

FARMÁCIA E PROMOÇÃO DA SAÚDE 4

IARA LÚCIA TESCAROLLO
(ORGANIZADORA)



Atena
Editora
Ano 2020

FARMÁCIA E PROMOÇÃO DA SAÚDE 4

IARA LÚCIA TESCAROLLO
(ORGANIZADORA)



Atena
Editora
Ano 2020

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação: Natália Sandrini de Azevedo

Edição de Arte: Luiza Batista

Revisão: Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa

Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia

Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá

Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima

Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões

Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros

Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice

Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Luis Ricardo Fernando da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão

Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará

Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste

Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador

Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Fernando José Guedes da Silva Júnior – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto

Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof^a Dr^a Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof^a Dr^a Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof^a Dr^a Andrezza Miguel da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof^a Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Prof^a Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Prof^a Dr^a Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Prof^a Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Prof^a Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Prof^a Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Dr. Fabiano Lemos Pereira – Prefeitura Municipal de Macaé
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof^a Dr^a Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Prof^a Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof^a Ma. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco

Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
 Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
 Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR
 Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
 Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
 Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
 Prof. Me. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
 Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
 Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
 Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
 Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
 Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo
 Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
 Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
 Prof. Me. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
 Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
 Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
 Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
 Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
F233	<p>Farmácia e promoção da saúde 4 [recurso eletrônico] / Organizadora Iara Lúcia Tescarollo. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020.</p> <p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia. ISBN 978-65-5706-141-1 DOI 10.22533/at.ed.411202606</p> <p>1. Atenção à saúde. 2. Farmácia – Pesquisa. I. Tescarollo, Iara Lúcia.</p> <p style="text-align: right;">CDD 615</p>
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

Atena Editora
 Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
 contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

A importância da ciência ao longo dos tempos é indiscutível. Suas inúmeras contribuições têm garantido avanços tecnológicos que favorecem as transformações na relação do homem com o meio em que vive.

Na área farmacêutica não é diferente, grandes descobertas têm possibilitado o controle de epidemias, redução nos índices de mortalidade e aumento da vida média das pessoas. Neste contexto, a situação vivenciada mundialmente nos convida a refletir sobre a relevância do papel da ciência na dinâmica da vida das pessoas e da sociedade como um todo.

A coletânea “Farmácia e Promoção da Saúde” representa um estímulo para que pesquisadores, professores, alunos e profissionais possam contribuir com a ciência de uma forma simples e objetiva. O fio condutor que une o conjunto de textos valoriza a dimensão do conhecimento que emerge das ciências farmacêuticas. Estão reunidas pesquisas de áreas como: tecnologia farmacêutica, farmacotécnica, cosmetologia, farmacognosia, farmacologia, fitoterapia, controle de qualidade, toxicologia, microbiologia, dentre outros assuntos de áreas correlatas.

Mantendo o compromisso de divulgar o conhecimento e valorizar a ciência, a Atena Editora, através dessa publicação, traz um rico material pelo qual será possível atender aos anseios daqueles que buscam ampliar seus estudos nas temáticas aqui abordadas. Boa leitura!

Iara Lúcia Tescarollo

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS À BASE DE COMPLEXO DE INCLUSÃO CONTENDO EFAVIRENZ	
Ilka do Nascimento Gomes Barbosa José Lourenço de Freitas Neto Alinne Élda Gonçalves Alves Tabosa Stéfani Ferreira de Oliveira Victor de Albuquerque Wanderley Sales Williana Tôrres Vilela Aline Silva Ferreira Arisa Dos Santos Ferreira Maria Clara Cavalcante Erhardt Lidiany da Paixão Siqueira Rosali Maria Ferreira da Silva Pedro José Rolim Neto	
DOI 10.22533/at.ed.4112026061	
CAPÍTULO 2	16
ANÁLISE DE COMPRIMIDOS NÃO REVESTIDOS DE DAPIRONA ARMAZENADOS EM DIFERENTES LOCAIS DOMÉSTICOS	
Selma Mendes da Silva Moratore Viviane Gadret Bório Conceição	
DOI 10.22533/at.ed.4112026062	
CAPÍTULO 3	29
UM NOVO MÉTODO PARA QUANTIFICAÇÃO SIMULTÂNEA DE VITAMINAS B ₆ E B ₁₂ POR CLAE	
Luciano Almeida Alves Suélen Ramon da Rosa Patrícia Weimer Josué Guilherme Lisbôa Moura Juliana de Castilhos Rochele Cassanta Rossi	
DOI 10.22533/at.ed.4112026063	
CAPÍTULO 4	41
UTILIZAÇÃO DA TITULOMETRIA NA QUANTIFICAÇÃO DO TEOR DE ACIDEZ DE VINHOS COMERCIALIZADOS NA REGIÃO DE IRECÊ-BA	
Joice Rosa Mendes Tarcísio Rezene Lopes Tainara Nunes Mota Lara Souza Pereira Joseane Damasceno Mota Joseneide Alves Miranda Nadjma Souza Leite Thiago Brito de Almeida	
DOI 10.22533/at.ed.4112026064	
CAPÍTULO 5	51
AVLIAÇÃO DA TOXICIDADE AGUDA E EM NÍVEL CELULAR DE <i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (MALVACEAE)	
Joyce Bezerra Guedes Andreza Larissa do Nascimento Maria Eduarda de Sousa e Silva	

Thais Maria Sousa Andrade
Maria do Socorro Meireles de Deus
Ana Paula Peron
Ana Carolina Landim Pacheco
Márcia Maria Mendes Marques

DOI 10.22533/at.ed.4112026065

CAPÍTULO 6 66

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE, CITOTÓXICIDADE E GENOTÓXICIDADE DE AROMATIZANTES PRESENTES EM MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS

Maria Eduarda de Sousa e Silva
Fabelina Karollyne Silva Dos Santos
Mayra de Sousa Felix de Lima
Thais Maria Sousa Andrade
Maria do Socorro Meireles de Deus
Ana Carolina Landim Pacheco
Ana Paula Peron
Márcia Maria Mendes Marques

DOI 10.22533/at.ed.4112026066

CAPÍTULO 7 81

IDENTIFICAÇÃO DA MICROBIOTA FÚNGICA EM AMOSTRAS DE ARROZ (*Oryza sativa* L.) COMERCIALIZADAS EM MERCADOS PÚBLICOS DA CIDADE DE JOÃO PESSOA-PB

Gleice Rayanne da Silva
Eurípedes Targino Linhares Neto
Eloíza Helena Campana
Aníbal de Freitas Santos Júnior
Hélio Vitoriano Nobre Júnior
Bruno Coelho Cavalcanti
Hemerson Iury Ferreira Magalhães

DOI 10.22533/at.ed.4112026067

CAPÍTULO 8 92

CONTROLE DE QUALIDADE DAS CASCAS DE AROEIRA COMERCIALIZADAS NO MERCADO CENTRAL DE SÃO LUÍS-MARANHÃO

Anáyra Almeida Machado Santos
Nágila Caroline Fialho Sousa
Fernanda Karolinne Melo Fernandes
Fernanda de Oliveira Holanda
Sabrina Louhanne Corrêa Melo
Caio de Souza Carvalho
Denize Rodrigues de Carvalho
Vivian Beatriz Penha da Cunha
Laoane Freitas Gonzaga
Mizael Calácio Araújo
João Francisco Silva Rodrigues
Saulo José Figueiredo Mendes

DOI 10.22533/at.ed.4112026068

CAPÍTULO 9 103

DELINEAMENTO DE DERMOCOSMÉTICOS PARA ACNE COM ÓLEOS ESSENCIAIS DE MELALEUCA E CRAVO-DA-ÍNDIA

Lucas Henrique Nascimento Souza
Emily Jhayane Silva
Iara Lúcia Tescarollo

DOI 10.22533/at.ed.4112026069

CAPÍTULO 10 118

DESENVOLVIMENTO E ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DE PIRULITO E GELEIA DE BIOTINA

Bruna Aparecida dos Santos Marubayashi
Bruna Carolina Saraiva dos Santos
Nathália Larissa Cordeiro dos Santos
Aline Cristina Membribes Garcia
Juliana Agostinho Lopes Barbosa

DOI 10.22533/at.ed.41120260610

CAPÍTULO 11 131

DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE GEL FITOCOSMÉTICO CONTENDO ÓLEO ESSENCIAL DE MANJERICÃO (*Ocimum basilicum* L.)

Flavia Scigliano Dabbur
Elinaldo Marcelino dos Santos Júnior
Rewerton Nayan de Oliveira Silva
Josefa Renalva de Macêdo Costa

DOI 10.22533/at.ed.41120260611

CAPÍTULO 12 144

ANÁLISE SENSORIAL DE DERMOCOSMÉTICOS PARA ACNE COM ÓLEOS ESSENCIAIS DE MELALEUCA E CRAVO-DA-ÍNDIA

Lucas Henrique Nascimento Souza
Emily Jhayane Silva
Iara Lúcia Tescarollo

DOI 10.22533/at.ed.41120260612

CAPÍTULO 13 153

ANÁLISE SENSORIAL E VIABILIDADE DA GELEIA E PIRULITO DE BIOTINA

Bruna Aparecida dos Santos Marubayashi
Bruna Carolina Saraiva dos Santos
Nathália Larissa Cordeiro dos Santos
Aline Cristina Membribes Garcia
Juliana Agostinho Lopes Barbosa

DOI 10.22533/at.ed.41120260613

CAPÍTULO 14 160

ISOLAMENTO DE MOLÉCULAS BIOATIVAS ORIUNDAS DE ESPÉCIES DE PIPER DA PARAÍBA ESTUDO FITOQUÍMICO DE *PIPER MOLLICOMUM* KUNTH (PIPERACEAE)

Fernando Ferreira Leite
Bárbara Viviana de Oliveira Santos
Maria de Fátima Vanderlei de Souza
Maria de Fátima Agra
Hilzeth de Luna Freire Pessôa

DOI 10.22533/at.ed.41120260614

CAPÍTULO 15 171

BIODIVERSIDADE DA FLORA E O POTENCIAL PRODUTIVO DE PRÓPOLIS NO OESTE DE SANTA CATARINA

Cleidiane Vedoy Ferraz
Juciéli Chiamulera das Chagas
Elisangela Bini Dorigon

DOI 10.22533/at.ed.41120260615

CAPÍTULO 16	179
INSIGHTS SOBRE OS POTENCIAIS BENEFÍCIOS DOS COMPOSTOS BIOATIVOS DE <i>Fragaria ananassa</i>	
Josué Guilherme Lisbôa Moura Patricia Soeiro Pretoski Caroline Nascimento Bez Patrícia Weimer Taís da Silva Garcia Rochele Cassanta Rossi Letícia Lenz Sfair	
DOI 10.22533/at.ed.41120260616	
CAPÍTULO 17	191
INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS DA <i>AMBURANA CEARENSIS</i> (ALLEM.) A. C. SMITH: UMA REVISÃO	
Jéssica Bento Szepainski Sílvia Maria Ribeiro Dias Huderson Macedo de Sousa Geise Raquel Sousa Pinto Camila Vitória Pinto Teixeira Jovelina Rodrigues dos Santos Arrais Neta Maurício Almeida Cunha Camila Roberta Oliveira da Silva Luís Gustavo Ribeiro da Luz Brendon Mendonça Pinheiro Margareth Santos Costa Penha Georgette Carnib de Sousa	
DOI 10.22533/at.ed.41120260617	
SOBRE A ORGANIZADORA	203
ÍNDICE REMISSIVO	204

DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS À BASE DE COMPLEXO DE INCLUSÃO CONTENDO EFAVIRENZ

Data de aceite: 05/06/2020

Ilka do Nascimento Gomes Barbosa

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco.

José Lourenço de Freitas Neto

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco.

Alinne Élide Gonçalves Alves Tabosa

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco.

Stéfani Ferreira de Oliveira

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco.

Victor de Albuquerque Wanderley Sales

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco.

Williana Tôres Vilela

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco.

Aline Silva Ferreira

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco.

Arisa Dos Santos Ferreira

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco.

Maria Clara Cavalcante Erhardt

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco.

Lidiany da Paixão Siqueira

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco.

Rosali Maria Ferreira da Silva

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco.

Pedro José Rolim Neto

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco.

RESUMO: O vírus HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) afeta o sistema imune do hospedeiro levando a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. Cerca de 37,9 milhões no mundo vivem com HIV, onde aproximadamente 24,5 milhões tem acesso à terapia antirretroviral. O efavirenz é um dos fármacos disponíveis para o tratamento, porém possui baixa solubilidade aquosa. Isso acaba prejudicando a absorção,

tornado o fármaco menos biodisponível. Para minimizar essa limitação, a associação do efavirenz com beta-ciclodextrina possibilita incrementar a solubilidade, aumentando a eficácia clínica. A incorporação de um sistema binário em comprimidos orodispersíveis (COD) se transforma em uma alternativa terapêutica. A principal característica de um COD é a sua desintegração na cavidade oral em menos de 45 segundos, não necessitando a utilização de líquidos. O sistema binário foi obtido por coevaporação e caracterizado quanto a solubilidade, Calorimetria Exploratória Diferencial e Difratoimetria de Raios-X, que sugeriram a formação de complexo de inclusão, com um aumento de 118% na solubilidade, diminuição da intensidade energética e perda parcial da cristalinidade do efavirenz. Foi realizado planejamento quali-quantitativo de excipientes para as formulações. Os controles de qualidade dos lotes foram feitos conforme a Farmacopeias Brasileira e Americana. O lote que apresentou menor tempo de desintegração, com boa friabilidade e dureza foi o LB2. Além disso, um aumento significativo da velocidade de dissolução do efavirenz, tendo dissolvido mais de 83% o teor do fármaco em menos de 15 minutos. Com isso, os COD se tornam uma alternativa para o tratamento da SIDA, além de possuir uma fácil administração melhorando a adesão ao tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Efavirenz; Ciclodextrina; Comprimido orodispersível.

DEVELOPMENT OF TABLETS BASED ON INCLUSION COMPLEX CONTAINING EFAVIRENZ

ABSTRACT: The HIV (Human immunodeficiency virus) affects the host's immune system leading to Acquired Immunodeficiency Syndrome. About 37.9 million worldwide are living with HIV, where approximately 24.5 million have access to antiretroviral therapy. Efavirenz is one of the drugs available for treatment, however it has low aqueous solubility. This ends up impairing absorption, making the drug less bioavailable. To minimize this limitation, the combination of efavirenz with beta-cyclodextrin makes it possible to increase solubility, increasing clinical efficacy. The incorporation of a binary system in orodispersible tablets (COD) becomes a therapeutic alternative. The main characteristic of a COD is that it disintegrates in the oral cavity in less than 45 seconds, not requiring the use of liquids. The binary system was obtained by coevaporation and characterized in terms of solubility, differential scanning calorimetry and X-ray diffraction, which suggested the formation of an inclusion complex, with an increase of 118% in solubility, decreased energy intensity and partial loss of efavirenz crystallinity. Qualitative planning of excipients was carried out for the formulations. The batch quality controls were carried out in accordance with the Brazilian and American Pharmacopoeia. The batch with the shortest disintegration time, with good friability and hardness was LB2. In addition, a significant increase in the speed of dissolution of efavirenz, having dissolved more than 83% of the drug content in less than 15 minutes. Thus, CODs become an alternative for the treatment of AIDS, in addition to having an easy administration improving treatment adherence.

KEYWORDS: Efavirenz; Cyclodextrin; Orodispersible tablets.

1 | INTRODUÇÃO

O vírus HIV (*Human immunodeficiency virus*) é um retrovírus pertencente à subfamília *Lentivirinae*. Suas consequências clínicas devem-se à sua capacidade de desarmar o sistema imune do hospedeiro, afetando e destruindo células específicas do sistema imunológico, conhecidas como células CD4+. Com isso, o organismo fica susceptível a infecções oportunistas, levando à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA, em inglês AIDS) (LAURENCE, 2012; BRASIL, 2015).

Segundo estimativas feitas pelo UNAIDS, um Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS, com base nos dados fornecidos em 2019, cerca de 770.000 pessoas morrem devido às causas relacionadas à SIDA. O número de pessoas vivendo com HIV são de 37,9 milhões no mundo, destas 1,7 milhão são de crianças menores de 15 anos. Aproximadamente 24,5 milhões de pessoas com HIV tem acesso à terapia antirretroviral (UNAIDS, 2019).

A introdução da terapia antirretroviral combinada com outras drogas, que se deu a partir da década de 90, influenciou na redução da taxa de mortalidade e morbidade de pacientes infectadas pelo HIV. Isso se deve ao complexo esquema terapêutico existente, assegurando crescimento e desenvolvimento adequado, além preservar, melhorar ou reconstituir o funcionamento do sistema imunológico, reduzindo a ocorrência de infecções oportunistas (BRASIL, 2014; SANTOS, 2016).

Nesse sentido, a ampliação do acesso ao tratamento do HIV é essencial para pôr fim à epidemia. Estudos demonstram a eficácia da terapia antirretroviral na prevenção de novas infecções. Isso se deve ao seu duplo benefício: salvar a vida de pessoas que vivem com HIV e restringir a propagação do vírus, no qual a farmacoterapia é um dos pilares de uma resposta eficaz (KARIM, 2011; COSTA et al., 2018).

O arsenal terapêutico antirretroviral é composto atualmente por 23 fármacos licenciados pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para uso clínico. Dentre os diversos fármacos disponíveis para terapia anti-HIV, temos o Efavirenz (EFZ), que é um inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeos (ITRNN), como terapia de primeira linha em associação com dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs), que são a zidovudina e a lamivudina (BASTOS et al., 2016; CAVALCANTE et al., 2017).

De acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), o EFZ é um fármaco classe II (baixa solubilidade e permeabilidade elevada), que apresenta uma baixa absorção gastrointestinal, devido a sua solubilidade inadequada nos fluidos gastrointestinais, e uma alta permeabilidade. Além disso, a biodisponibilidade oral do fármaco é entre 40% e 45% (FANDARUFF et al., 2015; MARQUES et al., 2017).

Dessa forma, uma das maneiras de minimizar estas limitações físico-químicas apresentadas pelo EFZ é a complexação com ciclodextrinas (CD). As CD são oligossacáridos cíclicos formados por moléculas de D-glicose. Possuem um interior hidrófobo, o qual pode acomodar fármacos lipofílicos, e exterior hidrofílico, promovendo uma maior interação com o meio aquoso uma vez que possui hidroxilas livres. Esse arranjo estrutural possibilita a utilização de substâncias para a formação de complexo de inclusão (UEKAMA, 2004; VIEIRA et al., 2015).

A associação de beta-ciclodextrina (β CD) com o EFZ, um fármaco de baixa solubilidade, permite incrementar a solubilidade do fármaco e, conseqüentemente, aumentar a eficácia clínica do medicamento (VIEIRA et al., 2015).

Recentes resultados mostram a eficácia do uso em crianças do efavirenz em associação com um ou dois ITRN. Com isso, formulações à base de EFZ estão sendo propostas como alternativa para o tratamento de pacientes pediátricos (LARRU et al., 2014). Assim, será obtido sistema binário de EFZ com ciclodextrina e posteriormente incorporação em comprimidos orodispersíveis (COD).

COD é uma forma farmacêutica sólida que tem rápida desintegração na cavidade oral sem necessidade de administração concomitante com água. Possui fácil administração em pacientes pediátricos e é preferível devido à fácil deglutição, melhorando a adesão ao tratamento. Estudos mostram que COD aumentam a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis, uma vez que tem desintegração rápida acelerando a disponibilidade do fármaco no sítio de ação (SLAVKOVA E BREITKREUTZ, 2015).

2 | METODOLOGIA

2.1 Obtenção da mistura física (MF)

O efavirenz (EFZ) e a beta-ciclodextrina (β CD) foram pesadas em quantidades estequiométricas de 1:1 (mol:mol) e homogeneizados em almofariz de porcelana com o auxílio de um pistilo, através do método de diluição geométrica. Posteriormente, uniformizou-se o material em tamis com abertura de 250 μ m.

2.2 Obtenção de sistemas binários por co-evaporação (COE)

Quantidades estequiométricas de 1:1 (mol:mol) do EFZ e β CD foram pesadas e solubilizadas em solução hidroalcoólica 1:1 (v/v) separadamente sob agitação mecânica. Após completa solubilização dos compostos, as soluções foram vertidas e deixadas em agitação oscilante por 24 horas, antes de serem submetidas à evaporação sob pressão reduzida (-800 ± 20 mbar) a uma temperatura de $50 \pm 5^\circ\text{C}$ em rotaevaporador. Após a evaporação dos solventes, o material foi colocado em estufa com circulação de ar à 60°C por 3h. Já seco, uniformizou-se o material em tamis com abertura de 250 μ m.

2.3 Caracterização

2.3.1 Ensaio de solubilidade

A solubilidade foi determinada adicionando excesso de EFZ e dos complexos de inclusão em 10 mL de água em tubos de ensaio com tampa de borracha e mantidos sob agitação com movimentos recíprocos por 48 horas, com velocidade de 150 rpm e temperatura de 37 °C em banho-maria. Após o período de agitação, as amostras foram diluídas na proporção de 1:10 e quantificadas através do espectrofotômetro-UV-vis no comprimento de onda de 247 nm.

2.3.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas de DSC foram obtidos em calorímetro com atmosfera de nitrogênio com um fluxo de 50 mL.min⁻¹ e razão de aquecimento de 10°C.min⁻¹, numa faixa de temperatura de 20°C a 350°C. O material foi colocado em porta-amostra de alumínio hermeticamente fechadas com massa de 2 mg ± 0,2.

2.3.3 Difractometria de Raio- X (DRX)

Os padrões de DRX foram obtidos no difratômetro equipado com ânodo de cobre. As amostras foram analisadas no intervalo de ângulo de 3-50° a uma velocidade de digitalização de 0,02° por segundo e preparadas em suportes de vidro com uma fina camada de amostra.

2.4 Planejamento qualitativo da formulação

O planejamento das formulações teve como referência o Handbook de excipientes para a escolha das melhores proporções de adjuvantes farmacêuticos. Foram desenvolvidos três lotes de bancadas com comprimidos orodispersíveis (COD) contendo 50mg de efavirenz, no qual se variou a proporção de desintegrantes, conforme tabela 1.

O sistema binário, o desintegrante e o manitol foram pesados e adequadamente misturados em conjunto em um misturador em “V” de bancada. Posteriormente, o estearato de magnésio e o talco foram pesados, adicionados à mistura e homogeneizado por mais 10 minutos. O pó foi comprimido numa compressora rotativa, utilizando uma punção bicôncava circular.

Formulação	Lote A	Lote B	Lote C
Sistema multicomponente	45, 95%	45, 95%	45, 95%
Celulose microcristalina	17,05%	17,05%	17,05%
Manitol	22%	22%	22%
Croscarmelose	10%	-----	-----
Crospovidona	-----	10%	-----
Glicolato de amido sódico	-----	-----	10%
Estearato de magnésio	3%	3%	3%
Talco	2%	2%	2%
	100%	100%	100%

Tabela 1: Excipientes para obtenção de lotes de comprimidos orodispersíveis.

2.5 Planejamento quantitativo

Após a escolha do melhor desintegrante, a partir do planejamento qualitativo, as formulações foram desenvolvidas compostas por diferentes concentrações de desintegrantes (10% e 15%) e de manitol (12%, 13% e 14%). As diferentes proporções do superdesintegrante foram destinadas a avaliar a eficácia da desintegração no comprimido orodispersível (COD). O percentual do sistema binário, estearato de magnésio e talco da formulação foram mantidos constante em todos dos lotes desenvolvidos, já a proporção de celulose microcristalina foi a quantidade suficiente para 100 % da formulação, conforme Tabela 2.

Formulação	Lote de Bancada (LB) 1	Lote de Bancada (LB) 2	Lote de Bancada (LB) 3
Sistema multicomponente	231,5 mg	231,5 mg	231,5 mg
Celulose microcristalina	133,5 mg	143,5 mg	113,5 mg
Manitol	70 mg	60 mg	65 mg
Crospovidona	50 mg	50 mg	75 mg
Estearato de magnésio	10 mg	10 mg	10 mg
Talco	5 mg	5 mg	5 mg

Tabela 2: Formulação para obtenção de comprimidos orodispersíveis

2.6 Controle de qualidade

Os controles de qualidade físico-químicos dos lotes de bancadas desenvolvidos foram realizados de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição e Farmacopeia Americana 37th edição.

2.6.1 Peso médio

Foram pesados 20 comprimidos orodispersíveis individualmente em uma balança analítica e determinou o peso médio de cada lote. Pode-se tolerar não mais que 2 das 20 unidades pesadas fora dos limites de variação ($\pm 5,0\%$ para comprimidos com 250 mg ou mais) e nenhuma unidade pode ter o dobro dos valores da faixa de variação (BRASIL, 2010).

2.6.2 Dureza

Foram colocados 10 comprimidos no durômetro, individualmente, retirando qualquer resíduo superficial. Ao fim do teste, foi calculada a dureza média de cada lote (BRASIL, 2010).

2.6.3 Friabilidade

Foram pesados 20 comprimidos de cada lote e colocados no friabilômetro a 100 rotações. Ao fim, foram removidos os resíduos superficiais e pesados novamente. Aplicaram-se os valores na fórmula: $Friabilidade = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$, em que P_i = peso inicial e P_f = peso final. A variação de peso não podia ultrapassar 1,5% de perda (BRASIL, 2010).

2.6.4 Desintegração

Foram analisados 6 comprimidos de cada lote em meio aquoso, a 37°C. Cada comprimido foi colocado em um dos tubos da cesta do aparelho. Observou-se o tempo em que o último comprimido se desintegra (USP, 2014).

2.6.5. Dissolução

O ensaio de dissolução ocorreu a uma velocidade de 100 rpm, com aparato 2 (pá), em uma temperatura de 37°C $\pm 0,5$. Utilizaram-se 900 mL de lauril sulfato de sódio a 1% como meio de dissolução. O tempo de duração foi de 60 minutos e era retirado uma alíquota de 3 mL nos tempos de 5, 15, 30, 45 e 60 minutos após o início do teste. Após cada coleta, era feita a reposição do meio de cada cuba. De cada alíquota, era retirado 1 mL, e diluída com o meio de dissolução em balão volumétrico de 10 mL. Em seguida, analisadas em espectrofotômetro no comprimento de onda de 247nm.

2.6.6 Teor

Para quantificação do efavirenz na formulação, foram pesados e pulverizados 20 comprimidos. Transferiu-se a quantidade equivalente a 0.0125g de efavirenz para balão

volumétrico de 100 mL e adicionaram-se 70 mL de etanol absoluto. Deixou-se em ultrassom por 5 minutos, e completou-se o volume. A solução padrão foi nas mesmas condições, e as absorbâncias das soluções foram medidas a 247nm, utilizando etanol absoluto para ajuste do zero (BRASIL, 2010).

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Ensaio de solubilidade

De acordo com os resultados do ensaio de solubilidade aquosa, representados na figura 1, foi possível verificar o efeito positivo das β CD no que tange ao incremento de solubilidade do fármaco, tanto na forma de mistura física, quanto na forma supostamente complexada. Pode-se observar um incremento de solubilidade de 50% na mistura física e de 118% na obtenção por coevaporação em relação ao EFZ isolado.

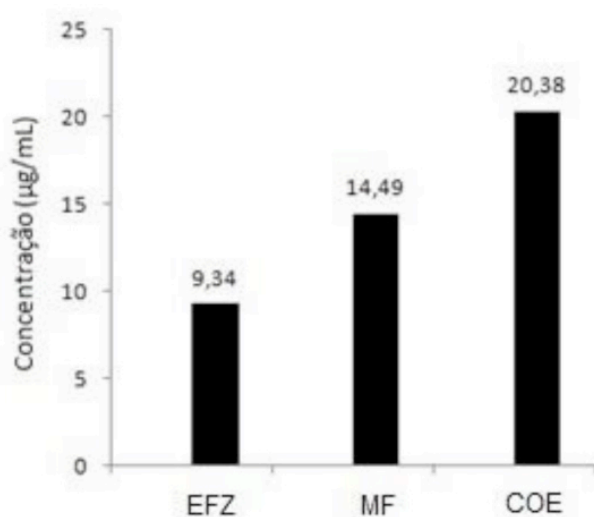


Figura 1: Solubilidade em água (µg/mL) do efavirenz (EFZ), mistura física (MF) e sistema binário por coevaporação (COE).

O aumento da solubilidade do efavirenz pode ter sido promovido pela complexação com a β CD. Isso ocorre devido à presença de hidroxilas livres na parte externa da ciclodextrina, conferindo a essas moléculas, um caráter hidrofílico, permitindo a dissolução em meio aquoso de compostos de baixa solubilidade (MELO et al.; 2013).

3.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A curva DSC (figura 2) obtida para o EFZ apresenta um pico endotérmico em aproximadamente 139,1°C correspondente ao ponto de fusão do fármaco. Esse pico é seguido por outro endotérmico em aproximadamente 186°C, que está associado à termod decomposição do fármaco. O resultado sugere que o EFZ se encontra na forma

cristalina mais termodinamicamente estável, forma I, com faixa de fusão foi de 138° - 140°C (RADESCA et al., 1999).

A curva DSC da β CD apresenta fenômenos endotérmicos alargados em torno de 100°C e 300°C, referentes à perda de água da cavidade da ciclodextrina e termodecomposição do composto, respectivamente. Estes dados estão de acordo com os relatados na literatura (WANG, 2014).

O perfil térmico da mistura física apresenta um somatório dos eventos encontrados nos termogramas dos compostos isolados, com um pico de fusão do EFZ bem definido e picos referentes aos fenômenos de desidratação e decomposição da β CD, sugerindo que não há formação de complexos de inclusão estáveis nestes sistemas binários, uma vez que o fármaco manteve a sua cristalinidade original.

Os eventos encontrados nos termogramas do sistema binário obtido por co- evaporação, observa-se uma expressiva diminuição da intensidade energética desprendida no processo de fusão do efavirenz. Essa mudança pode indicar a existência de fortes interações intermoleculares, envolvendo o efavirenz e a β CD, sugerindo uma redução do estado cristalino do EFZ, com possível formação do complexo de inclusão. Isso pode ser confirmado com o estudo de solubilidade, onde se observa um aumento significativo na solubilidade do fármaco, quando comparado com o fármaco isolado.

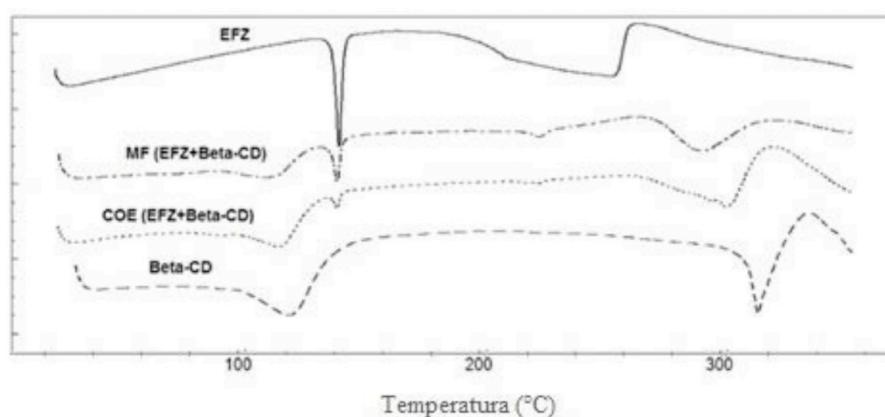


Figura 2: Curvas DSC para o efavirenz (EFZ), beta- ciclodextrina (β CD), mistura física (MF) e sistema binário por co- evaporação (COE).

3.3 Difractometria de Raios- X (DRX)

A formação de complexos de inclusão no estado sólido está frequentemente associada ao aumento do grau de amorfização das substâncias envolvidas. Nos difratogramas (figura 3), puderam ser observadas diferenças significativas nas posições e intensidades dos principais picos dos compostos, com possibilidade de desaparecimento ou diminuição da intensidade de alguns dos picos característicos (RIBEIRO et al., 2003; CORDEIRO et al., 2017).

O perfil difratográfico do EFZ põe em evidência o seu caráter cristalino, apresentando uma série de picos de difração de elevada intensidade e definição com pico principal de 6.16° (2θ) e picos secundários em 14.34° , 17.08° , 20.3° , 21.36° e 25.06° (2θ). O difratograma da β CD revelou também o seu caráter cristalino, com picos de difração mais importantes em 7.31° , 10.39° , 12.39° , 14.59° , 17.91° , 21.84° e 22.84° (2θ) (VIEIRA et al., 2015).

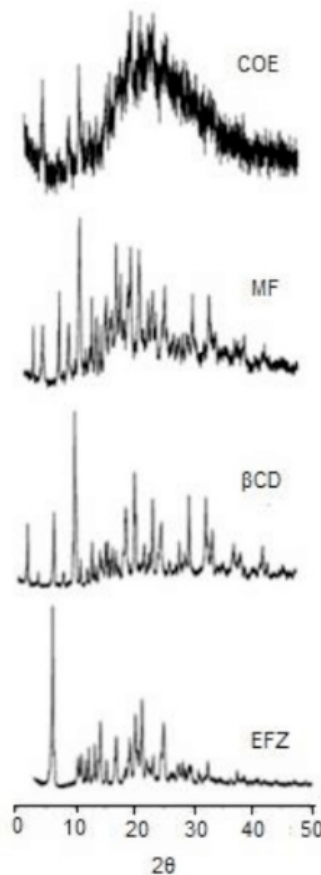


Figura 3: Difratograma de Raios-X do efavirenz (EFZ), beta-ciclodextrina (β CD), mistura física (MF) e sistemas binários obtidos por co-evaporação (COE).

A comparação dos perfis de difração dos componentes isolados com suas misturas físicas demonstrou que não ocorreu a formação de uma nova estrutura, sendo indicada pela sobreposição dos difratogramas.

O sistema binário obtido por co-evaporação apresentou padrões de difração muito semelhante ao da mistura física. As intensidades do pico principal do efavirenz foram significativamente diminuídas, sugerindo uma perda parcial da cristalinidade do fármaco influenciada pelo processo de obtenção dos complexos. Isso implica em um aumento do grau de amorfização do sistema, levando a uma maior solubilidade do fármaco.

Para fármacos cristalinos e com pouca solubilidade aquosa, a formação do complexo estabiliza o fármaco na fase amorfa, sendo que o alto estado energético da fase amorfa geralmente leva a um aumento significativo da solubilidade e, conseqüentemente, aumenta a biodisponibilidade do fármaco. Dessa forma, os resultados obtidos na DRX evidenciam

a formação do complexo (KAUSHAL, 2004).

3.4 Planejamento qualitativo e qualitativo

De acordo com os resultados obtidos no teste de desintegração, pode-se selecionar o melhor superdesintegrante com base no menor tempo de desintegração. Sendo assim, a crospovidona foi a selecionada devido a desintegrar o comprimido em 22s, o menor tempo entre os outros desintegrantes, e atender as especificações da Farmacopeia Americana (USP, 2014) para comprimidos orodispersíveis.

Tipo de desintegrante	Tempo de desintegração
Lote A- Croscarmelose	1 minuto e 40 segundos
Lote B- Crospovidona	22 segundos
Lote C- Glicolato de amido sódico	50 segundos

Tabela 3: Tempo de desintegração dos lotes utilizando superdesintegrantes diferentes.

Durante o processo de compressão, o controle da força de compressão (FC) mostrou-se a etapa mais crítica do processo. Isso porque, caso aumentasse a FC os COD obteriam bons resultados de dureza e friabilidade, no entanto, reprovavam no teste de desintegração. De forma contrária, com a redução da FC, os COD eram aprovados no teste de desintegração, mas reprovavam na friabilidade. Essas dificuldades foram superadas com variações na proporção de manitol e crospovidona, até a obtenção da formulação ideal.

3.5 Controle qualidade

Os resultados das análises do controle de qualidade, aplicado ao produto desenvolvido, seguiram as recomendações gerais da Farmacopeia Brasileira 5ª edição e Farmacopéia Americana 37ª edição, conforme a tabela 4.

Parâmetros	Especificações	LB1	LB2	LB3
Peso Médio (mg) ^a	500 mg ± 5%	520,50	502,40	507,50
Dureza (N) ^a	Informativo	3,85	2,52	3,05
Friabilidade (%) ^a	< 1,5%	0,37	0,43	Reprovado
Desintegração (s) ^b	< 45	36	15	22
Teor (%) ^a	90-110	98,70	99,50	96,00

Tabela 4: Controle físico-químico dos comprimidos orodispersíveis desenvolvidos

^a Especificações de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição.

^b Especificações de acordo com a Farmacopeia Americana (USP) 37ª edição.

No que se refere ao peso médio, todos os lotes estão dentro das especificações. No entanto, observa-se que o lote LB1 encontra-se com uma variação de peso maior que os outros lotes desenvolvidos. Sugere-se que seja devido à maior proporção de manitol, que possui um fluxo pobre prejudicando a manipulação

Em relação aos testes de resistência mecânica, dureza e friabilidade, pode-se observar que o lote LB3 foi reprovado na friabilidade, tendo em vista que um comprimido se partiu ao meio. Isso pode ter acontecido devido à redução no percentual de celulose microcristalina, que é capaz de melhorar a compressibilidade de comprimidos reduzindo a perda de massa (DOELKER, 1993; ZANG et al., 2003).

A desintegração é um dos parâmetros mais críticos no desenvolvimento de comprimidos orodispersíveis, tendo em vista que o comprimido deve se desintegrar em até 45s. Os resultados dos tempos de desintegração demonstram que todos os comprimidos atenderam as especificações da Farmacopeia Americana.

O teor de efavirenz calculado determinou que todos os lotes estão dentro das especificações preconizadas pelo compêndio oficial. As análises foram realizadas segundo a equação da reta obtida ($y = 0,1026x + 0,0014$) com coeficiente de correlação linear = 0,9994 (BRASIL, 2014).

3.5.1 Dissolução

A figura 4 mostra o perfil de dissolução da formulação LB2, o lote com o melhor resultado no controle de qualidade. Observa-se o aumento significativo da velocidade de dissolução do efavirenz, que pode ser atribuído à formulação orodispersível, ao sistema EFZ: β CD, à diminuição da tensão superficial devido às propriedades molhantes da β -ciclodextrina e a redução da cristalinidade do composto, obtido pela técnica de coevaporação.

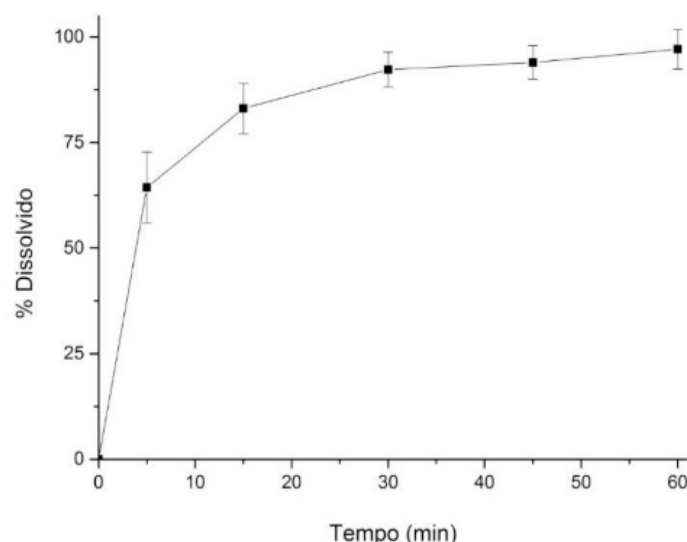


Figura 4: Perfil de dissolução do comprimido orodispersível (COD).

Em menos de 15 minutos, o teor de fármaco dissolvido alcançou mais de 83%, podendo esta formulação ser considerada de liberação “flash” (instantânea) para fármacos de alta solubilidade em água, que foi incrementada pela obtenção do sistema binário.

4 | CONCLUSÃO

Através dos estudos de caracterização, pode-se sugerir a formação de um complexo de inclusão com O efavirenz e a beta-ciclodextrina, no qual apresentou um incremento na solubilidade de 118% em relação ao efavirenz sozinho. Em relação ao comprimido orodispersível, pode-se concluir que o lote que apresentou menor tempo de desintegração, com boa friabilidade e dureza foi o LB2. Essa forma farmacêutica é uma boa alternativa na terapia antirretroviral na qual proporcionará várias vantagens aos pacientes, principalmente os pediátricos, à medida que a forma farmacêutica desintegra-se rapidamente na boca (< 45 s), e não necessita de água para administração, o que melhora a adesão do paciente ao tratamento.

REFERÊNCIAS

BASTOS, M. M. et al. Efavirenz a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor of first generation: Approaches based on its medicinal chemistry. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 108, p. 455-465, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/ Aids. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes**. Brasília, 2014. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/55939/19_06_2015_protocolo_pediatico_pdf_25296.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Cuidado integral as pessoas que vivem com HIV pela atenção básica**, manual para equipe multiprofissional Brasília, DF, 2015.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira 5ª. ed.**, v. 1: Métodos Gerais, 545 p., 2010.

CAVALCANTE, G. I. T. et al. HIV antiretroviral drug Efavirenz induces anxiety-like and depression-like behavior in rats: evaluation of neurotransmitter alterations in the striatum. **European Journal of Pharmacology**, v. 799, p. 7-15, 2017.

COSTA, J. O. et al. Efetividade da terapia antirretroviral na era de medicamentos em dose fixa combinada. **Revista de Saúde Pública**, v. 52, n. 87, p. 1-13, 2018.

CHIAPPETTA, D.A.; ALVAREZ-LORENZO, C.; REY-RICO, A.; TABOADA, P. CONCHEIRO, A. Sosnik, N-alkylation of poloxamines modulates micellar assembly and encapsulation and release of the antiretroviral efavirenz. **European Journal Pharmaceutical Biopharmacy**, v. 76, p. 24–37, 2010.

CORDEIRO, M. S. F.; DA SILVA, C. M. B.; VIEIRA, A. C. Q.; NADVORNY, D.; NUNES, L. C.; DA SILVA-FILHO, E. C.; ROLIM-NETO, P. J.; VEIGA, F. B.; RIBEIRO, A. J.; DE LA ROCA SOARES, MÔNICA F.;

- SOARES-SOBRINHO, J. L. Biopolymers and pilocarpine interaction study for use in drug delivery systems (DDS). **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 127, p. 1777-1785, 2017.
- DOELKER, E. Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products. **Drug Development and Industrial Pharmacy** v. 19, p. 2399-2471, 1993.
- FANDARUFF, C. et al. Correlation between microstructure and bioequivalence in Anti-HIV Drug Efavirenz. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 91, p. 52-58, 2015.
- KARIM, S.A.S.; KARIM, Q.A. Antiretroviral prophylaxis: a defining moment in hiv control. **LANCET**, v. 378, p. E23–E25, 2011.
- KAUSHAL, A.M. et al. Amorphous drug delivery system: molecular aspects, design and performance. **Critical Reviews Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 21, p. 133-193, 2004.
- LARRU, B.; EBY, J.; LOWENTHAL, E.D. Antiretroviral treatment in HIV-1 infected pediatric patients: focus on efavirenz. **Pediatric Health, medicine and therapeutics**, v. 5, p. 29-42, 2014.
- LAURENCE, L. B. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 12ª edição, Porto Alegre: Artmed, 2012. 2112 p.
- MARQUES, M. M. et al. New solid forms of efavirenz: Synthesis, vibrational spectroscopy and quantum chemical calculations. **Journal of Molecular Structure**, v. 1137, p. 476-484, 2017.
- MELO, P. N.; BARBOSA, E. G.; CALAND, L. B.; CARPEGIANNI, H.; GARNERO, C.; LONGHI, M.; FERNANDES-PEDROSA, M. F.; SILVA-JÚNIOR, A. A. Host–guest interactions between benzimidazole and beta-cyclodextrin in multicomponent complex systems involving hydrophilic polymers and triethanolamine in aqueous solution. **J. Mol. Liq.**; v.186, p. 147–156, 2013.
- RADESCA, L. A.; MAURIN, M. B.; RABEL, S. R.; MOORE, J. R. Crystalline efavirenz. **WO1999064405**. 1999. Disponível em: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?jsessionid=EF85801FF8F061E62AE3AD1550A7B9E4.nCgfq%3DICF_M%3A%22C07D%22%26fq%3DDP%3A1999&sortOption=Pub+Date+Desc&maxRec=1571>. Acesso em: 20 mar. 2020.
- RIBEIRO, L., LOFTSSON, T., FERREIRA, D.; VEIGA, F.. Investigation and Physicochemical Characterization of Vinpocetine-Sulfobutyl ether b-cyclodextrin binary and ternary complexes. **Chemical Pharmaceutical Bulletin**, v.51, n.8, p.914-922. 2003.
- SANTOS, E. I. et al. Evidências científicas brasileiras sobre adesão à terapia antirretroviral por pessoas que vivem com HIV/AIDS. **Revista Eletrônica Gestão & Saúde**, v. 7, n. 1, p. 454-470, 2016.
- SLAVKOVA, M.; BRITKREUTZ, J. Orodispersible drug formulations for children and elderly. **European Journal Pharmaceutical Science**, v. 75, p. 2-9, 2015.
- UEKAMA, K. Design and evolution of cyclodextrin-based drug formulation. **Chempharm Bull**, v. 52, n. 8, p. 900-915, 2004.
- UNAIDS. **Estatísticas globais sobre HIV 2019**. 2019. Disponível em: <https://unaids.org.br/estatisticas/?gclid=Cj0KCQjwmdzzBRC7ARIsANdqRRISyJj3WlbfIynQd-qOG1zKnqcubx8H3AJ-K4ygrIbK_EcjfwkeuKlaAsUGEALw_wcB>. Acesso em: 20 mar. 2020.
- USP. **United States Pharmacopeia 37th edição**. 2014.
- VIEIRA, A. C. C.; FONTES, D. A. F.; CHAVES, L. L.; ALVES, L. D. S.; FREITAS NETO, J. L.; SOARES, M. F. R.; SOARES SOBRINHO, J. L.; ROLIM, L. A.; ROLIM-NETO, P. J. Multicomponent systems with cyclodextrins

and hydrophilic polymers for the delivery of Efavirenz. **Carbohydrate Polymers**, v. 130, p. 133-140, 2015.

WANG, X.; LUO, Z.; XIAO, Z. Preparation, characterization, and thermal stability of b-cyclodextrin soybean lecithin inclusion complex. **Carbohydrate Polymers**, v. 101, p. 1027- 1032, 2014.

ZHANG, Y.; LAW, Y.; CHAKRABARTIL, S. Physical Properties and Compact Analysis of Commonly used Direct Compression Binders. *AAPS Pharmaceutical Sciences and Technology*, v. 4, p. 14-25, 2003.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Ácido Tartárico 42, 43, 44, 45, 47, 48, 85
Acne Vulgar 103, 104, 110, 115, 117
Aditivos Alimentares 67, 80
Allium cepa 51, 52, 53, 56, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 70, 74, 76, 78, 80
Análise Sensorial 130, 144, 145, 146, 147, 149, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 159
Análises Toxicológicas 82
Antocianinas 52, 179, 180, 182, 183, 185, 186, 188
Apicultura 171, 173, 174, 176
Aroeira 92, 93, 94, 95, 96, 98, 99, 100, 101, 102
Aromatizantes 66, 67, 68, 70, 72, 74, 75, 76, 77, 78, 79
Arroz 81, 82, 83, 84, 85, 86, 88, 89, 90, 91
Artemia salina 51, 52, 53, 55, 60, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 70, 71, 77, 78, 79, 80

B

Biodiversidade 106, 171, 172, 173, 174, 176
Biotina 118, 119, 120, 123, 124, 127, 128, 130, 153, 154, 155, 159
Biotinidase 118, 119, 120, 129, 130, 153, 154, 159

C

Calorimetria 2, 5, 8
Cianocobalamina 29, 30, 32, 35, 36
Ciclodextrina 2, 4, 8, 9, 10, 12, 13
Citotoxicidade 51, 53, 54, 59, 61, 62, 66, 69, 71, 77, 78, 162
Comprimido 2, 5, 6, 7, 11, 12, 13, 23, 24, 25, 26
Controle De Qualidade 6, 11, 12, 19, 22, 28, 30, 31, 38, 92, 95, 100, 101, 102, 118, 120, 121, 122, 124, 126, 128, 142
Cosméticos 103, 106, 110, 111, 116, 117, 131, 132, 133, 134, 142, 143, 144, 150, 152, 172, 174
Cravo-Da-Índia 103, 105, 107, 108, 110, 115, 144, 147, 149
Cristais Líquidos 103, 106, 111, 143
Cromatografia 30, 91, 107, 147, 164

D

Degradação Forçada 29, 30, 33, 34, 35, 39
Dermocosméticos 103, 104, 106, 107, 110, 115, 116, 117, 144, 147, 149, 151, 172
Difratrometria 5, 9

Dipirona 16, 17, 18, 26, 28

Dureza 2, 7, 11, 12, 13, 16, 18, 21, 23, 25, 26

E

Efavirenz 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15

Elagitaninos 179, 180, 183, 184, 185, 188

Estudo Fitoquímico 63, 65, 79, 102, 117, 168, 169, 197, 201

Exatidão 29, 33, 34, 36, 44

F

Fitoterapia 63, 93, 94, 101, 175

Friabilidade 2, 7, 11, 12, 13, 16, 18, 20, 24, 26

Fungos 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 110, 111

G

Gel 131, 132, 133, 134, 137, 138, 139, 140, 141, 160, 161, 164

Geleia 118, 120, 121, 122, 123, 124, 126, 127, 128, 130, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159

Genotoxicidade 51, 53, 55, 62, 66, 69, 71, 77, 78

L

Linearidade 29, 33, 35, 36

M

Manjeriço 131, 133, 134, 137, 138, 139, 143

Medicamentos 13, 16, 18, 19, 25, 26, 27, 28, 39, 40, 51, 52, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 78, 79, 81, 95, 101, 118, 119, 133, 142, 154, 162, 174, 201, 203

Melaleuca 103, 106, 107, 108, 110, 115, 116, 117, 144, 147, 149

Metabólitos Secundários 82, 83, 87, 88, 93, 98, 101, 133, 140, 142, 162, 174, 178, 179, 181, 182, 185

Micotoxinas 81, 82, 84, 87, 88, 89, 90

Morango 124, 129, 179, 180, 181, 182, 183, 185, 186, 187, 188, 189

N

Neutralização 41, 42, 43, 44, 45, 47, 48

Nutracêuticos 117, 180

O

Óleos Essenciais 68, 103, 106, 107, 112, 115, 131, 133, 134, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 147, 148, 149, 162, 172, 174, 175

orodispersível 2, 6, 12, 13

P

Piper Da Paraíba 160

Piridoxina 29, 30, 32, 35, 36, 39, 182

Pirulito 118, 120, 121, 122, 123, 124, 126, 127, 128, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159

Plantas Medicinais 52, 62, 63, 65, 94, 95, 100, 101, 102, 132, 133, 142, 143, 177, 183, 192, 193, 196, 197, 198, 199, 201, 202

polifenóis 182, 185, 186, 187, 188

Polifenóis 180

Precisão 29, 33, 36, 44, 126

Própolis 65, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178

T

Titulometria 41, 42, 43, 44, 45, 47

Toxicidade 51, 52, 53, 55, 56, 60, 61, 62, 64, 65, 66, 67, 69, 72, 77, 78, 79, 84, 102, 148, 192, 201

V

Vinho 41, 42, 43, 44, 46, 48, 49, 50

Vitaminas 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 86, 119, 172, 182

 **Atena**
Editora

2 0 2 0