

DESENVOLVIMENTO, PREPARAÇÃO DE MISTURA, COMPLEXAÇÃO DE RUTINA COM BETA-CICLODEXTRINAS (RU:BETA-CD) E DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE DO COMPLEXO RU:BETA-CD EM DIFERENTES MEIOS DE DISSOLUÇÃO

Deborath de Lima Salamonczyk (PIC/UEM), Graciette Matioli (Coorientador),
Fernanda Belincanta Borghi Pangoni (Orientador). E-mail: ra114156@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Farmacêuticas, Maringá, PR.

Ciências da Saúde / Farmacotecnica.

Palavras-chave: complexo de inclusão; flavonoide; pré-formulação

RESUMO

A rutina (RU) é um flavonoide que possui diversas atividades farmacológicas, porém apresenta baixa solubilidade em água, o que faz com que sua biodisponibilidade seja afetada. Portanto, o objetivo deste trabalho foi complexar a RU com a beta-ciclodextrina (beta-CD), para a melhora da sua solubilidade. Foram utilizados dois métodos para preparar o complexo de inclusão, sendo eles a mistura física e o amassamento, em diferentes proporções de RU e beta-CD (1:1 e 1:2). A avaliação da solubilidade foi realizada em meios farmacopeicos, como Tampão Fosfato (pH 6,5) e HCl (pH 1,6), em meios biorrelevantes, como FaSSIF (PH 6,5) e FaSSGF (pH 1,6) e, também, em água purificada. O ensaio foi realizado utilizando uma incubadora com plataforma de agitação orbital, durante 24 horas, sob agitação de 250 rpm e temperatura constante de 37°C. Em seguida, a RU foi determinada utilizando a metodologia previamente validada por espectrofotometria em 360 nm, e a concentração de RU solúvel em cada meio foi calculada. Assim, foi observado que a solubilidade da RU melhorou na maioria dos meios testados, especialmente nas formulações com maior proporção de beta-CD (F2 e F4). Esses resultados indicam que os complexos de RU com beta-CD melhoraram a solubilidade da RU e podem ser mais bem caracterizados e avaliados para uso em formulações farmacêuticas no futuro.

INTRODUÇÃO

A RU é um flavonoide, está presente em algumas espécies de plantas, como nas sementes de trigo sarraceno, tomate e frutas cítricas. Possui diversas atividades

farmacológicas como anti-inflamatória, antioxidante, antibacteriana antineoplásica, além de efeitos cardioprotetores. No entanto, a RU apresenta baixa solubilidade em água, o que pode afetar sua biodisponibilidade, limitando assim a aplicação em formas farmacêuticas (Chang *et al.*, 2023). O estudo da solubilidade de um fármaco é importante, já que a solubilidade em água pode afetar as fases do desenvolvimento e avaliação de formulações de medicamentos, sendo um dos pontos primordiais que devem ser avaliados durante um estudo de pré-formulação. Então, na tentativa de melhorar a sua solubilidade, a complexação com beta-CD é amplamente utilizada (Chang *et al.*, 2023). Vários métodos podem ser usados para preparar os complexos de inclusão de beta-CD, sendo que os utilizados neste trabalho foram os métodos de mistura física e amassamento, no qual foram preparados em duas proporções de RU:beta-CD (1:1 e 1:2) (Galvão *et al.*, 2015).

MATERIAIS E MÉTODOS

Preparo da mistura e formação do complexo rutina:beta-ciclodextrina (RU:beta-CD)

Foram preparadas quatro formulações, utilizando dois métodos: mistura física e amassamento, utilizando diferentes proporções de RU e Beta-CD, onde a mistura física 1:1 foi denominada como F1, a mistura física 1:2 como F2, o amassamento 1:1 como F3, o amassamento 1:2 como F4. O método de mistura física foi realizado com auxílio de gral e pistilo para homogeneização. O método de amassamento foi realizado com auxílio de gral e pistilo, e adição de solvente contendo água destilada e etanol na proporção 1:1 e 1:2, com homogeneização até a formação de uma pasta. Na sequência a pasta foi levada ao dessecador até secagem, e novamente homogeneizada (Galvão *et al.*, 2015).

Ensaio de solubilidade

Para o ensaio de solubilidade, foram preparados quatro diferentes meios, sendo eles dois meios farmacopeicos e dois meios biorrelevantes. Os meios farmacopeicos adotados foram compostos pela solução de ácido clorídrico 0,1 M pH 1,6 e solução tampão fosfato de potássio monobásico pH 6,5 (Brasil, 2010). Os meios biorrelevantes utilizados no ensaio de solubilidade foram o FaSSGF (fluido simulado gástrico em jejum, pH 1,6) e FaSSIF (fluido simulado intestinal em jejum, pH 6,5). O ensaio de solubilidade do complexo RU:beta-CD foi realizado com a técnica *shake-flask*, no equipamento shaker (incubadora com plataforma de agitação orbital, marca Thoth, modelo 6420B). Neste ensaio a solubilidade da RU foi avaliada em diferentes meios (Dezani, 2010) e quantificada utilizando a metodologia previamente

validada por espectrofotometria, em 360 nm, e a concentração de RU solúvel em cada meio foi calculada (Abualhasan *et al.*, 2017). Os dados foram analisados usando análise de variância (ANOVA) e teste de Tukey. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O ensaio de solubilidade dos complexos de RU:beta-CD contendo diferentes métodos de preparo em diferentes concentrações foi realizado em diferentes meios de dissolução e quantificados por espectrofotometria (Dezani, 2010). Conforme demonstrado na tabela 1, foi possível observar a solubilidade da RU ($\mu\text{g/mL}$) dos complexos, nos diferentes meios, produzidos por dois diferentes métodos em diferentes proporções.

Tabela 1. Resultado da avaliação da solubilidade da Rutina (RU) ($\mu\text{g/mL}$) nos complexos de RU:beta-CD e da RU pura, determinados por espectrofotometria em 360nm.

Formulações	FaSSIF	FaSSGF	HCl	Tampão Fosfato	Água
F1	48,22±0,27 ^(a)	26,43±2,59 ^(b)	65,56±4,79 ^(c)	56,60±3,25 ^(c)	52,92±1,95 ^(c,d)
F2	58,76±2,57 ^(c)	52,54±1,93 ^(c,d)	72,42±2,15 ^(c)	67,46±3,25 ^(c)	68,42±4,98 ^(c)
F3	71,78±3,85 ^(c)	27,32±3,58 ^(b)	69,75±4,26 ^(c)	55,17±2,29 ^(c,d)	52,41±1,82 ^(c,d)
F4	59,65±2,48 ^(c)	44,73±4,76 ^(a)	74,13±1,08 ^(c,e)	64,16±0,29 ^(c)	61,18±2,69 ^(c)
RU	62,19±1,62 ^(c)	14,94±2,75 ^(f)	38,06±0,98 ^(g)	45,55±0,99 ^(a,h)	47,96±1,81 ^(a,h)

Letras minúsculas: diferenças estatísticas entre diferentes formulações nos diferentes meios, pelo teste de Tukey $p < 0,05$.

A F1 apresentou maior solubilidade no meio HCl, assim como a formulação F2 e F4. A formulação F3 apresentou uma melhor solubilidade no meio FaSSIF, assim como a rutina pura.

Os complexos produzidos na proporção 1:2 (F2 e F4) tiveram uma melhora significativa na solubilidade em relação aos outros complexos produzidos na proporção 1:1 (F1 e F3) e em relação a RU pura, exceto no meio FaSSIF, devido às características do próprio meio. No meio FaSSGF, a F2 teve um aumento da solubilidade em 71,6% e a F4 um aumento em 66,6% em relação a RU, no meio HCl, a F2 teve um aumento da solubilidade de 47,4% e a F4 um aumento de 48,6%, no meio tampão fosfato, a F2 teve um aumento da solubilidade de 32,5% e a F4 um aumento de 29%, e na água, a F2 teve um aumento da solubilidade em 30% e a F4 um aumento em 21,6%. Portanto, na maioria dos meios, houve uma melhora na solubilidade da RU complexada com a beta-CD em relação a RU pura, indicando

que a complexação com a beta-CD realmente foi representativa para a melhora da solubilidade, principalmente quando há o aumento da proporção da mesma.

CONCLUSÕES

Portanto, com os resultados deste trabalho, foi possível observar a melhora da solubilidade da RU complexada com beta-CD, especialmente com aumento da proporção da beta-CD. Assim, o complexo pode ser avaliado, por meio de novos estudos, para ser incorporado em formulações farmacêuticas.

AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório de Biotecnologia Enzimática, Laboratório de Farmacocinética e Biofarmácia.

REFERÊNCIAS

ABUALHASAN, M.N.; MANSOUR, J.; JARADAT, N.; ZAID, A.N; KHADRA, I. Formulation and Development of a Validated UV-Spectrophotometric Analytical Method of Rutin Tablet. *Inter. Schol. Res. Notices*, v. 2017, p.1-7, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopeia Brasileira*, vol. 1, 5ª Edição, Brasília, DF, 2010.

CHANG, C. *et al.* Preparation, Characterization and Molecular Dynamics Simulation of Rutin–Cyclodextrin Inclusion Complexes. v. 28, n. 3, p. 955–955, 18 jan. 2023.

DEZANI, A.B. Avaliação *in vitro* da solubilidade e da permeabilidade da lamivudina e da zidovudina. Aplicações na Classificação Biofarmacêutica. Dissertação de mestrado. Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos, Área de Produção e Controle Farmacêuticos, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

GALVÃO, J. G. *et al.* β -cyclodextrin inclusion complexes containing Citrus sinensis (L.) Osbeck essential oil: An alternative to control Aedes aegypti larvae. *Thermochimica Acta*, v. 608, p. 14–19, 2015.