

Avaliação da qualidade de amostras de cápsulas e comprimidos de *Passiflora* spp. comercializadas na cidade de Umuarama - PR

Fernanda Faxina Beltramin, Fabiani Faxina Beltramin, Tiago Tomaz da Rosa, Aline Lucena, Orlando Seiko Takemura(Orientador/Unipar)

Universidade Paranaense – Unipar/ Departamento de Ciências Biológicas e Botânica – Umuarama – PR

Palavras-chave: *Passiflora*, cromatografia, isovitexina.

Resumo

As espécies de maracujá *Passiflora* spp. são popularmente utilizadas como calmante. Substâncias como a vitexina, isovitexina, orientina, isorientina, tem sido implicado como os maiores constituintes bioativos presentes em *Passiflora* e ainda constituem bons marcadores de qualidade para o gênero. O objetivo do presente trabalho foi avaliar a qualidade de medicamentos contendo *Passiflora* spp. comercializadas na cidade de Umuarama-PR. Apenas em uma das amostras avaliadas na análise cromatográfica não detectou-se a presença do marcador isovitexina. Apenas uma amostra mostrou diferença qualitativa em relação à composição química quando comparado com as demais amostras. Enquanto outra amostra avaliada, apresentou alterações de aspecto/peso, que poderiam indicar um mau processamento na fabricação do fitoterápico. Os testes realizados justificam a necessidade de ensaios de controle de qualidade, uma vez que o uso de produtos de má qualidade poderia causar danos a saúde dos consumidores.

Introdução

Plantas são usadas para a cura das mais variadas doenças em todo mundo desde a antiguidade por grande parte da população (VILLAS BÔAS, 2007). Em algumas comunidades, devido a falta de recursos, ainda hoje o acesso a plantas medicinais é a única forma de tratamento terapêutico (MACIEL et al., 2002). As plantas medicinais são fontes de substâncias biologicamente ativas, e muitas vezes são fontes de matéria prima para síntese de medicamentos (VILLAS BÔAS, 2007).

Dentre as muitas plantas com atividade farmacológica conhecida destacam-se espécies do gênero *Passiflora* conhecida no Brasil como maracujá (MÜLLER, 2006). A família Passifloraceae possui aproximadamente 16 gêneros e 650 espécies, sendo o gênero *Passiflora* considerado o mais importante, com cerca de 400 espécies (RAMOS et al., 2007) sendo que no Brasil ocorrem cerca de 130 espécies desta família, podendo ser considerado um dos seus centros de diversidade (JUNQUEIRA et al., 2008). Das quatrocentas espécies conhecidas de *Passiflora*, trinta são descritas por terem frutos comestíveis (VILLAS BÔAS, 2007).

A espécie oficial da Farmacopéia Brasileira (I, II e III) é *Passiflora alata*. Estudos referentes à composição química de diferentes espécies de *Passiflora* evidenciam principalmente alcalóides e flavonóides. Outras substâncias como saponinas, glicosídeos cianogênicos, esteróides, lignanas, ácidos graxos, maltol, aminoácidos e taninos também são freqüentemente citados na literatura (MÜLLER, 2006). Alcalóides tipo harmana e flavonóides C-glicosilados, derivados da apigenina e luteonina (vitexina, isovitexina, orientina, isoorientina), tem sido implicado como os maiores constituintes bioativos presentes em *Passiflora sp.* observando-se que esses últimos constituem bons marcadores de qualidade para o gênero (ROMANINI et al., 2006). Os flavonóides C-glicosilados possuem atividade biológica e são de interesse quimiotaxonômico e freqüentemente são utilizado como “marcadores” na análise de medicamentos fitoterápicos (FENNER, 2006; MÜLLER, 2006).

Fenner (2006) conclui que o uso do extrato de *Passiflora sp.* administrado agudamente apresenta efeito hipnótico desprovido de efeito ansiolítico, sedativo, ou comprometimento das funções motoras. Estes resultados podem explicar o efeito relatado pela população como agente indutor de sono, mas não apóiam o uso popular como calmante.

O conhecimento dos aspectos relacionados à atividade biológica do vegetal é requisito essencial para a transformação da planta medicinal no produto fitoterápico, havendo também interesse em estudos de desenvolvimento de metodologias analíticas como a avaliação do teor de substância ou grupo de substâncias ativas e do perfil qualitativo dos constituintes químicos de interesse, presentes na matéria-prima vegetal, produtos intermediários e produto final; por meio de métodos espectrofotométricos, cromatográficos, físicos, físico-químicos ou químicos, devendo possuir especificidade, exatidão, precisão (Toledo et al., 2003).

Muitos fitoterápicos atualmente vêm se tornando alvo de adulterações visando, por exemplo, diminuir de custos de produção e conseqüentemente melhorar o acesso da população ao produto. Porém, essas adulterações levam a conseqüências como produtos de baixa qualidade e a perda do efeito esperado. Testes de avaliação da qualidade, portanto, são necessários para a garantia de padrões mínimos de qualidade.

Este estudo foi realizado com o objetivo de avaliar a qualidade de amostras de cápsulas e comprimidos de *Passiflora sp.* adquiridas na cidade de Umuarama-PR.

Metodologia

Amostras analisadas

Foram analisadas cinco amostras, sendo quatro adquiridas em farmácias e lojas especializadas em plantas medicinais no comércio de Umuarama, além de um produto ter sido adquirido por catálogo de vendas sob a forma de comprimidos. Todas as amostras analisadas eram formulações simples de *Passiflora sp.*, sem qualquer associação com outra

planta. Quatro amostras eram na forma de extrato seco e apenas uma amostra era uma mistura de extrato seco e planta moída. No início das análises, as amostras receberam códigos alfa numéricos, conforme tabela 1.

Tabela 1. Composição das amostras, seus códigos e forma farmacêutica.

CÓDIGO	FORMA FARMACÊUTICA	COMPOSIÇÃO
A1	Cápsula	Extrato seco
A2	Cápsula	Extrato seco 50% e planta moída 50%
A3	Cápsula	Extrato seco
A4	Comprimido	Extrato seco
A5	Comprimido	Extrato seco

Padrão Referência

A amostra vegetal padrão foi coletada no Horto de Plantas Medicinais da Universidade Paranaense, Campus Umuarama, identificada botanicamente pela professora Dra. Ezilda Jacomassi.

Após a coleta, foi realizada a secagem em estufa, 30°C por 72 horas. As folhas foram submetidas à pulverização e armazenadas em embalagem plástica até o momento do uso.

Análise Microscópica

A análise botânica da droga vegetal foi realizada utilizando técnicas microscópicas comparativas segundo Alquini e Takemori (2000). Foi também realizado a análise utilizando microscópio estereoscópico dos comprimidos e do conteúdo de cápsulas visando identificar possíveis tecidos vegetais nas amostras.

Análise cromatográfica

A amostra vegetal padrão (1g) utilizada na comparação do perfil cromatográfico foi submetida à extração, utilizando-se 20 ml de etanol 70% e levado a aquecimento, filtrado e armazenado. Quanto às amostras analisadas, o conteúdo de duas cápsulas também foi dissolvido em 20ml de álcool 70%. Como padrões de flavonóides foram utilizados a rutina e quercetina na concentração de 5mg/ml.

Para a realização da cromatografia em camada delgada, foram utilizadas como fase estacionária, cromatofolhas Merck®, Silicagel 60 F254, com 10 cm de comprimento e largura, foi utilizada a fase móvel: acetato de etila: ácido fórmico: ácido acético glacial: água (100: 11: 11: 26) (SANTANA et al., 2007)

A amostra foi analisada sob luz UV365, e em seguida utilizado o revelador: ácido bórico: ácido cítrico: metanol (5: 5: 100, p/v) e solução

alcoólica de tricloreto de alumínio a 1% (Farmacopéia Brasileira 3^o edição, 1977).

Foram utilizados como parâmetros de avaliação, a comparação do valor de Rf (SANTANA et al., 2007) e da coloração (Farmacopéia Brasileira 3^a edição, 1977).

Ensaio de desintegração

O teste de desintegração das cápsulas e comprimidos das amostras foi realizado utilizando o desintegrador modelo 301 – AC marca Nova Ética. A preparação da solução de desintegração foi seguida conforme o Morita e Assunção (1972), utilizando ácido clorídrico 0,1 N e temperatura de 37°C, com pH próximo a 2 simulando o pH estomacal. O teste foi realizado em sextuplicata. O método foi realizado conforme a Farmacopéia Brasileira 4^a edição (1988).

Determinação do Peso médio

A análise de peso médio foi realizada segundo a Farmacopéia Brasileira 4^a edição (1988), com algumas modificações. Vinte cápsulas e comprimidos foram pesados em balança analítica modelo Isa 210, Scientech. Calculou-se o peso médio entre as amostras pesadas e o desvio padrão.

Análise de rotulagem

Os rótulos das amostras foram avaliados seguindo protocolo utilizado por Copetti e Griebeler (2005). Os critérios analisados foram:

Nome comercial;

Nomenclatura botânica oficial (gênero, espécie, variedade, autor do binômio e família);

A designação "MEDICAMENTO FITOTERÁPICO";

Uso adulto e/ou pediátrico;

Nome do fabricante, endereço completo, CNPJ, indústria brasileira;

Sigla e número de registro no MS;

SAC;

Responsável técnico;

Lote, fabricação, vencimento;

Composição;

Selo lacre;

"Informações técnica ao paciente: Vide bula";

"Conservar o produto em temperatura ambiente e protegido da luz e umidade";

"Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças".

"Siga corretamente o modo de usar. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica".

Resultados E Discussão

A análise botânica da droga vegetal padrão mostrou ser uma amostra autêntica de *Passiflora alata autor*, pela análise da organização estrutural da planta. Onde foram decisivos na identificação características como: organização e estrutura da nervura principal, disposição parênquima clorofiliano paliçádico e lacunoso. Estas características são citadas por Alquini e Takemori, (2000) para identificar a planta.

Na observação das preparações das amostras ao microscópio, não se observou partes vegetais nas formas farmacêuticas analisadas, com exceção da amostra A2. Com isso confirmaram-se as informações do rótulo que afirmavam tratar-se de extratos vegetais. Na amostra A2 encontrou-se estruturas vegetais, mostrando-se realmente tratar-se de mistura de extrato vegetal e planta moída. O uso de extratos secos como matéria-prima de fitoterápicos apresenta muitas vantagens em relação ao uso da planta na forma de pó, tais como a padronização dos ativos, maior conservação e eliminação de substâncias indesejáveis (SANTANA et al., 2007).

A análise cromatográfica dos extratos demonstrou a presença de isovitexina em todas as amostras com exceção da amostra A5. Os valores de Rf observados coincidem com valores apresentados por Santana et al. (2007), onde relata que para a isovitexina o valor de Rf é de 0,7, e a cor avaliada conforme Farmacopéia Brasileira 3ª edição (1977), no qual as bandas devem aparecer na cor amarelo esverdeada. A amostra A5 provavelmente não se trata especificamente das espécies *P. alata* e nem a *P. incarnata*, divergindo das especificações contidas no rótulo, pois não foi observada a substância marcadora isovitexina.

A detecção de marcadores químicos da espécie é essencial para a confirmação e caracterização química de drogas vegetais. A pesquisa fitoquímica dos marcadores não é suficiente para assegurar a autenticidade. A cromatografia em camada delgada é um método muito empregado no controle de qualidade, uma vez que fornece dados para a identificação e permitem inferências a respeito da pureza do material (FISCHER, 2007).

O ensaio de desintegração apresentou resultados satisfatórios, tanto para as cápsulas quanto para os comprimidos, conforme apresentados na tabela 2. A Farmacopéia Brasileira 4ª edição (1988), preconiza o limite de 45 minutos para cápsulas e 30 minutos para comprimidos, portanto, todos os resultados observados encontram-se dentro desses limites.

Tabela 2. Tempo de desintegração das amostras avaliadas.

FORMA FARMACÊUTICA	AMOSTRA	TEMPO DE DESINTEGRAÇÃO (MINUTOS) e DP
Cápsula	A1	12,91 ± 1,75
Cápsula	A2	3,82 ± 0,33
Cápsula	A3	3,89 ± 0,35

Comprimido	A4	22,33 ± 1,95
Comprimido	A5	12,69 ± 2,42

DP= Desvio Padrão

Foi observado alterações tanto na cor quanto no aspecto da amostra A1 e as demais cápsulas. Tais alterações devem-se provavelmente, a um processo incorreto de manipulação, provavelmente no processo de liofilização do extrato ou ainda durante o processo de encapsularão, onde a umidade do laboratório poderia não estar dentro dos padrões para manipulação de extrato seco.

A diferença percebida entre o tempo de desintegração das amostras A4 e A5 pode ser explicada pela escolha de excipientes ou ainda pela diferença nas quantidades dos mesmos, existindo a possibilidade de ter sido adicionado na amostra A4 um excipiente cuja função seja diminuir o tempo de desintegração. Segundo Toledo et al. (2003), a escolha da forma farmacêutica mais apropriada para um fitoterápico deve-se levar em consideração a eficácia e a segurança do componente ativo e assegurar sua qualidade; facilitar a aplicação do medicamento, por meio da via de administração mais apropriada. E também deve contornar problemas de estabilidade, por meio da adição de adjuvantes primários conservadores, como conservantes, antioxidantes, tamponantes, etc.; adequar às propriedades da forma farmacêutica às necessidades fisiológicas da via de administração.

Quando foi analisado o peso médio das cápsulas e comprimidos verificou-se que os mesmos encontram-se em desacordo com a Farmacopéia Brasileira edição (1988) se levar em consideração o peso especificado na embalagem, as amostras A1 se mostrou irregular, uma vez que o valor do peso médio encontrado superou a quantidade descrita na embalagem (teabela 3). Enquanto que a amostra A4 não foi possível de ser avaliada, pois não constava o peso final do comprimido especificado na embalagem ou na bula.

Tabela 3. Peso médio das amostras e suas variações.

Amostra	Peso médio e DP	Valor declarado
A1	0,428 ± 0,011	350mg
A2	0,238 ± 0,009	250mg
A3	0,466 ± 0,015	450 mg
A4*	0,643 ± 0,015	320 mg
A5	0,381 ± 0,011	400 mg

DP= Desvio Padrão

*= não consta o peso.

A padronização no peso médio deve permitir a administração de dose efetiva do componente ativo, com precisão adequada ao seu emprego seguro e sua adequação a casos específicos. Valores irregulares podem levar a danos a saúde, ocasionado pela administração de quantidades irregulares e superando os limites seguros.

Os resultados da análise da rotulagem são mostrados na tabela 4. As amostras avaliadas não apresentaram alta taxa de reprovação, sendo que os critérios mais importantes como nome comercial, nomenclatura botânica, fabricante, validade entre outras foram cumpridas. Das amostras avaliadas, 40% delas não apresentaram a designação “MEDICAMENTO FITOTERÁPICO”, outras 40% das amostras não apresentaram a inscrição “uso adulto e/ou pediátrico”, ainda, 40% não apresentavam a Sigla e número de registro no MS, 20% das amostras não trazia o nome do responsável técnico.

Tabela 4. Análise de rotulagem dos produtos analisados

Critérios avaliados	Amostras aprovadas (%)
Nome comercial	100%
Nomenclatura botânica oficial	100%
A designação “MEDICAMENTO FITOTERÁPICO”;	40%
“Uso adulto e/ou pediátrico”	40%
Nome do fabricante, endereço completo, CNPJ, indústria brasileira;	100%
Sigla e número de registro no MS	40%
SAC	100%
Responsável técnico	20%
Lote, fabricação, vencimento	100%
Composição	100%
Selo lacre	100%
"Informações técnica ao paciente: Vide bula"	40%
“Conservar o produto em temperatura ambiente e protegido da luz e umidade”;	100%
"Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças".	100%
"Siga corretamente o modo de usar. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica”.	40%

Segundo Petrovick (2003) a embalagem representa um objeto de contato direto entre o produto e o usuário e, além de cumprir funções técnicas, estéticas e informativas, deve obedecer à legislação vigente e a conceitos éticos e morais, a fim de contribuir para a eficácia e a segurança no uso do medicamento. O atendimento a estes aspectos é, portanto, essencial para a qualidade de vida da população.

A inadequação das informações na rotulagem traz prejuízos ao consumidor, uma vez que a ausência de informações pode levar a um mau uso do medicamento.

Conclusão

De acordo com os resultados obtidos neste trabalho conclui-se que a maioria das amostras analisadas apresentou um padrão cromatográfico de acordo com a literatura consultada, identificando a substância isovitexina. Apenas uma amostra mostrou diferença qualitativa em relação à composição química quando comparado com as demais amostras. Enquanto outra amostra avaliada, apresentou alterações de aspecto/peso, que poderiam indicar um mau processamento na fabricação do fitoterápico. Os testes realizados justificam a necessidade de ensaios de controle de qualidade, uma vez que o uso de produtos de má qualidade poderia causar danos a saúde dos consumidores.

Referências

- Alquini Y, Takemori N.K. *Organização estrutural de espécies de vegetais de interesse farmacológico*. Curitiba: Herbarium Laboratório Botânico. 2000.
- Copetti F.B; Griebeler A.S. Análise da adequação da rotulagem de medicamentos fitoterápicos. *Rev Infarma* 2005, 17, 60-64.,
- Farmacopéia Brasileira 3.ed. São Paulo: Organização Andrei. 1977.
- Farmacopéia Brasileira 1988. 4. ed. São Paulo: Atheneu.
- Fenner R 2006. *Avaliação do efeito hipnótico/sedativo e ansiolítico de um extrato seco nebulizado de Passiflora alata Curtis (Passifloraceae)*. Porto Alegre, 105p. Dissertação de mestrado – Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- Fischer DCH 2007. Controle de qualidade de fitoterápicos. In Gil ES. *Controle físico-químico de qualidade de medicamento*. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, p. 289-327.
- Gil ES, Machado AA 2007. Ensaio de qualidade. In Gil ES. *Controle físico-químico de qualidade de medicamento*. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, p. 259-286.
- Junqueira KP, Faleiro FG, Junqueira NTV, Bellon G, Ramos JD, Braga MF, Souza LS 2008. Confirmação de híbridos interespecíficos artificiais no gênero *Passiflora* por meio de marcadores RAPD. *Rev Bras Frutic* 30: 191-196.
- Maciel MAM, Pinto AC, Veiga VFV, Grynberg NF, Echevarria A 2002. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. *Rev Quim Nova* 25(3): 429-438.
- Morita T, Assunção RMV 1972. *Manual de soluções, reagentes e solventes. Padronização – preparação – purificação*. São Paulo: Edgard Blücher.

Müller SD 2006. *Determinação de alcalóides e flavonóides através de CLAE e UV de extratos de Passiflora alata Curtis, Passifloraceae – maracujá doce*. Itajaí, 80p. Dissertação de mestrado – Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade do Vale do Itajaí.

Petrovick G F, Petrovick P R, Teixeira H F 2003. Estabelecimento de roteiro para adequação a critérios de qualidade da rotulagem de medicamentos industrializados. *Rev Infarma* 15(7-8): 73 - 80

Ramos AT, Cunha MAL, Sabaa-Srur AUO, Pires VCF, Cardoso MAA, Diniz MFM, Medeiros CCM 2007. Uso de *Passiflora edulis f. flavicarpa* na redução do colesterol. *Rev Bras Farmacogn* 17(4): 592-597.

Romanini CV, Machado MW, Biavatti MW, Oliveira RMW 2006. Avaliação da atividade ansiolítica e antidepressiva do extrato fluido e fração aquosa de folhas de *Passiflora alata* Curtis em camundongos. *Acta Sci. Health Sci* 28(2): 159-164.

Santana IG, Severo IL, Almeida LC, Pereira PIRM, Silva EM, Bara MTF 2007. Determinação do perfil cromatográfico de extratos secos vegetais. *Rev Eletrônica de Farmácia* 4(2): 54-57.

Toledo ACO, Hirata LL, Buffon MCM, Miguel MD, Miguel OG 2003. Fitoterápicos: uma abordagem farmacotécnica. *Rev Lecta*, 21: 7-13.

Villas Bôas LB 2007. *Estudo dos constituintes químicos ansiolíticos e sedativos de Passiflora actinia Hook., Passifloraceae*. Curitiba, 86p. Dissertação de Mestrado – Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.