

## Desenvolvimento Tecnológico de Produtos Fitoterápicos

### Technological Development of Phytopharmaceutical Products

**Bassani, V.L.; Gonzáles, O. G.; \*Petrovick, P.R.**

Grupo de Pesquisa  
Desenvolvimento Tecnológico de  
Produtos Farmacêuticos, Programa  
de Pós-graduação em Ciências  
Farmacêuticas, Departamento de  
Produção e Controle de  
Medicamentos, Faculdade de  
Farmácia, Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul

Correspondência: E-mail:  
prpetrovick@farmacia.ufrgs.br

#### **Unitermos:**

Produtos fitoterápicos, tecnologia  
farmacêutica, produção e controle.

#### **Abstract**

Technological development of  
phytopharmaceutical products. The  
transformation of medicinal plants in  
products with high technological  
added value represents a strategic  
approach in order to promote social  
development. This article presents  
research results in the area of  
technological development of  
phytopharmaceutical products from  
Brazilian medicinal plants.

#### **Key words:**

Phytopharmaceutical products,  
pharmaceutical technology,  
manufacturing and control.

#### **Resumo**

*A transformação de plantas medicinais em produtos com maior valor tecnológico agregado representa uma estratégia que pode contribuir para o progresso da sociedade. Neste trabalho, tomando como modelo um dos grupos de pesquisa existente no Brasil, são apresentados resultados focados no desenvolvimento tecnológico de produtos fitoterápicos oriundos da flora medicinal brasileira. Os exemplos demonstram a capacidade nacional em dominar matérias-primas complexas e os processos e fenômenos de sua transformação em produtos de potencial aplicação no mercado.*

#### **Abstract**

*Technological development of phytopharmaceutical products. The transformation of medicinal plants in products with high technological added value represents a strategic approach in order to promote social development. This article presents research results in the area of technological development of phytopharmaceutical products from Brazilian medicinal plants.*

#### **Introdução**

A flora brasileira tem servido como motivo freqüente de discussão no Brasil, quer sob o aspecto da sua relevância para biodiversidade do planeta, quer sob o ponto de vista econômico e social. De fato, o capital intangível relacionado é considerável. Por outro lado, a potencialidade do emprego das plantas medicinais brasileiras, como fonte de novas matérias-primas farmacêuticas, de novas entidades químicas terapeuticamente ativas, de novos modelos de ação farmacológica ou de precursores de novas moléculas bioativas, tem despertado o interesse exógeno sobre o País, com resultados que nada contribuem para o desenvolvimento da nação brasileira (SCHENKEL et al., 2003).

Urge, portanto, a intensificação do fomento das pesquisas que visem ao domínio nacional do conhecimento sobre estes vegetais, em todos os aspectos com estes relacionados. Sob esta ótica, a produção de fitomedicamentos, entendidos aqui como produtos farmacêuticos tecnicamente elaborados, constituídos exclusivamente de matérias-primas terapeuticamente ativas de origem vegetal, destinados a intervir no organismo animal, com benefício da saúde do usuário e caracterizados pelo conhecimento e pela manutenção de sua eficácia, segurança e especificações técnicas, constitui uma área estratégica e de importância social e econômica.

A cadeia dos fitomedicamentos exige, por outro lado, obrigatoriamente, o trabalho multidisciplinar, já que envolve conhecimentos das áreas de botânica, agronomia, etnofarmacologia, etnobotânica, farmacologia, fitoquímica, farmacognosia, médica e de tecnologia farmacêutica, entre outras (PETROVICK, 1999a).

Em assim sendo, este trabalho procura demonstrar, a partir dos resultados das pesquisas realizadas por um dos grupos de pesquisa existentes no Brasil, o papel dos centros de investigação universitários na produção de conhecimentos e de tecnologias e na formação de recursos humanos especializados nos diversos aspectos pertinentes ao desenvolvimento tecnológico de produtos fitofarmacêuticos, partindo de plantas da flora nacional, focando, em especial, o domínio de técnicas de produção e controle de qualidade destes produtos.

## Desenvolvimento de Produtos Oriundos de Plantas Medicinais

A cadeia dos fitomedicamentos tem, normalmente, como ponto de partida o conhecimento popular (PETROVICK et al., 1997). Baseado nesta premissa, as plantas medicinais, arroladas neste trabalho, provêm do uso descrito e transmitido por várias gerações de brasileiros.

A obtenção de matérias-primas vegetais para emprego farmacêutico depende, além do conhecimento agrônomo, da determinação dos critérios de qualidade relacionados às técnicas de plantio e manejo. No caso de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC., foi verificado que a procedência geográfica do material conduz a alterações significativas do teor dos marcadores químicos (PETROVICK et al., 1997). Já, para *Phyllanthus niruri* L., foi constatada a inexistência de especificações adequadas que possam orientar as atividades agrônomicas, embora seja uma matéria-prima industrial largamente utilizada, da qual a composição química depende fortemente do manejo agrônomo (LIONÇO et al., 2001).

A determinação de métodos analíticos depende, inicialmente, da escolha dos marcadores, substâncias ou grupo de substâncias, preferencialmente responsáveis pela ação farmacológica em estudo, que estejam presentes tanto na matéria-prima, como nos produtos intermediários do processamento e no pro-

duto final. Para *Achyrocline satureioides*, *Baccharis trimera* (Less.) D.C., *Passiflora alata* Dryander e *Phyllanthus niruri* foram eleitos os flavonóides (PETRY et al., 1998; SIMÕES et al., 1988; PALAZZO DE MELLO e PETROVICK., 2000; SOUZA, K.C.B. et al., 2002; SOARES et al., 2003), enquanto para *Maytenus ilicifolia* e *Phyllanthus niruri* foram empregados os taninos (SOUZA, T.P. et al. 2002; SOARES et al., 2004).

O próximo passo relaciona-se com a validação das técnicas quantitativas e qualitativas apropriadas aos marcadores escolhidos. Neste sentido foram desenvolvidos e avaliados os protocolos de validação metodológica para a cromatografia líquida de alta eficiência de *Baccharis trimera* (PALAZZO DE MELLO e PETROVICK, 2000), de flavonóides de *Achyrocline satureioides* (SOUZA, K.C.B., 2002); *Phyllanthus niruri*, (SOUZA, T.P. et al., 2002), *Passiflora edulis* (PETRY et al., 1998), assim como para a análise espectrofotométrica de flavonóides totais de *Phyllanthus niruri* (BASSANI et al., 1998). Os protocolos de validação consideraram aspectos de reprodutibilidade, robustez, precisão e limites de detecção, além de avaliarem a presença e a causa de erros.

Em posse dos dados químicos, farmacológicos e analíticos partiu-se para o desenvolvimento de produtos transformados a partir das matérias-primas vegetais. Neste contexto, procurou-se examinar e adequar técnicas de controle e produção, com a finalidade de assegurar a qualidade de todos os passos do ciclo de transformação e dos produtos deles oriundos (SONAGLIO et al., 2003).

Foram desenvolvidas e otimizadas, inicialmente, soluções extrativas de *Achyrocline satureioides* (SONAGLIO et al., 1986; OLIVEIRA et. al, 2001), *Baccharis trimera* (PALAZZO DE MELLO e PETROVICK, 2000), *Cecropia glaziovii* (HEBERLÉ et al., 1998), *Maytenus ilicifolia* (SOARES et al., 2003), *Passiflora alata* (PETRY et al., 1998), *Phyllanthus niruri* (SOARES et al., 1998), *Portulaca pilosa* L. (SILVA et al., 1998), *Mikania glomerata* Sprengel (ABOY et al., 2000), entre outras.

A baixa estabilidade observada em alguns destes extratos líquidos e a conseqüente inconveniência tecnológica conduziram à derivação de novos produtos, para as quais foram desenvolvidas técnicas de controle de qualidade e de transformação

tecnológica, empregando metodologias estatísticas de avaliação e otimização (PALAZZO DE MELLO e PETROVICK, 2000). Assim, os extratos de *Achyrocline satureioides* foram transformados em formas farmacêuticas semi-sólidas (PETROVICK; KNORST, 1991), avaliando-se sua estabilidade e biodisponibilidade (PETROVICK e KNORST, 1993). Também se estudaram aspectos da obtenção de produtos secos por aspersão (*spray-drying*) (LEMOS SENNA et al., 1997), a partir dos quais foram produzidas formas farmacêuticas semi-sólidas (DE PAULA et al., 1998).

Outros extratos secos por aspersão foram desenvolvidos e otimizados, verificando a influência de adjuvantes e de parâmetros tecnológicos sobre a qualidade dos produtos, tais como *Cecropia glaziovii* (HEBERLÉ et al., 2000), *Passiflora edulis* var. *flavicarpa* (DE SOUZA, K.C.B. et al., 2000), *Phyllanthus niruri* (COUTO et al., 2001), entre outros.

A transformação destes extratos secos em formas compactas, tais como granulados e comprimidos, constituiu um outro aspecto dos estudos, objetivando-se a otimização dos produtos através da análise do efeito de adjuvantes de formulação e parâmetros tecnológicos, estes avaliados por métodos especialmente desenvolvidos, como podem ser observados nos trabalhos dedicados a *Achyrocline satureioides* (PETROVICK et al., 1995; LINDEN et al., 2000). O problema tecnológico no planejamento farmacêutico está centrado, normalmente, na alta concentração necessária deste produto, que constitui o componente ativo, na formulação.

A partir dos extratos secos de *Maytenus ilicifolia* e *Phyllanthus niruri* foram estudadas metodologias de obtenção de granulados por via seca empregando-se máquinas de comprimir e rolos compactadores (SOUZA, T.P. et al., 2000; SOARES et al., 2003).

Também foram objetos de estudos de transformação tecnológica em formas compactas, os extratos secos de *Phyllanthus niruri* e *Maytenus ilicifolia* (SOUZA, T.P. et al., 2000; SOUZA, T.P. et al., 2001). Nestas pesquisas, além da utilização de metodologias estatísticas de otimização, foram avaliados os perfis de densificação dos produtos e destes inferidos os comportamentos compressionais correspondentes.

As fases de transformação tecnológica podem comprometer a eficácia e/ou a segurança do produto.

Deste modo, ensaios farmacológicos e toxicológicos em animais foram realizados, verificando a ocorrência ou não de desvios da qualidade terapêutica dos intermediários e das formas farmacêuticas finais, como para *Portulaca pilosa* (SILVA et al., 2001).

As experiências coletadas durante os anos de contato com a problemática dos fitomedicamentos conduziram a reflexões sobre a normatização do registro para produção e comercialização, no Brasil, dos medicamentos industrializados (FARIAS et al., 1985). Estas se traduziram em sugestões que se concretizaram em legislação sanitária adequada aos preceitos de qualidade praticados em países, onde estes produtos ocupam um lugar de destaque no arsenal terapêutico (PETROVICK, 1999b; PETROVICK et al., 1999; MARQUES e PETROVICK, 2003).

A defesa do conhecimento está baseada em acordos internacionais de proteção da propriedade intelectual. Os resultados dos trabalhos realizados se traduziram na apresentação de duas patentes, depositadas junto ao INPI, relacionadas com o processo de obtenção de produtos derivados de *Maytenus ilicifolia* (ACHÉ, 2000) e de *Achyrocline satureioides* (BASSANI et al., 2001). O primeiro documento é decorrente da interação entre duas instituições de pesquisa e uma empresa farmacêutica brasileiras, demonstrando a viabilidade de produção de conhecimentos com a finalidade de transferência tecnológica do setor acadêmico ao setor produtivo, fato este indispensável para o fortalecimento do País e para assegurar a propriedade do conhecimento ao país de origem e seu aproveitamento com retorno social e financeiro.

## Agradecimentos

Os resultados aqui apresentados só foram possíveis devido ao trabalho dedicado e entusiasmado de mais de cinquenta alunos de Pós-graduação e Bolsistas de Iniciação Científica que passaram nas bancadas do Laboratório. A eles expressamos nossos agradecimentos e dedicamos estas páginas.

## Referências

1. ABOY, A.L.; ORTEGA, G. G.; PETROVICK, P.R.; LANGELOH, A.; BASAN, V.L. Desenvolvimento tecnológico de soluções extrativas de *Mikania glomerata* Sprengel (Asteraceae), guaco. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v.36, n.1, p. 165-172, 2000.
2. ACHÉ LABORATÓRIO FARMACÊUTICO (Guarulhos). Pedro Ros Petrovick;

- Elisaldo Carlini. *Droga antiulcerogênica de Maytenus ilicifolia e processo de obtenção do mesmo*. BR n. PI 994502, 6 mar. 1999. *Revista INPI*, n. 1558 de 14.11.2000.
3. BASSANI, V.L.; SOARES, L.A.L.; ORTEGA, G. G.; PETROVICK, P.R. Total flavonoids determination for the quality control of aqueous extractives from *Phyllanthus niruri*. *Acta Farmacéutica Bonaerense*, v. 22, p. 203-207, 2003.
4. BASSANI, V.L.; PETROVICK, P.R. *et al.* *Processo de obtenção de extratos de Achyrocline satureioides e produto obtido*. BR PI 0103468-5. Depositada no INPI em 12.7.2001.
5. COUTO, A.G.; BASSANI, V.L.; ORTEGA, G. G.; PETROVICK, P.R. Caracterização tecnológica do produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri* L. (Euphorbiaceae). *Acta Farmacéutica Bonaerense*, v. 20, p. 189-196, 2001.
6. DE PAULA, I.C.; ORTEGA, G. G.; BASSANI, V.L.; PETROVICK, P.R. Development of Ointment Formulations prepared with *Achyrocline satureioides* spray-dried Extracts. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 24, n. 3, p.235-241, 1998.
7. FARIAS, M.R.; SCHENKEL, E.P.; BERGOLD, A.M.; PETROVICK, P.R. O problema da qualidade de fitoterápicos. *Caderno de Farmácia*, v. 1, p. 73-82, 1985.
8. HEBERLÉ, G.; WEHRMANN, L.; PETROVICK, P.R. Caracterização do produto seco por aspersão de *Cecropia glaziovii* Sneth. Cecropiaceae. *Acta Farmacéutica Bonaerense*, v. 19, n. 3, p. 203-210, 2000.
9. LEMOS SENNA, E.; PETROVICK, P.R.; ORTEGA, G. G.; BASSANI, V.L. Preparation and Characterization of Spray-dried Powders from *Achyrocline satureioides*. (Lam.) D.C. Extracts. *Phytotherapy Research*, v. 11, p. 123-127, 1997.
10. LINDEN, R.; ORTEGA, G. G.; PETROVICK, P.R. BASSANI, V.L. Response Surface Analysis applied to the Preparation of Tablets Containing a High Concentration of Vegetable Spray-dried Extract (PDF). *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 26, n. 4, p. 441-446, 2000.
11. LIONÇO, M.I.Z.; SOUZA, T.P.; PETROVICK, P.R. Avaliação cromatográfica de polifenóis presentes nas partes morfológicas de *Phyllanthus niruri*. *Caderno de Farmácia*, v. 17, p. 117-120, 2001.
12. MARQUES, L.C.; PETROVICK, P.R. Normatização da produção e comercialização de fitoterápicos. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. (org.) *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5. ed. rev. ampl., Porto Alegre: UFRGS, Florianópolis: UFSC, 2003. cap. 14, p. 327-369.
13. OLIVEIRA, A.L.; PADILHA, C.D.; ORTEGA, G. G.; PETROVICK, P.R. *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. (marcela) Asteraceae, avaliação comparativa da droga vegetal e estudos preliminares de otimização da extração. *Caderno de Farmácia*, v. 17, p. 33-38, 2001.
14. PALAZZO DE MELLO, J.C.; PETROVICK, P.R. Quality Control of *Baccharis trimera* (Less.) DC. (Asteraceae) Hydroalcoholic Extracts. *Acta Farmacéutica Bonaerense*, v. 19, p. 211-215, 2000.
15. PETROVICK, P.R. Development of New Drugs from Plant Origin. In: WORLD CONGRESS ON MEDICINAL AND AROMATIC PLANTS FOR HUMAN WELFARE, 2, Mendoza, 1997, *Anais*, Mendoza: s. ed., 1997. p. L-21. MARTINO, V.; BANDONI, A.; BLAAK, G.; CAPELLE, N. (ed.) *WOCMAP-2 Proceedings*. Leuven: WAP-ISHS, 1999a. p.193-196.
16. PETROVICK, P.R. Registration of Herbal Preparations as Drugs: Preparing the Global Market. In: WORLD CONGRESS ON MEDICINAL AND AROMATIC PLANTS FOR HUMAN WELFARE, 2, Mendoza, 1997, *Abstracts...*, Mendoza: s. ed., 1997. p. L-31. MARTINO, V.; BANDONI, A.; BLAAK, G.; CAPELLE, N. (ed.) *WOCMAP-2 Proceedings*. Leuven: WAP-ISHS, 1999b. p.67-69.
17. PETROVICK, P.R.; ORTEGA, G. G.; BASSANI, V.L. From a Medicinal Plant to a Pharmaceutical Dosage Form. A (Still) Long Way for the Brazilian Medicinal Plants. *Ciência e Cultura*, v. 49, n. 5/6, p. 364-369, 1997.
18. PETROVICK, P.R.; KNORST, M.T. *In vitro* Release Testing in the Stability Evaluation of an Ointment Containing a Medicinal Plant Extract. In: AAPS ANNUAL MEETING, 1993, Orlando, *Pharmaceutical Research*, v. 10, n. 10, Suppl., p. S-35, 1993. PT. APQ 1098.
19. PETROVICK, P.R.; KNORST, M.T. Characterization of a concentrated extract of *Achyrocline satureioides* as an intermediary product in the preparation of an ointment. *Phytotherapy Research*, v. 5, p. 237-238, 1991.
20. PETROVICK, P.R.; MARQUES, L.C.; DE PAULA, I.C. New Rules for Phytopharmaceutical Drug Registration in Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 66, p. 51-55, 1999.
21. PETROVICK, P.R.; ORTEGA, G.G.; LINK, V.O. Compression Characteristics of Spray Dried Extracts from Medicinal Plants In: AAPS ANNUAL MEETING, 10, 1995, Miami, *Pharmaceutical Research*, v. 12, n. 9, suppl., p. S-167, 1995. PT 6123
22. PETRY, R.D.; DE SOUZA, K.C.B.; BASSANI, V.L.; PETROVICK, P.R.; CONTRÁZEL ORTEGA, G. Doseamento do teor de flavonóides totais em extratos hidroalcoólicos de *Passiflora alata* Dryander (maracujá). *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 79, n. 1/2, p.7-10, 1998.
23. SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; PETROVICK, P.R. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. (org.) *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5. ed rev. ampl., Porto Alegre: UFRGS, Florianópolis: UFSC, 2003. cap. 15, p. 371-400.
24. SILVA, F.A.; PETROVICK, P.R.; LANGELOH, A. Efeito do extrato seco liofilizado de *Portulaca pilosa* L. (Portulacaceae) sobre a reatividade uterina de ratas wistar. *Acta Farmacéutica Bonaerense*, v.20, n.1, p.47-52, 2001.
25. SIMÕES, C.M.; BAUER, L.; PETROVICK, P.R.; BASSANI, V.L. Analisis de flavonoides de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC., Compositae. *Revista de la Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial*, v. 28, n. 77, p. 2626-2630, 1988.
26. SOARES, L.A.L.; BASSANI, V.L.; ORTEGA, G. G.; PETROVICK, P.R. Total flavonoid determination for the quality control of aqueous extractives from *Phyllanthus niruri* L. *Acta Farmacéutica Bonaerense*, v. 22, p. 203-207, 2003.
27. SOARES, L. A. L.; ORTEGA, G. G.; BASSANI, V. L.; PETROVICK, P. R. Desenvolvimento tecnológico de soluções extrativas aquosas de *Phyllanthus niruri* L. (quebra-pedra) empregando planejamento fatorial. *Caderno de Farmácia*, v. 14, n. 1/2, p. 21-26, 1998.
28. SOARES, L.A.L.; OLIVEIRA, A.L.; ORTEGA, G. G.; PETROVICK, P.R. Development and validation of a LC-method for determination of catechin and epicatechin in aqueous extractives from leaves of *Maytenus ilicifolia*. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 36, p. 787-790, 2004.
29. SOARES, L.A.L.; SCHMIDT, P.C.; ORTEGA, G. G.; PEROVICK, P.R. Efeito da força e velocidade de compressão sobre as propriedades de comprimidos contendo alta concentração de extrato seco vegetal. *Acta Farmacéutica Bonaerense*, v. 22, p. 147-154, 2003.
30. SONAGLIO, D.; ORTEGA, G. G.; PETROVICK, P.R.; BASSANI, V.L. Desenvolvimento tecnológico e produção de fitoterápicos. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. (org.) *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5. ed. rev. e ampl., Porto Alegre: UFRGS, Florianópolis: UFSC, 2003. cap. 13, p. 289-326.
31. SONAGLIO, D.; PETROVICK, P.R.; BASSANI, V.L. Padronização de extratos hidroalcoólicos de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. *Caderno de Farmácia*, v. 2, p. 55-74, 1986.
32. SOUZA, T.P.; ORTEGA, G. G.; BASSANI, V.L.; PETROVICK, P.R. Avaliação da viabilidade de compressão direta de formulações contendo alto teor de produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia*. *Acta Farmacéutica Bonaerense*, v. 19, n. 2, p. 91-98, 2000.
33. SOUZA, K.C.B.; PETROVICK, P.R.; BASSANI, V.L.; ORTEGA, G. G.; The Adjuvants Aerosol 200 and Gelita-Sol-P influence on the Technological Characteristics of Spray-dried Powders from *Passiflora edulis* var. *flavicarpa*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 26, n. 3, p. 331-336, 2000.
34. SOUZA, K.C.B.; SCHAPOVAL, E.E.S.; BASSANI, V.L. LC determination of flavonoids: separation of quercetin, luteolin and 3-O-methylquercetin in *Achyrocline satureioides* preparations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 28, p. 771-777, 2002.
35. SOUZA, T.P.; BASSANI, V.; ORTEGA, G. G.; DALLA COSTA, T.C.T.; PETROVICK, P.R. Influence of Adjuvants on the Dissolution Profile of Tablets Containing High Dose of Spray-dried Extract of *Maytenus ilicifolia*. *Die Pharmazie*, v. 56, p. 730-733, 2001.
36. SOUZA, T.P.; HOLZSCHUH, M.H.; LIONÇO, M.I.Z.; ORTEGA, G. G.; PETROVICK, P.R. Validation of a LC method for the analysis of phenolic compounds from aqueous extract of *Phyllanthus niruri* aerial parts. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 30, p. 341-356, 2002.