



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ  
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA  
BACHARELADO EM FARMÁCIA**

**AMANDA CAROLLINE ESQUERDO DA SILVA**

**A VERSATILIDADE DA MANTEIGA DE MURUMURU (*Astrocaryum murumuru*  
MART.) PARA OBTENÇÃO DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA DE  
FÁRMACOS**

**SANTARÉM - PA  
2023**

**AMANDA CAROLLINE ESQUERDO DA SILVA**

**A VERSATILIDADE DA MANTEIGA DE MURUMURU (*Astrocaryum murumuru*  
MART.) PARA OBTENÇÃO DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA DE  
FÁRMACOS**

Trabalho de Conclusão de Curso do Bacharelado em Farmácia; Universidade Federal do Oeste do Pará, Instituto de Saúde Coletiva como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Dra. Kariane Mendes Nunes

**SANTARÉM - PA  
2023**

**AMANDA CAROLLINE ESQUERDO DA SILVA**

**A VERSATILIDADE DA MANTEIGA DE MURUMURU (*Astrocaryum murumuru*  
MART.) PARA OBTENÇÃO DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA DE  
FÁRMACOS**

Trabalho de Conclusão de Curso do Bacharelado em Farmácia; Universidade Federal do Oeste do Pará, Instituto de Saúde Coletiva como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Conceito:

Data de Aprovação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

---

Prof. Dra. Kariane Mendes Nunes – Orientadora  
Universidade Federal do Oeste do Pará

---

Prof. Dra. Gabriela Bianchi dos Santos  
Universidade Federal do Oeste do Pará

---

Prof. Dra. Rayanne Rocha Pereira  
Universidade Federal do Oeste do Pará

**Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)**  
**Sistema Integrado de Bibliotecas –SIBI/UFOPA**

---

S586v Silva, Amanda Caroline Esquerdo da Silva  
A versatilidade da manteiga de murumuru (*Astrocaryum murumuru*  
Mart.) para obtenção de sistemas de liberação modificada de fármacos /  
Amanda Caroline Esquerdo da Silva – Santarém, 2023  
33 p. : il.  
Inclui bibliografias.

Orientadora: Kariane Mendes Nunes  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal  
do Oeste do Pará, Instituto de Saúde Coletiva, Bacharelado em Farmácia.

1. Cristais líquidos. 2. Liberação sustentada de fármacos. 3. *Astrocaryum murumuru*. I.Nunes, Kariane Mendes, *orient.* II. Título.

CDD: 23 ed. 615.19

---

## AGRADECIMENTO

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer o apoio dos meus pais e familiares nessa longa jornada da graduação, em especial à minha avó Maria de Jesus, apelidada carinhosamente de “Zuita”, que em vida me ajudou nos momentos mais difíceis e me incentivou a sempre buscar mais conhecimento, a me dedicar e correr atrás dos meus objetivos, e que certamente estaria orgulhosa de mim por ter alcançado esse objetivo tão esperado e desejado por mim e por ela;

À minha orientadora Kariane Mendes Nunes, a quem tenho enorme admiração e carinho, que desde o início da graduação acreditou em mim e confiou no meu potencial, me incentivou a percorrer essa jornada acadêmica, que me deu oportunidade de desenvolver trabalhos lindos na Universidade, além de me socorrer nos momentos mais difíceis;

À minha coorientadora Edilene Gadelha de Oliveira, que veio de longe e me repassou conhecimentos valiosos que irei levar para o resto da vida, teve paciência comigo e foi essencial para o desenvolvimento deste trabalho e de tantos outros;

Ao Wendel Clei Souza Rodrigues, que foi meu fiel companheiro de laboratório e muitas vezes me acompanhava até tarde nos experimentos, tornando essa caminhada mais leve;

À minha melhor amiga Antonia Elizabety Miranda Almeida, que tenho o prazer de compartilhar a vida há muitos anos, que me incentivou durante toda a graduação e jamais me deixou desistir. Serei eternamente grata por tudo;

Aos meus amigos Maria Eduarda, Roney, Melissa, Brenna, Larissa, e demais pessoas que me acompanharam e me ajudaram de diversas formas nessa caminhada, e que compartilharam comigo tantos momentos felizes, descobertas e aprendizados;

À Universidade Federal do Oeste do Pará, essencial no meu processo de formação profissional, pela dedicação, e por tudo o que aprendi ao longo dos anos do curso.

## RESUMO

A manteiga de *Astrocaryum murumuru* possui composição rica em ácidos graxos, como o ácido oleico e láurico, o que favorece a estruturação em fases líquido-cristalinas liotrópicas quando em presença de quantidades ideais de água e tensoativo. que permitem a incorporação de fármacos com diferentes polaridades. A maioria dos tensoativos empregados no preparo desses sistemas são sintéticos e podem apresentar irritação e toxicidade à pele, além do elevado custo. Desse modo, o presente trabalho teve como objetivo desenvolver e avaliar um sistema líquido cristalino de liberação modificada de fármaco baseado em manteiga de murumuru (nome científico) sem o uso de tensoativo para aplicação em mucosa vaginal. Para isso, foram preparadas duas formulações, denominadas F1 contendo 50% de manteiga, 40% de tensoativo e 10% de água, e F2 contendo 90% de manteiga e 10% de água, ambas contendo metronidazol. A fase oleosa foi aquecida à 40° C, em seguida foram adicionados a água, metronidazol, e o tensoativo na F1. Todas as formulações foram caracterizadas por microscopia de luz polarizada (MLP). O método analítico para quantificação do fármaco foi validado por espectrofotometria. Em seguida, foi realizado o ensaio de captação de água e o perfil de liberação *in vitro* foi obtido pela técnica de difusão em *membrana de diálise*. No ensaio de MLP, as formulações apresentaram características de fase hexagonal. O método foi preciso, apresentando desvio padrão relativo (DPR) de 0,7% para precisão intra-dia e 1,2% para inter-dia. O teor de recuperação do fármaco foi de 102% (DPR < 5%) para F1 e 99% para o F2. Na captação de água, a F1 captou 22% de água em 1h, e apresentou taxa máxima de captação de 45% em 12 h, enquanto F2 captou apenas 26% de água durante 1h, sugerindo que a formulação sem tensoativo capta água assim como a formulação contendo tensoativo, o que pode ser determinante na velocidade de liberação do fármaco. No estudo de liberação *in vitro*, F1 e F2 promoveu a liberação de 68% e 74% de fármaco em 12 h, respectivamente, demonstrando um perfil de liberação sustentada do fármaco para ambas as formulações. Portanto, a formulação baseada em manteiga de murumuru, sem o uso de tensoativo, apresentou-se como um sistema de liberação líquido-cristalino versátil e promissor para a obtenção de formulações verdes, sustentáveis, com alto valor agregado e baixo custo produtivo.

**Palavras-chave:** Cristais líquidos. Liberação sustentada de fármacos. *Astrocaryum murumuru*.

## ABSTRACT

*Astrocaryum murumuru* butter has a composition rich in fatty acids, such as oleic and uric acid, which favors the structuring in liotropic liquid-crystalline phases when in the presence of ideal amounts of water and tensoactive. that allow the incorporation of drugs with different polarities. Most of the taut stems used in the preparation of these systems are synthetic and may present irritation and toxicity to the skin, in addition to the high cost. Thus, the present study aimed to develop and evaluate a crystalline liquid system of modified release of a drug based on murumuru butter (scientific name) without the use of atensitor for application in vaginal mucosa. For this, two formulations were prepared, called F1 containing 50% butter, 40% tensoactive and 10% water, and F2 containing 90% butter and 10% water, both containing metronidazole. The oily phase was heated to 40° C, then water, metronidazole, and tensoactive in F1 were added. All formulations were characterized by polarized light microscopy (MLP). The analytical method for quantification of the drug was validated by spectrophotometry. Then, the water catchment assay was performed and the in vitro release profile was obtained by the diffusion technique in dialysis membrane. In the MLP assay, the formulations showed hexagonal phase characteristics. The method was accurate, presenting relative standard deviation (PrD) of 0.7% for intra-day accuracy and 1.2% for inter-day. The recovery content of the drug was 102% (DPR < 5%) for F1 and 99% for F2. In the water collection, F1 captured 22% of water in 1 h, and presented a maximum catchment rate of 45% in 12 h, while F2 captured only 26% of water for 1 h, suggesting that the formulation without surthesia captures water as well as the formulation containing suractive, which may be determinant in the speed of drug release. In the in vitro release study, F1 and F2 promoted the release of 68% and 74% of the drug in 12 h, respectively, demonstrating a sustained release profile of the drug for both formulations. Therefore, the formulation based on murumuru butter, without the use of tensoactive, presented itself as a versatile and promising liquid-crystalline release system for obtaining green, sustainable formulations with high added value and low productive cost.

**Keywords:** Liquid crystals. Sustained drug release. *Astrocaryum murumuru*.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Exemplos comuns de tipos de cristal líquido: (a) fase cúbica, (b) hexagonal e (c) lamelar. ....	16
Figura 2: Curva analítica de metronidazol em etanol.....	21
Figura 3: Curva analítica do metronidazol em tampão fosfato pH 4,5.....	22
Figura 4: Fotomicrografia dos sistemas quando observados ao microscópio de luz polarizada (10x). (A) formulação base M50T40W10, (B) base M50T40W10 com metronidazol, (C) formulação base M90W10 e (D) base M90W10 contendo metronidazol. ....	23
Figura 5: Percentual de captação de água das formulações com fármaco em função do tempo (horas) em excesso de tampão fosfato (pH 4,5). Os dados apresentaram a média de D.P. n = 3,8 da formulação M50T40W10 e D.P. n = 3,54 da formulação M90W10. ....	25
Figura 6: Fotomicrografia das formulações após 12h da captação de água. (A) M50T40W10 e (B) M90W10. ....	26
Figura 7: Perfil de liberação in vitro do metronidazol em tampão fosfato pH 4,5 a partir do gel comercial de metronidazol e das formulações M50T40W10 e M90W10 contendo fármaco. Os dados apresentaram desvio padrão n = 2,9 para o gel, n= 3.39 para M90W10.....	26

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1: Descrição das concentrações utilizadas no desenvolvimento das formulações líquido-cristalinas contendo fármaco. ....	21
Tabela 2: Potencial sensibilização da pele dos compostos da manteiga de murumuru e do tensoativo, analisados através do software Pred-Skin. ....	28

## **SUMÁRIO**

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>13</b>
3.1	<b>Objetivo geral</b> .....	<b>13</b>
3.1.1	Objetivos específicos:.....	13
<b>4</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>13</b>
4.1	<b>Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos</b> .....	<b>13</b>
4.2	<b>Cristais Líquidos</b> .....	<b>15</b>
4.3	<b>Tensoativos</b> .....	<b>16</b>
4.4	<i>Astrocaryum murumuru</i> MART. ....	17
<b>5</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>17</b>
5.1	<b>Material</b> .....	<b>17</b>
5.2	<b>Preparo das formulações líquido-cristalinas</b> .....	<b>17</b>
5.3	<b>Curva analítica e validação do método de quantificação do metronidazol</b> .....	<b>18</b>
5.3.1	Linearidade .....	18
5.3.2	Precisão.....	18
5.3.3	Exatidão – Teste de recuperação .....	18
5.3.4	Limites de detecção e quantificação .....	18
5.4	<b>Identificação de fase mesomórfica por microscopia de luz polarizada (MLP)</b> ..	<b>19</b>
5.5	<b>Perfil de captação de água das formulações líquido cristalinas por método gravimétrico</b> .....	<b>19</b>
5.6	<b>Estudo de liberação in vitro das formulações contendo metronidazol</b> .....	<b>19</b>
5.7	<b>Toxicidade <i>in silico</i> das formulações líquido-cristalinas</b> .....	<b>20</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>20</b>
6.1	<b>Obtenção das formulações líquido cristalinas</b> .....	<b>20</b>
6.2	<b>Curva analítica e validação do método de quantificação do metronidazol</b> .....	<b>21</b>
6.2.1	Linearidade .....	21
6.2.2	Precisão.....	22
6.2.3	Exatidão – Teste de recuperação .....	22
6.2.4	Limites de detecção e quantificação .....	22
6.3	<b>Identificação de fase mesomórfica por microscopia de luz polarizada (MLP)</b> ..	<b>23</b>

6.4	Perfil de captação de água das formulações líquido cristalinas por método gravimétrico .....	24
6.5	Estudo de liberação <i>in vitro</i> das formulações líquido cristalinas contendo metronidazol.....	26
6.6	Toxicidade <i>in silico</i> das formulações líquido-cristalinas .....	28
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	29
	REFERÊNCIAS .....	30

## 1 INTRODUÇÃO

Formas farmacêuticas de liberação modificada (FFLM) são sistemas desenvolvidos com tecnologia para possibilitar um melhor aproveitamento do fármaco pelo organismo, se comparado aos sistemas convencionais. Além de promoverem uma otimização da distribuição do fármaco pelo organismo, evitam flutuações indesejáveis na sua concentração, o que permite uma considerável melhoria na biodisponibilidade. Esses sistemas são versáteis e capazes de influenciar o perfil farmacocinético, a velocidade de liberação, o local e a duração da ação do fármaco, exercendo, inclusive, influencia na diminuição dos efeitos colaterais (TRAN & TRAN, 2019).

A via de administração oral é a via mais utilizada, mas possui como principal desvantagem o metabolismo de primeira passagem, o qual acarreta na redução significativa da concentração do fármaco é, conseqüentemente, afetando sua biodisponibilidade. Além da alta frequência e risco da ocorrência de efeitos adversos (ENSIGN, 2012; RAI, 2018).

A pesquisa e desenvolvimento de sistema de liberação modificada de fármacos de aplicação tópica é uma alternativa eficiente para a farmacoterapia dos antimicrobianos. Uma vez que, podem garantir concentrações efetivas do fármaco no local de ação, evitar a resistência bacteriana pelo uso indiscriminado de antibacterianos por via oral, o que garante a otimização da terapia (REATGHI, 2021; CARRANZA et al., 2012).

Os sistemas de liberação sustentada têm um bom valor para aplicação clínica, pois são de fácil aplicação, promovem menos efeitos adversos e são biodegradáveis (ABRAHAM et al., 2020; CHU et al., 2018; KUMAR et al., 2020). Dentre os tipos de sistemas empregados para a liberação modificada de fármacos, destaca-se os cristais líquidos. Os cristais líquidos são sistemas que possuem um estado intermediário entre sólidos e líquidos, apresentando estruturas rígidas e fluidez, conhecidas como mesofases, que são classificadas como lamelar, hexagonal e cúbica.

Os sistemas mais utilizados no mercado têm como base a monoleína, um material sintético e biodegradáveis. A monoleína é um lipídio polar biodegradável monoglicerídeo insaturado de cadeia longa formado pela mistura de glicerídeos do ácido oleico e outros ácidos graxos, com capacidade de formar diferentes tipos de cristais líquidos liotrópicos na presença de água (SOUZA, 2013; CREMONEZ, 2013; POMORSKI, 2014).

Nos últimos anos, a indústria farmacêutica tem aplicado robustos investimentos em P&DI para a obtenção de novos excipientes e matérias-primas para o desenvolvimento de FFLMs. Diante desse cenário, as manteigas oriundas de sementes e frutos de espécies vegetais

amazônicas surgem como promissores bioprodutos para o desenvolvimento de novos sistemas de liberação modificada de fármacos, além de promover uma maior agregação de valor a matéria-prima regional e desenvolvimento socioeconômico da região Norte (REATGUI, 2021; KUMAR, 2020).

Nesse contexto, o uso de matrizes lipídicas constituída de gorduras e manteigas amazônicas, a exemplo da *Astrocaryum murumuru*, se destaca com potenciais vantagens tecnológicas para essa finalidade por produzir sistemas de liberação biocompatíveis e biodegradáveis, com propriedades físico-químicas ideais para aplicação em pele e mucosas (BR 10 2015030888-4). Ademais, devido sua propriedade anfifílica, a manteiga de murumuru pode ser empregada como matéria-prima na obtenção de sistemas líquido cristalinos quando em presença de quantidades adequadas de água e tensoativo, o que já foi cientificamente provado na patente de invenção BR 10102015030888-4.

Entretanto, vistos a alta toxicidade e elevado custo para o emprego de tensoativos no desenvolvimento de formulações de uso tópico, este trabalho propõe uma alternativa sustentável para obtenção de sistemas líquidos cristalinos sem o uso de tensoativos. Diante disso, o presente trabalho teve como objetivo desenvolver e avaliar um sistema líquido cristalino de liberação modificada de fármaco baseado em manteiga de murumuru (nome científico) sem o uso de tensoativo para aplicação em mucosas vaginal. Para isso o estudo avaliou influência dos sistemas baseados em manteiga de murumuru com e sem tensoativo no perfil de liberação do fármaco.

## **2 JUSTIFICATIVA**

Os sistemas líquido-cristalinos apresentam vantagens em relação aos medicamentos em formas farmacêuticas convencionais, pois apresentam maior estabilidade e resistência à erosão por fluidos corporais pois possuem a capacidade de captação de água, possibilitam a incorporação de fármacos e bioativos com diferentes propriedades, além de permitir a liberação sustentada de fármacos e bioativos no local de ação (AQUINO, 2019).

A educação em saúde frente a prevenção e o tratamento de infecções sexualmente transmissíveis (IST's) é essencial, principalmente para as populações mais vulneráveis, pois alguns hábitos simples e que devem ser rotineiros não são bem estabelecidos nessas populações, como bons hábitos de higiene e vida, e que se não tratada corretamente pode gerar consequências sérias. Indivíduos em situação de vulnerabilidade possuem mais dificuldade ao acesso de tratamentos convencionais, muitas vezes de alto custo, principalmente em casos

recorrentes (MENZ et al., 2020).

Diante desse cenário, a formulação com base em manteiga de murumuru utilizando como fármaco modelo o metronidazol poderá constituir como alternativa terapêutica sustentável no tratamento de IST's, com perspectivas de baixo custo na sua produção o que poderá garantir seu acesso pelas populações mais vulneráveis. Além disso, o desenvolvimento de um sistema biodegradável com base em manteiga de murumuru possibilitará a agregação de valor a matéria-prima regional e desenvolvimento socioeconômico da região.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral:

Desenvolver e avaliar um sistema líquido cristalino de liberação modificada de fármaco baseado em manteiga de murumuru (*Astrocaryum murumuru*) sem o uso de tensoativo para aplicação em mucosa vaginal.

##### 3.1.1 Objetivos específicos:

- ✓ Preparar formulações baseadas em manteiga de murumuru//água/metronidazol com e sem tensoativos
- ✓ Avaliar se as condições experimentais possibilitam a formação de fase mesomórfica (cristal líquido) por microscopia de luz polarizada;
- ✓ Avaliar o perfil de captação de água das formulações;
- ✓ Validar método analítico para a quantificação do metronidazol por espectrofotometria;
- ✓ Realizar estudo de liberação *in vitro* das formulações contendo metronidazol pelo método de diálise;
- ✓ Avaliar a toxicidade *in sílico* das formulações líquido-cristalinas.

### 4 REVISÃO DE LITERATURA

#### 4.1 Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos

Os sistemas de liberação controlada de fármacos têm despertado o interesse da indústria comunidade científica. Esses sistemas são desenvolvidos com o objetivo de garantir um melhor direcionamento para a melhor absorção dos fármacos pelo organismo, se comparados a um medicamento convencional. Além de melhorar o aproveitamento de um fármaco específico no organismo, melhoram a distribuição do fármaco e também evitam flutuações indesejáveis de

concentração no organismo, o que pode garantir uma melhor biodisponibilidade (ADEPU & RAMAKRISHNA, 2021; JAIN, 2020).

Além dessas vantagens, os sistemas de liberação controlada podem modular o tempo de distribuição do fármaco no organismo, definir o direcionamento do princípio ativo a locais específicos onde será liberado e a duração da ação do fármaco, o que pode influenciar diretamente no surgimento de efeitos colaterais indesejados, facilmente desenvolvidos com o uso de medicamentos com tecnologias convencionais, que são desenvolvidos para liberação imediata do agente terapêutico no organismo (RAI et al, 2017).

A concentração dos fármacos incorporados em um sistema de liberação modificada deve permanecer no intervalo da faixa terapêutica ideal, que deve estar acima da concentração mínima efetiva (CMF) e abaixo da concentração tóxica mínima (CTM). Os medicamentos de liberação convencional são caracterizados pela formação de um pico plasmático por conta da liberação imediata do agente terapêutico no organismo, o que não ocorre com os medicamentos de liberação controlada (JAIN, 2020).

De acordo com a Farmacopeia Americana (The United States Pharmacopeia - USP), os sistemas de liberação controlada são diferenciados em dois tipos:

- Liberação Prolongada: Nesses sistemas a frequência de administração do medicamento é reduzida em relação a liberação imediata de uma forma farmacêutica convencional (PEZZINI, 2007);

- Liberação Retardada: Esse sistema é desenvolvido para liberar o fármaco em um tempo diferente daquele à administração, conhecido como “período de latência”, que corresponde ao intervalo entre a administração e a detecção do agente ativo na corrente sanguínea. Geralmente sistemas com essa tecnologia apresentam revestimento gastrorresistentes para permitir a passagem do fármaco pelo suco gástrico sem ser dissolvido, chegando ao intestino para absorção (NOEL, 2004).

Outras literaturas apresentam outras classificações para os sistemas de liberação, que são:

- Liberação Sustentada: Nesse sistema ocorre uma liberação inicial do agente ativo já com a dose terapêutica necessária no momento da administração, e após isso a liberação do agente ativo ocorre de forma gradual, por um período de tempo prolongado e de maneira constante (RECIFE, 2013).

- Liberação Repetida: Uma dose do agente ativo é liberada após a administração, e após um determinado período de tempo uma segunda ou terceira dose é liberada em intervalos subsequentes. Nesse modelo duas ou mais doses de um fármaco são liberadas sem ocorrer a

necessidade de administração de mais de um comprimido (ANSEL et al., 2007).

## 4.2 Cristais Líquidos

Os cristais líquidos tem sido vastamente investigados pela indústria de medicamentos pois possuem potenciais aplicações em formulações de liberação controlada. Esses sistemas são caracterizados por possuírem estados intermediários ou mesofases que combinam propriedades líquidas e sólidas, o que garante a esses sistemas a característica anfifílica, pois possuem as propriedades físicas dos líquidos e características estruturais dos sólidos cristalinos (CONHEN-AVRAHAMI et al., 2012).

Esses sistemas possuem diversas vantagens pois possuem a capacidade de auto-organização espontânea, possibilitam a incorporação de fármacos com diferentes propriedades, tanto hidrofílicos como hidrofóbicos devido a sua característica anfifílica (ABBOTT, 2017)

De acordo com a literatura, os cristais líquidos podem ser divididos em sistemas de cristais líquidos termotrópicos (TLCs) e sistemas de cristais líquidos liotrópicos (LLCSs). Os cristais líquidos termotrópicos apresentam a molécula como unidade fundamental para o desenvolvimento de uma mesofase e a característica principal é que as transições de fase nesses sistemas ocorrem pela ação da temperatura. Já os cristais líquidos liotrópicos são sistemas caracterizados pelo agregado de moléculas anfifílicas induzidas pelo solvente, e com base nessas estruturas, e podem ser classificados em fases lamelar, hexagonal e cúbica (KIM et al., 2002).

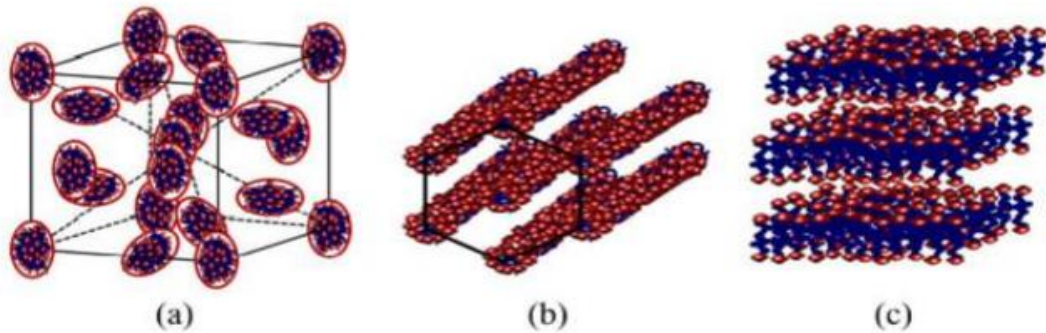
As mesofases lamelares são compostas por uma bicamada de moléculas tensoativas com uma camada de água entre elas, e são formadas espontaneamente e possuem semelhança com a bicamada lipídica da membrana celular (MACEDO, 2020).

A mesofase hexagonal é caracterizada por moléculas organizadas em longos cilindros anfifílicos, que formam uma rede em forma de hexágono. Além disso, essas estruturas podem ser do tipo direto, quando a região apolar da molécula se mantém localizada na parte interna da camada, ou do tipo reverso, quando a região polar da molécula se mantém na parte interna (MACEDO, 2020; ECCHER, 2010).

Os cristais líquidos de fase lamelar e hexagonal são considerados materiais anisotrópicos, pois dispõem de propriedades ópticas que possibilitam a birrefringência e o desvio da luz polarizada, onde a luz interage com a formulação de formas diferentes dependendo do posicionamento do material, produzindo um padrão de imagem com brilho. Já a fase cúbica é classificada como um material isotrópico, pois não possui a capacidade de

desviar a luz polarizada. Além disso, mudanças na temperatura, captação de água pelo material ou na concentração dos componentes da formulação podem provocar a transição da fase lamelar para hexagonal (MACEDO, 2020).

Figura 1: Exemplos comuns de tipos de cristal líquido: (a) fase cúbica, (b) hexagonal e (c) lamelar.



Fonte: MACEDO, 2020.

A viscosidade dos sistemas líquido-cristalinos é diferente de acordo com a sua mesofase: sistemas caracterizados pela mesofase cúbica apresentam alta viscosidade, já os sistemas com mesofase hexagonal possuem viscosidade intermediária e a mesofase lamelar possui baixa viscosidade, característica essa devido o arranjo espacial em camadas. Além disso, a capacidade de intumescimento, ou de captação de água, pode alterar a viscosidade e consequentemente alterar a mesofase de um sistema (DUARTE, 2020).

### 4.3 Tensoativos

Os tensoativos são substâncias caracterizadas pela presença de uma região polar e outra apolar em suas estruturas moleculares, que agem na redução da tensão superficial de líquidos imiscíveis, o que facilita a fragmentação em partículas menores dessas substâncias, e consequentemente reduz a força repelente das moléculas. Na indústria farmacêutica e cosmética são utilizados para atuarem como agentes estabilizantes de formulações, como shampoos e géis de banho, além de facilitar a incorporação dos princípios ativos na pele (CASTRO, 2014).

O uso de tensoativos sintéticos em formulações cosméticas e farmacêuticas é prejudicial à saúde do ecossistema, pois devido à sua origem petroquímica, apresentam efeitos tóxicos sobre organismos vivos, podendo provocar inibição da respiração celular e a morte. Na pele humana, pode provocar irritações e outros efeitos adversos (SANTOS, 2018).

#### 4.4 *Astrocaryum murumuru* MART.

A Amazônia possui uma biodiversidade rica em espécies vegetais com potencial para o desenvolvimento de sistemas sustentáveis. *Astrocaryum murumuru* é uma palmeira com altura média e folhas compridas, pertence à família Arecaceae e é originária da Amazônia, de áreas alagadas sazonais, e é conhecida popularmente como murumuruzeiro (LOPES, 2019).

A manteiga de murumuru é extraída da fruta de *Astrocaryum murumuru*, constituindo uma gordura amarelada, e além disso possui uma composição lipídica complexa, pois é rica em ácidos graxos como o láurico e oleico, garantindo à manteiga uma característica nutritiva e anfifílica, o que permite a formação de fases líquido cristalinas úteis no desenvolvimento de sistemas de liberação sustentada de fármacos, além de promover a nutrição e hidratação da mucosa pois possui a capacidade de captar água, mantendo a hidratação, reduzir a perda de água pela mucosa oral, além de ser um emoliente natural (NEVES et al., 2018).

Em um estudo recente, foram desenvolvidas nanopartículas lipídicas sólidas baseadas em manteiga de murumuru, contendo metronidazol e curcumina, e estes foram incorporados em hidrogéis, e evidenciou que a manteiga de murumuru é uma matéria-prima promissora para a obtenção de sistemas nanoparticulados para liberação sustentadas de fármacos, pois mantém estáveis as características físico-químicas e também macroscópicas dos princípios ativos, se tornando candidata para o desenvolvimento de um futuro gel de uso tópico (REATGHI, 2021).

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

### 5.1 Material

Manteiga de Murumuru (Amazon Oil), PEG-5 Ceteth-20 - Mapric<sup>®</sup> (Procetyl<sup>®</sup>), Metronidazol Base (All Chemistry do Brasil Ltda); Gel comercial de Metronidazol (Prati-Donaduzzi, 100mg/g). Todos os outros reagentes foram de grau analítico.

### 5.2 Preparo das formulações líquido-cristalinas

Foram selecionadas duas formulações para o estudo: A primeira formulação contém manteiga de murumuru, tensoativo e água e, para o preparo, foi realizada a fusão da fase oleosa, tensoativo e metronidazol  $45^{\circ}\text{C} \pm 0,5$ , seguido da adição da fase aquosa na mesma temperatura (NUNES et al., 2012). A segunda formulação contém manteiga de murumuru e água, sem o tensoativo e, para o preparo, foi realizada a fusão da fase oleosa e metronidazol, e em seguida

a água foi adicionada a mesma temperatura. As formulações foram mantidas 24h em temperatura ambiente para atingir o equilíbrio.

### **5.3 Curva analítica e validação do método de quantificação do metronidazol**

#### **5.3.1 Linearidade**

A partir de soluções estoque contendo 500 µg/mL de metronidazol em etanol ou tampão fosfato pH 4,5, foram preparadas diluições em etanol com concentrações de 20µg/mL, 15µg/mL, 10µg/mL, 5µg/mL e 2µg/mL, e diluições em tampão fosfato pH 4,5 com concentrações de 20µg/mL, 15µg/mL, 10µg/mL, 5µg/mL, 2µg/mL e 1µg/mL. Foram feitas 3 curvas analíticas com as concentrações citadas acima para cada solvente. As leituras para a construção das curvas analíticas foram realizadas em espectrofotômetro (LGI-VS-721N) no comprimento de onda de 330nm ANVISA (2017).

#### **5.3.2 Precisão**

O teste de precisão tem como objetivo avaliar a relação linear entre a concentração do metronidazol e as absorbâncias adquiridas. Esse processo deve ser expresso por meio da repetibilidade (precisão intra-dia), que são medidas obtidas por um mesmo analista, e pela precisão intermediária, que são medidas obtidas por dois analistas, com soluções na concentração de 100%. Foram analisadas 6 replicatas para avaliar a repetibilidade, e 6 replicatas feitas em dois dias diferentes por analistas distintos, utilizando etanol e tampão fosfato de sódio como solventes (POLONINI et al, 2011).

#### **5.3.3 Exatidão – Teste de recuperação**

Para a exatidão, foram preparadas 3 soluções padrão de metronidazol, nas concentrações de 5µg/mL, 10µg/mL e 15µg/mL (baixa, média e alta, respectivamente). O teste foi feito em triplicata para cada concentração e o resultado foi expresso como percentagem (%) do metronidazol em cada formulação (ANVISA, 2017).

#### **5.3.4 Limites de detecção e quantificação**

O limite de detecção tem como objetivo determinar qual a menor quantidade de analito em uma amostra que pode ser detectada. Já o limite de quantificação constitui a menor quantidade do analito em uma amostra que pode ser determinada com precisão. Esses parâmetros foram determinados a partir das três curvas de validação padrão e foram calculados

a partir das equações seguintes:

$$LD = \frac{3,3 \times DP}{IC}$$

$$LQ = \frac{10 \times DP}{IC}$$

Onde:

DP= desvio padrão do intercepto com o eixo Y;

IC= inclinação da curva de calibração.

#### **5.4 Identificação de fase mesomórfica por microscopia de luz polarizada (MLP)**

Após 24 horas do preparo, as formulações foram colocadas sobre lâmina de vidro, cobertas com lamínula e submetidas à microscopia de luz polarizada em microscópio Linkam THMSG600, para a identificação do comportamento de birrefringência de fase mesomórfica das formulações (ABRAHAM, 2020; DUARTE, 2020).

#### **5.5 Perfil de captação de água das formulações líquido cristalinas por método gravimétrico**

Foi determinada por meio gravimétrico, utilizando dispositivo cilíndrico, contendo em uma das extremidades uma malha. A massa de cada formulação, aproximadamente 200mg (M1), foi cuidadosamente pesada e colocada no dispositivo, e em seguida imersos em 10 mL de tampão fosfato (pH 4,5) em placas de petri hermeticamente fechadas sob temperatura ambiente. Em tempos pré-determinados (0,25, 0,5, 1, 2, 6 e 12h) os dispositivos foram retirados, e o excesso de tampão eliminado com auxílio de papel de filtro e em seguida pesado (M2) (PERIOLI et al., 2008; JUVENCIO, 2017).

Os experimentos foram realizados em triplicata e a percentagem de captação de água foi calculada conforme equação abaixo.

$$\% \text{ captação de água} = \frac{(M2 - M1)}{M2} \times 100$$

Onde:

M1= massa da formulação;

M2= massa da formulação após a captação de água.

#### **5.6 Estudo de liberação in vitro das formulações contendo metronidazol**

O estudo de liberação *in vitro* foi realizado usando o método de difusão de membrana de diálise. Para o estudo de difusão do fármaco, a membrana de diálise foi hidratada durante 24

horas com água destilada. Em seguida, os sacos de diálise foram preenchidos com 1g das formulações contendo metronidazol, cada uma em triplicata, para o estudo de liberação *in vitro* do fármaco, e com 1g do gel comercial de metronidazol, também em triplicata, para avaliar a liberação do fármaco a partir de sua fórmula comercial a fim de comparar os sistemas. Em seguida, os sacos de diálise foram mergulhados em 200 mL de tampão fosfato (pH 4,5), sob aquecimento (37 °C) e agitação constante. Alíquotas de 5 mL foram coletadas dos meios de liberação nos intervalos de tempo de 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 8; 10 e 12 horas, com reposição do mesmo volume com tampão fosfato pH (4,5) imediatamente após cada coleta. A quantificação foi realizada em espectrofotômetro em comprimento de onda de 330 nm, e o resultado foi expresso como percentagem (%) do metronidazol liberado (BANSAL et al., 2017).

### **5.7 Toxicidade *in silico* das formulações líquido-cristalinas**

Para análise da toxicidade e risco *in silico* foi utilizada a plataforma web app Pred-Skin versão 3.0, que é baseada em modelos QSAR binários que fornecem informações e avaliam os efeitos de produtos químicos e cosméticos e sua toxicidade na pele. No estudo, o risco de sensibilidade da pele foi avaliado para cada um dos compostos presentes na manteiga de *Astrocaryum murumuru*, e também do tensoativo utilizado na formulação. Para tanto, foi avaliada a resposta celular *in vitro* na resposta do tecido/órgão *in vivo* a partir da proliferação de células T antígeno específicas.

## **6 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **6.1 Obtenção das formulações líquido cristalinas**

Os cristais líquidos liotrópicos são formados a partir da mistura de quantidades ideais lipídio, tensoativa e um solvente (FOMARIZ et al., 2005). No diagrama de fases foi selecionado o sistema contendo 10% de água, já que esse percentual permitiu obter formulação com viscosidade adequada para fácil aplicação e boa espalhabilidade na cavidade vaginal, além de possibilita a transição *in situ* para fases mais viscosas por meio da captação de água.

e a. Desta forma, a formulação base contendo tensoativo foi denominada de M50T40W10, e a formulação sem tensoativo foi denomina de M90W10 (Tabela 1).

Tabela 1: Composição das formulações líquido-cristalinas.

<b>Materiais</b>	<b>M50T40W10</b>	<b>M90W10</b>
Manteiga de Murumuru	50%	90%
Procetyl®	40%	-
Água	10%	10%
Fármaco	10%	10%

Fonte: Elaborado pelo próprio Autor (2023).

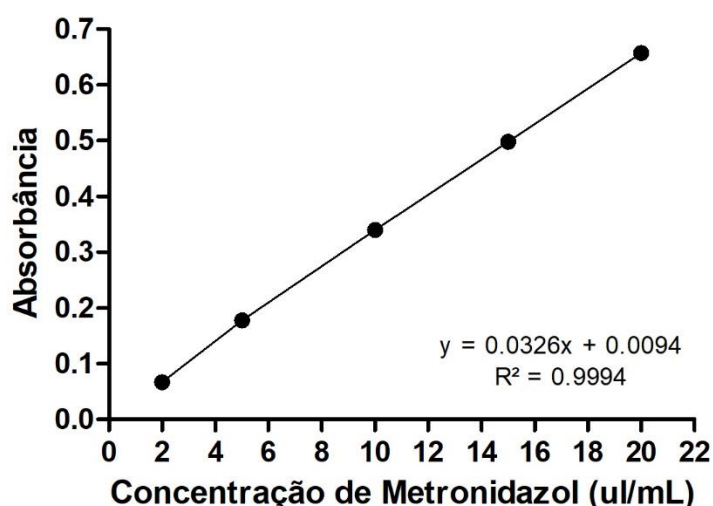
## 6.2 Curva analítica e validação do método de quantificação do metronidazol

### 6.2.1 Linearidade

De acordo com a RDC N° 166/2017, a faixa de trabalho deve ser estabelecida a partir dos resultados da linearidade, da precisão e exatidão para a comprovação de um estudo de validação analítica. Um método linear é aquele em que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito, dentro de um intervalo pré-determinado (POLONINI et al, 2011).

A curva analítica do metronidazol em etanol mostra linearidade entre as concentrações de 2 a 20 µg/mL com um  $R^2$  de 0,9994 e equação da reta representada por  $y = 0.0326x + 0.0094$ , onde  $y$  corresponde à absorbância em 330 nm e  $x$  corresponde à concentração do fármaco.

Figura 2: Curva analítica de metronidazol em etanol.

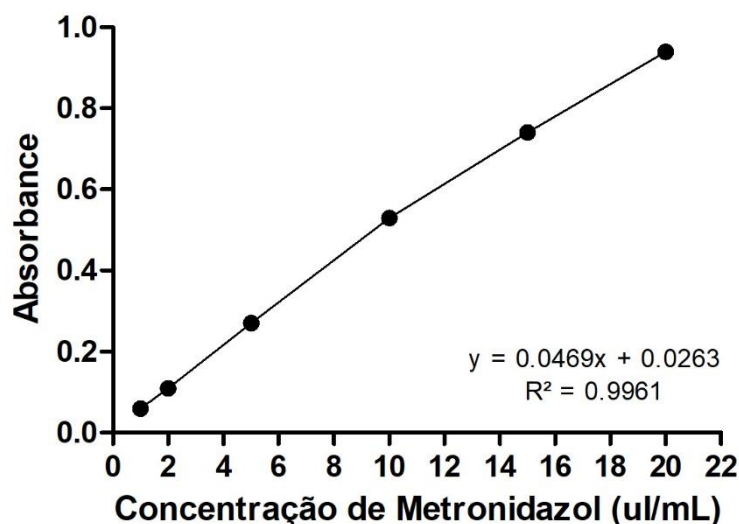


Fonte: Autor (2023).

Já a curva analítica do metronidazol em tampão fosfato, que teve como objetivo simular o meio de liberação, mostra linearidade de 1 a 20 µg/mL com um  $R^2$  de 0.9961 e equação da

reta representada por  $y = 0.0469x + 0.0263$ , onde  $y$  representa a absorbância do fármaco em 330 nm e  $x$  representa a concentração do metronidazol em  $\mu\text{g/mL}$ .

Figura 3: Curva analítica do metronidazol em tampão fosfato pH 4,5.



Fonte: Autor (2023).

### 6.2.2 Precisão

O estudo de precisão mede o grau de variação dos resultados obtidos pelo método. O método se mostrou preciso na quantificação em etanol, apresentando desvio padrão relativo (DPR) de 3,57% para precisão intermediária e valor de 0,7% para precisão intra-dia (repetibilidade). O método também se mostrou preciso para a quantificação em tampão fosfato, apresentando DPR de 2,04% para precisão intermediária e 0,89% para precisão intra-dia.

### 6.2.3 Exatidão – Teste de recuperação

Os valores obtidos na determinação do teor real de metronidazol das triplicatas das formulações foram expressos por meio de percentagem (%) de recuperação do metronidazol, que variaram de 97 a 107%, apresentando média de 102% (DPR < 5%), o que está de acordo com o preconizado na RDC N° 166/2017, que define como faixa de trabalho ideal para teor e recuperação de analito entre 80% a 120% (ANVISA, 2017).

### 6.2.4 Limites de detecção e quantificação

A partir da curva analítica foram obtidos os valores de limite de detecção, que representa a menor quantidade de analito que pode ser detectada, e o limite de quantificação, a menor

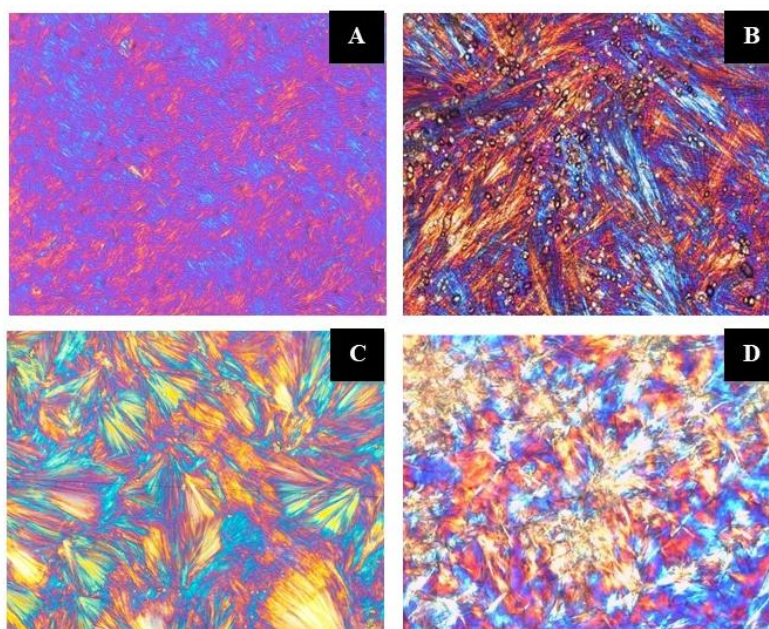
concentração quantificável do mesmo. Para a curva analítica do fármaco em etanol, os limites de detecção (LD) e quantificação (LQ) foram de 0.14 e 0.45  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente. Já para a curva do fármaco em tampão fosfato, o limite de detecção foi de 0,12  $\mu\text{g/mL}$ , e o limite de quantificação foi de 0,39  $\mu\text{g/mL}$ .

### 6.3 Identificação de fase mesomórfica por microscopia de luz polarizada (MLP)

A potencial utilização de sistemas líquido-cristalinos de mesofase hexagonal para a liberação sustentada de fármacos tem sido evidenciada em diversos estudos. Fases líquido-cristalinas do tipo hexagonais podem resistir a erosão pelos líquidos corporais, aumentar o tempo de permanência da formulação no local de aplicação, além de promover uma liberação sustentada de fármacos (LIBSTER et al., 2007; PHELPS et al., 2011)

Após 24 h do preparo das formulações, estas foram submetidas à microscopia de luz polarizada. Porém, as formulações ainda não apresentaram estruturas bem organizadas, com característica de alguma mesofase líquido-cristalina. Diante disso, as formulações foram lidas novamente após 6 dias, e apresentaram estruturas mais organizadas.

Figura 4: Fotomicrografia dos sistemas quando observados ao microscópio de luz polarizada (10x). (A) formulação base M50T40W10, (B) base M50T40W10 com metronidazol, (C) formulação base M90W10 e (D) base M90W10 contendo metronidazol.



Fonte: Autor (2023).

Ambas as formulações apresentaram anisotropia, ou seja, elas possuem a capacidade de desviar a luz polarizada. Ambas as formulações base M50T40W10 e M90W10 contendo fármaco apresentaram uma estrutura mais organizada e definida que as formulações base sem o metronidazol, possivelmente porque o fármaco pode exercer influência na obtenção da

mesofase hexagonal, deixando-a mais organizada, com textura mais característica, em forma de estrias.

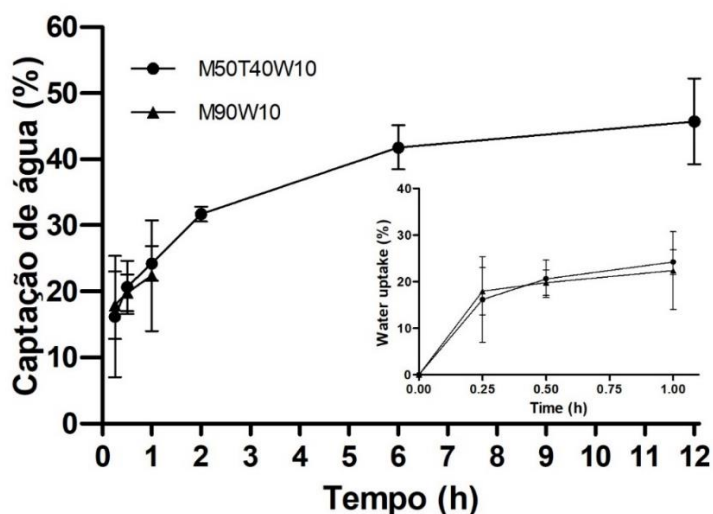
#### **6.4 Perfil de captação de água das formulações líquido cristalinas por método gravimétrico**

O perfil de captação de água é uma propriedade que pode influenciar no mecanismo de mucoadesão, na liberação do fármaco e transição *in situ* das fases líquido cristalinas (PEREIRINHA et al., 2016). A captação de água, ou intumescimento, é determinado através do aumento de volume ou de massa de um sistema quando este encontra-se imerso em um solvente, sendo determinada a quantidade de fluido absorvido pela formulação em relação a sua massa inicial (OLIVEIRA, 2013; CREMONEZ, 2013).

A figura 3 ilustra o gráfico do perfil de captação de água realizado para as formulações selecionadas. Durante a primeira hora do estudo, a formulação M50T40W10 captou 24% de água, e a formulação M90W10 captou aproximadamente 22%, o que demonstrou que não houve diferença significativa ( $p > 0,05$ ) entre o perfil de captação das formulações com e sem tensoativo no início do ensaio.

Em seguida, a formulação M50T40W10 continuou captando água de forma gradual até 12h de teste, onde atingiu a captação máxima de 45% de água, o que provocou a transição de fase hexagonal para cúbica (Figura 3). Esse resultado corrobora com os resultados encontrados por Nunes e colaboradores (2016), os quais relatam que sistemas líquido cristalinos baseados em monoleato de glicerila captaram até 40% de água e transitaram para fase cúbica. Já a formulação M90W10 não captou mais água do meio, tendo sua captação máxima em uma hora, com 22%, mostrando que a absorção de água é afetada pela presença de tensoativo.

Figura 5: Percentual de captação de água das formulações com fármaco em função do tempo (horas) em excesso de tampão fosfato (pH 4,5). Os dados apresentaram a média de D.P.  $n = 3,8$  da formulação M50T40W10 e D.P.  $n = 3,54$  da formulação M90W10.

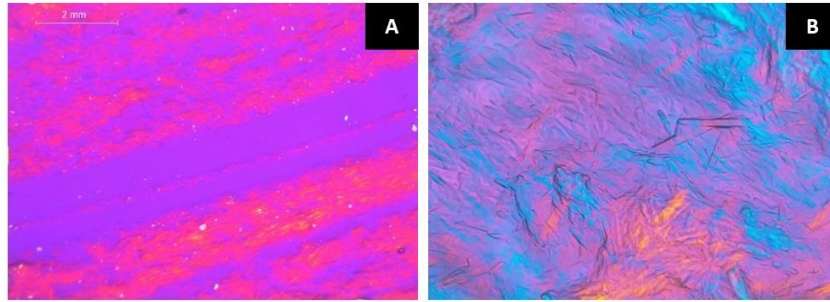


Fonte: Autor (2023).

De acordo com Báez-Santos et al (2016), a capacidade de captação de água se correlaciona com a erodibilidade da formulação. Após o término do experimento, as formulações se mostraram altamente viscosas e quebradiças devido à alta captação de água, mesmo a formulação M90W10, que captou apenas 22% de água. Isso mostra que o tensoativo aumenta a capacidade de captação de água (BÁEZ-SANTOS, 2016).

O perfil de captação demonstrado pela formulação M50T40W10 é adequado para liberação sustentada de fármacos, pois a mesma apresentou rápida velocidade de captação na primeira hora e em seguida velocidade constante de captação. Em vista disso, é possível sugerir que a formulação M50T40W10 possui um perfil de captação melhor que a formulação sem tensoativo (M90W10), uma vez que o tensoativo permitiu maior percentual de captação de água, propiciando a mudança *in situ* para a fase cúbica, como ilustrado na Figura 6. Ademais, fases mais viscosas como a cúbica resultam em maior bio e mucoadesão em pele e mucosas, respectivamente (MORAIS, 2006).

Figura 6: Fotomicrografia das formulações após 12h da captação de água. (A) M50T40W10 e (B) M90W10.

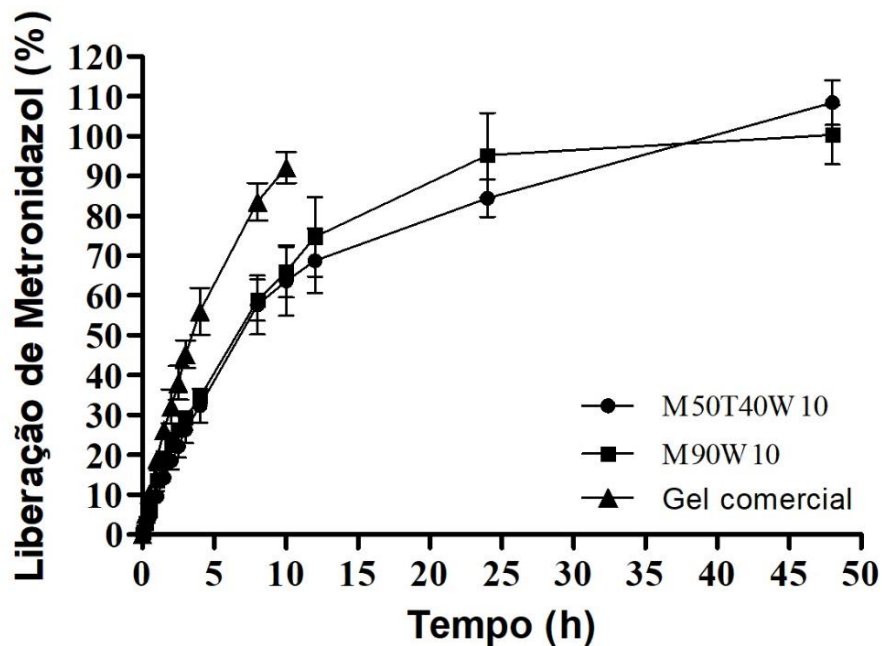


Fonte: Autor (2023).

### 6.5 Estudo de liberação *in vitro* das formulações líquido cristalinas contendo metronidazol

O perfil de liberação do fármaco em função do tempo foi realizado para as seguintes formulações: M50T40W10, M90W10 e gel comercial (metronidazol genérico pratinodazuzzi), como ilustrado na figura 7. Durante a primeira hora do estudo, a formulação M50T40W10 liberou 9% de fármaco, M90W10 liberou 13% e o de gel comercial liberou 18% de metronidazol, demonstrando maior velocidade de liberação do fármaco quando comprado às formulações baseadas em manteiga de murumuru.

Figura 7: Perfil de liberação *in vitro* do metronidazol em tampão fosfato pH 4,5 a partir do gel comercial de metronidazol e das formulações M50T40W10 e M90W10 contendo fármaco. Os dados apresentaram desvio padrão n = 2,9 para o gel, n= 3.39 para M90W10.



Fonte: Autor (2023).

Em 10h de experimento, ambas as formulações com manteiga de murumuru

apresentaram taxa de liberação do metronidazol de aproximadamente 65%, enquanto que o gel comercial atingiu 100% de fármaco liberado. O que é característico de FFLM com perfil de liberação do tipo sustentada, o que pode proporcionar concentrações efetivas do fármaco por mais tempo no local de ação quando comparadas ao gel comercial (FORMARIZ et al., 2005).

O ensaio de liberação pelo método de diálise durou 48h, e após 24h do início do experimento, verificou-se que a formulação sem tensoativo liberou 82% do metronidazol e a formulação com tensoativo liberou 91%. Em 48h de ensaio, ambas as formulações atingiram 100% da liberação do metronidazol. Esses resultados evidenciam que ambos os sistemas com base na manteiga de murumuru propiciam uma liberação mais lenta e prolongada do fármaco, o que pode ser benéfico para a eficácia terapêutica e adesão do tratamento pelo paciente.

O monoleato de glicerila (ou monoleína) é um monoglicerídeo insaturado de cadeia longa, natural, atóxico e biodegradável, que pode formar fases líquido-cristalinas quando em presença de água, sem depender de um surfactante. A monoleína possui um perfil anfifílico e isso possibilita a alternância entre regiões hidrofóbicas e hidrofílicas dentro da estrutura líquido-cristalina (PETRILLI, 2013). A manteiga de murumuru possui características semelhantes ao monoleato, pois é rica em ácidos graxos insaturados e saturados como o ácido láurico (48,1 %), ácido mirístico (26,6 %), ácido oleico (8,4%), dentre outros constituintes (SENA, 2016). Portanto, não necessita do emprego de um tensoativo para formar mesofases de cristal líquido, somente água, o que possibilita a organização das fases em determinadas condições de temperatura e hidratação. Além da possibilidade de incorporação de fármacos com diferentes polaridades.

Diante dos resultados, é possível afirmar que as formulações baseadas em manteiga de murumuru, com e sem tensoativo, apresentaram perfis de liberação similares, o que confirma a hipótese de que o tensoativo não influencia na liberação do fármaco quando incorporados nesses sistemas.

De acordo com Guo et al (2010), o perfil de liberação dos sistemas líquido cristalinos baseados em lipídeos está relacionado com o conteúdo inicial da água, a capacidade de captação de água, entre outros. Apesar da formulação M50T40W10 ter apresentado maior percentual de captação de água quando comparada a formulação M90W10, essa propriedade não influenciou na liberação do fármaco, já que ambas apresentaram transição *in situ* para fase cúbica e permitiram a liberação sustentada do metronidazol.

Os tensoativos são excipientes empregados na indústria farmacêutica e cosmética para obtenção de sistemas emulsionados, suspensões, detergentes e etc. A maioria dos tensoativos utilizados em formulações cosméticas tem origem sintética (derivados do petróleo) e o seu

descarte em corpos hídricos provoca danos ambientais sérios. Essa prática diminui a tensão superficial da água, o que dificulta a evaporação, a espuma formada sobre a superfície dos mananciais reduz a penetração dos raios solares, aumenta a solubilidade dos compostos orgânicos, como o oxigênio, e afeta o ecossistema, sendo tóxicos para os animais aquáticos, plantas e bactérias (FELIPE, 2016).

O uso de formas farmacêuticas (FFLM) capazes de liberarem fármacos por tempo prolongado é interessante, pois assegura a presença do fármaco no local de aplicação por um determinado período, pode potencializar a ação do fármaco e ainda descarta a necessidade de repetidas aplicações do produto pelo paciente (CARVALHO, 2009). Diante disso, ambas as formulações desenvolvidas possuem potencial para a liberação de metronidazol, já que apresentam perfil de liberação sustentada, garantindo a liberação prolongada do fármaco o quando comprada ao gel comercial, apresentando-se como alternativa terapêutica para o tratamento de doenças vaginais, reduzindo o número de aplicações pelo paciente, evitando irritabilidade da mucosa, conseqüentemente, garantindo a segurança e eficácia terapêutica (REATGHI, 2021; JUVENCIO, 2017).

## 6.6 Toxicidade *in silico* das formulações líquido-cristalinas

Diversos sistemas líquido-cristalinos foram desenvolvidos para liberação de agentes ativos em mucosa vaginal e pele de modo geral. Sistemas baseados em lipídeos para liberação de fármacos são extensamente utilizados devido as suas propriedades biocompatíveis e biodegradáveis (SOUZA, 2013; NUNES et al., 2016).

Tabela 2: Potencial sensibilização da pele dos compostos da manteiga de murumuru e do tensoativo, analisados através do software Pred-Skin.

Composto	Sensibilização da pele humana	Probabilidade (Pred-Skin)
Ácido Láurico	Não-sensibilizador	97,6 %
Ácido Mirístico	Não-sensibilizador	97,9%
Ácido Oleico	Não-sensibilizador	90,0%
Ácido Palmítico	Não-sensibilizador	98%
Ácido Estearico	Não-sensibilizador	98%
Ácido Linoleico	Não-sensibilizador	77,2%
Procetyl (tensoativo)	Sensibilizador	55,7%

Fonte: Elaborado pelo próprio Autor (2023).

A partir da análise de todos os compostos da manteiga de *Astrocaryum murumuru* para a predição de sensibilização da pele, foi possível aferir que nenhum dos compostos presentes na manteiga apresenta risco de toxicidade à pele humana e mucosa, sendo seu uso em formulações farmacêuticas seguro. No entanto o Procetyl apresentou sensibilização na pele humana, apontando que essa matéria-prima pode ocasionar desconfortos e alergias nos pacientes.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ambas as formulações baseadas em manteiga de *Astrocaryum murumuru*, com e sem tensoativo, apresentaram fases líquido-cristalinos do tipo hexagonal, com viscosidade ideal para aplicação em mucosa vaginal, com adequada capacidade de captação de água e perfil de liberação sustentada de fármaco.

Já no teste de toxicidade *in silico*, os componentes presentes na manteiga de murumuru não apresentaram risco de sensibilidade à pele, já o tensoativo utilizado na formulação M50T40W10 apresentou risco de toxicidade à pele e mucosa, podendo provocar alergias e desconforto.

Portanto, os resultados advogam a favor da formulação baseada em manteiga de murumuru sem tensoativo como potencial sistema de liberação líquido-cristalino de fármacos e bioativos para o tratamento tópico de doenças vaginais.

Ademais a manteiga de murumuru se apresenta como uma matéria-prima amazônica versátil e promissora para o desenvolvimento de formulações verdes, sustentáveis, com alto valor agregado e baixo custo produtivo. Não obstante, a substituição dos tensoativos sintéticos em formulações farmacêuticas e cosméticas é uma alternativa ecologicamente correta e benéfica a saúde humana.

## REFERÊNCIAS

- ABBOTT, S. J. **Surfactant Science: Principles & Practice**. DEStech Publications, Incorporated, 2017.
- ABRAHAM, A.; CHAN, E.; PARK, H. **Fast understanding of phases and phase separation in liquid crystal drug delivery systems using deuterium solid-state NMR**. *Solid State Nucl Magn Reson*. 2020 Apr;106:101642. doi: 10.1016/j.ssnmr.2020.101642. Epub 2020 Jan 11. PMID: 32035327.
- ADEPU, S.; RAMAKRISHNA, S. **Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions**. *Molecules*. 2021 Sep 29;26(19):5905. doi: 10.3390/molecules26195905. PMID: 34641447; PMCID: PMC8512302.
- ANSEL, H. C., POPOVICH, N. G., ALLEN, L. V. **Formas farmacêuticas com velocidade controlada e sistemas de liberação de fármacos**. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. São Paulo: Premier, 2007. cap. 9, p. 283-300.
- ANVISA. **Guia para Validação de Métodos Analíticos**. RDC nº 166, de 24 de julho de 2017.
- AQUINO, V. H. R. **Desenvolvimento de gel vaginal fitoterápico baseado em manteiga de *Astrocaryum murumuru* Mart contendo óleoresina de *copaifera reticulata ducke* para o tratamento de vaginose**. Dissertação (Mestrado em Biociências) – Universidade Federal do Oeste do Pará. Santarém, 2019.
- BÁEZ-SANTOS, Y. M. et al. **Formulation and characterization of a liquid crystalline hexagonal mesophase region of phosphatidylcholine, sorbitan monooleate, and tocopherol acetate for sustained delivery of leuprolide acetate**. *International Journal of Pharmaceutics*, 514, p. 314-321. 2016.
- BANSAL, M., et al. **Periodontal thermoresponsive, mucoadhesive dual antimicrobial loaded in-situ gel for the treatment of periodontal disease: Preparation, in-vitro characterization and antimicrobial study**. *J. Oral. Biol. Craniofac. Res*. 2018;8:126–133. doi: 10.1016/j.jobcr.2017.12.005.
- CARRANZA, F; NEWMAN, G.; TAKEI, H. KLOKKEVOLD, P. R. **Periodontia Clínica**. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.11-25, 2012.
- CARVALHO, F. C. **Desenvolvimento e caracterização de sistemas nanoestruturados para potencial administração nasal de Zidovudina**. 2009. 176 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2009.
- CASTRO, R. F. L. **Emulsão: Uma revisão bibliográfica**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Farmácia) – Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, 2014.
- CHU, X. et al. **Characterization and In Vitro Permeation Study of Cubic Liquid Crystal Containing Sinomenine Hydrochloride**. *AAPS - American Association of Pharmaceutical Scientists*, 2018.

CONHEN-AVRAHAMI, M.; LIBSTER, D.; ASERIN, A.; GARTI, N. **Penetratin-induced transdermal delivery from HII mesophases of sodium diclofenac**. *Colloids Surf B Biointerfaces*, v. 159, p. 419– 428, 2012.

CREMONEZ, C. P; BENTLEY, M. V. L. B.; LARA, M. G. **Characterization of swelling of lamellar phases of monoolein and water containing polyhexamethylenebiguanide**. *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences*. Universidade Estadual Paulista, Araraquara, dez. 2013.

DUARTE, P. S. **Emulsões estabilizadas por cristais líquidos**. Dissertação (Mestrado em Química) – Pontífica Universidade Católica do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2020.

ECCHER, J. **Estudo de mesofases líquido-cristalinas através de processamento digital de texturas ópticas**. Dissertação (Mestrado em Física) – Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, SC, 2010.

ENSIGN, L. M.; CONE, R.; HANES, J. **Oral drug delivery with polymeric nanoparticles: The gastrointestinal mucus barriers**. *Advanced Drug Delivery Reviews*, Volume 64, Issue 6, Pages 557-570, 2012.

FELIPE, L. O.; DIAS, S. C. **Surfactantes sintéticos e biosurfactantes: vantagens e desvantagens**. *Químuca nova esc.*, v. 39, p. 228-236. São Paulo, 2016.

FORMARIZ, T. P. et al. **Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos**. *Revista brasileira de ciências farmacêuticas*, v. 41, n. 3, 2005.

GUO, C. et al. **Lyotropic liquid crystal systems in drug delivery**. *Drug Discovery Today*, v. 15, n. 23–24, p. 1032-1040, 2010.

JAIN, K.K. (2020). **An Overview of Drug Delivery Systems**. In: Jain, K. (eds) *Drug Delivery Systems*. *Methods in Molecular Biology*, vol 2059. Humana, New York, NY. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9798-5\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9798-5_1)

JUVENCIO, L. R. F. **Preparação e caracterização de filme de pva/quitosana/colágeno visando a aplicação como curativo cutâneo**. Dissertação (Mestrado em Ciência dos Materiais) – Universidade Federal de São Carlos. Sorocaba, 2017.

KIM, J. H.; CHOI, H. K. **Effect of additives on the crystallization and the permeation of ketoprofen from adhesive matrix**. *Int. J. Pharmaceut.*, 236 (12) (2002), pp. 81-85

KUMAR, A., NAIK, P. K., PRADHAN, D., GHOSH, G., & RATH, G. **Mucoadhesive formulations: innovations, merits, drawbacks, and future outlook**. *Pharmaceutical Development and Technology*, p. 1–18, 2020.

LIBSTER, D. et al. **An HII liquid crystal-based delivery system for cyclosporin A: Physical characterization**. *Journal of Colloid and Interface Science*, v. 308, n. 2, p. 514-524, 2007.

LOPES, A. S., et al. **The plastomes of *Astrocaryum aculeatum* G. Mey. and *A. murumuru* Mart. show a flip-flop recombination between two short inverted repeats.** *Planta*, 250(4), 1229–1246.

MACEDO, L. C. **Partículas líquido-cristalinas estabilizadas por surfactantes etoxilados em dispersões aquosas.** Dissertação (Mestrado em Química) – Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2020.

NEVES, M. C. T., et al. **Effects of Murumuru (*Astrocaryum murumuru* Mart.) and soybean biodiesel blends on tractor performance and smoke density.** *Australian Journal of Crop Science*, v. 12, n. 6, p. 878-885, 2018.

NOEL, F., et al. **Estudos de bioequivalência para formas de liberação modificada.** *Infarma*, v.16, nº 7-8, 2004.

NUNES, K. M., et al. **Desenvolvimento de sistemas precursores de fase cristalina para administração intrabolsa periodontal.** Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2012.

NUNES, K. M. et al. **The Monoglyceride Content Affects the Self-Assembly Behavior, Rheological Properties, Syringeability, and Mucoadhesion of In Situ-Gelling Liquid Crystalline Phase.** *J Pharm Sci*, v. 105, n. 8, p. 2355-64, Aug 2016. ISSN 0022-3549.

NUNES, K. M.; ARAÚJO, J.A.; KAMINSKI, R. C. K.; ESCHER, S. K. S.; JUNIOR, L. O. C. **Sistemas líquidos cristalinos baseados em gordura vegetal de murumuru (*astrocaryum murumuru* mart.) Para liberação sustentada de fármacos em pele e cavidades revestidas por mucosas.** 2015, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020150308884, título: "Sistemas líquidos cristalinos baseados em gordura vegetal de murumuru (*astrocaryum murumuru* mart.) para liberação sustentada de fármacos em pele e cavidades revestidas por mucosas", Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 10/12/2015; Concessão: 23/02/2021.

OLIVEIRA, A. P. R. **Desenvolvimento de membranas de gelatina/quitosana e o estudo do processo de reticulação.** Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo. São Carlos, 2013.

PEREIRINHA, P. R. R. **Desenvolvimento de sistemas mucoadesivos para a administração controlada de fármacos.** *Boletim Informativo Geum*, v. 7, n. 2, p.63-81, abr./jun., 2016.

PERIOLI, L., et al. **Rheological and functional characterization of new antiinflammatory delivery systems designed for buccal administration.** *Int. J. Pharm* 356, p.19-28, 2008.

PETRILLI, R. **Nanopartículas de fase líquido cristalina hexagonal funcionalizadas com peptídeos de transdução para veiculação de siRNA na terapia de doenças tópicas.** 2013. 55 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Ribeirão Preto, 2013.

PHELPS, J.; BENTLEY, M. V. L.; LOPES, L. B. **In situ gelling hexagonal phases for sustained release of an anti-addiction drug.** *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 87, n. 2, p. 391-398, 2011.

POMORSKI, T. G.; T. NYLANDER AND M. CARDENAS. **Model cell membranes: discerning lipid and protein contributions in shaping the cell.** *Adv Colloid Interface Sci* 205: 207-220, 2014.

RAI, V. K.; MISHRA, N.; YADAV, K. S.; YADAV, P. N. **Nanoemulsion as pharmaceutical carrier for dermal and transdermal drug delivery: Formulation development, stability issues, basic considerations and applications,** *Journal of Controlled Release*, volume 270, pages 203-225 2018.

REATGUI, W. S. **Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas lipídicas sólidas em manteiga de murumuru (Astrocaryum murumuru Mart.) para aplicação tópica.** 2021. 49 f., il. Dissertação (Mestrado em Nanociência e Nanobiotecnologia) — Universidade de Brasília, Brasília, 2021.

RECIFE, A. C. D. **Amido retrogradado como excipiente de comprimidos para liberação controlada de fármacos: obtenção e caracterização.** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, 2013.

SENA, L. W. P. **Obtenção e Caracterização de carreadores lipídicos nanoestruturados a partir de gordura vegetal de Murumuru.** 2016. 116 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, 2016.

SOUZA, C. **Sistemas líquido-cristalinos de monoleína e água para veiculação de antimicrobianos com aplicabilidade bucal.** Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2013.

TRAN, T. T. D.; TRAN, P. H. L. **Controlled Release Film Forming Systems in Drug Delivery: The Potential for Efficient Drug Delivery.** *Pharmaceutics*. 2019 Jun 20;11(6):290. doi: 10.3390/pharmaceutics11060290. PMID: 31226748; PMCID: PMC6630634.