0,04
<b>Desvio Padrão</b>	0,24

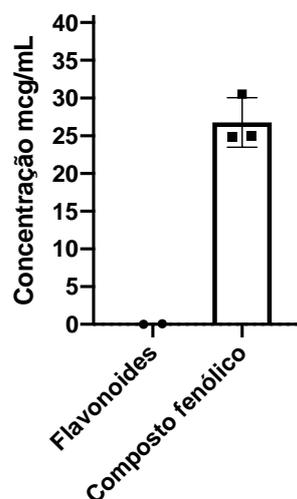
**Legenda:** [ ] (concentração); EQ (Equivalente de Quercetina).

Apesar de ter apresentado quantidade relativamente maior no doseamento do extrato, a quantificação de flavonoides na membrana revelou baixa quantidade liberada. Segundo Basílio (2018) uma das formas eficientes de melhorar a adesão do extrato à membrana e sua estabilidade durante a incorporação é a utilização de mais de um polímero em sua formulação, melhorando os resultados na liberação do metabólito.

## 6. 5. 3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Ao aplicar a análise estatística constatou que existe diferença significativa entre os metabólitos flavonoides e compostos fenólicos liberados pela membrana (Figura 6), com valor de  $p = 0,0016$ .

**Figura 6.** Comparação entre compostos fenólicos totais e flavonoides totais presentes quantificados na membrana.



**Legenda:** mcg: Micrograma.

Em estudo feito por Silva (2018) e revisão da literatura feita por Almeida (2022), é destacada a presença de ácido gálico, ácido elágico e taninos no extrato desta planta o que contribui para uma grande presença de compostos fenólicos em sua composição.

## 7 CONCLUSÃO

Os extratos das folhas de *Libidibia férrea* apresentaram flavonoides, triterpenoides e saponinas, com teor superior de flavonoides e compostos fenólicos no extrato assistido por ultrassom. A membrana polimérica com quitosana e extrato, liberou maior concentração de compostos fenólicos. Os resultados do controle de qualidade demonstram a necessidade de maior estudo a respeito do tema, pois o conhecimento da relação extrato/formulação ainda é pouco explorado, o que ressalta a importância de abordagens inovadoras na produção de materiais biocompatíveis.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, N. C. O. S. **EVIDÊNCIAS DA AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA DE *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) L.P. Queiroz EM MODELOS EXPERIMENTAIS in vivo E in vitro: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.** 2022. 108 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmacia, Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2022.

ANDRADE, C.A. *et al.* **Determinação do conteúdo fenólico e avaliação da atividade antioxidante de *Acácia podalyriifolia* A. Cunn. ex G. Don, Leguminosae-mimosoideae.** Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 17, n. 2, p. 231-235, 2007.

ARAÚJO, A. A. *et al.* **Quantification of polyphenols and evaluation of antimicrobial, analgesic and anti-inflammatory activities of aqueous and acetone–water extracts of *Libidibia ferrea*, *Parapiptadenia rigida* and *Psidium guajava*.** Journal Of Ethnopharmacology, [S.L.], v. 156, p. 88-96, out. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2014.07.031>.

ARAÚJO, B. A.; FREITAS, L. S. de; SARMENTO, K. K. F. .; BEZERRA, V. R.; LIMA, C. A. P. de; MEDEIROS, K. M. de . **The application of biodegradable polymers as a sustainable alternative.** Research, Society and Development, [S. l.], v. 10, n. 9, p. e49010918248, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i9.18248. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/18248>. Acesso em: 6 feb. 2022.

AZEVEDO, L. França C. *et al.* **Aqueous ethanol extract of *Libidibia ferrea* (Mart. Ex Tul) L.P. Queiroz (juca) exhibits antioxidant and migration-inhibiting activity in human gastric adenocarcinoma (ACP02) cells.** Plos One, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 1-16, 17 jan. 2020. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0226979>.

BAHARLOUEI, P.; RAHMAN, A. **Chitin and Chitosan: prospective biomedical applications in drug delivery, cancer treatment, and wound healing**. *Marine Drugs*, [S.L.], v. 20, n. 7, p. 460, 17 jul. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/md20070460>.

BARBOSA, F. S. **Modelo de impedância de ordem fracionária para a resposta inflamatória cutânea/ Fernanda de Souza Barbosa**. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2011.

BASÍLIO, J. A. D. **Desenvolvimento e avaliação in vitro da atividade cicatrizante de membranas poliméricas incorporadas com própolis vermelha**. 2018. 103 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós Graduação Renorbio, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2018.

BATISTA, Ítalo da Silva. **CARACTERIZAÇÃO FITOQUÍMICA DE *Libidibia ferrea* E *Schinopsis brasiliensis* COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIMICROBIANA**. 2019. 42 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmacia, Departamento de Farmacia, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2019.

BENZIE, I. F. F.; STRAIN, J. J. **The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay**. *Analytical biochemistry*, v. 239, n. 1, p. 70-76, 1996.

BERNARDO, A. F. C.; SANTOS, K.; SILVA, D. P. **PELE: alterações anatômicas e fisiológicas do nascimento à maturidade**. *Revista Saúde em Foco*, Itajubá, Mg, v. 11, p. 1221-1233, 2019. Disponível em: <https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/11/PELE-ALTERAÇÕES-ANATÔMICAS-E-FISIOLÓGICAS-DO-NASCIMENTO-À-MATURIDADE-1.pdf>. Acesso em: 30 jul. 2023.

BITTENCOURT, P. S. T. **Perfil químico, atividade anti-inflamatória e antioxidante das cascas dos frutos de *Libidibia ferrea***. 2017. 103 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-Graduação em Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2017.

BOHJANEN, K. **Estrutura e funções da pele**. Dermatologia Clínica. Seção I Bases  
BRASIL. ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA.  
**Farmacopeia Brasileira**, volume 1. 5ª Ed. Brasília, 2010.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Embrapa  
Agroindústria Tropical. **Metodologia Científica: Determinação da Atividade  
Antioxidante Total em Frutas pelo Método de Redução do Ferro (FRAP)**.  
Brasília, dezembro de 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plantas Medicinais de Interesse ao SUS –  
Renisus**. Brasília, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/daf/pnmpmf/ppnmpmf/renisus>>. Acesso em: 12 out. 2023.

CESTARI, S. da C. P. **DERMATOLOGIA PEDIATRICA**. [S.l]: Editora dos Editores  
Eireli - Administrativo, 2019. 757 p.

COELHO, K. D. *et al.* Desenvolvimento e avaliação da estabilidade e capacidade  
antioxidante de uma formulação em gel contendo o extrato das folhas de goiabeira  
(*Psidium guajava* L.). **BIOMOTRIZ**, v. 10, n. 1, 2016.

COMANDOLLI-WYREPKOWSKI, C. D. *et al.* Antileishmanial activity of extracts from  
*Libidibia ferrea*: development of in vitro and in vivo tests. **Acta Amazonica**, [S.L.], v.  
47, n. 4, p. 331-340, dez. 2017. FapUNIFESP (SciELO).  
<http://dx.doi.org/10.1590/1809-4392201700871>.

DA SILVA, N. L. A.; MIRANDA, F. A. A.; DA CONCEIÇÃO, G. M. **Triagem  
fitoquímica de plantas de Cerrado, da área de proteção ambiental municipal do  
Inhamum, Caxias, Maranhão**. Scientia plena, v. 6, n. 2, 2010.

DE AQUINO, C. M. *et al.* **Avaliação físico-química e microbiológica de açaí  
(*Euterpe oleracea*) congelado pronto para o consumo comercializado em  
Limoeiro do Norte-Ceará**. Biota Amazônia (Biote Amazonie, Biota Amazonia,  
Amazonian Biota), v. 9, n. 3, p. 35-40, 2019.

DE LUCENA, D. M.; AMÂNCIO, G. de C. S.; MORAIS, H. A. **TRIAGEM FITOQUÍMICA E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE EXTRATOS DE LOURO (*Laurus nobilis* L.)**. Revista Sociedade Científica, v. 3, n. 8, p. 1, 2020.

FALCÃO, T. R. *et al.* *Libidibia ferrea* Fruit Crude Extract and Fractions Show Anti-Inflammatory, Antioxidant, and Antinociceptive Effect In Vivo and Increase Cell Viability In Vitro. **Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine**, [S.L.], v. 2019, p. 1-14, 21 fev. 2019. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2019/6064805>.

FERREIRA, E. E. ; CARVALHO, E. dos S. .; SANT´ANNA, C. de C. The importance of using herbal medicines as an alternative or complementary practice in primary care: literature review. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. e44611124643, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i1.24643. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/24643>. Acesso em: 1 set. 2023.

FERREIRA, E. T. *et al.* A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos: uma revisão integrativa sobre a atuação do enfermeiro. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 3, p. 1511-1523, 2019.

FERREIRA, M. R. A. *et al.* Development and evaluation of Classical and Pickering emulsions containing crude or fractionated extracts of *Libidibia ferrea* pods. **Drug Development And Industrial Pharmacy**, [S.L.], v. 46, n. 7, p. 1185-1198, 26 jun. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/03639045.2020.1782422>.

FLAMBÓ, D. F. A. L. P. **Atividades Biológicas dos Flavonoides: Atividade Antimicrobiana**. 2013. 43 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013.

GIL, E. de S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. In: Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 2010. p. 511-511.

GONÇALVES, R. *et al.* Ação cicatrizante da *Libidibia ferrea* M.: uma revisão integrativa. **Revista de Casos e Consultoria**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. e30969, 2023. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/30969>. Acesso em: 12 out. 2023.

GRISI, C. V. B. *et al.* Potencial antioxidante e estabilidade do bioaditivo de jucá (*Libidibia ferrea*). **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 9, n. 7, p. 1-19, 20 jun. 2020. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i7.5224>.

GRISÓLIA, D. P. de A. **Avaliação da atividade antibacteriana do extrato hidroalcoólico e aquoso do fruto do jucá frente à bactéria causadora da acne *Propionibacterium Acnes***. Projeto de investigação científica do Curso de Farmácia – Centro Universitário Fibra, Belém, 2018.

HANDA S. S.; HANDA, S. S.; KHANUJA, S. P. S.; LONGO, G.; RAKESH, D. D. **Extraction Technologies for Medicinal and Aromatic Plants**. Trieste: ICS Unido. p. 22, 2008.

HOLANDA, J. R. C. de .; FEIJÓ, F. M. C. .; ALVES, N. D. .; SANTOS, C. S. .; RODRIGUES, G. S. de O.; COELHO, W. A. C. . ***Libidibia ferrea* antimicrobial and disinfectant activity**. **SciELO Preprints**, 2021. DOI: 10.1590/SciELOPreprints.2141. Disponível em: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/2141>. Acesso em: 28 jul. 2023.

ILMI, H. M. *et al.* ASSOCIATION BETWEEN TOTAL PHENOL AND FLAVONOID CONTENTS IN ARTOCARPUS HETEROPHYLLUS (JACKFRUIT) BARK AND LEAF EXTRACTS AND LIPOXYGENASE INHIBITION. **International Journal Of Applied Pharmaceutics**, [S.L.], p. 252-256, 23 mar. 2020. Innovare Academic Sciences Pvt Ltd. <http://dx.doi.org/10.22159/ijap.2020.v12s1.ff055>.

ISAAC, C, *et al.* Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. **Revista de Medicina**, São Paulo, v. 89, n. 3/4, p. 125, 19 dez. 2010. Universidade de Sao

Paulo, Agencia USP de Gestão da Informação Acadêmica (AGUIA).

<http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v89i3/4p125-131>.

LARANJEIRA, M. C. M.; FÁVERE, V. T. **Quitosana: biopolímero funcional com potencial industrial biomédico**. Química Nova, São Paulo, v. 32, n. 3, pp. 672-673, 2009.

LIMA, M. J. dos S. *et al.* **Desenvolvimento Tecnológico De Cápsulas À Base De *Libidibia Ferrea* Para Terapia Antihiperglicemiante / Technological Development Of Capsules Based On *Libidibia Ferrea* For Antihiperglicemiante Therapy**. Brazilian Journal Of Development, Curitiba, v. 6, n. 12, p. 95271-95288, 2020. Brazilian Journal of Development. <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv6n12-131>.

MACÊDO, N. S. *et al.* **Caesalpinia ferrea C. Mart. (Fabaceae) Phytochemistry, Ethnobotany, and Bioactivities: a review**. Molecules, [S.L.], v. 25, n. 17, p. 3831, 23 ago. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25173831>.

MACENO, D. M. de S. C. Produção de biofilmes à base de Quitosana para a liberação controlada de Naproxeno. 2019.

MARREIRO, R. de O. *et al.* Antimicrobial Activity of a Formulation of *Libidibia ferrea* L. against Microorganisms of the Dental Biofilm. **Advances In Microbiology**, Manaus, Am, v. 10, n. 09, p. 434-442, 2020. Scientific Research Publishing, Inc.. <http://dx.doi.org/10.4236/aim.2020.109032>.

MARTINS, U. E. C. **DETERMINAÇÃO DA COMPOSIÇÃO DE FENÓLICOS E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE ESPÉCIES DE PLANTAS UTILIZADAS NA MEDICINA POPULAR BRASILEIRA**. 2016. 45 f. TCC (Graduação) - Curso de Bacharelado em Química, Departamento de Química, Determinação da Composição de Fenólicos e Atividade Antioxidante de Espécies de Plantas Utilizadas na Medicina Popular Brasileira, Pato Branco, 2016.

MIKI, S, A. **Desenvolvimento de formulações semissólidas contendo extrato seco padronizado de *Libidibia ferrea***. 2021. 135 f. Dissertação (Mestrado) - Curso

de Farmacia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2021.

MORAES, D. D. de. **Desenvolvimento e caracterização de membrana de gelatina/quitosana com nanopartículas de prata**. 2019. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

MUNTEANU, I. G.; APETREI, C. Analytical Methods Used in Determining Antioxidant Activity: a review. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 22, n. 7, p. 3380, 25 mar. 2021. MDPI AG.  
<http://dx.doi.org/10.3390/ijms22073380>.

MOREL, L. J. de F. *et al.* Avaliação farmacognóstica de extratos de *Libidibia ferrea* e análise de formas farmacêuticas semissólidas. **Revista Fitos**, [S.L.], p. 513-527, 16 jun. 2023. Fiocruz - Instituto de Tecnologia em Farmacos.  
<http://dx.doi.org/10.32712/2446-4775.2023.1492>.

NETO, F. C. C. **DESENVOLVIMENTO DO EXTRATO SECO DE *Libidibia ferrea* (JUCÁ) COMO ALIMENTO FUNCIONAL: CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTIOXIDANTE E ANTI-INFLAMATÓRIA EM MODELO DE NEUROINFLAMAÇÃO**. 2022. 82 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmacia, Departamento de Farmacia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2022.

OLIVEIRA, A. F. *et al.* **Avaliação da atividade cicatrizante do jucá (*Caesalpinia ferrea* Mart. ex Tul. var. *ferrea*) em lesões cutâneas de caprinos**. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 302-310, set. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-05722010000300007>.  
para diagnóstico e tratamento. 2017. Disponível em:  
<<https://www.booki.pt/userfiles/files/loja/preview/9788580553796.pdf>> Acesso em Janeiro de 2021.

OLIVEIRA, G. L. da S.; LABRE, M. B. Q.; LABRE, L. V. Q. Avaliação da atividade medicinal da *libidibia ferrea* – uma revisão sistemática / Evaluation of the medicinal

activity of *libidibia ferrea* - a systematic review. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 5, n. 2, p. 5242–5251, 2022. DOI: 10.34119/bjhrv5n2-106.

Disponível em:

<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/45595>. Acesso em: 12 oct. 2023.

PEREIRA, R C. *et al.* Caracterização de filmes de quitosana produzidos a partir da incorporação de extrato de anacardium microcarpum ducke. **Brazilian Journal Of Development**, Curitiba, v. 7, n. 5, p. 51376-51394, abr. 2021.

PIRES, A. L. R. *et al.* **Biomateriais: tipos, aplicações e mercado**. Química Nova. Campinas, p. 957-971. maio 2015.

PIRIZ, M. A. *et al.* Plantas medicinais no processo de cicatrização de feridas: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Campinas, v. 16, n. 3, p. 628-636, set. 2014. FapUNIFESP (SciELO). [http://dx.doi.org/10.1590/1983-084x/12\\_178](http://dx.doi.org/10.1590/1983-084x/12_178).

RABELLO, I. P. **DESENVOLVIMENTO DE MEMBRANAS DE GELATINA PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS EM ULCERAÇÕES DE MUCOSA ORAL**. 2017. 96 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande, 2017.

RAHMANIAN-SCHWARZ, A. *et al.* Evaluation of Two Commonly Used Temporary Skin Dressings for the Treatment of Acute Partial-Thickness Wounds in Rats. **Dermatologic Surgery**, [S.L.], v. 38, n. 6, p. 898-904, jun. 2012. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4725.2012.02365.x>.

RIOS, M. **Polymers for Controlled Release: Formulation Follows Function**. Pharm. Technol., New York, v. 29, n. 6, p. 42-50, 2005.

ROLIM, A. E. H. *et al.* **Arcabouços de Quitosana - Propriedades Físico-Químicas e Biológicas para o Reparo Ósseo**. Revista Virtual de Química, [S.l.], v. 10, n. 2, abr. 2018.

SAFAR, L. G. **CONTROLE DE QUALIDADE MICROBIOLÓGICO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS NÃO ESTÉREIS**. 2012. 56 f. Monografia (Especialização) - Curso de Curso de Especialização em Microbiologia, Departamento de Microbiologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012.

SANTOS, D S. dos; RODRIGUES, M. M. F. Atividades farmacológicas dos flavonoides: um estudo de revisão. **Estação Científica (Unifap)**, Macapá, v. 7, n. 3, p. 29, 6 nov. 2017. Universidade Federal do Amapá.  
<http://dx.doi.org/10.18468/estcien.2017v7n3.p29-35>.

SANTOS, E. L. dos, *et al.* **Uso de Acaulospora longula maximiza a concentração de flavonoides totais na casca do caule de pau-ferro (*Libidibia ferrea*), em condições de campo**. In: CONGRESSO DE CIÊNCIA DO SOLO. 2015, Petrolina.

SANTOS, H. B. dos. **INFLUÊNCIA DA SAZONALIDADE NOS PERFIS QUALI E QUANTITATIVO DE POLIFENOIS DAS CASCAS E FOLHAS DE *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) L.P. Queiroz (JUCÁ)**. 2016. 86 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmacia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2016.

SANTOS, J. B. dos *et al.* **Avaliação e tratamento de feridas : orientações aos profissionais de saúde**. Porto Alegre: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2011. 44 p.

SANTOS, M. R.; BASSO, C. **ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA E SENSORIAL DE GELATINA À BASE DE QUEFIR**. Disciplinary Scientia, Santa Maria, v. 1, n. 14, p. 93-100, ago. 2012.

SARAIVA, L. C. F. *et al.* **Triagem fitoquímica das folhas de Moringa oleifera**. Boletim Informativo Geum, v. 9, n. 2, p. 12, 2018.

SHARMA, S. *et al.* Collagen-based formulations for wound healing: A literature review. **Life Sciences**, Punjab 144603, n°297, mai. 2022.

SILVA, C. E. S. da. **Compostos bioativos de duas espécies de *Libidibia ferrea*: caracterização e propriedades biológicas**. 2015. 115 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2015.

SILVA, C. H. da. **AVALIAÇÃO DO POTENCIAL BIOTECNOLÓGICO DE COMPOSTOS BIOATIVOS DE *Libidibia ferrea* VAR *ferrea* (MART. EX TUL.) L. P. QUEIROZ E DE *Cratylia mollis* (MART. EX.) BENTH SOBRE *Leishmania* SPP**. 2018. 137 f. Tese (Doutorado) - Curso de Bioquímica, Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2018.

SILVA, J. A. da, *et al.* **Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas**. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, João Pessoa, v. 31, n. 3, p. 125-131, maio 2010.

SILVA, M. V. F. *et al.* **ANÁLISE FITOQUÍMICA, QUANTIFICAÇÃO DE FENÓIS E FLAVONÓIDES TOTAIS E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DO EXTRATO ETANÓLICO DO FRUTO DO JUCÁ - *LIBIDIBIA FÉRREA* (MART. EX TUL.) L. P. QUEIROZ**. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE QUÍMICA, 59, João Pessoa, 2019.

SILVA, P. L. da *et al.* **PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF PHOSPHORYLATED STARCH BLENDS WITH CHITOSAN AND POLYVINYL ALCOHOL**. *Química Nova*, [S.l.], v. 4, n. 39, p. 450-455, mar. 2016. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20160043>.

SILVERTHORN, D. U.. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. Artmed editora, 2010.

SOUZA, G. S. de *et al.* Identificação de metabólitos secundários em extrato hidroetanólico foliar de *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) L.P. Queiroz. **Diversitas Journal**, [S. l.], v. 7, n. 2, 2022. DOI: 10.48017/dj.v7i2.2025. Disponível em: [https://www.diversitasjournal.com.br/diversitas\\_journal/article/view/2025](https://www.diversitasjournal.com.br/diversitas_journal/article/view/2025). Acesso em: 20 jan. 2024.

SZWED, D. N.; SANTOS, V. L. P. DOS. Fatores de crescimento envolvidos na cicatrização de pele. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 1, n. 15, 14 mar. 2017.

VANPUTTE, C. L. *et al.* **Anatomia e Fisiologia de seeley**. 10. ed. [S.l]: Amgh Editora Ltda., 2016. 1233 p.

VENÂNCIO, G. N. *et al.* Herbal mouthwash based on *Libidibia ferrea*: microbiological control, sensory characteristics, sedimentation, pH and density. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 44, n. 2, p. 118–124, mar. 2015.

VERZA, S. G. *et al.* **Avaliação das variáveis analíticas do método de Folin-Ciocalteu para determinação do teor de taninos totais utilizando como modelo o extrato aquoso de folhas de psidium guajava L.** Química Nova, [S.L.], v. 30, n. 4, p. 815-820, ago. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422007000400011>.

WALTER, L. S. **Tratamentos pré-germinativos e crescimento inicial de *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) L. P. Queiroz**. 2017. 43 f. TCC (Graduação em Engenharia Florestal) - Curso de Engenharia Florestal, Departamento de Ciência Florestal, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2017.

YANG, H. *et al.* **2-Step optimization of the extraction and subsequent physical properties of channel catfish (*Ictalurus punctatus*) skin gelatin**. Food Chemistry and Toxicology, v.72, n.4, p.188, 200s7

