



DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÃO TÓPICA CONTENDO O EXTRATO PAF19 PARA O TRATAMENTO DE LEISHMANIOSE CUTÂNEA

Alessandra Lifschitz Viçosa, Ana Paula dos Santos Matos, Ivone Maria Ribeiro, Milena Botelho Pereira Soares, Sandra Aurora C. Perez Rodrigues, Tiago Pereira Garcia, Vinícius Pinto Costa Rocha, Zaida Maria Faria de Freitas

INTRODUÇÃO

As leishmanioses compreendem um complexo de doenças causadas por parasitos protozoários do gênero *Leishmania* e transmitida por insetos genericamente denominados de flebotomíneos. O número de casos oficiais da forma cutânea da doença (LC) somam 220 mil a cada ano, no mundo. No Brasil, a LC tem ampla distribuição com registros de casos em todas as regiões do país (ALVAR et al., 2012). A LC merece atenção devido à sua ampla distribuição, ao risco de desenvolvimento de deformações e pelos reflexos em aspectos sociais e econômicos. O tratamento de primeira escolha da doença é realizado com os antimoniais pentavalentes, como o glucantime, disponível no Brasil. O uso clínico dos antimoniais pentavalentes é associado à efeitos adversos graves e, as vezes fatais, além de alto custo e falha terapêutica (FRÉZARD et al., 2009). A busca de novos fármacos a partir de fontes naturais na biodiversidade brasileira poderá trazer novas alternativas para o tratamento da LC. Seco-esteroides obtidos de *Physalis angulata* L. apresentam método de extração e atividade farmacológica já patenteada pelo nosso grupo (TOMASSINI et al., 2006). A ação anti-*Leishmania* e imunomoduladora destes seco-esteroides foram demonstradas em modelos experimentais (SOARES et al., 2003; GUIMARÃES et al., 2009). Neste contexto, o objetivo principal deste projeto consiste no desenvolvimento de um medicamento tópico à base do extrato PAF19 com seco-esteroides de *P. angulata*. Para isso, as seguintes etapas estão sendo realizadas: I) produção em larga escala da planta e extrato; II) padronização da produção do extrato em larga escala; III) produção de formulação tópica com o extrato PAF19; IV) estudo de viabilidade econômica.

METODOLOGIA

Produção do material vegetal: para a produção em larga escala da planta, foram realizadas atividades de propagação, plantio, manejo, coleta, secagem e moagem. As etapas experimentais foram realizadas na Plataforma Agroecológica de Fitomedicamentos (PAF) do Centro de Inovação em Biodiversidade e Saúde de Farmanguinhos no Campus Fiocruz da Mata Atlântica.

Escalonamento para produção do extrato PAF19: para a transposição de escala de bancada para escala piloto, foi necessário: aprimoramento da metodologia extrativa para obtenção do extrato, de acordo com patente publicada, e estabelecimento de etapas analíticas.

Testes biológicos *in vitro*: o extrato foi submetido à testes de atividade *in vitro*, para avaliar a qualidade biológica do material. A atividade anti-*Leishmania* do extrato foi avaliada em macrófagos infectados com *Leishmania amazonensis*.

Desenvolvimento farmacotécnico: foram elaboradas duas bases para a formulação tópica do extrato.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Produção do material vegetal: o desenvolvimento da etapa de plantio foi estabelecido entre 50 a 60 dias. A quantidade de material fresco, após seleção, separação dos diferentes órgãos vegetais, secagem e processamento, resultou em rendimento de 80 a 95%.

Escalonamento para produção do extrato PAF19: o material vegetal extraído foi filtrado e concentrado. O rendimento foi estabelecido entre 10 a 20% a partir do material vegetal.

Testes biológicos *in vitro*: o tratamento de células infectadas com o extrato PAF19 reduziu de forma significativa a porcentagem de células infectadas e o número de parasitos por célula na concentração de 0,5 µg/mL. Vale ressaltar que a fração teve atividade semelhante à anfotericina B (um dos fármacos de referência) testada na concentração de 2 µg/mL (figura 1A e 1B).

Desenvolvimento farmacotécnico: a formulação em gel apresentou incompatibilidade com o extrato seco, por apresentar aparente diminuição de viscosidade, resultando em uma formulação líquida. Uma nova formulação de creme óleo em água foi desenvolvida, contendo até 4% do extrato enriquecido em seco-esteroides.

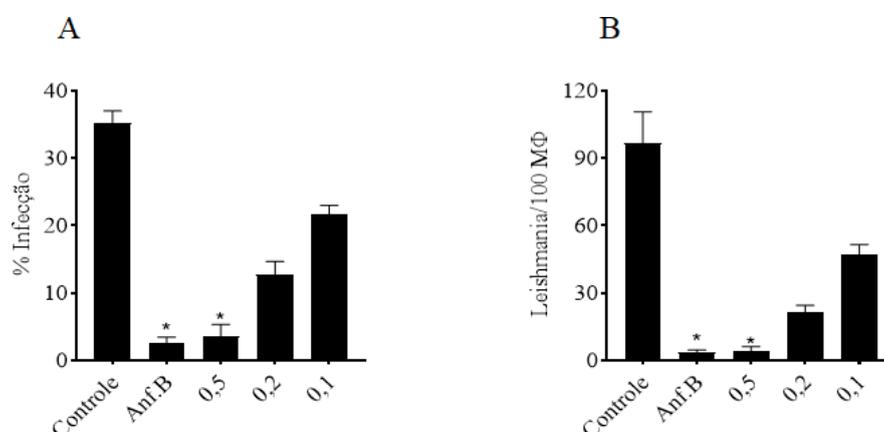


Figura 1. Teste biológico *in vitro*. (A) Porcentagem de células infectadas com *L. amazonensis* e (B) parasitismo após o tratamento com o extrato PAF19. A anfotericina B (Anf.B) foi testada na concentração de 2 µg/mL. * $p < 0,05$, Kruskal-Wallis test, seguido do Dunn's multiple comparisons test.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A LC é uma doença endêmica no Brasil, associada à um grande estigma social com impacto direto na economia local, uma vez que os indivíduos infectados estão em idade economicamente ativa. O tratamento utilizado não é eficaz, havendo a necessidade de novas terapias. Os resultados obtidos com o extrato PAF19 mostra-se uma alternativa para o tratamento da LC, visto que apresenta atividade anti-inflamatória e antiparasitária associadas. Diante disso, o desenvolvimento de um tratamento tópico representa uma alternativa viável para o desenvolvimento de uma opção terapêutica para a LC.

Fonte de fomento: Inova Fiocruz/VPPC

REFERÊNCIAS

- ALVAR, J. et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. **PloS One**, v. 7, n.5, p. e35671, 2012.
- FRÉZARD, F. et al. Pentavalent antimonials: new perspectives for old drugs. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 14, n. 7, p. 2317–2336, 2009.
- GUIMARÃES, E. et al. Activity of physalins purified from *Physalis angulata* in in vitro and in vivo models of cutaneous leishmaniasis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 64, n. 1, p. 84–87, 2009.
- SOARES, M. et al. Inhibition of macrophage activation and lipopolysaccharide-induced death by seco-steroids purified from *Physalis angulata* L. **European Journal of Pharmacology**, v. 459, n. 1, p. 107–112, 2003.
- TOMASSINI, T. C. B. et al. **Process for isolating physalins from plants and pharmaceutical compositions containing physalins**, 14 fev. 2006. Disponível em: <https://patents.google.com/patent/US6998394B2/en>. Acesso em: 18 fev. 2020