

Estudo do perfil termoanalítico de furanocumarinas através de TG e DSC para a pré-formulação de um medicamento para a terapêutica do vitiligo

Thaíza Carvalho **ROCHA**<sup>1</sup>; Maria Inês Gonçalves **LELES**<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Laboratório de Métodos de Extração e Separação (LAMES)*

*Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, C.P. 131, cep 74001-970, Goiânia-GO*

E-mail: [thayzacarvalho@yahoo.com.br](mailto:thayzacarvalho@yahoo.com.br)

Palavras-chave: *vitiligo, furanocumarinas, análise térmica*

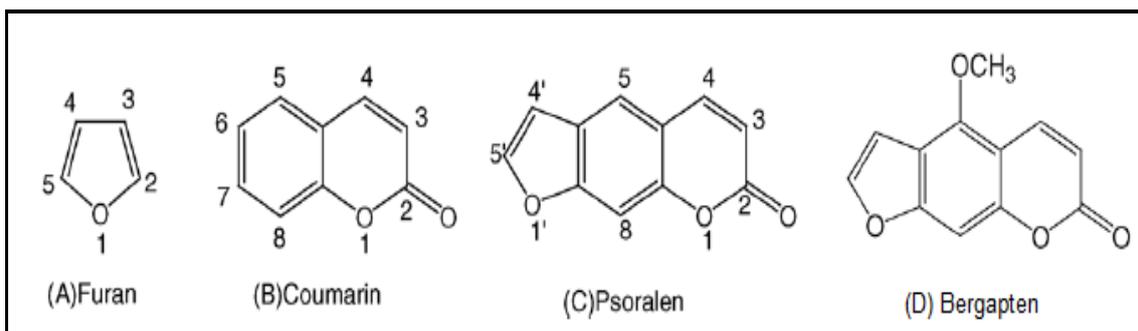
## **INTRODUÇÃO**

O vitiligo é uma doença que atinge aproximadamente 1% da população mundial. A doença, de origem ainda desconhecida, caracteriza-se pela despigmentação da pele, devido à destruição crônica e progressiva dos melanócitos que, são células responsáveis pela produção de melanina<sup>1</sup>.

Embora existam estudos de tratamentos para o vitiligo relacionados ao transplante de melanócitos<sup>2</sup>, o tratamento mais eficaz consiste em induzir a repigmentação da pele através da administração oral de substâncias conhecidas como furanocumarinas ou psoralenos, combinadas à exposição do paciente à luz solar ou à luz ultravioleta artificial (PUVA)<sup>3</sup>.

As furanocumarinas são compostos aromáticos tricíclicos em que a ligação  $-(C2=C3)-$  do grupo furano é fundida com ligação  $-(C6=C7)-$  da porção bicíclica da cumarina<sup>4</sup> (Figura 1). Essas substâncias podem ser encontradas em algumas plantas das quais podemos citar a *Brosimum gaudichaudii Trécul*, conhecida popularmente por “mama-cadela” ou “algodão do campo”, características de regiões com vegetação típica do cerrado<sup>5</sup>.

O uso de furanocumarinas para o tratamento de doenças da pele é muito antigo. Pesquisas mostram que no Egito Antigo já se utilizavam extrato da planta *Ammi Majus*, como hoje se sabe, constituído por furanocumarinas<sup>4</sup>. Assim, o medicamento é produzido utilizando-se o extrato do caule da planta *Brosimum gaudichaudii Trécul*, rica em psoraleno e bergapteno<sup>5</sup>.



**Figura 1.** Estrutura molecular de (A) furano, (B) cumarina e das furanocumarinas (C) Psoraleno e (D) Bergapteno.

O desenvolvimento de uma forma farmacêutica, até que esta chegue a um produto comercial, é altamente dependente das propriedades físico-químicas dos compostos ativos<sup>6</sup>. Neste sentido, o uso de técnicas de Análise Térmica é bastante eficiente nas formulações farmacêuticas, pois consiste em técnicas que possibilitam o estudo da relação entre uma propriedade da amostra e sua temperatura. Dentre as técnicas de análise térmica mais utilizadas podemos citar a Termogravimetria (TG) e a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) que, medem a variação da massa e de calor, respectivamente, em uma amostra, em função da temperatura<sup>7</sup>.

Logo, os fenômenos que podem ser observados com o aquecimento, fazem com que a Análise Térmica seja uma importante ferramenta para investigação e previsão de qualquer interação físico-química entre os componentes de uma pré-formulação e para avaliar a existência de possíveis incompatibilidades entre um princípio ativo e as substâncias durante o processamento ou armazenamento do medicamento<sup>6</sup>.

Este trabalho tem como objetivo o estudo do perfil termoanalítico do psoraleno, bergapteno e do extrato da planta *Brosimum gaudichaudii* Trécul, bem como de suas interações com alguns excipientes, através das técnicas TG e DSC, para se propor uma nova pré-formulação a base do extrato dessa planta para o tratamento do vitiligo.

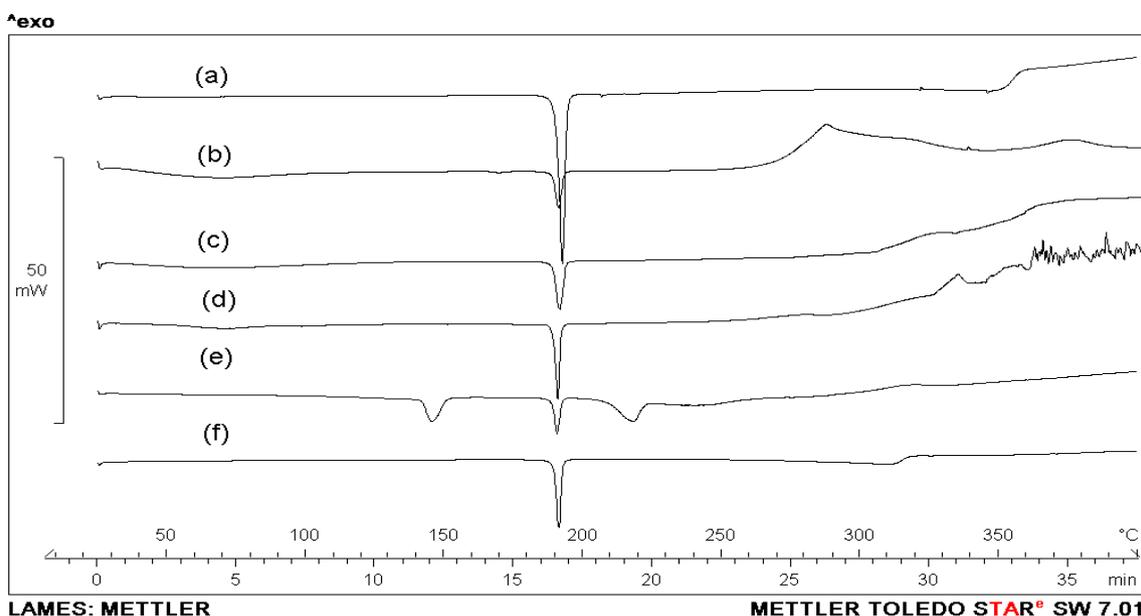
## METODOLOGIA

A análise de TG do padrão de bergapteno (Aldrich) e misturas binárias com os excipientes amido glicolato de sódio, amido de milho, estearato de magnésio, lactose spray-dryer e talco foram realizadas em um equipamento

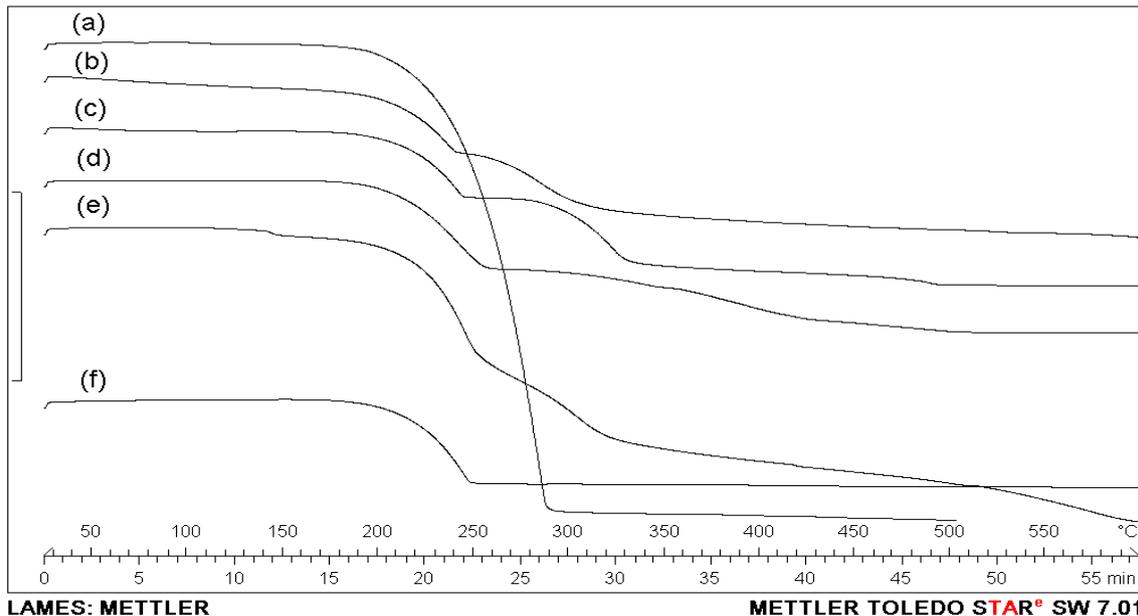
TGA/SDTA modelo 851<sup>o</sup> Mettler Toledo de 25 a 600°C. As análises de DSC foram realizadas em um equipamento modelo 822<sup>o</sup> da Mettler Toledo de 25 a 400 °C, ambas a 10 °C.min<sup>-1</sup>, em atmosfera ar sintético, com fluxo de 50 mL.min<sup>-1</sup> e a massa de amostra de, aproximadamente, 2 mg.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O bergapteno apresenta fusão em 190 °C, o que pode ser observado pelo pico endotérmico fino e bem definido da curva DSC (Figura 2a). A decomposição ocorre em apenas uma etapa que se inicia em torno de 210 °C e termina em 295 °C, como pode ser observado pela curva TG (Figura 3a). As curvas das misturas binárias de bergapteno com os excipientes mostram uma diminuição na intensidade do pico de fusão do bergapteno. Entretanto, a temperatura do pico permanece quase inalterada, o que sugere que possa haver interações pouco significativas entre o bergapteno e os excipientes estudados. Como se pode observar, a curva DSC da mistura bergapteno e amido glicolato de sódio (Figura 2c) mostra uma exoterma em aproximadamente 280 °C que corresponde à decomposição da mistura.



**Figura 2.** Curvas DSC de (a) bergapteno e das misturas binárias: (b) bergapteno e amido glicolato de sódio, (c) bergapteno e amido de milho, (d) bergapteno e estearato de magnésio, (e) bergapteno e lactose, (f) bergapteno e talco.



**Figura 3.** Curvas TG de (a) bergapteno e das misturas binárias: (b) bergapteno e amido glicolato de sódio, (c) bergapteno e amido de milho, (d) bergapteno e estearato de magnésio, (e) bergapteno e lactose, (f) bergapteno e talco.

A Figura 2e mostra a curva DSC do bergapteno com o estearato de magnésio que apresenta algumas oscilações na linha de base da curva em temperaturas acima de 300 °C. Isso se deve ao fato de o estearato de magnésio ser constituído por uma mistura de ácidos graxos e sais de ácidos graxos, o que resulta em um composto com densidade variável e propriedades antiadarentes<sup>8</sup>.

Contudo, em todos os casos, se forem comparadas as curvas TG e DSC de cada componente, individualmente, com a curva da respectiva mistura, observaremos que os eventos encontrados nas curvas das misturas correspondem à soma dos eventos de cada componente individual. Isso demonstra que não há interações significativas entre os excipientes e o bergapteno<sup>9,10</sup>.

## CONCLUSÕES

As técnicas TG e DSC mostraram-se muito úteis no estudo das interações entre o bergapteno e os excipientes em estudo. Além disso, apresentam muitas vantagens dentre as quais podemos citar o curto tempo de análise e a pequena quantidade de amostra necessária. No entanto, para o desenvolvimento de uma nova formulação muitos estudos termoanalíticos

ainda são imprescindíveis, inclusive do extrato da planta *Brosimum gaudichaudii* Trécul com os excipientes, o que constituem as próximas etapas de desenvolvimento deste trabalho.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CARIO-ANDRÉ, M.; PAIN, C.; GAUTHIER, Y.; TAIEB, A. A. The Melanocytorrhagic hypothesis of vitiligo tested on pigmented, stressed, reconstructed epidermis. **Pigment Cell Res.** V. 20, p. 385-393, 2007.
2. ISSA, C. M. B. M. **Transplante de melanócitos no tratamento do vitiligo: Um processo terapêutico?** Campinas, 2003 (Tese – Doutorado, Universidade Estadual de Campinas).
3. KHOVACS, S. R. Vitiligo. **Journal of the American Academy of Dermatology.** V. 38, p. 647-668, 1998.
4. NAKAGAKI, R.; KITAMURA, N.; KOHTANI, S. Molecular aspects of furocoumarin reaction: Photophysics, photochemistry, photobiology, and structural analysis. **Journal of Photochemistry and Photobiology.** V. 6, p. 168-185, 2005.
5. POZETI, G. L. *Brosimum gaudichaudii* Trecul (Moraceae): da planta ao medicamento. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.** V. 26, p.159-166, 2005.
6. GIRON, D. Contribution of methods and related techniques to the rational development of pharmaceuticals. **PSTT.** V. 1, 1998
7. WENDLANDT, W. W. **Thermal Analysis**, 3ª Ed., Nova Iorque: Willey, 1986, 814 p.
8. TIBOLA, A. P. O. V. **Estudo de compatibilidade entre a izoniazida e excipientes farmacêuticos.** Curitiba, 2009 (Dissertação- Mestrado, Universidade Federal do Paraná).
9. CLAS, S. D.; DALTON, R. C.; HANCOCK, B. C. Differential Scanning Calorimetry: application in drug development. **PSTT.** V. 2, 1999.
10. MURA, P.; CIRRI, M.; MORA, C. P.; Differential Scanning Calorimetry as a screening technique in compatibility studies of DHEA extended release formulations. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis.** V. 42, p. 3-10, 2006.