

Desenvolvimento de uma formulação semi-sólida contendo extrato seco de *Symphytum officinale* L. (Confrei)

MAGALHÃES, Juliana Cristina¹; ROSA, Annylory Lima²; BARA, Maria Teresa Freitas³

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás;

juliana.magalhaes4@hotmail.com, anny.limarosa@gmail.com, mbara@farmacia.ufg.br

Palavras-chave: planta medicinal, fitoterápico, formulação semi-sólida, ácido rosmarínico, ultrassom.

INTRODUÇÃO

Symphytum officinale L. (Boraginaceae), espécie originária da Europa e da Ásia temperada, naturalizada nos Estados Unidos, introduzida no Brasil e cultivada em vários Estados como planta forrageira, é conhecida popularmente como confrei, consólida-maior, erva-do-cardeal em português, como *consuelda* em espanhol, como *comfrey* em inglês, como *sinfito* em italiano e *grande consoude* em francês. É uma erva vivaz, de rizoma grosso e raiz fusiforme, pivotante, longa e fibrosa (TOLEDO et al., 2003).

Em sua composição encontram-se alcalóides (núcleo pirrolizidina), ácidos orgânicos (dentre esses, ácido rosmarínico), alantoína, saponinas triterpênicas, mucilagem e tanino. A alantoína é responsável pelo efeito cicatrizante e adstringente, pois estimula a formação do tecido de granulação. A mucilagem contribui para o efeito emoliente. A experiência clínica demonstra que o uso do extrato provoca aumento da temperatura e da circulação sanguínea local, diminuição da dor com início de ação rápido e efeito prolongado, e pronto regresso do fenômeno inflamatório (OLIVEIRA et al., 2000). Estudos farmacológicos mostram que *Symphytum officinale* apresenta ação local devido, em parte, ao ácido rosmarínico, responsável pela ação antiinflamatória (VARGAS et al., 2009).

Dentre as formas farmacêuticas semi-sólidas pode-se destacar os cremes, que aceitam a incorporação de extratos vegetais. A concentração de princípios ativos a ser incorporada nestas formas pode variar de acordo com a matéria-prima e, portanto, torna-se necessário a realização de um estudo minucioso em relação a compatibilidade dos extratos vegetais frente

Revisado pela orientadora: Prof^a Dra Maria Teresa Bara.

¹Orientanda - aluna do curso de Farmácia/UFG; ²Aluna do curso de Farmácia/UFG; ³Orientadora, e -mail: mtbara@gmail.com

a determinados adjuvantes farmacotécnicos que são utilizados (CARVALHO, 2005). O sucesso de uma formulação de uso tópico depende de seus princípios ativos e também do veículo em que estes ativos serão incorporados. As formulações para incorporação de ativos fitoterápicos devem possuir excipientes estáveis e pouco reativos, e com concentrações de preservantes e antioxidantes que garanta a segurança e qualidade do produto final (SHARAPIN, 2000).

O Ministério da Saúde tem incentivado o uso de terapias integrativas e complementares, tendo implementado em 2006 a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2006a) e Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (BRASIL, 2006b), inserindo o uso das plantas medicinais através da fitoterapia, entre outras terapias. Nesse contexto, esse trabalho contribui com as políticas públicas brasileiras relativas à implementação da fitoterapia.

OBJETIVOS

Agregar conhecimento científico à espécie medicinal em estudo (*Symphytum officinale* L) e desenvolver uma formulação fitoterápica semi-sólida para uso externo, padronizada em ácido rosmarínico, a partir do extrato hidroalcoólico das folhas de confrei.

METODOLOGIA

1- Material vegetal:

As folhas de confrei foram coletadas e secadas na Agrotec - Centro de Tecnologia Agroecológica de Pequenos Agricultores, sediada em Diorama-GO. A planta foi identificada pela Farmacêutica Polliana Garcia, foi coletada em 15/04/2009 e dessecada em estufa com ventilação, aquecida por energia solar. As coordenadas geográficas do local de cultivo são 16°14'7,41" Sul, 51°16'26,15" Oeste. Em seguida foram enviadas ao LPPN/FF/UFG, trituradas em moinho de facas e devidamente acondicionadas, consistindo assim na droga vegetal.

2- Obtenção do extrato hidroalcoólico:

Para obtenção do extrato hidroalcoólico foram colocados 50g da droga vegetal pulverizado, juntamente à 500 mL de etanol 80% v/v e levados ao ultrassom por 20 minutos. Em seguida filtrou-se o extrato obtido, reservando o filtrado. Uma nova extração, nas mesmas condições, foi repetida. Reuniu-se os filtrados e esses foram concentrados em rotaevaporador,

até consistência pastosa. O resíduo final foi dissolvido em uma solução de água e metanol na proporção 7:3 (FERRI, 1996) respectivamente, e esse foi acondicionado em frasco de vidro âmbar. Foi determinado o teor de sólidos totais em balança com lâmpada de halogênio (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

3- Eliminação de clorofila no extrato hidroalcoólico:

No processo de eliminação da clorofila utilizou-se 10 g de celite em funil de placa sinterizada de 4 cm de diâmetro (FERRI, 1996) e 100 mL do extrato foi filtrado. Esse extrato isento de clorofila foi colocado novamente para rotaevaporar até quase sua secura e foi solubilizado em etanol 50% v/v e acondicionado em frasco de vidro âmbar devidamente tampado.

Foi determinado o teor de sólidos totais em balança com lâmpada de halogênio (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

4- Quantificação de derivados hidroxicinâmicos totais expressos em ácido rosmarínico (adaptado da FARMACOPÉIA PORTUGUESA, 2005)

A 0,5 g da droga vegetal (base seca), juntou-se 80 ml de álcool a 50 % v/v R. Aqueceu-se, em banho de água, com refluxo, durante 30 min. Deixou-se arrefecer e filtrou-se, lavando o filtro com 10 ml de álcool a 50% v/v R. Reuniu-se o filtrado e a solução de lavagem num balão volumétrico e completou-se para 100,0 ml com álcool a 50 % v/v R (solução mãe).

Solução problema. A 1,0 ml da solução mãe (ou 1 mL do extrato hidroalcoólico com e sem clorofila diluídos na proporção 1:50 v/v), juntou-se 2 mL de ácido clorídrico 0,5 M, 2 mL de uma solução preparada dissolvendo 10 g de nitrito de sódio R e 10 g de molibdato de sódio R em 100 ml de água R e, depois, 2 ml de solução diluída de hidróxido de sódio R. Completou-se com 10,0 ml de água R e misturou-se.

Solução de compensação. Transferiu-se 1,0 ml da solução mãe e completou-se com 10,0 ml de água R. Determinou-se imediatamente a absorbância da solução problema em 505 nm.

Calculou-se o teor, em porcentagem, de derivados hidrocínâmicos totais, expresso em ácido rosmarínico, através da regressão linear obtida a partir da curva padrão de ácido

rosmarínico (Sigma), feita a partir de uma solução contendo 20 mg/mL de ácido rosmarínico em álcool 50%. As concentrações finais obtidas foram de 0,05, 0,08, 0,11, 0,14 e 0,17 mg/mL.

5- Obtenção e caracterização do fitoterápico:

Na produção do creme fitoterápico foram elaboradas 100g de uma formulação contendo 5% e outra contendo 10% (p/p) de extrato hidroalcoólico de confrei, sem clorofila, em base Lanete®. Essas foram acondicionadas em potes de plástico com boca larga.

As formulações foram submetidas a teste de centrifugação a 3000 rpm por 30 minutos, ao teste de viscosidade em viscosímetro rotatório; em que, na formulação a 5% foi-se utilizado a haste SP4, à 6 rpm em uma temperatura de 23,7 °C; e na formulação a 10% foi-se utilizada a haste SP4, à 5 rpm em uma temperatura de 23,6°C (BRASIL, 2008). E por fim foi realizada a verificação do pH nas formulações obtidas utilizando-se pHmetro (peagômetro) à temperatura de 25 °C (BRASIL, 2004) .

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Inicialmente foi feita a curva padrão de ácido rosmarínico, a partir da qual calculou-se o teor na droga vegetal e nos extratos hidroalcoólicos com e sem clorofila. As equações da reta obtidas foram, $y = 4,52x + 0,0426$, $R^2=0,9996$ para a droga vegetal e extrato com clorofila e $y=4,43x +0,018$, $R^2=0,9992$, para o extrato isento de clorofila. A droga vegetal obtida apresentou 2,6% de ácido rosmarínico.

O método de ultrassom utilizado na obtenção do extrato hidroalcoólico foi eficiente na extração do ácido rosmarínico, uma vez que o teor desse marcador foi de 10,58%, desse modo, havendo uma concentração de 4,1 vezes. Nesse contexto, pode sugerir a possibilidade de uma maior atividade antiinflamatória do creme obtido devido ao ácido rosmarínico presente (VARGAS et al., 2009). Esse método tem sido empregado por outros autores na extração de princípios ativos vegetais (TOMA et al., 2001; VINATORU, 2001). O extrato hidroalcoólico apresentou cor verde e teor de sólidos de 1,55%.

As características sensoriais de um produto são importantes para a aceitação do mesmo. Nesse sentido, tornou-se necessária a eliminação de clorofila no extrato hidroalcoólico, uma vez que, se diretamente manipulado seria obtido um creme verde escuro isento de atração visual e aceitação comercial.

Após a eliminação da clorofila obteve-se teor de sólidos de 1,24% e teor de ácido rosmarínico de 5,24%; podemos associar a diminuição do teor de sólidos à presença de mucilagem e taninos nesta espécie vegetal (TESKE; TRENTINI, 2001) e que se perde ao longo do processo de retirada da clorofila. Por outro lado, o teor de ácido rosmarínico diminuiu após a extração da clorofila, justificando-se pela possível adsorção parcial desse na celite.

As formulações fitoterápicas, obtidas com 5 e 10% de extrato isento de clorofila, apresentaram coloração levemente amarelada, odor característico do extrato hidroalcoólico incorporado e aspecto cremoso, brilhoso e límpido. A concentração de ácido rosmarínico no creme contendo 5% de extrato foi 0,17mg e aquele contendo 10%, foi 0,34mg. Ambas formulações foram submetidas a teste de centrifugação, sendo este um teste de estabilidade acelerada que tem como objetivo auxiliar e orientar a escolha das formulações de emulsões já que permite fornecer dados para prever a estabilidade do produto. Durante a sua realização, a força da gravidade atua sobre a amostra fazendo com que suas partículas se movam no seu interior. O estresse produzido na amostra simula um aumento na força de gravidade, aumentando a mobilidade das partículas e antecipando possíveis instabilidades (BRASIL, 2004) o que, neste estudo, não foi observado já que não houve separação de fases.

Também foi realizada a verificação do pH constatando-se 4,95 na formulação à 10% e 5,10 na com 5% de extrato. Podemos justificar esse dado, visto que o marcador é um ácido que em maior quantidade na formulação tende a diminuir o pH do mesmo. Esse resultado está adequado à faixa de pH cutâneo entre 4,6 a 5,8, o qual contribui para que ocorra proteção antibacteriana e antifúngica (PINTO et al., 1997).

Por fim, as formulações foram submetidas ao teste de viscosidade onde foram constatados 437,79 mPa.S de viscosidade na formulação a 5% e 655,04 mPa.S na formulação a 10%; o que pode ser justificado pelo fato de que na formulação a 10%, por conter um teor maior de extrato, se torna de consistência mais fluida em relação à formulação a 5%. Não foram observadas alterações significativas na viscosidade destas preparações em relação à base Lanete.

Em relação aos ensaios realizados não houve distinção marcante entre as formulações contendo 5 e 10% de extrato de confrei.

Estudos posteriores devem ser realizados para investigar a estabilidade das formulações, quanto ao estresse térmico e aos ensaios de reologia e por fim, estudos de permeação cutânea.

CONCLUSÃO

Através desta pesquisa agregou-se conhecimento científico à espécie medicinal em estudo (*Symphytum officinale* L), particularmente quanto à possibilidade de extração de ácido rosmarínico por ultrassom. Além disso, desenvolveu-se duas formulações fitoterápicas semi-sólida (creme) para uso externo, padronizadas em ácido rosmarínico, ambas com estabilidade comprovadas nas condições experimentais empregadas.

REFERÊNCIAS

- BRASIL, Ministério da Saúde. 2004. Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos. Brasília: ANVISA, 2004.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 971, de 3 de maio de 2006. Dispõe sobre Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde. Brasília: Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária, 2006a.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Decreto nº 5813, de 22 de junho de 2006. Dispõe sobre a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. Brasília: Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária, 2006b.
- BRASIL, Ministério da Saúde. 2008. Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos. Brasília: ANVISA, 2008.
- CARVALHO, J.C.T. *Formulário médico-farmacêutico de fitoterapia*. São Paulo: Pharmabooks. 2005.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 5ª ed. Brasília: ANVISA. 2010.p.91.
- FARMACOPÉIA PORTUGUESA VII ed., Lisboa: Infarmed. 2005. [CD ROM]
- FERRI, PH. Química de produtos naturais: Métodos Gerais. In: DI STASI, LC. Plantas Medicinais: Arte e ciência. Um guia de estudo interdisciplinar. Editora da Universidade Estadual Paulista. São Paulo, 1996.
- OLIVEIRA, S. T.; Leme, M. C.; Pippi, N. L.; Raiser, A. G.; Manfron, M. P. Formulações de Confrei (*Symphytum officinale* L.) na cicatrização de feridas cutâneas de ratos. **Rev. da FZVA**, v.7/8, n.1, p.65-74. 2000.
- PINTO P, GALEGO N, SILVA N. Definição de critérios de avaliação dos efeitos sobre a superfície cutânea de cremes hidratantes: I – análise após uma aplicação. **Rev. Port. Farm.**; v.47, n.1, p.23-34. 1997.

SHARAPIN, N. Fundamentos de Tecnologia de Produtos Fitoterápicos. Santafe de Bogotá – Colômbia:Cyted. 2000.

TESKE, M.; TRENTINI, A. M. M. **Compêndio de fitoterapia**. 4. ed. Curitiba: Herbarium, 2001.p.34-36.

TOLEDO, A. C. O; Duarte, M.R, Nakashima, T. Análise farmacognóstica da droga e do extrato fluido das folhas de *Symphytum officinale L* (Boraginaceae). **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 14, supl., p. 01-02. 2003.

TOMA, M., VINATORU, M.; PANIWNYY, K. L; MASON, T. J. Investigation of the effects of ultrasound on vegetable tissue after solvent extraction.**Ultrasonics Sonochem.** v. 8, p.137-142. 2001.

VARGAS, N. R. C.; Coelho, F. S.; MENDIETA, M. C.; SOUZA, A. D. Z.; HAEFFNER, R.; HECK, R. M.; CEOLIN, T.; LOPES, C. V.; Plantas medicinais utilizadas para cicatrização de feridas pelos produtores rurais de agricultura de base ecológica do sul do Rio Grande do Sul.

VINATORU, M. An overview of the ultrasonically assisted extraction of bioactive principles from herbs. **Ultrasonics Sonochem.** v.8, p.303-311. 2001.