



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ**  
**CAMPUS UNIVERSITÁRIO MINISTRO PETRÔNIO PORTELLA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**Delineamento de um fitomedicamento a partir de 1,3-diestearil-2-oleil-glicerol isolado de *Platonia insignis* Mart: avaliação da atividade cicatrizante**

**MÔNICA CRISTIANE SOARES MENDES**

Teresina – Piauí

2013

**MÔNICA CRISTIANE SOARES MENDES**

**Delineamento de um fitomedicamento a partir de 1,3-diestearil-2-oleil-glicerol isolado de *Platonia insignis* Mart: avaliação da atividade cicatrizante**

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Departamento de Bioquímica e Farmacologia da Universidade Federal do Piauí, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas

Teresina – Piauí

2013

**MÔNICA CRISTIANE SOARES MENDES****Delineamento de um fitomedicamento a partir de 1,3-diestearil-2-oleil-glicerol isolado de *Platonia insignis* Mart: avaliação da atividade cicatrizante**

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Departamento de Bioquímica e Farmacologia da Universidade Federal do Piauí, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas (Orientador)**

Curso de Farmácia- CCS/UFPI

---

**Profa. Dra. Chistiane Mendes Feitosa (1º Examinador)**

Departamento de Química- CCN/ UFPI

---

**Prof. Dr. Lucindo José Quintans Júnior (Examinador Externo)**

Departamento de Fisiologia- DFS-UFS

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ**

**REITOR**

Prof. Dr. José Arimatéia Dantas Lopes

**VICE-REITOR**

Profa. Dra. Nadir do Nascimento Nogueira

**PRO-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Dr. Pedro Vilarinho Castelo Branco

**DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Prof. Dra. Regina Ferraz Mendes

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS**

Prof. Dr. Lívio César Cunha Nunes

*PEDRAS NO CAMINHO?  
GUARDO TODAS.  
UM DIA, VOU CONSTRUIR UM CASTELO...*

Fernando Pessoa

*Dedico este trabalho àqueles que estão comigo em todos os momentos, nos melhores e nos mais difíceis: minha família. Meus pais Washington e Nadir, pelo amor e dedicação incondicional e meus irmãos Elias e Tadeu, pelo carinho e compreensão.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pelo dom da vida, pela saúde e por me dá força e perseverança em todos os momentos.

Aos meus pais, pelo amor e pelos bons valores que me ensinaram e por sempre me incentivarem em meus estudos e me apoiarem em meus projetos.

Aos meus irmãos Elias e Tadeu, pelo apoio, incentivo e compreensão.

Ao meu orientador, prof. Dr. Rivelison Mendes de Freitas, pela orientação, preocupação, seriedade e competência no desenvolvimento dessa dissertação e pelo constante incentivo à pesquisa e publicações, oferecendo diferentes oportunidades de inserção no meio científico e acadêmico.

Aos professores colaboradores, Prof. Dr. José Arimatéia, Profa. Dra Adriana da Rocha Tomé, Prof. Dr. Joaquim Costa Júnior, que ajudaram em diferentes etapas do desenvolvimento deste trabalho , possibilitando que eu concluísse mais essa etapa acadêmica.

A todos os professores do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, por terem compartilhado conhecimento e experiências técnicas e profissionais.

Às queridas Ana Paula, Joselma, Mirna e Mayara pelo apoio e presença constante durante o desenvolvimento da minha dissertação, seja na parte experimental, na escrita do trabalho, na submissão de resumos a eventos científicos e no esclarecimento constante de dúvidas. Essas quatro pessoas, nunca me negaram auxílio. Muito obrigada, vocês foram importantes para conclusão desta dissertação.

A todos os integrantes do Laboratório de Pesquisa em Neuroquímica Experimental-LAPNEX, pelo compartilhamento do espaço de trabalho e pesquisa e pela troca de ideias e conhecimentos.

Ao companheirismo e atenção de Thalita durante toda essa trajetória acadêmica, desde a inscrição no processo seletivo do mestrado, até a defesa da dissertação.

Aos colegas de mestrado, pela convivência agradável e pelos momentos de aprendizado.

Ao pessoal da limpeza do NTF, pelo pronto atendimento às necessidades diárias do laboratório, o que facilitou o desenvolvimento das atividades.

À Farmácia Escola da Ufpi, nas pessoas do prof. André e do estagiário Aldinei, que me acolheram e auxiliaram no delineamento do fitomedicamento.

À CAPES, pelo apoio financeiro.



**Delineamento de um fitomedicamento a partir de 1,3-diestearil-2-oleil-glicerol isolado de *Platonia insignus* Mart.: avaliação da atividade cicatrizante. MÔNICA CRISTIANE SOARES MENDES.** Orientador: Rivelilson Mendes de Freitas. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Centro de Ciências da Saúde. Departamento de Bioquímica e Farmacologia, UFPI, 84 páginas, 2013.

## RESUMO

O uso de plantas medicinais para fins terapêuticos e sua utilização em formas farmacêuticas que dão origem a medicamentos, nutracêuticos e cosméticos, é uma prática antiga e vem aumentando progressivamente. Dentre essas espécies pode ser destacada, dentro da rica flora brasileira, a *Platonia insignus* Mart., conhecida popularmente como bacurizeiro. A partir do extrato hexânico de suas sementes foi isolado o composto 1,3-diestearil-2-oleil-glicerol, também denominado de TG1, que corresponde a um triglicerídeo, solúvel em solventes apolares, cuja fórmula molecular é  $C_{58}H_{112}O_6$  e peso molecular 856 g/mol. Nesse estudo, foi feito o delineamento de um fitomedicamento a partir do TG1, em uma forma farmacêutica semissólida. A dissertação foi dividida em 3 capítulos, com o objetivo de tornar mais fácil sua compreensão e apresentação dos resultados. No primeiro capítulo foi realizado um levantamento bibliográfico sobre os desafios na pesquisa e desenvolvimento (P&D) de medicamentos, destacando as formas farmacêuticas semissólidas e a necessidade dos testes de estabilidade para garantir a eficácia e segurança dos fitomedicamentos. Já o segundo capítulo corresponde à obtenção e caracterização, quanto a parâmetros organolépticos e físico-químicos do creme não-iônico desenvolvido nesse estudo. Os resultados obtidos nesses ensaios demonstraram que a formulação apresenta um aspecto homogêneo, sem alterações e não apresentou instabilidade físico-química quando submetida ao teste da centrífuga. Diante da utilização popular do óleo das sementes do bacuri, no terceiro capítulo dessa dissertação foram realizados estudos para avaliar a atividade cicatrizante do creme obtido a partir de TG1, por meio de análise macro e microscópica das feridas dos ratos. Os resultados mostraram eficácia na cicatrização de feridas com redução do diâmetro das mesmas, quando comparadas com o controle negativo (solução salina 0,9%); já no 7º dia de tratamento com colagenase (controle positivo) e o creme nas três concentrações 5, 10 e 15% obtidas, as feridas apresentaram diâmetros em torno de 0,1 e 0,2 mm, respectivamente. A análise histológica demonstrou os fenômenos inflamatórios e proliferativos da cicatrização nas feridas dos ratos. Dessa forma, o creme desenvolvido a partir do TG1 apresentou características físico-químicas que sugerem sua estabilidade e seu estudo farmacológico evidenciou sua possível atividade cicatrizante, possibilitando o desenvolvimento posterior de fitomedicamentos para tratamento de doenças inflamatórias e em processos patológicos que são necessários a cicatrização.

**Palavras-chave:** Cicatrização. Formulação farmacêutica semissólida. *Platonia insignus* Mart

**Desing of a phytomedicine from 1,3-diestearyl-2-oleoyl-glycerol isolated *Platonia insignus Mart.*: evaluation of healing activity. MÔNICA CRISTIANE SOARES MENDES.** Advisor: Rivelilson Mendes de Freitas. Master's Dissertation. Post-Graduate Program in Pharmaceutical Sciences. Center for Health Sciences. Department of Biochemistry and Pharmacology, UFPI, 84 pages, 2013.

## ABSTRACT

The use of medicinal plants for terapeutical purposes and the use in pharmaceutical forms that give rise to medicines, nutraceuticals and cosmetics, is an ancient practice and has been increasing progressively. Can be deatch in the Brazilian rich flora, the species *Platonia insignus* Mart. From the hexane extract of the seeds was isolated the compound 1,3-distearyl-2-oleoyl-glycerol, also called TG1, wich corresponds a triglyceride, whose molecular formula is  $C_{58}H_{112}O_6$ , soluble in apolar solvents, molecular weight 856 g / mol. In this study, was had to design a phytomedication from TG1 in pharmaceutical form semisolid. The dissertation was divided in three chapters, in order to make easier their understanding and presentation of results. In the first chapter, was has the literature review about the challenges in research and development (R & D) of drugs, especially pharmaceutical forms semisolids and the need for stability testing to ensure the effectiveness and safety of phytocosmetic. The second chapter comes the obtention and characterization, as the parameters organoleptic and physico-chemical cream nonionic developed in this study. The results obtained in these tests have demonstrated that the formulation has a homogeneous aspect and not showed physical-chemical instability when subjected to the test of the centrifuge. Given the popular use of the seed oil from bacuri, in the third chapter of this dissertation studies were conducted to evaluate the wound healing activity of the cream obtained from TG1 through macro and microscopic analysis of the wounds of rats. The results showed efficacy in wound healing by reducing the diameter of the same, when compared with the negative control (0.9% saline), on day 7 of treatment with collagenase (positive control) and cream in three concentrations 5, 10 and 15% obtained wounds had diameters of about 0.1 and 0.2 mm, respectively. The histological analysis showed the inflammatory and proliferative phenomena of healing the wounds of rats. Thus, the cream developed from TG1 presented physicochemical characteristics that suggest its stability and security and its pharmacological study showed its possible healing activity, enabling the later development of herbal medicines for the treatment of inflammatory and pathological processes that are necessary for wound healing.

**Key-words:** Healing. Semisolid pharmaceutical formulation. *Platonia insignus Mart.*

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### **Introdução**

Ilustração 1 – Bacurizeiro.....	18
Ilustração 2 – Fruto do bacurizeiro: bacuri.....	18
Ilustração 3 – Estrutura química do triglicérido TG1 ( 1,3 diestearil-2- oleil-glicerol) .....	19

### **Artigo I: Desafios na pesquisa e desenvolvimento de fitomedicamentos em formas farmacêuticas semissólidas**

Ilustração 1 – Aparato de espalhabilidade .....	50
Ilustração 2 – Representação comparativa da espalhabilidade do creme contendo TG1 nas concentrações 5,10 e 15% .....	54
Ilustração 3 – Gráfico comparativo da viscosidade do creme contendo TG1 nas concentrações 5, 10 e 15% .....	55
Ilustração 4 – Formulações do creme contendo TG1 nas concentrações 5, 10 e 15% submetidas à centrifugação.....	56

### **Artigo III: Avaliação da atividade cicatrizante de uma formulação farmacêutica semissólida obtida a partir de *Platonia insignis* Mart. em ratos *Wistar***

Ilustração 1 - Medida das lesões com paquímetro analógico.....	66
Ilustração 2- Diâmetro das lesões cutâneas nos animais nos 7º, 14º e 21º dias de tratamento com creme contendo TG1.....	68
Ilustração 3 - Análise macroscópica das lesões cutâneas dos animais após 1, 7, 14 e 21 dias de tratamento.....	69
Ilustração 4 - Análise histológica do 7º dia de tratamento das feridas cutâneas dos ratos.....	70
Ilustração 5 - Análise histológica do 14º dia de tratamento das feridas cutâneas dos ratos.....	72
Ilustração 6- Análise histológica do 21º dia de tratamento das feridad cutâneas dos ratos.....	73

## LISTA DE TABELAS

### **Artigo II: Obtenção e caracterização de formulação farmacêutica semissólida obtida a partir de *Platonia insignis* Mart.**

Tabela 1 - Composição percentual do creme base não iônico.....	51
Tabela 2 - Descrição das características organolépticas do creme contendo TG1 concentrações 5, 10 e 15%.....	52
Tabela 3- Descrição dos parâmetros físico-químicos do creme contendo TG1 concentrações 5, 10 e 15%.....	53

### **Artigo III: Avaliação da atividade cicatrizante de uma formulação farmacêutica semissólida obtida a partir de *Platonia insignis* Mart. em ratos *Wistar***

Tabela 1 – Distribuição dos grupos experimentais para avaliação cicatricial em feridas cutâneas de ratos.....	65
---	----

## LISTA DE QUADROS

### **Artigo I: Desafios na pesquisa e desenvolvimento de fitomedicamentos em formas farmacêuticas semissólidas**

Quadro 1 – Representação da revisão integrativa em bases de dados a partir da busca das seguintes palavras-chave: fitomedicamentos, estabilidade de medicamentos e preparações farmacêuticas ..... 34

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS.

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
°C	graus Celsius
cm	centímetros
d	densidade
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
DTG	Termogravimetria derivada
$E_i$	Espalhabilidade da amostra
g	Gramas
ml	Mililitro
mm	Milimetro
P&D	Pesquisa e desenvolvimento
pH	Potencial Hidrogeniônico
rpm	Rotação por minuto
TG	Termogravimetria
TG1	1,3-diestearil-2-oleil-glicerol
$V_i$	Volume inicial
$V_f$	Volume final
$\pi$	Pi
%	Porcentagem

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	21
2.1 Objetivo geral .....	21
2.2 Objetivos específicos.....	22
<b>Capítulo 1</b> .....	26
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	25
<b>Artigo I: Desafios na pesquisa e desenvolvimento de fitomedicamentos em formas farmacêuticas semissólidas.</b> .....	27
Resumo .....	27
Introdução.....	29
Material e métodos.....	32
Resultados e Discussão.....	33
Conclusão .....	38
Referências .....	39
<b>4 Capítulo 2</b> .....	43
<b>Artigo II: Obtenção e caracterização de formulação farmacêutica semissólida obtida a partir de <i>Platonia insignis</i> Mart.</b> .....	44
Resumo .....	44
Introdução.....	46
Material e Métodos.....	47
Resultados e Discussão .....	51
Conclusão .....	57
<b>5 Capítulo 3</b> .....	60
<b>Artigo III: Avaliação da atividade cicatrizante de uma formulação farmacêutica semissólida obtida a partir de <i>Platonia insignis</i> Mart.</b> .....	61
Resumo.....	61
Introdução.....	63
Material e Métodos.....	64
Resultados e Discussão .....	66
Conclusão .....	73
Referências .....	75
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	78
<b>7 PERSPECTIVAS</b> .....	79
<b>ANEXOS</b> .....	80

---

---

# INTRODUÇÃO



## INTRODUÇÃO

O uso de plantas capazes de produzir efeitos terapêuticos acontece desde a era paleolítica, comprovados por achados antropológicos, paleontológicos, arqueológicos e por estudos das tradições de diversos povos (CASTRO, 1981).

Atualmente, hábitos mais saudáveis trouxeram o resgate da natureza e de terapias por meio do uso de plantas medicinais. Essa tendência mundialmente manifestada tem levado a um aumento progressivo no consumo de medicamentos fitoterápicos e produtos afins, como espécies destinadas ao preparo de chás, alimentos funcionais e fitocosméticos (PEREIRA et al., 2008).

Nesse contexto inúmeras pesquisas têm gerado inovações que descrevem a utilização de muitas drogas e seus derivados que quando incorporados em formas farmacêuticas podem dar origem a medicamentos, nutracêuticos e cosméticos. Dessa forma, pode-se afirmar que a natureza é a mais promissora fonte de compostos bioativos, para produção de um fitomedicamento. (MIGUEL, 1999; PEREIRA et al., 2001; SAMPAIO, 1993; SANTOS et al, 2013; TERÁN, 1990).

Dentro do cenário atual, o Brasil se destaca por conter a maior biodiversidade do planeta, com muitas espécies de plantas conhecidas e por movimentar anualmente milhões de dólares no comércio de fitoterápicos (OKAMOTO, 2010). Dentre as riquezas da flora brasileira, a *Platonia insignis* Mart (**Ilustração 1**), conhecida como bacurizeiro, uma planta de grande importância econômica para os estados da região Nordeste, é destaque principalmente no Piauí, dada sua multiplicidade de usos, como planta frutífera, com aproveitamento dos frutos; como planta madeireira, para fabricação de móveis, ripas e estacas, além da extração do óleo das suas sementes (COSTA JUNIOR et al., 2011; NASCIMENTO; CARVALHO; MULLER, 2007).

Estudos fitoquímicos e farmacológicos realizados com extratos e compostos isolados da espécie *P. insignis* Mart. (bacuri) indicam que os compostos isolados ou extratos são fontes promissoras para a elaboração de possíveis fitomedicamentos a partir dessa planta, bastante consumida no Nordeste do Brasil ( SANTOS et al, 2013).

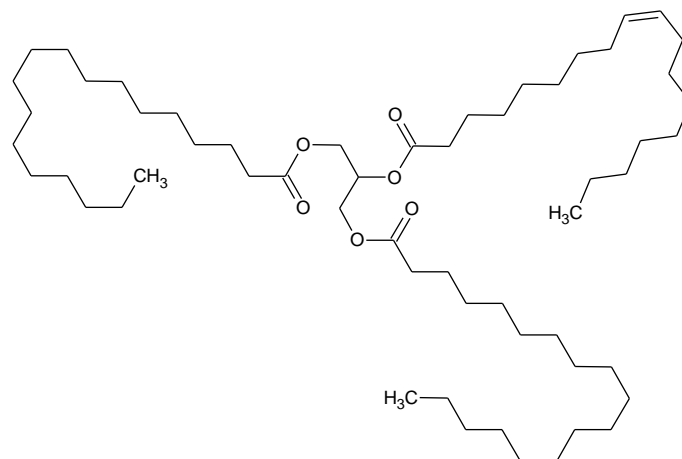
O bacuri é um fruto do tamanho de uma laranja, redondo, com casca grossa e de cor amarelo-citrina, contendo polpa viscosa e muito saborosa. Quando maduro, exala um perfume suave e fragrante, que se assemelha ao jasmim (FONSECA, 1954).

Os frutos dessa espécie pelo sabor e aroma peculiar são bastante utilizados para elaboração de suco, sorvete, creme, doce, compota ou mesmo consumidos *in natura* pela população da Amazônia e de parte do Nordeste do Brasil, particularmente nos Estados do Maranhão e Piauí, nos quais também é encontrado em estado nativo (NASCIMENTO; CARVALHO; MULLER, 2007).



**Ilustração 1:** Bacurizeiro (Fonte: Arquivo pessoal).

O composto 1,3-diestearil-2-oleil-glicerol também denominado de TG1 corresponde a um triglicerídeo isolado do extrato hexânico das sementes de *Platonia insignis* Mart. É um derivado da trioleína, solúvel em solventes apolares. Possui fórmula molecular  $C_{58}H_{112}O_6$ . Sua composição química é definida como C (76,93%), H (12,47%), O (10,60%), e peso molecular 856 g/mol (COSTA JUNIOR, 2011). A trioleína corresponde a um triacilglicerol de *Persicae semen* L. (Rosaceae), recentemente apontada como promissora na terapêutica antitrombótica (CHAVES et al., 2010).



**Ilustração 2:** Estrutura química do triglicerídeo TG1 ( 1,3-di-estearil-2-oleil-glicerol). Fonte: COSTA JUNIOR, 2011.

Em um estudo realizado com a banha de bacuri (*Platonia insignis* Mart), para avaliar seu possível efeito cicatrizante, a mesma demonstrou eficiência no sétimo dia de pós-operatório, atuando na redução do processo inflamatório agudo e demonstrando que os ácidos graxos presentes na banha de bacuri (*Platonia insignis* Mart.) favorecem o processo cicatricial (SANTOS JUNIOR et al, 2010).

Sendo assim, é percebida a importância dos estudos com os triglicerídeos provenientes da *Platonia insignis* Mart. , dado o seu potencial terapêutico. Dessa forma, nesse estudo foi realizado o delineamento de um fitocosmético em forma farmacêutica semissólida (creme), a partir do TG1, um triglicerídeo obtido a partir do extrato hexânico das sementes de bacuri, e a realização de estudos farmacológicos para avaliar a atividade cicatrizante do mesmo em ratos *Wistar*.

Diante dessa propriedade farmacológica, pode ser descrito que a cicatrização é o processo pelo qual um tecido lesado é substituído por tecido conjuntivo vascularizado, quer a lesão tenha sido traumática ou necrótica (STEVENS; LOWE, 2002). **O reparo de tecidos** pode ocorrer de duas formas: (1) pela regeneração com a recomposição da atividade funcional do tecido ou (2) pela cicatrização com restabelecimento da homeostasia do tecido com perda da sua atividade funcional pela formação de tecido conjuntivo neoformado. Após um trauma ou doença, esses processos ocorrem visando limitar os danos e restabelecer a integridade e a função dos tecidos afetados. Inicialmente, a ferida é preenchida por coágulo, fibrinas e exsudato formando uma crosta que a isola do meio ambiente quase que imediatamente (COTRAN, KUMAR,

ROBBINS, 1989) e sua reestruturação constituem mecanismo complexo, em que vários fatores contribuem para a criação de diversos tipos de cicatrização, como hipertrofia, atrofia ou normotrofia, da área lesionada (ROCHA JÚNIOR et al, 2006).

Nesse sentido, no presente estudo, buscou avaliar a resposta que o tecido lesado de ratos *Wistar* apresentou após tratamento com a forma farmacêutica semissólida delineada, observando a formação de crosta, seu aspecto e coloração, bem como a presença de edema ou exsudato.

O processo de cicatrização envolve uma resposta inflamatória aguda, manifestada por edema e formação de exsudato seroso, migração de células epidérmicas para a ferida, ocluindo a sua superfície. Do ponto de vista morfológico, o processo de cicatrização de feridas consiste de três fases consecutivas: a) fase inflamatória, inicialmente vasoconstrição reflexa com fechamento dos vasos lesados, seguida por vasodilatação com formação de exsudato, sendo os neutrófilos importantes nessa fase por digerir bactérias e tecidos desvitalizados e os monócitos transformados em macrófagos, auxiliam na fagocitose de bactérias e restos celulares; b) fase de fibroplasia ou proliferativa, ocorre reparação do tecido conjuntivo ( formação do tecido de granulação, com proliferação endotelial e fibroblastos) e do epitélio; c) fase de maturação, ocorre deposição, agrupamento e remodelamento do colágeno e regressão endotelial ( GARROS et al, 2006) .

Diante do exposto, percebe-se a importância de estudos com produtos de origem natural, dada suas inúmeras propriedades biológicas. O crescente interesse da população por medicamentos dermatológicos encoraja o estudo e delineamento de fitocosméticos. Sendo assim, a rica flora da região nordeste, especialmente do Piauí, também necessita ser explorada com o propósito de reconhecimento das suas possíveis atividades farmacológicas e posterior desenvolvimento de formas farmacêuticas para uso da população, na terapêutica de diferentes patologias.

---

---

## **OBJETIVOS**

## **Objetivo Geral**

Delinear um fitomedicamento semissólido a partir de 1,3-diestearil-2-oleil-glicerol (TG1) isolado de *Platonia insignis* Mart.

## **Objetivos Específicos**

- Desenvolver uma forma farmacêutica semissólida a partir de 1,3-diestearil-2-oleil-glicerol (TG1) isolado de *Platonia insignis* Mart.;
- Caracterizar a forma farmacêutica delineada, quanto à composição qualitativa e aspectos organolépticos;
- Realizar ensaios físico-químicos, descrevendo os parâmetros de pH, densidade, resíduo seco e material volátil;
- Determinar espalhabilidade e viscosidade da forma farmacêutica;
- Avaliar a atividade cicatrizante da formulação farmacêutica semissólida em ratos *Wistar*.

## REFERÊNCIAS

CASTRO, J.L. **Medicina vegetal: teoria e prática conforme a naturopatia**. Mem Martins, Portugal: Europa-América, 1981, 374 p.

CHAVES, D.S.A.; COSTA, S.S.; ALMEIDA, A.P.; FRATTANI, F.; ASSAFIM, M.; ZINGALI, R.B. Metabólitos secundários de origem vegetal: uma fonte potencial de fármacos antitrombóticos. **Química Nova**. v. 33, n.1, p.172-180, 2010.

COSTA JUNIOR, J.S.; FERRAZ, A.B.F; FEITOSA, C.M.; CITÓ, A.M.G.L; SAFFI, J.; FREITAS, R.M. Evaluation of effects of dichloromethane fraction from *Platonia insignis* on pilocarpine-induced seizures. **Rev Bras Farmacogn**. v. 21, n. 6, p. 1104-1110, 2011.

COSTA JÚNIOR, J.S. **Análise fitoquímica, farmacológica e toxicológica das sementes de *Platonia insignis* Mart. (Bacuri)**. 2011. 217 f. Tese (Doutorado em Genética e Toxicologia Aplicada)- Universidade Luterana do Brasil, Canoas, 2011.

COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S.L. **Robbins: patologia estrutural e funcional**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1989, 1231 p.

FONSECA, E.T. **Frutas do Brasil**. Rio de Janeiro: \_\_, 1954.

GARROS, I.C.; CAMPOS, A.C.L; TAMBARA, E.M.; TENÓRIO, S.B.; TORRES, O.J.M.; AGULHAM, M.A.; ARAÚJO, A.C.S; SANTIS-ISOLAN, P.M.B.; OLIVEIRA, R.M.; ARRUDA, E.C.M. Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: estudo morfológico e histológico. **Acta Cirurgica Brasileira**. v. 21, p.55-65, 2006.

MIGUEL, M.G.; MIGUEL, O.D. **Desenvolvimento de fitoterápicos**. São Paulo: Editora Robe, 1999, 115 p.

NASCIMENTO, W.M.O; CARVALHO, J.E.U; MULLER, C.H. Ocorrência e distribuição geográfica do bacurizeiro. **Rev. Bras. Frutic**, v. 29, n. 3, p. 657-660, 2007.

OKAMOTO, M.K.H. **Estudo das atividades cicatrizante e antimicrobiana do extrato glicólico e do gel de *Psidium guajava* L. e estudo da estabilidade do gel.** 2010. 118 f. Dissertação (Programa de Pós Graduação em fármacos e medicamentos)-Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

PEREIRA, N.P.; SATO, M.E.O.; MIGUEL, O.G.; PETRI, H.M.; RICETTI, L.M. Avaliação dos parâmetros de estabilidade, espalhabilidade e reológicos de emulsões tópicas formuladas com óleos vegetais usuais e com um novo óleo extraído da semente de camomila. **Revista Portuguesa de Farmácia**, v. LI, n. 3, p.133-138, 2001.

PEREIRA, N.P.; MIGUEL O.G.; MIGUEL M.D.; CUNICO, M. Promising new oil derived from seeds of *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert produced in southern Brazil. **Journal Oil Chemist`s Society**, v. 85, n. 5, p. 493-494, 2008.

ROCHA JUNIOR, A.M.; OLIVEIRA, R.G; FARIAS, R.E.; ANDRADE, L.C.F.; AARESTRUP, F.M. Modulação da proliferação fibroblástica e da resposta inflamatória pela terapia a laser de baixa intensidade no processo de reparo tecidual. **An Bras Dermatol.** v. 81, n. 2, p. 150-156, 2006.

SAMPAIO, A. Ingredientes naturais para cosméticos. **Cosmetics et Toiletries**, v.5,p. 28-33, jan/fev.,1993.

SANTOS, I.M.S., DE FREITAS, R.L.M., DA SILVA, E.P., FEITOSA, C.M., SALDANHA, G.B., SOUZA, G.F., DA ROCHA TOMÉ, A., FENG, D., DE FREITAS, R.M. Effects of ubiquinone on hydroperoxide concentration and antioxidant enzymatic activities in the rat hippocampus during pilocarpine-induced seizures. **Brain Research.** v. 1315, p. 33-40, 2010.

SANTOS, P.R.P; CARVALHO, R.B.F; COSTA JÚNIOR, J.S.; FREITAS, R.M.; FEITOSA, C.M. Levantamento das propriedades físico-químicas e farmacológicas de extratos e compostos isolados de *Platonia insignis* Mart. uma perspectiva para o desenvolvimento de fitomedicamentos . **Rev. Bras. Farm.**, v. 94, n.2, p. 161-168, 2013.



STEVENS A, LOWE, J. Respostas teciduais ao dano. In: Stevens A, Lowe J. **Patologia**. 2ª ed. São Paulo: Manole; 2002. p. 49-50.

TERÁN, E. Plantas de interesse da cosmetologia. **Cosmetics et Toiletries**, v.2, n.5, p.18-23, set /out. 1990.

## **CAPÍTULO 1**

---

# **REVISÃO DE LITERATURA**

## **Desafios na pesquisa e desenvolvimento de fitomedicamentos em formas farmacêuticas semissólidas**

Mônica Cristiane Soares Mendes<sup>1</sup>, Rivelilson Mendes de Freitas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Pesquisa em Neuroquímica Experimental do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí (UFPI); Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFPI

### **RESUMO**

A pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos é um processo longo, que envolve custos, requer estrutura física e material e recursos humanos qualificados. O presente estudo teve como objetivo analisar o que as pesquisas dos últimos anos expõem sobre os desafios e obstáculos encontrados para produção e delineamento de formas farmacêuticas semissólidas a partir de extratos e/ou compostos isolados a partir de plantas medicinais. Esse estudo foi realizado com um delineamento de uma revisão integrativa. A amostra foi constituída por artigos científicos encontrados nas bases de dados Lilacs, Scielo, Science Direct e Pubmed, no período de Janeiro de 2002 a Setembro de 2012. Foram utilizados os descritores: fitomedicamentos, estabilidade de medicamentos e preparações farmacêuticas. O delineamento de formas farmacêuticas semissólidas, principalmente os fitomedicamentos, ganham destaque no Brasil, um dos grandes países produtores pela indústria farmacêutica. Contudo, devido à peculiaridade de cada fármaco e medicamento, o delineamento do estudo pode se tornar uma das grandes dificuldades de sua realização, ao mesmo tempo em que se coloca como desafio necessário aos profissionais da área de desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos. Dessa forma, pode ser sugerido que apesar da vasta biodiversidade brasileira, faltam investimentos e cooperação na pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos.

**Palavras-chave:** Estabilidade de Medicamentos Fitomedicamentos, Preparações Farmacêuticas.

## **ABSTRACT**

### **Challenges in research and development of phytomedicines in pharmaceutical forms semisolids**

The research and development of new drugs is a slow process that involves costs, requires physical and materials resources and qualified human resources. The purpose of this study is examine that the research of recent years expose on the challenges and obstacles to production and design of pharmaceutical forms semisolids from extracts or isolated compounds from medicinal plants. This study is an integrative review. The sample was consisted of scientific articles found in databases Lilacs, Scielo, Science Direct and PubMed, from January 2002 to September 2012. We used the descriptors: phytomedicines, stability of medicines and pharmaceutical preparations. The design of pharmaceutical forms semissolids, especially phytocosmetics, is relevant in Brazil, a major producer country by the pharmaceutical industry. However, due to the peculiarity of each drug and medicine, the study design may become one of the great difficulties of its realization, as well as is a challenge to professionals in developing new pharmaceuticals. Thus, it can be suggested that despite the vast Brazilian biodiversity, there aren't investment and cooperation in research and development of new medicines.

**Keywords:** Phytomedicine, Drug Stabiliy, Pharmaceutical preparations.

## INTRODUÇÃO

O uso de produtos extraídos de plantas medicinais ocorre desde os primórdios da civilização. A partir do final do século XIX, os produtos naturais foram utilizados em escala industrial como fonte de medicamentos. Apesar dos avanços, as pesquisas com compostos naturais para o mercado farmacêutico, ainda se restringem a instituições acadêmicas, laboratórios governamentais e/ou empresas de pequeno a médio porte que produzem fitoterápicos. Nesse cenário, se destaca a produção de formas farmacêuticas semissólidas, principalmente os cosméticos, sendo o Brasil um dos grandes países produtores dessa área (SEIDL, 2002).

Do ponto de vista físico-químico, as formas farmacêuticas podem ter consistência líquida, sólida ou semissólida. De um modo geral, as formulações farmacêuticas semissolidas são formulações complexas e que, por vezes, se constituem de substâncias cuja estrutura também apresenta certo grau de complexidade. Frequentemente, são compostas de duas fases (aquosa e oleosa), uma delas contínua - fase externa- e a outra dispersa- fase interna. Na maioria das vezes, as substâncias ativas encontram-se dissolvidas em uma das fases, embora, ocasionalmente, o fármaco não se apresenta completamente solúvel no sistema encontrando-se disperso em uma ou ambas as fases, dando origem assim a um sistema trifásico (PRISTA; ALVES, 2003).

O desenvolvimento de novas formulações no mercado farmacêutico e cosmético, tem se dado de maneira crescente nos últimos anos, sendo as emulsões amplamente utilizadas tanto para a incorporação de fármacos, como também de ativos cosméticos, o que ressalta a utilização de formas farmacêuticas semissolidas no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos (LANGE et al., 2009).

A Pesquisa & Desenvolvimento de novos fármacos é um processo longo, que envolve custos, requer estrutura física e material e recursos humanos qualificados. Dessa forma, devido à peculiaridade de cada fármaco e medicamento, o delineamento do estudo pode ser uma das grandes dificuldades de sua realização, ao mesmo tempo em que se coloca como desafio necessário aos profissionais da área de desenvolvimento de produtos farmacêuticos (SILVA et al., 2009).

Estando o Brasil entre os países com uma das floras mais ricas do mundo, viabiliza-se a busca de plantas medicinais e respectivos insumos com aplicabilidade em dermo-formulações e outras formas farmacêuticas (PEREIRA, 2008).

Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo analisar as pesquisas dos últimos anos que expõem sobre os desafios e obstáculos encontrados para produção e delineamento de formas farmacêuticas semissólidas a partir de plantas medicinais.

### **Desenvolvimento de fitocosméticos no Brasil**

Atualmente, existe uma tendência de incorporação de extratos vegetais em formulações cosméticas, com a finalidade de se obter formulas que possam ser usadas por um número cada vez maior de pessoas que procuram, na natureza, uma alternativa efetiva e menos agressiva. Esta valorização de plantas ocasionou crescimento na procura de informações comprovadas cientificamente sobre a sua segurança e eficácia terapêutica (CUNHA et al, 2009; CRESPO, 2012).

No cenário mundial, inúmeras indústrias de produtos cosméticos buscam a inovação, fazendo uso de matérias-primas de origens diversificadas, principalmente oriundas de vegetais, representando uma alternativa de substituição de materiais sintéticos pelos naturais. A incorporação dos extratos vegetais em bases para fins cosméticos é uma prática bastante difundida, sendo de fundamental importância à escolha adequada da base à qual os princípios ativos de uso tópico serão incorporados, garantindo, assim, a estabilidade e absorção dos princípios ativos e, conseqüentemente, obtenção de seus efeitos farmacodinâmicos esperados (SOUSA; FERREIRA, 2010).

Outros estudos, também comentam o crescente uso de produtos naturais na indústria cosmética, como o estudo realizado por Fenner et al (2006), no qual se afirma que os extratos vegetais incorporados em formulações cosméticas, devem ser padronizados, exigindo rigoroso estudo da composição da planta, ou das plantas que o compõem, originando assim, os fitocosméticos. Conforme estudos realizados por Almeida e Bahia (2003) os extratos vegetais podem ser incorporados em diferentes preparações cosméticas, e dependendo da classe química dos seus ativos, podem ser responsáveis pela atividade do produto e podem ou não alterar a forma cosmética e o comportamento reológico da preparação.

No Brasil, estudos têm sido realizados com fitocosméticos, com a finalidade de avaliar sua estabilidade e propriedades físico-químicas. Dessa forma, cremes contendo 5 a 10 % de extrato glicólico do bagaço da uva Isabel (*Vitis labrusca* L.) e géis contendo 10% de sementes trituradas foram avaliados durante 60 dias, não sendo observada instabilidade físico-química. Uma formulação antisséptica contendo extrato etanólico de

*Plinia cauliflora* Mart. também foi analisada quanto á estabilidade, demonstrando resultados satisfatórios na análise físico-química (OLIVEIRA et al, 2011; SOUSA; FERREIRA, 2010).

Fitocosmético pode ser definido como o cosmético que contém ativo natural, de origem vegetal, ou um extrato, ácido graxo, óleo essencial, cuja ação define a atividade farmacológica do produto (ISAAC et al, 2008).

As emulsões representam, historicamente, a forma mais antiga de aplicação cosmética, sendo o primeiro creme aquele criado por Galeno, para aplicação facial (ISAAC, 1998). Emulsão é um sistema constituído por dois líquidos imiscíveis, contendo uma parte aquosa ou hidrofílica e outra parte oleosa ou lipofílica, sendo que uma das partes está dispersa na outra em forma de gotículas, tornando-se homogêneo pela adição de substâncias tensoativas que emulsificam o sistema (CEFALI, 2009).

Um fitocosmético deve passar por todas as etapas de pesquisa como a proposição, a criação e o desenvolvimento, incluindo os testes de estabilidade, para assegurar a atividade durante toda sua vida útil. A estabilidade é um parâmetro de validação necessário para assegurar a qualidade do fitocosmético, apesar de pouco descrita em normas de validação de metodologia analítica (ISAAC et al, 2008).

A estabilidade é definida como o tempo durante o qual a especialidade farmacêutica ou mesmo a matéria-prima considerada isoladamente, mantém dentro dos limites especificados e durante todo o período de estocagem e uso, as mesmas condições e características que possui quando da fabricação. A estabilidade dos produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade, luz e de outros fatores relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas, de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagens (BRASIL, 2005).

Durante o desenvolvimento de novas formulações cosméticas os testes de estabilidade devem ser realizados. O estudo da estabilidade contribui para orientar o desenvolvimento da formulação e do material de acondicionamento; fornecer subsídios para aperfeiçoamento das formulações; estimar o prazo de validade e fornecer informações para sua confirmação; auxiliar no monitoramento da estabilidade organoléptica, físico-química e microbiológica, produzindo informações sobre a confiabilidade e segurança dos produtos. Vale ressaltar que os ensaios de estabilidade envolvem testes de estabilidade preliminar, que tem como objetivo auxiliar e orientar a

escolha da formulação testes de estabilidade acelerada, que fornece dados para prever estabilidade do produto e tempo de vida útil (BRASIL, 2004).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) também define que no delineamento de formas farmacêuticas semissólidas, é necessário o controle de qualidade, que é definido como o conjunto de atividades destinadas a verificar e assegurar que os ensaios necessários e relevantes sejam executados e que o material não seja disponibilizado para uso e venda até que o mesmo cumpra com a qualidade preestabelecida.

O controle de qualidade não deve se limitar às operações laboratoriais, mas abranger todas as decisões relacionadas à qualidade do produto. É de responsabilidade das empresas fabricantes e importadoras submeter os produtos cosméticos ao controle de qualidade (BRASIL, 2007).

## **MATERIAL E MÉTODOS**

O presente estudo foi delineado como uma revisão integrativa, que é um método com finalidade de reunir e sistematizar resultados de pesquisa, sobre um determinado tema ou questão, de maneira sistemática e ordenada, contribuindo para o aprofundamento do tema investigado (ROMAN; FRIEDLANDER, 1998). Nesse estudo foi estabelecida a seguinte pergunta norteadora: “Quais os desafios para produção e delineamento de formas farmacêuticas semissólidas a partir de plantas medicinais?”.

A amostra foi constituída por artigos científicos encontrados nas bases de dados Lilacs, Scielo, Science Direct e Pubmed no período de Janeiro de 2002 a Setembro de 2012. Foram utilizados os descritores fitomedicamentos, estabilidade de medicamentos e preparações farmacêuticas, nos idiomas inglês e português.

A seleção de artigos foi feita por meio da leitura dos resumos dos artigos e seleção daqueles que tinham relação com o tema da pesquisa. Foram utilizados como critérios de inclusão, artigos disponíveis na íntegra e de forma gratuita nas bases de dados selecionadas, nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram excluídos da amostra dissertações, teses, resumos em anais de eventos e/ou livros, bem como os artigos repetidos.



## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A amostra da pesquisa ficou constituída por 15 artigos, sendo a maioria da base de dados Lilacs, conforme mostra o Quadro 1.

**QUADRO 1** - Representação da revisão integrativa em bases de dados a partir da busca das seguintes palavras-chaves: fitomedicamentos, estabilidade de medicamentos e preparações farmacêuticas.

BASES DE DADOS	PALAVRAS-CHAVES	PUBLICAÇÕES ENCONTRADAS					PUBLICAÇÕES UTILIZADAS
		Artigos	Tese/Dissertação	Resumos	Livro	Repetidos	
SCIENCE DIRECT	FITOMEDICAMENTOS	3	0	0	0	0	0
	ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS	23	0	0	9	0	0
	PREPARACOES FARMACEUTICAS	5	0	0	0	0	0
LILACS	FITOMEDICAMENTOS	7	1	0	0		1
	ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS	206	44	7	0	0	8
	PREPARAÇÕES FARMACEUTICAS	1105	754	94	0	0	3
SCIELO	FITOMEDICAMENTOS	4	0	0	0	1	1
	ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS	19	0	0	0	0	0
	PREPARAÇÕES FARMACEUTICAS	32	0	0	0	0	0
PUBMED	FITOMEDICAMENTOS	67	0	0	0	0	0
	ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS	6972	0	0	26	0	3
	PREPARAÇÕES FARMACEUTICAS	38107	0	0	0	0	0

Na base de dados Science Direct, após a busca com as palavras-chave fitomedicamentos, estabilidade de medicamentos e preparações farmacêuticas, foram encontrados 31 artigos, porém esses artigos não estavam relacionados com o tema proposto no presente estudo. Na base de dados LILACS, dos 1318 artigos encontrados, apenas 12 se relacionavam com o tema proposto. Na outra base de dados pesquisada, Scielo, foi encontrado apenas um artigo relacionado com o tema, sendo o mesmo excluído, pois já havia sido encontrado em outra base de dados. Por fim, a pesquisa no Pubmed, permitiu encontrar 41146 artigos, sendo selecionados 3 artigos que se relacionavam com o problema da pesquisa.

A maioria das publicações foi realizada entre os anos de 2009 e 2010, no idioma português e relatavam, entre outros aspectos, métodos e técnicas para produção e controle de fitomedicamentos. Os artigos demonstram a importância da realização de estudos prévios de estabilidade e do controle da qualidade dos fitomedicamentos como etapa fundamental na produção e delineamento dessas formas farmacêuticas.

É sabido que as grandes fontes de biodiversidade são as florestas tropicais, localizadas em países em desenvolvimento como o Brasil, que detém aproximadamente um terço da flora mundial. Porém, os países desenvolvidos como os Estados Unidos (EUA) e o Japão, são os que mais manufacturam e comercializam produtos naturais, dado seu maior investimento em Pesquisa e Desenvolvimento de fármacos. Nesse contexto, é esperado que novos produtos possam ser produzidos no Brasil, a partir de espécies nativas, por meio de compromissos institucionais (universidades e empresas), com a aplicação de recursos que garantam a atuação de especialistas das áreas de botânica, biologia, farmácia, medicina, química, dentre outros (KLEIN et al, 2009).

O delineamento de formas farmacêuticas semissólidas, principalmente os fitocosméticos, ganham destaque no Brasil, um dos grandes países produtores do ramo de cosméticos. Essa ampla produção pode ser relacionada com os fortes laços com empresas que

são fontes de produtos naturais para a preparação das formulações, bem como devido ao compromisso que as indústrias produtoras têm com a conservação de recursos naturais e promoção de práticas de desenvolvimento sustentável, o que demonstra que o bom relacionamento entre empresas e a garantia da matéria-prima, são importantes para o sucesso na produção de fitomedicamentos (SEILD, 2002).

A produção de fitomedicamentos passa necessariamente pela etapa de pesquisa e desenvolvimento (P&D) de medicamentos. Estudos convergem a idéia de que o sucesso da atividade de P&D depende em grande parte de seu planejamento e organização. Isso exige a definição de objetivos, orçamento adequado, liderança, eficácia, segurança, tamanho da equipe de pesquisa e facilidade de comunicação interna e externa. Além disso, todo processo envolvido na produção deve ser monitorado, incluindo controle do meio ambiente, controle da fabricação e controle final da produção. A falha nestes critérios, devido a precariedade de recursos humanos e/ou materiais pode ser um entrave no delineamento de formas farmacêuticas (CARDOSO et al, 2002; MARTINELLI et al, 2005).

As características reológicas são propriedades importantes a serem consideradas na fabricação, estocagem e aplicação de produtos de uso tópico. Estudos sobre reologia de formulações farmacêuticas de uso tópico têm se tornado cada vez mais freqüentes nas pesquisas realizadas pela comunidade científica, até mesmo porque hoje é notório que a estabilidade física de uma formulação é fundamental para o controle de qualidade, aceitação pelo consumidor e eficácia da mesma (CORREA, 2005).

Estudos realizados anteriormente, já demonstravam a importância da reologia do produto farmacêutico, afirmando que a determinação do comportamento reológico da formulação auxilia na avaliação da natureza físico-química do veículo, de tal forma que torna possível detectar sinais precoces de instabilidade física, possibilitando o controle de qualidade dos constituintes, formulações teste e produtos finais (CEFALI, 2009).

Os produtos cosméticos também podem ser submetidos a análise térmica que compreende um grupo de técnicas através da qual uma propriedade física de uma substância e ou de seus produtos de reação é medida em função da temperatura, enquanto a substância e submetida a propagação controlada de temperatura. Esta análise possibilita uma ampla faixa de aplicação para medidas de propriedades físicas, estudo de reações químicas, avaliação de estabilidade térmica, determinação da composição química dos materiais e desenvolvimento de metodologia analítica (GUILLEN *et al.*, 2006).

As técnicas termoanalíticas possuem grande importância no âmbito cosmético devido a grande variedade de aplicações e os métodos mais utilizados são Calorimetria exploratória diferencial (DSC), Termogravimetria (TG) e Termogravimetria derivada (DTG). A análise térmica pode ser utilizada tanto no controle da matéria-prima, quanto do produto acabado, possuindo potencial de emprego no desenvolvimento e na caracterização de novos produtos ( GUILLEN *et al.*, 2006; SILVA *et al.*, 2007).

As diferentes formulações fitocosméticas necessitam ainda de testes relacionados à sua estabilidade, como mostram diferentes estudos. A formulação de um gel proniosomal, com o objetivo de melhorar sua permeação transdérmica, trouxe resultados positivos, com melhora da permeação. Nesse estudo houve a necessidade de testes de estabilidade em curto prazo, que demonstraram a estabilidade química e física do produto. Estudos sobre o desenvolvimento de um gel a partir do extrato de *Cacalia hastata* L., também mostram resultados da estabilidade do fitocosmético, indicando que o produto é estável à temperatura ambiente, com aparência e viscosidade preservadas (THOMAS; VISWANAD, 2012; JAMBANINJ *et al.*, 2012).

Em estudo realizado com um creme desenvolvido a partir de *Allamanda cathartica* L. também foram realizados testes de estabilidade acelerada, com duração de 60 dias. As amostras foram submetidas a aquecimento em estufa, resfriamento em refrigeradores,

exposição à radiação luminosa e ao ambiente, com controle de temperatura, sendo posteriormente analisadas, apresentando um resultado positivo quanto à estabilidade do produto (CRESPPO, 2012; TERRA et al, 2009).

Diante dessas novas exigências com relação ao desenvolvimento e validação do método indicativo de estabilidade, as indústrias farmacêuticas e Centros de Pesquisa & Desenvolvimento necessitam realizar testes de estresse, com o objetivo de isolar, identificar e caracterizar os produtos de degradação obtidos por meio de condições adversas variáveis. Contudo, devido à peculiaridade de cada fármaco e medicamento, o delineamento do estudo pode se tornar uma das grandes dificuldades de sua realização, ao mesmo tempo em que se coloca como desafio necessário aos profissionais da área de desenvolvimento de produtos farmacêuticos (SILVA et al, 2009).

Ainda com relação aos estudos de estabilidade, a necessidade de melhores condições de acondicionamento e armazenamento de matéria-prima e de produto acabado nos estabelecimentos magistrais, condições de luminosidade e padronização de embalagens, são pontuados como dificuldades para a realização de testes de estabilidade mais eficazes (KATO et al, 2010).

## **CONCLUSÃO**

O desenvolvimento de fitomedicamentos, especialmente os fitocosméticos, é crescente no Brasil, porém ainda existem muitos entraves para produção e delineamento dessas formas farmacêuticas semissólidas. O estudo mostrou que faltam investimentos e cooperação na pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos, apesar da vasta biodiversidade brasileira. A integração entre empresa e universidade e centros de pesquisa ainda é uma dificuldade para produção e delineamento de formas farmacêuticas. Existe também escassez de recursos humanos e materiais, nos estudos de estabilidade dos fármacos, procedimento necessário para o delineamento dos mesmos.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, I.F; BAHIA, M.F. Reologia: interesse e aplicação na área cosmético-farmacêutica. **Cosmet. Troiletries**. v. 15, n. 3, p. 96-100, 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. 1<sup>a</sup> ed. Brasília, 2004.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 01 de 29 de julho de 2005. **Guia para realização de estudos de estabilidade**. *Diário Oficial da União*, 01 de agosto de 2005.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos**. 1<sup>a</sup> ed. Brasília, 2007.

CARDOSO, G. R; ESTRADA, M. T; PEREZ, M. D. Estrategia Metodológica para las etapas de investigación y desarrollo de um producto. **Rev Cub Farm**. v. 36, n. 3, p. 207-210, 2002.

CEFALI, L. C. **Desenvolvimento e atividade do fitocosmético contendo licopeno para o combate à aceleração do envelhecimento cutâneo**. 2009. 136 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2009.

CORREA, N. M; JÚNIOR, F.B.C; IGNÁCIO, R.F; LEONARDI, G.R. Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos. **Braz J Pharma Sci**. v.41, n.1, p. 73-78, 2005.

CRESPO, J.M.R.S. **Aplicação do extrato da Allamanda cathartica L. no desenvolvimento de formulação fitocosmética, para antissepsia das mãos de manipuladores de alimentos**. 2012. Visçosa. 65 f. Dissertação (Pós Graduação em Ciencia e Tecnologia de Alimentos)- Universidade Federal de Visçosa,2012.

CUNHA, A.R; SILVA, R.S; CHORILLI, M. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de formulações de xampu anticaspa acrescidas ou não de extratos aquosos de hipérico, funcho e gengibre. **Rev. Bras. Farm.** v. 90, n. 3, p. 190-195, 2009.

FENNER, R; BETTI, A.H; MENTZ, L.A; RATES, S.M.K. Plantas utilizadas na medicina popular brasileira com potencial atividade antifúngica. **Rev. Bras. Cien. Farm.** v. 42, n. 3, p. 369-394, 2006.

GUILLEN, J.S.Q; IASA, B; MATOS, J.R. Contribuição da análise térmica na avaliação do DMAE e seus sais correspondentes e do ácido ascórbico e derivados. **Associação Brasileira de Análise Térmica e Calorimetria (ABRATEC)**, 2006.

ISAAC, V.L.B. **Desenvolvimento, estabilidade e liberação in vitro de preparações lipofílicas**. 2009. São Paulo. 138 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas)-Universidade de São Paulo, 2009.

ISAAC, V.L.B; CEFALI, L.C; CHIARI, B.G; OLIVEIRA, C.C.L.G; SALGADO, H.R.N; CORREA, M. A. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. **Rev Cienc Farm Básica Apl.** v. 29, n. 1, p. 81-96, 2008.

JAMBANINJ,D.; SULAIMAN, S.A.S.; GILLANI, S.W; DAVAASUREN, T.S; ERDENETSEG. G.; DUNGERDOJ, D. Technological study of preparing gel from semi-solid extract of *Cacalia hastata* L. **J Adv Pharm Technol Res.** v. 3, n.1, p. 25-29, 2012.

KATO, F.P; SOUSA, M.S; GOMES, A.J.P.S. Verificação do prazo de validade de cremes contendo hidroquinona preparada magistralmente: evidências do processo de oxidação. **Rev Cienc Farm Básica Apl.** v. 31, n. 2, p. 199-203, 2010.

KLEIN, T.; LONGHINI, R.; BRUSHI, M.L; MELLO, J.C.P. Fitoterápicos: um mercado promissor. **Rev Cienc Farm Básica Apl.**v. 30, n. 3, p. 241-248, 2009.



LANGE, M.K.; HERBELÉ, G.; MILÃO, D. Avaliação da estabilidade e atividade antioxidante de uma emulsão base não iônica contendo resveratrol. **Braz J Pharm Sci.** v. 45, n. 1, p. 145-151, 2009.

MARTINELLI, H. K.; CASTELLANI, A.N.; GONÇALVES, J.E.; GONÇALVES, R.A.C. Avaliação do controle de qualidade realizado nas farmácias de manipulação e homeopática de Maringá, Estado do Paraná. **Acta Sci Health Sci.** v. 27, n.2, p. 137-143, 2005.

OLIVEIRA, L.A; MOREIRA, T.M.S; CEFALI, L. C; CHIARI, B.G; CORRÊA, M.C; ISAAC, V.L.B; SALGADO, H.R.N; PIETRO, R.C.L.R. Design of antiseptic formulations containing extract of *Plinia cauliflora*..**Braz J Pharma Sci.** v. 47, n.3, p. 525-533, 2011.

PEREIRA, N. P. **Estudo fitoquímico do óleo da semente de [Camomila recutita (L.) Rauscheter] Camomila, com avaliação de propriedades físico-químicas, biológicas e funcionais em emulsões.** 2008. 192 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas)- Universidade Federal do Paraná, 2008.

PRISTA, L.N; ALVES, A.C. **Tecnologia Farmacêutica.** 6 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003.786 p.

ROMAN, A. R, FRIEDLANDER, M.R. Revisão integrativa de pesquisa aplicada a enfermagem. **Cogitare Enferm.** v.3, n. 2, p. 109-112, 1998.

SEILD, P. R. Pharmaceuticals from natural products: current trends. **An Acad Bras Cienc.** v. 74, n. 1, p. 145-150, 2002.

SILVA, E.C; VELASCO, M.V.R; MATOS, J.R. Análise térmica aplicada a cosmetologia. **Rev. Bras. Cien. Farm.** v. 43, n. 3, p. 347-356, 2007.

SILVA, K.E.R; ALVES, L.D.S; SOARES, M.F.R.; PASSOS, R.C.S; FARIA, A.R; ROLIM NETO, P.J. Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para a indústria farmacêutica. **Rev Cienc Farm Básica Apl** .v. 30, n. 2, p. 129-135, 2009.

SOUSA, V. B; FERREIRA, J.R.N. Desenvolvimento e estudo de estabilidade de cremes e géis contendo sementes e extratos do bagaço da uva Isabel (*Vitis labrusca* L.). **Rev Cienc Farm Básica Apl**. v. 31, n, 3, p. 217-222, 2010.

TERRA, R.S.;MININ, M. M; CHORILLI, M. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade físico-química de formulação anticelulítica acrescida de lipossomas contendo sinefrina e cafeína. **Rev. Bras. Farm.**v. 90, n. 4, p. 303-308, 2009.

THOMAS, L.; VISWANAD, V. Formulation and optimization of clotrimazole- loaded proniosomal gel using  $3^2$  factorial design. **Sci Pharm**. v. 80, p. 731-748, 2012.

## CAPÍTULO 2

---

**Artigo II: Obtenção e caracterização de formulação farmacêutica semissólida obtida a partir de *Platonia insignis* Mart.**

**Obtenção e caracterização de formulação farmacêutica semissólida obtida a partir de**  
***Platonia insignis Mart.***

MENDES, M.C.S<sup>1,2</sup>, FREITAS, R.M<sup>1,2</sup>. COELHO, M.L<sup>1,3</sup>.

<sup>1</sup>Laboratório de Pesquisa em Neuroquímica Experimental- LAPNEX, Universidade Federal do Piauí- UFPI; <sup>2</sup>Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas- UFPI; <sup>3</sup> Doutorado em Biotecnologia-RENORBIO, UFPI.

**RESUMO**

A utilização de matéria-prima oriunda de vegetais em produtos para fins terapêuticos é prática comum. Estudos recentes realizados com a planta *Platonia insignis Mart*, permitiram isolar a partir do extrato hexânico de suas sementes, o composto 1,3-diestearil-2-oleil-glicerol, um triglicerídeo também denominado TG1. Esse composto foi utilizado como princípio ativo para o delineamento de uma formulação farmacêutica semissólida, na forma de um creme. O presente estudo tem como objetivo traçar as características físico-químicas da formulação contendo TG1 a partir dos seguintes parâmetros: características organolépticas, determinação do ph, densidade, resíduo seco, material volátil, determinação da espalhabilidade e da viscosidade; e teste de resistência à centrifugação. Os resultados apresentados podem sugerir uma estabilidade inicial da formulação. Os aspectos organolépticos evidenciaram a homogeneidade da formulação e os parâmetros de espalhabilidade e viscosidade apresentaram um comportamento esperado para formulações semissólidas. Os valores baixos de ph encontrados podem está relacionados à irritação dérmica cumulativa. Os parâmetros avaliados são importantes para o controle das características físicas e químicas das matérias primas e dos produtos utilizados e são necessários para o controle da qualidade dos cosméticos.

**Palavras-chave:** Ensaios físico-químicos. Formulações farmacêuticas semissólidas. *Platonia insignis Mart*.

## ABSTRACT

### **Obtention and characterization of semisolid pharmaceutical formulation obtained from *Platonia insignis* Mart**

The use the raw material derived from vegetable products for therapeutic purposes is a common practice. Recent studies on the plant *Platonia insignis* Mart allowed isolate from the hexane extract of the seeds, the compound 1,3-distearyl-2-oleoyl glycerol, a triglyceride also called TG1. This compound was used as an active principle for the design of a semisolid pharmaceutical formulation in the form of a cream. The present study aims to trace the physical and chemical characteristics of the formulation containing TG1 from the parameters: organoleptic characteristics, determination of pH, density, dry residue, volatile material, determination of spreadability and viscosity, and resistance to centrifugation. These results can suggest an initial stability of the formulation. Organoleptic aspects showed the homogeneity of the formulation and parameters of spreadability and viscosity showed an expected aspects for semisolids formulations. The low pH values found can is related to the cumulative irritation. The evaluated parameters are important for controlling the physical and chemical characteristics of the raw materials and products used and are necessary for the quality control of the cosmetics.

**Key-words:** Physico-chemical tests. Semisolids pharmaceutical formulations. *Platonia insignis* Mart.

## INTRODUÇÃO

No cenário mundial, inúmeras indústrias de produtos cosméticos buscam a inovação, fazendo uso de matérias-primas de origens diversificadas, principalmente oriundas de vegetais, representando uma alternativa de substituição de materiais sintéticos pelos naturais. Nesse contexto, o Brasil é destaque, dada sua rica flora, que possibilita um maior desenvolvimento na área dos fitocosméticos. (SOUSA; FERREIRA, 2010).

Fitocosmético pode ser definido como o cosmético que contém ativo natural, de origem vegetal, ou um extrato, ácido graxo, óleo essencial, cuja ação define a atividade farmacológica do produto. Um fitocosmético deve passar por todas as etapas de pesquisa como a proposição, a criação e o desenvolvimento, incluindo os testes de estabilidade, para assegurar a atividade durante toda sua vida útil (ISAAC et al, 2008).

De um modo geral, os fitocosméticos podem se apresentar em formas farmacêuticas semissólidas, que são formulações complexas, e que por vezes, se constituem de substâncias cuja estrutura também apresenta certo grau de complexidade. Frequentemente são compostas de duas fases (aquosa e oleosa), uma delas contínua- fase externa- e a outra dispersa- fase interna. Na maioria das vezes, as substâncias ativas encontram-se dissolvidas em uma das fases, embora ocasionalmente o fármaco não se apresente completamente solúvel no sistema, encontrando-se disperso em uma, ou em ambas as fases, dando origem assim a um sistema trifásico (PRISTA; ALVES, 2003).

Como representantes de preparações farmacêuticas semissólidas, podem ser citadas as emulsões. Estas possuem características de um sistema disperso, constituído por duas partes líquidas imiscíveis, no qual um dos líquidos está intimamente disperso (em gotículas maiores que 0,1  $\mu\text{m}$ ), no outro, com ajuda de um emulsionante, formando um sistema homogêneo. As emulsões podem ter consistências distintas, apresentando-se na forma de cremes ou géis (ALLEN JR., 2004; ANTUNES JR., 2002; FONSECA; PRISTA, 2000).

Os cremes podem ser definidos como preparações semissólidas, obtidas através de bases emulsivas do tipo A/O ou O/A, contendo um ou mais princípios ativos ou aditivos dissolvidos ou dispersos na base adequada (BRASIL, 2005). A incorporação dos extratos vegetais em bases para fins cosméticos é uma prática bastante difundida, sendo de fundamental importância à escolha adequada da base à qual os princípios ativos de uso tópico serão incorporados, garantindo, assim, a estabilidade e absorção dos princípios ativos e,

consequentemente, obtenção de seus efeitos farmacodinâmicos esperados. As formulações tópicas em forma de creme são bastante utilizadas popularmente, possuindo uma boa aceitação pelos consumidores por apresentarem características sensoriais agradáveis, além de possibilitarem uma boa permeação cutânea de ativos (BUHLER; FERREIRA, 2008).

Dessa forma, estudos recentes realizados com a planta *Platonia insignis* Mart, permitiram isolar a partir do extrato hexânico de suas sementes, o composto 1,3-diestearil-2-oleil-glicerol, um triglicérido também denominado TG1, que possui potencial cicatrizante. Esse composto foi utilizado como princípio ativo, nas concentrações de 5, 10 e 15%, para o delineamento de uma formulação farmacêutica semissólida, na forma de um creme (COSTA JÚNIOR, 2011).

Para a obtenção do sucesso terapêutico, a forma farmacêutica deve manter suas características físico-químicas ao longo do tempo de uso, requisito fundamental para apresentar-se estável, eficaz e segura. Desta forma, o presente estudo tem como objetivo traçar as características físico-químicas de uma formulação cremosa contendo TG1 a partir dos seguintes parâmetros: características organolépticas, determinação do pH, densidade, resíduo seco, material volátil, determinação da espalhabilidade e da viscosidade. O creme foi também submetido ao teste de resistência à centrifugação.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **Preparação da base creme e incorporação do ativo**

As emulsões desenvolvidas foram do tipo O/A, na forma farmacêutica de cremes, sendo escolhido um creme básico não-iônico, que possui aparência fina e é de fácil aderência à pele, permitindo veicular princípios cosméticos em geral (BRASIL, 2005).

Para o preparo do creme básico não iônico, os componentes da emulsão foram pesados separadamente em balança analítica e classificados em duas fases distintas: fase aquosa e fase oleosa, conforme Tabela 1. Em dois béqueres as fases oleosa e aquosa foram aquecidas a 80 e 85 °C, respectivamente. Em seguida a fase interna (oleosa) foi vertida sob a fase externa (aquosa) sob agitação, e o produto foi retirado do aquecimento. Após resfriar e com agitação moderada, foram adicionados os conservantes, na temperatura aproximada de 40 °C, até atingir a temperatura ambiente. A base foi então homogeneizada.

Para a incorporação do ativo TG1 à base creme, inicialmente foram pesados 2,5 g, 5 g e 7,5 g de TG1, a fim de que se adquirissem as formulações nas concentrações de 5, 10 e

15%, e fossem acondicionadas em potes plásticos de 50 g cada. O ativo foi incorporado à base vagarosamente, sob constante homogeneização, empregando-se o adjuvante propilenoglicol. Após formulação os produtos foram submetidos à avaliação de parâmetros físico-químicos descritos a seguir.

### **Avaliação das características organolépticas**

Os ensaios organolépticos são procedimentos utilizados para avaliar as características de um produto, detectáveis pelos órgãos dos sentidos. Nesse estudo foram avaliados os parâmetros de aspecto e cor, através da visualização da amostra de creme e odor, através do olfato (BRASIL, 2007).

### **Avaliação de parâmetros físico-químicos**

#### **Determinação do pH**

Para determinação do pH dos cremes, foi utilizado um pHgâmetro digital previamente calibrado com soluções tampão de acetato pH 4,0 e tampão fosfato pH 7,0. O pH foi verificado em triplicata para cada amostra correspondendo o resultado a média das três determinações.

#### **Determinação da densidade**

A densidade é a relação entre a massa e o volume. Existem várias formas de densidade. Nesse estudo foi utilizada a densidade relativa, que consiste na relação entre a densidade absoluta de uma substância e a densidade absoluta de outra substância estabelecida como padrão (BRASIL, 2007).

Utilizou-se uma proveta graduada. Inicialmente, pesou-se a mesma vazia e seu peso foi anotado (M<sub>0</sub>). A seguir, a proveta foi preenchida com água purificada (10 g) e seu peso foi tomado e anotado (M<sub>1</sub>). Posteriormente, a proveta foi preenchida com a amostra do creme (10 g), tendo seu peso verificado e anotado (M<sub>2</sub>). Foi utilizada a seguinte fórmula para o cálculo da densidade:

$$d = \frac{M_2 - M_0}{M_1 - M_0}$$

Onde: d= densidade



$M_0$ = massa da proveta vazia, em gramas

$M_1$ = massa da proveta com água purificada, em gramas

$M_2$ = massa da proveta com amostra de creme, em gramas.

### **Determinação do resíduo seco e material volátil**

Foi pesada analiticamente 2 g da amostra em cadinhos previamente dessecados, e submetida à secagem por 3 h em estufa aquecida a 105 C, até atingir peso constante. A diferença entre a massa da amostra, antes e depois da secagem, revela a massa dos componentes da formulação que volatilizam ou não naquelas condições. O material remanescente é denominado resíduo seco (BRASIL, 2007).

Cálculo de materiais voláteis:

$$MV = \frac{m_i - m_f}{m_i} \times 100$$

Onde: MV= materiais voláteis em porcentagem

$m_i$ = massa inicial da amostra em gramas

$m_f$ = massa final da amostra em gramas

Cálculo do resíduo seco:

$$RS = \frac{m_f}{m_i} \times 100$$

Onde: RS= resíduo seco em porcentagem

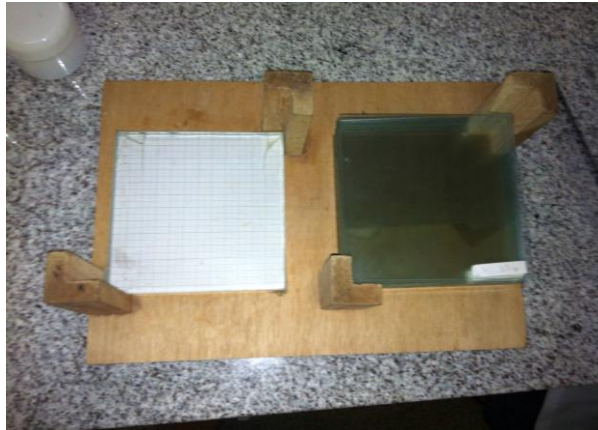
$m_i$ = massa inicial da amostra em gramas

$m_f$ = massa final da amostra em gramas

### **Determinação da espalhabilidade**

A determinação da espalhabilidade foi realizada de acordo com metodologia previamente descrita na literatura por Knorst (1991). No equipamento utilizado, uma placa molde circular, de vidro (diâmetro = 20 cm; espessura = 0,2 cm). Foi colocada sobre uma placa-suporte de vidro (20 cm x 20 cm) posicionado sobre uma escala milimetrada. A amostra de 0,5 g do creme foi introduzida na placa molde e a superfície foi nivelada com espátula. A placa molde foi cuidadosamente retirada e sobre a amostra foi colocada uma placa de vidro de peso conhecido. Após um minuto, foi realizada a leitura dos diâmetros atingidos pela amostra, em duas posições opostas, com auxílio da escala do papel milimetrado. Posteriormente, foi

calculado o diâmetro médio. Este procedimento foi repetido acrescentando-se sucessivamente outras placas, em intervalos de um minuto.



**Ilustração 1:** Aparato de espalhabilidade (Fonte: Arquivo pessoal)

Os resultados foram expressos em espalhabilidade ( $\text{mm}^2$ ) da amostra em função do peso aplicado (gramas), de acordo com a equação abaixo, sendo que os mesmos correspondem à média de três determinações (BRASIL, 2004). Utilizou-se para o teste 10 placas, as quais variavam o peso entre 79,89 g e 309,73 g e foram aplicadas de forma decrescente perfazendo um total de 1676,5 g quando todas se apresentavam sobrepostas. A metodologia foi citada por Borghetti e Knorst (2006).

$$E_i = \frac{d^2 \cdot \pi}{4}$$

Onde:  $E_i$  = espalhabilidade da amostra para um determinado peso  $i$  ( $\text{mm}^2$ );

$d$  = diâmetro médio (mm);

$\pi$  = 3,14.

### **Determinação da viscosidade**

As viscosidades aparentes e relativas foram determinadas com o auxílio de Viscosímetro Rotacional do tipo Brookfield da marca Rheology Internacional, usando o “spindle 3”, em quatro velocidades (6, 12, 30 e 60 rpm) o que permite medir eletronicamente a força de torção já convertida em viscosidade. Todas as análises foram realizadas em triplicata.

### **Resistência à centrifugação**

Em tubo de ensaio para centrífuga, cônico, graduado, de 10 g de capacidade, foram pesados, em balança analítica, cerca de 5 g da amostra de creme, que foram submetidas a rotações crescentes de 980, 1800 e 3000 rpm, em centrífuga, durante quinze minutos em cada rotação, à temperatura ambiente (ISAAC et al, 2008).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

As formulações obtidas consistem em emulsões O/A, na forma de creme, contendo na fase oleosa agentes emulsificantes não iônicos que proporcionam consistência à formulação. Portanto, uma das principais razões para o uso de tensoativos não-iônicos em produtos para a pele é sua bem documentada segurança, em especial sua excelente tolerância pela pele e pelos olhos. À frente dos agentes emulsivos iônicos, os não-iônicos (que não formam íons em meio aquoso) apresentam vantagens essenciais que justificam seu crescente uso em dermoformulações. Tem reação neutra, são pouco influenciáveis por eletrólitos e se apresentam bastante inertes frente a diferentes reações químicas. Possuem atividade indiferente á variações de temperatura (VOIGT, 1982).

A composição do creme base não-iônico, ao qual foi incorporado o ativo TG1, nas diferentes concentrações está representada na Tabela 1.

**Tabela 1** – Composição percentual do creme base não-iônico.

Fases	Componentes	Função farmacotécnica	Concentração (%)
Oleosa	Álcool cetoestearílico/ Alcool cetoestearílico etoxilado	Doador De Consistência	9
	Alcool cetoestearílico	Agente Emulsificante	4
	Palmitato de isopropila	Veículo Oleoginoso, Emoliente	3
Aquosa	Propilenoglicol	Umectante	4
	metilparabeno	Conservante	0,18
	Propilparabeno	Conservante	0,02
	água destilada qsp	Veículo	100 mL

Conforme mostra a Tabela 1, a composição da base não-iônica tem excipientes farmacêuticos recomendados pelos órgãos regulamentadores, como a Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil.

A fase oleosa da base não-iônica está constituída por álcool cetoestearílico e palmitato de isopropila. Esses compostos são comumente utilizado em formulações cosméticas e tópicas

como agentes emolientes, que aumentam a viscosidade e agem como emulsificantes tanto em emulsões O/A como A/O. O palmitato de isopropila é geralmente atóxico e não irritante. Na fase aquosa, têm-se os conservantes metilparabeno e propilparabeno, que possuem eficácia antimicrobiana. O propilenoglicol é uma substância viscosa, comumente utilizada como umectante, solvente e agente estabilizante e emulsificante, em formulações cosméticas (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

### **Avaliação das características organolépticas**

As amostras do creme contendo TG1 nas concentrações de 5, 10 e 15% foram analisadas após sua obtenção, possuindo um aspecto normal, sem alterações e as características organolépticas, estão descritas na Tabela 2.

O aspecto pode ser descrito como granulado, pó seco, pó úmido, cristalino, pasta, gel, fluido, viscoso, volátil, homogêneo, heterogêneo, transparente, opaco e leitoso. O aspecto de um fitocosmético, em relação à homogeneidade e coloração do produto, é importante do ponto de vista comercial, uma vez que pode influenciar a compra, por parte do consumidor, que não se sente atraído pela aparência do produto (ISAAC et al, 2008). Dessa forma, conforme mostra a Tabela 2, a formulação proposta teve aspecto homogêneo, não apresentando separação de fases visível.

**Tabela 2** - Descrição das características organolépticas do creme contendo TG1 nas concentrações 5, 10 e 15%.

<b>Parâmetros Organolépticos</b>	<b>Descrição</b>
<b>Aspecto</b>	Homogêneo
<b>Cor</b>	Branco a amarelado
<b>Odor</b>	Característico a cremes do tipo não iônico

### **Avaliação de parâmetros físico-químicos**

Os ensaios de pH, densidade, resíduo seco e o material volátil tiveram seus resultados descritos a partir do cálculo da média da triplicata, conforme exposto na Tabela 3.

**Tabela 3** – Descrição dos parâmetros físico-químicos do creme contendo TG1 nas concentrações 5, 10 e 15%.

Ensaio	Resultados		
	Creme 5%	Creme 10%	Creme 15%
pH	3,68	3,21	3,57
Densidade	1,048 g/mL	1,141 g/ ml	1,25 g/ ml
Resíduo seco	18,7%	17,6%	17,4%
Material volátil	81,30%	82,40%	82,60%

Variações grandes de pH são um indicativo de instabilidade da formulação considerando que ele é um parâmetro químico e pode indicar falta de estabilidade entre os ingredientes das formulações, comprometimento da eficácia e segurança do produto (BRASIL, 2004). A pele humana é susceptível às variações de pH, sendo de extrema importância a sua determinação em formulações cosméticas ou dermatológicas visto que alterações na composição destas formulações podem desencadear processos alérgicos ou inflamatórios podendo provocar descamação, vermelhidão, inchaço, perda da elasticidade, ressecamento, dentre outros. O pH da pele apresenta-se levemente ácido podendo variar entre 4,6 a 5,8 (LEONARDI et al, 2002; GONÇALVES; CAMPOS, 2009).

O pH das formulações nas concentrações de 5, 10 e 15% foi de 3,68; 3,21 e 3,54 respectivamente, valores que podem ser considerados baixos, se comparados com o pH da pele humana. Valores baixos de pH podem estar relacionados ao aparecimento de irritação dérmica cumulativa, e ser devido à degradação de qualquer componente do fitocosmético. (LEONARDI, 2002)

A densidade das formulações nas diferentes concentrações empregadas, não apresentou grandes variações, o que pode sugerir que alterações nas concentrações do princípio ativo, não afetam a densidade do fitocosmético estudado. No caso de líquidos ou semi-sólidos este parâmetro pode indicar a incorporação de ar ou a perda de ingredientes voláteis (BRASIL, 2004).

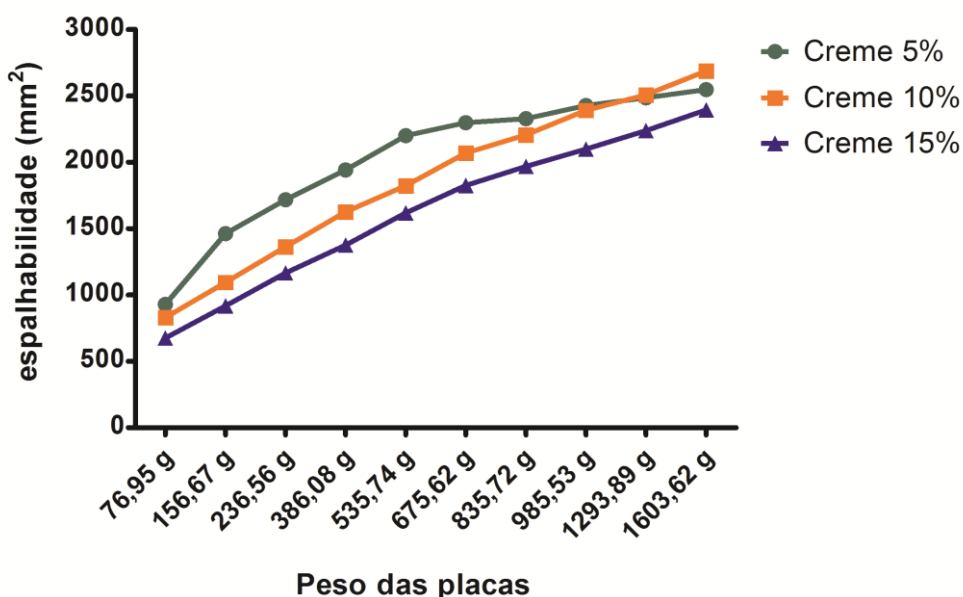
### **Determinação da espalhabilidade**

A espalhabilidade serve para avaliar alterações nas características reológicas da formulação durante o estudo. Em especial, nas formas farmacêuticas semissólidas, este parâmetro é importante para acompanhar as modificações na capacidade que a formulação

tem de se espalhar ou abranger determinada área, o que pode facilitar ou dificultar a sua aplicação (BUGNOTTO et al., 2006).

Os resultados encontrados denotam um comportamento semelhante de espalhabilidade para as amostras do creme contendo TG1 nas concentrações 5, 10 e 15% (**Ilustração 2**), visto que as mesmas não foram submetidas a algum tipo de estresse. Alterações em relação ao grau de espalhabilidade, podem ocorrer pela perda de água ou por variações de temperatura a que são submetidas as formulações (FRIEDRICH et al., 2007).

**Ilustração 2** – Representação comparativa da espalhabilidade do creme contendo TG1 nas concentrações de 5, 10 e 15%.



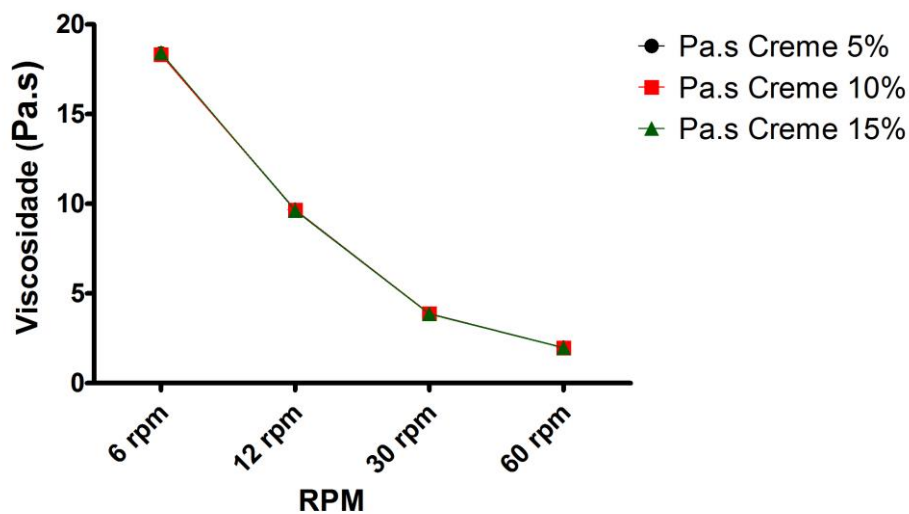
### Determinação da viscosidade

Viscosidade é a resistência que o produto oferece a deformação ou ao fluxo. A viscosidade depende das características físico-químicas e das condições de temperatura do material. Pode ser determinada por viscosímetro rotativo que consiste, basicamente, na medição do torque requerido para rodar um fuso imerso em um fluido (BRASIL, 2007).

A **Ilustração 3** demonstra ausência de grandes alterações na viscosidade do creme contendo TG1, nas concentrações estudadas. Pode ser observada uma diminuição da viscosidade, frente ao aumento da tensão de cisalhamento. Este tipo de comportamento é desejado em formulações farmacêuticas semissólidas. É necessário ter uma viscosidade aparente elevada a baixas tensões de cisalhamento para impedir a mobilidade da fase dispersa,

sendo importante que apresentem fluxo livre quando agitados, apresentando baixa viscosidade frente a altas tensões de cisalhamento, sendo essas alterações reversíveis após certo tempo de repouso, retardando a coalescência ou a cremação (AULTON, 2005).

**Ilustração 3** - Gráfico comparativo da viscosidade do creme contendo TG1 nas concentrações de 5, 10 e 15%.



### Resistência a centrifugação

A força da gravidade atua sobre os produtos fazendo com que as partículas se movam no seu interior. A centrifugação promove estresse na amostra, simulando aumento na força da gravidade, aumentando a mobilidade das partículas e antecipando possíveis sinais de instabilidade, como precipitação, separação de fases, formação de sedimento compacto e coalescência (BRASIL, 2005).

Após serem submetidas a centrifugação, as amostras de creme contendo TG1 nas concentrações estudadas, não apresentaram separação de fases, conforme mostra a Ilustração 4. As formulações foram consideradas estáveis do ponto de vista físico-químico, o que indica que o produto pode ser submetido, sem necessidade de reformulação, aos testes de estabilidade preliminar e acelerada (ISAAC et al., 2008).



**Ilustração 4** - Formulações de creme contendo TG1 nas concentrações de 5, 10 e 15%, submetidas à centrifugação.

## CONCLUSÃO

A formulação fitocosmética proposta é uma emulsão do tipo O/A e teve suas características organolépticas e físico-químicas definidas preliminarmente. Esse estudo pode sugerir uma estabilidade inicial da formulação, que não apresentou separação de fases no teste de centrifugação, nas concentrações estudadas,

Os aspectos organolépticos evidenciaram a homogeneidade da formulação e os parâmetros de espalhabilidade e viscosidade apresentaram um comportamento esperado para formulações semissólidas. Os valores baixos de ph encontrados podem está relacionados à irritação dérmica cumulativa. Os parâmetros avaliados nesse estudo são importantes para o controle das características físicas e químicas das matérias primas utilizadas e dos produtos e são necessários para o controle da qualidade dos cosméticos, e posterior realização de testes de estabilidade da formulação proposta.



**REFERENCIAS**

ALEN JR, L.V. Manipulando emulsões. **International Journal of Pharmacheutical Compounding**. v. 6, n.3, p. 33-55, 2004.

ANTUNES JR, D. **Farmácia de manipulação-noções básicas**. 1ªed. São Paulo: Tecnopress, 2002, p. 63-80.

AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2 .ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

BORGHETTI, G.S.; KNORST, M.T. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de loções O/A contendo filtro solares. **Rev Bras Ciênc Farm**. v.42, n.4, p.531-537, 2006.

BRASIL. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**/Agência Nacional de Vigilância Sanitária- ANVISA. 1ª ed. Brasília: ANVISA, 2004.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário Nacional**. Brasília:ANVISA, 2005.

BRASIL. **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos**/ Agência Nacional de Vigilância Sanitária- ANVISA. 1ª ed. Brasília : ANVISA, 2007.

BUGNOTTO, C; SOARES, G; LAPORTA, LV.; ALVES, M.P; SCHIMDT, C.A; LIMBERGER, J.B. Estudo de Estabilidade de Formulações Tópico contendo Própolis. **Disc. Scientia**. Série: Ciências da Saúde, Santa Maria, v. 7, n. 1, p. 1-12, 2006.

BUHLER, F.V.; FERREIRA, J.R.N. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de formulações contendo extratos de *Ilex paraguariensis* St. Hil. a 5 e 10%. **Rev Perspect**. v. 32, p. 47-55, 2008.

COSTA JÚNIOR, J.S. **Análise fitoquímica, farmacológica e toxicológica das sementes de *Platonia insignis* Mart. (Bacuri)**. 2011. 217f. Tese (Doutorado em Genética e Toxicologia Aplicada) - Universidade Luterana do Brasil, Canoas, 2011.

FRIEDRICH, M.; PRIMO, F. P.; FUNCK, J.A.B.; LAPORTA, L.V.; ALVES, M.P.; BITTENCOURT, C.F.; ESCARRONE, A.L.V. Avaliação da Estabilidade Físico-Química de Creme Não Iônico Inscrito no Formulário Nacional. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 4, p. 558-62, 2007.

FONSECA, A.; PRISTA, L.N. **Manual de terapêutica dermatológica e cosmetologia**. 1ª ed. São Paulo: Roca, p. 1-51, 2000.

GONÇALVES, G.M.S.; CAMPOS, P.M.B.G.M. Aplicação de métodos de biofísica no estudo de eficácia de produtos dermocosméticos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 1, p.1-10, 2009.

ISAAC, V.LB.; CEFALI, L.C; CHIARI, B.G; OLIVEIRA, C.C.L.G; SALGADO, H.R.N; CORREA, M.A. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. **Rev Cienc Farm Básica Apl**, v. 29, n. 1, p. 81-96, 2008.

KNORST, M. T. **Desenvolvimento tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato concentrado de *Achyrocline satureioides*. Lam. DC. Compositae (Marcela)** Porto Alegre, 1991. 228 f. (Dissertação de Mestrado)- Faculdade de Farmácia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1991.

LEONARDI, G. R.; GASPAR, L. R.; CAMPOS, P. M. B. G. M. Estudo da variação do pH da pele humana exposta à formulação cosmética acrescida ou não das vitaminas A, E ou ceramida, por metodologia não invasiva. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 77, n. 5, 2002.

PRISTA, L.N; ALVES, A.C. **Tecnologia Farmacêutica**. 6 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003.786 p.

ROWE, R.C; SHESKEY, P.J; QUINN, M.E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6 e. Washington: Pharmaceutical Press, 2009.

SOUSA, V.B.; FERREIRA, J.R.N. Desenvolvimento e estudo de estabilidade de cremes e géis contendo sementes e extratos do bagaço da uva Isabel (*Vitis labrusca* L.). **Rev Cienc Farm Básica Apl**, v. 31, n. 3, p. 217-222, 2010.

VOIGT, R. **Tratado de Tecnologia Farmacêutica**. 3ª Ed. Espanha: Acribia Zaragoza, 1982.

## CAPÍTULO 3

---

**Artigo III: Avaliação da atividade cicatrizante de uma  
formulação farmacêutica semissólida obtida a partir de  
*Platonia insignis* Mart. em ratos Wistar**  
( Artigo submetido à revista Journal of Biomedicine and  
Biotechnology)

**Avaliação da atividade cicatrizante de uma formulação farmacêutica semissólida obtida a partir de *Platonia insignis* Mart em ratos *Wistar***

MENDES, M.C.S<sup>1</sup>; LACERDA, J.S<sup>2</sup>; SILVA, M.L.G<sup>3</sup>; TOMÉ, A.R.<sup>4</sup>; FREITAS, R.M<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Pesquisa em Neuroquímica Experimental- LAPNEX do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas-UFPI; <sup>2</sup>Bolsista de Iniciação Científica- PIBIC-UFPI;

<sup>3</sup>Doutoranda do Programa de Pós-graduação em em Biotecnologia- RENORBIO-UFPI;

<sup>4</sup>Professora Adjunta da Universidade Estadual do Ceará; <sup>5</sup>Professor Adjunto da Universidade Federal do Piauí.

## **RESUMO**

O uso de produtos naturais para tratamentos dermatológicos é crescente e pode ser destacado os de ação tópica incorporados nas formas farmacêuticas, uma vez que eles permitem o restabelecimento da integridade da pele após possíveis agressões. Nesse contexto, a planta *Platonia insignis* Mart. é bastante utilizada no tratamento de diversas dermatoses e como remédio cicatrizante de ferimentos pela medicina popular. Portanto, o objetivo desse estudo foi avaliar a atividade cicatrizante de um creme formulado contendo o triglicerídeo isolado de *P. insignis* Mart. denominado 1,3-diestearil-2-oleil-glicerol (TG1), em lesões cutâneas de ratos *Wistar*, através da análise macroscópica e histológica das feridas dos ratos. Os animais foram distribuídos aleatoriamente em 5 grupos, conforme o tratamento a ser realizado, sendo que o controle negativo recebeu soro fisiológico, o controle positivo recebeu colagenase e os demais grupos receberam o creme contendo TG1 nas concentrações de 5, 10 e 15%. Os resultados mostraram eficácia na cicatrização de feridas com redução do diâmetro das mesmas, quando comparadas com o controle negativo; já no 7º dia de tratamento com colagenase e o creme nas 3 concentrações, as feridas apresentavam diâmetros em torno de 0,1 e 0,2 mm. A análise histológica mostrou os fenômenos inflamatórios e proliferativos da cicatrização nas feridas dos ratos. Pode-se concluir que o creme contendo TG1 nas concentrações utilizadas, tem uma possível atividade cicatrizante. Dessa forma, pode ser sugerido o desenvolvimento posterior de fitomedicamentos para tratamento de feridas na população.

**Palavras-chave:** *Platonia insignis*, cicatrização, lesões cutâneas.

## ABSTRACT

The use of natural products for skin treatments is increasing and can be highlighted those of topical action incorporated into the pharmaceutical forms, since they allow restoring the skin integrity after possible attacks. In this context, the plant *Platonia insignis* Mart. is widely used to treatment of various skin diseases and as wound healing medicine for folk medicine. Therefore, the aim of this study was to evaluate the wound healing activity of a cream formulated containing triglyceride isolated from *P. insignis* Mart. called 1,3-distearyl-2-oleoyl-glycerol ( TG1 ) in skin lesions in Wistar rats by macroscopic and histological analysis of the wounds in rats. The animals were randomly divided into 5 groups according to the treatment to be performed, and the negative control received saline solution, the positive control received collagenase and the other groups received the cream containing TG1 at concentrations of 5, 10 and 15%. The results showed effectiveness in the healing of wounds with their reduced diameter compared to the negative control, whereas on the 7th day of treatment with collagenase and cream in three concentrations, the wounds had diameters around 0.1 to 0.2 mm. Histological analysis showed the inflammatory and proliferative phenomena of healing the wounds of rats. It can be concluded that the cream containing the TG1 in the concentrations used has a possible healing activity. Thus, it can be suggested further development of phytomedicines for wound care in population.

**Keywords:** *Platonia insignis*, healing skin lesions.

## INTRODUÇÃO

O processo de cicatrização envolve a migração de células inflamatórias, a síntese de tecido de granulação, a deposição de colágeno e de proteoglicanos e a maturação da cicatriz, estando associada à intensa remodelação. A busca crescente de tratamentos utilizando plantas medicinais, devido a busca por hábitos de vida mais saudáveis, têm levado a medicina complementar a ser cada vez mais utilizada como alternativa para o tratamento das feridas. (MENDOÇA, 2006; ROCHA JUNIOR et al, 2006; SANTOS et al, 2006).

Nesse contexto pode ser citado o uso da planta *Platonia insignis* Mart, bastante utilizada no tratamento de diversas dermatoses e como remédio cicatrizante de ferimentos pela medicina popular. Essa espécie é conhecida popularmente como bacurizeiro, pertence à família Clusiaceae e é encontrada na região Nordeste, principalmente nos estados do Piauí e Maranhão. Suas sementes são aproveitadas na fabricação de óleo ou “banha de bacuri”. Estudos recentes mostraram eficácia do óleo das sementes de *P. insignis* Mart. na aceleração do processo de cicatrização em feridas cutâneas de ratos ( BAGGETT *et al.*, 2005; SOUZA *et al.*, 2000; MOURA *et al.*, 2007; COSTA JUNIOR, 2011).

Diante do crescente uso de produtos naturais para tratamentos dermatológicos, podem ser destacados os de ação tópica incorporados nas formas farmacêuticas, pois eles permitem o restabelecimento da integridade da pele após possíveis agressões (DÁRIO, 2008). Dessa forma, o delineamento de formulações farmacêuticas semissólidas, utilizando como princípio ativo, um produto natural e típico da região, pode possibilitar tratamentos alternativos para a população, além de contribuir para a valorização da flora regional, ressaltando seu potencial econômico e biológico.

Diante disso, estudos recentes mostram que a partir do extrato hexânico das sementes de bacuri houve o isolamento de um triglicerídeo denominado 1,3-diestearil-2-oleil-glicerol - TG1 (COSTA JUNIOR, 2011). Dado as propriedades biológicas dos triglicerídeos isolados de *P. insignis* Mart., notadamente a atividade cicatrizante, buscou-se delinear uma forma farmacêutica semissólida a partir do TG1, para posteriores estudos farmacológicos. O capítulo 2 da presente dissertação trata do delineamento e caracterização físico-química do creme contendo TG1, que mostrou características organolépticas e químicas compatíveis com cremes do tipo não iônico. Após a caracterização, buscou-se também testar possíveis atividades farmacológicas do creme contendo TG1 em diferentes concentrações.

Portanto, o objetivo desse estudo foi avaliar a atividade cicatrizante do creme formulado contendo TG1, em lesões cutâneas de ratos *Wistar*, através da análise macroscópica e histológica das feridas dos ratos.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Preparação do creme

As emulsões desenvolvidas foram do tipo O/A, na forma farmacêutica de cremes, sendo escolhido um creme base não iônico, o qual permite veicular princípios cosméticos em geral (BRASIL, 2005).

Para o preparo do creme básico não iônico, os componentes da emulsão foram pesados separadamente em balança analítica e classificados em duas fases distintas: fase aquosa e fase oleosa. Em dois béqueres as fases oleosa e aquosa foram aquecidas a 80 e 85 °C, respectivamente. Em seguida a fase interna (oleosa) foi vertida sob a fase externa (aquosa) sob agitação, e o produto foi retirado do aquecimento. Após resfriar e com agitação moderada, foram adicionados os conservantes, na temperatura aproximada de 40 °C, até atingir a temperatura ambiente. A base foi então homogeneizada.

Para a incorporação do ativo TG1 à base creme, inicialmente foram pesados 2,5 g, 5 g e 7,5 g de TG1, a fim de que se adquirissem as formulações nas concentrações de 5, 10 e 15%. O ativo foi incorporado à base vagarosamente, sob constante homogeneização, empregando-se o adjuvante propilenoglicol.

### Animais

Foram utilizados 50 ratos *Wistar* machos e fêmeas de idade adulta e peso corpóreo médio de 250 g  $\pm$  50 g. Os animais foram mantidos em gaiolas de polipropileno apropriadas contendo maravalha esterilizada, ração e água *ad libitum*, em temperatura controlada 25  $\pm$  1 °C, sendo a luminosidade, intensidade de ruído e umidade as do ambiente geral. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação com Animal da Universidade Federal do Piauí (078/2012).

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em 5 grupos, conforme o tratamento a ser realizado, totalizando 10 ratos por grupo (**Tabela 1**).

**Tabela 1** - Distribuição dos grupos experimentais para avaliação cicatricial em feridas cutâneas de ratos.



<b>Grupos com ferimento (n=10)</b>	<b>Tratamentos</b>
<b>A- controle negativo</b>	Soro Fisiológico
<b>B- controle positivo</b>	Colagenase
<b>C- creme com TG1 na concentração 5%</b>	TG1 1
<b>D- creme com TG1 na concentração 10%</b>	TG1 2
<b>E- creme com TG1 na concentração 15%</b>	TG1 3

### **Procedimento de obtenção dos ferimentos**

Após anestesia intraperitoneal nos ratos com pentobarbital sódico na dose de 40 mg/100g, foi realizada a epilação e tricotomia da região dorsal através da remoção circular da pele de 4 mm de diâmetro com o auxílio de um punch (instrumento dotado de uma superfície circular cortante) até expor a fáscia muscular dorsal . Ao final do procedimento os animais foram recolocados nas suas respectivas gaiolas, e tratados com as amostras (Tabela 1), sendo observados diariamente durante o 7º, 14º e 21º dias.

### **Tratamento das feridas**

Os ferimentos foram tratados e avaliados, sendo protegidos com bandagem, composta de compressa de gaze (primeira camada) e atadura de crepe (2ª camada). O tratamento de cada grupo foi administrado por via tópica, na região lesionada, com os produtos designados para cada grupo, sendo as feridas limpas com soro fisiológico 0,9% a cada nova aplicação dos produtos em análise (SANTOS et al., 2002; RAHAL et al., 2001). Além disso, a fim de que não houvesse interferência nos ferimentos quanto a possível contaminação cruzada, foi realizada diariamente a esterilização por autoclave da maravalha. Este procedimento auxiliou na assepsia e diminuição de atrito do animal nas gaiolas que os animais estiverem presentes.

### **Avaliação macroscópica da lesão cutânea em ratos**

Os animais tratados com os princípios ativos em análise foram acompanhados diariamente através da observação do reparo da lesão, referindo-se às alterações quanto à presença ou não de edema, exsudado e crosta, e coloração da ferida. Foi realizado o registro

fotográfico digital da ferida de todos os animais dos grupos experimentais durante os tratamentos. Além disso, as lesões foram medidas com auxílio de um paquímetro analógico nos dias 7, 14 e 21 de tratamento.



**Ilustração 1-** Medida das lesões com paquímetro analógico (Fonte: Arquivo Pessoal).

### **Avaliação histológica da lesão cutânea em ratos**

Um fragmento retangular com 0,5 cm x 2,0 cm, da pele do dorso, foi dessecado de cada animal, sendo que cada segmento continha área central lesada e área periférica da pele não-lesada para servir como controle, nos dias 7, 14 e 21 dias de tratamento (HERRMANN; WOODWARD; PULASKI et al., 1964). Todas as amostras das lesões cutâneas obtidas foram fixadas em solução de formalina e encaminhadas para análise histológica na Universidade Estadual do Ceará (UECE). A leitura foi realizada em microscópio óptico, à magnitude de 100 vezes, visando observar o processo inflamatório e cicatricial através dos parâmetros de presença de tecido de granulação, proliferação vascular, inflamação aguda e crônica, presença de colágeno e reepitalização.

### **Análise Estatística**

Os dados foram analisados em *software* GraphPad Prism Version 5.0, e expressos os efeitos cicatriciais no início, 7º, 14º e 21º dias nos grupos em tratamento através da significância das diferenças entre as médias por teste de variância (ANOVA) com  $p \leq 0,05$ .

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

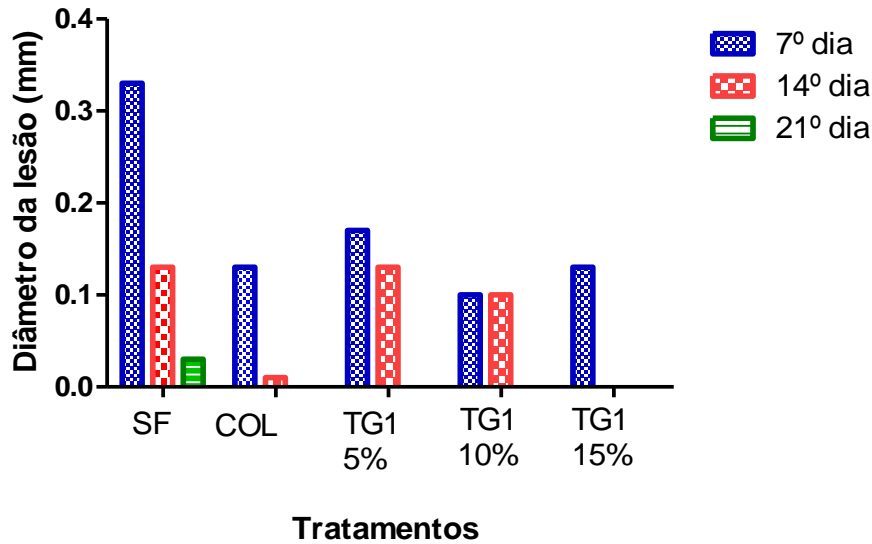
## **Avaliação macroscópica da lesão cutânea em ratos**

A avaliação da atividade que o princípio ativo incorporado à base, em formulação farmacêutica semissólida terá no processo de cicatrização de lesões cutâneas em ratos, é de fundamental importância, uma vez que possibilitará a verificação da viabilidade da formulação proposta para posterior uso em outros modelos farmacológicos durante os ensaios pré-clínica.

Rotineiramente o rato pode ser utilizado como modelo experimental do estudo da cicatrização e teste de drogas na pele (MARCHINI, 1994; MASINE; CALAMO, 1986). Neste estudo foi escolhido o *Wistar* por ser de pequeno porte, de fácil aquisição e padronização no que diz respeito à idade, peso, sexo, alojamento, alimentação, cuidados de limpeza e manipulação experimental. Ele ainda apresenta ainda, boa resistência à manipulação e agressão cirúrgica, bem como às infecções (SANTOS et al, 2006).

A análise macroscópica das lesões dos ratos tratados com soro fisiológico (controle negativo), colagenase (controle positivo) e o creme nas três concentrações utilizadas, permitiu perceber uma evolução da reparação tecidual. Os grupos tratados com colagenase e o creme na concentração de 5% não demonstraram edema ou hemorragia na lesão. Já os grupos tratados com soro fisiológico e o creme nas concentrações de 10 e 15%, apresentaram edema e presença de secreção purulenta, no 7º dia de tratamento. Após a administração durante a primeira semana, houve formação de crosta de coloração marrom, na maioria dos grupos. Não foi evidenciada a presença de tecido de granulação visível, durante o período de avaliação do trabalho.

**Ilustração 2-** Diâmetro das lesões cutâneas nos animais no 7º, 14º e 21º dia de tratamentos com creme contendo TG1.



Os grupos que receberam colagenase e o creme nas três concentrações apresentaram feridas com diâmetro em torno de 0,1 e 0,2 mm, enquanto no grupo que recebeu soro fisiológico, as lesões estavam com diâmetro em torno de 0,3 mm, conforme mostra a Ilustração 1. Dessa forma, pode ser percebido que no 7º dia de tratamento com colagenase (controle positivo) e o creme nas concentrações de 5, 10 e 15%, as feridas apresentaram um diâmetro menor, se comparadas com o grupo tratado com soro fisiológico. Na ilustração também pode ser percebido que o aumento da concentração do creme, acelera o processo de cicatrização, dado a diminuição do diâmetro das feridas se comparado às três concentrações, o que comprova a eficácia do creme na atividade cicatrizante. O creme na concentração de 15%, já mostra a ausência de ferida no 14º dia de tratamento, resultado semelhante ao obtido com o controle positivo.

**Ilustração 3-** Análise macroscópica das lesões cutâneas dos animais após 1, 7, 14 e 21 dias de tratamento diário.

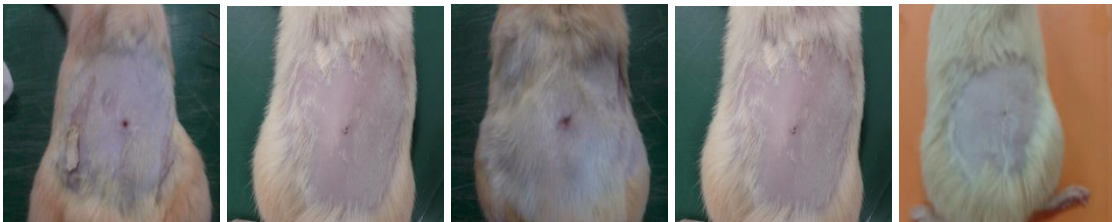
1 dia



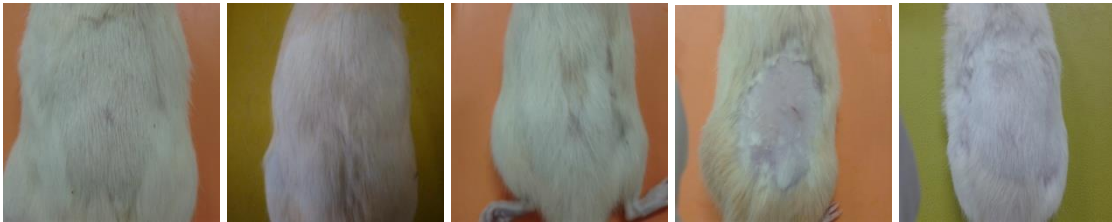
7 dia



14 dia



21 dia

**A****B****C****D****E**

**Legenda:** **A:** Tratamento com colagenase; **B:** Tratamento com soro fisiológico; **C:** Tratamento com creme contendo TG1 5%; **D:** Tratamento com creme contendo TG1 10%; **E:** Tratamento com creme contendo TG1 15%.

### **Avaliação histológica da lesão cutânea em ratos**

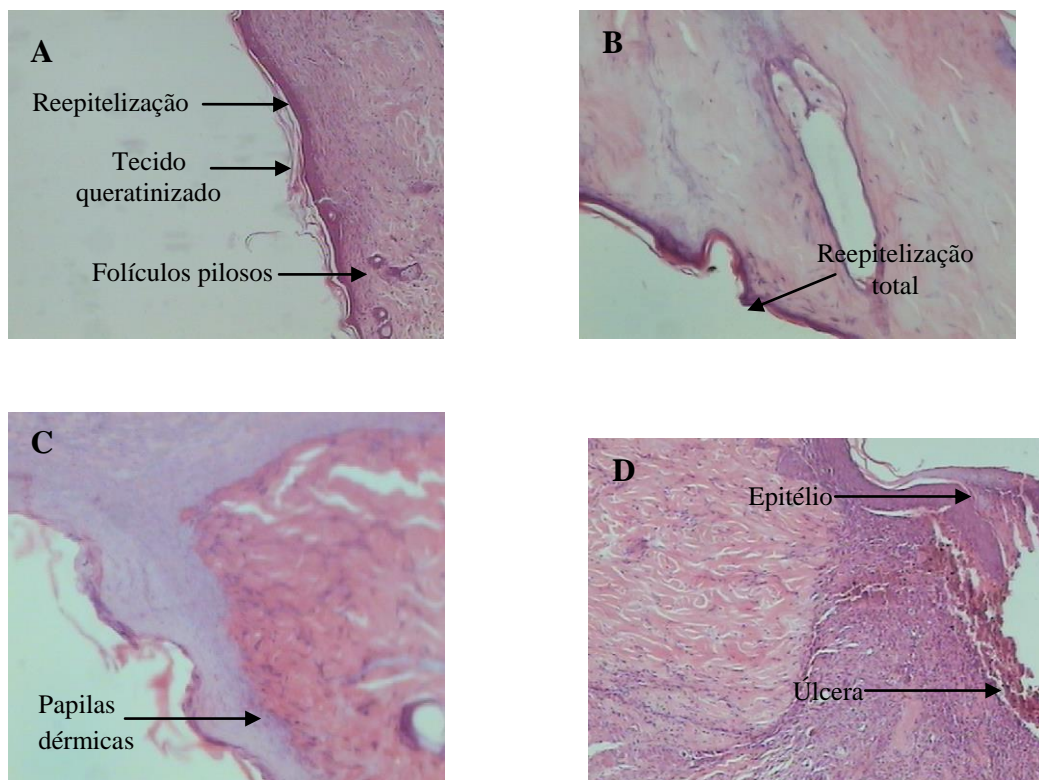
A monitorização dos atributos histológicos, a identificação dos elementos celulares e do teor de produção de colágeno são parâmetros usualmente utilizados para estudos de cicatrização de feridas (RAWAT et al, 2012). Dessa forma, a análise histológica dos grupos tratados com o creme de TG1, permitiu perceber efetiva cicatrização das lesões cutâneas em ratos.

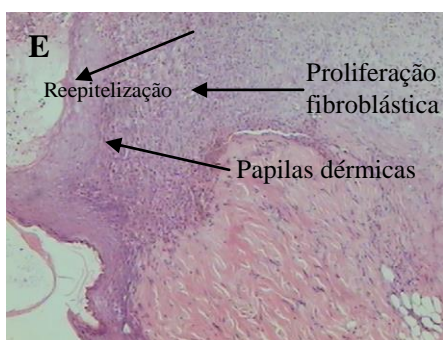
Vale ressaltar que a resposta à lesão tecidual, seja ela cirúrgica ou traumática, é composta por 3 fases: fase inflamatória, fase proliferativa e fase de remodelação, objetivando a reparação tecidual definitiva. A fase inflamatória pode levar de 24 a 48 horas e consiste em

mecanismos hemostáticos; as fases seguintes relacionam-se à produção de colágeno e remodelamento dos tecidos (LI; CHEN; KIRSENER, 2007; GUO; DI PIETRO, 2010).

Sendo assim, no 7º dia de tratamento das feridas com creme contendo TG1, já é possível perceber um princípio de reepitelização, com intensa proliferação de fibroblastos, nas concentrações utilizadas. Estudo realizado com diferentes extratos das folhas de *Martynia annua* Linn, demonstrou a cicatrização das feridas em ratos, evidenciando na análise histológica a proliferação de fibroblastos, maturação do colágeno e epitelização, corroborando com os resultados desse estudo (LODHI; SINGHAI, 2011). Estes resultados corroboram com a análise do diâmetro cicatricial que revela uma progressão na redução da lesão já no 7º dia de tratamento, quando comparados com o controle negativo.

**Ilustração 4.** Análise histológica do 7º dia de tratamento das feridas cutâneas dos ratos





**Legenda: A: Soro fisiológico; B : Colagenase; C: Creme com TG1 5%; D: Creme com TG1 10% e E: Creme com TG1 15%.**

A análise histológica do 14º dia de tratamento com TG1 demonstrou melhores resultados comparados com o 7º dia de tratamento com o creme. Foi possível perceber cicatrização com formação de papilas dérmicas e folículos pilosos e reorganização total de colágeno na área onde antes havia sido feita a lesão, com um epitélio recuperado e queratinizado.

Outros estudos também demonstraram intensa cicatrização no 14º dia de tratamento. O tratamento de feridas diabéticas induzidas em ratos com a fração flavonoide das folhas de *Martynia annua* Linn, demonstrou organização das fibras de colágeno, aumento dos fibroblastos e angiogênese. O uso do extrato bruto de *Jatropha Gossypifolia* L. também demonstrou intensa proliferação fibroblástica e epitelização a partir do 14º dia de tratamento (LODHI; SINGHAI, 2013; SANTOS et al., 2006).

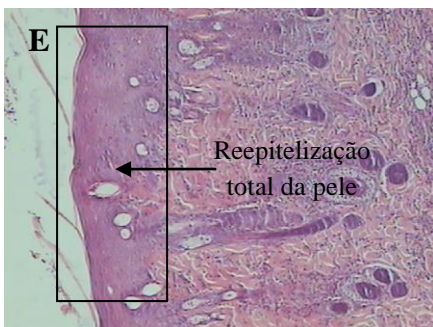
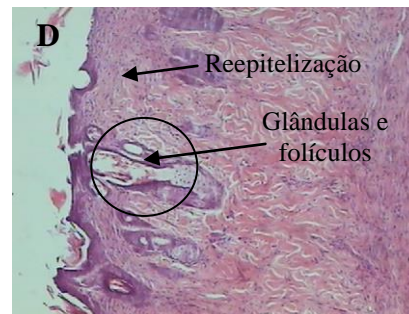
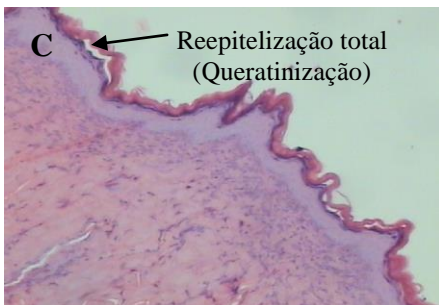
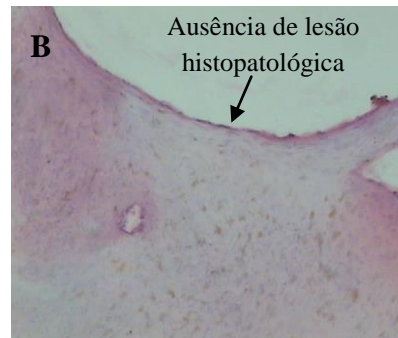
Vale ressaltar que a última fase do processo de reparação tecidual (fase de maturação) é caracterizada pela regressão endotelial. No 21º dia de tratamento observou-se em todos grupos, o contínuo processo de reepitelização da região lesionada, com queratinização das mesmas, na qual dá origem à camada córnea, composta basicamente de queratina, uma proteína responsável pela impermeabilização da pele (GARROS et al., 2006; GARTNER; HIATT, 2007)

No 21º dia de tratamento com creme TG1, a análise histológica também permitiu perceber reestruturação total histofuncional, com angiogênese e ausência de focos inflamatórios e edema. A angiogênese é um processo da fase proliferativa, em que novos vasos são formados e envolve a migração e proliferação de células endoteliais. O tratamento tópico com Substancia P, em feridas cutâneas de ratos, permitiu perceber efetiva cicatrização,

com aumento da proliferação fibroblástica, angiogênese e deposição de colágeno (KANT et al, 2013).

Dessa forma, as análises macroscópicas e histológicas das feridas dos ratos tratados com o creme contendo TG1 demonstram uma possível atividade cicatrizante do composto utilizado, obtido a partir de *P. insignis* Mart., o que destaca um potencial econômico e biológico da flora regional, possibilitando posterior desenvolvimento de fitomedicamentos para tratamento de feridas.

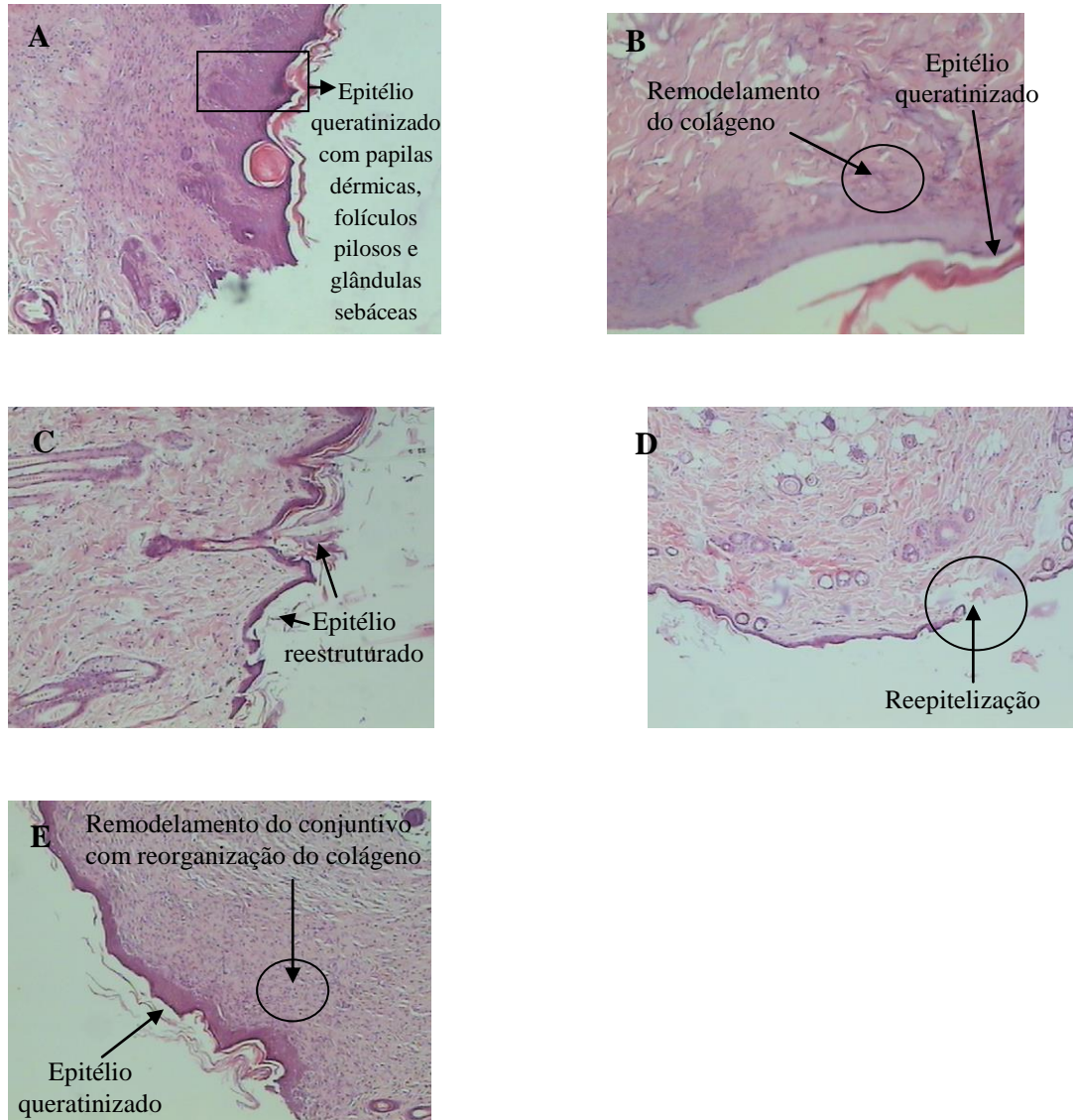
**Ilustração 5.** Análise histológica do 14º dia de tratamento das feridas cutâneas dos ratos





**Legenda: A: Soro fisiológico; B : Colagenase; C: Creme com TG1 5%; D: Creme com TG1 10% e E: Creme com TG1 15%.**

**Ilustração 6.** Análise histológica do 21º dia de tratamento das feridas cutâneas dos ratos



**Legenda: A: Soro fisiológico; B : Colagenase; C: Creme com TG1 5%; D: Creme com TG1 10% e E: Creme com TG1 15%.**

## CONCLUSÃO

O tratamento com creme contendo TG1 nas três concentrações utilizadas demonstrou eficácia na cicatrização de feridas, evidenciada pela análise macroscópica e microscópica das

lesões em ratos *Wistar*. A análise do diâmetro das feridas mostrou retração da ferida, com redução do diâmetro das mesmas, já no 7º dia de tratamento, quando comparadas com o controle negativo.

A análise histológica mostrou os fenômenos inflamatórios e proliferativos da cicatrização nas feridas dos ratos, houve intensa proliferação de fibroblastos, angiogênese e reepitelização nos tratamentos nas três concentrações. O presente estudo evidenciou uma possível atividade cicatrizante do creme contendo TG1, possibilitando o desenvolvimento posterior de fitomedicamentos para tratamento de feridas na população.

**REFERÊNCIAS**

BAGGETT, S.; PROTIVA, P.; MAZZOLA, E.P.; YANG, H.; RESSLER, E.T.; BASILE, M.J.; WEINSTEIN, I.B.; KENNELLY, E.J. Bioactive Benzophenones from *Garcinia xanthochymus* Fruits. **Journal of Natural Products**, v. 68, p. 354-360, 2005.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário Nacional**. Brasília:ANVISA, 2005.

COSTA JÚNIOR, J.S. **Análise fitoquímica, farmacológica e toxicológica das sementes de *Platonia insignis* Mart. (Bacuri)**. 2011. 217f. Tese (Doutorado em Genética e Toxicologia Aplicada) - Universidade Luterana do Brasil, Canoas, 2011.

DARIO, G.M. **Avaliação da atividade cicatrizante de formulação contendo argila medicinal sobre feridas cutâneas em ratos**. 2008. 76 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2008.

GARTNER, L.P.; HIATT, J.L. **Atlas colorido de histologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

GARROS, I.C.; CAMPOS, A.C.L; TAMBARA, E.M.; TENÓRIO, S.B.; TORRES, O.J.M.; AGULHAM, M.A.; ARAÚJO, A.C.S; SANTIS-ISOLAN, P.M.B.; OLIVEIRA, R.M.; ARRUDA, E.C.M. Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: estudo morfológico e histológico. **Acta Cirurgica Brasileira**. v. 21, p.55-65, 2006.

GUO, S.; DIPIETRO, L.A. Factors Affecting Wound Healing. **J Dent Res**. v. 89, n. 3, p. 219-229, 2010.

HERRMANN, J.B.; WOODWARD, S.C.; PULASKI, E.J. Healing of colonic anastomosis in the rat. **Surg. Gynecol. Obstet.**, 119, 269-75, 1964.

KANT, V.; GOPAL, A.; KUMAR, D.; BAG, S.; KURADE, N.; KUMAR, A.; TANDAN, S.; KUMAR, D. Topically applied substance P enhanced healing of open excision wound in rats. **Eur J Pharmacol** 2013 - *in press*.

LI, J.; CHEN, J.; KIRSENER, R, Pathophysiology of acute Wound healing, **Clin. Dermatol.** v. 25, p. 9-18, 2007.

LODHI, S.; SINGHAI, A.K. Preliminary pharmacological evaluation of *Martynia annua* Linn leaves for wound healing. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 1, p. 421-427, 2011.

LODHI, S.; SINGHAI, A.K. Wound healing effect of flavonoid rich fraction and luteolin isolated from *Martynia annua* Linn. on streptozotocin induced diabetic rats. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 1, p. 253-259, 2013.

MARCHINI, F.B. **Estudo Morfológico e morfonético da cicatrização de Feridas cutâneas abertas em ratos albinos com e sem tratamento com óleo de Rosa Mosqueta.** [Dissertação– Mestrado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina;1994.

MASINI, E.; CALAMO, M.A. Uma forma de tratamento de lesões cutâneas com papaína e sacarose. **Rev Bras Clin Terap.** v. 15, p. 245-248, 1986.

MENDONÇA, A.C.; FERREIRA, A.S; BARBIERI, C.H.; THOMAZINE, J.A.; MAZZER, N. Efeitos do ultra-som pulsado de baixa intensidade sobre a cicatrização por segunda intenção de lesões cutâneas totais em ratos. **Acta Ortop. Bras.**, v. 14, n. 3, p. 152-157, 2006.

MOURA, D.J.; RICHTER, M.F.; BOEIRA, J.M.; PÊGAS HENRIQUES, J.A.; SAFFI, J. Antioxidant properties of  $\beta$ -carboline alkaloids are related to their antimutagenic and antigenotoxic activities. **Mutagenesis**, v. 22, p. 293-302, 2007.

RAHAL, S.C.; ROCHA, N.S; BLESSA, E.P.; IWABE, S.; CROCCI, A.J. Pomada orgânica natural ou solução salina isotônica no tratamento de feridas limpas induzidas em ratos. **Ciência Rural**, v. 31, n. 6, p.1007-1011, 2001.

RAWAT, S.; SINGH, R.; TAKHUR,P.; KAUR, S.; SENWAL, A. Wound healing Agents from Medicinal Plants: A Review. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 1, p. 910-917, 2012.

ROCHA JUNIOR, A.M.; OLIVEIRA, R.G.; FARIAS, R.E.; ANDRADE, L.C.F.; AARESTRUP, F.M. Modulação da proliferação fibroblástica e da resposta inflamatória pela terapia a laser de baixa intensidade no processo de reparo tecidual. **An. Bras. Dermatol.**, v. 81, n. 2, p. 150-156, 2006.

SANTOS, L.O.M.; SIMÕES, M.L.P.B.; MACHADO, A.P.B.; FILHO, G.R.M.; ENDO, P.C.; GRUEN, G.R.; CIPRIANI, V.R.; MESQUITA, L.D. Efeito da somatotropina sobre a cicatrização de feridas cutâneas, em ratos. **Acta Cir. Bras.**, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 220-224, 2002.

SANTOS, M.F.S.; CZECKO, N.G.; NASSIF, P.A.N.; FILHO, J.M.R.; ALENCAR, B.L.F.; MALAFAIA, O.; RIBAS, C.A.P.M.; TRAUTWEIN, V.M.; HENRIQUES, G.S.; MAIA, J.M.A.; BITTENCOURT, R.C.A. Avaliação do uso do extrato bruto de *Jatropha gossypifolia* L. na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. **Acta Cir Bras.**, v. 21, 21 Supl 3: p. 2-7, 2006.

SOUZA, V.A.B.; VASCONCELOS, L.F.L.; ARAÚJO, E.C.E.; ALVES, R.E. **Bacurizeiro: *Platonia insignis* Mart.** São Paulo: Jaboticabal, 2000. 72p.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos é um processo longo, que envolve custos, requer estrutura física e material e recursos humanos qualificados. O delineamento de formas farmacêuticas semissólidas, principalmente os fitocosméticos, ganham destaque no Brasil, um dos grandes países produtores pela indústria farmacêutica.

Nesse contexto, a formulação farmacêutica semissólida contendo TG1, substância isolada a partir do extrato hexânico de *Platonia insignis* Mart., trata-se de uma emulsão O/A, na forma de creme. Nessa formulação, o ativo TG1, foi incorporado a uma base creme não-iônica, que possui aparência fina e é de fácil aderência à pele, permitindo veicular princípios cosméticos em geral.

A caracterização físico-química do creme demonstrou os resultados esperados para formulações fitocosméticas. Os ensaios organolépticos evidenciaram um creme homogêneo, de cor branca a amarelado, e odor característico a cremes do tipo não iônico.

Os ensaios de pH mostraram valores baixos de pH, que podem estar relacionados à degradação de algum componente do fitocosmético e à irritação dérmica cumulativa. O teste de resistência à centrifuga, não demonstrou separação de fases, o que pode ser indicativo de uma estabilidade inicial da formulação e sugere que o creme não necessita de reformulação, para ser submetido aos testes de estabilidade.

O tratamento com creme contendo TG1 nas três concentrações utilizadas demonstrou eficácia na cicatrização de feridas, evidenciada pela análise macroscópica e microscópica das lesões em ratos *Wistar*. A análise do diâmetro das feridas mostrou retração da ferida, com redução do diâmetro das mesmas, já no 7º dia de tratamento, quando comparadas com o controle negativo.

Dessa forma, o presente estudo evidenciou uma possível atividade cicatrizante do creme contendo TG1, o que possibilita o desenvolvimento posterior de fitomedicamentos para tratamento de doenças inflamatórias e em processos patológicos que são necessários a cicatrização.

## **PERSPECTIVAS**

- Realizar estudos de estabilidade da formulação;
- Realizar testes microbiológicos com a formulação obtida;

## ANEXOS



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ**  
**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**  
**COMITÊ DE ÉTICA EM EXPERIMENTAÇÃO COM ANIMAIS**  
Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bairro Ininga, Teresina, Piauí, Brasil; CEP: 64049-550  
Telefone (86) 32155734 – e-mail: ceeapi@ufpi.br

Teresina, 02 de outubro de 2012.

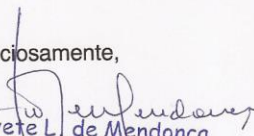
Ao (A)

**Prof (a): Dr. Rivelilson M. de Freitas**  
**Departamento: CCS/Bioquímica e Farmacologia**

Sr. (a) Pesquisador (a),

Declaro para os devidos fins que o projeto intitulado: **“Estudos toxicológicos e avaliação da atividade locomotora em roedores após tratamento com garcinielliptone (GFC): subsídios para o desenvolvimento de fitomedicamentos”**, foi avaliado pelo Comitê de Ética em Experimentação com Animais – CEEA/UFPI teve parecer **APROVADO sob o nº. 078/12**. Esclarecemos que o mesmo se encontra de acordo com os requisitos exigidos para apreciação de projetos de pesquisa.

Atenciosamente,

  
Prof. Ivet L. de Mendonça  
Comitê de Ética em Experimentação Animal-UFPI  
Coordenadora