

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE INSUMOS FARMACÊUTICOS A BASE DE CALÊNDULA E PRÓPOLIS UTILIZADOS PELAS FARMÁCIAS MAGISTRAIS

QUALITY EVALUATION OF MARIGOLD AND PROPOLIS PHARMACEUTICAL INGREDIENTS USED BY MAGISTRY PHARMACY

Alexandre H. de Oliveira¹; Andresa A. Berretta^{2*}

¹Biotecnólogo e técnico do laboratório de Controle de Qualidade, Apis Flora Indl. Coml. Ltda., Rua Triunfo, 945, 14020-670, Ribeirão Preto-SP. Brasil.

² Mestre e Doutora em Ciências Farmacêuticas, área de concentração Medicamentos e Cosméticos pela FCFRP/USP, Av. do Café, s/n., Campus Universitário da USP, 14040-903, Ribeirão Preto-SP. Brasil, e Farmacêutica Responsável pela Apis Flora Indl. Coml. Ltda.

* Autor para correspondência email: andresaberretta@hotmail.com ; labandresa@apisflora.com.br

Recebido em 25/09/2007 - Aceito em 28/11/2007

RESUMO: Os insumos farmacêuticos vegetais têm sido vastamente utilizados pelas farmácias magistrais, bem como pelas Indústrias de Medicamentos e Cosméticos. Assim, a avaliação da qualidade desses insumos se faz fundamental para a obtenção de produtos com qualidade assegurada. O presente trabalho avaliou aspectos físico-químicos da tintura e extrato glicólico de Calêndula (*Calendula officinalis*) e de tinturas de própolis. Foram determinados: densidade, pH, teor alcoólico (no caso das tinturas), extrato seco (ES) e flavonóides totais expressos em quercetina (FT), por meio de espectrofotometria em ultravioleta (UV). Os resultados demonstraram divergência, principalmente no aspecto e coloração dos insumos, além dos teores de ES e FT, nos quais se observou relação crescente e direta entre ambos. Constata-se, também, uma grande variação no teor de FT especialmente na comparação entre as tinturas e seus respectivos extratos glicólicos, de forma que os segundos conseguem apresentar teores correspondentes a 10% da melhor tintura. Por tal, o farmacêutico deve estar atento à concentração dos insumos empregados na elaboração dos produtos, uma vez que a identificação dos mesmos por termos farmacopéicos não garante correspondência aos teores de substâncias ativas e/ou marcadores, sendo necessário a utilização de um fator de conversão, no momento da substituição das tinturas pelos respectivos extratos glicólicos. O presente estudo demonstra a necessidade da determinação de especificações técnicas desejadas para os insumos farmacêuticos vegetais, da qualificação de fornecedores e da avaliação dos insumos para que, uma adequada aquisição, garanta matéria-prima com qualidade para obtenção do produto final.

PALAVRAS-CHAVES: controle de qualidade; tintura; extrato glicólico; Calêndula (*Calendula officinalis*); própolis

ABSTRACT: Plant-derived pharmaceutical ingredients have been widely used by pharmacies and by Medicines' and Cosmetic's Industries as well. Thus, the quality evaluation of these ingredients is fundamental for the obtention of quality assurance products. This paper studied the physical and chemical parameters of Marigold (*Calendula officinalis*) tincture and glycolic extract and yet propolis tincture. It was measured: density, pH, alcoholic grade (of tinctures), dry extract (ES) and total flavonoids, expressed in quercetin (FT), using ultraviolet spectrophotometer (UV). Results showed which the aspect and coloration were divergent among the samples and also between the ES and FT content. In this case we could observe a direct and increasing relation between both. Also, there has been a great variation in the FT determination, especially when the tinctures and its respective glycolic extracts are compared. The glycolic extracts show contents corresponding to 10% of the best tincture. This scenario indicates that the pharmacist must be attentive to the concentration of the pharmaceutical ingredients used in the elaboration of the products, therefore, its identification by official compendiums does not guarantee correspondence with the actual active substances content, being necessary the use of a conversion factor, when substituting tinctures by glycolics extracts. The present paper demonstrates that it is necessary to establish the technical specifications

desired for the plant-derived pharmaceutical ingredients, the qualification of suppliers and a strong quality control, in order to determine an adequate purchase of a high quality raw material for obtaining of the final product.

KEY-WORDS: quality control; tincture; glycolic extract; Marigold (*Calendula officinalis*); propolis

INTRODUÇÃO

As plantas medicinais são fontes empregadas pelo Homem para o tratamento e a prevenção de doenças desde a antiguidade. Inúmeros relatos literários remontam aos benefícios terapêuticos das fontes naturais, especialmente sobre as plantas, terapêutica esta hoje denominada de *fitoterapia*. Atualmente, os insumos farmacêuticos vegetais têm sido utilizados pelas farmácias magistrais na aviação de receitas médicas, nas indústrias farmacêuticas para a obtenção de medicamentos fitoterápicos e pelas indústrias cosméticas na obtenção de produtos voltados para a higiene pessoal e beleza.

Com o avanço da ciência, o que no passado era empregado de forma empírica passou a ser estudado e as demonstrações científicas oriundas das pesquisas vieram comprovar a segurança e a eficácia de inúmeras plantas. Além da segurança e da eficácia, usualmente demonstradas por ensaios biológicos, o avanço também se deu na identificação morfológica e farmacognóstica das plantas e seus derivados. Assim, métodos de última geração estão sendo utilizados na identificação e quantificação de princípios ativos e/ou marcadores, além da avaliação da pureza e contaminação do material.

A obtenção de insumos farmacêuticos vegetais envolve desde a obtenção da planta medicinal, adequadamente cultivada, colhida e desidratada, avaliada quanto à sua morfologia e qualidade, até o processamento, por meio de técnicas como a infusão, maceração, percolação, filtração, concentração e a secagem, dentre outras. O processo extrator viabiliza o uso do material vegetal, já que o solvente extrai as substâncias ativas das células, proporcionando atividade das mesmas no organismo. Com isso, apesar de ainda ser vasto o emprego das plantas na medicina tradicional, a manipulação e a industrialização de medicamentos passaram a ser realizadas com os insumos farmacêuticos vegetais na forma de tinturas, óleos essenciais, extratos fluidos, extratos secos, uma vez que são formas que proporcionam maior biodisponibilidade das substâncias ativas presentes nas plantas.

Além do controle de todo o processo produtivo, há ainda a necessidade da avaliação da qualidade físico-química e microbiológica do material vegetal utilizado, bem como do insumo farmacêutico vegetal obtido, para que seja mantida a reprodutibilidade lote-a-lote do produto obtido.

Entende-se por qualidade o conjunto de critérios que caracterizam a matéria-prima para o uso ao qual se destina. A partir do estabelecimento dos parâmetros de qualidade para a matéria-prima, e considerando-se um planejamento adequado e um controle do processo de produção do medicamento, a qualidade do produto final estará, em grande parte, assegurada. Portanto, a qualidade da matéria-prima vegetal é a determinante inicial da qualidade do fitoterápico (CARVALHO et al. 2006).

O aumento da demanda, associado à falta de fiscalização efetiva que garanta desde a exploração racional dos recursos naturais empregados como matéria-prima, até a dispensação do produto acabado, contribuem para a disponibilidade e acesso a produtos muitas vezes sem condições adequadas ao uso, sem garantia da qualidade, segurança e eficiência, fundamentais para a recuperação ou preservação da saúde do consumidor (BUGNO A. et al., 2005). Dessa forma, cabe ao farmacêutico, a busca pela manipulação de produtos contendo extratos padronizados e de qualidade, uma vez que somente desta forma poderemos estar seguros da concentração das substâncias ativas, da disponibilidade dessas no organismo e, conseqüentemente, da atividade do produto por qualquer via de administração, desde que a forma farmacêutica atenda aos preceitos farmacotécnicos.

OBJETIVOS

Avaliar a qualidade físico-química da tintura e extrato glicólico de Calêndula (*Calendula officinalis*) e da tintura de própolis, insumos farmacêuticos obtidos de fornecedores do Estado de São Paulo.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram adquiridas: a tintura e o extrato glicólico de Calêndula (*Calendula officinalis*) e a Tintura de Própolis, de fornecedores bem conceituados situados no estado de São Paulo, que comumente atendem as farmácias magistrais de todo o Brasil. Os mesmos não foram identificados no trabalho por questões éticas.

As amostras foram submetidas à avaliação da qualidade físico-química, sendo que as análises realizadas compreenderam a determinação da densidade, pH, teor alcoólico (no caso das tinturas), teor de flavonóides totais expressos em quercetina (WOISKY, 1996) e teor de extrato seco (estufa a 105°C até peso constante). Para a realização das análises, foram utilizados métodos farmacopéicos (Farmacopéia Brasileira, IV edição, 2004).

RESULTADOS

O controle de qualidade do insumo ativo é de fundamental importância para que o medicamento manipulado atinja o objetivo desejado. A análise do teor dos principais componentes biologicamente ativos em matérias-primas de origem vegetal e/ou de fitoterápicos é uma etapa essencial para a segurança e eficácia de sua utilização na elaboração de produtos farmacêuticos (BAUER & TITTEL, 1996).

O controle de qualidade se faz necessário para que as demais etapas produtivas sejam controladas e padronizadas, respeitando-se os preceitos de Garantia de Qualidade. Sabemos das dificuldades de se efetuar todo o controle de qualidade dos insumos ativos nas farmácias magistrais e, em função disto, a adequada determinação do que se deseja do fornecedor e a qualificação do mesmo são imprescindíveis para garantir que o produto final atinja os parâmetros de qualidade especificados.

RIBEIRO *et al.* (2005), avaliaram os teores dos princípios ativos de Castanha-da-índia pó (*Aesculus hippocastanum*), Espinheira-santa pó (*Maytenus ilicifolia*), Ginkgo biloba extrato seco padronizado (*Ginkgo biloba*), Guaraná em pó (*Paullinia cupana*) e Hipérico extrato seco (*Hypericum perforatum*), onde foi demonstrado que 100% das amostras de hipérico estavam com teor de princípio ativo fora do especificado, assim como 60% das amostras de ginkgo, 43% de guaraná, 30% de espinheira-santa e 9,1% de castanha-da-índia. Os dados encontrados e os resultados obtidos no presente trabalho reforçam a necessidade da qualificação dos fornecedores dos insumos farmacêuticos vegetais e demonstram a necessidade de maior critério nas condições de armazenamento dos insumos, já que no caso de pós e extratos secos, a umidade pode interferir nos teores de princípios ativos dos mesmos (RIBEIRO *et al.*, 2005).

Atualmente, somente a identificação do insumo vegetal como tintura ou extrato fluido, não são suficientes para fornecer produtos equivalentes. Prova disso é o próprio aspecto visual observado quando se recebe um insumo de lotes diferentes ou fornecedores distintos. Não somente a proporção da planta para insumo obtido garante os mesmos teores de substâncias ativas.

Assim, realizamos nesse estudo uma avaliação da qualidade físico-química de tinturas de própolis e calêndula, e de um extrato glicólico desta, insumos obtidos de fornecedores do estado de São Paulo que atendem as farmácias magistrais. Escolhemos a calêndula (*Calendula officinalis*) por ser um insumo vegetal muito utilizado na prática farmacêutica, e a própolis, que apesar de não ser de origem vegetal diretamente, requer os mesmos parâmetros de qualidade para a obtenção de produtos eficazes.

Neste trabalho realizamos a avaliação visual das amostras, sendo que as cores e o aspecto, variaram consideravelmente de um fornecedor para outro, merecendo atenção especial a amostra 01 de tintura de calêndula, a amostra 3 de extrato glicólico e a amostra 2 de tintura de própolis, que apresentaram tonalidade mais intensa do que as demais.

Quando se avalia a densidade e o pH percebemos que os mesmos não variaram de modo muito significativo para os insumos avaliados, exceto a tintura de própolis que apresentou amostras relativamente abaixo das demais, especialmente no parâmetro densidade.

Tabela 1 – Resultados físico-químicos encontrados para as amostras de tinturas e extratos glicólicos de Calêndula (*Calendula officinalis*) (n=3).

Amostras Parâmetros	Tinturas				Extratos Glicólicos		
	01	02	03	04	05	06	07
Densidade	0,914 ± 0,001	0,904 ± 0,00	0,914 ± 0,003	0,913 ± 0,001	1,01 ± 0,005	1,01 ± 0,003	1,05 ± 0,014
pH	5,45 ± 0,095	5,59 ± 0,182	5,56 ± 0,165	5,54 ± 0,259	5,32 ± 0,137	5,43 ± 0,075	5,69 ± 0,070
Teor Alcoólico (°GL)	60 ± 1,00	65 ± 0,00	60 ± 0,00	55 ± 1,00	-	-	-
Extrato seco (% p/v)	6,44 ± 0,096	2,23 ± 0,125	2,20 ± 0,072	4,50 ± 0,100	0,35 ± 0,015	0,72 ± 0,020	2,47 ± 0,062
Flavonóides totais em quercetina (mg/ml)	0,783 ± 0,030	0,311 ± 0,024	0,360 ± 0,015	0,529 ± 0,013	0,080 ± 0,005	0,110 ± 0,030	0,400 ± 0,015

A determinação do extrato seco mostrou relação direta com o teor de flavonóides totais em quercetina em todos os insumos avaliados, sugerindo que a determinação de extrato seco, grosseiramente nos informa a concentração de produto obtido do material vegetal, já que este ensaio quantifica através da eliminação do solvente extrator as substâncias extraídas da planta. Indiscutivelmente o teor do princípio ativo é o parâmetro mais importante quando se deseja manipular fórmulas eficazes, sendo o teor de extrato seco apenas um indicativo de concentração.

Na tabela 1 e figura 1, podemos observar a grande variação no teor dos flavonóides totais em quercetina na tintura e extrato glicólico de calêndula, evidenciando que cada fornecedor trabalha com uma especificação ou talvez sem nenhuma para o parâmetro que é mais importante. Isso pode ser percebido através do próprio laudo que acompanha o insumo ativo. Na maioria das vezes, encontramos nos laudos somente os parâmetros de menor

complexidade analítica, sendo que a informação mais preciosa para o farmacêutico, que é a concentração do princípio ativo, está ausente, mostrando a precariedade de alguns fornecedores.

A variação no teor alcoólico foi algo também observado, porém isso não afeta de modo muito crítico as formulações, dependendo é claro, de seus constituintes. Uma relação direta não pôde ser atribuída ao agente extrator e teor de flavonóides encontrados em nosso estudo, apesar de sabermos que a polaridade do solvente favorece a extração de compostos de polaridade semelhante. Assim, os resultados mostraram que não podemos inferir que um insumo terá sempre o mesmo teor de princípios ativos se empregarmos sempre a mesma graduação alcoólica. Na extração, além da graduação alcoólica, o processo: maceração ou percolação; o tempo de extração e a temperatura empregada no mesmo também contribuem para a obtenção do insumo, e tais fatores fazem parte integral da qualidade do produto final.

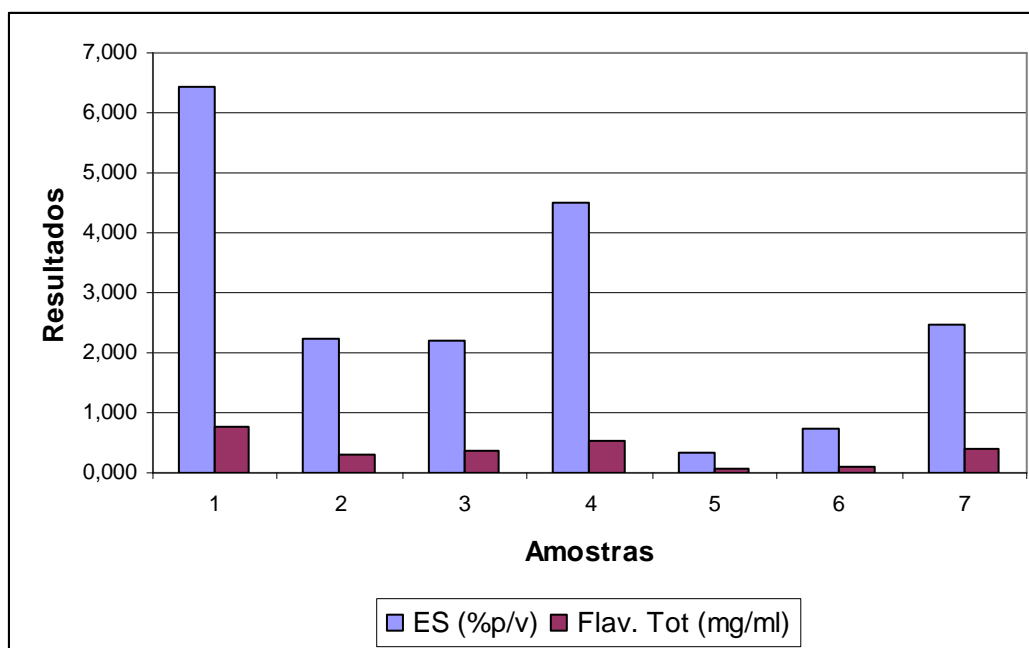


Figura 1 – Apresentação gráfica dos resultados obtidos para o teor de flavonóides totais expressos em quercetina (mg/mL) e para extrato seco (%p/v) nas amostras de tintura de calêndula (amostras de 1 a 4) e de extrato glicólico (amostras 5 a 7) (n=3).

Quando se avalia os resultados do extrato glicólico, observa-se também a diferença nos teores de extrato seco e de flavonóides, mantendo-se a relação direta previamente observada, ou seja, quando se obtêm maiores teores de extrato seco, maiores são os resultados de flavonóides em quercetina. Isso não é uma verdade a ser assumida sempre, pois, existem processos de purificação que podem alterar essa relação, mas em princípio, pode-se perceber que tinturas ou extratos que não sofreram processos de purificação apresentam teores de flavonóides maiores com o maior teor de extrato seco no insumo.

Algo interessante a ser considerado nos casos dos extratos glicólicos é que os teores de princípios ativos são muito baixos quando comparados com as tinturas. Podemos visualizar isso comparando os teores de flavonóides totais da tintura e do extrato glicólico de calêndula (tabela 1 e figura 1). Observamos teores acima de 0,311 mg/ml para as tinturas, e para os extratos glicólicos, encontramos o valor máximo de 0,400 mg/ml. Isso demonstra que utilizar a tintura ou o extrato glicólico não irá fornecer os mesmos teores de flavonóides totais no produto final.

Com relação a essa diferença, que nos chamou a atenção inclusive em experimentos efetuados com outros insumos, podemos inferir que o processo de extração e o agente extrator podem não estar sendo adequados ao que se pretende, pois como previamente comentado, estes fatores afetam a eficiência da extração, e conseqüentemente a qualidade do produto final obtido. Assim, é de suma importância compararmos os teores existentes no mercado em busca de insumos de melhor qualidade pois, não é raro, observarmos farmacêuticos comentando que preferem utilizar as tinturas, já que elas dão melhores resultados para o paciente. Se trabalharmos com extratos glicólicos de baixos teores quando comparados com as tinturas, caberia um fator de correção para que os produtos finais tenham o mesmo teor de ativo, caso contrário, realmente existe o risco da preparação não fornecer o mesmo resultado quando comparada com a preparação manipulada com tintura.

A análise de tinturas de própolis nos revela a grande variação encontrada para as diferentes origens do insumo. Encontramos tinturas com teor de 2,44 mg/mL de flavonóides em quercetina e outras que chegam a até

8,06 mg/mL, ou seja, uma variação de até 3,3 vezes, isso é significativo no produto final. Percebemos que a coloração e aspecto dos insumos variam conforme o teor de extrato seco, e conseqüentemente, nesse caso, ao teor de flavonóides. Imagine-se formulando o mesmo produto: em um lote temos uma coloração mais intensa do que no segundo lote, além da perda de credibilidade visual e instintiva do paciente, sabemos que estamos fornecendo produtos com teores distintos de flavonóides totais em quercetina, usando como exemplo a própolis.

Tabela 2 – Resultados físico-químicos encontrados para as amostras de Tintura de Própolis (n=3).

Parâmetros	Amostras	01	02	03	04	05
Densidade		0,910 ± 0,00	0,853 ± 0,003	0,909 ± 0,002	0,831 ± 0,004	0,907 ± 0,002
pH		5,50 ± 0,087	5,40 ± 0,030	5,27 ± 0,130	5,57 ± 0,118	5,46 ± 0,131
Extrato seco (% p/v)		7,76 ± 0,035	13,41 ± 0,053	8,49 ± 0,060	6,71 ± 0,030	9,45 ± 0,020
Flavonóides totais em quercetina (mg/ml)		6,69 ± 0,123	8,06 ± 0,139	4,63 ± 0,197	2,44 ± 0,219	7,06 ± 0,139

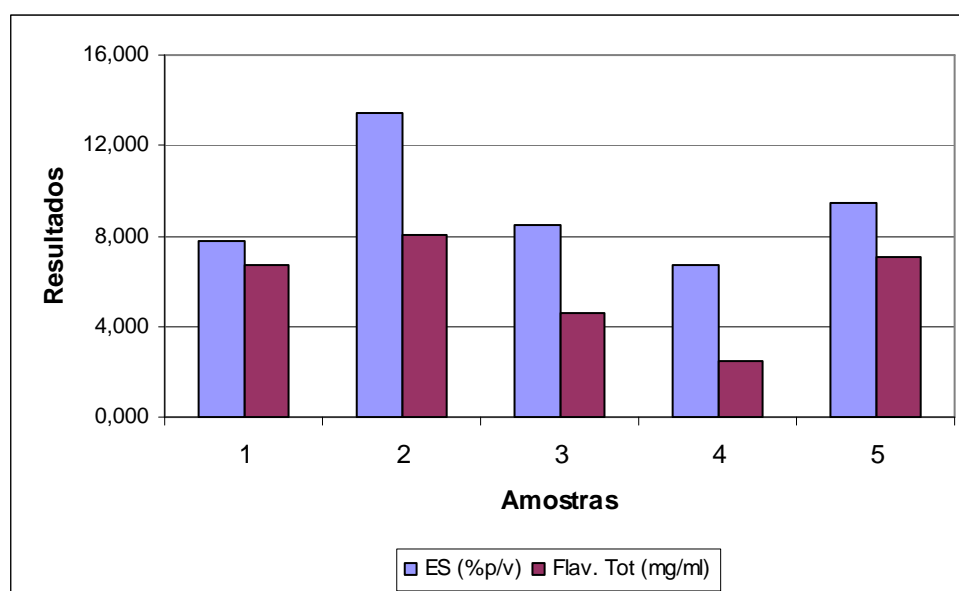


Figura 2 – Apresentação gráfica dos resultados obtidos para o teor de flavonóides totais expressos em quercetina (mg/mL) e para extrato seco (%p/v) nas amostras de tintura de própolis (n=3).

A Farmacopéia Brasileira ou outros Compêndios oficiais ainda não contemplam as especificações técnicas de qualidade para a grande maioria das tinturas e extratos fluidos vegetais, assim, cabe ao fornecedor ou às indústrias farmacêuticas ou farmácias magistrais a determinação dos teores de princípios ativos desejados no insumo. O Ministério da Agricultura determina para a própolis, o teor de 11%p/v de extrato seco no mínimo, e de 2,3 mg/mL de flavonóides totais expressos em quercetina (equivalente a 0,25% m/m). Em nosso estudo, somente a amostra 2 apresentou teor de extrato seco dentro do valor especificado, ou seja, somente 20% das amostras avaliadas. Com relação ao teor de flavonóides totais, nenhuma das amostras apresentou resultado abaixo do valor especificado, lembrando, no entanto, que apesar de estarem acima do limite mínimo especificado, variaram grandemente de um fornecedor para outro, certamente a reprodutibilidade dos lotes ficará comprometida com a variação entre fornecedores. A calêndula é uma planta que está contemplada na Farmacopéia Brasileira, porém, em sua monografia não consta o teor mínimo de flavonóides totais, já a Farmacopéia Americana (USP 30) não contempla ainda a planta, desta forma, não temos como apontar se as amostras estão em conformidade com as normas regulamentadoras vigentes. Os resultados da tintura e do extrato glicólico de calêndula corroboram o encontrado para as tinturas de própolis.

CONCLUSÕES

Os resultados encontrados demonstraram que as tinturas e extratos glicólicos obtidos de diferentes fornecedores variaram bastante com relação ao teor de extrato seco e principalmente de princípios ativos, no caso, flavonóides totais expressos em quercetina para amostras de calêndula e própolis. Os dados nos permitem concluir que é necessário o estabelecimento de critérios e padrões de qualidade no momento da aquisição dos

insumos farmacêuticos, já que o conceito de tintura ou extrato glicólico não nos permite assegurar o teor das substâncias ativas e conseqüentemente não podemos assegurar a reprodutibilidade de lotes diferentes de produto final. Cabe aqui a adoção do conceito de insumos padronizados, a exemplo do que se tem com extratos secos, pois assim, aumentam as chances de se obter insumos com teores confiáveis de princípios ativos. Além disso, a qualificação de fornecedores, a exigência de laudo de qualidade e análise dos insumos são importantes para se assegurar a qualidade dos produtos obtidos e comercializados.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos o apoio financeiro e a estrutura técnica laboratorial da empresa Apis Flora Indl. Coml. Ltda. para a realização do presente trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAUER, R.; TITTEL, G. Quality assessment of herbal preparations as a precondition of pharmacological and clinical studies. *Phytomedicine*. v. 2, n. 3, p. 193-198, 1996.

BRASIL. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA. Instrução Normativa n. 3 – ANEXO IV – Regulamento técnico para fixação de identidade e qualidade de própolis. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 2001.

BUGNO, A.; BUZZO, A. A.; NAKAMURA, C. T.; PEREIRA, T. C.; MATOS, D.; PINTO, T. J.A. Avaliação da contaminação microbiana em drogas vegetais. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. vol. 41, n. 4, p. 491-497, 2005.

CARVALHO, C. M. G.; PRUDENTE, L. R.; PEREIRA, A. C.; PAULA, J. R.; BARA, M. T. F. Avaliação da qualidade de extratos vegetais. *Revista Eletrônica de Farmácia*. v. 3, n. 2, p. 53-62, 2006.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA: 4ª. Edição. Parte 1. São Paulo: Editora Atheneu, 1988.

RIBEIRO, P. A. M.; ARANTES, M. C. B.; SANDOVAL, JR., J. C. S.; AMORIM, L. L. R. S. S.; PAULA, J. R.; BARA, M. T. F., Controle de qualidade físico-químico de matérias-primas vegetais. *Revista Eletrônica de Farmácia, suplemento*. v. 2, n. 2, p. 176-179, 2005.

UNITED STATES PHARMACOPEA (USP). 30th edition, NF 25, Rockville: Twinbrook Parkway, 2007.

WOISKY, R.G.R. Métodos de controle químico de amostras de própolis. 1996. Dissertação (Mestrado), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.