

DESENVOLVIMENTO DE UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA DO ÓLEO ESSENCIAL DAS FOLHAS DE *CITRUS SINENSIS* DIRECIONADAS PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER.

Katrícia M.F. Cardoso (bolsista do PIBIT/CNPq), Cassio H.S. de Melo (bolsista do PIBIT/CNPq), Chistiane Mendes Feitosa (Orientador, Depto de Química – UFPI), Rivelilson M. de Freitas (colaborador, UFPI-PI)

RESUMO

O presente trabalho tem como finalidade desenvolver uma formulação farmacêutica sólida a partir do óleo essencial das folhas de *Citrus sinensis* através de um complexo de inclusão com a β -ciclodextrina enfocando sua importância para a produção industrial de medicamentos que atuam no Sistema Nervoso Central (SNC), focalizando uma abordagem comportamental, com a finalidade de investigação dos mecanismos de ação e identificação de possíveis alterações (maléficas ou benéficas) em cérebro de camundongos.

Palavras-chave: *Citrus sinensis*. β -Ciclodextrina. Sistema Nervoso Central.

INTRODUÇÃO

Óleos essenciais (OES) são misturas complexas de substâncias voláteis, lipofílicas, geralmente odoríferas e líquidas, podem ser obtidos por diversas técnicas como: arraste por vapor d'água e hidrodestilação.

Citrus sinensis (laranja) apresentou em estudos atividade sedativa/hipnótica (CARVALHO-FREITAS, COSTA, 2002). Ao chá das folhas se atribui propriedades sudorífera, antigripal, carminativa, para insônia, calmante e antiespasmódica. O chá da casca e dos frutos é indicado contra má digestão (LORENZI; MATOS, 2002)

O OE da espécie *Citrus sinensis* esta sendo estudado direcionado para o tratamento da DA pelo LPNEX e portanto, pretende-se realizar um complexo de inclusão da β -ciclodextrina com o OE desta espécie para uma formulação farmacêutica sólida. As ciclodextrinas (CDs) constituem uma nova classe de excipientes farmacêuticos com capacidade para formar complexos de inclusão reversíveis com moléculas apolares. A estrutura espacial cônica e a orientação dos grupos hidroxílicos para o exterior conferem a estes açúcares cíclicos propriedades físico-químicas únicas, sendo capazes de solubilizar-se em meio aquoso e ao mesmo tempo encapsular no interior da sua cavidade moléculas hidrofóbicas (CUNHA-FILHO et al., 2007). Mais de 30 medicamentos comercializados no mercado mundial contam com a presença deste excipiente em suas fórmulas (DAVIS & BREWSTER, 2004; LOFTSSON & DUCHENE, 2007).

Pretende-se neste trabalho produzir por compressão direta comprimidos contendo óleo essencial de *Citrus sinensis* utilizando-se como excipiente farmacêutico a β -ciclodextrina, para investigar o seu potencial farmacológico para o tratamento da doença de Alzheimer em ensaios pré-clínicos.

METODOLOGIA

Extração do óleo essencial de Citrus limon e Citrus sinensis

Forão coletadas em Germiniano município de Picos-PI cerca de 1 kg de folhas de *Citrus sinensis*. As folhas forão trituradas e submetidas ao processo de hidrodestilação-Clevenger por um período de 4h.

Teste in vivo

Os testes de comportamento (ansiedade e depressão) *in vivo* em camundongos administrando óleo essencial de *C. sinensis*, serão feitos em três doses diferentes (50mg/Kg; 100 mg/Kg e 150 mg/Kg), durante 30 dias de tratamento em camundongos. Após estes testes os animais em grupos de 8 foram eutanasiados para retirada do cérebro e realização de análise de inibição *in vivo* da enzima acetilcolinesterase.

Método de formação do complexo de inclusão β-ciclodextrina e óleo essencial para elaboração da formulação farmacêutica sólida

O complexo de inclusão será elaborado através de Mistura física entre o óleo essencial e a β-ciclodextrina. Este método baseia-se na simples mistura dos componentes sem adição de água. O método de compressão direta será usado para produção da formulação farmacêutica sólida (comprimido) e tem sido apontado como o procedimento de escolha pela indústria farmacêutica para a produção de comprimidos dada a sua facilidade, rapidez e simplicidade (BOLHUIS & ARMSTRONG, 2006).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O óleo essencial de *Citrus sinensis* foi obtido, partindo-se de 1 kg de folhas frescas trituradas e utilizando-se o sistema de hidrodestilação, em aparelho tipo Clevenger (Matos et al., 1999) durante o período de quatro horas. O óleo coletado foi subseqüentemente seco com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e mantido sob refrigeração até a realização da análise. O rendimento do óleo foi de 0,3%, calculados com base nos volumes de óleo obtido e do peso do material vegetal fresco. Os testes comportamentais realizados com os animais submetidos as doses do óleo essencial de *Citrus sinensis* divididos em grupos de doses de 50, 100 e 150 foram os seguintes: ***nado forçado, suspensão de cauda, cruz elevado, rota Rod, campo aberto, claro e escuro***, onde os resultados destes encontram-se em análise.

CONCLUSÃO

Considerando-se a extração dos óleos essenciais das plantas trabalhadas neste projeto, observou-se que a extração Clevenger possui êxito e obteve um rendimento efetivo. Observou-se que é possível fazer um complexo de inclusão com a β-ciclodextrina e que este poderá ser usado com êxito em posteriores testes comportamentais e *in vivo*.

APOIO

Universidade Federal do Piauí - UFPI;

Laboratório de Produtos Naturais e Neuroquímica Experimental - LPNNEX;

Laboratório de Pesquisa em Neuroquímica Experimental-LAPNEX

FAPEPI / CNPq – Apoio Financeiro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOLHUIS, G.K., ARMSTRONG, N.A. Excipients for direct compaction - an update. **Pharm Dev Technol** v. 11, p. 111-24, 2006.

CARVALHO-FREITAS, M.I.R., COSTA, M. Anxiolytic and sedative effects of extracts and essential oil from *Citrus aurantium* L. **Biol Pharm Bull** v. 25, p. 1629-1633, 2002.

CUNHA-FILHO, MSS, Dacunha-Marinho B, Torres-Labandeira JJ, Martínez-Pacheco R, Landín M. Characterization of -Lapachone and Methylated -Cyclodextrin Solid-state Systems. **AAPS PharmSciTech** [periódico on-line] 2007 8(3). Disponível em URL: <http://www.aapspharmscitech.org> [01 ago 2007].

DAVIS ME, Brewster ME. Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. **Nat Rev Drug Discov** 2004; 3(12):1023-35.

LOFTSSON T, DUCHENE D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. **Int J Pharm** 2007; 329(1-2):1-11.

LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 544p, 2002.

MATOS FJA, MACHADO MIL, CRAVEIRO AA, ALENCAR JW, BARBOSA JM, CUNHA EVL, HIRUMA CA. Essential oil of *Mentha x villosa* Huds. from Northeastern Brazil. **J. Essent. Oil Res.**1999; 11: 41-44.

RHEE, I. K., van de Meent, M., Ingkaninan, K., Verpoorte, R. Screening for acetylcholinesterase inhibitors from Amaryllidaceae using silica gel thin-layer chromatography in combination with bioactivity staining. **Journal of Chromatography A**. 915, p.217-223, 2001.

SIMÕES, M.O; Schenkel. E.P; Gosmann, G.; Mello, J.C.P. *et al.* **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Editora da Universidade UFSC. 2 ed. Porto Alegre/Florianópolis, 2000.