

Proposta de formulação de suplemento alimentar composto por tocotrienol

Proposed formulation of a food supplement composed of tocotrienol

DOI:10.34119/bjhrv6n3-242

Recebimento dos originais: 26/05/2023

Aceitação para publicação: 02/06/2023

Soraya Katine Garcia Metz

Especialista em Gestão Empresarial com Ênfase em Recursos Humanos
Instituição: Descomplica Uniamerica Centro Universitário - Polo Biopark
Endereço: Rua Engracia Heiss, 98, Jardim Gisela, Toledo – PR, CEP: 85905-590
E-mail: soraya.metz@gmail.com

Vinicius Thiago Pereira

Graduado em Gestão da Produção Industrial
Instituição: Descomplica Uniamerica Centro Universitário - Polo Biopark
Endereço: Rua Leonardo Francisco Nogueira, 138, CEP: 85903400
E-mail: viniustp13@gmail.com

Araceli Scalcon

Doutora em Engenharia Química
Instituição: Associação de Ensino, Pesquisa e Extensão - Biopark
Endereço: Avenida Max Planck, 3797, Edifício Charles Darwin, Toledo - PR,
CEP: 85919-899
E-mail: araceli.scalcon@bpkedu.com.br

Claudinei Luiz Saibert

Mestre em Tecnologias em Biociências
Instituição: Associação de Ensino Pesquisa e Extensão - Biopark
Endereço: Rua Rua Gilberto Gutierrez Beltrao, 434, Proximo a Arssermuto, Jardim Gisela,
Toledo – PR, CEP: 85905-200
E-mail: claudineisaibert@gmail.com

RESUMO

Há mais de 30 anos estudiosos vêm observando uma tendência de envelhecimento da população mundial. No Brasil, por exemplo, os estudos estimam que a população de idosos superará a de jovens até 2050. População essa que tem demonstrado crescimento nos Estados Unidos também. Com o envelhecimento, o sistema biológico humano mais afetado é o sistema nervoso central, incorrendo na redução dos neurônios e na velocidade de condução nervosa, limitações nas áreas motoras do corpo e quadros patológicos relacionados ao avanço da idade. Estudos na área têm apontado a eficácia do consumo da Vitamina E e suas isoformas (tocotrienóis) na neuroproteção, prevenindo e tratando doenças senis. Nesse sentido, o presente trabalho tem por objetivo propor uma formulação inovadora de suplemento alimentar com o composto bioativo tocotrienol do urucum (*Bixa orellana*). A partir de um levantamento bibliográfico, seguido de pesquisa de mercado *online*, foi realizada uma avaliação das formulações contendo tocotrienol já comercializadas. O produto tem destaque no mercado americano na forma de *softgel*. Assim, foi definida a proposta de formulação teórica na forma farmacêutica comprimido com desintegração oral, a qual foi testada nos laboratórios farmacotécnicos do Biopark, com o

intuito de elaborar um protótipo de produto inovador. Como resultado foi possível obter um produto passível de ser comercializado no mercado americano, onde suplementos alimentares possuem venda livre em supermercados e farmácias.

Palavras-chave: tecnologia farmacêutica, pesquisa, farmácia, pesquisa farmacêutica.

ABSTRACT

For over 30 years, scholars have been observing an aging trend in the world's population. In Brazil, for example, studies estimate that the elderly population will surpass that of young people by 2050. This population has also shown growth in the United States. With aging, the most affected human biological system is the central nervous system, resulting in the reduction of neurons and nerve conduction velocity, limitations in the motor areas of the body and pathological conditions related to advancing age. Studies in the area have shown the effectiveness of consuming Vitamin E and its isoforms (tocotrienols) in neuroprotection, preventing and treating senile diseases. In this sense, the present work aims to propose an innovative formulation of a food supplement with the bioactive compound tocotrienol from annatto (*Bixa orellana*). Based on a bibliographic survey, followed by online market research, an evaluation of formulations containing tocotrienol already commercialized was carried out. The product stands out in the American market in the form of a softgel. Thus, the proposed theoretical formulation was defined in the pharmaceutical form of a tablet with oral disintegration, which was tested in the pharmacotechnical laboratories of Biopark, with the aim of elaborating a prototype of an innovative product. As a result, it was possible to obtain a product that could be marketed in the American market, where dietary supplements are sold over the counter in supermarkets and pharmacies.

Keywords: pharmaceutical technology, search, pharmacy, pharmaceutical research.

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população vem se apresentando como uma revolução demográfica, sendo estudado há mais de 30 anos, globalmente. Tanto em países desenvolvidos, mas especialmente em países do terceiro mundo, nota-se a redução das taxas de fecundidade e de mortalidade o que resulta em uma menor quantidade de jovens nos grupos populacionais, os quais, conseqüentemente, passam a ser mais longevos (KALACHE, VERAS, RAMOS, 1987). Como exemplo, pode ser citado o estudo realizado entre 2012 e 2017 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (2018) que aponta que a população de idosos aumentou, chegando a um número aproximado de 30,2 milhões de pessoas. As estimativas preveem que em 2050 a quantidade de pessoas idosas superará a de jovens no Brasil.

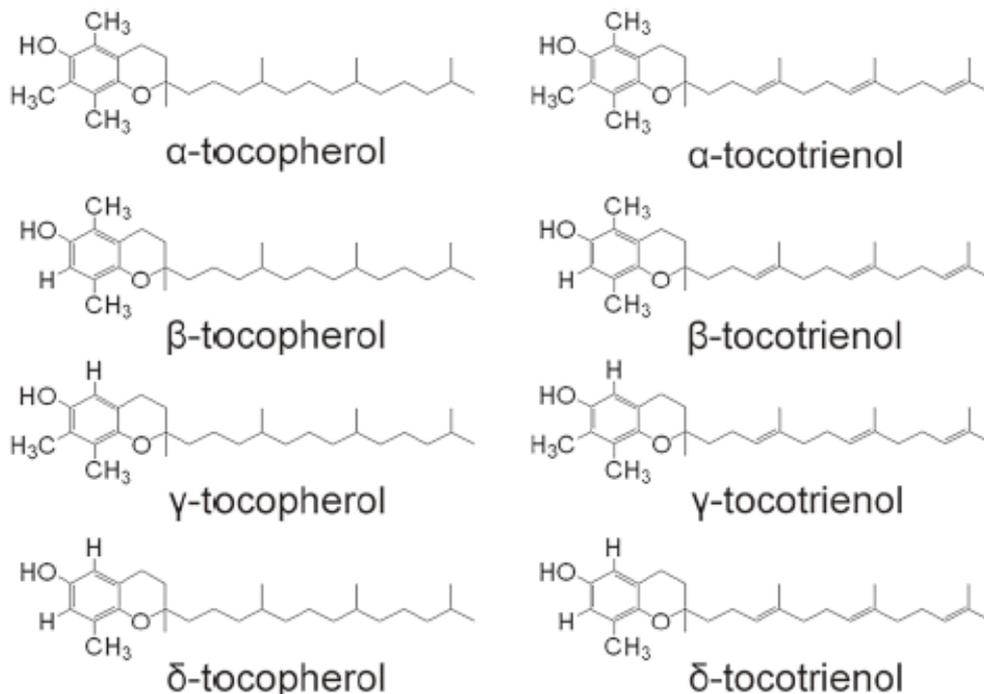
Com o passar dos anos, caracteristicamente à espécie, o corpo inicia o processo natural de envelhecimento que atinge todos os humanos pós-reprodutivos. O organismo é afetado gradualmente, sendo que os efeitos são cumulativos e variam em sua gravidade conforme os fatores biológicos, somados ainda a influências advindas do estilo de vida. Por isso, o idoso

passa a estar mais propenso a apresentar doenças de natureza física e mental (CHAGAS, ROCHA, 2012). À medida que se envelhece ocorrem mudanças no sistema nervoso, podendo haver uma diminuição da função cerebral, alterações nos neurotransmissores e nas células nervosas, acúmulo de substâncias tóxicas, manifestações provindas de alterações genéticas, redução da irrigação sanguínea e diminuição da quantidade de células nervosas (MAIESE, 2021).

Em virtude disso, a sociedade e os governos vêm se preocupando com a saúde dos idosos, uma vez que a melhora na expectativa de vida gera questionamentos sobre a situação em que a população chegará à melhor idade (IBGE, 2018). Por isso, a comunidade científica vem estudando o tema envelhecimento em busca da obtenção de tratamentos para as patologias que envolvem o sistema nervoso central (SNC) e a melhoria cognitiva (FUKUI, 2019). Os especialistas têm reconhecido que as propriedades funcionais dos alimentos podem interferir no estado de disposição, temperamento e saúde cerebral. Algumas pesquisas na área da neurociência já apontam resultados que apresentam a potência neuroprotetora de algumas substâncias bioativas cujas atividades impactam diretamente em alterações metabólicas responsáveis pelo início de doenças do sistema nervoso central (GUEDES, MATIAS, 2021).

No meio científico, as substâncias medicinais recentemente descobertas na semente de urucum (*Bixa orellana*) vêm sendo estudadas e contribuem para o aumento da cultura da planta no Brasil. Estudos comprovam altas concentrações de tocotrienóis em suas sementes (CARVALHO, 2020). Esse grupo, da família da vitamina E, é muito relevante pela sua capacidade de prevenir ou tratar uma variedade de doenças associadas ao envelhecimento (MALAVOLTA et al., 2018; PLÁ, 2018). Assim, autores, como Fukui (2019), Gopalan et al., (2014) e Mbachiantim (2021), destacam o tocotrienol como um importante agente neuroprotetor. As estruturas químicas dos compostos relacionados à família da Vitamina E, que são muito similares, podem ser observadas na Figura 1.

Figura 1 - Estrutura química dos tocoferóis e tocotrienóis



Fonte: Fukui, 2019.

Fukui (2019) defende que os tocotrienóis manifestam funções biológicas únicas, agindo como neuroprotetor e indutor da morte de células danificadas no SNC, apresentando vantagens sobre a Vitamina E. Seguindo esse mesmo racional, Plá (2018) apresenta os mecanismos já descritos na literatura que relacionam a neuroproteção com o consumo de tocotrienóis.

Estudos realizados anteriormente já comprovaram a ação neuroprotetora do tocotrienol com base em células e animais, mas não havia comprovação em humanos. No entanto, em 2014, Gopalan et al. publicaram seu estudo com 121 voluntários com idade maior ou igual a 35 anos com lesões da substância branca confirmadas por ressonância magnética. Eles foram aleatoriamente designados para receber 200 mg de tocotrienol mistos duas vezes ao dia. O resultado foi que os pacientes que receberam o produto na posologia indicada tiveram as lesões na substância branca atenuadas.

Sob essa vertente, já são encontrados produtos contendo tocotrienóis como substância bioativa sendo comercializados como suplementos alimentares, principalmente no mercado norte-americano. Por meio de uma pesquisa *online*, é possível observar que os principais produtos disponíveis apresentam-se em cápsulas de gelatina mole ou *softgels*.

Esse mercado, de modo geral, vem se apresentando promissor, visto que o consumo de suplementos, em 2021, aumentou 48% no Brasil, chegando a 59% das residências do país (BAIMA, 2022). Outra pesquisa aponta que os consumidores aumentaram a ingestão de plantas

medicinais e fitoterápicos no Brasil durante a pandemia do COVID-19 em aproximadamente 49% (BRAGA, DA SILVA, 2021). Já nos Estados Unidos, cuja ingestão de suplementos alimentares é habitual, já atinge 80% dos adultos. Estimativas americanas preveem, ainda, um crescimento de 50% nos próximos cinco anos, acompanhando a tendência de aumento no consumo mundial, que chegará à cifra de 252 bilhões de dólares em 2025 (BAIMA, 2022).

É importante ressaltar que os suplementos alimentares são regulamentados e que cada país estabelece sua própria normativa. No Brasil, a instrução normativa 28 de 27 de julho de 2018 determina uma lista de constituintes, incluindo os respectivos limites de uso, alegações e informações sobre rotulagem complementar para suplementos alimentares (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Entretanto, o tocotrienol não é listado como uma substância bioativa permitida. A empresa New Max Industrial LTDA solicitou que o insumo seja adicionado à referida lista em 2021 (FERREIRA, CARVALHO, CARVALHO, 2021). Já a legislação norte-americana, regulamentada pela Administração para Alimentos e Drogas dos EUA (FDA), por outro lado, considera esse tipo de produto como um gênero alimentício. Nesse caso, transfere ao produtor a responsabilidade sobre as informações da rotulagem, ingredientes, segurança e a exatidão dos fatos, não exigindo que seja realizada análise química. A agência entende que esses produtos não possuem a finalidade de diagnosticar, tratar, curar ou prevenir doenças, sendo obrigatório constar essas informações no rótulo do produto a ser vendido (BAIMA, 2022). O uso humano do tocotrienol derivado do urucum (*Bixa orellana*) é considerado seguro pelo FDA (FERREIRA, CARVALHO, CARVALHO, 2021).

Adicionalmente, vale considerar que os suplementos alimentares são produzidos em formatos similares aos dos medicamentos fabricados por indústrias farmacêuticas, como é o caso de cápsulas, comprimidos ou soluções orais, ou mesmo como alimentos, podendo citar as gomas e as balas. O que será decisivo para a escolha da melhor forma são as características físico-químicas dos insumos selecionados para compor o produto (ANVISA, 2020).

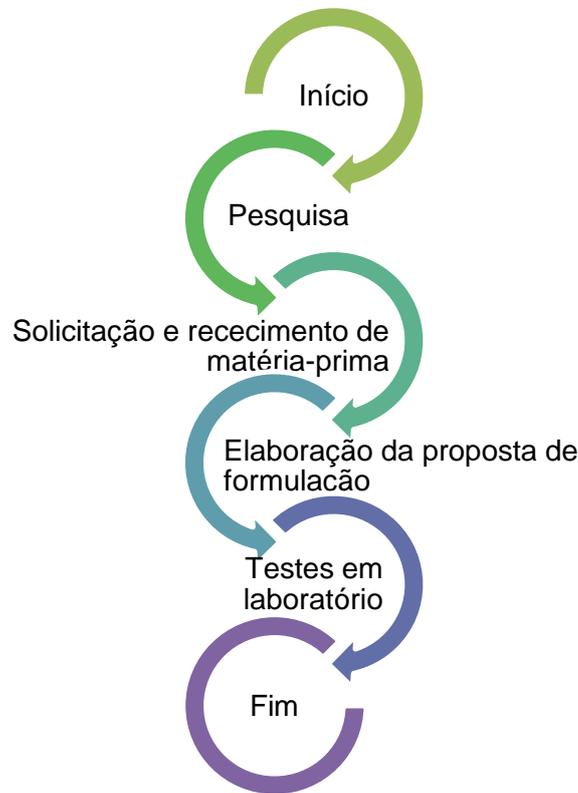
Seguindo nessa vertente, o presente trabalho se justifica pela busca do desenvolvimento de uma formulação de suplemento alimentar utilizando o composto tocotrienol do urucum (*Bixa orellana*) como substância bioativa. Considerando o crescente envelhecimento da população, que traz o desafio da manutenção da sanidade, e as atuais descobertas sobre o benefício do consumo dos tocotrienóis na neuroproteção do sistema nervoso central, a forma farmacêutica proposta é a de um comprimido orodispersivo, de forma a facilitar a deglutição pelo paciente.

Dessa forma, o presente trabalho visa elaborar uma proposta de formulação de suplemento alimentar com o composto tocotrienol do urucum (*Bixa orellana*).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para gerar uma proposta de formulação de suplemento alimentar foram realizadas as atividades descritas na Figura 2.

Figura 2 - Fluxograma de atividades relativas à proposta de formulação do suplemento alimentar



Fonte: Elaboração própria, 2023.

Os trabalhos que subsidiaram os dados referentes à concentração do composto tocotrienol, bem como a comprovação dos seus efeitos protetores do SNC e estudos de toxicologia, segurança e eficácia foram obtidos por meio de uma pesquisa bibliográfica e revisão de literatura, primeira etapa do encaminhamento metodológico, como mostra a Figura 2. Foram considerados livros, publicações científicas e materiais técnicos disponíveis em páginas da *web* Google Acadêmico, Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Pubmed e sítio eletrônico da empresa patrocinadora da substância bioativa, New Max Industrial LTDA., utilizando os descritores “tocotrienol”, “neuroprotetor” e “*neuroprotective*”. A pesquisa foi realizada entre março de 2022 e março de 2023 e as buscas apontaram o resultado aproximado de 200 mil artigos e trabalhos, os quais foram submetidos aos critérios de exclusão e inclusão. Como critérios de exclusão foram mantidos apenas os trabalhos publicados depois do ano de 2010 e que apresentassem pesquisas contendo tocotrienol como agente neuroprotetor. Já como critérios de inclusão foram consideradas as publicações com foco em pesquisa clínica e revisão

bibliográfica, sendo escritos em português, inglês e espanhol. Os artigos foram selecionados a partir da avaliação do título e resumo o que resultou na leitura integral e utilização de oito obras que serviram como embasamento teórico para o tema tocotrienol.

De posse de todos esses dados, seguiu-se para a próxima etapa, como mostra a Figura 2, com a solicitação de uma amostra do produto Naturalmax Tocotrienol do Urucum (Pó) 30% e dos demais excipientes para realizar os testes de formulação em bancada, nos laboratórios do Biopark Educação, a fim de obter um protótipo do produto. O composto bioativo Naturalmax foi patrocinado pela empresa New Max Industrial LTDA., com sede em Americana - SP. Os excipientes utilizados foram os disponibilizados pela universidade.

Como embasamento regulatório para o desenvolvimento do suplemento alimentar ora proposto, foi realizada uma compilação entre as normativas estabelecidas pelo FDA, Anvisa e outros órgãos reconhecidos pelas agências regulatórias mundiais. No entanto, o escopo do desenvolvimento do protótipo foi idealizado para atender ao mercado americano, considerando que, como citado na introdução do presente artigo, a norma americana apresenta características que permitem que o pesquisador explore seu conhecimento técnico no decorrer do desenvolvimento do produto, o grande consumo habitual de suplementos alimentares nos Estados Unidos e que o composto bioativo já é autorizado naquele mercado. Nesse sentido, pode-se considerar uma alta expectativa em termos de comercialização do produto acabado após o seu desenvolvimento e transposição de escala para fins industriais, caso a indústria tenha interesse por essa formulação.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O desenvolvimento do projeto foi iniciado com a pesquisa bibliográfica que serviu como embasamento para a definição da concentração, limites de segurança e eficácia em se tratando do consumo do tocotrienol no tratamento de doenças neurodegenerativas. Assim como citado na introdução do presente trabalho, o principal estudo clínico encontrado nas pesquisas foi realizado por Gopalan et al., (2014) que concluíram que o consumo diário de 200 mg de mix de tocotrienóis pelo prazo de dois anos mostrou-se seguro e eficaz para o tratamento de lesão cerebral. Contribuindo com esse racional, Plá (2018) realizou uma revisão de literatura e apresentou os dados de cinco estudos com tocotrienóis realizados tanto *in vitro* quanto *in vivo*, em altas concentrações, que também indicaram que o consumo é seguro e eficaz na neuroproteção. Outros autores como Xia, Mo (2015) e Malavolta et al., (2018) estudaram o tocotrienol e sua atuação como agente neuroprotetor, todos concluindo que o composto apresenta indícios de eficácia. Finalmente, vale destacar que, em uma pesquisa *online*, é

possível identificar suplementos alimentares sendo comercializados livremente no mercado norte-americano. A concentração desses produtos varia entre 50 e 125 mg de tocotrienol. Com base nesse conhecimento, foi definida a quantidade de 125 mg de Naturalmax Tocotrienol do Urucum (Pó) 30% como concentração a ser utilizada nos testes com o produto proposto para o presente trabalho.

Com a definição da concentração do composto bioativo para a formulação, foi solicitada uma amostra do produto Naturalmax Tocotrienol do Urucum (Pó) 30% para a empresa patrocinadora New Max Industrial Ltda. A amostra foi recebida no mês de fevereiro de 2023 e utilizada para a realização dos testes de bancada.

O trabalho seguiu com a elaboração da proposta de formulação por meio da análise de excipientes que compõem comprimidos dispersivos comercializados no Brasil. Esses ingredientes foram cuidadosamente estudados, tendo como guia principal o *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Edition (2009)*, sendo que a avaliação considerou as propriedades físicas, químicas, físico-químicas, categoria funcional, aplicações do insumo em formulações farmacêuticas e alimentícias, descrição, incompatibilidade, segurança, precauções e comentários. Assim, foi definida a utilização dos excipientes descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Excipientes, suas funções e quantidades recomendadas para uso em formulações farmacêuticas ou alimentares, segundo o Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Edition, 2009

INGREDIENTE	FUNÇÃO	% RECOMENDADA PARA USO
Manitol	Diluyente	10 - 90
Crospovidona	Desintegrante	2 - 5
Celulose microcristalina	Diluyente/desintegrante	5 - 90
Sorbitol	Diluyente/agente adoçante	25 - 90
Sucralose	Agente adoçante	0,03 - 0,24
Estearato de magnésio	Deslisante/lubrificante	0,25 - 5
Aroma de baunilha	Aromatizante	Não definida
Aroma de laranja sólido	Aromatizante	Não definida

Fonte: Elaboração própria, 2023.

A fim de proporcionar uma proposta de formulação com possibilidade de reprodução em escala industrial, o composto bioativo e os excipientes selecionados para compor a formulação foram testados em escala de bancada no laboratório de tecnologia farmacêutica do Biopark. Foram realizados cinco testes de bancada, durante o período de novembro de 2022 e março de 2023, avaliando os parâmetros de mistura, umidade, peso médio dos comprimidos, dureza, espessura, diâmetro, friabilidade e desintegração.

A escolha dos parâmetros e relativas especificações foram determinadas com base na consulta a guias e compêndios oficiais descritos para as áreas de suplementos alimentares e

medicamentos e ainda como avaliação de controle em processo. Esses testes estão representados no Quadro 1.

Quadro 1 - Relação dos parâmetros e especificações selecionados para a realização dos testes de bancada laboratorial utilizando tocotrienol

TESTE	ESPECIFICAÇÃO	REFERÊNCIA	PROPÓSITO
Aparência	Comprimido circular, não sulcado, de coloração amarela clara	NSF; DL	CQ
Peso médio	300 mg \pm 5%	FB	CP
Dureza	\geq 3 N	NSF; FB	CQ
Diâmetro	10 mm \pm 5%	DL	CP
Espessura	4,10 mm \pm 5%	DL	CP
Friabilidade	Perda \leq 1,5% do seu peso	NSF; FB	CQ
Desintegração	< 3 minutos	NSF; FB	CQ

Fonte: Elaboração própria, 2023.

Nota: DL - Desenvolvimento Local; FB - Farmacopeia Brasileira; CP - Controle em Processo; CQ - Controle de Qualidade.

O guia *Stability Testing Guideline for Dietary Supplements* (2011) sugere uma lista de ensaios para cada tipo de forma farmacêutica. Deste guia, foram selecionados aparência, dureza, friabilidade e desintegração para comprimidos. Os parâmetros que definem as especificações dos testes de bancada realizados seguiram a Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, volume 1 (2012). Além disso, a especificação para o teste de aparência foi elaborada pelos pesquisadores uma vez que a mesma deve descrever as características do produto elaborado e ferramental utilizado. Da mesma forma, as avaliações de diâmetro e espessura são realizadas apenas como simples controle em processo, pois estão diretamente ligadas ao tipo de formato escolhido para a compressão do pó com conseqüente formação do comprimido.

Os primeiros três testes de bancada realizados objetivaram conhecer as características físicas dos componentes selecionados, definir as quantidades de cada insumo e entender o processo de mistura e compressão dos pós. Para esses testes foi utilizado um conjunto de punções com matriz 10mm e definida a especificação de peso médio dos comprimidos de 300 mg, considerando a utilização da quantidade de 60 mg de Naturalmax Tocotrienol do Urucum (Pó) 30%. A média dos resultados obtidos em cada teste pode ser observada na Tabela 2.

Tabela 2 - Comparação da média dos resultados obtidos nos testes de formulação utilizando a matriz de compressão do tamanho 10mm

COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS						
TESTE	PESO MÉDIO	DUREZA	ESPESSURA	DIÂMETRO	FRIABILIDADE	DESINTEGRAÇÃO
Teste 1	301 mg	1,60 N	4,16 mm	10,11 mm	0,01%	47"
Teste 2	302 mg	3,10 N	4,20 mm	10,10 mm	0,01%	32"
Teste 3	312 mg	1,35 N	4,30 mm	10,13 mm	0,01%	1'10"

Fonte: Elaboração própria, 2023.

A fim de aprimorar a formulação e cumprir com o objetivo de produzir um suplemento contendo 125 mg do composto bioativo Naturalmax Tocotrienol do Urucum (Pó) 30%, foram realizados outros dois testes de bancada. Nesses testes a matriz de compressão foi alterada para o tamanho de 12 mm tendo, dessa forma, o aumento do tamanho e peso dos comprimidos. Nesse contexto, foram reconsiderados os parâmetros definidos para controle em processo: peso médio, espessura e diâmetro, conforme demonstrado no Quadro 2.

Quadro 2 - Parâmetros e especificações alteradas devido ao teste de aumento de concentração do composto bioativo

TESTE	ESPECIFICAÇÃO	REFERÊNCIA	PROPÓSITO
Peso médio	500 mg \pm 5%	FB	CP
Diâmetro	12 mm \pm 5%	DL	CP
Espessura	4,50 mm \pm 5%	DL	CP

Fonte: Elaboração própria, 2023.

Nota: DL - Desenvolvimento Local; FB - Farmacopeia Brasileira; CP - Controle em Processo.

A média dos resultados obtidos após avaliação dos comprimidos elaborados nos testes 4 e 5 são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Comparação da média dos resultados obtidos nos testes de aumento de concentração, utilizando a matriz de compressão do tamanho 12mm

COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS						
TESTE	PESO MÉDIO	DUREZA	ESPESSURA	DIÂMETRO	FRIABILIDADE	DESINTEGRAÇÃO
Teste 4	498 mg	1,60 N	4,76 mm	12,15 mm	0,17%	2'04"
Teste 5	497 mg	3,9 N	4,88 mm	12,11 mm	0,01%	1'00"

Fonte: Elaboração própria, 2023.

Com a realização do teste de bancada de número 5, e relativa execução e compilação dos ensaios de controle de processo e controle de qualidade determinados, foi possível verificar que os comprimidos produzidos atenderam às especificações determinadas, conforme pode ser observado na Figura 3.

Figura 3 - Comprimidos obtidos no teste 5



Fonte: Elaboração própria, 2023.

Sendo assim, a composição de ingredientes utilizados no teste de bancada de número 5 foi a definida como melhor combinação, concluindo assim a etapa de testes de bancada para o comprimido composto por tocotrienol.

4 CONCLUSÃO

A tendência de envelhecimento populacional e conseqüente aumento das doenças senis têm preocupado especialistas das mais diversas áreas gerando a necessidade do desenvolvimento de iniciativas que visem o cuidado com os idosos. Diante desse cenário, o presente projeto cumpriu com o objetivo de elaborar uma proposta de formulação de suplemento alimentar com o composto tocotrienol do urucum (*Bixa orellana*). O estudo culminou no desenvolvimento de um protótipo de comprimido orodispersivo com sabor adocicado para ser utilizado como uma forma de neuroproteção. Devido a questões regulatórias, em um primeiro momento o produto poderá ser comercializado no mercado norte-americano, no entanto, após a autorização do órgão regulatório brasileiro - Anvisa, o mesmo poderá ter a sua venda livre no Brasil também.

Vale destacar que, para que o produto possa ser comercializado, é recomendado que a empresa interessada realize as devidas adequações na formulação proposta a fim de viabilizar a mesma para a sua escala industrial, execute os estudos de estabilidade exigidos pela agência regulatória do país pretendido para comercialização, elabore o método analítico para o controle de qualidade do produto acabado e ainda estude e avalie a viabilidade financeira de cada unidade do produto terminado.

Considerando que a pesquisa de mercado demonstrou que os principais concorrentes fabricam os suplementos alimentares na forma farmacêutica *softgel*, acredita-se que a inserção da mesma substância bioativa - tocotrienol do urucum (*Bixa orellana*) - na forma de comprimido orodispersivo represente uma opção inovadora para o mercado e seja capaz de gerar um grande retorno financeiro à indústria produtora.

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Farmacopeia Brasileira, 6ª edição. Volume I. Brasília. 2012.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Perguntas e Respostas 6º Edição.** Suplementos Alimentares. Brasília, 29 de junho de 2020.

BAIMA, C. A complicada ética dos suplementos alimentares. **Revista questão de ciência.** Maio de 2022. Disponível em: <https://www.revistaquestaoodeciencia.com.br/artigo/2022/05/16/complicada-etica-dos-suplementos-alimentares>. Acesso em: 22 ago. 2022.

BRAGA, J. C. B., & DA SILVA, L. R. (2021). Consumo de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: perfil de consumidores e sua relação com a pandemia de COVID-19 / Consumption of medicinal plants and herbal medicines in Brazil: consumer profile and its relationship with the COVID-19 pandemic. **Brazilian Journal of Health Review**, 4(1). <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n1-303>

CARVALHO, P. R. N. Urucum: uma semente com a história do Brasil. 1. ed. Campinas, SP: Evidência.BR, 2020.

CHAGAS, A. M.; ROCHA, E. D. Aspectos fisiológicos do envelhecimento e contribuição da Odontologia na saúde do idoso. **Rev. Bras. Odontol.** Vol.69, no.1. Rio de Janeiro. Jan./Jun. 2012.

FERREIRA, T. S.; CARVALHO, P. R. N.; CARVALHO, A. L. Risk assessment of tocotrienols from anatto (*Bixa orellana* L.): regulatory contributions. **Pharmaceut Reg Affairs**, Volume 10:7, 2021.

FUKUI, K. Neuroprotective and anti-obesity effects of tocotrienols. **Journal of Science Vitaminol**, 65, S185 – S187, 2019.

GOPALAN, Y.; SHUAIB, I. L.; MAGOSSO, E.; ANSARI, M. A.; BAKAR, M. R. A.; WONG, J. W.; KHAN, N. A. K.; LIONG, W. C.; SUNDRAM, K.; HONG, N. G. B.; KARUTHAN, C.; YUEN, K. H. Clinical investigation of the protective effects of palm vitamin E tocotrienols on brain white matter. **Stroke Journal of the American Heart Association**. 2014;45:1422-1428. CONS CALIFORNIA DIG LIB. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004449.

GUEDES, M. O.; MATIAS, A. G. C. Neuronutrition in the perspective of the prevention and treatment of depressive disorder / Neuronutrição na perspectiva da prevenção e tratamento da desordem depressiva. **Brazilian Journal of Health Review**. Curitiba, v.4, n.3, p. 12434-12450 may./jun. 2021. DOI:10.34119/bjhrv4n3-217.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA ESTATÍSTICA. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua. Rio de Janeiro: IBGE, 2018. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/20980-numero-de-idosos-cresce-18-em-5-anos-e-ultrapassa-30-milhoes-em-2017>. Acesso em: 22 jul. 2022.

KALACHE, A.; VERAS, R. P.; RAMOS, L. R. O envelhecimento da população mundial: um novo desafio. **Revista de Saúde Pública**. 21(3) 200-10. 1987. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/RRbSJj3PsLtCXyLPqzTJh6Q/?lang=pt>. Acesso em: 25/07/2022.

MAIESE, K. Efeitos do envelhecimento sobre o sistema nervoso. **Manual DSM Versão Saúde para a Família**. 2021. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-cerebrais,-da-medula-espinal-e-dos-nervos/biologia-do-sistema-nervoso/efeitos-do-envelhecimento-sobre-o-sistema-nervoso>. Acesso em 29 ago. 2022.

MALAVOLTA, M.; PIERPAOLI, E.; GIACCONI, R.; BASSO, A.; CARDELLI, M.; PIACENZA, F.; PROVIANCIALI, M. Anti-inflammatory activity of tocotrienols in age-related pathologies: a SASpected involvement of cellular senescence. *Biologicals Procedures Online* (2018) 20:22.

MBACHIANTIM, J. M.; JOHNSON, N. C.; OGBAMGBA, V. M. Vitamin E: the “magic bullet” for neuro-protection. **European Journal of Science, Innovation and Technology**. Vol. 1. No. 6. P. 78. 2021.

Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN N° 28, de 26 de julho de 2018. Estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares.

NSF Stability Testing Working Group. Stability Testing Guideline for Dietary Supplements Final Draft – January 2011.

PLÁ, A. C. P. Mecanismos de neuroproteção dos tocotrienóis: revisão de literatura. Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Graduação em Nutrição. Brasília. 2018.

ROWE, R.C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. Handbook of pharmaceutical excipients. APhA. Pharmaceutical Press. London - UK. 6th Edition, 2009.

Xia, W.; Mo, H. Potential of tocotrienols in the prevention and therapy of alzheimer’s disease. **The Journal of Nutritional Biochemistry** (2015). Doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.10.011.