



COMPLEXO DE INCLUSÃO DO 4-NEROLIDILCATECOL EM HIDROXIPROPIL- β -CICLODEXTRINA

VALERIANO, Viviane Souto¹ LEAL, Ana Flávia Vasconcelos Borges², SOARES, Lílian Amélia³; REZENDE, Kênnia Rocha⁴, RESCK, Inês Sabione⁵; KATO, Massuo Jorge⁶

Palavras-chave: *Pothomorphe umbellata*; 4-nerolidilcatecol; complexo de inclusão; Hidroxipropil- β -ciclodextrina

1. INTRODUÇÃO

A espécie *Pothomorphe umbellata* (Piperaceae) apresenta ampla distribuição geográfica espontânea desde a Amazônia até o sul do Brasil habitando, preferencialmente, locais úmidos, sombreados e ricos em húmus. Como constituinte químico mais abundante do extrato de raízes (KIJOA *et al*, 1980) tem-se o 4-nerolidilcatecol (4NC), um catecol prenilado que vem merecendo atenção especial devido às suas propriedades antioxidantes. Tanto *in vitro* (BARROS *et al*, 1997), quanto *in vivo* (ROPKE, 1999) esta substância exibe atividade antioxidante superior ao α -tocoferol, indicando-a como potencial fármaco para condições patológicas onde ocorra participação de estresse oxidativo (DESMARCHELIER *et al*, 1997). No entanto, a viabilidade de formulações terapêuticas ou mesmo a avaliação da biodisponibilidade do 4NC é dificultada devido à baixa solubilidade aquosa do mesmo. As β -ciclodextrinas, oligossacarídeos cíclicos de cavidade central com caráter lipofílico, são alternativas tecnológicas para elevar a solubilidade destas formulações. Em soluções aquosas, formam complexos com moléculas apolares (MARTIN, 1993), capturando grupamentos apolares no interior de sua cavidade. Neste contexto, torna-se importante confirmar a estrutura do complexo formado entre hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) e 4NC, bem como realizar sua caracterização química e estequiométrica a fim de elevar sua estabilidade, solubilidade e biodisponibilidade, para posterior veiculação do 4NC em diferentes formulações farmacêuticas e/ou cosméticas. Assim, este projeto visa avaliar a solubilidade do complexo de inclusão do 4-NC em solução aquosa de HP- β -CD.

2. METODOLOGIA

A curva analítica padrão das soluções de 4-NC (100,0 – 3,0 μ g/ml) e a análise da solubilidade do complexo de inclusão foram realizadas em CLAE-UV, empregando MeOH/H₂O 90:10 (v/v) como fase móvel, coluna C18 (150x4.6mm) e fluxo 1,0 mL/min. As proporções estequiométricas do 4NC e HP- β -CD na formação do complexo de inclusão foram 1:1, 1:2, 1:5 e 1:10, com agitação em ultrassom, em intervalos de 5/5 min até 55 min.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A concentração máxima de 4-NC observada na formação do complexo nas proporções 1:1, 1:2, 1:5 e 1:10 com HP- β -CD foi de 68,38; 51,55; 76,93; 91% da quantidade inicial, respectivamente. A solubilidade do 4-NC aumentou com a elevação das concentrações de HP- β -CD, demonstrando um desvio positivo no gráfico de linearidade. Essa curva de solubilidade pode ser classificada como sendo do tipo A_p , conforme definido por Higuchi e Connors (1965), sugerindo a formação de um complexo de ordem molecular elevada, onde mais de uma molécula de HP- β -CD pode ser complexada com uma molécula de 4-NC. Deste modo, a análise dos dados obtidos neste trabalho permite inferir que a estabilidade do complexo de inclusão formado deverá ser maior nas proporções estequiométricas entre 1:2 a 1:5 (Figura 1).

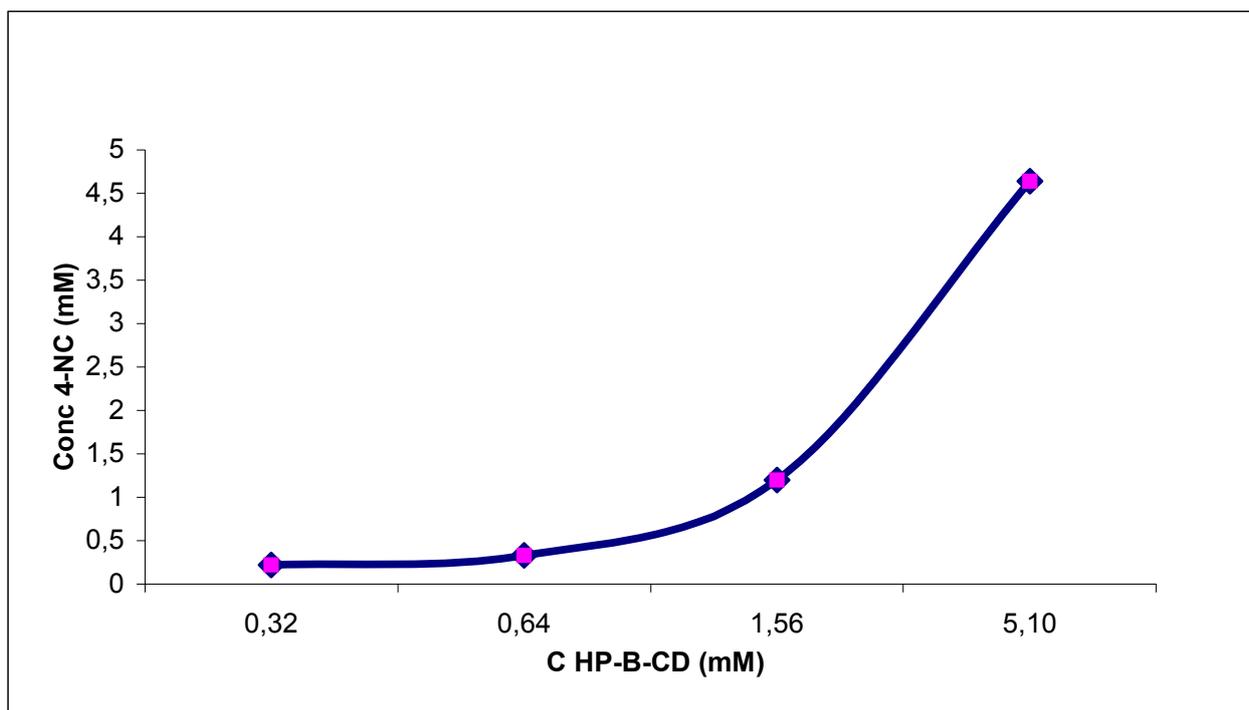


Fig. 1. Diagrama de solubilidade de fases do 4-NC em solução aquosa a temperatura ambiente (25° C) em função das concentrações de HP-B-CD.

4. CONCLUSÃO

Através da análise dos dados obtidos infere-se que a HP- β -CD contribui para o aumento da solubilidade aquosa do 4-NC. Adicionalmente, experimentos estão sendo conduzidos utilizando agitação orbital e espectroscopia de ressonância magnética nuclear visando a completa caracterização da estabilidade, estequiometria e geometria do complexo de inclusão.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARROS, S. M., TEIXEIRA, D. S., AZNAR, A. E., MOREIRA JR, J. A., ISHI, I & FREITAS, P. C. D. (1997). Antioxidant activity of ethanolic extracts of *Pothomorphe umbellata* (L.) Miq. (pariparoba). *J. Braz. Assoc. Adv. Sci.*, 48, 114.

CONNORS, K. A. & HIGUCHI, T. Phase Solubility Techniques, In *Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation*, C. N. Reiley, Ed. Wiley, Vol. 4, 1965, pp. 117-212

DESMARCHELIER, C., BARROS, S., REPETTO, M., LATORRE, L.R., KATO, M., COUSSIO, J. & CICCIA, G. (1997). 4-Nerolidylcatechol from *Pothomorphe spp.* Scavenges peroxy radicals and inhibits Fe(II)-dependent DNA damage. *Planta Med.*, 63, 561-3.

HIRAYAMA, F. & UEKAMA, K. Methods of investigating and preparing inclusion compounds. In *Cyclodextrins and their Industrial Uses*. Duchêne, D. Editions de Santé Paris, 1987, pp. 133-172.

KIJOA, A., GIESBRECHT, A. M., AKISUE, M. K., GOTTLIEB, O. R. & GOTTLIEB, H. E. (1980). The chemistry of Brazilian Piperaceae. 2. 4-nerolidylcatechol from *Photomorphe umbellata* *Planta Med.*, 39, 85-87.

MARTIN, A. Complexation and Protein Binding. Chapter 11. In *Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences* Lippincott Williams&Wilkins Maryland, USA., 4a. ed., 1993, pp. 271-283.

ROPKE, C. D. (1999). Avaliação da atividade antioxidante de *Photomorphe umbellata* L. Miq. na pele. Dissertação de Mestrado. pp 83. Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

UEKAMA, K., Miyake, K. Irie, T, Arima, H., Hirayama, F., Hirano, M. & Okamoto, Y. Characterization of itraconazole/2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex in aqueous propylene glycol solution. *Int. J. Pharm.* 179 (1999) 237-245.

¹ Aluna de iniciação científica. Faculdade de Farmácia/ Laboratório de Farmacocinética de Produtos Naturais/ UFG, vivi.souto@gmail.com

² Bolsista de iniciação científica. Faculdade de Farmácia/ Laboratório de Farmacocinética de Produtos Naturais/ UFG, anavbl@gmail.com

³ Aluna mestrado/Faculdade de Farmácia/UFG, lillian@unipam.edu.br

⁴ Orientadora/ Faculdade de Farmácia/ UFG, kennia@farmacia.ufg.br

⁵ Professora colaboradora / Instituto de Química / UNB, isresck@unb.br

⁶ Professor colaborador / Instituto de Química / USP, majokato@iq.usp.br