



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA – MEC  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO – PRPPG  
Coordenadoria Geral de Pesquisa – CGP**

*Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bloco 06 – Bairro Ininga  
Cep: 64049-550 – Teresina-PI – Brasil – Fone (86) 215-5564 – Fone/Fax (86) 215-5560  
E-mail: pesquisa@ufpi.br; pesquisa@ufpi.edu.br*

## **Resumo Projeto**

### **DESENVOLVIMENTO DE UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA A PARTIR DO EXTRATO PADRONIZADO DE *MIKANIA GLOMERATA***

*Maria dos Remédios Mendes de Brito (bolsista do PIBITI), Prof<sup>o</sup> Dr. Rivelilson Mendes de Freitas (Orientador, Depto de Bioquímica e Farmacologia - UFPI), Profa. Dra. Chistiane Mendes Feitosa (Colaboradora, UFPI)*

#### **Introdução**

A pesquisa na área da tecnologia farmacêutica tem-se centrado nos últimos anos em desenvolver formas de administração sofisticadas (KOST et al., 2001), cuja tecnologia de fabricação, e mesmo sua eficácia, ainda estão distantes de possuir uma relação de custo-benefício que viabilize sua produção industrial. Estes continuam sendo altamente influenciados pelas propriedades físicas e mecânicas do material a ser compactado. Características apropriadas de fluxo, compressibilidade, compactabilidade e capacidade de diluição devem ser consideradas como fundamentais para a obtenção de comprimidos (NACHAEGARI, BANSAL, 2004). Portanto, é de grande interesse para a indústria farmacêutica a descoberta de novos materiais com excelentes propriedades reológicas e de compactação. Neste contexto, as plantas medicinais ganham cada vez maior protagonismo dentro das formulações, passando a assumir múltiplas funções, decisivas para a eficácia, a segurança e a estabilidade das formas farmacêuticas.

Diante dessa contextualização o objetivo deste projeto é investigar os efeitos do extrato etanólico padronizado das folhas de *M. glomerata* (EPMG) enfocando sua importância para a produção industrial de medicamentos que atuam no Sistema Nervoso Central (SNC), focalizando a identificação de propriedades físico-químicas que subsidiem o desenvolvimento de uma formulação farmacêutica sólida a partir do extrato padronizado, bem como verificar as alterações comportamentais e a toxicidade em animais adultos tratados com o EPMG de forma subcrônica.

#### **Material e Método**

Estudos farmacológicos e toxicológicos do EPMG foram realizados em camundongos *Swiss* adultos machos com dois meses de idade (25-30g), provenientes do Biotério Central da UFPI. Os animais foram tratados por via oral com o EPMG nas doses de 200, 300 e 400 mg/kg (grupos EPMG 200, EPMG 300 e EPMG 400), respectivamente, ou com solução salina 0,9% (grupo controle positivo) de forma subcrônica por um período de 30 dias consecutivos e um grupo foi tratado com

diazepam (DZP; 2mg/kg). Após esse período, os animais dos grupos tratados e controles foram submetidos aos estudos toxicológicos e comportamentais conforme os protocolos estabelecidos. O estudo das propriedades físico-químicas foi realizado a partir da determinação da densidade bruta e de compactação, da determinação do teor de cinzas totais, da determinação do teor de umidade e da determinação da granulometria.

Durante o estudo toxicológico foi determinada a Dose letal 50% (DL50) e avaliados os parâmetros bioquímicos e hematológicos de camundongos. A avaliação da atividade locomotora foi baseada no teste do campo aberto (TCA) (ARCHER, 1973) e pelo teste do *Rota Rod* (CARLINI, BURGOS, 1979). A avaliação da atividade ansiolítica foi determinada pelo teste do labirinto em cruz elevado (TLCE) (LISTER, 1987) e pelo teste do claro-escuro (TCE) (CRAWLEY, 1981).

### **Resultado e Discussão**

Com relação aos estudos das propriedades físico-químicas foi verificada em triplicata, a densidade bruta (0.2105 g/ml) e de compactação (0.2757 g/ml) do EPMG que corresponde a um Fator de Hausner de 1.30, também foi determinado o valor de cinzas totais, que corresponde a 1,174%, bem como foi determinado o teor de umidade de 12.33% e por fim a foi feita a determinação da granulometria que correspondeu a um diâmetro médio de 97,8 µm, diante desses resultados podemos concluir que o material vegetal pode ser facilmente compressível.

O hemograma é um exame laboratorial onde permite avaliar de forma quantitativa e qualitativa os elementos figurados do sangue. É composto pelo eritrograma, leucograma e plaquetograma. No eritrograma é executado: contagem de eritrócitos, dosagem de hemoglobina, determinação do hematócrito, volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média, concentração de hemoglobina corpuscular média e amplitude de distribuição dos eritrócitos. Em nossos estudos após tratamento com EPMG nas doses de 200, 300 e 400mg/kg durante 30 dias consecutivos, não foi verificada mudanças no perfil hematológico dos camundongos.

Sobre o perfil bioquímico, em nossos estudos na avaliação da toxicidade aguda não foi verificada alteração na concentração sanguínea de creatinina entre os animais dos grupos tratados com EPMG em comparação ao grupo controle. Por outro lado, quando comparamos os níveis de uréia dos grupos tratados com as mesmas doses foi verificada uma redução em comparação ao grupo controle. Dessa forma, por meio da ausência de modificações na concentração da creatinina, bem como pelas alterações observadas nos níveis da uréia, podemos sugerir que EPMG pode produzir apenas alterações primárias das condições renais. Pode-se verificar também alteração nos níveis de triglicerídeos e nos níveis de colesterol total nos grupos tratados com EPMG em comparação ao grupo controle, havendo uma redução em ambos os níveis. Foi verificada alteração na concentração sanguínea de ácido úrico, caracterizada por uma redução em comparação ao grupo controle, sugerindo que EPMG pode não alterar o metabolismo do ácido úrico.

O EPMG foi primeiramente avaliado no TCA, que dá uma boa indicação do estado emocional do animal, uma vez que se admite que o *rearing* é observado em função do nível de excitabilidade do SNC. Alguns autores relataram que o *rearing* reflete o comportamento exploratório de um animal e, portanto, substâncias ansiolíticas induzem um aumento na atividade ou não altera este parâmetro, sugerindo também que os agentes ansiolíticos e sedativos podem diminuir este parâmetro,

demonstrando apresentar atividade miorrelaxante (MASUR et al., 1971). Os resultados têm mostrado que EPMG foi capaz de diminuir significativamente o número de cruzamentos, *groomings* e *rearing*, reduzindo a atividade locomotora, o que pode ser um indicativo de efeito sedativo e relaxante muscular. No entanto, não foi verificada alteração da coordenação motora nos animais tratados com EPMG, excluindo um possível efeito relaxante muscular para o extrato.

Os resultados demonstraram que o EPMG foi capaz de aumentar significativamente a porcentagem do número de permanência, bem como do número de entradas nos braços abertos, o que sugere uma resposta positiva no TLCE e um indicativo de efeito ansiolítico. Além disso, no TCE, houve um aumento no tempo de permanência no campo claro nas doses testadas de forma semelhante ao observado com o grupo DZP, sugerindo uma provável atividade ansiolítica.

### **Conclusão**

Nossos resultados apontam que o efeito sedativo, assim, como efeito ansiolítico de EPMG possivelmente envolvem o complexo do receptor GABA<sub>A</sub>. Assim, os efeitos ansiolíticos e hipnóticos de EPMG podem ser causados por sua ação combinada de vários sistemas de neurotransmissores e receptores, incluindo os receptores GABA<sub>A</sub> que promovem os efeitos benzodiazepínicos. Estudos adicionais, no entanto, devem ser realizados para esclarecer totalmente o mecanismo desses efeitos. Além disso, o EPMG pode manifestar esses efeitos ansiolíticos em algumas doses, sem produzir efeitos tóxicos e atividades sedativas ou hipnóticas, sendo, portanto, potencialmente útil na prática clínica para o tratamento da ansiedade.

### **Referências**

- ARCHER, J. Tests for emotionality in rats and mice. A review. **Anim. Behav.**, v. 21, p. 205-235, 1973.
- CARLINI, E.A.; BURGOS, V. Screening farmacológico de ansiolíticos: metodologia laboratorial e comparação entre o diazepam e o clorobenzapam. **Rev. Ass. Bras. Psiq.**, v. 1, p. 25-31, 1979.
- CRAWLEY, J.N. Neuropharmacologic specificity of a simple model for the behavioural actions of benzodiazepines. **Pharm. Biochem. Behav.**, v. 15, p. 695-699, 1981.
- LISTER, R.G. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. **Psychopharmacology** v. 29, p. 180-185, 1987.
- KOST, J., MITRAGOTRI, S., LANGER, R., Phonophoresis, **Top. Abs. Derm. Prod.** v. 3, p. 335-351, 2001.
- MASUR, J.; MARTZRMW, C.E.A. Effects of acute and chronic administration of Cannabis sativa and (-) α9-trans-tetrahydrocannabinol on the behavior of rats in an open field arena. **Psychopharmacology** 1971;19:338-97.
- NACHAEGARI, S.K.; BANSAL, A.K. Coprocessed excipients for solid dosage forms. **Pharm. Technol.**, v. 28, n. 1, p. 52-64, 2004.

**Palavras Chave:** Toxicologia pré-clínica. Ansiedade. *M. glomerata*.