

Encapsulamento de Ibuprofeno em β -Ciclodextrina peracetilada em CO_2 supercrítico e teste de sua liberação *in vitro*.

Lígia Passos Maia¹(PG)*, Michele Georges Issa²(PG), Leandro Giorgetti²(PG), Humberto Gomes Ferraz²(PQ) e Reinaldo Camino Bazito¹(PQ)

¹ Instituto de Química da USP – Av. Prof. Lineu Prestes, 748 – Butantã – São Paulo – SP

² Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP - Av. Prof. Lineu Prestes, 580 – Butantã – São Paulo – SP

*ligia.passos.maia@gmail.com

Palavras Chave: β -Ciclodextrina, CO_2 supercrítico, Ibuprofeno.

Introdução

Ciclodextrinas são conhecidas pela sua capacidade de formação de complexos de inclusão com um grande número de fármacos, o que permite alterar o perfil de liberação destes no organismo. A β -ciclodextrina peracetilada (CDPA) é solúvel em CO_2 -supercrítico¹ tornando viável o encapsulamento intramolecular de fármacos neste solvente verde, o que evita a presença de solventes tóxicos na formulação final. Por ser hidrofóbica, a CDPA, tem potencial de retardar a liberação de fármacos em meio aquoso.² A síntese da CDPA, a solubilidade da CDPA e do Ibuprofeno (utilizado como fármaco modelo), o encapsulamento e a liberação *in-vitro* do fármaco em meio aquoso são apresentados neste trabalho.

Resultados e Discussão

A CDPA foi sintetizada a partir da β -Ciclodextrina seguindo o esquema reacional apresentado na Figura 1, baseado na literatura³.

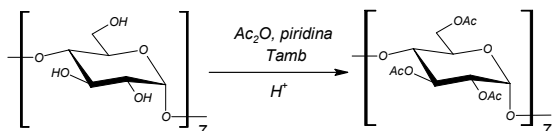


Figura 1. Esquema da reação de per-O-acetilação da β -Ciclodextrina.

O encapsulamento do Ibuprofeno com CDPA foi realizado em um reator para alta pressão utilizando CO_2 -sc como solvente, CDPA (2% em massa no CO_2) e Ibuprofeno (1:1 em mol com relação à CDPA), durante 24h a 35°C e 250 bar, condição na qual os compostos são completamente solúveis em CO_2 -sc. A formação de um complexo de inclusão entre a ciclodextrina e o Ibuprofeno foi comprovada por DSC, comparando-se a amostra do complexo CDPA/Ibuprofeno com amostras de Ibuprofeno e de uma mistura física de Ibuprofeno e CDPA. O desaparecimento do pico referente à fusão do Ibuprofeno no termograma do complexo (Figura 2) indica que o fármaco não se encontra na forma cristalina e evidencia a ocorrência de encapsulamento em nível molecular.

O teor de Ibuprofeno complexado foi determinado por RMN- ^1H , indicando a proporção de IBU:CDPA de 1:1,6 em mol. Esta proporção foi utilizada para as amostras de mistura física utilizada nos testes de liberação *in vitro* do Ibuprofeno.

O teste de liberação *in vitro* foi realizado em triplicata, segundo a Farmacopéia Americana (USP

30 2007) em tampão fosfato pH=7,2. Foram utilizados comprimidos com três formulações diferentes, uma contendo o complexo, outra a mistura física e a última contendo apenas Ibuprofeno. As três possuindo a mesma massa de Ibuprofeno, além de excipientes.

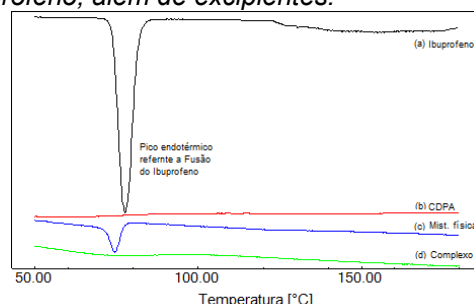


Figura 2. Termogramas do Ibuprofeno, CDPA, Mistura física e Complexo.

O resultado é apresentado na Figura 3 e mostra que a complexação do Ibuprofeno com a CDPA retarda sua liberação e que a simples presença da CDPA misturada na formulação não altera o perfil de liberação do Ibuprofeno.

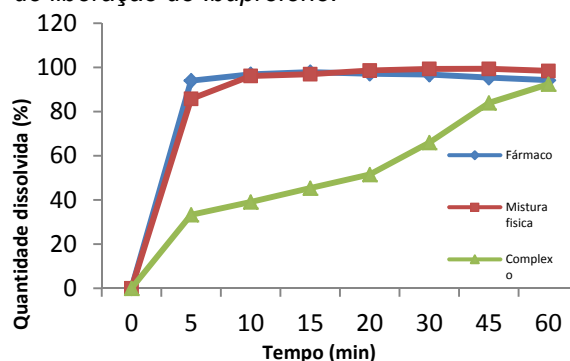


Figura 3. Perfis de dissolução das formulações estudadas.

Conclusões

O Ibuprofeno pode ser encapsulado na CDPA em CO_2 -sc e a liberação *in vitro* do fármaco a partir do complexo é modificada, ocorrendo um prolongamento desta. Outros agentes encapsulantes (polímeros CO_2 -fílicos) estão sendo desenvolvidos para um encapsulamento mais eficiente.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP, CAPES e INCT de Estudos do Meio Ambiente.

¹Potluri, V. K.; et al., *Fluid Phase Equilibria* **2003**, 211, 211.

²Ganapathy, H. S.; et al. *Key Engineering Materials* **2007**, 342 - 343, 489.

³Ghanem, A.; et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2761.