



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CAMPUS I  
CENTRO CIÊNCIAS DA SAÚDE E BIOLÓGICAS  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

**MILENA NOGUEIRA DA SILVA**

**DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDO MUCOADESIVO CONTENDO  
EXTRATO DE *Ximenia americana* L PARA TRATAMENTO DE AFECÇÕES  
FÚNGICAS BUCAIS**

**CAMPINA GRANDE  
2019**

MILENA NOGUEIRA DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDO MUCOADESIVO CONTENDO  
EXTRATO DE *Ximenia americana* L PARA TRATAMENTO DE AFECÇÕES  
FÚNGICAS BUCAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Farmácia.

**Área de concentração:** Farmácia

**Orientador:** Prof. Dr. João Augusto Oshiro Junior

**Coorientadora:** Profa. Dra. Ana Claudia Dantas de Medeiros

**CAMPINA GRANDE  
2019**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

S586d Silva, Milena Nogueira da.

Desenvolvimento de comprimido mucoadesivo contendo extrato de *Ximenia americana* L para tratamento de afecções fúngicas bucais [manuscrito] / Milena Nogueira da Silva. - 2019.

28 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde , 2019.

"Orientação : Prof. Dr. João Augusto Oshiro Junior , Departamento de Farmácia - CCBS."

"Coorientação: Profa. Dra. Ana Claudia Dantas de Medeiros , Departamento de Farmácia - CCBS."

1. Polímeros. 2. Candidíase bucal. 3. Mucoadesivo. I.

Título

21. ed. CDD 615.1

MILENA NOGUEIRA DA SILVA

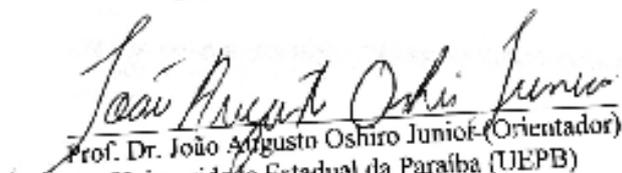
**DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDO MUCOADESIVO CONTENDO  
EXTRATO DE *Ximenia americana* L PARA TRATAMENTO DE AFECÇÕES  
FÚNGICAS BUCAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Farmácia.

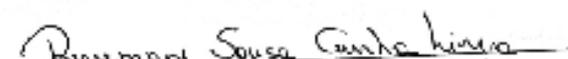
Área de concentração: Farmácia

Aprovada em: 11/12/2019.

**BANCA EXAMINADORA**

  
Prof. Dr. João Augusto Oshiro Junior (Orientador)  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

  
Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Dumascano  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

  
Prof.ª Dra. Rosemary Sousa Cunha Lima  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Aos meus pais, Lurdinha e Erivaldo,  
e às minhas irmãs, Manu e Mica,  
pelo incompreensível amor que  
reverbera e reverberará em mim  
todos os dias da minha vida, dedico.

Segue o teu destino,  
Rega as tuas plantas,  
Ama as tuas rosas.  
O resto é a sombra  
De árvores alheias.

Ricardo Reis

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Dados da avaliação do peso médio.....	19
Figura 2 – Perfil liberação <i>in vitro</i> dos comprimidos.....	20
Figura 3 – Cromatograma de avaliação da especificidade do método.....	21
Figura 4 – Força de mucoadesão do comprimido mucoadesivo comparada com a formulação comercial.....	22

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Escala para determinação de fluxo do pó .....	15
Tabela 2 –	Concentrações dos excipientes utilizados nas formulações.....	18
Tabela 3 –	Dados da avaliação de fluxo das formulações 01, 02 e 03.....	18
Tabela 4 –	Dados da avaliação de fluxos da formulação 01 e granulado.....	19
Tabela 5 –	Dados do controle de qualidade dos comprimidos.....	19
Tabela 6 –	Avaliação da uniformidade de conteúdo.....	22

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\mu\text{m}$	Micrômetro
nm	Nanômetro
mm	Milímetro
cm	Centímetro
$\text{cm}^2$	Centímetros ao quadrado
$\text{km}^2$	Quilometro ao quadrado
mg	Miligrama
ml	Mililitro
$^{\circ}\text{C}$	Graus Celsius
$^{\circ}$	Graus
%	Porcentagem
$\text{tg}\alpha$	Tangente do ângulo
v/v	Volume por volume
p/v	Peso por volume
p/p	Peso por peso
min	Minuto
h	Hora
s	Segundos
pH	Constante Hidrogeniônica
rpm	Rotação por minuto
$\mu$	Micro
N	Newton
N	Normalidade

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	10
2	<b>METODOLOGIA</b> .....	11
2.1	<b>Coleta do material vegetal e obtenção dos extratos</b> .....	11
2.2	<b>Desenvolvimento da formulação</b> .....	12
2.2.1	<i>Densidade bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de Carr e índice de densificação</i> .....	12
2.2.2	<i>Ângulo de repouso e velocidade de fluxo do pó</i> .....	12
2.3	<b>Obtenção e caracterização dos comprimidos mucoadesivos obtidos</b> .....	13
2.3.1.	<i>Determinação do peso médio</i> .....	13
2.3.2.	<i>Determinação de dureza</i> .....	13
2.3.3.	<i>Determinação de friabilidade</i> .....	13
2.4	<b>Determinação do perfil de liberação <i>in vitro</i> dos comprimidos mucoadesivos de <i>Ximenia americana</i> L.</b> .....	13
2.4.1.	<i>Desenvolvimento do método de quantificação</i> .....	13
2.4.2	<i>Determinação do perfil de liberação <i>in vitro</i></i> .....	14
2.5	<b>Avaliação da uniformidade de conteúdo</b> .....	14
2.6	<b>Avaliação da força mucoadesiva</b> .....	14
3	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	14
3.1	<b>Desenvolvimento da formulação e controle de qualidade dos pós</b> .....	14
3.2	<b>Controle de qualidade dos comprimidos</b> .....	16
3.3	<b>Perfil de Liberação <i>in vitro</i></b> .....	18
3.4	<b>Uniformidade de conteúdo</b> .....	18
3.5	<b>Força de mucoadesão dos comprimidos</b> .....	19
4	<b>CONCLUSÃO</b> .....	21
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	22
	<b>AXENO A – ARTIGO PUBLICADO</b> .....	26

# DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDO MUCOADESIVO CONTENDO EXTRATO DE *Ximenia americana* L PARA TRATAMENTO DE AFECÇÕES FÚNGICAS BUCAIS

SILVA, Milena Nogueira da  
MEDEIROS, Ana Claudia Dantas de  
OSHIRO JUNIOR, João Augusto

## RESUMO

A candidíase bucal trata-se de uma infecção fúngica causada por espécies do gênero *Candida*. Diversas desvantagens tem sido relatadas no tratamento convencional, como resistência fúngica e pouca capacidade residual dos medicamentos de uso tópico, dessa forma, o uso de polímeros mucoadesivos mostra-se como uma abordagem promissora no desenvolvimento de novos fármacos com objetivo de superar a remoção eficiente da cavidade bucal. A incorporação de fármacos em sistemas de mucoadesivos de liberação controlada pode potencializar o efeito terapêutico por permitir o maior contato entre o agente terapêutico e o local de ação. A *Ximenia americana* L. é conhecida por suas propriedades medicinais e é utilizada no semiárido nordestino principalmente como antimicrobiano. A *Ximenia americana* L. é conhecida por suas propriedades medicinais e é utilizada no semiárido nordestino principalmente como antimicrobiano. Desta forma, este trabalho teve como objetivo desenvolver e avaliar as propriedades físico-químicas de comprimidos mucoadesivos contendo *X. americana* L utilizando o polímero hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). A partir de prévios estudos de compatibilidade, selecionou-se os excipientes para compor três formulações, diferindo nas concentrações do HPMC para avaliar as propriedades de fluxo e selecionar a formulação para obter os comprimidos. Foi realizado o controle de qualidade dos comprimidos, avaliando peso médio, uniformidade de conteúdo, dureza média, friabilidade, força de mucoadesão e perfil de liberação *in vitro*. Obteve-se 1 lote de 100 comprimidos que apresentou peso médio de 271,35 mg uniformidade de conteúdo entre 91,1 e 106,7 %, dureza média de 13,73 N, friabilidade de 0,67%, em conformidade com a variação preconizada, força de mucoadesão *in vitro* adequada de  $0,177 \pm 0,011$  N. O perfil de liberação demonstrou que após 15 min 30,34% do extrato foi liberado, atingindo após 6 horas o valor de 83,34%. Os resultados mostraram uma nova alternativa terapêutica de fitoterápicos para o tratamento da candidíase bucal, com garantia de qualidade do produto final.

**Palavras-chave:** Polímero, Sistema de Liberação Controlada, Candidíase Bucal, Controle de Qualidade.

## ABSTRACT

The buccal candidiasis is a fungal infection caused by species of *Candida*. Several disadvantages have been reported about the conventional treatment, such as fungal resistance and low residual capacity of topical drugs, thus the use of mucoadhesive polymers is a promising approach in the development of new drugs in order to overcome the efficient removal in the oral cavity. The incorporation of drugs in controlled release mucoadhesive system may potentiate the therapeutic effect by being able to increase the contact time between the therapeutic agent and the action site. *Ximenia americana* L. is known for its medicinal properties and is used in northeastern semiarid mainly as antimicrobial. Thus, this study aimed to develop and evaluate the physicochemical properties of mucoadhesive controlled release matrix tablets, using hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) polymer. According to previously compatibility studies, were selected excipients to compose the three different formulations, differing the proportion of HPMC to measure the flow properties and select the more qualify formulation to obtain the tablets. The quality control was performed by evaluating the average weight, uniformity content and average hardness. Was produced 100 tablets which showed average weight of 271.35 mg, content uniformity of 91.1 and 106.7%, average hardness of 13.73 N, friability of 0.67%, according to the recommended variation, an adequate *in vitro* mucoadhesion strength of  $0.177 \pm 0.011$  N. The *in vitro* release profile showed that after 15 min 30.34% of the extract was released, reaching after 6 hours the value of 83.34%. The results showed a new therapeutic alternative of herbal medicines for treatment of oral candidiasis, with quality guarantee of the final product.

**Keywords:** Polymers, Controlled Released System, Buccal Candidiasis, Quality Control.

## 1. INTRODUÇÃO

Com o auxílio da medicina popular e o enfoque em plantas que apresentam ação farmacológica, muitos estudos têm sido realizados a fim de conhecer as potencialidades da biodiversidade da flora brasileira (SILVA; SOUZA, 2018; MATIAS, 2018; SOUSA et al., 2017; COSTA et al., 2016). O semiárido nordestino abriga um bioma exclusivamente brasileiro: a Caatinga, que representa a quarta maior área coberta por um único tipo de vegetação no Brasil, cobre 912.529 km<sup>2</sup> e ocupa principalmente os estados do Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba e Pernambuco (SILVA et al., 2017; LIPORACI, 2014). Abrigando mais de 932 espécies de plantas vasculares registradas, sendo 18 gêneros e 318 espécies somente de plantas suculentas e lenhosas, a Caatinga se mostra um bioma com alto potencial de bioprospecção (MMA, 2012).

Dentre essas espécies, a *Ximenia americana* L., popularmente conhecida como ameixa, pertence à família Olacaceae, é uma espécie de ocorrência principalmente tropical, onde a temperatura média varia de 14 a 30 °C, com até 2000 metros de altitude e precipitação pluvial de 300 a 1250 mm/ano (SOUSA et al., 2012). É reconhecida na medicina popular por suas propriedades cicatrizante, analgésica e antisséptica, assim, diversos estudos comprovam a ação antimicrobiana *in vitro* do extrato de *X. americana* L. (MENEZES et al., 2019; SANTANA et al., 2016; SILVA et al., 2015; DE BRITO COSTA et al., 2010).

A candidíase bucal trata-se de uma patologia oportunista, caracterizada por um crescimento desenfreado de leveduras de espécies patogênicas do gênero *Candida*, capazes de comprometer o epitélio da mucosa do hospedeiro (MILLSOP; FAZEL, 2016). O tratamento convencional consiste no uso de medicamentos das classes dos polienos e azóis. No entanto, várias desvantagens têm sido relatadas, como reações adversas tais como hepatotoxicidade, distúrbios gastrointestinais e nefrotoxicidade, além do aumento da resistência fúngica a esses medicamentos (QUINDÓS et al., 2019; MOREIRA, 2010), ressaltando assim a importância da busca por alternativas terapêuticas eficazes.

No entanto, a eficiência do tratamento não depende somente da atividade farmacológica intrínseca de um insumo farmacêutico ativo (IFA), mas depende também de fatores relacionados às propriedades físico-químicas da formulação. Além disso, a mucosa bucal é acessível e adequada para administração de medicamentos, possui a vantagem de fácil remoção em caso de toxicidade, alta versatilidade para sistemas de liberação sistêmica ou tópica e atividade enzimática limitada (ABRUZZO et al., 2015). Entretanto, a via bucal possui mecanismos que aceleram a remoção do fármaco, como a constante diluição do medicamento na saliva e sua deglutição, além dos movimentos da língua e mandíbula durante a fala e a mastigação (STILHANO et al., 2016; CARVALHO et al., 2010).

Desta forma, uma estratégia eficaz no uso de terapias medicamentosas da via bucal é o uso de polímeros com propriedades adesivas da mucosa. A fim de garantir a eficácia terapêutica, preparações farmacêuticas mucoadesivas de liberação controlada têm tido destaque por apresentar vantagens como permitir contato mais íntimo e aumentar tempo de contato entre o agente terapêutico e o agente patológico, sendo mais eficiente no tratamento de infecções locais e em minimizar efeitos adversos sistêmicos, além de melhorar a permeabilidade do fármaco no tecido (SILVA et al., 2014).

Sistemas matriciais são misturas de um ou mais fármacos com agentes gelificantes capazes de prolongar e controlar a difusão do fármaco da matriz para o meio (PATEL et al., 2011). Algumas cadeias poliméricas formam líquidos viscosos quando hidratados, o que leva ao aumento do tempo de retenção sobre as superfícies mucosas e exibem característica adesiva. Esses polímeros apresentam numerosos grupos funcionais capazes de formar ligações

de hidrogênio, propriedades visco-elásticas e propriedade de interpenetração no tecido mucoso (MITTAL, PAWAR, 2018).

Dentre esses polímeros, os polímeros hidrofílicos, como éteres da celulose, são amplamente utilizados em estratégias de preparo de sistemas de liberação modificada. O hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) é um polímero semissintético, que consiste em uma cadeia de celulose com grupos metoxila e hidroxipropila substituídos nas unidades de glicose (OLIVEIRA, 2016; VIRIDÉN et al., 2010). É largamente utilizado como matriz de comprimidos de liberação controlada devido a sua capacidade de ser biodegradável, não tóxico, não iônico e de ter disponibilidade de diferentes graus de viscosidade, que permitem modificar a liberação do fármaco (SIEPMANN; PEPPAS, 2012; GHIMIRE et al., 2010).

A liberação do fármaco envolve fenômenos físico-químicos simultâneos e complexos. Quando em contato com a água ou com o fluido biológico, o meio é difundido para dentro do comprimido, resultando no relaxamento da cadeia polimérica com expansão de volume e gelatinização do polímero, em seguida ocorre a dissolução do fármaco e sua difusão através da camada de gel e, por fim, as camadas externas do comprimido se desintegram e sofrem erosão devido a sua total hidratação (SIEPMANN et al., 2010).

Apesar da grande variedade de formas farmacêuticas estudadas para administração bucal, os comprimidos são amplamente utilizados por apresentarem vantagens como segurança de dose, facilidade de administração, além da simplicidade, rapidez e baixo custo de preparo por compressão direta (MURA et al., 2016). Dessa forma, comprimidos mucoadesivos de liberação controlada têm sido desenvolvidos para tratamentos de infecções na cavidade bucal, pois além de apresentar vantagens típicas de sistemas mucoadesivos, permitem também uma melhor distribuição do IFA ou insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV) na cavidade oral (MARTINS et al., 2018; IKEUCHI-TAKAHASHI et al., 2017; EL-NAHAS et al., 2017; VASSEUR et al., 2017).

Para garantir a segurança, qualidade e eficácia dos comprimidos desenvolvidos, a realização do controle de qualidade é de suma importância. As alterações tecnológicas sofridas pelo IFAV podem afetar os parâmetros de qualidade do produto final, sendo fundamentais os ensaios de controle de qualidade físico-químicos a fim de avaliar possíveis desvios na eficácia terapêutica e na qualidade do medicamento (BRASIL, 2014).

Portanto, o objetivo desse trabalho foi desenvolver um comprimido mucoadesivo contendo extrato de *Ximenia americana* L. e avaliar o controle de qualidade para futura aplicação em afecções fúngicas bucais.

## 2. METODOLOGIA

### 2.1 Coleta do material vegetal e obtenção dos extratos

As cascas de *Ximenia americana* L. foram coletadas na região semiárida do estado da Paraíba. A identificação e depósitos da exsicata foram realizados no herbário Professor Jayme Coelho de Moraes localizado na Universidade Federal de Campina Grande - PB, sob registro de número EAN-100493. O material vegetal foi seco em estufa de circulação de ar, em temperatura constante de 40 °C, seguido de pulverização em moinho de facas com malha de 10 mesh.

A solução extrativa foi obtida na proporção 20% (p/v) da droga vegetal seca, utilizando solvente hidroetanólico (70% v/v), pelo método de turbólise. Na extração por turbólise, foi utilizado o Ultra-turrax<sup>®</sup> em uma taxa de rotação de 6.000 rpm durante 15 minutos, a solução extrativa permaneceu em banho gelado para manutenção da temperatura. Por fim, filtrou-se a solução extrativa e submeteu-a ao evaporador rotativo, sendo obtido então o extrato seco.

## 2.2 Desenvolvimento da formulação

Foram avaliados, com base nas categorias funcionais, diferentes excipientes que exibissem características: lubrificante, aglutinante, diluente e função de formar matriz de liberação controlada, necessárias para o desenvolvimento do comprimido com propriedades mucoadesivas. Os excipientes selecionados foram: estearato de magnésio (EST), como lubrificante; manitol (MAN), como diluente; polivinilpirrolidona (PVP), como aglutinante; lactose (LAC), como diluente; e hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), como a matriz de liberação modificada. A análise foi realizada no Laboratório de Desenvolvimento e Ensaios de Medicamentos (LABDEM) da UEPB.

### 2.2.1 Densidade bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de Carr e índice de densificação

Pesou-se dez gramas de cada formulação que, cuidadosamente, foram transferidos para a proveta de 50 mL, determinando assim o volume bruto (VB). A densidade de compactação foi avaliada submetendo a proveta a sucessivas quedas de 10, 500 e 1250 vezes, a fim de determinar os volumes  $V_{10}$ ,  $V_{500}$  e  $V_{1250}$ , respectivamente. O teste continuou em séries de 1250 quedas, concluindo apenas quando a diferença entre duas leituras subsequentes fosse inferior a 0,1 mL, obtendo-se o volume de compactação (VC), no LABDEM da UEPB.

A partir dos valores obtidos foram calculadas a densidade bruta (DB), Equação 1, densidade de compactação (DC), Equação 2, fator de Hausner (FH), Equação 3, índice de densificação (ID), Equação 4, índice de Carr ou índice de compressibilidade (IC), Equação 5, demonstrados a seguir:

$$(1) \quad DB = \frac{m}{VB}$$

$$(2) \quad DC = \frac{m}{VC}$$

$$(3) \quad FH = \frac{DC}{DB}$$

$$(4) \quad ID = V_{10} - V_{500}$$

$$(5) \quad IC = \left( \frac{DC - DB}{DC} \right) \times 100$$

Legenda: m= massa (g); VB = volume bruto (mL); VC = volume de compactação (mL); DB = Densidade Bruta ( $\text{g.mL}^{-1}$ ); DC = Densidade de Compactação ( $\text{g.mL}^{-1}$ ); FH= Fator de Hausner; ID = Índice de Densificação (mL); IC = Índice de Compressibilidade (%).

A Tabela 1 dispõe da escala utilizada para avaliação do Índice de Compressibilidade e Fator de Hausner.

**Tabela 1** – Escala para determinação de fluxo do pó

<b>Característica do pó</b>	<b>Índice de Compressibilidade (%)</b>	<b>Fator de Hausner</b>
Excelente	< 10	1,00 - 1,11
Bom	11 - 15	1,12 - 1,18
Fraco	16 - 20	1,19 - 1,25
Mediano	21 - 25	1,26 - 1,34
Deficiente	26 - 31	1,35 - 1,45
Muito deficiente	32 - 37	1,46 - 1,59
Bastante deficiente	> 38	> 1,60

Fonte: USP (30, 2007).

### 2.2.2 Ângulo de repouso e velocidade de fluxo do pó

A determinação do ângulo de repouso estático é utilizada para avaliação da capacidade de escoamento da formulação. Desta forma, dez gramas do pó de cada formulação foram vertidos em um funil fixado na altura de 250 mm (LAMOLHA; DOS REIS SERRA, 2007), observando a formação de um cone sobre um papel milimetrado, e sua altura e diâmetro medidos com o auxílio de um paquímetro digital, no LABDEM da UEPB.

A tangente do ângulo de repouso foi calculada pela razão entre a altura (h) e o raio (r) da base do cone obtido,  $tg\alpha = \frac{h}{r}$ . O tempo de escoamento foi medido em segundos, utilizando um cronômetro. As medidas foram realizadas em quintuplicatas e obtida a média destas determinações.

### 2.3 Obtenção e caracterização dos comprimidos mucoadesivos obtidos

A partir dos ensaios de pré-formulação descritos anteriormente, foi possível escolher uma formulação que então foi submetida a compressão por via direta, utilizando de uma compressora de bancada (Lemaq Monopress LM<sup>-1</sup>, Brasil). A análise foi realizada no Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos (LDCPF) da UEPB. Obtendo-se um lote de 100 comprimidos com cerca de 270 mg, que foram caracterizados pelos seguintes ensaios: determinação do peso médio, determinação de dureza e determinação de friabilidade.

#### 2.3.1 Determinação do peso médio

Para realização deste ensaio, foram pesados vinte comprimidos individualmente e calculado o peso médio, de acordo com as especificações presentes na Farmacopeia Brasileira (2019).

#### 2.3.2 Determinação de dureza

Dez comprimidos foram utilizados para avaliação da dureza, usando um durômetro digital 298/DGP (Ethik Technology | Nova Ética, Brasil). A dureza foi calculada baseada da média obtida das 10 leituras.

### 2.3.3 *Determinação de friabilidade*

A friabilidade foi avaliada utilizando uma amostra de vinte comprimidos, que foram pesados antes e depois de ser submetidos a 25 rpm, durante 4 minutos, no friabilômetro (Modelo 300 - Ethik Technology | Nova Ética, Brasil). A média da variação de peso foi calculada a pela diferença entre o peso final e inicial da amostra, conforme preconizado na Farmacopeia Brasileira (2019).

## 2.4 *Determinação do perfil de liberação in vitro dos comprimidos mucoadesivos de Ximenia americana L.*

### 2.4.1 *Desenvolvimento do método de quantificação*

Para a determinação do perfil de liberação *in vitro* do comprimido, avaliou-se o teor de polifenóis totais presentes no extrato dissolvido no meio, utilizou-se o método de quantificação, descrito por Chandra e Mejía (2004). A curva do padrão ácido gálico foi construída utilizando-se concentrações entre 6 a 36  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , analisadas por espectrofotometria na região do visível, utilizando o espectrofotômetro UV/Vis/ LAMBDA™ 750 (Perkin Elmer, Estados Unidos da América), para a leitura da absorbância em 757 nm.

Segundo a técnica, distribuiu-se em tubos de ensaio 1 mL da solução do reagente de Folin-Ciocalteu 1N e posteriormente, 1 mL da alíquota retirada no meio. Os tubos ficaram em repouso por 2 minutos, à temperatura ambiente (25 °C). Em seguida, adicionou-se 2 mL de uma solução de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  a 20% (p/v). Os tubos permaneceram em repouso novamente por 10 minutos até a reação colorimétrica ser completada. As medidas foram obtidas em triplicata, no LABDEM da UEPB.

### 2.4.2 *Determinação do perfil de liberação in vitro*

O experimento foi realizado utilizando um dissolutor modelo 299 (Nova Ética, Brasil), com aparato de pás. Os comprimidos foram submetidos à 900 mL de solução tampão fosfato de pH 5,8 sob agitação de 75 rpm e temperatura de 37 °C. O ensaio teve duração de 12 h, sendo retiradas alíquotas de 3 mL nos tempos de 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 e 12 h, e sendo repostas a mesma quantidade do meio a cada retirada, no LABDEM da UEPB.

A leitura foi feita através do método de equivalentes de polifenóis totais para avaliar a liberação do extrato no meio.

## 2.5 *Avaliação da uniformidade de conteúdo*

A uniformidade de conteúdo foi avaliada dissolvendo dez comprimidos, individualmente, em solução de metanol a 5% (v/v) e o teor de marcador químico ácido gálico foi determinado por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC ou CLAE), em um cromatógrafo (Shimadzu®, Japão) acoplado a um detector UV-Visível, a coluna cromatográfica empregada foi uma Gemini NX C18 (Phenomenex®) (150 mm x 4,6 mm x 5 $\mu\text{m}$ ), selecionou-se o comprimento de onda de 254 nm.

As amostras foram dissolvidas em solução de metanol a 5% (v/v). As eluições ocorreram em sistema isocrático de proporção de fase móvel constituída por uma mistura de metanol: água acidificada com ácido fosfórico (05:95 v/v) com fluxo de 0,7  $\text{mL min}^{-1}$ , em temperatura de forno a 30 °C constantes.

## 2.6 Avaliação da força mucoadesiva

Para avaliação da força de mucoadesão dos comprimidos foi utilizado disco de mucina. Os discos de mucina foram preparados por compressão de mucina do tipo II (Sigma-aldrich®), utilizando um compressor de comprimidos com 123 mm de diâmetro.

O ensaio foi realizado com auxílio do texturômetro TAXT plus (Stable Micro Systems®, United Kingdom), equipado com anel para ensaios de mucoadesão e sonda cilíndrica de 10 mm de diâmetro, na Universidade Estadual Paulista (UNESP).

Inicialmente, 50 µL de saliva artificial foram aplicados na superfície do disco de mucina. Os discos de mucina foram aderidos na sonda cilíndrica do analisador de textura com fita dupla-face para mantê-los fixos (OSHIRO, 2018).

A sonda cilíndrica com disco de mucina foi mantida em contato com o comprimido sem aplicação de força durante 60 s. Em seguida, a sonda foi removida com velocidade 1 mm s<sup>-1</sup>, e a força de adesão foi medida. O experimento foi realizado em quintuplicata a temperatura de 37 ± 1 °C.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.2 Desenvolvimento da formulação e controle de qualidade dos pós

Com base nos estudos de pré-formulação, foram avaliados excipientes farmacêuticos quanto a sua compatibilidade com o IFAV, pelas técnicas analíticas: análise térmica diferencial (DTA), espectroscopia no infravermelho próximo (NIR) espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR). Três diferentes formulações foram propostas utilizando os excipientes selecionados, respeitando os limites de concentração de cada excipiente para sua finalidade, e avaliadas quanto as propriedades de fluxo e compressibilidade para escolha da formulação que os comprimidos foram obtidos.

Juntamente com o extrato de ameixa (AMX) foram propostas três formulações, variando a concentração do HPMC e da LAC e fixando as concentrações de EST, MAN, PVP, LAC e AMX. As concentrações do HPMC e da LAC variaram entre si nas proporções de: 100% HPMC : 0% LAC para formulação 01; 80% HMPC : 20% LAC para formulação 02 e 60% HPMC : 40% LAC para formulação 03. A Tabela 2 mostra a composição das diferentes formulações e suas respectivas concentrações.

**Tabela 2** – Concentrações dos excipientes utilizados nas formulações

Excipientes	Formulação 01 (%)	Formulação 02 (%)	Formulação 3 (%)
HPMC	48,97	39,18	29,38
LAC	-	9,79	19,59
MAN	10	10	10
PVP	2	2	2
EST	2	2	2
AMX	37,03	37,03	37,03

Fonte: Autora (2019).

Nas formulações com LAC na composição observou-se uma diminuição da velocidade de fluxo, sendo mais intenso quando a concentração de LAC foi aumentada na formulação 03. A formulação 01 apresentou um ângulo de repouso de 33°, considerado muito bom, porém o

índice de Carr e Fator de Hausner apresentaram 31,59% e 1,462, respectivamente, não sendo adequados. Enquanto as formulações 02 e 03 apresentaram ângulo de repouso de 37,12° e 42,10°, respectivamente, fator de Hausner de 1,64 e 1,76, e índice de Carr de 39,07% e 43,43%, respectivamente, não sendo satisfatório. A Tabela 3 mostra os dados da avaliação das três formulações obtidas.

**Tabela 3** – Dados da avaliação de fluxo das formulações 01, 02 e 03

Parâmetros	Formulação 01	Formulação 02	Formulação 03
Densidade bruta (g mL <sup>-1</sup> )	0,526	0,435	0,435
Densidade de compactação (g mL <sup>-1</sup> )	0,769	0,714	0,769
Fator de Hausner	1,462	1,64	1,76
Índice de densificação (mL)	2,00	4	4
Índice de compressibilidade (%)	31,59	39,07	43,43
Tempo de escoamento (s)	3,69	4,35	4,94
Ângulo de repouso (°)	33,00	37,12	42,10

Fonte: Autora (2019).

Desta forma, a formulação 01 foi selecionada por apresentar melhores condições de fluxo, no entanto não sendo satisfatórios os demais parâmetros analisados, foi necessário a granulação da formulação com uma solução de PVP a 5% solubilizada em etanol a 70% (v/v).

O granulado apresentou melhores valores de fluxo, índice de Carr, fator de Hausner e ângulo de repouso, em comparação com a formulação 01 em pó, como mostra a Tabela 4.

**Tabela 4** – Dados da avaliação de fluxos da formulação 01 e granulado

Parâmetros	Formulação 01	Granulado
Densidade bruta (g mL <sup>-1</sup> )	0,526	0,550
Densidade de compactação (g mL <sup>-1</sup> )	0,769	0,625
Fator de Hausner	1,460	1,13
Índice de compressibilidade (%)	31,60	12,0
Índice de densificação (mL)	2,00	1,0
Ângulo de repouso (°)	33,00	25,00
Tempo de escoamento (s)	3,69	3,12

Fonte: Autora (2019).

### 3.3 Controle de qualidade dos comprimidos

Os comprimidos são submetidos a choques mecânicos durante os processos de embalagem, armazenamento, transporte e distribuição, podendo sofrer danos em sua matriz.

Desta forma é de suma importância que os valores de friabilidade e dureza estejam adequados para garantir que sejam resistentes e ainda sejam capazes de se desintegrar quando forem administrados. Os resultados da friabilidade e dureza estão dispostos na Tabela 5.

**Tabela 5** – Dados do controle de friabilidade e dureza dos comprimidos

Parâmetro	Resultado	Especificação
Friabilidade (%)	0,67	< 1,5
Dureza (N)	13,73	Sem especificação

Fonte: Autora (2019).

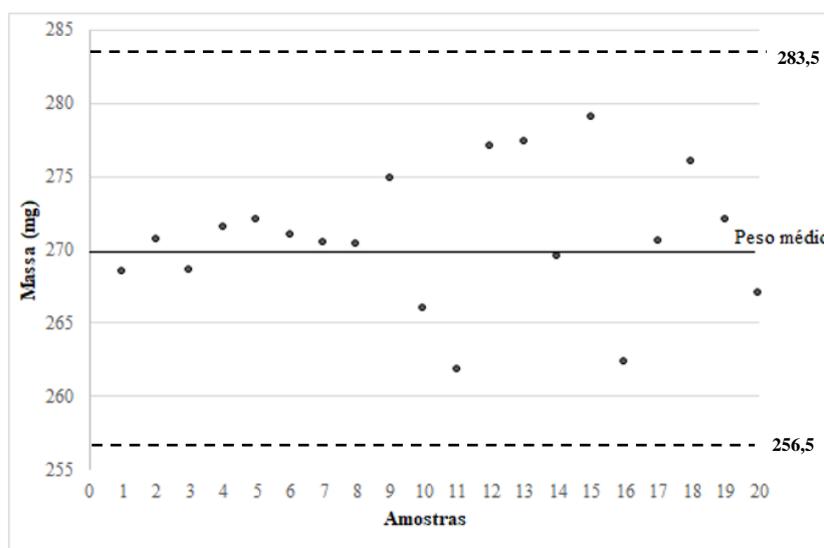
O valor obtido na avaliação da friabilidade foi de 0,67% de perda de pó e encontra-se dentro das especificações da Farmacopeia Brasileira (2019), que determina que a perda seja inferior a 1,5%.

A dureza média dos comprimidos, que é diretamente proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à porosidade do comprimido (Farmacopeia Brasileira, 2019), obteve-se o valor de 13,73 N, no entanto não há especificação nos compêndios oficiais para comprimidos mucoadesivos.

No trabalho de Oliveira (2016), a dureza média dos comprimidos produzidos com concentrações de 10 a 50% (m/m) do polissacarídeo extraído da goma do cajueiro (*Anacardium occidentale* L.) e incorporação individual de cetoprofeno e teofilina variou entre 18,29 e 32,80 N. A adição do polissacarídeo diminuiu a dureza dos comprimidos e variou de acordo com o tipo de fármaco incorporado. Apesar dos valores de dureza ser relativamente alto, o perfil de liberação também variou dependendo o fármaco e concentrações a partir de 30% (m/m) nos comprimidos de cetoprofeno foram capazes de sustentar a liberação do fármaco.

A Figura 1 dispõe de um gráfico de dispersão de 20 pontos apresentando os dados de peso médio dos comprimidos.

**Figura 1** – Dados da avaliação do peso médio



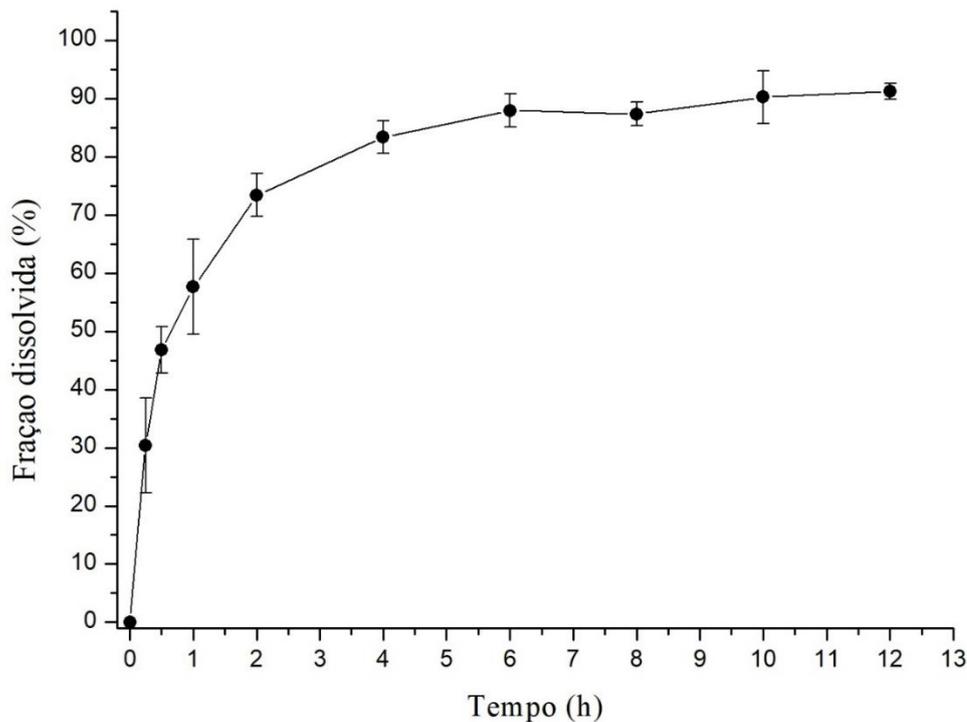
Fonte: Autora (2019).

A Farmacopeia Brasileira (2019) estabelece que apenas dois comprimidos podem estar fora da variação especificada de 5%, referente ao valor teórico de 270 mg, e nenhum pode ultrapassar o dobro da porcentagem indicada. Os comprimidos variaram entre 261,6 e 279,5 mg, se apresentando dentro da determinação proposta.

### 3.4 Perfil de liberação *in vitro*

Na cavidade bucal existem quatro sitios de administração eficazes, que são: sublingual, palato, bochecha e gengival. A aplicação sublingual é a mais comum e permite uma rápida absorção devido a alta vascularização da região, permite também evitar o metabolismo de primeira passagem. Na aplicação bucal, a formulação permanece entre a bochecha e a gengiva, para evitar possíveis deslocamentos e permanecer fixa, resulta em menor absorção, sendo própria para liberação prolongada de medicamentos (SÁ et al., 2018; KAUNDAL et al., 2015). A Figura 2 dispõe do gráfico do perfil de liberação *in vitro*, em porcentagem, dos comprimidos mucoadesivos em função do tempo.

**Figura 2** – Perfil liberação *in vitro* dos comprimidos



Fonte: Autora (2019).

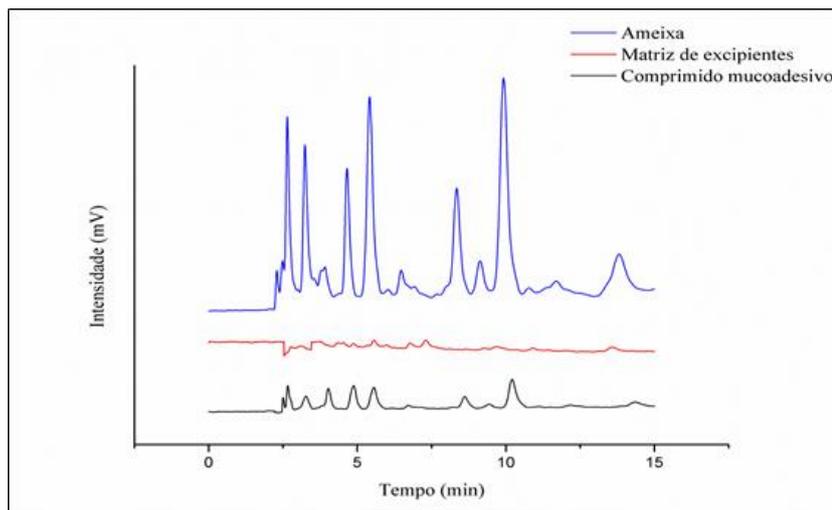
No perfil de liberação do comprimido, foi observada uma crescente liberação de polifenóis, indicando presença do extrato dissolvido no meio. Em 15 minutos, foi dissolvido equivalente a 30,34%, seguido de 46,78% e 57,58% em 30 min e em 1 hora, respectivamente.

O comprimido atingiu um platô de liberação em 6 horas, de 83,34% mantendo as concentrações seguintes, em 8, 10 e 12 horas quase constantes: 87,92%, 87,31%, 90,21%, respectivamente. Os resultados mostram que o comprimido é eficaz em prolongar a liberação do IFAV, provimento um contato prolongado com o agente patológico.

### 3.5 Uniformidade de conteúdo

Na avaliação da uniformidade de conteúdo, observou-se a ausência de interferência da matriz de excipientes no tempo de retenção do marcador utilizado, o ácido gálico, em 10 min. Desta forma, mostra-se específico na quantificação deste marcador. A Figura 3 dispõe da avaliação da especificidade do método, em que foi avaliado o cromatograma do extrato da *X. americana* L., da matriz dos excipientes e do comprimido mucoadesivo.

**Figura 3** – Cromatograma de avaliação da especificidade do método



Conforme exposto na Tabela 6, o teor de extrato nos comprimidos mucoadesivos demonstrou variação dentro dos limites estabelecido na farmacopeia, de  $\pm 10\%$ . Os valores variaram satisfatoriamente entre 91,1 e 106,7 % e podem estar relacionados com bom fluxo do granulado, como também com a eficiência da mistura da formulação.

**Tabela 6** – Avaliação da uniformidade de conteúdo

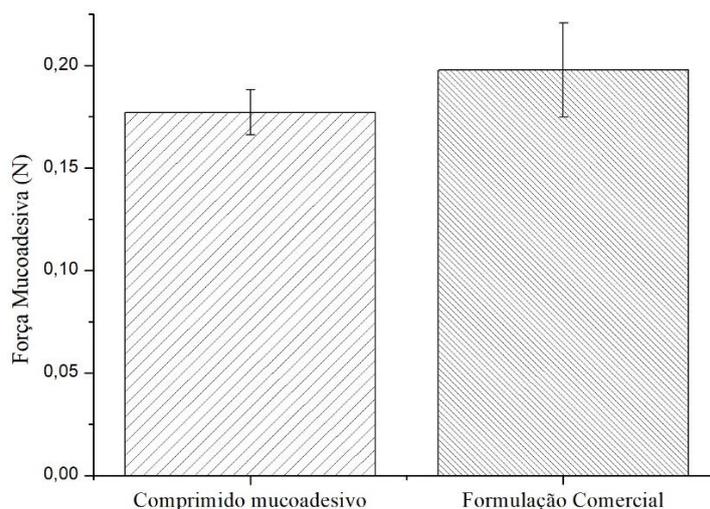
Amostra	Teor do extrato (mg)		Teor de extrato (%)
	Medido	Esperado	
1	106,7		106,7
2	95,7		95,7
3	91,4		91,4
4	103,9		103,9
5	105,7	100	105,7
6	97,5		97,5
7	91,1		91,1
8	96,2		96,2
9	102,1		102,1
10	103,5		103,5

Fonte: Autora (2019).

### 3.6 Força de mucoadesão dos comprimidos

A mucoadesão é uma importante propriedade no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada para administração ocular, vaginal e bucal. Um dos principais métodos utilizados para determinação da adesão de polímeros na mucosa é a análise do perfil de textura (APT), que se baseia na avaliação da força necessária para deslocar o comprimido do disco de mucina (MANSURI et al., 2016). A Figura 4 dispõe da comparação da mucoadesão entre o comprimido e a formulação comercial.

**Figura 4** – Força de mucoadesão do comprimido mucoadesivo comparada com a formulação comercial



Na avaliação da força mucoadesiva do comprimido, os resultados foram comparados com a força de mucoadesão de uma formulação de creme aderente comercial. Para o comprimido, observou-se força de  $0,177 \pm 0,011$  N, enquanto a formulação comercial apresentou força de  $0,1972 \pm 0,023$  N. Sendo assim, as formulações não apresentaram diferenças de forças mucoadesivas estatisticamente significativas.

O mecanismo da mucoadesão está relacionado, primariamente, ao contato entre as cadeias poliméricas e a camada de muco, que permite o intumescimento do sistema polimérico, seguida da interpenetração do polímero e sua interação com as glicoproteínas do muco e, por fim, as interações intermoleculares entre a rede glicoproteica da mucosa e os polímeros intumescidos (RUIZ-RUBIO et al., 2018; ABRUZZO et al., 2015).

Ligações de hidrogênio, forças de Van der Waals, interações hidrofóbicas, eletrostáticas e ligações iônicas são os tipos de interações interfaciais que podem ser realizadas. Os grupos funcionais carboxílicos, aminas, hidroxilas são os grupos mais relacionados com as ligações de hidrogênio; esse tipo de ligação é possivelmente o mais importante na capacidade de adesão do polímero à mucosa (FIGUEREIRAS et al., 2016; CARMELLA et al., 2015).

Estudo realizado por Orvain e colaboradores (2015), com pacientes submetidos a terapia de alta doses de transplante autólogo de células tronco, comparou resultados de comprimidos mucoadesivos de miconazol com as suspensões convencionais do mesmo fármaco, uma vez que a colonização fúngica é uma complicação importante nesse grupo, e mostrou que o uso do comprimido mucoadesivo de miconazol diminuiu as complicações infecciosas, como menor frequência de doses de antibióticos, menor uso de antifúngico intravenoso, menor contaminação de leveduras nas fezes. Além disso, infecções por fungos, localizadas ou invasivas, foram menores no grupo tratado com o comprimido.

O trabalho de Tejada e colaboradores (2017) mostrou melhora na atividade antifúngica frente os cinco principais gêneros de *Candida* envolvidos na infecção da mucosa, após 24 horas, quando o antifúngico, nitrato de miconazol, foi incorporado em filmes poliméricos mucoadesivos a base de quitosana e gelatina, permitindo a liberação prolongada do fármaco. Essa formulação permitiu a diminuição da concentração administrada do fármaco, mantendo sua atividade terapêutica.

#### **4. CONCLUSÃO**

Esse trabalho mostrou que a variação da proporção entre HPMC e LAC foi importante na avaliação dos parâmetros de compressibilidade. Os resultados dos testes avaliatórios dos comprimidos obtidos foram satisfatórios. O perfil de liberação *in vitro* do comprimido demonstrou eficácia do polímero HPMC em melhorar a liberação do IFAV.

No entanto, é preciso avaliar a liberação no meio dinâmico da boca, levando em consideração os mecanismos de remoção da formulação intrínsecos a cavidade bucal, além da aceitação do paciente quanto as características organolépticas, como sabor, cor e odor, e adesão gengival prolongada.

## REFERÊNCIAS

- ABRUZZO A. et al. **Mucoadhesive buccal tablets based on chitosan/gelatin microparticles for delivery of propranolol hydrochloride**. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 104, n. 12, p. 4365-72, 2015.
- BRASIL, M. S. **Farmacopeia brasileira**, 6ª edição. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 26, de 13 de maio de 2014. **Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos**. Diário Oficial da União, 2014.
- CAMELLA, C. M. et al. **Mucoadhesive and thermogelling systems for vaginal drug delivery**. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 92, p. 39–52, 2015.
- CARVALHO, F. et al. **Mucoadhesive drug delivery systems**. Brazilian J. Pharm. Sci, v. 46, p. 1–17, 2010.
- CHANDRA, S.; MEJÍA, E. G. **Polyphenolic compounds, antioxidant capacity, and quinone reductase activity of an aqueous extract of ardisia compressa in comparison to mate (*Ilex paraguariensis*) and green (*Camellia sinensis*) teas**. Journal of Agricultural and Food Chemistry, v. 52, n. 11, p. 3583-3589, 2004.
- COSTA J. C. et al. **Herbário virtual e universidade: biodiversidade vegetal para ensino, pesquisa e extensão**. Scientia Plena, v. 12, n. 6, 2016.
- DE BRITO COSTA, E. M. M. et al. **Estudo *in vitro* da ação antimicrobiana de extratos de plantas contra *Enterococcus faecalis***. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 46, n. 3, p. 175-180, 2010.
- DE SÁ L. L. et al. **Design of buccal mucoadhesive tablets: Understanding and development**. Journal of Applied Pharmaceutical Science, v. 8, n. 2, p.150-63, 2018.
- EL-NAHAS A. E.; ALLAM A. N.; EL-KAMEL A. H. **Mucoadhesive buccal tablets containing silymarin Eudragit-loaded nanoparticles: formulation, characterisation and ex vivo permeation**. Journal of Microencapsulation, v. 34, n. 5, p. 463-74, 2017.
- GHIMIRE, M. et al. **In-vitro and in-vivo erosion profiles of hydroxypropylmethyl-cellulose (HPMC) matrix tablets**. Journal of Controlled Release, v.147, n. 1, p. 70-75, 2010.
- IKEUCHI-TAKAHASHI Y.; KOBAYASHI A.; ONISHI H. **Development of polyethylene glycol and hard fat-based mucoadhesive tablets containing various types of polyvinyl alcohols as mucoadhesive polymers for buccal application**. Biological and Pharmaceutical Bulletin, v. 40, n. 6, p. 867-877, 2017.
- SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. A. **Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) the effect of substitution pattern of HPMC on**

**polymer release from matrix tablets.** *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 64, p. 163-74, 2012.

KAUNDAL A.; KUMAR P.; CHAUDHARY A. **A Review on mucoadhesive buccal tablets prepared using natural and synthetic polymers.** *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*, v. 4, p. 475-500, 2015.

LAMOLHA, M. A.; DOS REIS SERRA, C. H. **Avaliação das propriedades de fluxo dos granulados e dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida 50 mg obtidos por granulação úmida.** *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 43, n. 3, p. 435-446, 2007.

LIPORACI, H. **Plantas medicinais e alimentícias na mata atlântica e caatinga: uma revisão bibliográfica de cunho etnobotânico.** 2014. 329 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Biologia de Fungos, Algas e Plantas) – Universidade Federal de Santa Catarina, 2014.

MANSURI, S. et al. Mucoadhesion: a promising approach in drug delivery system. **Reactive and Functional Polymers**, v. 100, p. 151-172, 2016.

MARTINS I. C. et al. **Delivering resveratrol on the buccal mucosa using mucoadhesive tablets: a potential treatment strategy for inflammatory oral lesions.** *Current Drug Delivery*, v. 15, n. 2, p. 254-9, 2018.

MENEZES I. R. et al. **Ximenia americana L. enhances the antibiotic activity and inhibit the development of kinetoplastid parasites.** *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, v. 64, p. 40-6, 2019.

MILLSOP, J. W.; FAZEL, N. **Oral candidiasis.** *Clinics in dermatology*, v. 34, n. 4, p. 487-494, 2016.

MITTAL S.; PAWAR S. **Design and evaluation of buccal mucoadhesive tablets of pantoprazole sodium.** *Eur. J. Pharmaceut. Med. Res.* v.5, p. 514-22, 2018.

SILVA, K. M. A. et al. **Modulation of the erythromycin resistance in Staphylococcus aureus by ethanolic extracts of Ximenia americana L and Schinopsis brasiliensis Engl.** *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, v. 14, n. 2, p. 92-8, 2015.

MOREIRA, M. C. G. **Azóis: farmacologia e interações medicamentosas.** 2010. 65f. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Ciências Farmacêuticas) Universidade Fernando Pessoa. Porto. 2010.

MURA, P. et al. **Polymeric mucoadhesive tablets for topical or systemic buccal delivery of clonazepam: Effect of cyclodextrin complexation.** *Carbohydrate Polymers*, v. 152, p. 755–763, 2016.

OLIVEIRA, A.C. et al. **Avaliação do polissacarídeo da goma do cajueiro (Anacardium occidentale L.) como agente mucoadesivo e controlador da liberação em comprimidos**

**matriciais**. 2016, 50 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Goiás. 2016.

ORVAIN C. et al. **Miconazole mucoadhesive buccal tablet in high-dose therapy with autologous stem cell transplantation (HDT/ASCT)-induced mucositis**. Supportive Care in Cancer, v. 23, n. 2, p. 359-64, 2015.

OSHIRO, J. A. et al. **Study of triamcinolone release and mucoadhesive properties of macroporous hybrid films for oral disease treatment**. Biomedical Physics & Engineering Express, v. 4, n. 3, p. 035009, 2018.

PATEL, H. et al. **Matrix type drug delivery system: a review**. Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research, v. 1, n.3, p. 143-151, 2011.

PEREIRINHA, P. R. P.; FIGUEIRAS, A. R. R. **Desenvolvimento de sistemas mucoadesivo para a administração controlada de fármacos**. Boletim Informativo Geum, v. 7, p. 63-81, 2016

QUINDÓS G. et al. **Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs**. Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal, v. 2, p. 172, 2019.

RIGOBELLO, C. et al. **Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos de cloridrato de propranolol**. Acta Scientiarum. Health Sciences v. 35, n. 1, p. 85-90, 2013.

RUIZ-RUBIO L. et al. **Formulation of Carbopol®/Poly (2-ethyl-2-oxazoline) s mucoadhesive tablets for buccal delivery of hydrocortisone**. Polymers, v. 10, n. 2, p. 175-88, 2018.

SANTANA, C.P. de et al. **Desenvolvimento de comprimidos com atividade antimicrobiana a partir de extrato de *Ximenia americana* L.** 2016. 89 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual da Paraíba, 2016.

SIEPMANN, J.; PEPPAS N.A. **Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)**. Advanced drug delivery reviews v. 64, n. 1 p. 163-174, 2012.

SILVA E. B.; SOUZA C. R. **Ecologia associada a Empregos de Corredores Ecológicos: Benefício à Preservação da Biodiversidade Brasileira**. Meio Ambiente e Sustentabilidade, v. 12, n. 7, p. 89-97, 2018.

SILVA, J. M. C.; LEAL, I. R.; TABARELLI, M. **Caatinga. The largest tropical dry forest region in South America**. Cahm: Springer International Publishing, v. 1, 2017.

SILVA, J. N. et al. **Polímeros mucoadesivos para uso vaginal: uma prospecção tecnológica**. Revista GEINTEC-Gestão, Inovação e Tecnologias, v. 4, n. 1, p. 622-631, 2014.

SOUSA, É. B. et al. **Caracterização físicoquímica do fruto da ameixa selvagem (*Ximenia americana* L.)**. In: VII Congresso Norte Nordeste De Pesquisa E Inovação, 2012, Palmas. VII CONNEPI, 2012.

SOUSA, I. J. O. et al. **A diversidade da flora brasileira no desenvolvimento de recursos de saúde.** Revista Uningá Review, v. 31, n. 1, 2017.

STILHANO, R. S. et al. **Injectable alginate hydrogel for enhanced spatiotemporal control of lentivector delivery in murine skeletal muscle.** J. Control. Release, v. 237, p. 42–49, 2016.

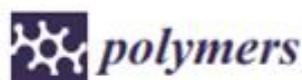
TEJADA, G. et al. **Formulation and in-vitro efficacy of antifungal mucoadhesive polymeric matrices for the delivery of miconazole nitrate.** Materials Science and Engineering: C, v. 79, p. 140–150, 2017.

USP 30 NF 25. **United States Pharmacopoeia & National Formulary.** Rockville: United States Pharmacopeial Convention; 2007.

VASSEUR B. et al. **Comparison of the systemic and local pharmacokinetics of clonidine mucoadhesive buccal tablets with reference clonidine oral tablets in healthy volunteers: an open-label randomised cross-over trial.** Advances in Therapy, v. 34, n. 8, p. 2022-32, 2017.

VIRIDÉN, A.; LARSSON A.; WITTGREN B. **The effect of substitution pattern of HPMC on polymer release from matrix tablets.** International Journal of Pharmaceutics v. 389, n 1-2, p. 147-156, 2010.

## ANEXO A – Artigo publicado



Article

## Tablet of *Ximenia Americana* L. Developed from Mucoadhesive Polymers for Future Use in Oral Treatment of Fungal Infections

Lucas Almeida <sup>1</sup>, João Augusto Oshiro Júnior <sup>1,\*</sup>, Milena Silva <sup>1</sup>, Fernanda Nóbrega <sup>1</sup>, Jéssica Andrade <sup>1</sup>, Widson Santos <sup>1</sup>, Angélica Ribeiro <sup>1</sup>, Marta Conceição <sup>2</sup>, Germano Veras <sup>3</sup> and Ana Cláudia Medeiros <sup>1,\*</sup>

- <sup>1</sup> Laboratório de Desenvolvimento e Ensaios de Medicamentos, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual da Paraíba, R. Baraúnas, 351, Cidade Universitária, 58429-500, Campina Grande, Paraíba, Brasil; lucasdealmeida2112@gmail.com (L.A.); nogueiracmilena@gmail.com (M.S.); fernandapontesv@gmail.com (F.N.); jessicafarmacia2017@gmail.com (J.A.); widsonmichael@gmail.com (W.S.); angelyca.p07@hotmail.com (A.R.)
  - <sup>2</sup> Centro de Tecnologia e Desenvolvimento Regional, Universidade Federal da Paraíba, Av. dos Escoteiros, s/n, Mangabeira VII, 58055-000, João Pessoa, Paraíba, Brasil; martamaria8@yahoo.com.br
  - <sup>3</sup> Laboratório de Química Analítica e Quimiometria, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual da Paraíba, R. Baraúnas, 351, Cidade Universitária, 58429-500, Campina Grande, Paraíba, Brasil; germano@uepb.edu.br
- \* Correspondence: joaooshiro@yahoo.com.br (J.A.O.J.); anaclaudia@uepb.edu.br (A.C.M.); Tel.: +55-83-3315-3300 (Ext. 3516) (A.C.M.)

Received: 28 December 2018; Accepted: 17 February 2019; Published: 20 February 2019



**Abstract:** The use of biocompatible polymers such as Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxyethylcellulose (HEC), Carboxymethylcellulose (CMC), and Carbopol in solid formulations results in mucoadhesive systems capable of promoting the prolonged and localized release of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs). This strategy represents a technological innovation that can be applied to improving the treatment of oral infections, such as oral candidiasis. Therefore, the aim of this study was to develop a tablet of *Ximenia americana* L. from mucoadhesive polymers for use in the treatment of oral candidiasis. An *X. americana* extract (MIC of 125 µg·mL<sup>-1</sup>) was obtained by turbolysis at 50% of ethanol, a level that demonstrated activity against *Candida albicans*. Differential Thermal Analysis and Fourier Transform Infrared Spectroscopy techniques allowed the choice of HPMC as a mucoadhesive agent, besides polyvinylpyrrolidone, magnesium stearate, and mannitol to integrate the formulation of *X. americana*. These excipients were granulated with an ethanolic solution 70% v/v at PVP 5%, and a mucoadhesive tablet was obtained by compression. Finally, mucoadhesive strength was evaluated, and the results demonstrated good mucoadhesive forces in mucin disk and pig buccal mucosa. Therefore, the study allowed a new alternative to be developed for the treatment of buccal candidiasis, one which overcomes the inconveniences of common treatments, costs little, and facilitates patients' adhesion.

**Keywords:** *Ximenia americana* L.; compatibility; hydrophilic polymers; mucoadhesive tablets

## AGRADECIMENTOS

À minha família, Lurdinha e Erivaldo, Manu e Mica, pelos lembretes diários de que tenho um lar para voltar, por me ensinar que o amor e o respeito tudo superam.

À minha orientadora Ana Cláudia Dantas de Medeiros por acreditar em mim, pelas diversas oportunidades dadas e por ser a mentora que sempre posso contar. Me faltam palavras e sobram motivos para agradecer os quatro anos de orientação.

Ao meu orientador João Augusto Oshiro Júnior por cair de paraquedas no nosso laboratório e, em tão pouco tempo, me ensinar tanto. Pela disposição e pelo gosto de ajudar e por me lembrar dos motivos de amar e ter vontade de fazer pesquisa, em tempos tão controversos e desanimadores.

À banca avaliadora, ao Professor Bolívar, pela disposição e contribuição durante toda a graduação e nesse momento de conclusão de uma etapa, e a Professora Rose, que também me supervisionou durante a monitoria e me ensinou, na prática, a ética profissional, a preocupação e o comprometimento com o ensino de qualidade.

À equipe LABDEM/UEPB pelos anos de ensinamento, por me acolher tão bem e pela eterna disposição em ajudar. Aos que já se foram e aos que ainda continuarão, sou grata ao companheirismo de cada um de vocês: Adriana Emanuely, Allana Brunna, René Monteiro, Angélica Pereira, Paloma Nascimento, Widson Santos, Jéssica Cabral, Fernanda Nóbrega, Lucas Almeida, Cleildo Santana, Francinalva Dantas de Medeiros, Natália Lira, Mariana Dantas, Maísa Soares, Naara Felipe, Hilton, João Victor, Vimerson, Eveline Rocha, Thaíse e Felipe Hugo

Aos meus amigos da graduação Beatriz, Camila, Emmily, Juliana, Livia, Lucas e Vinicius que dividiram comigo o peso e a leveza dos dias, durante os últimos cinco – transformadores – anos.

Às minhas amigas para além da graduação, por cada contribuição na minha formação acadêmica e pessoal, pelo companheirismo, amor, paciência e compreensão em cada etapa da minha vida. Eu não poderia ter pedido por pessoas melhores para dividir minha caminhada.

A UEPB, Universidade Estadual da Paraíba, pelo ensino gratuito e de qualidade, que possibilitou meu ingresso ao ensino superior.

Ao CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Brasil, pelo suporte financeiro a esta pesquisa, pela bolsa de Iniciação Científica, que tornou possível minha permanência na graduação e pelo incentivo a conhecer, amar e permanecer na pesquisa.