



Solubilização de curcumina com ciclodextrina para incorporação em wafers bucais de liberação controlada

Brenda Dalossi Prado*, Juliana Souza Ribeiro Costa, Laura de Oliveira Nascimento

1 Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (Latef), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil.

1. INTRODUÇÃO

O corante extraído do rizoma seco de *Curcuma longa L*, cujo principal princípio ativo é a curcumina, tem sido utilizado na medicina indiana tradicional como antimicrobiano e anti-inflamatório. O estudo de novas formas farmacêuticas para a administração de fármacos é de extrema importância ¹ e uma forma de administração bastante pesquisada atualmente é pela mucosa bucal, utilizada tanto para ação sistêmica quanto para ação local ¹.

Para a formulação de formas farmacêuticas para veiculação de fármacos via mucosa oral são utilizados polímeros bioadesivos, que promovem um contato mais prolongado entre a substância ativa e a mucosa. O desenvolvimento de wafers bucais, utilizando polímeros como base, envolve uma tecnologia relativamente nova e interessante do ponto de vista terapêutico: além de veicular fármacos, proporciona oclusão local e conseqüente isolamento da injúria ³. Tem sido cada vez mais frequente em preparações farmacêuticas o uso de agentes estabilizantes e solubilizantes ⁴ como é o caso da ciclodextrina. As ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos cíclicos que possuem uma superfície externa hidrofílica e a cavidade central lipofílica. Dessa forma, fármacos como a curcumina, que possui solubilidade aquosa muito baixa, o que limita o seu uso farmacêutico ⁵, sejam complexadas através da formação de um complexo de inclusão do fármaco lipofílico na cavidade central da ciclodextrina. A cavidade lipofílica protege, dessa maneira, a molécula hospedeira lipofílica do ambiente aquoso, enquanto a superfície externa polar da molécula proporciona o efeito solubilizante.

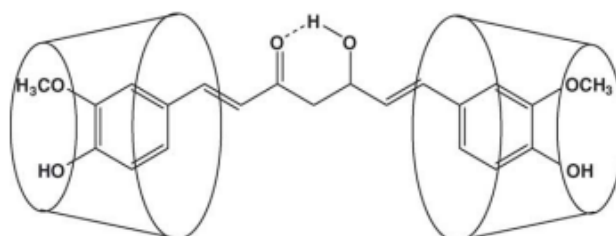


Figura 1. Estrutura do complexo de inclusão 2:1 (ciclodextrina:curcumina) ⁸.

Ambas as ciclodextrinas foram avaliadas em estudo de solubilidade de fases ⁶. Foram adicionadas concentrações crescentes de ciclodextrina às soluções saturadas do fármaco. Para isso, foram preparadas cinco soluções de ciclodextrina (HP-β-CD e SBE-β-CD) em água, com diferentes concentrações (1 mM, 2 mM, 4 mM, 6 mM e 8 mM). A cada solução de ciclodextrina foram adicionados 1 mL de solução de curcumina em etanol (3,68 mg/mL = 10 mM). As soluções ficaram em agitação magnética por 24 horas (350 rpm a 25 °C) para que se atingisse o equilíbrio. Alíquotas de cada frasco foram filtradas (0,45 μm) e quantificadas por espectrofotometria UV/vis em 430 nm. A eficiência de complexação foi determinada a partir da curva de solubilidade. A proporção fármaco:ciclodextrina foi calculada utilizando o valor obtido de eficiência de complexação. Os respectivos cálculos estão representados na tabela 1.

Para produção do wafer, foram formulados novos géis biopoliméricos, de alginato de sódio e gelatina com curcumina, curcumina complexada as ciclodextrinas HP-β-CD e SBE-β-CD, para posterior liofilização e obtenção dos wafers em placa de 24 poços

2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.1. Determinação da solubilidade de curcumina em ciclodextrinas

Apesar da molécula ter apresentado uma boa homogeneização na formulação farmacêutica, o teste preliminar de liberação realizado mostrou-se ineficaz ao atingir baixas porcentagens de liberação. Para que os testes de liberação *in vitro* sejam relevantes e para possibilitar sua solubilização, uma alternativa é a complexação da curcumina a ciclodextrinas, como a HP-β-CD e SBE-β-CD. O diagrama de solubilidade é representado pela variação da solubilidade do fármaco em função do ligante. As curvas de solubilidade obtidas para a HP-β-CD e SBE-β-CD, estão demonstradas na figura 2.

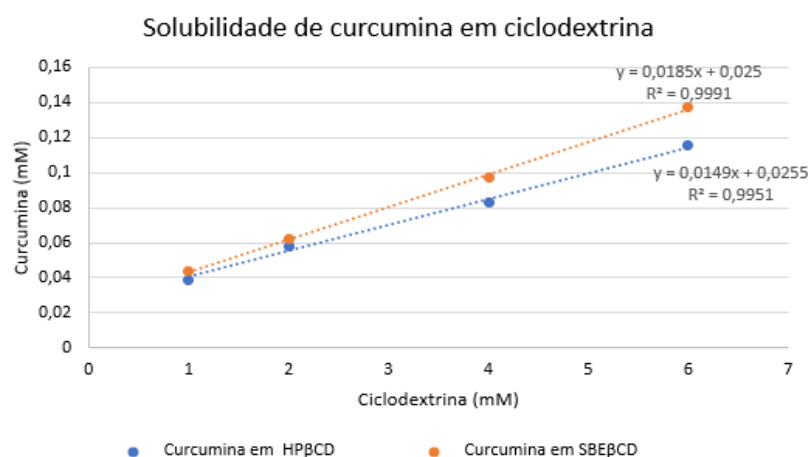


Figura 2. Curva de solubilidade de Curcumina em HP-β-CD e SBE-β-CD, de acordo com o estudo de solubilidade de fases proposto por Higuchi & Connors ^{5,6}.

Tabela 1. Eficiência de complexação e relação fármaco:ciclodextrina obtidas através dos cálculos para a HP- β -CD e SBE- β -CD.

	Eficiência de Complexação (CE)	Fármaco:CD
HP-β-CD	0,0151	67,12
SBE-β-CD	0,0187	54,33

A relação de curcumina com HP- β -CD foi considerada adequada ⁷ para formar um complexo de inclusão estável para melhorar a biodisponibilidade do fármaco hidrofóbico. A complexação com SBE- β -CD demonstrou uma relação fármaco:CD, relativamente menor em relação a HP- β -CD, demonstrando que a SBE- β -CD pode ser mais adequada para a formação de um complexo de inclusão com a curcumina com relação a proporção fármaco:ciclodextrina. Entretanto, a quantidade em gramas utilizada de SBE- β -CD em comparação a quantidade em gramas de HP- β -CD foi maior devido ao seu tamanho molecular, por isso será estudada a estabilidade deste complexo.

2.2. Formulação dos géis biopoliméricos de alginato de sódio e gelatina

Foram produzidos novos géis biopoliméricos, de alginato de sódio e gelatina com curcumina (formulação 1), curcumina complexada as ciclodextrinas HP- β -CD (formulação 2) e SBE- β -CD (formulação 3) (tabela 2) para obtenção dos wafers em placa de 24 poços. Após a incorporação do complexo ao gel, obteve-se 10 mL de cada solução, que foram distribuídos nos poços e que seguiram para liofilização, como demonstrado na figura 3.

Tabela 2. Formulações poliméricas de curcumina (F1), curcumina em HP- β -CD (F2) e curcumina em SBE- β -CD (F3), respectivamente.

	Curcumina (g)	HP-β-CD (g)	SBE-β-CD (g)	Gelatina (g)	Alginato (g)
F1	0,0101	-	-	0,1047	0,0398
F2	0,0101	0,2306	-	0,1001	0,0374
F3	0,0101	-	0,3301	0,1006	0,0386

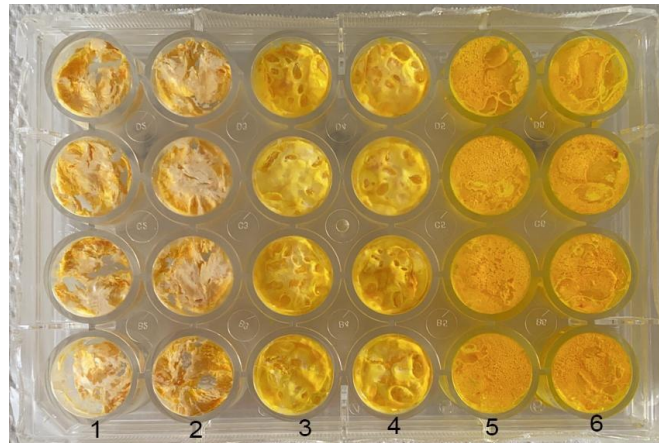


Figura 3. Wafers liofilizados de curcumina (colunas 1-2), curcumina com HP- β -CD (colunas 3-4) e SBE- β -CD (colunas 5-6), em placa de 24 poços.

3. CONCLUSÕES

De acordo com os dados obtidos, os wafers apresentaram-se colapsados, com superfície desigual, porosos e fora da base do molde da placa após liofilização. Através de uma análise visual, observa-se também que os wafers de curcumina sem a presença de ciclodextrinas apresentaram-se bastante degradados e com uma menor distribuição do fármaco na matriz polimérica, diferentemente do que se observa com a curcumina complexada em HP- β -CD e SBE- β -CD. Através da distribuição relativamente mais uniforme do fármaco pela matriz, observada pela coloração acentuada nas colunas 3-4 e, mais acentuada ainda nas colunas 5-6 da placa de poços, pode-se inferir que a curcumina teve uma maior solubilização em ciclodextrinas, em comparação a ela isolada, e que a complexação com SBE- β -CD demonstrou maior solubilidade do fármaco e distribuição uniforme na matriz do wafer, como já evidenciado no estudo de solubilidade e eficiência de complexação.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rathbone MJ, Senel S, Pather I. Overview of Oral Mucosal Delivery. In: Oral Mucosal Drug Delivery and Therapy [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2015 [cited 2016 Jun 6]. (Advances in Delivery Science and Technology). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4899-7558-4>
2. Shojaei AH. Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: a review. J Pharm Pharm Sci. 1998 Apr;1(1):15–30.
3. Loftsson T, Másson M, Brewster ME. Self-Association of Cyclodextrins and Cyclodextrin Complexes. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2004 May 1;93(5):1091–9.

4. Baglole KN, Boland PG, Wagner BD. Fluorescence enhancement of curcumin upon inclusion into parent and modified cyclodextrins. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. 2005 Jul 15;173(3):230–7.
5. Reilley CN. *Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation: Volume 4*. J. Wiley-Interscience; 1965. 513 p.
6. Loftsson T, Brewster ME. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2010 Nov 1;62(11):1607–21.
7. Li N, Wang N, Wu T, Qiu C, Wang X, Jiang S, et al. Preparation of curcumin-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex by cosolvency-lyophilization procedure to enhance oral bioavailability of the drug. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2018 Dec 2;44(12):1966–74.
8. Yadav VR, Suresh S, Devi K, Yadav S. Effect of Cyclodextrin Complexation of Curcumin on its Solubility and Antiangiogenic and Anti-inflammatory Activity in Rat Colitis Model. *AAPS PharmSciTech*. 2009 Jun 3;10(3):752.