



**UNIVERSIDADE TIRADENTES**

**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**ERIKA SANTOS LISBOA**

**VICTORIA LOUISE SANTANA DOS SANTOS**

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE SUPOSITÓRIOS  
INCORPORADOS COM MITOTANO PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DO  
CARCINOMA ADRENOCORTICAL EM CRIANÇAS**

**ARACAJU**

**2021**

**ERIKA SANTOS LISBOA**

**VICTORIA LOUISE SANTANA DOS SANTOS**

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE SUPOSITÓRIOS  
INCORPORADOS COM MITOTANO PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DO  
CARCINOMA ADRENOCORTICAL EM CRIANÇAS**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC),  
apresentado ao curso de Farmácia da Universidade  
Tiradentes – UNIT, como pré-requisito para  
obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

**DR.<sup>a</sup> PATRÍCIA SEVERINO**

**ARACAJU**

**2021**

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE SUPOSITÓRIOS  
INCORPORADOS COM MITOTANO PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DO  
CARCINOMA ADRENOCORTICAL EM CRIANÇAS**

Erika Santos Lisboa<sup>1</sup>  
Victoria Louise Santana dos Santos<sup>1</sup>  
Patrícia Severino<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Farmácia da Universidade Tiradentes – UNIT/SE.

<sup>2</sup> Professora do curso de Farmácia da Universidade Tiradentes – UNIT/SE.

## RESUMO

O carcinoma adrenocortical (CAC) consiste em uma neoplasia rara causadora de hipersecreção de esteroides como glicocorticoides e andrógenos. Em casos avançados do CAC o mitotano é empregado como tratamento de primeira escolha, no entanto, esse fármaco apresenta alta lipofilicidade, limitada absorção por via oral e efeitos adversos exacerbados. Nesse sentido, os supositórios se tornam uma alternativa para melhorar a biodisponibilidade do fármaco e adesão ao tratamento. O presente estudo tem como objetivo desenvolver e caracterizar supositório contendo mitotano visando aplicação em crianças com CAC. A metodologia consistiu no método de fusão é caracterizada de acordo com requisitos da Farmacopeia Brasileira, como características organolépticas, peso médio, pH, temperatura de fusão, tempo de desintegração e ensaios microbiológicos. Além de testes como determinação do fator de deslocamento e textura dos supositórios. Os resultados mostraram resultados satisfatórios dentro dos parâmetros descritos Farmacopeia Brasileira quando incorporado 100 mg de mitotano. Observou-se que o fator deslocamento foi de 0,085349 e que o texturômetro constatou supositórios maleáveis com baixa adesividade e porosidade. Sendo assim, os supositórios produzidos possuem potencial para auxiliar no tratamento do CAC outros estudos estão sendo conduzidos para futuramente avaliar sua eficácia e aplicação in vivo.

Palavras-chave: Carcinoma Adrenocortical; mitotano; supositórios

## ABSTRACT

Adrenocortical carcinoma (CAC) is a rare neoplasm that causes hypersecretion of steroids such as glucocorticoids and androgens. In advanced cases of CAC, mitotane is used as the treatment of the first choice, however, this drug has high lipophilicity, limited absorption orally, and exacerbated adverse effects. In this sense, suppositories become an alternative to improve drug bioavailability and medication treatment adherence. The present study aims to develop and characterize a suppository containing specific mitotane in CAC in children. The methodology consisted of the melting method and is characterized according to the requirements of the Brazilian Pharmacopoeia, such as organoleptic characteristics, average weight, pH, melting temperature, disintegration time, and microbiological tests. In addition to tests such as determining the displacement values and texture of suppositories. The results showed satisfactory results within the parameters described in the Brazilian Pharmacopoeia when 100 mg of mitotane was incorporated. It was observed that the displacement value was 0.085349 and that the texturometer found malleable suppositories with low adhesiveness and porosity. Thus, the suppositories produced have the potential to assist in the treatment of CAC, other studies are being conducted to further evaluate their effectiveness and in vivo application.

Keywords: Adrenocortical Carcinoma; mitotane; suppositories

## SUMÁRIO

Resumo

Abstract

<b>1. Introdução</b> .....	1
<b>2. Objetivos</b> .....	4
2.1 Objetivo Geral.....	4
2.2 Objetivos específico.....	4
<b>3. Materiais e Métodos</b> .....	<b>4</b>
3.1 Materiais.....	4
3.2 Metodologia.....	4
3.2.1 Desenvolvimento do supositório.....	4
3.2.2 Caracterizações.....	5
<b>4. Resultados e Discussão</b> .....	<b>9</b>
4.1 Produção dos supositórios e determinação das proporções dos componentes.....	9
4.2 Avaliação das bases.....	11
4.3 Características organolépticas.....	13
4.4 Avaliação do peso médio dos supositórios.....	16
4.5 Determinação do fator de deslocamento do fármaco.....	17
4.6 Avaliação do pH.....	17
4.7 Avaliação da textura.....	18
4.8 Avaliação do ponto de fusão.....	20
4.9 Teste de desintegração.....	21
4.10 Ensaio microbiológico.....	23
<b>5. Conclusão</b> .....	<b>24</b>
<b>6. Referências bibliográficas</b> .....	<b>25</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Existem diversos tipos de câncer, dentre eles, insere-se o carcinoma adrenocortical (CAC) que consiste em uma neoplasia maligna que afeta o córtex das glândulas adrenais (CRONA; BEUSCHLEIN, 2019). O CAC é uma neoplasia rara responsável por causar hipersecreção de esteroides como glicocorticoides e andrógenos em 60% dos casos (HERR et al., 2014; MOUSSA; MOUSSA; ABOU CHAKRA, 2020). A glândula adrenal cortical é responsável pela produção de hormônios esteroides, sendo três tipos principais como os glicocorticoides (cortisol e corticosterona); mineralocorticoides (aldosterona e desoxicorticosterona) e andrógenos (esteroides sexuais). Além disso, tem o colesterol, o qual é precursor de todos os hormônios esteroides que são produzidos pela glândula adrenal (LOTFI, et al.;2018).

Os tumores adrenais acometem cerca de 3-10% da população mundial sendo que grande parte são pequenos adenomas adrenocorticais benignos não funcionais (ELSE et al., 2014). A incidência de grande parte dos carcinomas pediátricos apresenta um aumento progressivo de acordo com a idade. Entretanto, o CAC possui um pico de incidência entre o período de nascimento e os 4 anos de idade (SURAKHY, et al.;2020). Ao analisar dados sobre o carcinoma adrenocortical, no mundo, foi observado uma incidência em média de 0,25 crianças por milhão no ano. Entretanto, ao verificar dados no Brasil, especificamente na região sul, essa incidência é muito maior durante o período da infância, sendo observado em média 3 casos por milhão por ano. (ELSE et al., 2014).

Segundo Monteiro (2019) o fato desses números estarem elevados nas regiões Sul e Sudeste, do Brasil, está possivelmente relacionado a uma mutação germinativa TP53 R337H, sendo esta alteração presente em 90% dos casos nestas populações. Essa mutação acomete o gene *TP53*, que se encontra no éxon 10 do braço curto do cromossoma 17, sendo de chamada p.R337H. É uma alteração herdada através da linhagem germinativa onde houve uma substituição de arginina por histidina no códon 337 (R337H) mutação presente no gene da proteína tumoral 53 (*TP53*) (MASTELLARO et al., 2018; SEIDINGER et al., 2011).

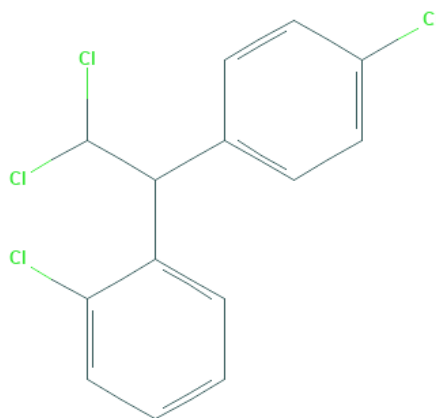
Geralmente os portadores do CAC não apresentam manifestações clínicas, entretanto pode ser observado um excesso de hormônios presente nos pacientes, fazendo com que seja encontrado no sangue. Além disso, outros sintomas que podem aparecer são: virilização, a qual é decorrente da grande secreção de andrógenos, ou até mesmo a síndrome de Cushing. É

possível observar que em 20-30%, dos casos, acabam por serem identificados acidentalmente através de outros exames solicitados, como por exemplo procedimentos de imagens para observação de determinada patologia, ou até mesmo verificação de sintomas inespecíficos como crescimento local do tumor, dor abdominal ou no flanco. (LENH et al., 2021; HERR et al., 2014; ELSE et al.,2014).

Dentre as formas de tratamentos existentes, para o CAC, está a ressecção do tumor e terapias adjuvantes, a qual é uma das principais formas de tratar os pacientes. É a partir deste método que se é possível diminuir a possibilidade de reaparecimento do carcinoma. Entretanto, o presente tratamento depende diretamente do intervalo de tempo da sintomatologia e da detecção do carcinoma. Em casos avançados a terapia de primeira escolha é realizada através do uso do antineoplásico mitotano que pode ser utilizado de maneira isolada ou em combinação com outros antineoplásicos (MONTEIRO et al., 2019; MOUSSA; MOUSSA; ABOU CHAKRA, 2020;).

O Mitotano (1,1-dicloro-2-(o-clorofenil) -2 - (p-clorofenil)-etano ou o ' , p'-DDD), Figura 1, consiste em um isômero do inseticida diclorodifeniltricloroetano (DDT). O presente medicamento é aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) com o objetivo de uso no tratamento do CAC. O mesmo consiste em um pó branco, a qual apresenta uma baixa solubilidade em água sendo ela de 0,1 mg/L em uma temperatura de 25°C (GUIMARÃES,2013). Dessa maneira o mitotano apresenta limitações que dificultam o desenvolvimento de formulações como também a administração das mesmas.

**Figura 1:** Representação da molécula do mitotano



Fonte: PUBCHEM.

Apesar de seu modo de ação ser bem estabelecido, segundo Puglisi et al (2020) o mesmo relata que o mecanismo de ação está relacionado a sua atividade na esteroidogênese atuando como inibidor da transcrição gênica de enzimas que participam deste processo. O mitotano também é capaz de interferir com a função da cadeia respiratória mitocondrial induzindo a fragmentação das membranas mitocondriais que são necessárias para a atividade da cadeia respiratória e assim ativam um processo apoptótico. Além disso, o mitotano é um indutor da atividade do CYP3A4 (Citocromo P450 3A4) levando a inativação de glicocorticoides, ele também é capaz de inativar 50% da hidrocortisona. Como o mitotano é um inibidor da esterol-O-aciltransferase 1 (SOAT1) leva ao acúmulo de colesterol livre causando um efeito citotóxico (PUGLISI et al., 2020).

O presente fármaco se encontra comercializado na forma de comprimido de 500 mg, sendo sua posologia, em criança, de 1-2g/ dia, em doses divididas, podendo ter um aumento gradual para 5-6g/dia. Sabendo das características Entretanto, ao realizar a administração do medicamento, por via oral, apenas cerca de 40 a 60% da dose consegue ser absorvida, apresentando cerca de 20 a 30 % é armazenado nos tecidos, tendo um destaque maior para os tecidos adiposos. (GUIMARÃES, 2013; BULA LISODREN, 2016).

A administração via retal é utilizada para ação local como no tratamento de hemorroidas e constipação ou apresentando efeito sistêmico. Essa via permite ser utilizada em pacientes acamados, com dificuldade de deglutição, náuseas ou vômito em que acabam por atrapalhar a ingestão do fármaco (MITCHELL, 2019). Existem diversas vantagens se comparado com a administração oral, como por exemplo, auxiliam na proteção de fármacos que sofrem ação enzimática, diminui a ação de primeira passagem do fármaco. Além de contribuir para a proteção gástrica, pois o medicamento não entrará em contato com a mucosa gástrica (PUROHIT; HANNING; WU, 2018).

Supositórios são formas farmacêuticas sólidas e unitárias, nele contém o princípio ativo junto com uma base pré-definida. O fármaco é liberado após a fusão ou solubilização do supositório em condições fisiológicas no reto, liberando o medicamento para realizar a ação local ou sistêmica (PUROHIT; HANNING; WU, 2018). A base para o supositório é formulada de acordo com a característica físico-química do princípio ativo auxiliando ou modificando a liberação e absorção do fármaco (PUROHIT; HANNING; WU, 2018).

A partir do desenvolvimento dos supositórios, com o mitotano e o ômega 3, é possível obter uma maior facilidade de aplicação, como também a personalização dos mesmos em



diversas formas e tamanhos. Sendo assim, mediante essa característica, de versatilidade, a mesma se torna uma formulação viável para a aplicação em crianças numa rotina hospitalar, podendo adaptar e ajustar a dose de acordo com a idade do paciente. Portanto, o presente estudo visou o desenvolvimento de um supositório incorporando mitotano e ômega 3, tendo como objetivo melhorar o tratamento carcinoma adrenocortical em crianças.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Desenvolver e caracterizar físico-quimicamente uma formulação de supositório contendo mitotano de acordo com as exigências relatadas na farmacopeia brasileira.

### **2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO**

1. Desenvolver a formulação base do supositório
2. Incorporar do mitotano na formulação base
3. Caracterizar os supositórios

## **3 MATERIAL E MÉTODOS**

### **3.1 MATERIAL**

O mitotano e as cápsulas de óleo de peixe ( Ômega 3, Sundown Naturals) foram, gentilmente, doados pelo Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba/PR/Brasil. A manteiga de cacau, a cera de abelha e o ácido esteárico foram adquiridos comercialmente nas empresas Casa das Essências e Dinâmica, respectivamente

### **3.2 METODOLOGIAS**

#### **3.2.1 Desenvolvimento do supositório**

Existem diversos modos de preparação de supositórios sendo eles moldagem por fusão, moldagem manual, rolamento e compressão. Para o presente estudo foi utilizada a moldagem cujas as etapas foram a fusão dos excipientes e adição do fármaco na mistura, adicionar a base no molde, em seguida solidificação do supositório e por seguinte remoção do mesmo do molde (DUARTE, 2017). Antes da produção dos supositórios, foi realizada a calibração do molde utilizado e em seguida os componentes da formulação apresentados na Tabela 1 foram pesados em uma balança analítica e por seguinte transferidos para um becker. O material foi

mantido em banho-maria (aproximadamente 45°C) sob agitação branda para total homogeneização e fusão dos constituintes. A formulação foi vertida para o molde de supositório e refrigerada a temperatura de  $\pm 4^{\circ}\text{C}$  até completa solidificação (Adaptado de SANKAR et.al, 2012).

Os supositórios foram avaliados quanto às características macroscópicas como aspecto externo (homogêneo ou heterogêneo), fissura (ausência ou presença) e dureza (mole, razoável e dura). A partir desses parâmetros foi escolhida a formulação base que mais se adequa aos quesitos farmacêuticos para a continuidade do estudo e incorporação do mitotano. Posterior a escolha da melhor base, foi realizada a incorporação do fármaco nessas bases. Diante da alta dose administrada nos pacientes, foram incorporados mitotano nas concentrações de 100, 200 e 300 mg, com objetivo de ter uma maior quantidade de fármaco, nesses supositórios, e assim reduzir o número de administração. O processo de incorporação do mitotano na base foi citado acima.

**Tabela 1.** Composição qualitativa e quantitativa de cada base avaliada para os supositórios para incorporação do fármaco

Componentes	Formulações		
	B1	B2	B3
Manteiga de cacau	550mg	600 mg	600mg
Ômega 3	400 mg	500 mg	500 mg
Ácido Esteárico	-	-	50 mg
Cera de abelha	-	25 mg	-

### 3.2.2 CARACTERIZAÇÃO

#### Características organolépticas

Os supositórios foram avaliados quanto a homogeneidade da superfície e em profundidade, sendo que suas superfícies devem ser lisas, brilhantes, suaves, sem fissuras ou qualquer tipo de cristalização, além de ausência de odor ácido (FARMACOPEIA BRASILEIRA,2019). Também foram observados o seu aspecto externo, superfície de corte,

textura, cor, fissura e cheiro para verificar se os mesmos se encontram dentro do padrão descrito na Tabela 2. Os supositórios foram avaliados pelos períodos de 24, 72, 120 e 240 horas após a produção.

**Tabela 2.** Métodos avaliativos para cada formulação de supositório

Avaliação	Características da formulação
<b>Aspecto exterior</b>	Opaca ou brilhante; homogênea ou heterogênea Lisa ou enrugada; esbranquiçada ou não esbranquiçada
<b>Superfície de corte</b>	Presença ou ausência de: bolsa de ar, grumos e manchas; homogênea ou heterogênea
<b>Textura</b>	Suave ou áspero
<b>Cor</b>	Branco ou amarelo
<b>Fissura</b>	Presença ou ausência
<b>Cheiro</b>	Presença ou ausência; normal ou anormal; ligeiramente ácido ou não

### Determinação do peso médio

O peso médio foi definido a partir do método convencional descrito na Farmacopeia Brasileira, 6ª ed. 2019. O peso médio foi obtido por balança analítica (Bioscale, FA2204). A formulação escolhida teve um n=10 de supositórios para determinação do peso médio e seu desvio padrão. O peso médio consiste em pesar individualmente cada supositório e calcular o peso médio empregando a Equação 1 e desvio padrão utilizando a Equação 2. O critério de qualidade foi feito seguindo os parâmetros farmacopeicos com um limite de variação de  $\pm 5,0\%$ , aplicando para a identificação desse limite a Equação 3 que identifica o coeficiente de variação.

Equação 1:

$$Pm = \frac{\sum Pi}{n}$$

Equação 2:

$$Dp = \sqrt{\frac{\sum (xi - \bar{x})^2}{n}}$$

Equação 3:

$$CV = \frac{DP}{PM} \times 100$$

Onde:

Dp= Desvio padrão

Xi= Valor individual

$\bar{X}$  = Média dos valores

P<sub>M</sub> = Peso médio dos supositórios

Pi = Peso individual das unidades

n= Número de unidade

CV= Coeficiente de variação

### **Determinação do fator de deslocamento do fármaco**

Para identificar o fator de deslocamento do fármaco foi produzido o supositório com e sem fármaco realizado a pesagem e os dados foram utilizados para calcular o fator de deslocamento empregando a equação de Buchi e Oesch (1943), Equação 4 (DE MATTA; BATISTUZZO,2021)

Equação 4:

$$fd = \frac{100(p-G)}{(G.x)} + 1$$

Onde:

fd= fator de deslocamento

p= peso do supositório, só com a base pura

G= peso do supositório com a % de fármaco

X= Porcentagem de substância ativa

### **Medição do pH**

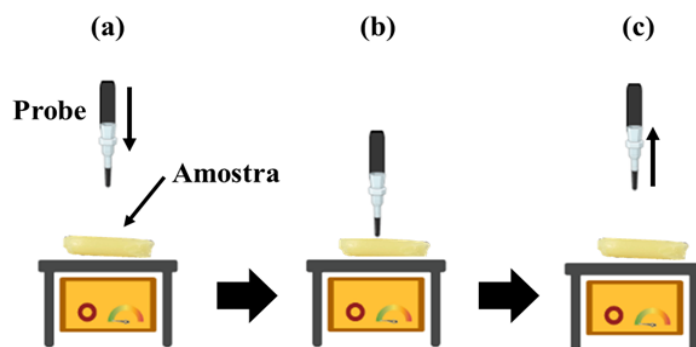
Os supositórios foram dissolvidos em água morna, filtrados e o pH foi obtido a 37°C± 0,5°C por um PHmetro de bancada (KASVI) devidamente calibrado (GOMAA et al.,2018).

### **Avaliação da textura**

O ensaio foi realizado utilizando texturômetro (Stable Micro Systems, TA-XT2i). A análise consistiu na penetração de uma sonda cilíndrica na amostra, em uma velocidade de

3mm.s<sup>-1</sup>, até a profundidade de 2,0 mm. Por seguinte, a sonda recuou até a sua posição inicial acima da superfície da plataforma do texturômetro (90 mm). A análise foi realizada em duplicata para cada formulação de supositório desenvolvida. A força positiva máxima registrada foi determinada a partir de perfis de textura e considerada como a força de ruptura (RODRIGUES et al.,2011)

**Figura 2:** Esquemática do teste realizado para avaliação da textura realizado no analisador de textura (Texturômetro). (a) A sonda é movida para baixo a uma distância determinada. (b) A sonda rompe o supositório e a força é calculada no equipamento. (c) A sonda retorna ao local de início.



Fonte: Adaptado de NHO; PARK; LIM (2014)

### Faixa de temperatura de fusão

Os supositórios foram mantidos em banho maria e a temperatura foi aumentando gradativamente e registrado a temperatura de fusão. Para isso foi determinada a temperatura de início e fim da fusão e calculado o valor médio da temperatura identificada (Adaptada HAVALDAR et al., 2017; ORLOVA; PANKRUSHEVA, 2010).

### Tempo de desintegração

Os supositórios foram colocados em um becker com 2 mL de solução tampão fosfato  $\pm$  de pH 7,4 . O becker foi adicionado em banho maria a uma temperatura de 37 ° C  $\pm$  0,5 ° C. O tempo necessário para cada supositório para derreter completamente ou se desintegrar foi determinado (Adaptada de NIEF, 2018).

### Ensaio microbiológico

O ensaio microbiológico foi realizado de acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª edição, 2019, para ensaios microbiológicos em produtos não estéreis de natureza lipídica. Para a preparação das amostras foi utilizado o método de filtração por membrana dissolvendo 1g de amostra em 100 mL de miristato de isopropila (pH não inferior a 6,5) e aquecido a 40 - 45 °C, contendo polissorbato 80 como tensoativo. A contagem em placa foi realizada através do método de profundidade. Foram adicionados 1 mL da amostra em placas de Petri que continham, separadamente 15 mL de Ágar caseína-soja e Ágar Sabouraud-dextrose (previamente armazenadas em 45-50°C). Ao preparar as placas as que continham Ágar caseína-soja ficaram incubadas a  $32,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$  durante 3 - 5 dias e as que continham Ágar Sabouraud- dextrose a  $22,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$  durante 5-7 dias, após esse período as amostras foram analisadas e determinado o número de micro-organismos aeróbicos totais, bolores e leveduras presentes na amostra.

## **4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **4.1 Produção dos supositórios e determinação das proporções dos componentes**

Os supositórios são uma forma farmacêutica sólida, em que pode conter um ou mais princípios ativos os quais podem estar dissolvidos ou dispersos em uma base adequada. Essa forma farmacêutica se apresenta com diferentes tamanhos e formatos, podendo ser adaptada para a inserção nos orifícios vaginal, uretral e retal. Os fármacos absorvidos na região retal apresentam a capacidade de desviar da circulação porta durante a primeira passagem, fazendo com que apenas 50% do fármaco seja metabolizado pelo fígado. Dessa maneira, o fármaco consegue chegar em maior quantidade na circulação geral e por seguinte realizar os efeitos sistêmicos esperados (CANZIAN; PESSANHA; STORCK, 2012; DUARTE, 2017).

A preparação dos supositórios consiste na realização de uma mistura de excipientes para que se tenha formação de um sistema homogêneo. Para a produção do supositório normalmente são utilizadas algumas bases em sua composição, podendo ser hidrofílicas como as de gelatina glicerina e polietilenoglicóis ou uma base lipídica a qual pode ser utilizado óleo de coco como também manteiga de cacau. Diante do alto coeficiente de partição do mitotano, o mesmo apresenta um alto grau de lipofilicidade, sendo assim, dentre as bases existentes, optou-se pela produção de supositórios com uma base lipídica (HUA, 2019).

As propriedades físico-químicas da base possuem a capacidade de influenciar em como o fármaco será liberado. Em casos que o fármaco não solúvel na base, o supositório se dissolverá no fluido retal, ocorrendo um efeito de liberação da droga de forma mais sustentada. Entretanto, quando o fármaco apresentar solubilidade na base, o mesmo será dissolvido e ocorrerá uma lenta liberação da droga da formulação. As bases lipídicas não possuem a capacidade de se misturar com os fluídos corporais, pois, a mesma irá derreter a temperatura corporal para que seja feita a liberação da droga na superfície da mucosa, e por seguinte, ocorra a difusão das moléculas do fármaco (HUA,2019;SHALABY et al., 2019). Como consequência da alta lipofilicidade do mitotano, foi observado que bases hidrofílicas não apresentaram bons resultados para serem utilizadas para o desenvolvimento do supositório. Em contrapartida, ao utilizar uma base lipofílica observou-se resultados satisfatórios, sendo observados supositórios mais homogêneos e sem separação de fase.

Os supositórios produzidos apresentam a capacidade de ajuste de dose, ao qual permitirá que o tratamento consiga se estender para diferentes idades e necessidades do paciente. Com a alta versatilidade do produto, permite que haja uma fácil utilização e produção.

A seleção das matérias-primas para o supositório foi baseada na compatibilidade entre os constituintes. Sendo utilizado para a produção a manteiga de cacau, a cera de abelha, o ácido esteárico e o ômega 3. A manteiga de cacau foi escolhida como excipiente devido ser bastante utilizada em bases de supositório, ser inócua, bem tolerada pela mucosa retal, possuir baixa acidez e não estimula a evacuação, além de se fundir em uma temperatura de 31°C -34°C e possuir propriedades antioxidantes ao qual auxiliam na conservação (DE MATTA ; BATISTUZZO,2021).

Devido à baixa solubilidade do fármaco, tornou-se necessária a busca por alternativas para a solubilização do mesmo. O ômega 3, um ácido graxo essencial, tem sido usado como um agente solubilizante com o intuito de solubilizar o fármaco, como também, de ajudar a incorporar o mitotano em uma forma farmacêutica a qual permita uma maior absorção. A prática de utilização do ômega 3 tem sido usada pelo Hospital Pequeno Príncipe, o qual é referência no tratamento do CAC e parceiro no presente trabalho. A presente prática pode ser observada no estudo de Loftsson et al. (2016) em que o mesmo relatou que o ômega 3 é um composto, rico em ácidos graxos poli-insaturados, o qual auxilia na solubilização do fármaco.

Além disso, no estudo de Ormarsson (2012), foi desenvolvido e utilizado o óleo de peixe e seus extratos de ácidos graxos livres na forma de supositórios e pomadas, para uso anal, os

supositórios produzidos não apresentaram toxicidade e os mesmos estimularam a evacuação dos pacientes. Desse modo, o ômega 3 se apresenta como uma alternativa para a solubilização do mitotano, utilizando a via retal, através da produção de supositórios contendo mitotano e ômega 3.

A cera amarela é geralmente considerada como um material não tóxico e não irritante, e é usado tanto formulações de aplicações tópicas quanto orais, consiste em 70-75% de uma mistura de vários ésteres de álcoois mono hídricos. A cera de abelha (cera amarela) é usada em formulações farmacêuticas tópicas como doador de consistência. O ácido esteárico é usado como agente doador de consistência em supositórios sendo amplamente utilizado em cosméticos e alimentos (ROWE; SHESKEY; QUINN., 2009).

Com isso, foram desenvolvidos 3 bases de supositórios (B1,B2 e B3) mantendo como base o Ômega 3 e a manteiga de cacau e avaliou o uso da cera de abelha e do ácido esteárico na estabilização da formulação.

**Figura 3:** Processo de produção dos supositórios



## 4.2 Avaliação das bases

Ao analisar as bases produzidas foi possível observar que todas as formulações apresentaram aspecto homogêneo e ausência de fissuras após 24 horas de preparação. Além



disso, quando analisada a dureza dessas bases verificou-se que a B1 apresentou um aspecto mole, se desfazendo mais facilmente que as outras. Segundo De Matta e Batistuzzo (2021), a manteiga de cacau apresenta um baixo ponto de fusão, 31°C -34°C, a qual pode interferir no tempo de desintegração das formulações. Dessa forma, o presente comportamento observado, na formulação B1, possivelmente está associado ao baixo ponto de fusão da manteiga de cacau, a qual acaba por proporcionar uma baixa estabilidade para a formulação.

As formulações B2 e B3 apresentam resultados promissores, em que os mesmos possuíam uma maior estabilidade se comparada com B1. Os excipientes, cera de abelha e o ácido esteárico presentes nas formulações são responsáveis por proporcionar a dureza na formulação. A cera de abelha possui um ponto de fusão entre 61- 65°C e o ácido esteárico um ponto de fusão de 54°C (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009), melhorando a estabilidade das bases. Por conseguinte, verificou-se como resultado uma dureza razoável, devido a alta quantidade de óleo presente nas bases, entretanto ambas as formulações são satisfatórias.

Ao realizar a preparação das bases foi possível verificar que a formulação B2 necessitava de um maior tempo para serem preparadas, apesar do ponto de fusão de ambas serem bem semelhantes. O tempo de produção dos supositórios, com cera de abelha, era maior fazendo com que a base permanecesse mais tempo sob temperaturas mais altas (entre 60°C- 70°C). Com o uso de temperaturas elevadas, a manteiga de cacau pode vir a apresentar polimorfos por conta do seu baixo ponto de fusão e a rancificação (DE MATTA ;BATISTUZZO,2021). Os resultados obtidos da análise das bases produzidas podem ser observados na Tabela 2.

**Tabela 2:** Resultados obtidos da avaliação das bases produzidas

Formulações	Aspectos Avaliados		
	Aspecto Externo	Fissura	Dureza
<b>B1</b>	Homogêneo	Ausência	Mole
<b>B2</b>	Homogêneo	Ausência	Razoável
<b>B3</b>	Homogêneo	Ausência	Razoável

Diante dos resultados adquiridos, das bases, a formulação B3 foi escolhida para a incorporação do mitotano e foi realizada a preparação de três novas formulações com diferentes concentrações de mitotano.

### 4.3 Características organolépticas

As características organolépticas de uma formulação possibilitam a identificação de como a forma farmacêutica será aceita pela população (RODRIGUES,2011). Dessa maneira, o objetivo dessa análise é observar a qualidade do supositório das formulações desenvolvidas (Tabela 2). O supositório em uma qualidade ideal deve apresentar aspecto homogêneo na sua superfície e em profundidade, sua superfície deve ser lisa, brilhante, suave e sem fissura. Além disso, o supositório não deverá apresentar alterações intensas em sua cor ou tonalidade, nem mesmo modificações de cheiro ou desenvolvimento de um odor anormal (ALBUQUERQUE,1965).

Após selecionada a base, foi repetido o processo de produção dos supositórios, sendo incorporado o fármaco na concentração de 100mg (SP1), 200mg (SP2) e 300mg (SP3). O supositório foi vertido na forma e armazenado na geladeira em uma temperatura de 4°C. Após 24 horas, os supositórios foram retirados e analisadas suas características organolépticas, o processo se repetiu após 72, 120 e 240 horas avaliando as alterações nas formulações.

**Tabela 3:** Resultados organolépticos obtidos para os supositórios SP1, SP2 e SP3 no tempo de 24, 72, 120 e 240

TEMPO	SP1					
	Aspecto exterior	Superfície de corte	Textura	Cor	Fissura	Cheiro
24h	Brilhante Homogêneo Liso, Não Esbranquiçado	Ausência de bolhas de ar, Ausência de grumos e manchas, Homogêneo	Suave	Amarelo	Ausência	Presença, Normal; Ligeiramente ácido
72h	Ligeiramente opaco; Homogêneo; Liso; Não esbranquiçado	Ausência de bolhas de ar; Ausência de grumos e manchas; Homogêneo	Suave	Amarela	Ausência	Presença, Normal; Ligeiramente ácido
120h	Ligeiramente opaco; Homogêneo; Liso; Não esbranquiçado	Ausência de bolhas de ar; Ausência de grumos e manchas; Homogêneo	Suave	Amarela	Ausência	Presença, Normal; Ligeiramente ácido
240h	Ligeiramente opaco; Homogêneo;	Ausência de bolhas de ar; Ausência de grumos e manchas;	Suave	Amarela	Ausência	Presença, Normal; Ligeiramente

Liso; Não  
esbranquiçado

Homogêneo

ácido

TEMPO	SP2					
	Aspecto exterior	Superfície de corte	Textura	Cor	Fissura	Cheiro
24h	Brilhante Homogêneo Liso, Não Esbranquiçado	Ausência de bolhas de ar, Ausência de grumos e manchas, Homogêneo	Suave	Amarelo	Ausência	Presença, Normal; Ligeiramente ácido
72h	Ligeiramente opaco; Heterogêneo; Grumos; Não Esbranquiçado	Ausência de bolhas de ar; Presença de grumos e manchas, Heterogêneo	Suave	Amarelo	Ausência	Presença, Normal; Ligeiramente ácido
120h	Ligeiramente opaco; Heterogêneo; Grumos; Não Esbranquiçado	Ausência de bolhas de ar; Presença de grumos e manchas, Heterogêneo	Suave	Amarelo	Ausência	Presença, Normal; Ligeiramente ácido
240h	Ligeiramente opaco; Heterogêneo; Grumos; Não Esbranquiçado	Ausência de bolhas de ar; Presença de grumos e manchas, Heterogêneo	Suave	Amarelo	Ausência	Presença, Normal; Ligeiramente ácido

TEMPO	SP3					
	Aspecto exterior	Superfície de corte	Textura	Cor	Fissura	Cheiro
24h	Brilhante Heterogêneo, Rugoso, Não Esbranquiçado	Ausência de bolhas de ar, presença de grumos e manchas, Heterogêneo	Suave	Amarelo	Ausência	Presença, Normal; Ligeiramente ácido
72h	Opaco; Heterogêneo; Rugoso; Esbranquiçado	Ausência de bolhas de ar, presença de grumos e manchas, Heterogêneo	Suave	Branco	Presença	Presença, Normal; Ligeiramente ácido
120h	Opaco; Heterogêneo; Rugoso; Branco	Ausência de bolhas de ar, presença de grumos e manchas, Heterogêneo	Suave	Branco	Presença	Presença, Normal Ligeiramente Ácido

<b>240h</b>	Opaco; Heterogêneo; Rugoso; Branco	Ausência de bolhas de ar, presença de grumos e manchas, Heterogêneo	Áspero	Branco	Presença	Presença, Normal Ligeiramente Ácido
-------------	--	--	--------	--------	----------	--

---

Ao final dos testes realizados, observou-se que o supositório SP1 demonstrou melhor estabilidade se comparado ao SP2 e SP3. Foi possível verificar que SP1 se manteve intacto durante toda a avaliação, apresentando apenas uma pequena alteração quanto a sua cor, a qual ficou levemente opaca. Entretanto, ao analisar os resultados quanto ao aspecto externo, superfície de corte, textura, fissura e cheiro foi possível observar um resultado satisfatório, estando dentro padrões desejados segundo Albuquerque (1965). Comportamento semelhante foi observado em um estudo ao qual analisou a estabilidade de supositórios com fármaco lipofílico, sendo observado como resultado supositórios homogêneos na cor, com bom aspecto, além de não apresentar modificações em sua superfície (PÈREZ;PULPEIRO; ÁLVAREZ, 2014)

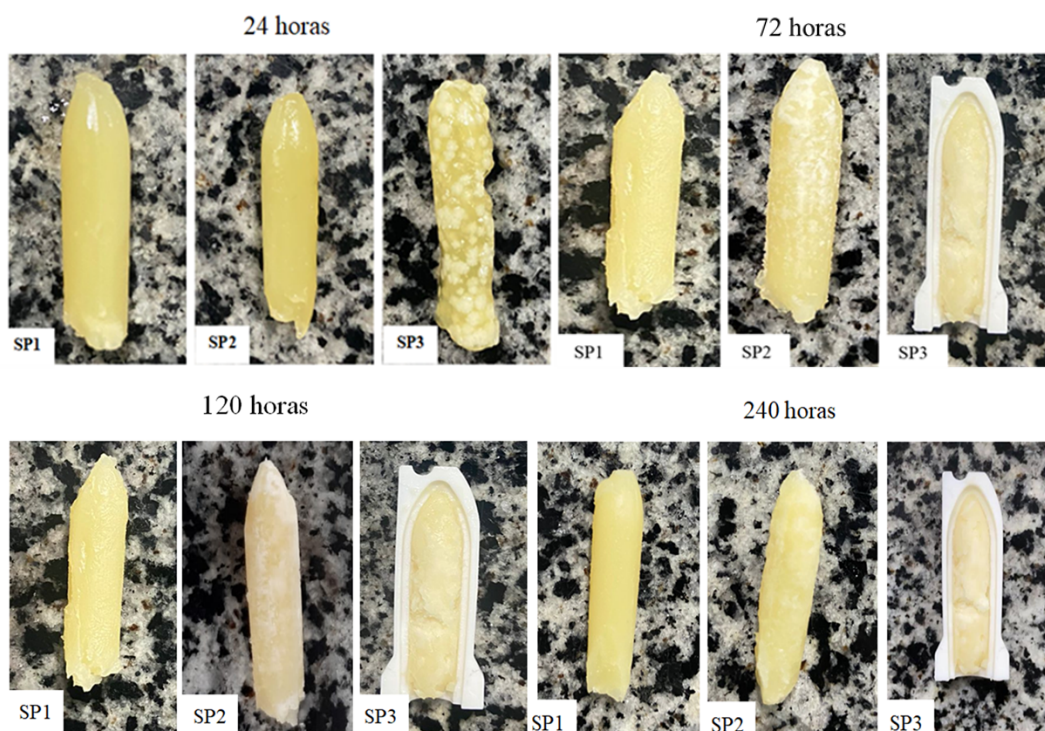
A partir dos resultados obtidos, sobre SP2, verificou-se que à medida que o tempo progredia a estabilidade do supositório se alterava. Após passada 24 horas observou-se que o supositório ainda se apresentava dentro dos padrões desejados. Entretanto, ao analisar 72 horas foi possível perceber alterações na sua superfície, podendo ser observada a presença de manchas esbranquiçadas em seu exterior. Ao analisar SP2 nos tempos de 120 e 240 horas notou-se que a estabilidade se tornava semelhante ao comportamento observado em SP3 após suas 24 horas.

Ao analisar SP3 após 24 horas, foi verificado que não houve a incorporação do fármaco na base, pois era visivelmente observado, na parte externa do supositório, a presença de grumos em coloração branca. Após 72 horas de análise, notou-se que o supositório apresentou característica heterogênea e esbranquiçada, com aspecto quebradiço. O presente comportamento observado se sucedeu durante os períodos de 120 e 240 horas realizadas. Destaca-se que as fissuras observadas em SP3 foram referentes a retirada do supositório da forma que apresentou um aspecto quebradiço e de fácil degradação.

O Ômega 3 pode sofrer oxidação e causar odor indesejado devido a sua estrutura poli-insaturada (VIEIRA et al., 2020). Ressalta-se que foi observado um único padrão estável em todos os supositórios que foi a presença de um cheiro característico do Ômega 3, sem a presença de odores desagradáveis.

A partir dos resultados obtidos foi possível concluir que o supositório SP1 foi o supositório que apresentou os resultados mais satisfatórios. Dessa forma, SP1 foi escolhido para prosseguir com os demais testes e assim verificar o comportamento do mesmo em diferentes análises.

**Figura 4:** Avaliação organoléptica dos supositórios produzidos



#### 4.4 Avaliação do peso médio dos supositórios

Segundo a Farmacopeia Brasileira o peso médio para produtos em dose unitária, é um teste que possibilita verificar se as unidades, de um mesmo lote, estão apresentando uniformidade de peso. Após os supositórios serem produzidos, em um  $n= 10$ , os mesmos foram pesados individualmente e registrado cada peso unitário. Após pesados, foi calculado o peso médio dos supositórios obtendo um valor médio de 0,93759 g sendo seu desvio padrão 0,0215.

Na Farmacopeia Brasileira o limite de variação que se pode obter em supositórios e óvulos é de  $\pm 5,0\%$  independente do peso médio. Para identificar o limite de variação da

formulação obtida foi utilizado a fórmula de coeficiente de variação, sendo o resultado de 2,17% estando então os supositórios de acordo com a Farmacopeia Brasileira.

**Tabela 4:** Valores obtidos ao avaliar o peso médio dos supositórios com fármaco (SP1)

Formulação	Peso Médio (g)	Peso Mínimo (g)	Peso Máximo(g)	DP	CV (%)
SP1	0,93759	0,9000	0,9675	0,0215	2,17

#### 4.5 Determinação do fator de deslocamento do fármaco

O fator de deslocamento consiste em uma análise a qual determina a quantidade de base que será utilizada para realizar a preparação da formulação do supositório. Para a essa análise foi levado em consideração o teor da substância ativa, por meio do conhecimento do fator de deslocamento da base para o fármaco que será utilizado (DE MATTA ; BATISTUZZO,2021). Diante da seleção da formulação final do supositório foi realizada a determinação do fator de deslocamento do fármaco, levando em consideração a equação 4. O fator de deslocamento foi calculado empregando 100mg de mitotano e supositório base. Os valores obtidos foram Fd: 0,85349, p: 0,9359, G: 0,9470 e X: 8%.

Segundo Ferreira e Leitenberg (2013) o fator de deslocamento está diretamente relacionado com a quantidade de base deslocada em 1 g de princípio ativo, para a quantidade de fármaco utilizada. Sendo assim, com o resultado obtido do FD de 0,85349, no presente estudo foram utilizados 0,1 g de mitotano apresentando, então, como resultado um deslocamento de 0,085349. Com os resultados obtidos na equação é possível concluir que para cada supositório de produto acabado será preciso cerca de 0,847 g de base e 0,1g de mitotano.

#### 4.6 Avaliação do pH

O pH é a medida que avalia a atividade do íon hidrogênio em uma solução (FARMACÓPEIA BRASILEIRA, 2019). Em relação ao pH retal, de crianças, ainda existem conflitos com ampla variação de valores de pH retal (pH 7,2–12,1) e com uma média de 6,90 para bebês, o que pode estar relacionado a diferenças fisiológicas, no geral, o pH da via retal é de 7-8 para um adulto (HUA, 2019).

A região anal possui pouco volume de líquido o que pode afetar a dissolução de algumas drogas, como o pH na região é neutro auxilia na absorção de fármacos com valores de pKa próximos ou acima da faixa fisiológica. Deve-se levar em consideração ao formular um medicamento, com absorção retal, que é necessário evitar variações no pH, pois essas variações podem influenciar na absorção do medicamento e causar irritação ou lesões na mucosa retal (HUA, 2019). Sendo assim, foram avaliadas três amostras de supositórios com fármaco (SP1) e três amostras do supositório base (B3) e avaliado o pH.

**Tabela 5:** Resultados de pH obtidos para SP1 e B3

Teste	média de pH	Desvio Padrão( $\sigma$ )
Supositório com fármaco (SP1)	7,64	0,050332
Supositório base (B3)	7,49	0,219317

Diante dos resultados obtidos (Tabela 5), notou-se que os supositórios, com fármaco, apresentaram uma variação pequena no valor de pH estando dentro do padrão da literatura. Observou-se que SP1 apresentou em sua média um pH de 7,64 com um desvio padrão de 0,050332. Resultado semelhante foi obtido com a base pura, indicando que não houve alteração no pH com a adição do fármaco na formulação, mantendo o pH neutro ideal para região retal. Desse modo, pode-se concluir que o mesmo se encontra dentro do ideal para o objetivo proposto.

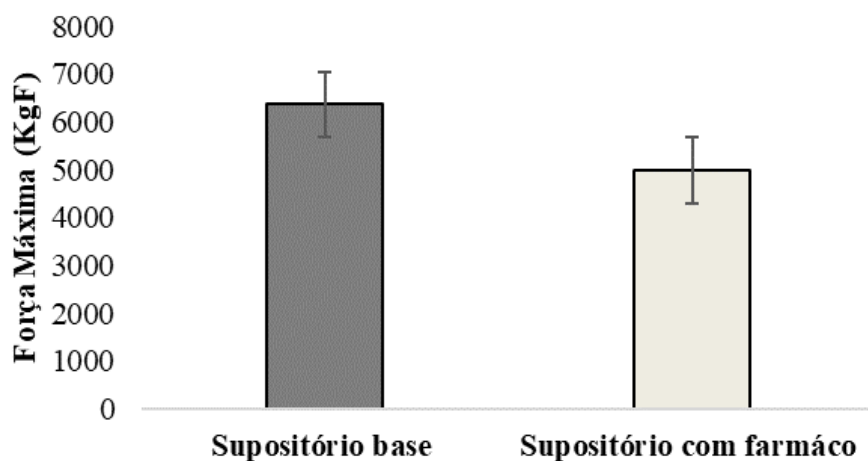
#### 4.7 Avaliação da textura

O texturômetro consiste em um equipamento utilizado para a medição de diversos parâmetros de avaliação de textura. Esse instrumento tem sido usado para análises de alimentos, como também de formas farmacêuticas, a exemplo os supositórios (CARVALHO et al., 2015). Dentre os dados fornecidos estão a dureza, coesividade, elasticidade, compressibilidade e adesividade. Desse modo, o equipamento permite substituir a percepção humana para que se tenha uma avaliação mais precisa e quantitativa da análise do produto (VAZ, 2016 ; CARVALHO et al., 2015).

Para a análise da textura, do supositório, foram utilizados os dados de dureza e adesividade. A dureza é medida pela força máxima ( $F_{m\acute{a}x}$ ) a qual é registrada durante a realização de uma análise de compressão, sendo expressa no presente trabalho na unidade de

Kgf. Já a adesividade consiste na energia de adesão após feita a compressão de uma determinada amostra, sendo a medição do valor realizada durante a volta da sonda a posição inicial. O resultado para a adesividade é obtido por meio da determinação da área negativa, ao qual é a área da curva que se encontra localizada abaixo do eixo x, sendo expressa no presente estudo de força (Kg) por tempo (s) (CARVALHO et al., 2015; RODRIGUES, 2011).

**Figura 5:** Valores obtidos para força máxima dos supositórios base e do supositório com o fármaco.



Os supositórios desenvolvidos apresentaram o valor médio da força máxima, no supositório base, de 6370 Kgf e para o supositório com fármaco de 4799 kgf. Sendo assim, ao analisar os supositórios, com fármaco, notou-se essa diminuição na força máxima, o que indica que a dureza do supositório foi influenciada ao adicionar o mitotano. Sugere-se que o fármaco possa estar interagindo com as cadeias lipídicas da base, fazendo com que ocorra uma desorganização da matriz lipídica e consequentemente reduzindo a dureza do supositório.

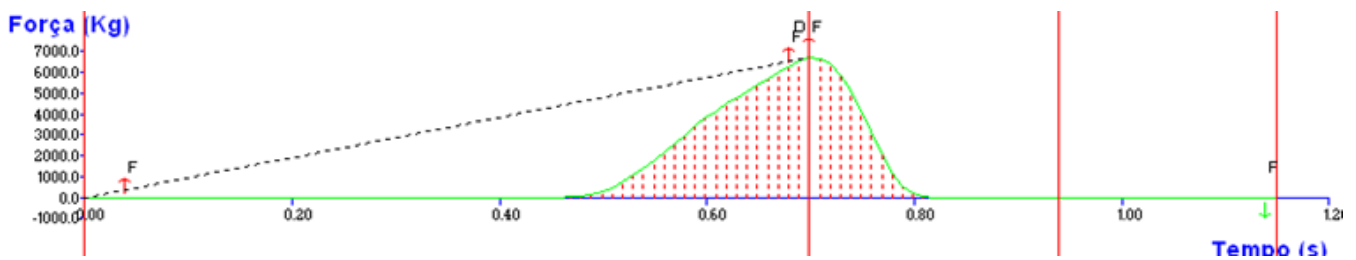
Analisando o estudo realizado por Rodrigues (2011), o mesmo relata que quanto maior for o valor de penetração menor será a porosidade do óvulo e maior será a dificuldade de dissolução, consequentemente mais lenta será a liberação do fármaco. Portanto, ao analisar os resultados obtidos é possível perceber que o supositório com fármaco apresentou uma característica de maior porosidade.

Ao analisar os resultados obtidos quanto a adesividade dos supositórios, observou-se que os valores adquiridos de área negativa foram de -0,3319 kg/s para a base (B3) e de -0.3005 kg/s para o supositório com fármaco (SP1). A partir disso, sugere-se que esse comportamento

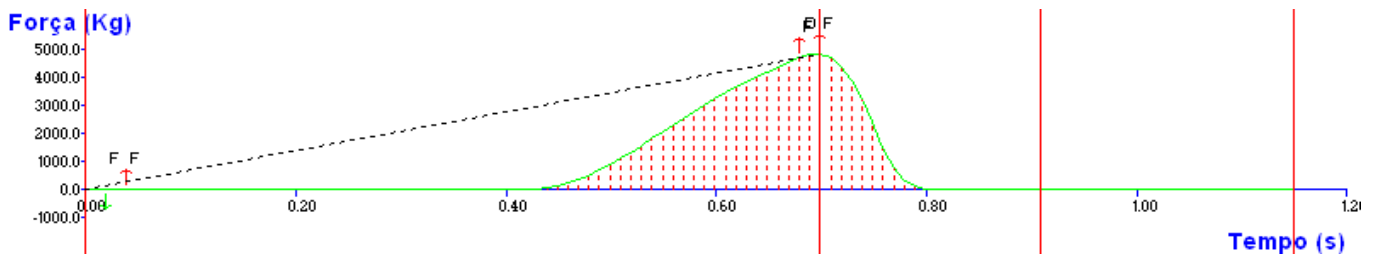


indica que os supositórios produzidos não possuem adesividade e que o resultado apresentado é irrisório, não podendo ser observados nos gráficos (figura 6 e 7). Portanto, pode-se dizer que esses valores estão relacionados à característica do supositório de ser maleável fazendo com que o mesmo fique levemente aderido na probe por um breve tempo. A leve adesividade observada é um ponto positivo para a via retal, pois proporcionará que o supositório não saia com facilidade do local administrado, fazendo com que o fármaco fique em contato com a mucosa por mais tempo.

**Figura 6:** Gráfico de avaliação do texturômetro da base (B3), avaliando a força (Kg) por tempo (s).



**Figura 7:** Gráfico de avaliação do texturômetro do supositório com fármaco (SP1), avaliando a força (Kg) por tempo (s).



#### 4.8 Avaliação do ponto de fusão

Supositórios são formas farmacêuticas que derretem, amolecem ou dissolvem na temperatura do corpo, isso se deve a suas bases comumente utilizadas como manteiga de cacau, óleos vegetais, glicerina, gorduras, PEG's (polietilenoglicol) e entre outros, onde o fármaco se encontra suspenso nesta base (FOTAKI ; KLEIN, 2019). No supositório para que o fármaco entre em contato com a mucosa da região retal é necessário que o mesmo seja primeiro liberado da base do supositório, para que isso ocorra, é preciso que o supositório derreta ou se dissolva no local (BRUNAUGH; SMYTH; WILLIAMS III, 2019).

Ao utilizar bases lipofílicas, o ponto de fusão é uma característica importante a ser avaliada, pois é necessário que a base se funda e se solidifique rapidamente. Quando não apresentada essas características é observada a sedimentação do fármaco e sua exposição ao meio. Além disso, características como ser farmacologicamente inerte, atóxico e possuir um ponto de fusão menor que 37°C são essenciais em bases lipofílicas (DE MATTA ;BATISTUZZO,2021).

Sendo assim, foi avaliada a faixa de temperatura de fusão dos supositórios e seu tempo de fusão. Para essa caracterização, foi avaliado a faixa de temperatura dos supositórios com apenas base (B3) e dos com fármaco (SP1) (Tabela 6). Perante a análise realizada foi possível identificar a temperatura inicial, quando os supositórios começaram a derreter, e a temperatura final onde eles estavam completamente derretidos.

Ao analisar os resultados foi possível observar que ambas as formulações tiveram uma faixa ideal de temperatura. Observou-se que B3 apresentou uma faixa de variação de 32° a 36°C e SP1 uma faixa de variação de 31°C a 36°C. Resultado semelhante foi obtido no estudo de Havaladar et al (2017) em que a faixa de fusão dos supositórios base contendo manteiga de cacau e óleo vegetal apresentou faixa de fusão baixa de 34-38 °C. Todavia, quando analisado os seus supositórios contendo PEG, óleo vegetal e fármaco, obtiveram uma faixa de fusão de 35-41°C. Já para os supositórios com manteiga de cacau, óleo vegetal e fármaco foi observado uma faixa de 31-36°C, sendo a mesma faixa observada no presente estudo desenvolvido. Portanto, os resultados permitem concluir que os supositórios são ideias para o objetivo proposto

**Tabela 6 :** Médias da temperatura de fusão dos supositórios com e sem fármaco

<b>Formulação</b>	<b>Temperatura de Fusão (°C)</b>
<b>Supositório base (B3)</b>	32°C-36°C
<b>Supositório com fármaco (SP1)</b>	31°C- 36°C

#### **4.9 Teste de desintegração**

O teste de desintegração tem como objetivo avaliar a capacidade das formas farmacêuticas amolecerem ou desagregarem em um meio líquido e em um tempo específico. Se entende como desintegração a dissolução ou separação completa formando uma camada

imiscível de óleos na superfície ou pós insolúveis no fundo do recipiente, amolecendo totalmente a amostra sem apresentar camadas mais duras na superfície (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

Para avaliar o tempo de desintegração dos supositórios, os mesmos foram adicionados em banho maria a 37°C simulando temperatura corporal e em uma solução de tampão de pH 7 simulando o pH da via retal. Após isso, foi avaliado o tempo em que estes supositórios levaram para sua completa fusão (Tabela 7).

Os supositórios base obtiveram um tempo um pouco maior para se fundir em comparação com o supositório com fármaco que obteve uma média de 3 minutos e 76 segundos. Já quando analisado o tempo de SP1 observou-se que o mesmo conseguiu se fundir completamente na temperatura e pH testados, demonstrando assim a capacidade de fácil derretimento do supositório na temperatura e pH ideal para região retal.

No estudo de Orlova e Pankrusheva (2010) foi estudado o ponto de fusão e tempo de amolecimento dos supositórios com AINES. Nesse estudo todos os supositórios de AINES avaliados, obtiveram um intervalo de tempo de 2 - 11 min. E segundo a Farmacopeia Brasileira, o limite de tempo estabelecido para a desintegração é de 30 minutos para supositórios, óvulos e comprimidos vaginais com base hidrofóbica. Dessa maneira, de acordo com a literatura, os dois supositórios testados obtiveram um tempo ideal e dentro dos padrões estabelecidos pela Farmacopeia. Pode-se perceber a partir dos resultados que os supositórios produzidos apresentam resultados satisfatórios para crianças, pois após a aplicação rapidamente é observada sua desintegração não proporcionando um maior desconforto para as crianças.

**Tabela 7** : Médias do tempo de desintegração dos supositórios com e sem fármaco

<b>Formulação</b>	<b>Tempo de desintegração (min)</b>	<b>Desvio Padrão</b>
<b>Supositório base (B3)</b>	4,11	0,25716402
<b>Supositório com fármaco (SP1)</b>	3,76	0,358515458

A partir dos resultados obtidos é possível perceber que o fármaco conseguiu alterar ligeiramente a temperatura de fusão como também o tempo. Ao observar isso é possível

perceber que o supositório necessita ser armazenado na geladeira, pois em temperaturas mais elevadas observou-se o seu derretimento, prejudicando assim, a utilização do mesmo.

Em relação ao teste de dissolução do fármaco, especificado na farmacopeia, não foi possível concluir devido à alta lipofilicidade do fármaco, impossibilitando assim a realização do teste. No estudo de Haider et al (2021) é discutido esforços para aumentar a solubilidade do fármaco em meio aquoso, pois esse fator é um dos responsáveis pela baixa biodisponibilidade, e assim vem se criando avanços farmacêuticos para melhorar a taxa de dissolução do fármaco e consequentemente melhorar a sua biodisponibilidade.

#### **4.10 Ensaio Microbiológico**

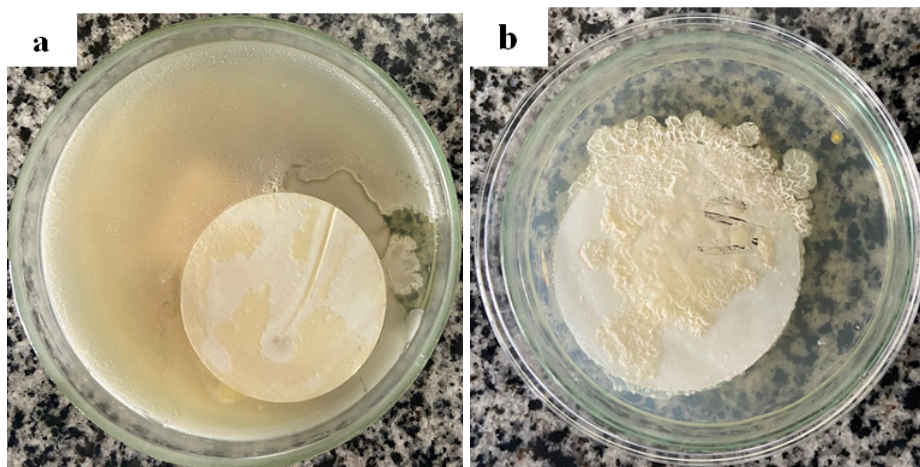
O ensaio microbiológico para avaliação do controle de qualidade de produtos, não estéreis, tem como objetivo avaliar se existem de microrganismos patogênicos, que devem ser ausentes nestes produtos, como também identificar o número de microrganismos viáveis em função do produto a qual é usado (ANDRADE et al., 2005). A contaminação microbiana pode causar inúmeros malefícios à formulação desenvolvidos. Dentre os danos que podem ser causados estão as alterações em suas propriedades físicas e químicas, além de proporcionar risco de infecção e toxinfecção para o paciente (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019)

Para que ocorra crescimento de microrganismos é necessário que fatores físicos e químicos, do meio ambiente, sejam favoráveis. Dentre os fatores que podem influenciar no desenvolvimento está a água, a qual é um fator crítico, pois caso a quantidade de água seja reduzida pode levar a um pequeno crescimento de microrganismos ou até o não aparecimento dos mesmos (NICOLAU, 2014)

Ao analisar o ensaio microbiológico do supositório verificou-se o crescimento de microrganismos nas placas preparadas. Entretanto, devido aos constituintes do supositório apresentarem características lipofílicas o desenvolvimento de microrganismo seria dificultado e possivelmente apresentaria crescimento irrisório de microrganismos ou não ocorreria.

Ao realizar o teste seguindo a metodologia da Farmacopeia Brasileira, notou-se que após os 6 dias de incubação as amostras dos supositórios encontraram-se com grande quantidade de microrganismos (Figura 8). Sugere-se a partir desses resultados que ocorreu contaminação durante o processo de manipulação dos produtos, não sendo possível a identificação de microrganismos relacionados à amostra.

**Figura 8:** Resultados obtidos no ensaio microbiológico pelo método de filtração por membranas em placas de Petri com Ágar caseína-soja (a) e Ágar Sabouraud- dextrose (b)



## 5. CONCLUSÃO

Diante do estudo realizado, nota-se que existe um grande desafio no tratamento do Carcinoma Adrenocortical (CAC), principalmente em crianças, sendo o Brasil o país com o maior índice de casos relacionados a CAC. O mitotano, principal fármaco utilizado no tratamento, é um composto com uma alta lipofilicidade, o que afeta a sua biodisponibilidade, sendo sua absorção cerca de 40 a 60% o que acaba gerando diversas reações adversas nos pacientes devido a dosagem elevadas que são administradas. Portanto, avaliou-se a necessidade de utilização de novas alternativas para a administração do fármaco, sendo o supositório uma formulação prática e fácil de se administrar.

A produção dos supositórios se mostrou eficiente através do método de fusão, a melhor base obtida foi a base que contém ácido esteárico na formulação, pois a mesma não necessita de altas temperaturas para fundir. Em relação a dosagem de fármaco incorporada, só foi possível garantir uma estabilidade nos supositórios com 100mg de mitotano. Em relação a testes descritos na Farmacopeia Brasileira, como peso médio, pH, ponto de fusão, desintegração e microbiológico, todos os resultados se encontram dentro do padrão exigido, exceto pelo teste microbiológico que houve uma falha no processo relacionada à manipulação e preparação do teste.

Em relação ao teste de dissolução do fármaco não foi possível a realização devido a característica de alta lipofilicidade do mitotano. O valor de deslocamento obtido para o

fármaco foi de 0,85349, na avaliação da textura avaliou-se que os supositórios são maleáveis. Conclui-se a partir dos resultados que os supositórios com mitotano são uma ótima alternativa para o tratamento do CAC, principalmente em crianças, numa rotina hospitalar. Porém, avaliou-se que ainda é necessário realizar o armazenamento sob refrigeração por conta da sua estabilidade moderada. Além disso, é necessário a realização de mais testes para avaliar a eficácia do supositório.

## 6. REFERÊNCIAS

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacopeia Brasileira, volume 1. 6ª Ed. Brasília, 2019.

ALBUQUERQUE, A. R. G. DE A. E. Administração de fármacos por via rectal: contribuição para o estudo dos supositórios, 1965.

ANDRADE, F. R. O. et al. Análise microbiológica de matérias primas e formulações farmacêuticas magistrais. **Revista Eletrônica de Farmácia**, p. 38-44, 2005.

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA. Bula para o profissional de saúde -Lisodren -Rev0916. ANVISA, 2016. Disponível em: <[https://www.bms.com/assets/bms/brazil/documents/hcp/LISODREN\\_COM\\_VPS\\_Rev0916.pdf](https://www.bms.com/assets/bms/brazil/documents/hcp/LISODREN_COM_VPS_Rev0916.pdf)>. Acesso em: 4 out. 2021.

BRUNAUGH, A. D.; SMYTH, H. D. C.; WILLIAMS III, R. O. Rectal and Vaginal Drug Delivery. In: BRUNAUGH, A. D.; SMYTH, H. D. C.; WILLIAMS III, R. O. (Eds.). . **Essential Pharmaceutics**. AAPS Introductions in the Pharmaceutical Sciences. Cham: Springer International Publishing, p. 149–161, 2019.

CANZIAN, R. A. V.; PESSANHA, F. F.; STORCK, J. C. B. Controle de qualidade de supositórios de diazepam de 5mg manipulados na cidade de Campos dos Goytacazes–RJ, 2012.

CARVALHO, R. N. et al. Procedimento de determinação da dureza e pegajosidade de arroz polido cozido em texturômetro. **Embrapa Arroz e Feijão-Comunicado Técnico (INFOTECA-E)**, 2015.

CRONA, J.; BEUSCHLEIN, F. Adrenocortical carcinoma—Towards genomics guided clinical care. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 9, p. 548-560, 2019.

DE MATANZA, V. O. C.; BATISTUZZO, J. A. D. O. Farmacotécnica. 2º edição, Atheneu, 2021.

DUARTE, A. B. S. Desenvolvimento de uma formulação pediátrica anti-helmíntica: Supositório contendo extrato de Operculina macrocarpa. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Estadual da Paraíba, 2017.

ELSE, T. et al. Adrenocortical carcinoma. **Endocrine Reviews**, v. 35, n. 2, p. 282–326, abr. 2014.

FERREIRA, C. F.; LEITENBERG, R. Elaboração de Óvulos para o Tratamento de Vulvovaginites. **Disciplinarum Scientia**. Série: Ciências da Saúde, Santa Maria, v. 14, n. 2, p. 153-166, 2013.

FOTAKI, N.; KLEIN, S. (Ed.). In Vitro Drug Release Testing of Special Dosage Forms. John Wiley & Sons, 2019.

GOMAA, Eman et al. Preparation and characterization of intravaginal vardenafil suppositories targeting a complementary treatment to boost in vitro fertilization process. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 111, p. 113-120, 2018.

GUIMARÃES, C. A. Caracterização dos enantiômeros do mitotano e da forma enantiomérica (s)-(-)-o, p-DDD encapsulada em carreadores lipídicos nanoestruturados. Tese (Doutorado em Engenharia Química) Universidade Estadual de Campinas, 2013.

HAIDER, M. S. et al. The Challenging Pharmacokinetics of Mitotane: An Old Drug in Need of New Packaging. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 46, n. 5, p. 575–593, 1 set. 2021.

HAVALDAR, V. et al. Screening of Suppository bases for Rectal delivery of Carbamazepine. **Research Journal of Pharmacy and Technology**, v. 10, p. 2697–2703, 4 out. 2017.

HERR, K. et al. Imagenologia das lesões das glândulas adrenais\*. **Radiologia Brasileira**, v. 47, p. 228–239, ago. 2014.

HUA, S. Physiological and Pharmaceutical Considerations for Rectal Drug Formulations. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, p. 1196, 2019.

LENH, B.-V. et al. Non-functioning adrenocortical carcinoma. **Radiology Case Reports**, v. 16, n. 6, p. 1329–1334, 1 jun. 2021.

LOFTSSON, T. et al. Fatty acids from marine lipids: Biological activity, formulation and stability. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, Special Issue: Scandinavia. v. 34, p. 71–75, 1 ago. 2016.

LOTFI, C. F. P. et al. The human adrenal cortex: growth control and disorders. **Clinics**, v. 73, 6 set. 2018.

MASTELLARO, M. J. et al. Tumores adrenocorticais associados à mutação germinativa TP53 p.R337H podem ser identificados durante as consultas de puericultura. **Jornal de Pediatria**, v. 94, p. 432–439, ago. 2018.

MITCHELL, A. Administering a suppository: types, considerations and procedure. **British Journal of Nursing**, v. 28, n. 5, p. 288–289, 14 mar. 2019.

MONTEIRO, N. M. L. et al. Carcinoma Adrenal em Crianças: Estudo Longitudinal em Minas Gerais, Brasil. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 37, p. 20–26, 26 jul. 2019.

MOUSSA, Y.; MOUSSA, M.; ABOU CHAKRA, M. Adrenocortical carcinoma in a young adult male with chronic urticaria: A case report and literature review. **International Journal of Surgery Case Reports**, v. 66, p. 330–333, 1 jan. 2020.

NICOLAU, Paula Bacelar. Microrganismos e crescimento microbiano. 2014.

NIEF, R. A. Design and in vitro characterization of bisacodyl as a hollow type suppositories. **Journal of Pharmacy Research**, v. 12, 26 maio 2018.

NHO, Y.-C.; PARK, J.-S.; LIM, Y.-M. Preparation of Poly(acrylic acid) Hydrogel by Radiation Crosslinking and Its Application for Mucoadhesives. **Polymers**, v. 6, p. 890–898, 1 mar. 2014.

ORLOVA, T. V.; PANKRUSHEVA, T. A. Melting point and softening time of suppositories containing nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 44, n. 7, p. 401–403, 1 nov. 2010.

ORMARSSON, O. T. et al. Clinical Trial: Marine Lipid Suppositories as Laxatives. **Marine Drugs**, v. 10, n. 9, p. 2047–2054, 20 set. 2012.

PÉREZ, Y. S.; PULPEIRO, O. G.; ÁLVAREZ, M. P. Estabilidad de supositorios de naproxeno para uso infantil y adulto. **Revista Cubana de Farmacia**, v. 48, n. 2, p. 225-238, 2014.

PUBCHEM. Mitotane. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mitotane>>. Acesso em: 30 jun. 2021

PUGLISI, S. et al. New perspectives for mitotane treatment of adrenocortical carcinoma. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 34, n. 3, p. 101415, maio 2020.

PUROHIT, T. J.; HANNING, S. M.; WU, Z. Advances in rectal drug delivery systems. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 23, n. 10, p. 942–952, 26 nov. 2018

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6<sup>o</sup>ed. U.S.A. American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, 2009

RODRIGUES, F. P. L. M. Desenvolvimento e Caracterização de Óvulos de Lactobacillus acidophilus. 2011.

SANKAR, R. et al. Formulation and In-vitro Characterisation of Sustained Release Metronidazole Cocoa Butter Suppositories. **Inventi Journals**, p. Issue 4, 15 out. 2012.

SEIDINGER, A. L. et al. Association of the highly prevalent TP53 R337H mutation with pediatric choroid plexus carcinoma and osteosarcoma in Southeast Brazil. **Cancer**, v. 117, n. 10, p. 2228–2235, 2011

SURAKHY, M. et al. A common polymorphism in the retinoic acid pathway modifies



adrenocortical carcinoma age-dependent incidence. **British journal of cancer**, v. 122, n. 8, p. 1231-1241, 2020.

SHALABY, K. et al. Formulation, in vitro and Bioavailability Assessments of Ranitidine Rectal Suppositories. **Journal of Pharmaceutical Research International**, p. 1-10, 2019.

VAZ, M. S. M. B. N. **Impact of formulation and process variables, in technological features of dosage forms for skin delivery**. Tese (Mestrado em Tecnologias do Medicamento) Universidade de Coimbra, 2016.

VIEIRA, M. DA C. et al. The benefits of omega-3 fatty acid nanocapsulation for the enrichment of food products: a review. **Revista de Nutrição**, v. 33, 2020.