

# DESENVOLVIMENTO DE UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA A PARTIR DO ÓLEO ESSENCIAL DAS FOLHAS DE *Citrus sinensis* DIRECIONADAS PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER

*Katrícia Maria Feitosa Cardoso (bolsista do PIBITI/CNPq), Márcio dos Santos Rocha (colaborador, NTF-UFPI), Rivelilson Mendes de Freitas (colaborador, UFPI), Chistiane Mendes Feitosa (Orientador, Depto de Química – UFPI)*

## RESUMO

Elaboração de um complexo de inclusão do óleo essencial de *Citrus cinensis* com  $\beta$ -ciclodextrina voltado para a Doença de Alzheimer em três proporções (CS 6:94, 9:91 e 12:88) e uma mistura física, fez-se e o cálculo dos seus respectivos rendimentos pela extração soxhlet. Para a caracterização realizou-se espectroscopia de infravermelho com acessório para reflectância total atenuada e calorimetria exploratória diferencial com as proporções, a  $\beta$ -CD, o OECS e a MF, comprovando a formação do complexo e a proporção CS 6:94 como a de maior estabilidade. Neste trabalho será abordado a parte de formação e caracterização do complexo de inclusão.

Palavras-chave: Complexos de inclusão. *Citrus sinensis*.  $\beta$ -ciclodextrina.

## INTRODUÇÃO

Óleos essenciais (OES) são misturas complexas de substâncias voláteis, lipofílicas, geralmente odoríferas e líquidas (SIMÕES et al., 2000). O OE que será estudado neste trabalho será o de *Citrus sinensis*, onde este está em estudo direcionado para o tratamento da Doença de Alzheimer pretendendo-se realizar um complexo de inclusão com a  $\beta$ -ciclodextrina. As ciclodextrinas (CDs) constituem uma nova classe de excipientes farmacêuticos com capacidade para formar complexos de inclusão reversíveis com moléculas apolares. A habilidade das CDs em encapsular fármacos tem conseguido melhoras na biodisponibilidade, estabilidade e segurança de inúmeras fórmulas farmacêuticas atualmente comercializadas (CUNHA-FILHO et al., 2007). Utilizou-se do método de co-precipitação proposto por Reineccius et al (1989) para complexar o OECS com a  $\beta$ -CD, onde segundo Hedges (1998) a  $\beta$ -ciclodextrina tem a capacidade de complexar com óleos essenciais e alterar suas propriedades, tais como, aumento da solubilidade em água, proteção à oxidação, aumento da fotoestabilidade e estabilidade térmica, além de reduzir sua volatilidade. Para elucidar e comprovar a formação de um complexo de inclusão faz-se a caracterização, onde neste trabalho utilizou-se de duas técnicas, infravermelho (FTIR: processo quantizado, que uma molécula absorve apenas frequências selecionadas de radiação do infravermelho (PAVIA, 2010)) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). Para calcular o rendimento usou-se o método de extração por soxhlet.

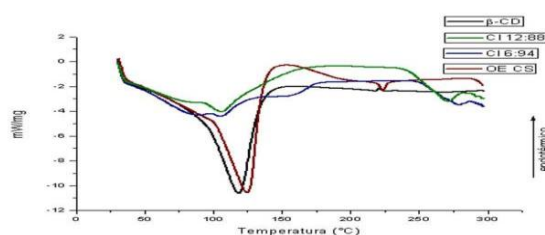
## METODOLOGIA

As folhas para extração do OECS foram coletadas em Germiniano-PI, 1Kg e submetidas ao processo de hidrodestilação-Clevenger por 4h. Para a complexação usou-se o método de co-precipitação de Reineccius (1989), modificado por Bhandari et.al (1998). Para a proporção 6:94: solubilizou-se 20 mg do OELC em 200 $\mu$ L de etanol PA e adicionou-se a 313 mg de  $\beta$ -CD solubilizada em etanol:água (1:2) mantida a 55 °C ( $\pm$ 2 °C) sob agitação, após a adição o aquecimento fora interrompido e a solução resfriada a 4 °C/24 h. O precipitado fora recolhido e liofilizado- CS 6:94. Repetiu-se para CS 9:91 e 12:88. Para a mistura física entre OECS e  $\beta$ -CD fez-se simples mistura de 40mg de OECS e 400 mg de  $\beta$ -CD por maceração - MF. Na extração do OECS, utilizou-se um extrator soxhlet nas proporções

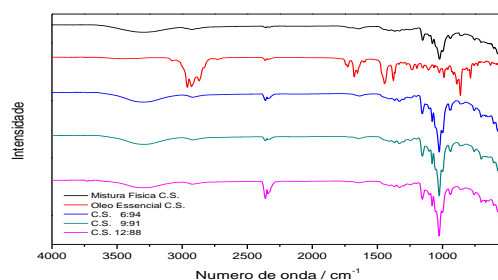
hexano/água (5:1), transferiu-se 0,166 g do complexo (CS 6:94) para um balão contendo 8 mL de água destilada e agitou-se por 5 minutos, após adicionou-se 20 mL de hexano sob agitação branda e iniciou a extração por 45 minutos, retirou-se o hexano e secou com sulfato de sódio anidro, para cálculo de recuperação fez-se massa do óleo  $r = (mo/mf) \cdot 100$ . Na análise por DSC (TA Instrumento 2920) colocou-se amostras de 5 mg (CS 6:94, 9:91 e 12:88, MF CL e o OECL) em uma porta de alumínio, analisadas por uma taxa de 10°C/min entre 30-300 °C, sob atmosfera de nitrogênio (fluxo de 40mL/min). Utilizou-se FTIR spectrometer com acessório para reflectância total atenuada (ATR) modelo Variam 660- IR acessibilidade 4cm<sup>-1</sup>, 16 escaneamentos com variação de 400-4000 nas mesmas proporções para a obtenção do resultado final e elucidar a formação do complexo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O método da co-precipitação é o mais utilizado em escala laboratorial pela facilidade de execução e grande eficiência (WANG et al., 2011) deste modo a recuperação variou entre 33%(±2) sendo o complexo de inclusão CS 6:94 com os melhores resultados, ou seja, o aumento na concentração do OECS não aumenta a eficiência de complexação devido a uma possível saturação das moléculas de β-CD. Na análise em DSC o termograma da β-CD mostra um acentuado pico endotérmico a 118°C provocado pela perda de água presente no interior da sua cavidade, pico que teve sua intensidade reduzida quando comparado ao termograma dos complexos OECS/β-CD, figura abaixo, o evento característico da desidratação da CD na curva DSC do complexo pode apresentar um deslocamento devido à substituição de moléculas de água na cavidade por moléculas hóspedes, o que resulta em alteração do estado energético (LI et al., 2005), ou seja, deslocou a banda do OECS sugerindo a formação do complexo de inclusão.



Na caracterização por FTIR-ATR, figura abaixo, observou-se pequenas variações inferindo-se que a banda do estiramento OH, presente na β-CD fora deslocada, possivelmente devido à formação do complexo, já que o óleo ocupa a cavidade e a banda não aparece no complexo, enquanto na mistura física mostrou sobreposição aproximada dos padrões individuais de ambos os β-CD e OECS, quando ocorre a complexação, as bandas podem mudar de posição, diminuir ou até mesmo desaparecer (CORTI et al., 2007), entre outras observações tem-se como necessidade a complementação da análise por espectroscopia Raman, já que o FTIR-ATR analisa apenas deslocamento e não intensidade das bandas.



## CONCLUSÃO

Os resultados mostram a formação do complexo de inclusão pelo método de co-precipitação em todas as proporções avaliadas, sendo a CS 6:94 com eficiência de complexação. A extração por Soxhlet possui execução mais simplificada e pode ser recomendada para complexos, apesar de baixos rendimentos, mas com eficiência no arraste das moléculas do OECS. Os resultados da DSC mostram as diferenças nas propriedades físicas do OECS livres e complexado, a análise por FTIR-ATR demonstra que para comparação é necessário o uso de mais métodos já que analisa apenas o deslocamento e não a intensidade das bandas.

**APOIO:** Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq e os grupos de pesquisa LAPNEX e LPNNEX.

## REFERÊNCIAS

- BHANDARI, B. R. Lemon Oil to  $\beta$ -Cyclodextrin Ratio Effect on the Inclusion Efficiency of  $\beta$ -Cyclodextrin and the Retention of Oil Volatiles in the Complex. *J. Agric. Food Chem.*, v. 46, p. 1494-1499, 1998.
- CORTI, G.; CAPASSO, G.; MAESTRELLI, F.; CIRRI, M.; MURA, P. Physical-chemical characterization of binary systems of metformin hydrochloride with triacetyl- $\beta$ -cyclodextrin. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, v.45, p. 480-486, 2007.
- CUNHA-FILHO, M.S.S. SÁ-BARRETO, L.C.L. Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, v. 28, p. 1-9, 2007.
- HEDGES, A. R. Industrial application of cyclodextrins. *Chemical Reviews*. v. 98, p. 2035–2044, 1998.
- KUBOTA, Daniele. **Estudo físico-químico do complexo de inclusão do fármaco trimetropim com a  $\beta$ -ciclodextrina aleatoriamente metilada.** São Cristóvão, 2010.
- LI, N.; ZHANG, Y.H.; WU, Y.N.; XIONG X.L.; ZHANG, Y.H. Inclusion complex of trimethoprim with  $\beta$ -cyclodextrin. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, v. 39, p. 824-829, 2005.
- PAVIA, D. L.; LAMPAMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução a Espectroscopia.** 4. Ed. Cengage, 2010.
- REINECCIUS, G. A. **Flavorencapsulation.** *Food Rev. Int.* v. 5, p.147-176, 1989.
- SIMÕES, C. M.O.; SPITZER, V. **Farmacognosia da planta ao medicamento.** Porto Alegre: Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2000.
- WANG, J.; CAO, Y.; SUN, B.; WANG, C. Physicochemical and release characterization of garlic oil- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes. *Food Chemistr.*, v. 127, p. 1680–1685, 2011.