



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

AUGUSTO CÉSAR DE OLIVEIRA RIBAS

**Desenvolvimento de Comprimido Associação Dose Fixa à Base de *Schinus terebinthifolius Raddi* e Pantoprazol como Alternativa Terapêutica para o Tratamento das Doenças Relacionadas à Acidez Gástrica**

RECIFE  
2016

**AUGUSTO CÉSAR DE OLIVEIRA RIBAS**

**Desenvolvimento de Comprimido Associação Dose Fixa à Base de *Schinus terebinthifolius Raddi* e Pantoprazol como Alternativa Terapêutica para o Tratamento das Doenças Relacionadas à Acidez Gástrica**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto

**Recife  
2016**

Catálogo na fonte  
Bibliotecária: Gláucia Cândida da Silva, CRB4-1662

R482d Ribas, Augusto César de Oliveira.  
Desenvolvimento de comprimidos Associação Dose Fixa à base de Schinus terebinthifolius Raddi e Pantoprazol com alternativa terapêutica para o tratamento das doenças relacionadas à Acidez Gástrica / Augusto César de Oliveira Ribas. – 2016.  
61 folhas: il. ; 30 cm.

Orientador: Pedro José Rolim Neto.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2016.  
Inclui referências e anexos.

1. Fitoterapia. 2. Anacardiaceae. 3. Gastropatias. 4. Tecnologia Farmacêutica. 5. Comprimidos. I. Rolim Neto, Pedro José. (Orientador). II. Título.

615.3 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS 2016-204)

AUGUSTO CÉSAR DE OLIVEIRA RIBAS

**Desenvolvimento de Comprimido Associação Dose Fixa à Base de *Schinus terebinthifolius Raddi* e Pantoprazol como Alternativa Terapêutica para o Tratamento das Doenças Relacionadas à Acidez Gástrica**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto (Orientador)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Rosali Maria Ferreira da Silva (Examinadora Interna)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. Danilo Augusto Ferreira Fontes (Examinador Externo)  
Faculdades Integradas de Vitória de Santo Antão



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

**REITOR**

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

**VICE-REITOR**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Florisbela de Arruda Camara e Siqueira Campos

**DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Prof. Dr. Nicodemos Tele de Pontes Filho

**VICE-DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vânia Pinheiro Ramos

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS**

Prof. Dr. Almir Gonçalves Wanderley

**VICE-COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS**

Prof. Dr. Rafael Matos Ximenes

À minha família.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a **Deus**, por permitir que mais um objetivo de vida fosse concluído, não me deixando fraquejar nos momentos de dificuldades e sendo o alicerce deste trabalho, da minha família e da minha vida.

Aos meus amados pais, **Marupiraja** e **Maria Betânia** pelo apoio incondicional e auxílio em todos os momentos, e pela estrutura e criação que me deram, permitindo a vitória em qualquer desafio.

À minha amada esposa **Dévelyn**, por estar sempre ao meu lado, me ajudando, apoiando e cuidando para que nosso objetivo fosse atingido, sendo que esta pesquisa não poderia ser realizada sem sua perseverança de que tudo daria certo.

Ao laboratório farmacêutico **Hebron®**, por ser incentivador e financiador do projeto, cedendo sua estrutura, equipamentos e materiais para que todas as etapas da pesquisa fossem concluídas.

Ao meu amigo e professor **Dr. Pedro Rolim**, por ter me acolhido em seu laboratório e acreditado na ideia do projeto, contribuindo bastante com sua vasta experiência na área de tecnologia farmacêutica.

Aos meus amigos do LTM, e aos meus colegas do Hebron®, principalmente a **Nelson Olímpio, Diego Igor** e **Cícero Caetano** por me ajudarem com os experimentos.

Aos meus familiares, em especial aos irmãos **Brenno, Caio** e **Dayane** e avós: **Manoel** e **Cremilda Ribas** (*in memória*) e **Ademir** e **Albertina Peixoto** pelo carinho e confiança.

E um agradecimento especial ao meu filho de 1 aninho, **Bernardo**, por ser a razão principal por toda luta e esforço realizado para conclusão desta pesquisa, e por me dar um belo sorriso inocente, quando eu estava extremamente cansado e precisava continuar.

“Meta é o desconforto que leva ao aprendizado e aos resultados”

(Vicente Falconi)

## RESUMO

O pantoprazol é, atualmente, um dos medicamentos mais utilizados para tratamento das doenças gástricas por seu mecanismo de ação conhecido e eficácia comprovada na inibição da secreção de ácido no lúmen estomacal, contudo o tratamento prolongado e os efeitos causados pelas gastropatias exigem tratamentos específicos e mais abrangentes. O material Vegetal *Schinus terebinthifolius* Raddi, conhecida como Aroeira, já é utilizada popularmente em feridas cutâneas pelos seus efeitos cicatrizantes e anti-inflamatórios, possui vários estudos comprovando sua eficácia na diminuição das lesões promovidas pelas doenças gástricas. Sabendo-se da existência das formulações Associação em Dose Fixa (ADF), que integram em uma mesma fórmula farmacêutica um insumo farmacêutico sintético e um insumo farmacêutico fitoterápico, o objetivo deste trabalho foi elaborar um forma farmacêutica sólida ADF utilizando doses terapêuticas do pantoprazol e do extrato da Aroeira. Para isto, foi realizada a obtenção do granulado seco de aroeira pela metodologia de secagem por convecção. Assim, os ativos foram misturados a excipientes e transformados em comprimidos, por compressão direta. Os comprimidos obtidos foram submetidos a controle físico-químico e foram realizados testes de doseamento, dissolução e estabilidade acelerada que avaliaram as condições da formulação. Como esperado a dissolução demonstrou liberação do pantoprazol em meio básico e degradação em meio ácido, levando a necessidade de utilização do fármaco em formato de grânulos gastroresistentes. Já os testes de estabilidade realizados nos tempos 0, 3 e 6 meses atestou no curto período a manutenção das características básicas de liberação e teor dos comprimidos que foram mantidos durante o estudo em câmara climática de zona IV. Foi possível, desta forma, estabelecer os parâmetros básicos para o desenvolvimento desta formulação ADF contribuindo para a descoberta de alternativas terapêuticas aos tratamentos convencionais.

Palavras-chaves: Fitoterapia. Schinus. Gastropatias. Tecnologia Farmacêutica. Comprimidos.

## ABSTRACT

Pantoprazole is today one of the most used drugs for the treatment of gastric diseases because its known mechanism of action and proven effectiveness in inhibiting acid secretion in the stomach lumen, but prolonged treatment and the effects caused by gastropathy require specific treatments and more extensive. *Schinus terebinthifolius* Raddi plant, known as Aroeira, is already commonly used in skin healing by its anti-inflammatory effects, having several studies showing efficacy in reducing gastric lesions promoted by the disease. Knowing the existence of the formulations Association-Dose-Fixed (ADF), which are part of the same pharmaceutical form, a synthetic active ingredient and an active herbal principle, the objective of this study was to develop a solid dosage form ADF using therapeutic doses of pantoprazole and the Aroeira extract. For to obtain the dry granulated were used the method for drying by convection, where the active excipients were mixed and tableted by direct compression. The tablets obtained were subjected to physic-chemical control and tests to determinate their concentrations, their accelerated stability and their dissolution quality who served to evaluate the conditions of the formulation. The obtained values maintained their therapeutic range described in the literature. As expected the dissolution demonstrated release of pantoprazole in basic medium and degradation in acid medium that leads to the need to use the drug in gastroresistant granules format. Since the stability testing at 0, 3 and 6 months attested short period maintaining the basic characteristics of release and content of the tablets that were maintained during the study in climate zone IV camera. It was thus possible to establish the basic parameters for the development of this formulation ADF contributing to the discovery of therapeutic alternatives to conventional treatments.

Keywords: Phytotherapy. *Schinus molle*. Stomach Diseases. Technology, Pharmaceutical. Tablets.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Formulação dos lotes de comprimidos ADF .....	36
<b>Tabela 2.</b> Condições do estudo de dissolução .....	38
<b>Tabela 3.</b> Teores dos extratos hidroalcoólicos de aroeira pós obtenção .....	40
<b>Tabela 4.</b> Teores dos extratos hidroalcoólicos de aroeira em condições experimentais de temperatura e tempo de aquecimento.....	41
<b>Tabela 5.</b> Teores dos extratos hidroalcoólicos de aroeira em condições experimentais de proporção água/álcool do solvente .....	42
<b>Tabela 6.</b> Teores do granulado seco de aroeira pós incorporações .....	43
<b>Tabela 7.</b> Testes Físicos dos Lotes I e II .....	47
<b>Tabela 8.</b> Doseamento dos Comprimidos ADF .....	48
<b>Tabela 9.</b> Análises Durante Avaliação da Estabilidade dos Comprimidos.....	50

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ADF</b>	Associação em Dose Fixa
<b>CLAE</b>	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
<b>DVA</b>	Documento de Validação Analítica
<b>ECL</b>	Enterocromafins
<b>FASSIF</b>	<i>Fasted State Simulated Intestinal Fluid</i>
<b>FBG</b>	Federação Brasileira de Gastroenterologia
<b>HCL</b>	Ácido Clorídrico
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>LTM</b>	Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos
<b>MAPA</b>	Metodologia de Análise de Produto Acabado
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>RGE</b>	Refluxo Gastroesofágico
<b>Rpm</b>	Rotações por minuto
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TG</b>	Termogravimetria
<b>TGI</b>	Trato Gastrointestinal
<b>UFPE</b>	Universidade Federal de Pernambuco
<b>UR (%)</b>	Percentual de Umidade Relativa
<b>UV</b>	Ultravioleta

## LISTA DE SÍMBOLOS

<b>%</b>	Porcentagem
<b>°C</b>	Graus Celsius
<b>Mg</b>	Miligramas
<b>G</b>	Gramas
<b>Kg</b>	Quilograma
<b>µg</b>	Microgramas
<b>L</b>	Litros
<b>mL</b>	Mililitro
<b>µL</b>	Microlitros
<b>nm</b>	Nanômetro
<b>&lt;</b>	Menor que
<b>&gt;</b>	Maior que
<b>+/-</b>	Mais ou menos

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1</b> Fórmula química estrutural do Pantoprazol Sódico .....	23
<b>FIGURA 2</b> Reações químicas da inativação irreversível da H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ATPase pelo Pantoprazol .....	24
<b>FIGURA 3</b> Componentes químicos presentes no extrato hidroalcoólico de Aroeira .....	25
<b>FIGURA 4</b> Secagem por convecção sem recirculação de ar .....	27
<b>FIGURA 5</b> Secagem por convecção com recirculação de ar .....	28
<b>FIGURA 6</b> Secagem por liofilização .....	29
<b>FIGURA 7</b> Aparatos dos métodos do estudo de dissolução .....	29
<b>FIGURA 8</b> Relação de ganho de teor (%) por incorporação de extrato hidroalcoólico .....	43
<b>FIGURA 9</b> Cromatograma do Ácido Gálico padrão .....	45
<b>FIGURA 10</b> Cromatograma da amostra do granulado seco de aroeira utilizado para a produção dos comprimidos .....	46
<b>FIGURA 11</b> Cromatograma da amostra de pantoprazol utilizado para a produção dos comprimidos .....	47
<b>FIGURA 12</b> Perfil de dissolução dos comprimidos ADF .....	49

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>20</b>
2.1 Objetivo Geral .....	20
2.2 Objetivos Específicos .....	20
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>21</b>
3.1 Filosofia Básica Gástrica .....	21
3.2 Doenças Gástricas e Gastrite .....	22
3.3 Pantoprazol .....	23
3.4 <i>Schinus Terenbinthifolius Raddi</i> .....	25
3.5 Obtenção do Granulado Seco .....	26
3.6 Estudo de Dissolução .....	29
3.7 Estudo de Estabilidade .....	30
<b>4 MATERIAL E METÓDOS .....</b>	<b>31</b>
4.1 Material .....	31
4.2 Obtenção do Extrato Hidroalcoólico de <i>Schinus Terenbinthifolius Raddi</i> .....	32
4.3 Obtenção do Granulado Seco de <i>Schinus Terenbinthifolius Raddi</i> .....	33
4.4 Controle de Qualidade dos Princípios Ativos .....	34
4.5 Obtenção dos Comprimidos Associação Dose Fixa (ADF) .....	36
4.6 Controle de Qualidade dos Comprimidos Obtidos .....	36
4.7 Estudo de Dissolução .....	37
4.8 Estudo de Estabilidade .....	39
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>40</b>
5.1 Obtenção do Extrato Hidroalcoólico de <i>Schinus Terenbinthifolius Raddi</i> .....	40
5.2 Obtenção do Granulado Seco de <i>Schinus Terenbinthifolius Raddi</i> .....	42

5.3	Análise do Granulado Seco de <i>Schinus Terebinthifolius Raddi</i> .....	45
5.4	Análise do Pantoprazol .....	46
5.5	Controle Físico-químico dos Comprimidos .....	47
5.6	Análise de Teor dos Comprimidos ADF .....	48
5.7	Estudo de Dissolução .....	49
5.8	Estudo de Estabilidade Acelerado .....	50
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>52</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>54</b>
	<b>ANEXO A – Modo de preparo do meio biorrelevante FASSIF .....</b>	<b>61</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As gastrites, as gastropatias e a doença ulcerosa péptica fazem parte de um grupo de doenças relacionadas ao desequilíbrio da proteção da mucosa gástrica e a acidez estomacal, que ocorre por fatores externos, como, por exemplo, pela bactéria *Helicobacter pylori*, ou fatores relacionados ao próprio organismo. Assim, na maioria dos casos, é tida como um grupo de doenças crônicas, sendo assim, alvo de interesse na busca de novas alternativas de tratamento. Calcula-se que já são mais de 2 bilhões de pessoas no mundo todo, homens e mulheres de diferentes idades, que sofrem com os sintomas. No Brasil, estima-se que 70% dos brasileiros são portadores de gastrite crônica causada pelo *H. pylori*, segundo a Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG). De acordo com as projeções da Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que 50% da população mundial possua gastrite (OMS, 2007; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

A gastrite em sua forma crônica é a doença mais comum dentre as doenças gástricas, é caracterizada por alterações histológicas da mucosa gástrica onde se observa infiltrado de células inflamatórias. Assim, além das lesões causadas na mucosa estomacal pelo ácido, a inflamação local gera uma série de desconfortos e complicações para o caso. Contudo, o não tratamento apropriado da gastrite crônica traz mais do que apenas desconforto, é estimado que aproximadamente 10% dos pacientes com atrofia gástrica desenvolvem carcinoma num período de 15 anos (CÉSAR et al., 2008).

Pela complexidade mencionada, o tratamento atual da gastrite conta com um combinado de várias classes de medicamento que procuram controlar seus sintomas, agindo principalmente na diminuição da secreção ácida e no combate dos sintomas inflamatórios na região. Hoje vários medicamentos de origem sintética e fitoterápicos já atuam nessas duas principais linhas de combate aos sintomas da gastrite, contudo não existe uma fórmula única de combate a esses sintomas que facilite a adequação e adaptação ao tratamento (CZECZKO et al., 2010).

As plantas medicinais e, sobretudo, os fitoterápicos representam um mercado que movimenta bilhões de dólares tanto em países industrializados como em desenvolvimento (CARVALHO et al., 2008). Nesse sentido, diversos estudos vêm sendo desenvolvidos na comprovação das propriedades farmacológicas de espécies vegetais empregadas no tratamento das doenças ácido pépticas, como a *Schinus terebinthifolius Raddi*, comumente conhecida como “aroeira da praia”, sendo a que apresenta maior número de estudos referentes à atividade anti-inflamatória gástrica, dentre os representantes de *Schinus* (CHEPAK et al., 2010).

Na linha de raciocínio de uma fórmula única de combate aos sintomas da gastrite, os esforços atuais focalizam na simplificação dos esquemas terapêuticos de modo a aumentar a adesão ao tratamento, manejo dos efeitos colaterais e sinergismo farmacológico. Para isso, vem sendo desenvolvida formulação multifármacos (Associação em Dose Fixa), que através da associação de ativos em uma mesma forma farmacêutica, traz como vantagens o baixo custo e menor número de comprimidos/cápsulas administrados (FARIAS et al., 2006).

Recentemente, com o objetivo de orientar os gestores e os profissionais de saúde, o Ministério da Saúde divulgou em 2013 a oitava edição da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Nesta lista constam várias espécies vegetais que apresentam uso na fitoterapia e são disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Dentre os fitoterápicos divulgados na RENAME, figura a *Schinus terebinthifolius Raddi*, indicada no tratamento de vaginites e vulvovaginites na forma de gel. Além disso, há estudos clínicos que relacionam a aroeira com o tratamento das lesões gástricas, principalmente pelos efeitos cicatrizantes e anti-inflamatórios do extrato (CHEPAK et al., 2010).

O Pantoprazol, medicamento sintético escolhido no estudo, tem em seu mecanismo de ação a justificativa para seu uso disseminado contra doenças gástricas, que se fundamenta na inativação irreversível da H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> -ATase gástrica (bomba de prótons), cessando a secreção ácida por longos períodos (de 24h até 48h) levando à parada dos efeitos agressivos do ácido na mucosa gástrica, permitindo a sua recuperação que será facilitada pela atividade cicatrizante presente no extrato de *Schinus terebinthifolius Raddi*. Ele também é um medicamento de escolha no tratamento inicial das doenças gástricas peptídicas relacionadas ou não com a *H. pylori*. Inibidores da bomba de próton que consta na lista modelo de medicamentos essenciais da OMS e no Brasil, por fazer parte do programa Farmácia Popular do Ministério da Saúde (OMS, 2007). Desta maneira, o projeto visa a obtenção de um medicamento com caráter inovador a partir de ativos terapêuticos naturais e sintéticos, pois trata-se de desenvolvimento de um medicamento inédito, com máxima qualidade e custo reduzido, possibilitando um tratamento mais efetivo em recuperação, evitando as tradicionais reincidências após os atuais tratamentos das doenças gástricas pépticas.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver comprimidos de Associação em Dose Fixa (ADF), utilizando como agentes terapêuticos o extrato seco de *Schinus terebinthifolius Raddi* e o fármaco pantoprazol.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obtenção de extratos hidroalcoólico e granulado seco de *Schinus terebinthifolius Raddi*;
- Desenvolver e caracterizar, através de análises quantitativas e qualitativas, comprimidos ADF de *Schinus terebinthifolius Raddi* e pantoprazol;
- Realizar os controles de qualidade físico-químicos dos comprimidos produzidos segundo a Farmacopéia Brasileira 5<sup>o</sup> edição;
- Realizar estudo de dissolução e análise de teores;
- Realizar estudo de estabilidade acelerada dos comprimidos ADF.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 FISIOLOGIA BÁSICA GASTRÍCA

O trato gastrointestinal (TGI) tem a função de garantir a digestão e absorção dos nutrientes provenientes da alimentação para manutenção da vida. É um sistema vital, e como tal, possui órgãos de mecanismos complexos. O estômago atua promovendo a digestão dos alimentos, a complexidade desde órgão está no mecanismo da secreção gástrica. O estômago, através de suas glândulas secretam no seu lúmen enzimas, ácidos e muco, sendo as primeiras responsáveis pelas reações de quebra dos metabolitos, o segundo, pela estabilidade do pH ácido que é ideal para as enzimas, e o terceiro é responsável pela proteção das paredes internas do órgão. Caso haja alguma falha em um dos três mecanismos de secreção estomacal, o organismo sofrerá com vários efeitos colaterais que implicam na qualidade de vida e que podem também levar até a morte do paciente (GUYTON & HALL, 2006).

A secreção de muco ajuda na proteção das paredes estomacais contra o pH ácido (~1,5) e também da digestão pelas enzimas, ele é secretado principalmente pelas glândulas pilóricas. A secreção das enzimas digestivas estomacais, principalmente a pepsina que é responsável pela quebra da maior parte do material proteico ingerido, é estimulada pela liberação do pepsinogênio no estômago, que é o precursor da pepsina. Tanto o pepsinogênio quanto outras enzimas digestivas são estimuladas principalmente pelos sinais do sistema autônomo do vaso vagal, regulados pela acetilcolina (HOOPERWERF & PASRICHA, 2003).

Já secreção ácida, é de responsabilidade principalmente das glândulas oxínticas, elas secretam o ácido clorídrico (HCl), sendo este, o agente químico responsável pela acidez do estômago. O nível de acidez, é responsável pela ativação das enzimas gástricas, além de ser um cofator da digestão. A estimulação da secreção de HCl ocorre, principalmente, pelo estímulo do complexo gastrina – histamina. A gastrina é o hormônio atuante nas células parietais estomacais, ao ser liberado, rapidamente ela chega às células semelhantes às enterocromafins (ECL). Essas células ao serem estimuladas liberam a histamina que é capaz de estimular a secreção gástrica (GUYTON & HALL, 2006).

As doenças gástricas estão todas relacionadas a uma falha em um dos três mecanismos de secreção mencionados, os fatores das falhas são vários, porém, o excesso de liberação de HCl é considerado o principal e mais frequente fator causador de problemas estomacais.

### 3.2 DOENÇAS GASTRÍCAS E GASTRITE

As doenças gástricas são variáveis quanto a sua origem, podem ser uma falha no mecanismo de excreção da mucosa gástrica ou vir de uma infecção pela bactéria *H. pylori*. Entretanto, o principal acontecimento em comum nos distúrbios estomacais, inclusive nos citados, é o efeito do contato do ácido com a parede estomacal interna. Esse contato, se prolongado pode gerar ao paciente uma série de desconfortos e evoluir para doenças crônicas como a gastrite e as úlceras estomacais (AMIEVA & EL-OMAR, 2008).

A gastrite se caracteriza por uma inflamação na parede gástrica causada pelo contato constante do tecido desprotegido com o pH ácido estomacal ( $> 1,5$ ), a lesão causada sofre dificuldades de cicatrização e com o tempo evolui para a úlcera péptica que são lesões mais extensas no tecido gástrico sem afetar a produção do ácido (EVERHART, 2000).

Sem tratamento, úlceras e gastrites afetam uma região maior do tecido estomacal e podem levar ao chamado 3º fenótipo gástrico, com atrofia gástrica multifocal e hipo ou acloridria, sendo nesse estágio onde risco de desenvolvimento do câncer gástrico aumenta consideravelmente (AMIEVA & EL-OMAR, 2008).

Outras patologias associadas ao ácido estomacal estão presente e afetam uma grande quantidade de pacientes, entre elas está o Refluxo Gastroesofágico (RGE), sendo uma das patologias que mais acometem crianças segundo órgãos como o North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) e o European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Também de acordo com esses órgãos, pode se definir a RGE, como a passagem do conteúdo gástrico sem regurgitação ou vômito (VANDENPLAS, Y. et. al. 2009).

Atualmente as doenças pépticas que tem como principal consequência a presença de aumento da acidez gástrica são tratadas farmacologicamente com supressores ácidos ao mesmo tempo do tratamento concomitante do causador, como por exemplo, o tratamento antibacteriano contra a *H. pylori*. Contudo, esses fármacos não tratam os efeitos já presentes do excesso de ácido, como exemplo a inflamação local e a destruição tecidual. Além disso, nas gastrites crônicas e nas úlceras duodenais, o tratamento deve ser contínuo, levando com o tempo o aparecimento de efeitos adversos como a falta da absorção da vitamina B12, para quem mantém uso crônico do omeprazol (KUIPERS e MEUWISSEN, 2000).

### 3.3 PANTOPRAZOL

Considerado como tratamento ouro no tratamento das doenças pépticas, os chamados fármacos da classe dos inibidores da bomba de próton ( $H^+/K^+$  ATPase), que por ligação covalente, a inibe irreversivelmente, diminuindo a secreção de ácido no lúmen estomacal (CHEER et al, 2003).

Dentre os inibidores da bomba de prótons, um dos mais conhecidos e utilizados na prática clínica é o Pantoprazol (5 – (difluorometoxi) – 2 – [(3,4 – dimetoxi – 2 – piridinil)metil]sufinil- 1H – benzimidazol), que é um pro-fármaco que necessita de ativação em meio ácido, onde torna-se uma sulfonamida catiônica, capaz de se ligar ao  $H^+/K^+$  ATPase, após absorção no intestino (COLOMÉ et. al, 2007).

FIGURA 1 – Fórmula química estrutural do pantoprazol sódico.

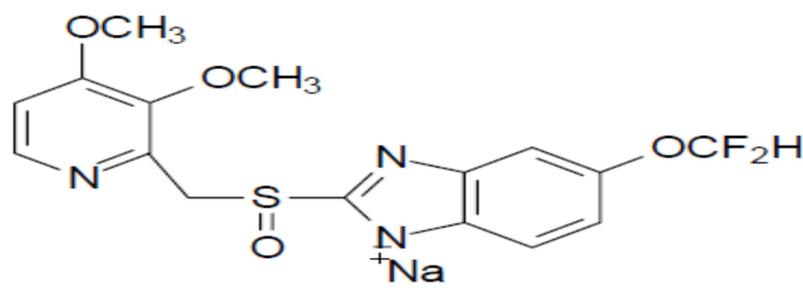
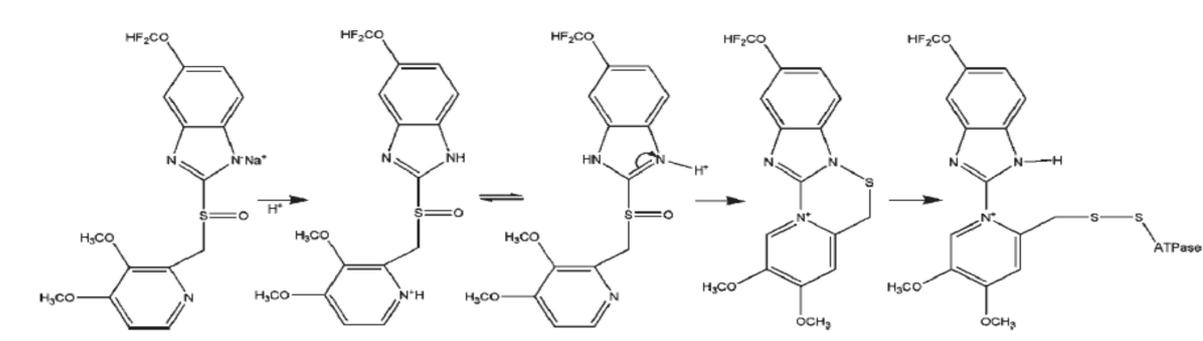


FIGURA 2 – Reações químicas da inativação irreversível da H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase pelo pantoprazol.



O tempo de duração do efeito inibidor da secreção gástrica pelo pantoprazol, é relacionado ao tempo de produção de uma nova H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase pelo organismo, o que varia de organismo para organismo, contudo tem duração média de 46 horas, tempo superior a inibição de outros fármacos da mesma classe, que possuem média entorno de 20 horas (SACHS et. al, 2003).

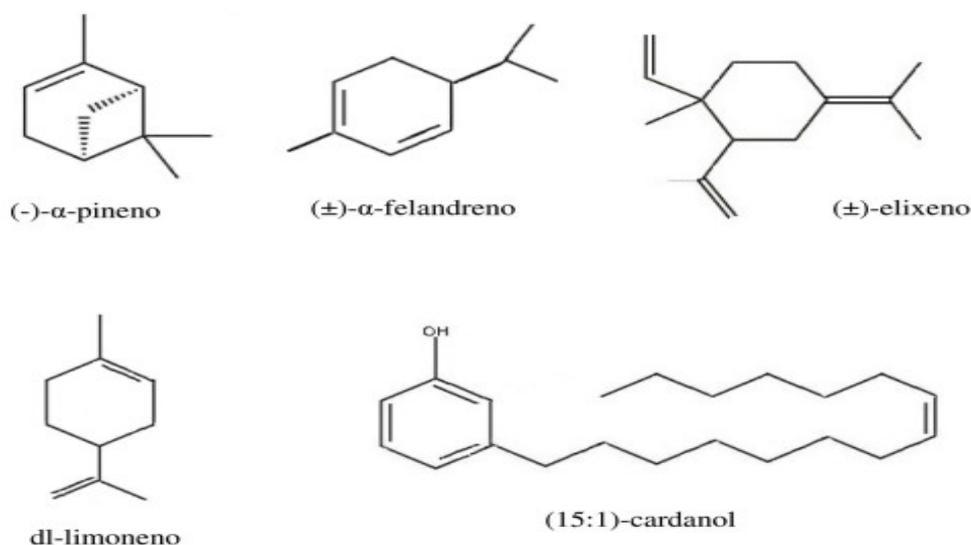
A peculiaridade do pantoprazol é quanto a sua ativação em meio ácido. Sua ativação deve ocorrer nos canalículos das células secretoras gástricas, mas com meia vida de degradação em torno de 2,8 horas em meio de pH abaixo de 5, o pantoprazol deve ser utilizado de forma que passe intacto no estômago, assim desenvolveu-se formas para administração deste fármaco. No mercado, encontram-se comprimidos revestidos com proteção gástrica e outras formas farmacêuticas geralmente sólidas, sendo a forma mais comum, as cápsulas contendo microesferas gastro resistente, tais microesferas que também podem ser utilizadas em outras formas farmacêuticas sólidas (RAFFIN, 2007).

### 3.4 *SCHINUS TEREBINTHIFOLIUS RADDI*

*Schinus terebinthifolius Raddi*, planta popularmente conhecida por aroeira, é uma das plantas medicinais mais utilizadas no Brasil, tanto que sua utilização farmacopeica é descrita desde a primeira versão do compêndio brasileiro, em 1926. Sendo da família das Anacardiaceae, é encontrada principalmente na faixa litorânea do Rio Grande do Norte a Sergipe, e também próximo a faixa litorânea de São Paulo e litoral sul (Santa Catarina). Por essa preferência pelas zonas litorâneas, ganhou nome popular de aroeira da praia (LUCENA et. al, 2006).

Medicinalmente conhecida pela atividade antimicrobiana, do extrato de suas folhas e também da casca do vegetal, a aroeira também possui outras atividades farmacológicas descritas na literatura, como: atividade cicatrizante e anti-inflamatória. Todas as atividades são relacionadas à alta concentração de taninos e compostos fenólicos presente principalmente no extrato da casca seca (MORGAN & OVERHOLT, 2005). Dentre esses compostos fenólicos, alguns caracterizados estão: cyanidin 3-O-glucoside, pelargonidin 3-O-galactoside, 7-O-methylcyanidin 3-O-galactoside, 7-O-methylpelargonidin 3-O-galactoside (FEUERESSEN, 2014).

FIGURA 3 – Outros componentes químicos encontrados no extrato hidroalcoólico de Aroeira (Fonte: GILBERT & FAVORETO, 2011)



Em ensaios pré-clínicos e clínicos publicados na literatura, tem-se caracterização de compostos flavonoides com atividade antioxidante (Carvalho et al, 2003), e comprovação da atividade anti-inflamatória e antimicrobiana atribuída aos taninos presentes no extrato da casca da aroeira, além da comprovação de sua atuação como protetor gástrico ao elevar o pH do suco gástrico de 5,85 para 6,57 (Santos et al, 2006).

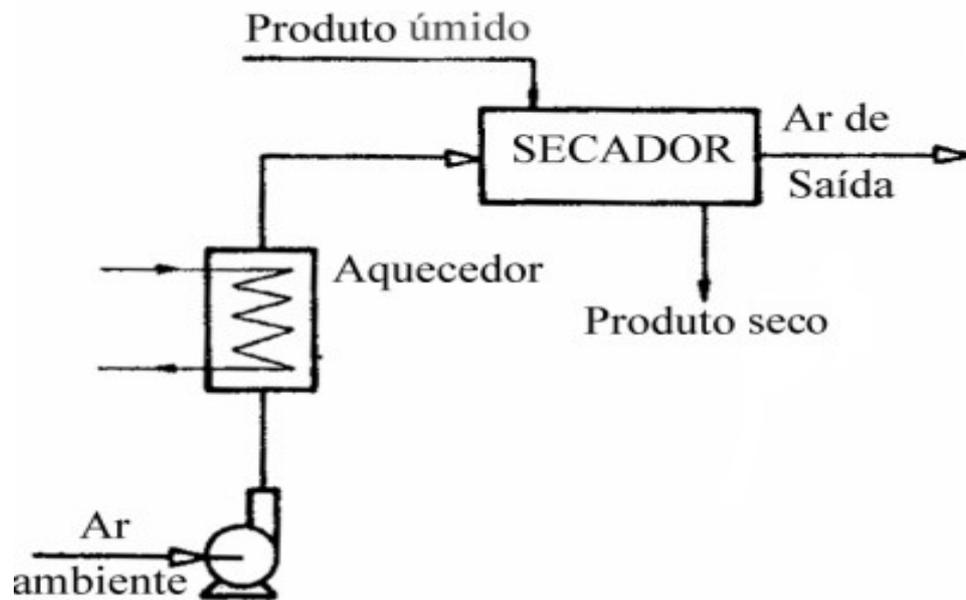
Estudos toxicológicos com a planta revelaram possíveis dermatites alérgicas em contato com a resina do vegetal, mas não apresentou relatos de reações adversas graves na utilização interna de seu extrato (Moraes et al, 2004). Um estudo realizado por Paulo e colaboradores (2009) comprovou a baixa toxicidade da aroeira utilizada por via oral, no qual apenas algumas alterações no nível do aspartato transaminase e fosfatase alcalina foram detectadas no sangue de um dos grupos femininos do estudo.

### 3.5 OBTENÇÃO DO GRANULADO SECO

Para utilização de extrato hidroalcoólico de aroeira e sua utilização no estudo é preciso preparar esse extrato e passá-lo para a forma sólida. Para tal transformação é necessária utilização de técnicas para retirada do solvente e obtenção da dispersão sólida na forma amorfa, entre estas técnicas estão:

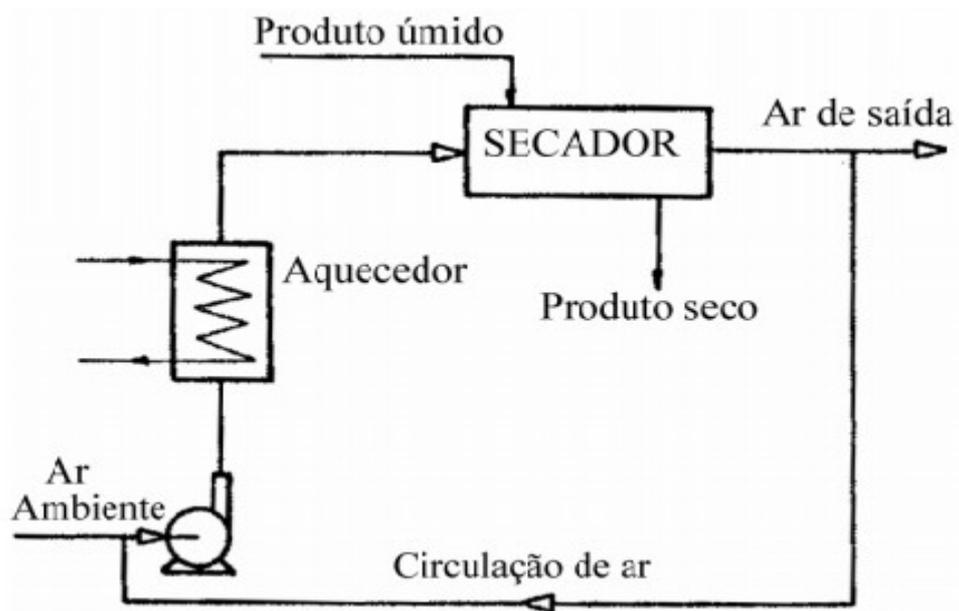
- Método de Fusão: Consiste na mistura da droga com um diluente para iniciar o processo de congelamento e pulverização deste produto, após isso, esse produto é rapidamente fundido e resfriando para retirada do diluente. A técnica é limitada por conta da rápida variação de calor a qual a droga é submetida. (VAN DROOGE et al., 2006).
- Método de Secagem por Convecção: Método mais comum para retirada da umidade de extratos vegetais, contudo é necessário elevação de temperatura até o ponto de evaporação do solvente, exigindo temperaturas acima de 50°C o que inviabiliza a utilização deste método em extratos com presença de substâncias termolábeis. Nesta metodologia, o agente de secagem (ar pré aquecido) passa sobre e/ou por dentro do material úmido, evaporando a umidade e retirando-a do sistema. Este ar pode ser recirculado ou não dentro do sistema. (STRUMILLO e KUNDRA, 1986).

FIGURA 4 – Secagem por convecção sem recirculação de ar.



Fonte: PARK, et. al. 2007.

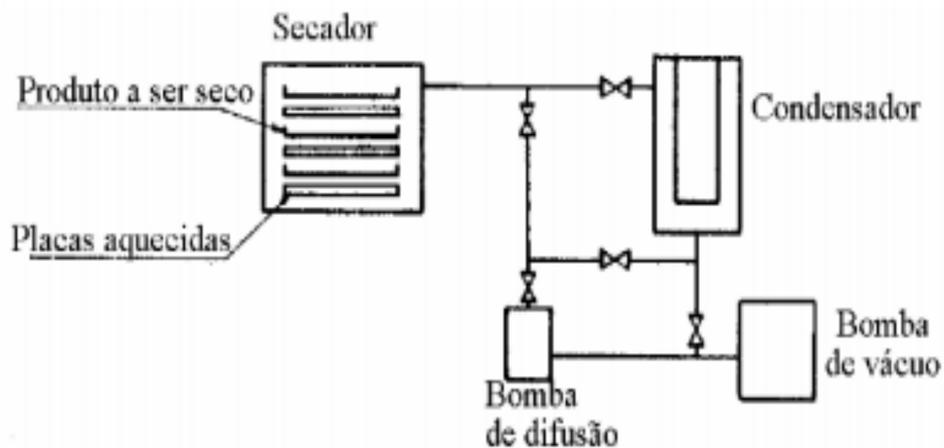
FIGURA 5 – Secagem por convecção com recirculação de ar.



Fonte: PARK, et. al. 2007.

- Método de Aspersão (*Spray-dried*): O método se baseia na dispersão do líquido como gotículas, o que aumenta a área superficial de contato da substância, para então ocorrer a transferência de calor pelo ar aquecido, que seca o material, evaporando os solventes presentes, isso faz a técnica ser mais rápida que as técnicas de secagem convencionais, além de que as temperaturas utilizadas não precisam ser tão elevadas, pois o aumento da superfície de contato do material faz com a temperatura seja reduzida (OLIVEIRA & PETROVICK, 2010).
- Método de Secagem a frio, ou Liofilização: Método que não utiliza a elevação de temperatura na retirada de umidade dos produtos baseia-se na sublimação da água congelada do material em uma câmara onde a pressão é inferior ao ponto tríplice da água. É um método seguro quanto à degradação do material pela temperatura, podendo ser aplicado a materiais termosensíveis, contudo é mais caro que os outros métodos, pois é necessário uso de vácuo, além de que o rendimento é um pouco inferior (LIAPIS, 1987).

FIGURA 6 – Secagem por liofilização



Fonte: PARK, et. al. 2007.

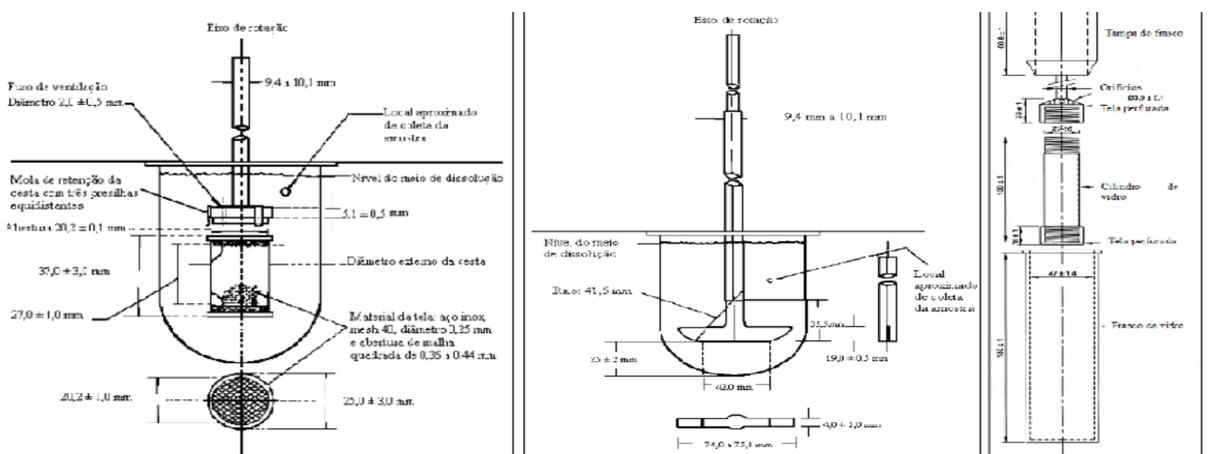
### 3.6 ESTUDO DE DISSOLUÇÃO

A dissolução pode ser definida como o processo pelo qual o fármaco é liberado de sua forma farmacêutica (MARCOLONGO, 2003). Para a tecnologia farmacêutica, o estudo de dissolução funciona como ferramenta para o controle de qualidade de medicamentos e auxílio no desenvolvimento e ajuste de formulações (MARQUES, 2002).

A necessidade do estudo de dissolução no desenvolvimento de formas farmacêuticas não ocorre apenas porque é pré-requisito para registro de novos medicamentos junto a Agência de Vigilância Sanitária - ANVISA (MARCOLONGO, 2003), mas porque esse estudo revela como o fármaco se comporta *in vitro*. Assim, pode-se relacionar o comportamento do fármaco no estudo de dissolução a sua biodisponibilidade (MARQUES; LOEBENBERG, ALMUKAINZI, 2011).

Para a farmacopéia brasileira (2010) o estudo de dissolução deve demonstrar a quantidade do fármaco em porcentagens que existe no meio dissolutor, contudo os resultados não são 100% exatos, mas servem como base da ação do fármaco *in vivo*. Assim, o estudo de dissolução é considerado um método analítico para medicamentos. A farmacopéia brasileira 5ª edição (2010) indica um aparelho dissolutor base com três métodos diferentes, que variam entre si os aparatos utilizados em suas hastes, sendo que cada aparato oferece uma forma única de agitação ao sistema, assim cada fármaco deve ser utilizado com seu aparato indicado em monografia ou no método validado.

FIGURA 7 – Aparatos dos métodos do estudo de dissolução (Farmacopéia Brasileira, 2010). Da esquerda para à direita, (1) cestas, (2) haste, e (3) cilindro.



Fonte: Farmacopéia Brasileira, 2010

RIBAS, A.C.O. Desenvolvimento de comprimido ADF a base de Schinus terebinthifolius e Pantoprazol como alternativa terapêutica para o tratamento de doenças relacionadas à acidez gástrica.

Além dos aparatos utilizados no equipamento, outro fator influente no estudo de dissolução é meio utilizado. Os meios que mais mimetizam condições *in vivo* são os considerados meios biorrelevantes que simulam condições das principais regiões de liberação da forma farmacêutica (MARQUES, LOEBENBERG, ALMUKAINZI, 2011).

Na via oral, a mais comum via de acesso para fármacos, é o meio onde se encontram fluidos gástricos e intestinais, ambos foram simulados e hoje os meios de dissolução que simulam estes meios são o FASSIF (fluidos intestinais simulados em estado de jejum), o FESSIF (fluidos intestinais simulados em estado alimentado) e o FASSFG (fluidos gástricos simulados em estado de jejum). Ambos, meios já publicados e hoje estão entre os mais utilizados nos testes analíticos de dissolução (VERTZONI et al, 2005).

### 3.7 ESTUDO DE ESTABILIDADE

Definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o estudo que certifica a que o produto farmacêutico preserva até certo tempo suas propriedades físicas, químicas, biológicas, o estudo de estabilidade é necessário e obrigatório em vários países para comercialização de medicamentos (WHO, 1996).

Os estudos de estabilidade são divididos em acelerado, de longa duração e de acompanhamento, no qual o estudo acelerado foi elaborado para antecipar a estabilidade do produto farmacêutico levando a ele a condições de estresse e o estudo de longa duração avalia criticamente o produto em suas condições normais de armazenamento pelo período pré-determinado no estudo acelerado e confirmar ou não seus resultados (NUDELMAN, 1975; WHO, 1996).

No Brasil, a comercialização de medicamentos necessita da aprovação dos estudos de estabilidade acelerada pela ANVISA, que exige na renovação do registro do medicamento os relatórios do estudo de estabilidade de longa duração. As definições das diretrizes do estudo de estabilidade no Brasil se dar através do Guia de Estudos de Estabilidade (RE, nº1 de 2005), além de outros documentos que mencionam o assunto (BRASIL, 2005).

## 4 MATERIAL E METÓDOS

### 4.1 MATERIAL E EQUIPAMENTOS

Algumas matérias-primas foram cedidas pela Indústria Química e Farmacêutica Nacional (INFAN), regida sobre o nome fantasia Hebron<sup>®</sup>, colaboradora do estudo, entre estes estão: Croscarmelose Sódica (Lote: 79309), Estearato de Magnésio (Lote: 81016), Celulose 102 (Lote: 80069), Lactose Spray Dried (Lote: 80185). Já o Pantoprazol (Lote: 8020), em forma de microesferas (1,00 mm) gastroresistentes, foram adquiridos da Fagem Química SA. O Extrato seco de aroeira, foi obtido por extração e secagem utilizando a casca seca bruta da aroeira, obtida da fazenda São João Batista, Aracruz - ES, em março de 2015.

Para as análises físico-químicas de controle de qualidade dos ativos e para preparação dos meios e dissolução foram utilizados: Fosfato de Sódio Monobásico Anidro (Dinamica<sup>®</sup>), Fosfato de Potássio Dibásico (Fmaia<sup>®</sup>), Ácido Clorídrico (Vetec<sup>®</sup>), Ácido Gálico (Phytolab<sup>®</sup>, L.:1371, ref. 89198), Hidróxido de Sódio (Dinamica<sup>®</sup>) e Metanol grau HPLC (Biograde<sup>®</sup>).

Para os testes de doseamento foram utilizados: Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência Young Lin UV (CQ091), Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência Young Lin UV/DAD (CQ087), Coluna Merk Purospher Star 5 $\mu$  250 x 4,6 mm, Filtro Milex<sup>®</sup> HN em nylon 0,45 $\mu$  x 13 mm, Membrana filtrante em nylon 0,47  $\mu$ m x 45 mm, Balões volumétricos de 5, 20 e 1.000 mL, Pipetas Transferpette<sup>®</sup> S de 100 a 1.000  $\mu$ L e outras vidrarias calibradas.

Para fabricação dos comprimidos, testes físicos, estudo de dissolução e estabilidade, foram utilizados: Reator 500 L Alwis, Hi-shear 200 L WS, Estufa Felle Cap. 105 Kg, Granulador Rotativo Felle, Misturador V Cap. 100 L Felle, Granulador Rotativo WS, Compressora Rotativa 25F Felle, Balança OHAUS AV310P, Balança Térmica Sartorius MA 30, Durômetro Ethink<sup>®</sup> 298 DGP, Friabilômetro Ethink<sup>®</sup> MOD. 300, Desintegrador Ethink<sup>®</sup>, Câmara Climática Mecalor e dissolutor Erweka DT 800. Os equipamentos utilizados foram cedidos da Hebron<sup>®</sup> Farmacêutica.

#### 4.2 OBTENÇÃO DO EXTRATO HIDROÁLCOLICO DE *SCHINUS TEREBINTHIFOLIUS RADDI*

O extrato de *Schinus terebinthifolius Raddi* (aroeira) primeiramente foi obtido em sua forma líquida. A extração aconteceu pelo método de decocção das cascas brutas e secas da aroeira em uma mistura hidroalcoólica 70/30 (v/v). A massa total de casca utilizada foi de 150 Kg. As cascas foram previamente trituradas em triturador de facas. Para início da extração, colocou-se inicialmente toda a água purificada (pw), em seguida a casca de aroeira e por último o álcool etílico 96°GL.

A mistura foi aquecida a 60°C durante 4 horas, sem agitação ou recirculação do conteúdo do reator. Após esse tempo, aconteceu o resfriamento do produto até no máximo 30°C, para então retirada do extrato e filtração para remoção das impurezas sólidas.

Após finalização da extração, o produto foi armazenado em temperatura ambiente e retirada uma amostra para análise de contaminação microbiológica e análise do teor de ácido gálico. O ácido gálico (marcador químico) na amostra deve estar com valor mínimo de 0,530 mg/ml de ácido gálico para que o extrato líquido possa ser incorporado à base sólida, caso contrário, com a perda de rendimento de teor no processo de obtenção de teor do granulado seco, o teor de ácido gálico na amostra seca não será suficiente para indicar atividade farmacológica do extrato.

### 4.3 OBTENÇÃO DO GRANULADO SECO DE *SCHINUS TEREBINTHIFOLIUS RADDI*

O granulado seco de *Schinus terebinthifolius Raddi* (aroeira) foi obtido da utilização da técnica de secagem por convecção utilizando como base o extrato hidroalcoólico de aroeira com teor identificado e necessário para o processo. A escolha do método foi baseado na disponibilidade que o método apresentou em relação aos demais métodos que podem ser utilizados para secagem de matérias.

Foi utilizado no processo, 50 litros de extrato hidroalcoólico de aroeira e como base uma mistura de celulose 102 (70% p/p) e lactose *spray dried* (30% p/p).

Todas as matérias-primas foram adicionadas em um misturador tipo Hi-shear (fabricante: WS) para incorporação do extrato líquido na base sólida de excipientes, tendo a mistura duração de 1 hora sem a utilização de aumento da temperatura. No final, foi formado uma massa sólida úmida de cor amarronzada que foi levada ao granulador rotativo, marca Felle, utilizando malha de 5 mm de espessura. O granulado formado então foi colocado em estufa (marca: Felle) a 50 °C durante 24 horas, com realização de misturas no granulado em intervalos de 6h para melhor distribuição do calor e uniformidade da secagem.

Ao final do processo, foi verificado o teor e umidade da amostra. A umidade não pode ser superior a 15% e inferior 8% para não afetar os parâmetros de compressão, já o teor deverá manter-se na faixa entre 0,225 mg a 0,275 mg de ácido gálico/100 mg de pó, quantidade do marcador com indicação de atividade biológica da aroeira (Carvalho et al, 2003).

O pó contendo as características físico-químicas necessárias foi calibrado sequencialmente em malhas de espessuras: 5,00 mm, 1,50 mm e 1,00 mm, para redução da granulometria do produto e obtenção de granulado em 1,00 mm que é a mesma granulometria das microesferas de pantoprazol. Foi utilizado o mesmo granulador para a sequência de granulação.

## 4.4 CONTROLE DE QUALIDADE DOS PRINCÍPIOS ATIVOS

### 4.4.1 Teor de Umidade dos Princípios Ativos

A caracterização da taxa de umidade presente no extrato seco de aroeira foi obtida utilizando a técnica de termogravimetria (TG), sendo esta baseada no acompanhamento da variação de massa com aumento da temperatura (DENARI, 2012), foi escolhida por ser de fácil utilização na medição de umidade de pós.

Na análise, foi utilizado uma balança térmica, e cerca de 2 gramas de extrato seco de aroeira como amostra. A técnica seguiu procedimento como na descrito na Farmacopeia Brasileira 5ª edição, volume 1 (2010).

### 4.4.2 Doseamento dos insumos farmacêuticos ativos

A identificação e quantificação de teor do pantoprazol foi realizada de acordo com metodologia validada (COLOMÉ, GUTERRES, RAFFIN, 2007). A técnica se baseia na utilização da cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), utilizando como fase móvel tampão fosfato/acetonitrila na proporção 65:35 (v/v). O tampão fosfato foi feito com 839 mg de fosfato monobásico anidro e 137 mg de fosfato de potássio dibásico, diluídos em 1000 mL de solução. A fase móvel foi filtrada em membrana (0,22 µm Durapore, Millipore®).

As condições de doseamento estiveram sob fluxo de 1,0 mL/min., com volume de injeção de 20 µL e detecção da amostra por ultravioleta (UV) na faixa de 290 nm. A curva padrão foi realizada da diluição de 25 mg de Pantoprazol e 25 mL de água purificada, seguida de diluição na fase móvel na concentração de 15 µg/mL, sendo o teor obtido por meio da razão da concentração da amostra (resultado da média de 9 amostras) pela concentração do padrão (15 µg/mL).

A quantificação do teor do extrato de *Schinus terebinthifolius Raddi* foi realizada de acordo com metodologia validada pela Hebron<sup>®</sup> de acordo com MAPA 201-001 rev.03 e DVA 600-115. A técnica utiliza o CLAE/HPLC e tem como marcador utilizado o Ácido gálico (0,0160 mg/mL). A fase móvel utilizada é a solução de proporção 95:05 (v/v) de HCl 0,1% e Metanol (pH final: 2,5), ambas filtradas em membrana de 47 µm x 45 mm. As condições de doseamento estiveram sob fluxo de 1,0 mL/min., temperatura do forno em 30°C e com volume de injeção de 20µL e detecção da amostra por ultravioleta (UV) na faixa de 280 nm. A curva padrão foi obtida de duas diluições seguida 1 para 10 (v/v) de 1,6 mg de Ácido gálico em água, obtendo-se 0,0160 mg/mL de Ácido Gálico. O teor da amostra foi obtido do cálculo da amostra (resultado da média de 9 amostras) pela concentração do padrão.

O cálculo do teor da amostra de extrato de aroeira em % se deu da seguinte forma:

$$\text{Teor de Ácido gálico/mL (\%)} = Aa \times C_{p\text{final}}/A_p \times 100$$

Onde;

C<sub>p</sub>: Concentração do padrão (mg de Ácido Gálico/mL),  $C_p = mp \times (pt(\%)/100)$

mp: Massa pesada do padrão (mg)

pt: Potência do padrão (%)

C<sub>pfinal</sub>: C<sub>p</sub>/100mL

Ca: Concentração da amostra (mg de Ácido Gálico/comprimido)

Ca:  $ma/20\text{mL} \times 5\text{mL}$

ma: Massa pesada de amostra (mg) descontada UR%

Aa: Área da amostra

A<sub>p</sub>: Área do padrão

#### 4.5 OBTENÇÃO DOS COMPRIMIDOS ASSOCIAÇÃO DOSE FIXA (ADF)

Os comprimidos, divididos em 2 lotes, foram obtidos por compressão direta, através da compressora rotativa Felic<sup>®</sup> utilizando 25 punções oblongos tipo cápsula de 17 mm, e com velocidade de rotação de 20 rpm (1º lote) e 18 rpm (2º lote). Antes todos os excipientes foram calibrados utilizando malha de 1,00 mm no granulador WS (SANTOS, 2011). Posteriormente, todos os excipientes e os insumos farmacêuticos ativos, exceto o estearato de magnésio, foram misturados em misturador V Felic por 30 minutos e depois mais uma mistura de 3 minutos com o estearato de magnésio. As formulações de ambos os lotes de bancada estão descritos abaixo conforme tabela 1.

Tabela 1 – Formulação dos lotes de comprimidos ADF

Componente	Composição (%)
Extrato Seco de <i>Schinus terebinthifolius Raddi</i>	64
Pantoprazol 15% (Fator de Correção = 6,93)*	27,72
Croscarmelose Sódica	0,88
Estearato de Magnésio	0,44
Celulose 102	6,96

Fonte: Autoria própria.

\*(Pantoprazol equivalente a 40 mg/cp)

#### 4.6 CONTROLE DE QUALIDADE DOS COMPRIMIDOS OBTIDOS

##### 4.6.1 Controles Físicos dos Comprimidos

Os procedimentos utilizados no controle de qualidade dos lotes de comprimidos obtidos seguiram os critérios e metodologia da Farmacopeia Brasileira 5ª Edição. Os testes físicos que seguiram foram: Peso-médio, Dureza, Friabilidade e Desintegração.

O peso médio dos comprimidos foi determinado utilizando balança analítica OHAUS® AV310P. O valor de referência do peso médio foi de 1.000 mg (variação de +/- 5%).

A dureza foi testada com o durômetro Ethink® 298 DGP, a friabilidade foi testada com o fiabilômetro Ethink® MOD. 300 e a desintegração foi realizada em Desintegrador Ethink®. Todos ensaios seguiram os parâmetros farmacopeicos.

Foram utilizados 25 comprimidos para peso-médio e dureza. 10 comprimidos para friabilidade e 6 comprimidos para desintegração. Foram feitos os testes para cada lote de comprimidos, utilizando a mesma quantidade em cada, sendo que a friabilidade e desintegração foram repetidos em triplicata para cada lote.

#### **4.6.2 Doseamento dos Comprimidos**

A análise de doseamento dos comprimidos obtidos foi realizada em triplicata utilizando uma amostra de 25 comprimidos de cada lote produzido. As metodologias utilizadas foram as mesmas empregadas na identificação e quantificação do princípio ativo (item 4.2.1) de forma separada.

#### **4.7 ESTUDO DE DISSOLUÇÃO**

Foi utilizado como equipamento no estudo de dissolução o dissolutor Erweka DT 800, utilizando o aparato de pá, a 75 rpm e 37,5°C +/- 5 °C, com volume do meio dissolutor de 1000 mL. As análises foram realizadas com 6 comprimidos utilizando os métodos referenciados abaixo (Tabela 2).

Tabela 2 – Condições do estudo de dissolução

CONDIÇÕES	MEIO	pH	VOLUME (mL)
I	Tampão Fosfato	7,4	1000
II	HCl 0,1 M e Tampão fosfato pH 7,4	1,2	1000
III	FASSIF	6,5	500

Fonte: COLOMÉ (2006) / Autoria própria.

A primeira condição foi aplicada para avaliação do perfil de dissolução da amostra. Para preparação do tampão fosfato foram feitas duas soluções, a primeira de fosfato monobásico 0,2 M (250 mL) e a segunda de hidróxido de sódio 0,2 M (195 mL) que depois foram misturadas e completado volume para 1000 mL. Para correção do pH foram utilizadas soluções de NaOH 0,2 M e HCl 0,2 M.

A segunda condição foi aplicada para demonstrar a dissolução da amostra no ambiente gástrico, sendo utilizada para preparação da solução 8 mL de HCl concentrado e completado volume para 1000 mL, foi feito ajuste do pH para 1,2 com HCl 0,1 M quando necessário.

A terceira condição de estudo foi contendo FASSIF (*Fasted State Simulated Intestinal Fluid*), que é considerado meio biorrelevante e simula condições intestinais onde ocorre a total dissolução do pantoprazol gastro resistente. O FASSIF é um tampão básico (NaCl/NaOH/Fosfato monossódico anidro) (JANTRATID et al, 2009) e foi obtido a partir da diluição do pó SIF, um composto formado por lecitina de soja e taurocolato de sódio (ANEXO A).

O ensaio de dissolução foi feito em triplicata para cada condição do estudo. Foram retiradas alíquotas de 5 mL seguindo intervalo de tempo de: 2, 10, 20, 40, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, 600, 660 e 720 minutos, sendo repostado o meio dissolutor. As alíquotas foram analisadas por espectrofotometria na região do ultravioleta a 290 nm, utilizando espectrofotômetro UV/Vis (Uvmini-1240, Shimadzu). A condição III de estudo ocorreu imediatamente após a condição II, para simular a liberação do pantoprazol em meio mais próximo do intestinal humano (FERRERO & JIMÉNEZ-CASTELLANOS, 2014).

#### 4.8 ESTUDO DE ESTABILIDADE

Para ambos os lotes de comprimidos, foi realizado o estudo de estabilidade acelerado de acordo com as normas da RE, nº1 de 2005 (ANVISA), sendo assim os comprimidos foram embalados em embalagem primária (blister) através do equipamento Blisterflex Fabrima, utilizando filme de PVDC 90 e Alumínio.

Os comprimidos em sua embalagem primária foram mantidos sob condições de estudo acelerado de estabilidade, assim foi utilizado a câmara climática, Mecalor<sup>®</sup>, programada com temperatura de 40°C (+/- 2°C) e UR% de 75% (+/- 5%), com retirada de triplicatas no tempo 0, 3 e 6 meses para avaliações de Teor do princípio ativo, Quantificação dos produtos de degradação, Peso médio, Dureza e Dissolução.

As análises de Teor, Peso médio e Dureza, foram realizadas de acordo com metodologia descrita anteriormente.

Em paralelo, ao estudo de estabilidade acelerado os comprimidos foram mantidos em câmara climática sob temperatura de 30°C (+/- 2°C) e UR% de 75% (+/- 5%) para avaliação prolongada da estabilidade e avaliação dos teores de princípios ativos futuramente nos períodos 9, 12, 18 e 24 meses do estudo.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 OBTENÇÃO DO EXTRATO HIDROÁLCOLICO DE AROEIRA

A obtenção do extrato hidroalcoólico de aroeira foi obtido de acordo com a metodologia descrita, sendo uma etapa crítica pela utilização do álcool em grande volume em aquecimento para extração das substâncias presentes nas cascas da aroeira. Na primeira extração 156,25 L de extrato, este possuiu teor de 0,625 mg de ácido gálico/ mL de extrato. A metodologia foi repetida para obtenção dos seguintes extratos e suas quantidades obtidas:

Tabela 3 – Teores dos extratos hidroalcoólicos de aroeira

EXTRATO	QUANTIDADE OBTIDA (L)	TEOR (mg de ácido gálico/ 100 mL de extrato)
1º	156,25	0,625
2º	136,06	0,422
3º	166,46	0,618
4º	107,01	0,610
5º	123,36	0,572

Fonte: Autoria própria.

O alto rendimento de teores deve-se principalmente ao tempo de exposição das cascas após aquecimento da mistura solvente/casca por 4 horas, contudo valores inferiores foram obtidos quando repetida a metodologia diminuindo o tempo de exposição ao aquecimento, e valores ainda mais inferiores quando as temperaturas mais baixas foram aplicadas até cessão do aquecimento. Porém aumento de temperatura e manutenção do aquecimento por uma duração maior (até 8h) também demonstraram redução dos teores de ácido gálico, provavelmente por degradação térmica. Os resultados experimentais estão apresentados na tabela 4.

Tabela 4 – Teores dos extratos hidroalcoólicos de aroeira em condições experimentais de temperatura e tempo de aquecimento

CONDIÇÃO	QUANTIDADE OBTIDA (L)	TEOR (mg de ácido gálico/ 100 mL de extrato)
I	123,60	0,121
II	126,80	0,280
III	135,40	0,233
IV	129,10	0,208
V	153,20	0,128
VI	138,90	0,090
VII	131,50	0,205
VIII	140,00	0,108

Fonte: Autoria própria.

**Legenda:**

Condição I – Aquecimento a 60°C por 1 hora

Condição II – Aquecimento a 60°C por 2 horas

Condição III – Aquecimento a 50°C por 4 horas

Condição IV – Aquecimento a 50°C por 2 horas

Condição V – Aquecimento a 40°C por 4 horas

Condição VI – Sem aquecimento (25°C) por 4 horas

Condição VII – Aquecimento a 60°C por 6 horas

Condição VIII – Aquecimento a 60°C por 8 horas

Condições experimentais também foram realizadas na alteração da proporção água/álcool do solvente, resultados interessantes e próximos aos utilizados na fabricação do extrato seco foram obtidos em proporções 80/20 e 90/10 (v/v), contudo demandaram um tempo maior de aquecimento entre 6h a 8h de acordo com os resultados das alíquotas coletadas nos tempos de aquecimento 2h, 4h, 6h e 8h.

Tabela 5 – Teores dos extratos hidroalcoólicos de aroeira em condições experimentais de proporção água/álcool do solvente

PROPORÇÃO ÁGUA/ÁLCOOL (v/v)	TEOR (mg de ácido gálico/ 100 mL de extrato) NO TEMPO DE AQUECIMENTO			
	2h	4h	6h	8h
90/10	0,101	0,174	0,325	0,390
80/20	0,118	0,246	0,450	0,521
60/40	0,150	0,234	0,260	0,254
50/50	0,169	0,235	0,220	0,151

Fonte: Autoria própria.

Assim pelos resultados obtidos foram utilizados os extratos produzidos conforme a metodologia do estudo. Sendo que após as obtenções, os extratos foram armazenados em recipientes plásticos e mantidos sob temperatura ambiente (25°C) e em ambiente sem presença de luz. Eles foram utilizados posteriormente nas incorporações para produção do extrato seco de aroeira.

## 5.2 OBTENÇÃO DO GRANULADO SECO DE AROEIRA

Após realização de método para obtenção do granulado seco da aroeira, obteve-se um granulado de coloração que varia do vinho ao marrom apresentando umidade de 9,6%, porém com teor inferior do especificado, constando apenas 0,102 mg de ácido gálico/ 100 mg de pó. Devido a isso foi realizado posteriormente 6 incorporações repetindo a metodologia e realizando-se análise de teor e umidade após cada incorporação. Foram obtidos os seguintes resultados:

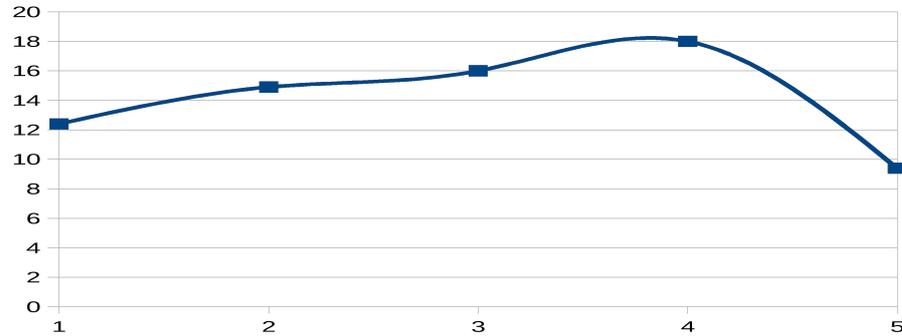
Tabela 6 – Teores do granulado seco de aroeira pós incorporações

ETAPA	EXTRATO LÍQUIDO UTILIZADO	TEOR DO GRANULADO (mg de ácido gálico/ 100 mg de pó)	UMIDADE (%)
1º Incorporação	1º	0,123	9,6
2º Incorporação	1º + 2º	0,138	10,4
3º Incorporação	3º	0,159	7,6
4º Incorporação	3º	0,184	7,0
5º Incorporação	4º	0,217	7,5
6º Incorporação	4º + 5º	0,237	8,5

Fonte: Autoria própria.

Foi visualizada uma tendência a ganho de uma média de 14% de teor após a primeira incorporação, esta tendência pode ser visualizada na figura abaixo:

FIGURA 8 – Relação de ganho de teor (%) por incorporação de extrato hidroalcoólico



Fonte: Autoria própria.

O gráfico mostra também uma tendência a diminuição do ganho de teor do granulado após a 5ª incorporação, demonstrando que quanto mais teor de sólidos adquiridos a matriz, menor sua capacidade de absorção (SILVA, GOMES, ALBUQUERQUE, SILVA JUNIOR, BARBOSA, ROLIM NETO, 2012).

Após finalização da produção do granulado seco de aroeira, foi levada em consideração a aglutinação do granulado, visto a passagem posterior em compressão e a calibração de tamanho de granulado para 1,00 mm. Para melhoramento das propriedades aglutinantes do pó, foi utilizado de mais uma etapa de incorporação, porém em solventes água e álcool etílico 20/80 (v/v) com pvp a 3% dissolvido como agente aglutinante. A alta umidade também entre 8% e 15% foi mantida devido a melhorar as propriedades do pó em relação a coesividade e aglutinação e não interferi nos teores dos princípios ativos.

O tempo de secagem e a quantidade total de solvente seguiu os parâmetros da incorporação com extrato hidroalcoólico de aroeira, no final foi obtido um pó com melhoras nas características adesivas e redução de teor de apenas 0,002 mg de ácido gálico, não interferindo nas características ativas do produto.

O teor final do granulado utilizado na fabricação de comprimidos foi de 0,237 mg/100 mg de pó de Ácido Gálico e umidade de 8,5%, sendo a análise realizada de acordo com a metodologia referenciada neste trabalho. Essa umidade elevada contribui para coesividade das moléculas na etapa de compressão, pois devido as incorporações há uma tendência a existir uma elevada quantidade de substâncias incorporada a matriz sólidas que dificultam a compressão ocasionalmente levando ao aparecimento de capping nos comprimidos.

A quantidade final do granulado seco obtida foi suficiente para a utilização nos 2 lotes de comprimidos.

### 5.3 ANÁLISE DO GRANULADO SECO DE AROEIRA

O doseamento determina praticamente se uma quantidade de pó ou uma dose unitária farmacêutica possui quantidade suficiente do princípio ativo para alcance do efeito farmacêutico desejado. Esse princípio funciona tanto para substâncias sintéticas e quimicamente definidas como para vegetais, que através de marcadores evidenciam a presença da sua dose terapêutica padrão.

Para o granulado seco da aroeira obtido foi utilizado a metodologia descrita neste estudo e o ácido gálico como marcador ideal. Como parâmetro principal para demonstração da eficácia in vivo do pó, a análise do teor foi repetida 3 vezes para cada amostra obtendo-se uniformidade entre 98,75% e 99,80% entre as alíquotas dos granulados.

Os resultados das análises de teor, apresentaram resultados de 0,237 mg/100 mg de pó de Ácido Gálico, sendo o padrão 0,250 mg/100 mg de pó de Ácido Gálico, ambos apresentaram tempo de retenção de 7,910 e 7,617 minutos, respectivamente.

Figura 9 – Cromatograma do Ácido Gálico padrão.

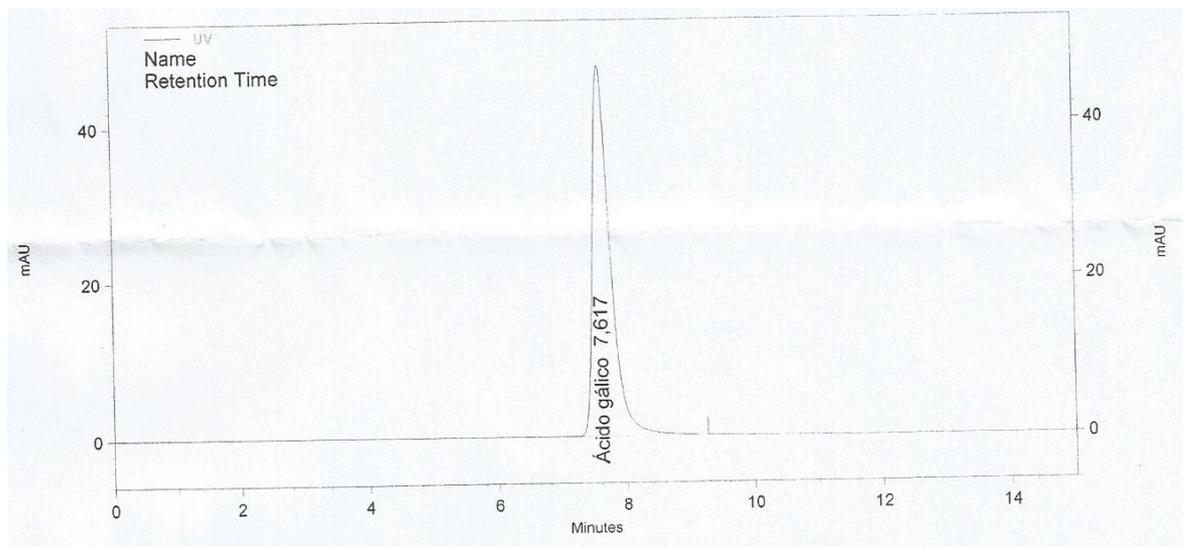
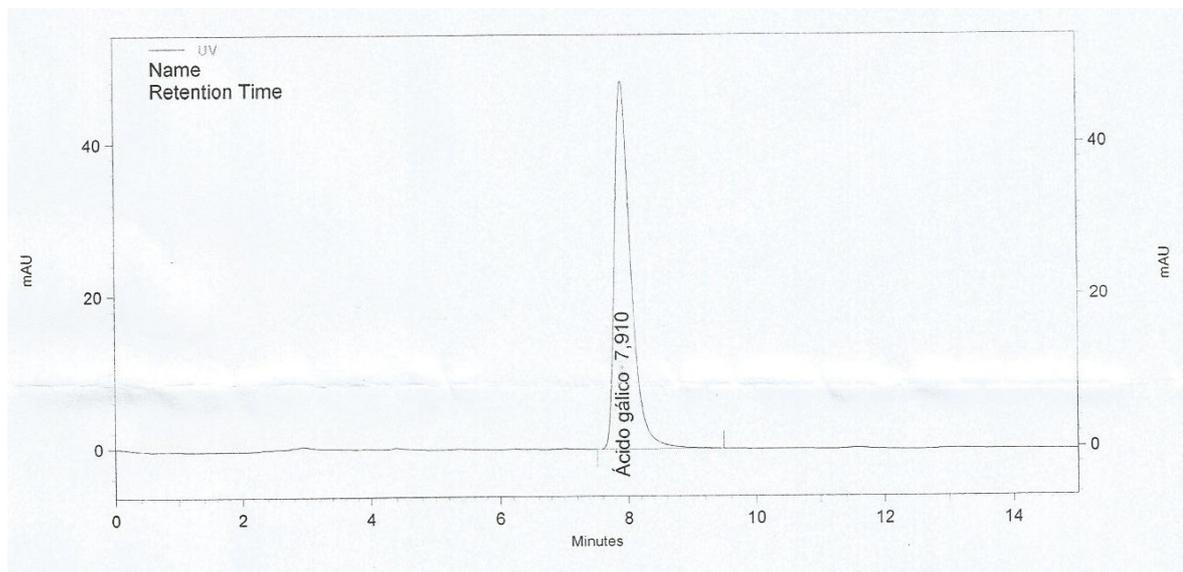


Figura 10 – Cromatograma da amostra do granulado seco de aroeira utilizado para a produção dos comprimidos.

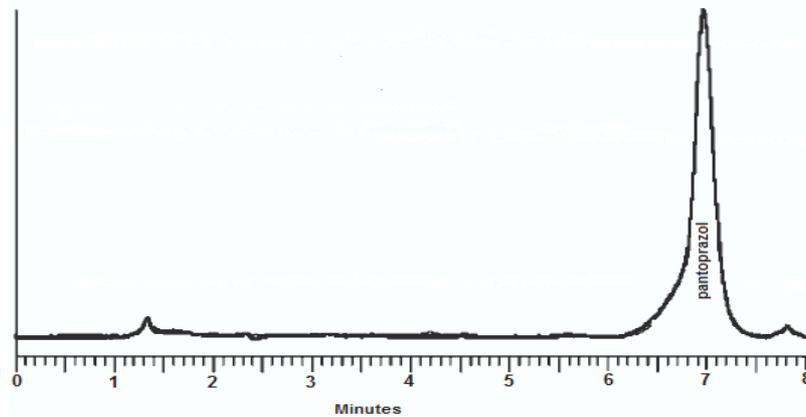


Com o teor de Ácido Gálico da amostra dentro das faixas necessárias (0,225 mg a 0,275 mg de ácido gálico/100 mg de pó) pode-se realizar a fabricação dos comprimidos. O granulado seco foi mantido em temperatura ambiente.

#### 5.4 ANÁLISE DO PANTROPAZOL

A identificação e quantificação do pantoprazol foi realizada de acordo com metodologia validada (COLOMÉ, GUTERRES, RAFFIN. 2007), apresentando um pico de concentração em cerca de 7 a 8 minutos bem definido. A concentração média da amostra apresentou valor de 24,87  $\mu\text{g/mL}$  (Padrão: 25  $\mu\text{g/mL}$ ), ou seja, 99,48% dentro da faixa aceitável de 99 a 101% de concentração do teor segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), variação também próxima da obtida pelo estudo de validação.

Figura 11 – Cromatograma da amostra de pantoprazol utilizado para a produção dos comprimidos.



### 5.5 CONTROLE FÍSICO-QUÍMICO DOS COMPRIMIDOS

Os resultados físico-químicos estão apresentados na tabela abaixo:

Tabela 7 – Testes físicos dos lotes I e II

LOTE	PESO MÉDIO (mg)	DUREZA (Kgf)	FRIABILIDADE (%)	DESINTEGRAÇÃO (min.)
I	1.007,8 mg	12,2	0,3%	10 min.
II	1.003,4 mg	15,3	0,25%	11 min.

Fonte: Autoria Própria.

Foi visualizado através do controle de peso e dureza dos lotes que houve uma maior variação nos valores do lote 1, devido provavelmente a velocidade da máquina em 20 rpm, já o lote 2 feito numa velocidade menor (18 rpm) mostrou uma menor variação, contudo ambos os lotes obtiveram peso e dureza dentro da faixa esperada e com variação dentro dos limites farmacopeicos (< 5%). A dureza média do lote 1 foi de 12,2 e seu peso-médio ficou em 1.007,8 mg, enquanto que o lote 2 apresentou dureza média de 15,3 e peso-médio de 1.003,4 mg.

Já friabilidade e desintegração, ambos os lotes demonstrarão bons resultados nestes parâmetros físicos. No lote 1, houve uma perda média de 0,3% de peso numa friabilidade feita em 10 comprimidos em triplicata, nas mesmas condições o lote 2 apresentou 0,25% de perda, sendo que em ambos os lotes não houve quebra e desgaste severo nos comprimidos. Quanto a desintegração, o lote 1 apresentou tempos de: 9, 8, 13 minutos (média de: 10 min.) para desintegração em HCl 0,1N a 37°C e sob as mesmas condições o lote 2 apresentou tempos de 11, 12 e 9 minutos de desintegração (média de: 11 min.).

### 5.6 ANÁLISE DE TEOR DOS COMPRIMIDOS ADF

Após a produção, ambos os lotes apresentaram teores dentro do pré – determinado, sendo os valores apresentados na tabela 8.

Tabela 8 - Doseamento dos Comprimidos ADF

AMOSTRA	LOTE	Teor de Ácido Gálico (mg/100 mg de pó)	Teor do Pantoprazol (µg/mL)
1º	I	0,235	24,45
2º	I	0,237	24,86
3º	I	0,238	24,91
1º	II	0,237	24,87
2º	II	0,234	24,82
3º	II	0,238	24,91

Fonte: Autoria Própria.

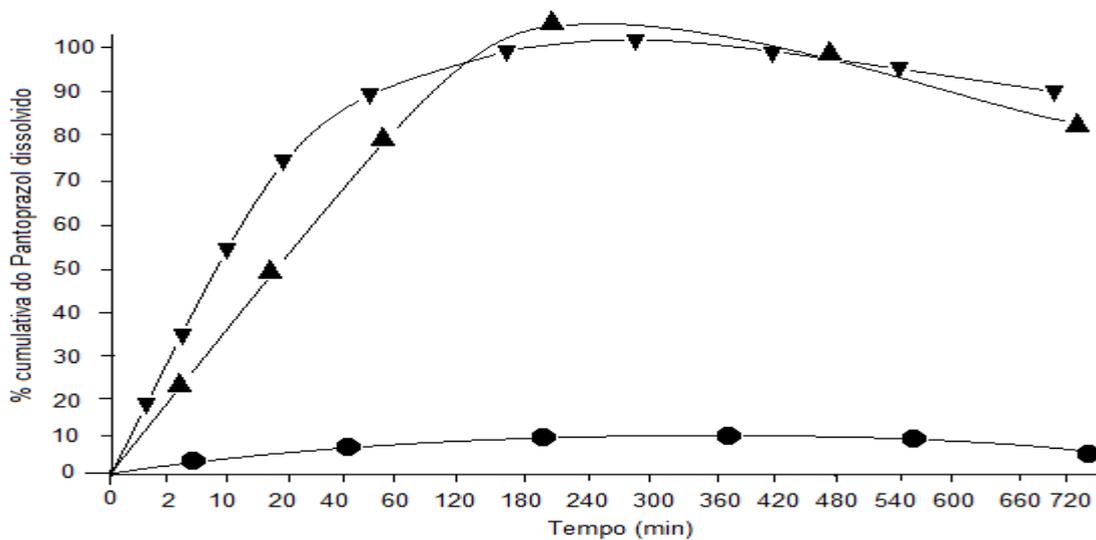
Com os valores apresentados, observou-se que ambos lotes de comprimidos produzidos mantiveram as características dos princípios ativos e dose dentro dos valores considerados terapêuticos como descrito na literatura (AROEIRA: 0,225 mg a 0,275 mg de ácido gálico/100 mg de pó; PANTOPRAZOL: 25 µg/mL – 24,75 µg/mL a 25,25 µg/mL), embora que apenas a primeira amostra obteve concentração de pantoprazol abaixo do da faixa de concentração, apresentando teor em 97,80%.

## 5.7 ESTUDO DE DISSOLUÇÃO

Utilizando metodologia validada por COLOMÉ, RAFFIN & GUTERRES, 2007, foi avaliado o perfil de dissolução dos pantoprazol nas condições mencionadas na metodologia.

O perfil de dissolução demonstrou a liberação total do fármaco em pH neutro (condição I) a partir de 120 minutos e decaimento da concentração a partir de 420 min. No pH ácido (condição II) não houve pico de concentração máxima do fármaco, caracterizando a real gastroresistência da grânulos revestidos do pantoprazol, e em meio básico FASSIF (condição III) houve pico de concentração máxima em cerca de 200 minutos e decaimento da concentração a partir do minuto 480, tempo suficiente para absorção do fármaco in vivo, já que o tempo médio para um adulto normal do esvaziamento duodenal é de cerca de 180 minutos (+/- 60 minutos) de acordo com a literatura (FEIRE et al, 2006).

Figura 12 – Perfil de dissolução dos comprimidos de ADF Pantoprazol-Aroeira utilizando três condições diferentes.



Legenda: Triângulo invertido (▼): perfil da condição I, Bola (●): perfil da condição II, triângulo (▲): perfil da condição III (Fonte: Autoria própria).

Os resultados demonstraram que não houve perda na eficácia da dissolução do pantoprazol a partir da formulação associada com o granulado seco da aroeira, demonstrando que não existe incompatibilidade entre os ativos, já que a aroeira é na formulação cerca de 64% de sua composição, não houve necessidade de estudo prévio de compatibilidade, pois por ser praticamente a base do comprimido o perfil de dissolução demonstraria a influência do extrato sobre o ativo sintético, além disso, na literatura não há registros de incompatibilidade envolvendo o extrato de aroeira.

### 5.8 ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADO

Hoje, para o Brasil a ANVISA define os parâmetros para o estudo acelerado de estabilidade através da RE nº1 de 2005, entre eles a condições climáticas para o estudo. O Brasil está caracterizado como zona climática IV (BOTT & OLIVEIRA, 2007), assim o estudo seguiu as condições de temperatura de 40°C (+/- 2°C) e UR% de 75% (+/- 5%), com os resultados das análises nos tempos 0, 3 e 6 meses.

Tabela 9 - Análises Durante Avaliação da Estabilidade dos Comprimidos

<b>Tempo</b>	<b>Teor de Ácido Gálico (mg/100 mg de pó)</b>	<b>Teor do Pantoprazol (µg/mL)</b>	<b>Dureza Média (kgf)</b>	<b>Peso Médio (mg)</b>
<b>0</b>	0,242	24,80	13,5	1.005,0
<b>3</b>	0,232	24,68	13,7	1.005,8
<b>6</b>	0,230	23,75	13,1	1.006,1

Fonte: Autoria própria.

Os dados da tabela 9 demonstram a estabilidade da formulação no curto período de tempo com manutenção dos teores dentro da faixa especificada para os princípios ativos (AROEIRA: 0,225 mg a 0,275 mg de ácido gálico/100 mg de pó; PANTOPRAZOL: 0,25 µg/mL +/- 5%).

Em paralelo, a avaliação da estabilidade prolongada segue em análise. Devido ao tempo do estudo, os resultados ainda não estão disponíveis para discussão.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A etapa inicial do estudo foi baseada na obtenção e caracterização do extrato seco da *Schinus terebinthifolius*, através de metodologia validada, obtendo extratos de alto rendimento, pois foi utilizado equipamentos de escala industrial, e que no final dos processos apresentaram teor dentro do esperado. Apesar da obtenção de teor, o método de obtenção do extrato seco apresentou ser lento, custoso e imprevisível com necessidade de várias incorporações do extrato hidroalcoólico na base sólida e repetições seguidas da metodologia e das análises.

A obtenção dos comprimidos ADF demonstrou dificuldades para elaboração devido a utilização do extrato seco da aroeira que possui baixa capacidade coesiva (SOARES, et al., 2003) , sendo necessário a inserção de alguns excipientes foram incorporados a formulação, mas não alteraram as propriedades dos princípios ativos. A adição destes excipientes é comum na fabricação de comprimidos, sendo a celulose 102 escolhida como matriz do granulado para aumentar a coesividade da mistura e o estearato de magnésio para melhorar o fluxo do mesmo e também evitar umidade nos punções e matrizes da máquina compressora.

Testes de mistura e compressão realizados utilizando apenas o granulado seco de aroeira e o pantoprazol foram avaliados e desmontaram incapacidade de desintegração, incapacidade de fluxo em máquina e capping, desta forma se optou pelos excipientes para correção dessas propriedades.

A caracterização do Pantoprazol apresentou resultados aproximados a literatura, tanto em doseamento como nos perfis de dissolução. Os dados mostraram que os outros elementos da formulação não interferiram na estabilidade do Pantoprazol.

O perfil de dissolução do Pantoprazol foi realizado em tempo maior que na literatura base, revelando decaimento da concentração do fármaco acima de 90% após 8h. O estudo também comprovou a resistência a acidez dos grânulos gastroresistentes utilizados em estudo, já que não houve dissolução dos mesmos em meio ácido.

Considerando os efeitos terapêuticos do Pantoprazol e as indicações do extrato da aroeira, pode se afirmar que numa formulação ADF com estabilidade, os benefícios alcançados podem ser elevados, necessitando de análises *in vivo* para comprovação.

Como perspectivas deixadas pelo estudo, pode-se relatar:

- Realizar estudo *in vivo* para avaliação da biodisponibilidade da nova formulação e correlação *in vitro in vivo*;
- Apresentação do estudo de estabilidade de longa duração e realizar o estudo de caracterização os produtos de degradação de ambos os princípios ativos;
- Elaboração do extrato hidroalcoólico de aroeira através de novos métodos (*Spray dried* e Liofilização);
- Realização de estudos de toxicidade e avaliação *in vivo*;

**Publicações:**

- Publicação do desenvolvimento dos métodos de extração do extrato hidroalcoólico e seco de Aroeira;
- Publicação do desenvolvimento da formulação ADF Pantoprazol-Aroeira;

**Patentes:**

- Solicitação de patente da formulação ADF Pantoprazol-Aroeira.

## REFERÊNCIAS

- AMIEVA, M. R.; EL-OMAR, E. M. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. **Gastroenterology**, v. 134, n. 1, p. 306-23, 2008.
- BEALES, I. L. Effects of pro-inflammatory cytokines on acid secretion. **Dig. Dis. Sci.**, v. 45, n. 2, p. 289-90, 2000.
- BOTT, R. F.; OLIVEIRA, W. P. Storage conditions for stabilitytesting of pharmaceuticals in hot and humid regions. **Drug Dev Ind Pharm**, v. 33, n. 4, p. 393-401, 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RE n. 01, de 29 de julho de 2005. Autoriza, a publicação do Guia para Realização de Estudos de Estabilidade. **Brasília: Diário Oficial da União**, 2005.
- CARVALHO, A. C. B. et al. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 2, p. 314-319, 2008.
- CARVALHO, M.C; BARCA, F.N; AGNEZ-LIMA, L.F; MEDEIROS, S.R. Evaluation of mutagenic activity in an extract of pepper tree stem bark (*Shinus terebinthifolius* Raddi). ***Environ Mol Mutagen***, v. 42, p. 185-191. 2003.
- CESAR, A. C. G.; SILVA, A. E. e TAJARA, E. H. Fatores genéticos e ambientais envolvidos na carcinogênese gástrica. **Arq. Gastroenterol**, v. 39, n. 4, p. 253-259, 2008.
- CHEER, S.; PRAKASH, A.; FAULDS, D. & LAMB, H. Prantopazole – An update of its pharmacologicals properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. **Drugs**, v. 63, n. 1, p. 101 – 132, 2003.

- CHEPAK, G. L.; FRASÃO, C. S.; LIMA, A. C. A.; MELO, A. R. S. e SANTOS, S. B. Comparação da Eficácia da Aroeira Oral (*Schinus terebinthifolius Raddi*) com Omeprazol em Pacientes com Gastrite e Sintomas Dispépticos: Estudo Randomizado e Duplo-Cego. **GED Gastroenterol. Endosc. Dig.**, v. 29, n. 4, p.118-125, 2010.
- COLOMÉ, L. M.; GUTERRES, S. S.; RAFFIN, R. P. Validação de Metodologia Analítica por Cromatografia Líquida para Doseamento e Estudo de Estabilidade do Pantoprazol Sódico. **Química Nova**, v. 30, n. 4, p. 1001 – 1005, 2007.
- CZECZKO, L. S. G.; CZECZKO, L. E. A.; IOSHII, S. O.; MENEGASSI, V. S.; PISANI, J. C. e RAMOS JUNIOR, O. Prevalência de Alterações Proliferativas Gástricas em Pacientes com Uso Crônico de Inibidores de Bomba de Prótons. **ABCD Arq. Bras. Cir Dig**, v. 23, n. 3, p. 145-149, 2010.
- DENARI, G. B. Princípios de aplicações de análise térmica. São Carlos: **IQSC**, 2012.
- EVERHART, J. E. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. **Gastroenterol Clin. North Am.**, v. 29, n. 3, p. 559-78, 2000.
- FARIAS, S. R. Q; LAVRA, Z. M.; MEDEIROS, F. P. M.; ROLIM- NETO, P. J. Uma nova proposta terapêutica para tratamento da AIDS: da monoterapia à dose fixa combinada. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 87, n. 3, 2006.
- FEIRE, A. C.; PODCZECK, F.; SOUSA, J.; VEIGA, F. Liberação específica de fármacos para administração no cólon por via oral. I - O cólon como local de liberação de fármacos. **Rev. Bras. Cienc. Farm**, v. 42, n. 3, p. 319-335, 2006.
- FERRERO, C.; JIMÉNEZ-CASTELLANOS, M. R. *In vitro* release testing of matrices based on starch-methyl methacrylate copolymers: Effect of tablet crushing force, dissolution medium pH and stirring rate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 461, n. 1 – 2, p. 270 – 279, 2014.

- FEUEREISEN, Michele M. et al. Characterization of Phenolic Compounds in Brazilian Pepper (*Schinus Terebinthifolius Raddi*) Exocarp. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 62, p. 6219 – 6226, 2014.
- GALIA, E.; NICOLAIDES, E.; HORTER, D.; LOBENBERG, R.; REPPAS, C.; DRESSMAN, J. B. Evaluation of various dissolution media for predicting in vivo performance of class I and II drugs. **Pharmaceutical Research**, v. 15, n. 5, 1998.
- GILBERT, Benjamin; FAVORETO, Rita. *Schinus Terebinthifolius Raddi*. **Revista Fitos**, v. 6, n. 1, 2011.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Textbook of medical physiology. 11 ed. **Philadelphia: Elsevier Saunders**, 2006.
- HOOGERWERF, W.; PASRICHA, P. J. Agentes usados para o controle da acidez gástrica e no tratamento de úlceras pépticas e da doença do refluxo gastroesofágico. In: **Goodman & Gilman – As bases farmacológicas da terapêutica**, Joel Hardman e Lee E. Limbird, ed. 10, Rio de Janeiro, 2003.
- JANTRATID, E.; DRESSMAN, J. Biorelevant Dissolution Media Simulating the Proximal Human Gastrointestinal Tract: An Update. **Dissolution Technologies**, v. 16, p. 21 – 25, 2009.
- KUIPERS, E. J.; MEUWISSEN, S. G. The efficacy and safety of lon-term omeprazole treatment for gastroesophageal reflux disease. **Gastroenterology**, v. 118, p. 795-798, 2000.
- LEITE, E. G; Estabilidade: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos; Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre, 2005.
- LIAPIS, A. L. Freeze Drying. In: MUJUMDAR, A. S. **Handbook of Industrial Drying**, New York: Marcel Dekker Inc. cap. 1, p. 3-45, 1987.

- LISBOA NETO, J. A.; MACHADO, J. L.; MELO JR., E. J. M.; RAPOSO, M. J. Avaliação do efeito cicatrizante da aroeira (*Schinus terebinthifolius*) e do mastruço (*Chenopodium ambrosioides*) em feridas de extração dental em ratos: estudo histológico. **Revista Associação Brasileira de Odontologia Nacional**, v. 6, p. 173-176, 1998.
- LUCENA, P. L. H.; RIBAS-FILHO, J. M.; NASCIMENTO, M. M.; CZECHKO, N. G.; DIETZ, U. A.; CORREA-NETO, M. A.; HENRIQUES, G. S.; SANTOS, O. J.; CESCHIN, A. P.; THIELE, E. S. Avaliação da ação da Aroeira (*Schinus terebinthifolius Raddi*) na cicatrização de feridas cirúrgicas em bexiga de ratos. **Acta Cir. Bras.** [periódico na Internet], v. 2, p. 46-51, 2006.
- MARCOLONGO, R. Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica. Dissertação (Mestrado em Produção e Controle Farmacêuticos), Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, 2003.
- MARQUES, M. R. C.; BROW, W. *Analytica* 1, p. 48-51, 2002.
- MARQUES, M. R. C.; LOEBENBERG, R.; ALMUKAINZI, M. Simulated Biological Fluids with Possible Application in Dissolution Testing. **Dissolution Technologies**, v. 18, p. 15-28, 2011.
- MOORE, J. W.; **Físico-Química**; tradução da 4ª Ed. Americana, v. 1, São Paulo: Editora Edgard Blücher LTDA, 1976.
- MORAES, M. O.; BEZERRA, F. A. F.; LOTUFO, L. C.; PESSOA, C.; MORAES, M. E. A. Avaliação clínica da eficácia e segurança defitoterápicos no Brasil. **Arq. Bras. Fitomed Cien.** p. 30-39, 2004.

- MORGAN, E. C.; OVERHOLT, W. A. Potential allelopathic effects of Brazilian pepper (*Schinus terebinthifolius* Raddi, Anacardiaceae) aqueous extract on germination and growth of selected Florida native plants 1. **J. Torrey Bot. Soc.**, v. 132, p. 11–15, 2005.
- NUDELMAN, N. S. *Estabilidad de Medicamentos*. 1 ed. Buenos Aires: El Ateneo, p. 179, 1975.
- OLIVEIRA, O. W.; PETROVICK, P. R. Secagem por aspersão (spray drying) de extratos vegetais: bases e aplicações. **Rev. bras. Farmacogn.** vol. 20, n. 4, 2010.
- OMS (Organização Mundial de Saúde). [WHO Model List of Essential Medicines](#), 15<sup>a</sup> ed., p. 21, 2007.
- PARK, K. J.; ANTONIO, G. C.; OLIVEIRA, R. A.; PARK, K. J. B. *Conceitos de Processo e equipamentos de secagem*. 2007.
- PAULO, P. T. C.; DINIZ, M. F. F. M.; MEDEIROS, I. A.; MORAIS, L. C. S. L.; ANDRADE, F. B. e SANTOS, H. B. Ensaio clínico toxicológico, fase I, de um fitoterápico composto (*Schinus terebinthifolius* Raddi, *Plectranthus amboinicus* Lour e *Eucalyptus globulus* Labill). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, p. 68-76, 2009.
- RAFFIN, R. P. **Micropartículas contendo pantoprazol sódico: desenvolvimento tecnológico, produção em escala piloto e avaliação biológica**. Dissertação (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.
- SACHS, G.; SHIN, J. M.; PRATHA, V.; HOGAN, D. Synthesis or rupture: duration of acid inhibition by proton pump inhibitors. **Drugs of Today**, v. 39, n. suppl. A, p. 11 – 14, 2003.
- SERAJUDDIN AT. **J. Pharm. Sci.**, v. 88, p. 1058 – 1066, 1999.

- SANTOS, F. L. A. Desenvolvimento de comprimido de liberação prolongada de benznidazol. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, p. 122, 2011.
- SANTOS, O. J.; RIBAS FILHO, J. M.; CZECZKO, N. G.; CASTELO BRANCO NETO, M. L.; NAUFEL JÚNIOR, C.; FERREIRA, L. M.; CAMPOS, R. P.; MOREIRA, H.; PORCIDES, R. D.; DOBROWOLSKI, S. Evaluation of aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) extract on the healing process of gastroraphy in rats. **Acta Cir. Bras.**, v. 21, *Suppl 2*, p. 39-45, 2006.
- SIMÕES, C. M. O. **Farmacognosia: Da Planta ao Medicamento**. 6ª ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2007.
- SILVA, R. M. F.; GOMES, T. B. C. L.; ALBUQUERQUE, M. M.; SILVA JUNIOR, J. O. C.; BARBOSA, W. L. R.; ROLIM NETO, P. J. Abordagem sobre os diferentes processos de secagem empregados na obtenção de extratos secos de plantas medicinais. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v. 14, n. 1, p. 103 – 109, 2012.
- SOARES, L. A. L.; SCHMIDT, P. C.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; PETROVICK, P. R. Efeito da Força e da Velocidade de Compressão sobre as Propriedades de Comprimidos Contendo Alta Concentração de Extrato Seco Vegetal. **Acta Farm. Boanerense**, v. 22, n. 2, p. 147-154, 2003.
- STRUMILLO, C.; KUDRA, T. **Drying: principles, applications and design**. Switzerland: **Gordon and Breach Science Publishers**. 1986.
- VANDENPLAS, Y.; RUDOLPH, C. D.; DI LORENZO, C.; HASSALL, E.; LIPTAK, G.; MAZUR, L.; et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinicalpractice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). **J Pediatr Gastroenterol Nutr.**, v. 49, p. 498-547, 2009.

- VAN DROOGE, D. J.; HINRICHS, W. L. J.; VISSER, M. R.; FRIJLINK, H. W. **Int. J. Pharm.** v. 310, p. 220-229, 2006.
- VERTZONI, M.; DRESSMAN, J.; BUTLER, J.; HEMPENSTALL, J.; REPPAS, C. Simulation of fasting gastric conditions and its importance for the in vivo dissolution of lipophilic compounds. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 60, p. 413-417, 2005.
- WHO. International Stability Testing: guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms. Annex 5, **WHO Technical Reports Series**. v. 863, 1996.

## ANEXO A – Modo de preparo dos meio biorrelevante FaSSIF.



<b>To make 1.000 L of FaSSIF</b>	
<b>STEP 1</b>	<p><b>Prepare buffer</b></p> <p>→ Dissolve:</p> <p style="padding-left: 20px;">0.420 g of NaOH (pellets), 3.438 g of NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (anhydrous), 6.186 g of NaCl,</p> <p style="padding-left: 20px;">in about 0.900 L of purified water.</p> <p>→ Adjust the pH to 6.5 with either 1 N NaOH or 1 N HCl.</p> <p>→ Make up to volume (1.000 L) with purified water at room temperature.</p>
<b>STEP 2</b>	<p><b>Add powder</b></p> <p>→ Add 2.240 g of FaSSIF, FeSSIF FaSSGF Powder to about 0.500 L of buffer.</p> <p>→ Stir until powder is completely dissolved.</p> <p>→ Make up to volume (1.000 L) with buffer at room temperature.</p>
	<p><b>Ready to use</b></p> <p>→ Let stand for 2 hours. It will become slightly opalescent.</p> <p>→ Your FaSSIF is ready to use. Use within 48 hours at room temperature and 24 hours at 37°C.</p>

Any questions? Contact us: [info@biorelevant.com](mailto:info@biorelevant.com)  
 Instant Powders for the preparation of biorelevant media are covered by  
 PCT/EP2006/010809. Date: 2015-12-16, calculator version: 1.2.