

Farmacocinética do 4-nerolidilcatecol de *Pothomorphe umbellata* (PIPERACEAE): Determinação do complexo de inclusão em Hidroxipropil- β -ciclodextrina

LEAL, Ana Flávia Vasconcelos Borges¹; **SOARES**, Lillian Amélia², **REZENDE**, Kênnia Rocha³; **GIL**, Eric de Sousa⁴

Palavras-chave: 4-nerolidilcatecol, hidroxipropil- β -ciclodextrina, complexo de inclusão

1.INTRODUÇÃO

Das raízes de *Pothomorphe umbellata* (L.) Miq (*Piperaceae*), é extraído o 4-nerolidilcatecol (4-NRC), um importante agente antioxidante e fotoprotetor (ROPKE, et al,2005). Porém a veiculação deste catecol em formulações farmacêuticas é limitada em decorrência de sua baixa solubilidade aquosa. Neste contexto, as ciclodextrinas estão sendo amplamente utilizadas nas indústrias farmacêuticas como alternativas tecnológicas na melhoria de formulações. Em solução aquosa devido ao caráter hidrofílico de sua superfície exterior, as ciclodextrinas podem dissolver-se na água, ao mesmo tempo em que dispõem de uma cavidade apolar (lipofílica) capaz de formar complexos de inclusão com vários tipos de moléculas. Assim, este trabalho visa a obtenção e a caracterização do complexo de inclusão entre 4-NRC e hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD), a fim de elevar sua solubilidade aquosa, sua estabilidade e biodisponibilidade, para posterior veiculação deste em diferentes formulações farmacêuticas e/ou cosméticas.

2.METODOLOGIA

2.1- Obtenção do 4-nerolidilcatecol

O 4-NRC utilizado na preparação do complexo de inclusão foi isolado do extrato seco das raízes de *Pothomorphe umbellata*, pela realização de cromatografia em coluna (Sephadex LH20) .

2.2- Estudo de solubilidade

O estudo de solubilidade foi realizado baseando-se no método de solubilidade de fases descrito por Higuchi & Connors (1965), um dos métodos mais utilizados na detecção da formação de complexos de inclusão. O 4-NRC, foi adicionado a soluções de HP- β -CD preparadas em várias concentrações (0,32; 0,64; 0,96; 1,27; 1,59; 2,55; 3,19; 3,83 e 4,78 mM), ou seja, nas proporções 01:01, 01:02, 01:03, 01:04, 01:06, 01:08, 01:10, 01:12 e 01:15 (4-NRC : HP- β -CD). As soluções foram submetidas à agitação orbital em agitador magnético, a 15 rpm, por três dias. Alíquotas das soluções foram retiradas e filtradas (Millex LRC 0,45 μ m), sendo analisadas por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). O experimento foi realizado em triplicata.

2.3-Mistura Física

A mistura física foi preparada mediante mistura simples de 4-NRC:HP β CD (01:01 p/p) em gral de vidro, por 5 min. A amostra obtida foi encaminhada para análise em espectrômetro de Infravermelho e para a análise em RMN-¹H.

3.RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1- Estudo de solubilidade

O aumento gradual da solubilidade do 4NRC frente ao aumento da concentração de HP- β -CD é observado até a proporção 01:08 (Fig.1), ocorrendo um decréscimo para as proporções 01:10 e 01:15 e atingindo concentração máxima na proporção 01:12. Para os complexos 01:01, 01:02, 01:03, 01:04, 01:06, 01:08, 01:10, 01:12 e 01:15 (4-NRC:HP- β -CD), as concentrações médias de 4-NRC foram, respectivamente, 5,6; 13,07; 18,95; 28,21; 31,0; 40,17; 39,43; 40,9 e 37,65 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. A solução de 4-NRC na ausência do agente complexante não apresentou alterações significativas de concentração com a agitação orbital, atingindo concentração máxima de 3,14 $\mu\text{g.mL}^{-1}$.

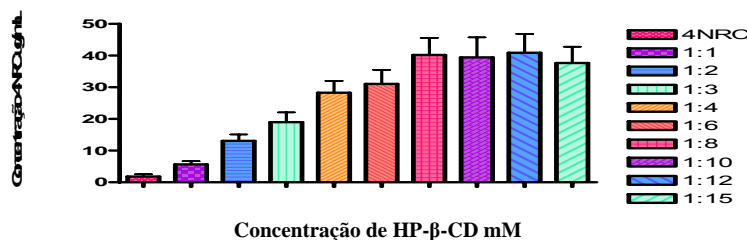


Figura 1. Gráfico da concentração do 4-nerolidilcatecol em função da concentração de hidroxipropil- β -ciclodextrina.

3.2-Espectro de infravermelho

A análise comparativa do espectro de infravermelho da mistura física preparada na proporção 01:01 (4-NRC:HP- β -CD) explicita grande similaridade com o espectro isolado da HP- β -CD em KBr, preservando algumas bandas de absorção características do 4-NRC, em 3335, 1519 e 1373 cm^{-1} (Fig.2). Não foi constatada a presença de bandas adicionais no espectro, sugerindo a ausência de interações entre o 4-NRC e a HP- β -CD, e conseqüentemente a ausência de formação do complexo por meio da mistura física. Em relação ao espectro do complexo de inclusão preparado na proporção 01:12 (4-NRC:HP- β -CD), as principais alterações aparecem entre 1700 e 1300 cm^{-1} , como a banda de absorção característica do 4-NRC, em 1519 cm^{-1} (associada ao anel aromático) que não foi preservada e a presença de uma banda de absorção adicional em 1640 cm^{-1} , sugerindo uma possível interação entre o catecol e o agente complexante.

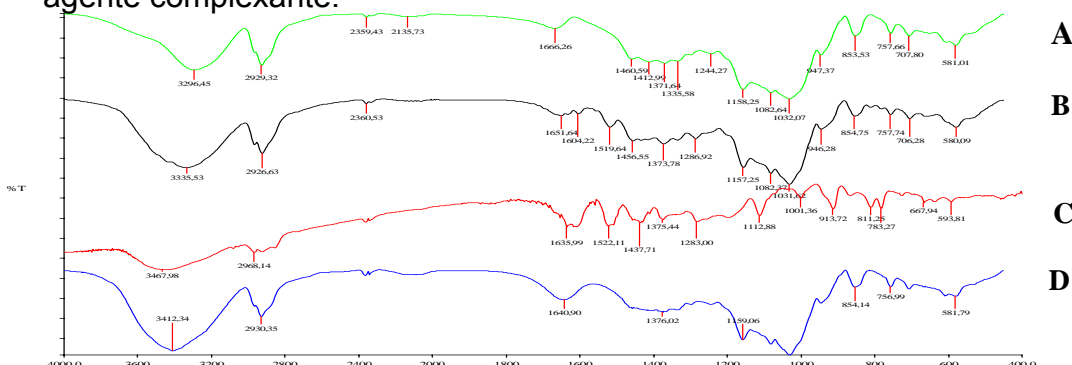


Figura 2. Espectro de infravermelho: (A) HP- β -CD, (B) Mistura física de 4-NRC:HP- β -CD (01:01), (C) 4-NRC e (D) Complexo de inclusão 4-NRC:HP- β -CD (01:12).

3.3- Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Prótons

A constatação da formação de complexos de inclusão ocasionalmente é notada pelo desvio químico para campos mais altos dos átomos de hidrogênio localizados no interior da cavidade (C-3-H e C-5-H) da ciclodextrina enquanto

que os átomos de hidrogênio localizados na superfície (C-2-H, C-4-H e C-6-H) não são afetados ou apresentam um desvio químico muito pouco significativo (HIRAYAMA, 1997). A análise qualitativa dos espectros de RMN- 1 H referente ao complexo de inclusão, evidencia uma alteração nos sinais dos átomos de hidrogênio localizados no interior da cavidade da ciclodextrina (C-3-H e C-5-H), caracterizada por uma maior complexidade do espectro, quando comparado ao espectro isolado de HP- β -CD. O espectro da mistura física, explicita grande similaridade com os espectros isolados do 4-NRC e da HP- β -CD (Figs.3-6).

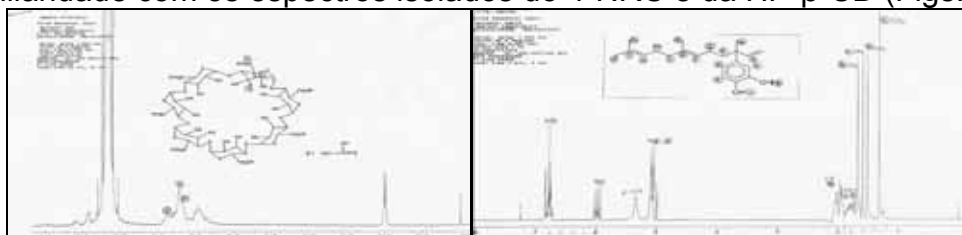


Figura 3. RMN- 1 H HP- β -CD

Figura 4. RMN- 1 H 4-NRC



Figura 5. RMN- 1 H Mistura física

Figura 6. RMN- 1 H Complexo de inclusão

4. CONCLUSÃO

O perfil de dissolução do 4-NRC em solução aquosa, obtido pelo método de solubilidade de fases, sugere a formação do complexo de inclusão deste catecol com a HP- β -CD. As alterações observadas nos espectros de infravermelho e RMN- 1 H do complexo de inclusão preparado por este método, são indicativas da interação entre o catecol e o agente complexante, enquanto que os espectros da mistura física explicitam uma sobreposição dos espectros isolados de 4-NRC e HP- β -CD, em consequência da ausência de formação do complexo. Porém, a completa caracterização do complexo será elucidada mediante a obtenção dos desvios químicos nos espectros de RMN- 1 H, permitindo, assim, uma análise quantitativa dos espectros.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- HIGUCHI, T., CONNORS, K. A. Phase solubility techniques. *Adv. Anal. Chem. Instrum.* v.4, p.117-212, 1965.
- HIRAYAMA, F.; UEKAMA, K. Methods of investigating and preparing inclusion compounds. In *Cyclodextrins and their Industrial uses*. Duchêne, D. Editions de Santé Paris, pp. 133-172, 1997.
- ROPKE, C.D.; da SILVA, V.V.; et al. In vitro and in vivo inhibition of skin matrix metalloproteinases by *Pothomorphe umbellata* root extract. *Photochem Photobiol* v.82, n.2, pp. 439-442, 2005.

FONTE DE FINANCIAMENTO- CNPq/PIBIC

¹ Bolsista de iniciação científica. Faculdade de Farmácia - Laboratório de Farmacocinética de Produtos Naturais, anavbl@gmail.com

² Mestranda em Ciências Farmacêuticas. Faculdade de Farmácia- Laboratório de Farmacocinética de Produtos Naturais, lillianas@gmail.com

³ Orientadora/Faculdade de Farmácia/UFG, kennia@farmacia.ufg.br

LEAL, A.F.V.B.; SOARES,L.A.; REZENDE, K.R.,GIL,E.S. Farmacocinética do 4-nerolidilcatecol de *Pothomorphe umbellata* (PIPERACEAE): Determinação do complexo de inclusão em hidroxipropil- β -ciclodextrina. In: CONGRESSO DE PESQUISA, ENSINO E EXTENSÃO DA UFG - CONPEEX, 3., 2006, Goiânia. **Anais eletrônicos do XIV Seminário de Iniciação Científica** [CD-ROM], Goiânia: UFG, 2006. n.p.

[4](#)Faculdade de Farmácia/UFG