

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Influência do processo de obtenção, das condições de armazenamento e das propriedades físico-químicas sobre a estabilidade de extratos secos padronizados de plantas medicinais

Rubiana Ferreira Bott

Ribeirão Preto
2008

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Influência do processo de obtenção, das condições de armazenamento e das propriedades físico-químicas sobre a estabilidade de extratos secos padronizados de plantas medicinais

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Doutor em Ciências Farmacêuticas

Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos

Orientada: Rubiana Ferreira Bott

Orientador: Prof. Dr. Wanderley Pereira de Oliveira

Ribeirão Preto
2008

“AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE, - O AUTOR.”

FICHA CATOLOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca Central do Campus Administrativo de Ribeirão Preto

Bott, Rubiana Ferreira

Influência do processo de obtenção, das condições de armazenamento e das propriedades físico-químicas sobre a estabilidade de extratos secos padronizados de plantas medicinais. Ribeirão Preto, 2008. 181p. : il. ; 30cm

Tese de Doutorado, apresentada a Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos.

Orientador: Oliveira, Wanderley Pereira

1. teste de estabilidade. 2. extrato seco. 3. spray-dryer. 4. leito de jorro. 5. *Bauhinia forficata*. 6. *Maytenus ilicifolia*. 7. *Passiflora alata*. 8. planta medicinal

Trabalho realizado no Departamento de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Laboratório de Processos Farmacêuticos

Apoio Financeiro
FAPESP e CAPES

RESUMO

BOTT, R.F. **Influência do processo de obtenção, das condições de armazenamento e das propriedades físico-químicas sobre a estabilidade de extratos secos padronizados de plantas medicinais**. 2008. 181f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

O interesse mundial por produtos derivados de plantas medicinais cresceu vertiginosamente nos últimos anos. Produtos derivados de plantas medicinais são misturas multicomponentes e sua eficácia pode estar associada a mais de um composto tornando o seu controle da qualidade tarefa árdua. Apesar de grandes investimentos em pesquisa terem sido feitos para a comprovação da eficácia e segurança dos medicamentos derivados de plantas medicinais, poucos são os trabalhos científicos que dizem respeito à manutenção da qualidade desses produtos. Extratos secos de plantas medicinais possuem efeito farmacológico devido à presença de substâncias ativas que estão sujeitas a reações de degradação. A velocidade dessas reações pode ser prevista através do estudo de estabilidade que envolve o armazenamento dos extratos em diversas condições (diferentes temperatura e umidade relativa do ar). Por esse motivo, o objetivo dessa tese foi o estudo da influência do processo de obtenção, das condições de armazenamento e das propriedades físico-químicas sobre a estabilidade de extratos secos padronizados de plantas medicinais. Visando o entendimento dos fatores que afetam a estabilidade de produtos naturais, os extratos foram caracterizados em relação à composição (presença de açúcares redutores, proteínas, lipídeos, carboidratos de alta e baixa massa molecular, acidez titulável), análise térmica, determinação de isotermas de adsorção (ou absorção), espectroscopia de Infravermelho e difração de raios-X. Após caracterização, os extratos secos foram armazenados em câmara climática visando avaliar a variação das propriedades físicas e químicas em função do período e condições de armazenamento. Para um entendimento mais amplo dos fatores que proporcionam maiores influências na estabilidade de produtos derivados de plantas medicinais, extratos secos foram obtidos a partir de três plantas medicinais amplamente utilizadas na medicina popular brasileira: *Bauhinia forficata* (hipoglicemiante), *Maytenus ilicifolia* (anti-úlcera gástrica) e *Passiflora alata* (sedativo e ansiolítico). Os extratos secos foram obtidos a partir de dois distintos processos de secagem o *spray-drying* (secagem por nebulização) e o processo leito de jorro. Os resultados obtidos indicam que todos os extratos secos analisados apresentaram algum tipo de alteração dos padrões de qualidade inicialmente observados. O que não foi possível mostrar é o quanto essas perdas poderiam influenciar na atividade biológica desses produtos. Por se tratar de uma mistura multicomponente é pouco provável que se estabeleçam técnicas que possam assegurar que todos esses componentes sejam mantidos durante todo o período de armazenamento. Porém, fenômenos importantes para a atividade farmacológica como a cristalização das substâncias, (demonstrada através dos espectros de raios-X), ou a degradação de marcadores (CLAE e espectrofotometria) puderam ser monitorados e previstos.

Palavras-chave: Teste de estabilidade, extrato seco, *spray-dryer*, leito de jorro, *Bauhinia forficata*, *Maytenus ilicifolia*, *Passiflora alata*, planta medicinal.

ABSTRACT

BOTT, R.F. Influence of the production process, storage conditions and physical and chemical properties on the stability of standardized dried extracts of medicinal plants. 2008. 181f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

Nowadays, the global interest for herbal drugs has increased significantly. Herbal medicinal products are a complex mixture of substances and their efficacy might be associated with one or more compounds. For this reason, the quality control of herbal products is a challenging task. In spite of a great increase in researches concerning the pharmacological and toxicological aspects of herbal drugs, there is a lack of scientific works related to the quality maintenance of these products. Among all the herbal medicinal products the standardized dried extracts are gaining more interest as a way of controlling dosage and increasing safety of the phytopharmaceuticals. Herbal dried extracts are effective due to the presence of active substances, and these substances may degrade. The rate of degradation can be measured through stability testing what is done through the storage of the product in different storage conditions (temperature and relative humidity). For this reason, the aim of this thesis was the study of the influence of the obtainment process, storage conditions and physical and chemical properties in the standardized dried extracts stability. For the understanding of the factors which affects the stability of the natural products, the extracts were characterized in relation to their composition (reducing sugars, proteins, lipids, low and high molecular weight carbohydrates, and titrable acidity), the calorimetric profile, determination of sorption isotherms, near infrared spectroscopy and X-ray diffraction analysis. Furthermore, the dried extracts were stored in a climatic chamber for the evaluation of the physical and chemical properties variations in relation to the time and storage conditions. Herbal dried extracts obtained from three plant species commonly used in Brazil were used in this study: *Bauhinia forficata* (hypoglycemic), *Maytenus ilicifolia* (antiulcerogenic) and *Passiflora alata* (sedative and anxiolytic). The dried extracts were produced through two different drying processes the spray drying and the spouted bed drying. In conclusion, the results obtained showed that all the studied extracts presented some deviation of the initial standards owing to its great sensibility to the environmental conditions. However, it was not possible to show how this loss would affect the effectiveness of these products. Moreover, for being such a complex mixture of components it is almost impossible the establishment of techniques that will assure that all this components will remain unchanged during the storage period. Nevertheless, some important factors for the pharmacological activity of substances as the crystallization (X-ray diffraction) or the degradation of the chemical markers (high performance liquid chromatography and spectrophotometry) can be evaluate and previewed.

Keywords: Stability testing, dried extract, spray dryer, spouted bed dryer, *Bauhinia forficata*, *Maytenus ilicifolia*, *Passiflora alata* and herbal drug.

1 Introdução

Produtos fitoterápicos são produtos ou preparações derivadas de plantas com benefícios terapêuticos ou outros benefícios relacionados à saúde humana, os quais podem conter ingredientes processados ou não, originados de uma ou mais espécies vegetais (EMEA, 2006).

Baseado nas resoluções do EMEA e da OMS as plantas ou suas preparações devem ser consideradas como o ingrediente ativo na sua totalidade. É evidente a partir dessa definição e do fato de fitoterápicos serem misturas complexas de substâncias que grandes esforços devam ser feitos para que seja garantida a qualidade desse tipo de medicamento (BUSSE, 2000).

Por muitos séculos a população mundial se utilizou exclusivamente de plantas medicinais como agente terapêutico. Atualmente, apesar do desenvolvimento exponencial da química farmacêutica sintética, incluindo a química combinatória e a fermentação microbiana, 25 % dos medicamentos prescritos em países industrializados são de origem vegetal. Essa porcentagem pode chegar a mais de 50 % se os medicamentos de venda livre (OTC) forem considerados. De fato, estima-se que os produtos naturais são utilizados para o desenvolvimento de pelo menos 44 % de todos os novos fármacos. Na última década o interesse pelos produtos naturais foi renovado, e a indústria farmacêutica tem considerado seriamente o emprego de produtos naturais para o desenvolvimento de novos medicamentos (HOSTETTMANN, WOLFENDER e TERREAUX, 2001).

O enorme crescimento do interesse mundial pelos produtos naturais pode ser explicado, entre outros fatores, pelas atuais pesquisas científicas que comprovam a eficácia e a segurança desses produtos. Estima-se que o mercado mundial de derivados de plantas medicinais gire em torno de US\$ 22.000.000.000,00 anuais (YUNES, PEDROSA e CECHINEL FILHO, 2001). Outro fator importante para que ocorresse essa retomada é a própria natureza da indústria farmacêutica baseada em tecnologia e crescimento rápido e também devido às pressões estatais para o controle do preço dos medicamentos (BÔAS e GADELHA, 2007).

Entretanto no Brasil, apesar das plantas medicinais brasileiras terem sido documentadas desde o século passado e resultados de pesquisas científicas terem sido publicados em reuniões científicas anuais da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência desde 1949, o interesse atual da indústria farmacêutica Brasileira na pesquisa e desenvolvimento de plantas medicinais ainda é relativamente pequeno. A maioria das pesquisas realizadas sobre o assunto tem sido financiada por agências governamentais tais

como o CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), FINEP (Financiadora de Estudos e Projetos), FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), entre outras (BRITO e BRITO, 1993).

O desenvolvimento de projetos de pesquisas interdisciplinares é uma prática rara. Investigações etnobotânicas estão restritas a apenas alguns locais e não fazem jus à complexidade da cultura brasileira. Para evitar estudos repetidos o desenvolvimento de uma base de dados da pesquisa brasileira de plantas medicinais tem sido patrocinado. A análise dessa base de dados mostra que menos de 10 % dos extratos biologicamente ativos foram investigados. Por outro lado o isolamento de novos compostos de plantas sem a avaliação de sua atividade farmacológica é uma prática comum no Brasil (BRITO e BRITO, 1993).

Atualmente as plantas medicinais, na indústria farmacêutica, são empregadas como matéria-prima para a extração de princípios ativos ou precursores e, principalmente, para a produção de tinturas, xaropes, chás, extratos fluidos e secos. Elas são muito cogitadas por profissionais da saúde e por órgãos governamentais como um recurso terapêutico. Porém, para que possam ser amplamente utilizadas, os compostos vegetais devem estar em formas padronizadas, com a caracterização qualitativa e quantitativa dos seus princípios ativos, fornecendo os requisitos de qualidade, efetividade e segurança exigidos em uma preparação farmacêutica moderna o que, de modo geral, não acontece nas indústrias de produção de medicamentos fitoterápicos.

O extrato na forma de pó, desde que preparado adequadamente, apresenta inúmeras vantagens frente à forma fluida convencional, tais como, menor espaço necessário para o armazenamento do produto, maior concentração, estabilidade e facilidade de padronização dos princípios ativos presentes, o que aumenta, de certa forma, o valor agregado do produto.

Na tecnologia fitofarmacêutica a melhor estabilidade, maior facilidade de manipulação e dosagem mais precisa apresentada pelos extratos secos de plantas medicinais são as principais características responsáveis pelo aumento do interesse pelo seu uso como forma intermediária para o preparo de medicamentos (SENNA et al., 1997). Recentemente, vários estudos foram publicados sobre a produção de extratos secos utilizando processos distintos de secagem, dentre eles, destacam-se os que utilizam o leito de jorro (CORDEIRO, 2000; RUNHA et al., 2001; SOUZA, 2003) e o *spray-dryer* (TEIXEIRA, 1996; SENNA et al., 1997; PAULA et al., 1998; MARTINS, 1998; SOUZA, 2003).

Extratos secos de plantas medicinais possuem efeito farmacológico devido à presença de substâncias ativas, estas substâncias estão sujeitas a reações de degradação. A velocidade dessas reações pode ser prevista através do estudo de estabilidade que envolve o armazenamento dos extratos em diversas condições (diferentes temperatura e umidade relativa do ar). A USP (The United States Pharmacopoeia) 29 (2006) preconiza que para o teste de estabilidade de longa duração o produto deve ser armazenado a $30 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ / $70 \pm 5 \text{ \% UR}$ por um período correspondente ao da estabilidade do produto, ou até que o produto não possua mais os requisitos necessários para o seu uso. Entretanto a ANVISA estabelece $30 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ / $75 \pm 5 \text{ \% UR}$ como condições ideais para o teste de estabilidade de longa duração que deve ser conduzido até que seja observado que o produto não está mais dentro das normas estabelecidas (BRASIL, 2005). Já para o teste acelerado a ANVISA sugere que o produto seja armazenado a $40 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ / $75 \pm 5 \text{ \% RH}$ por um período de 6 meses (BRASIL, 2005).

A USP 29 (2006) define estabilidade como o período no qual um produto retém, dentro de limites especificados, e por todo o seu período de armazenamento e uso, as propriedades e características que o produto possuía na hora de sua produção. Existem cinco tipos de estabilidade: química, física, microbiológica, terapêutica e toxicológica.

A avaliação da estabilidade dos extratos secos tem como principal importância neste estudo prover informações a respeito da alteração da qualidade dos extratos secos frente às variações ambientais (temperatura, umidade e iluminação).

O teste de estabilidade acelerada se refere a procedimentos nos quais a estabilidade do produto pode ser estimada pelo seu armazenamento em condições que aceleram a sua degradação por aumento na temperatura, mudança na iluminação, variação da umidade, aumento da agitação, mudanças da gravidade, mudança do pH, alterações da embalagem e alterações no método de fabricação. O procedimento acelerado é usado para prover informações da estabilidade do produto e diminuir o tempo gasto no desenvolvimento do próprio produto (KOMMANABOYINA e RHODES, 1999).

Entretanto, apesar do controle da qualidade e dos testes de estabilidade estarem bem descritos para substâncias farmacêuticas sintéticas e produtos finais relacionados, no campo dos produtos naturais e das plantas medicinais as pesquisas ainda são insipientes (BILIA et al., 2002).

A padronização baseada num constituinte característico ou numa classe de metabólitos pode não oferecer garantia da equivalência farmacológica. É importante

Gracias por visitar este Libro Electrónico

Puedes leer la versión completa de este libro electrónico en diferentes formatos:

- HTML(Gratis / Disponible a todos los usuarios)
- PDF / TXT(Disponible a miembros V.I.P. Los miembros con una membresía básica pueden acceder hasta 5 libros electrónicos en formato PDF/TXT durante el mes.)
- Epub y Mobipocket (Exclusivos para miembros V.I.P.)

Para descargar este libro completo, tan solo seleccione el formato deseado, abajo:

