



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAIBA  
CAMPUS I – EDVALDO DE SOUZA DO Ó  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**

**FELIPE HUGO ALENCAR FERNANDES**

**ESTUDO DE COMPATIBILIDADE ENTRE *Schinopsis brasiliensis* ENGL. E  
EXCIPIENTES FARMACÊUTICOS**

**CAMPINA GRANDE – PARAÍBA**

**NOVEMBRO DE 2011**

**FELIPE HUGO ALENCAR FERNANDES**

**ESTUDO DE COMPATIBILIDADE ENTRE *Schinopsis brasiliensis* ENGL. E  
EXCIPIENTES FARMACÊUTICOS.**

**Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Graduação  
em Farmácia da Universidade  
Estadual da Paraíba, em  
cumprimento a exigência de  
obtenção do título de Bacharel em  
Farmácia.**

**ORIENTADORA: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ana Cláudia Dantas de Medeiros**

**CAMPINA GRANDE – PARAÍBA**

**NOVEMBRO DE 2011**

F ICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL – UEPB

F363e      Fernandes, Felipe Hugo Alencar.  
Estudo de compatibilidade entre *Schinopsis  
brasiliensis* Engl. e excipientes  
farmacêuticos.[manuscrito]/ Felipe Hugo Alencar  
Fernandes. – 2011.  
29 f : il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em  
Farmácia) – Universidade Estadual da Paraíba, Centro  
de Ciências Biológicas e da Saúde, 2011.

“Orientação: Profa. Dra. Ana Cláudia Dantas de  
Medeiros, Departamento de Farmácia”.

1. *Schinopsis brasiliensis* Engl. 2. Excipientes. 3.  
Fitoterápicos. I. Título.

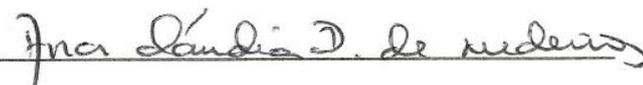
21. ed. CDD 615.32

**FELIPE HUGO ALENCAR FERNANDES**

**ESTUDO DE COMPATIBILIDADE ENTRE *Schinopsis brasiliensis* ENGL. E EXCIPIENTES FARMACÊUTICOS: Desenvolvimento de um novo fitoterápico.**

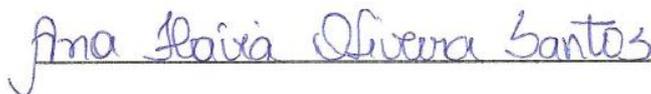
Artigo apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia aprovada pela banca e formada pelos seguintes membros:

Campina Grande, 16 de Novembro de 2011



Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ana Cláudia Dantas de Medeiros - DF/UEPB

Orientadora



Prof.<sup>a</sup> Msc. Ana Flávia Oliveira Santos – DF/UEPB

Examinadora



Msc. Lidiane Pinto Correia – DF/UEPB

Examinadora

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais Severino e Fátima por toda a dedicação e luta para chegar até aqui.

Ao meu querido irmão Feliz Berto.

A minha irmã de coração, Tereza Dávila

A minha orientadora e grande amiga Ana Cláudia

A turma de Farmácia 2007.2 da Universidade Estadual da Paraíba. Amo vocês

Aos meus amigos e amigas de Uiraúna e Campina Grande, meu muito obrigado!

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, criador de todo o universo, por tudo o que fiz na minha vida.

Aos meus pais e familiares por estarem todo tempo ao meu lado e sempre incentivarem a continuar nessa difícil jornada.

A Prof.<sup>a</sup> Ana Cláudia, não só por ter acreditado em mim, como pela oportunidade de adentrar no mundo da pesquisa.

Aos membros da banca Lidiane e Ana Flávia, pessoas as quais jamais esquecerei, por se disporem e colaborarem de forma grandiosa com nossa pesquisa.

As professoras Vanda Lúcia e Mônica Simões, pela confiança profissional, durante meu exercício de técnico.

Ao CertBio UFCG/UEPB, em especial a Prof.<sup>a</sup> Rosemary Cunha Lima, pela realização dos experimentos em suas instalações.

A todos integrantes, ex-integrantes, agregados, anexos e demais denominações do Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio em Medicamentos (LABDEM), o qual considera-se minha segunda casa. Em especial a primeira geração dos labdenianos: Ravelly, Deysiane (cepa), Cleildo e Layanne (Maria) não só pelo que sofremos nesses anos, mas também pelas nossas conquistas. Meus mais profundos agradecimentos.

Aos professores Germano Veras, Cynthia Maria, Michaelle Santos, Zilka Nanes, José Alexsandro, Josimar Medeiros e Judy Gláucia.

Aos técnicos de laboratório George, Fabiana e Paulo César.

As secretárias Dilma Guedes e Maria da Paz pela enorme paciência que tiveram comigo.

A minha família do Círculo amarelo - X EJC São Francisco.

Aos meus grandes amigos de infância Lucimário, Mayara, Freed, Arnon, Arthur, Thales, Rafael, Rodrigo, Rodolfo, Adélia, Ângela, Monique, Dávila e Ivan Neto.

Aos meus companheiros de morada: Rodrigo Pinheiro, Manoel Neto, Cristiane Paula, Susana Régis, Rair Fernandes e Bruno Alencar pelos bons momentos que passamos juntos.

A turma de Farmácia 2007.2 pelo amor, carinho, paciência e alegria que me deram durante esses últimos anos. Fomos muitos mais que colegas, fomos irmãos. Sempre terei vocês no coração

A Universidade Estadual da Paraíba, pela oportunidade de oferecer um ensino público e de qualidade.

Enfim, a todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, meus sinceros e profundos agradecimentos.

*“Algumas pessoas veem as coisas como elas são, e perguntam o porquê.*

*Eu vejo as coisas como elas poderiam ser, e pergunto: Porque não?”*

*Kevin Arnold*

## RESUMO

FERNANDES, Felipe Hugo Alencar. Estudo de compatibilidade entre *Schinopsis brasiliensis* Engl. e excipientes farmacêuticos: Desenvolvimento de um novo fitoterápico. Trabalho de conclusão de curso (bacharel em Farmácia). Universidade Estadual da Paraíba. Campina Grande – Paraíba, 2011.

Com o surgimento de micro-organismos cada vez mais resistentes se torna maior a busca por novas terapêuticas. Os fitoterápicos vêm se apresentando como uma possibilidade terapêutica e econômica para a indústria farmacêutica. Contudo, não existe no mercado um fitoterápico com atividade antimicrobiana. A *Schinopsis brasiliensis* Engl., conhecida como “baraúna” ou “braúna”, apresenta atividade contra diversos patógenos e visando desenvolver um novo medicamento o estudo de pré-formulação é o passo inicial. Diferentes técnicas como a análise térmica e difração de raios X podem ser utilizadas como ferramentas visando obter a melhor formulação. Assim, este trabalho objetivou avaliar a compatibilidade entre o extrato nebulizado de *S. brasiliensis* Engl. e excipientes farmacêuticos em misturas binárias em diferentes proporções. Foram utilizados os excipientes: celulose microcristalina 101 e 102, amido, lactose, estearato de magnésio, talco e PVP K-30. Para a caracterização térmica foram utilizado um DSC Q20 e um SDT Q600 da TA Instruments<sup>®</sup>, um vídeo microscópio Hirox KH 7700 e um difratômetro de raios X Shimadzu<sup>®</sup> XRD 600. O extrato hidroalcoólico foi nebulizado, utilizando Aerosil 200<sup>®</sup> como adjuvante, em um *Spray drying* LabPlant<sup>®</sup>. Os resultados mostraram que o extrato nebulizado (BRCA) apresentou aspecto amorfo. As curvas DSC apresentaram três picos endotérmicos e nas curvas de TG foi observado dois eventos de perda de massa e resíduo de quase 30%. Foram observados que o amido, lactose e estearato de magnésio apresentaram incompatibilidade com o extrato nebulizado de *S. brasiliensis* Engl. Nas curvas de XRPD, foi visualizado que a interação do estearato de magnésio e lactose estaria relacionada com a temperatura, apresentando uma amorfização pela presença de BRCA, enquanto que para o amido, mais estudos devem ser feitos visando a confirmação da interação. Conclui-se que a celulose microcristalina 101 e 102, talco e PVP K-30 apresentaram melhor compatibilidade, podendo ser utilizados na formulação de um possível comprimido de *S. brasiliensis* Engl.

Palavras chaves: Fitoterápicos, *Schinopsis brasiliensis* Engl., Excipientes.

## 1. INTRODUÇÃO

Os micro-organismos, e em especial as bactérias, apontam ser o mais novo desafio da terapêutica. Bactérias como *Staphylococcus aureus* apresentam uma grande capacidade de mutação e resistência, contribuindo para uma diminuição da eficácia dos antimicrobianos tradicionais. Além do mais, o uso irracional dessa classe de medicamentos favorece ainda mais esse processo, fazendo-se necessário o uso de fármacos cada vez mais potentes e de última escolha, como a Vancomicina [1,2].

Nos últimos anos, um número cada vez menor de moléculas com ação bacteriana foi lançado no mercado, reduzindo o ainda mais o arsenal terapêutico. Os produtos naturais mostram-se como uma alternativa de frente a esses patógenos [3]. Trabalhos dos mais diversos grupos de pesquisas espalhados pelo mundo apontam diferentes plantas, de diferentes famílias, com atividade antimicrobiana. Entretanto, inexistente no mercado um produto proveniente desses estudos com essa finalidade [4,5].

Fitoterápicos são medicamentos, obtidos exclusivamente de matéria prima de origem vegetal, cuja eficácia e segurança é validada seja por seus estudos clínicos, documentos tecnocientíficos ou estudos etnofarmacológicos [6].

A *Schinopsis brasiliensis* Engl. é uma planta pertencente à família Anacardiaceae, encontrada principalmente no Nordeste brasileiro, conhecida com baraúna ou braúna. Santos [7] menciona que atualmente, essa árvore encontra-se na lista vermelha de extinção do IBAMA, juntamente com outros membros do bioma Caatinga.

Diversos estudos apresentaram sua atividade frente a cepas de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* e *Candida albicans* [8,9,10]

Outros estudos apontam a presença de novos compostos fenólicos, isolados em extratos hexânicos e metanólicos. A literatura sugere esses compostos como um dos possíveis responsáveis pela ação antimicrobiana [11].

Por outro lado, foi detectada uma moderada toxicidade do extrato metanólico em testes com *Artemia salina* [10,12].

A maioria dos produtos fitoterápicos utiliza como matéria prima os extratos seco, em especial os obtidos por secagem em aspersão (*spray drying*), devido a sua estabilidade físico-química e microbiológica, melhor padronização, maior concentração de compostos e princípios ativos, além da praticidade em transformar em diferentes formas farmacêuticas [13].

O processo de tratamento da droga visa à obtenção de um produto que atenda as exigências do mercado, bem como apresente eficácia, segurança e qualidade. Para tanto, os estudos de pré-formulação funcionam como eixo de partida para determinação da forma farmacêutica final que apresente melhor viabilidade econômica, mas principalmente, terapêutica e farmacotécnica [14,15].

Ainda não existe um consenso sobre quais testes devem ser necessários para confirmação da incompatibilidade entre fármaco e excipiente. Técnicas como a Análise Térmica, Espectroscopia na região do infravermelho e difração de raios X são exemplos de metodologias que foram utilizados, por exemplo, na visualização da compatibilidade da glibenclamida, ornidazol e cetoprofeno, apresentando excelentes resultados [16,17,18].

A análise térmica compreende um conjunto de técnicas nas quais uma propriedade física de amostra é avaliada em função da temperatura ou do tempo. Dentre essas propriedades, podemos ter a massa, temperatura, entalpia, dimensões, dentre outras. Por ter uma ampla aplicação, ela não se restringe apenas nos estudos de compatibilidade, podendo ser utilizada na avaliação de pureza, identificação de polimorfismo, estabilidade e decomposição térmica. Dentre as diversas técnicas que compreendem a Análise Térmica, a Calorimetria exploratória de varredura (DSC) e a Termogravimetria (TG) apresentam bastante aplicabilidade no estudo de pré-formulação. Enquanto o DSC avalia o fluxo de calor (heat flow) em função da temperatura ou do tempo, a TG verifica a perda de massa em função destas ultimas [19,20,21].

A difração de raios X (XRPD) vem sendo bastante utilizada na indústria farmacêutica, haja vista a ocorrência constante de polimorfismo em fármacos conforme Silva e Iha [22]. Além do mais, o uso da XRPD permitiu a identificação e quantificação de fármacos policristalinos de forma simultânea.

Diferentes estudos empregam essas técnicas, principalmente no que se refere à pré-formulação e compatibilidade fármaco/excipiente. Na análise da compatibilidade entre cetoprofeno e diferentes excipientes farmacêuticos, foi possível a verificação de incompatibilidade entre o fármaco e os excipientes PVP K-30 e estearato de magnésio, utilizando DSC, TG, Infravermelho com transformada de fourier (FTIR) e XRPD [18]. Outro estudo verificou a compatibilidade entre gemfibrozila (usado para o tratamento de alterações nas taxas de triglicerídeos e colesterol) e dimetil- $\beta$ -ciclodextrina em complexos processados por co-trituração. Utilizando DSC, XRPD e FTIR foi possível verificar que o processo de co-moagem é viável para obter a complexação desse fármaco [23].

O objetivo desse trabalho é realizar os estudos de compatibilidade entre o extrato nebulizado de *S. brasiliensis* Engl. e diferentes excipientes farmacêuticos a partir de diferentes misturas binárias (MB), utilizando DSC, Vídeo microscopia e XRPD.

## ABSTRACT

FERNANDES, Felipe Hugo Alencar. Study of compatibility between *Schinopsis brasiliensis* Engl. and pharmaceutical excipients: Development of a new herbal medicine. Completions of course work (Bachelor of Pharmacy). State University of Paraíba. Campina Grande – Paraíba, 2011

With the emergence of micro-organisms more resistant it becomes greater the search for new therapies. The herbal medicine has served as an economic and a therapeutic option for the pharmaceutical industry. However, there is a market with herbal antimicrobial activity. The *Schinopsis brasiliensis* Engl., Known as "baraúna" or "braúna", shows activity against various pathogens and in order to develop a new drug the study of pre-formulation is the first step. Different techniques such as thermal analysis and X-ray diffraction (XRPD) can be used as tools to obtain the best formulation. Thus, this study aimed to evaluate the compatibility between the nebulized extract of *S. brasiliensis* Engl. and pharmaceutical excipients in binary mixtures in different proportions. We used the ingredients: microcrystalline cellulose 101 and 102, starch, lactose, magnesium stearate, talc and PVP K-30. For the thermal characterization were used a DSC Q20 and Q600 SDT TA Instruments<sup>®</sup>, a video microscope Hirox<sup>®</sup> KH 7700 and X-ray diffractor Shimadzu XRD<sup>®</sup> 600. The hydroalcoholic extract was nebulized using Aerosil 200<sup>®</sup> as an adjuvant in a *spray drying* LabPlant<sup>®</sup>. The results showed that the extract nebulized (BRCA) had an amorphous appearance. Was observed in the TG curve, the loss of almost 30% of mass. The DSC curves showed three endothermic peaks. We observed that the starch, lactose and magnesium stearate showed incompatibility with the nebulized extract of *S. brasiliensis* Engl. XRPD curves was seen that the interaction of magnesium stearate and lactose was related to temperature, showing the presence of a BRCA amorphization., Whereas for starch, more studies should be performed to confirm the interaction. It is concluded that the microcrystalline cellulose 101 and 102, talc and PVP K-30 showed better compatibility and can be used in the formulation of a possible tablet *S. brasiliensis* Engl.

Keywords: Herbal Medicines, *Schinopsis brasiliensis* Engl., Excipients.

## REFERÊNCIAS

- [1] G.L. Patrick, An Introduction a Medicinal Chemistry, fourth ed., Oxford University Press, Oxford, 2009.
- [2] D.O. Guimarães, L.S. Momesso, M.T. Pupo, Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para descoberta de novos agentes, *Quím. Nova*. 33 (2010) 667-679.
- [3] A. Bella Cruz, I. Eger, E.C. Bueno, R.A. Freitas, Métodos “*in vitro*” na avaliação da atividade biológica, in: T.M.B. Bresolin, V. Cechinei Filho, *Fármacos e Medicamentos: Uma abordagem multidisciplinar*, first ed., Santos, São Paulo, 2010, p. 175-205.
- [4] E.A. Ostrosky, M.K. Mizumoto, M.E.L. Lima, T.M. Kaneko, S.O. Nishikawa, B.R. Freitas, Métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração mínima inibitória (CMI) de plantas medicinais, *Rev. Bras. Farmacogn.* 18 (2008) 301-307.
- [5] R. Niero, *Fármacos, fitofármacos e fitoterápicos: Abordagem econômica e de mercado*, in: T.M.B. Bresolin, V. Cechinei Filho, *Fármacos e Medicamentos: Uma abordagem multidisciplinar*, first ed., Santos, São Paulo, 2010, p. 1-15.
- [6] ANVISA, RDC Nº 10 de 31 de março de 2010. Dispõe sobre requisitos para o registro de fitoterápicos.
- [7] J.P. Santos, E.L. Araújo, U.P. Albuquerque, Richness and distribution of useful woody plants in the semi-arid region of northeastern Brazil. *J. Arid Environments.* 72 (2008) 652–663.
- [8] I.C. Dantas, *O Raizeiro*. first ed., Eduerp, Campina Grande, 2007;
- [9] T.P. Chaves, I. C. Dantas, D.C. Felismino, K.V.M. Viera, E.L.C. Clementino, L.S. Costa, Atividade antimicrobiana das folhas de *Schinopsis brasiliensis* Engl. *Biofar* 05 (2011) 11-17.
- [10] A.M. Saraiva, R.H.A. Castro, R.P. Cordeiro, T.J.S. Peixoto Sobrinho, V.T.N.A. Castro, E.L.C. Amorim, H.S. Xavier, M.N.C. Pisciotano, *In*

- in vitro* evaluation of antioxidant, antimicrobial and toxicity properties of extracts of *Schinopsis brasiliensis* Engl. (Anacardiaceae). African Journal of Pharmacy and Pharmacology. 05 (2011) 1724-1731.
- [11] K. Das, R.K.S. Tiwari, D.K. Shrivastava, Techniques for evaluation of medicinal plant products as antimicrobial agent: Current methods and future trends, Journal of Medicinal Plants Research. 04 (2010) 104-111.
- [12] M.P. Cardoso, J.M. David, J.P. David, A new alkyl phenol from *Schinopsis brasiliensis* Engl., Natural Product Research. 19 (2005) 431-433.
- [13] P. Petrovick, O.W. Oliveira, Secagem por aspersão (*spray drying*) de extratos vegetais: bases e aplicações, Brazilian Journal of Pharmacognosy, 20 (2010) 641-650.
- [14] M.M. Gupta, T.R. Saini, Preformulation parameters characterization to design, development and formulation of vancomycin hydrochloride tablets for psudomembranous colitis. International Journal of Pharma Research and Development – Online, (2009) 1-7.
- [15] L. Rocha, E.M.A. Lúcio, H.S. França, N. Sharapin, *Mikania glomerata* Spreng: Desenvolvimento de um produto fitoterápico. Rev. Bras. Farmacogn. 18 (2008) 744-747.
- [16] P. Mura, S. Furlanetto, M. Cirri, M. Maestrelli, A.M. Marras, S. Pinzautti, Optimization of glibenclamide tablet composition through the combined use of differential scanning calorimetry and d-optimal mixture experimental design. J. Pharm. Biomed. Anal. 37 (2005) 65-71.
- [17] M.F.L.C. Soares, J.L. Soares-sobrinho, K.E.R. Silva, L.D.S. Alves, P.Q. Lopes, L.P. Correia, F.S. Souza, R.O. Macedo, P.J. Rolim Neto, Thermal characterization of antimicrobial drug ornidazole and its compatibility in a solid pharmaceutical product. J. Therm. Anal. Calorim. (2011) DOI 10.1007/s10973-010-1185-y.
- [18] B. Tita, A. Fúlias, G. Bandur, E. Marian, D. Tita, Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms, J. Pharm. Biomed. Anal. 56 (2011) 221-227.
- [19] E.T.G. Cavalheiro, M. Ionassiro, S.T. Beviglieri, G.M. Marino, G.O. Chienrici. A influência de fatores experimentais nos resultados de análises termogravimétricas, Quim. Nova. 18 (1995) 305-308.

- [20] M.A. De Oliveira, M. I. Yoshida, E.C.L. Gomes, Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. *Quim. Nova.* 34 (2011) 1224-1230.
- [21] J. Mendham, R.C. Denny, J.D. Barnes, M. Thomas, Vogel: Análise química quantitativa. sixth ed., LTC, Rio de Janeiro, 2002;
- [22] G. da Silva, K. Iha, Polimorfismo: caracterização e estudo das propriedades de uma fase cristalina, *J. Aerosp. Technol. Manag.* 2 (2010) 331-338.
- [23] Z. Aigner, O. Berkesi, G. Farkas, P. Szabó-Révész, DSC, X-ray and FTIR studies of a gemfibrozil/dimethyl- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex produced by co-grinding, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 57 (2012) 62-67.
- [24] L. Gallo, J.M. Llabot, D. Allemandi, V. Bucalá, J. Piña, Influence of spray-drying operating conditions on *Rhamnus purshiana* (Cáscara sagrada) extract powder physical properties, *Powder Technol.* 208 (2011) 205-214.
- [25] A.A.S. Araújo, S. Storpirtis, L.P. Mercuri, F.M.S. Carvalho, M.S. Filho, J.R. Matos, Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms, *Int. J. Pharm.* 260 (2003) 303-314.
- [26] C.G. Bazzo, M.A.S. Silva, Estudo termoanalítico de comprimidos revestidos contendo captopril através de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). *Rev. Bras. Cienc. Farm.* 41 (2005) 315-322.