



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

AVALIAÇÃO PRÉ-CLÍNICA DE UM MONOTERPENO HIDROXILADO: ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO PARA DELIENAMENTO DE UMA FORMA FARMACÊUTICA SÓLIDA

Maria dos Remédios Mendes de Brito (bolsista do PIBITI), Rivelilson Mendes de Freitas (Orientador, Depto de Bioquímica e Farmacologia - UFPI)

Introdução

O fitol, (3,7,11,15-tetrametilhexadec-2-en-1-ol), é um diterpeno pertencente ao grupo dos alcoóis acíclicos insaturados de cadeia longa. Esse diterpeno acíclico é uma molécula que foi descoberta pelo isolamento de compostos vegetais. Desde seu isolamento, o fitol tem sido estudado por pesquisadores com o intuito de se descobrir atividades comerciais para a sua utilização. Estudos foram realizados sobre o efeito do fitol em convulsões induzidas por pilocarpina (COSTA, 2012), demonstrando efeito protetor. O pré-tratamento com fitol aumentou o tempo de latência para a instalação da primeira convulsão e aumentou também a sobrevida dos animais.

Complementando o estudo dos efeitos anticonvulsivantes do fitol, outra pesquisa foi realizada para avaliar a toxicidade aguda e as alterações histopatológicas (COSTA, 2012), demonstrando possui uma discreta toxicidade aguda sem produzir alterações hematológicas, bioquímicas e histopatológicas cerebrais em camundongos.

Ainda em 2012 pesquisadores descobriram a aplicação do fitol para o tratamento da esquistossomose (patente requerida junto ao INPI – protocolo 000093). Sendo a atividade ansiolítico e antidepressivo do fitol requerida junto ao INPI o pedido de patente, em 2011 (protocolo 000170).

A pesquisa na área da tecnologia farmacêutica tem-se centrado nos últimos anos em desenvolver formas de administração sofisticadas como lipossomas, nanopartículas, dispositivos auto-regulados e sistemas vetorizados (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. Nesse contexto, este estudo teve como objetivo o desenvolvimento do processo de obtenção e a formulação de uma forma farmacêutica diferenciada, no entanto, sem atingir um alto grau de sofisticação e complexidade e os estudos preliminares que antecedem esse desenvolvimento.

Material e Métodos

Foram utilizados, para o experimento, camundongos Swiss machos, sendo o projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação com Animais da Universidade Federal do Piauí

(nº 013/2011). Para a determinação da DL50 cada grupo recebeu fitol por via intraperitoneal nas doses de 250, 500, 1000 e 2000 mg/kg, onde foram observados para análise dos parâmetros comportamentais, segundo teste hipocrático descrito por Malone e Robichaud (1962).

Após o tratamento agudo (14 dias) realizado nas doses de 25, 50 e 75 mg/kg, foi feita à coleta de sangue por rompimento do plexo retro-orbital (WAYNFORTH, 1980), para a determinação dos parâmetros hematológicos e bioquímicos. Seus cérebros foram removidos e fixados em formalina a 10% por 72 h para a realização das análises histopatológicas (MALONE, 1977).

Após o estudo in vivo foi realizado o desenvolvimento da formulação farmacêutica utilizando-se uma mistura de celulose e dióxido de silício coloidal (8:2). Em seguida após, a densidade foi determinada com o auxílio de um densímetro de sólido. Foi realizada a avaliação da desintegração das cápsulas de fitol e a análise por cromatografia com auxílio de equipamento HPLC (Farmacopéia brasileira, 1988).

Resultados e Discussão

Durante o tratamento, não foram observados sinais clínicos de toxicidade e nenhuma morte foi registrada, uma vez que durante o tratamento, nenhum sinal clínico visível de toxicidade foi observado. Os camundongos tratados com a dose de 25, 50 e 75 mg/kg (i.p), do fitol apresentaram todos os parâmetros hematológicos e bioquímicos dentro da faixa de referência, sem indicativo de importância clínica.

Em relação a avaliação das possíveis alterações no corpo estriado e hipocampo dos camundongos, observamos um pequeno número de animais com lesão cerebral e um comprometimento de forma não significativa das áreas investigadas apenas no grupo tratado com fitol na maior dose (75 mg/kg) demonstraram um comprometimento caracterizado por gliose e vacuolização. Nossos dados ainda não podem sugerir um possível efeito neuroprotetor do fitol, entretando, outros estudos devem ser realizados.

Em relação a análise da formulação farmacêutica, calculou-se um peso teórico de 142mg por cápsula contendo uma dose de 25mg de fitol. Onde pôde ser confirmado através do cromatograma (ilustração 1) e do espectro UV da amostra em comparação com o padrão e também através da dosagem das cápsulas por meio de HPLC, onde pode-se verificar concordância dos valores entre a amostra em análise e a amostra padrão de fitol (Ilustração 1). Determinou-se a média de 23,4 mg de fitol por cápsula (tabela 1).

Ilustração 1: Cromatograma da amostra (A) e do padrão (P).

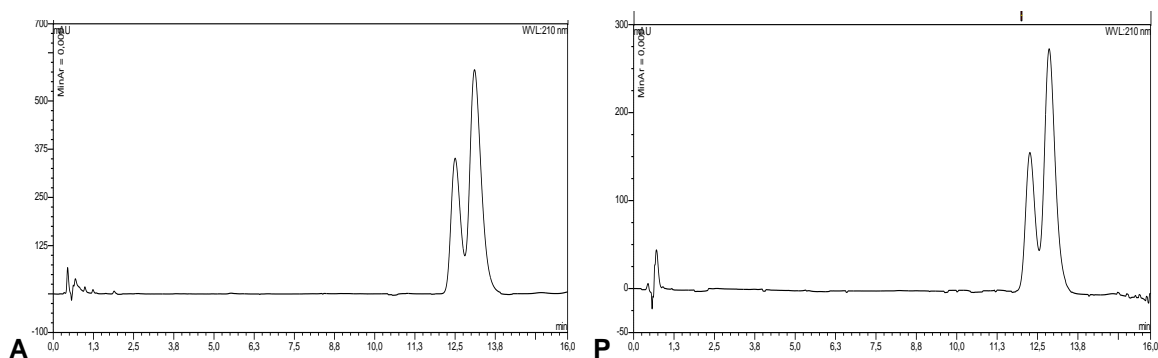


Tabela 1: Dosagem de fitol nas cápsulas

Cápsula	Massa de fitol (mg)
1	22,3
2	23,9
3	24,0
Media	23,4
Coeficiente de variação (%)	4,06

Conclusão

Os resultados demonstram que a administração aguda do fitol, de forma geral, não produziu efeitos tóxicos em camundongos Swiss adultos, uma vez que durante o tratamento, nenhum sinal clínico visível de toxicidade foi observado. Foi possível a produção de uma forma farmacêutica sólida a partir de um óleo pelo processo de encapsulação do composto medicamentoso tendo como princípio ativo fitol.

Palavras - chave: Cápsula. Cromatografia. Doseamento. Fitol

Apoio: CNPq e FAPEPI

Referências Bibliográficas

COSTA, J. P. ; LOURENÇO, N.V ; SANTOS, C.C.M.P ; TOMÉ, A.R ; DE SOUSA, G.F ; SOUSA, D.P ; ALMEIDA, R.M ; FREITAS, R. M. . Avaliação da Toxicidade Aguda e das Alterações Histopatológicas em camundongos tratados com Fitol. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, 2012. ; ISSN/ISBN: 18084532.

COSTA, J. P. ; FERREIRA, P.B ; SOUSA, D.P ; FREITAS, R. M. . Anticonvulsant effect of phytol in a pilocarpine model in mice. Neuroscience Letters (Print) ^{JCR}, 2012. ; ISSN/ISBN: 03043940

KOST, J., MITRAGOTRI, S., LANGER, R., Phonophoresis, **Top. Abs. Derm. Prod.**, v. 3, p. 335-351, 2001.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 4ª Ed. São Paulo: Atheneu, 1988.

MALONE, M.H. Pharmacological approaches to natural products screening and evaluation. In: WAGNER, H.; WOLF, P. **New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity**. Berlin: Springer Verlag, 1977.23 p.

MALONE, M.H.; ROBICHAUD, R.C. A Hippocratic screen for pure or crude drug materials. **Lloydia**, v. 25, p. 320-332, 1962.

WAYNFORTH, B.H. Injection techniques. In: **Experimental and Surgical Techniques in the Rat**. London: Academic Press, 1980.

