

## **EXTRAÇÃO DE CAPSAICINA E SUA UTILIZAÇÃO EM FORMULAÇÕES DE FILMES ORODISPERSÍVEIS PARA O TRATAMENTO PALIATIVO DE DISFUNÇÕES ORAIS**

**Palavras-Chave: CAPSAICINA, FILME ORODISPERSÍVEL, DISFUNÇÃO ORAL**

**Autores(as):**

**ARIANE FARIA, LAFATECS - FCF**

**Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. PRISCILA GAVA MAZZOLA (orientador(a)), LAFATECS - FCF**

---

### **INTRODUÇÃO:**

A pimenta está presente na alimentação dos seres humanos há muitos anos, podendo ser considerada uma das especiarias mais consumidas e cultivadas no mundo. A capsaicina é um alcalóide isolado da pimenta vermelha, do gênero *Capsicum*, produzido nas glândulas da placenta da pimenta. O método de extração mais utilizado para a obtenção da capsaicina é a extração convencional com solventes orgânicos, entretanto, esta técnica apresenta desvantagens, como consumo de grandes volumes de solventes orgânicos, demora e trabalhoso, o que limita o rendimento e a eficiência da extração, além de ter impacto ambiental no descarte dos solventes. Com o objetivo de melhorar tais aspectos, nos últimos anos, foram desenvolvidas técnicas geralmente usadas em combinação com solventes orgânicos, como agitação magnética, hidrólise enzimática (SALGADO-ROMAN et al., 2008) e extração assistida por ultrassom ou micro-ondas (BOONKIRD et al., 2008; TENG et al., 2019).

Dentre as diversas propriedades da capsaicina está a sensação de pungência típica causada pelas pimentas do gênero *Capsicum*. Ademais, é conhecida por sua atividade biológica, farmacológica e terapêutica, possuindo potencial analgésico, antioxidante, anticancerígeno, cicatrizante, termogênico (LUO et al., 2011; SHARMA et al., 2013). Uma importante atribuição da capsaicina é que seu uso auxilia na recuperação da função de deglutição, na redução da dor oral em pacientes com CCP e no aumento da salivação (DUFFY et al., 1997; KONO et al., 2018; WANG et al., 2019).

A utilização de formulações orais alternativas às convencionais, como adesivos, géis, pastilhas e filmes de dissolução bucal são exploradas, especialmente para as populações com dificuldade de deglutição, idosos, crianças, pacientes acamados ou que sofrem de mucosite ou vômitos (SHUKLA, 2009; LIEW et al., 2012; BALA et al., 2013). Essas formulações facilitam a administração de fármacos e normalmente são bem toleradas pelo paciente (IRFAN et al., 2016).

Os filmes orodispersíveis consistem em filmes finos de rápida desintegração, sendo preparados a partir de uma matriz polimérica hidrossolúvel (IRFAN et al., 2016). As formulações orodispersíveis ou filmes de desintegração oral iniciam o processo de desintegração e/ou dissolução rapidamente após serem hidratados pela saliva (NAGAR et al., 2011), evitando a necessidade da ingestão de água durante a administração (SHUKLA, 2009). Estas formulações permitem driblar as dificuldades para ingerir comprimidos ou cápsulas e também promover uma ação local mais acentuada (BALA et al., 2013).

### **METODOLOGIA:**

## 1. Extração

As amostras de pimenta malagueta, gênero *Capsicum*, foram obtidas no mercado local de Campinas. Após a sua pesagem e higienização, as pimentas foram cortadas verticalmente e passaram por um processo de secagem em estufa por, aproximadamente, 48 horas. Após apresentarem uma aparência quebradiça, todas as pimentas foram trituradas com um mixer e armazenadas em recipientes de vidro. Metade da quantidade de pimenta triturada foi, ainda, peneirada para a separação do pó e das sementes.

A extração dos compostos ativos da pimenta foi realizada pelo método de banho de ultrassom (Barbero et al., 2008). Em béqueres diferentes, foram pesados 4 g de pimenta triturada e 4 g de pimenta peneirada e adicionados 100 mL de solvente. Foram testados três solventes diferentes para determinar qual possui maior capacidade de extração da capsaicina, sendo eles etanol P.A, etanol 70% (v/v) e metanol. Desta forma, obteve-se seis amostras: 1 - pimenta triturada com etanol P.A, 2 - pimenta peneirada com etanol P.A, 3 - pimenta triturada com etanol 70% (v/v), 4 - pimenta peneirada com etanol 70% (v/v), 5 - pimenta triturada com metanol e 6 - pimenta peneirada com metanol. Todas as misturas foram levadas ao banho de ultrassom por 25 minutos a 35 °C. Os extratos foram filtrados em papel de filtro e armazenados em tubos falcon de 50 mL em geladeira (5 ± 2 °C). Posteriormente, as amostras foram concentradas em rotaevaporador e liofilizadas (Barbero et al., 2008).

Os extratos liofilizados foram dissolvidos em etanol 70% (v/v) para obter diferentes concentrações que foram utilizadas nos testes de atividade antioxidante e para a incorporação da capsaicina nos filmes orodispersíveis desenvolvidos.

## 2. Avaliação da atividade antioxidante dos extratos

A atividade antioxidante dos extratos foi avaliada pelo método de DPPH. Em uma microplaca de 96 poços foi adicionado 280 µL da solução de DPPH (32 µg/mL) e 20 µL das amostras em diferentes concentrações. Foi preparado um branco amostra com 20 µL de amostra e 280 µL de etanol, para descontar a absorbância de cada amostra.

Foi preparada uma curva padrão ( $R^2 = 0,99966$ ) de ácido gálico (0 a 2 µg/mL). As microplacas foram incubadas por 30 minutos protegidas da luz direta e lidas em espectrofotômetro UV/vis (Thermo Scientific, Multiskan Sky) a 517 nm. Os resultados foram expressos em porcentagem de atividade antioxidante (%AA) (Equação 1) (Pires et al. 2017).

$$\text{Equação 1. \%AA} = \frac{(\text{Abs Controle DPPH} - \text{Abs Amostra}) \times 100}{\text{Abs Controle DPPH}}$$

## 3. Avaliação do teor de capsaicina

Para determinar o teor de capsaicina presente nos extratos, foram solubilizados 0,1 g dos extratos liofilizados em 10 mL de etanol 70% (v/v) e 0,1 mL dessas soluções foi, ainda, diluído em 5 mL de etanol 70% (v/v). Posteriormente, foi verificada a absorbância da mistura em espectrofotômetro UV-vis (Thermo Scientific, Multiskan Sky) a 280 nm. O teor total de capsaicina foi calculado através da curva de calibração ( $R^2 = 0,999$ ) de capsaicina padrão (Barbero et al., 2008).

## 4. Formulação filme orodispersível

Para o desenvolvimento de filme orodispersível foram testadas diferentes formulações a fim de determinar o polímero que apresenta o melhor desempenho como matriz polimérica. Os polímeros testados nas formulações foram: 1 - gelatina, 2 - amido pré-gelatinizado, 3 - EUDRAGIT L100-55 (copolímero de ácido metacíclico-etil acrilato) (Evonik, Brasil), 4 - KLUCEL (hidroxipropilcelulose) (Ashland, Brasil) e BENECEL (hidroxipropilmetilcelulose) (Ashland, Brasil). Para diminuir a intensidade das interações intramoleculares e melhorar a manuseabilidade foi adicionado glicerina como agente plastificante e a água destilada foi utilizada como solvente em todas as formulações. Ainda, foram adicionados croscarmelose sódica, como desintegrante e agente de dissolução, e etanol 70%, que será utilizado posteriormente como solvente para incorporação do extrato de capsaicina (Weber, 2022).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO:

### 1. Análise da atividade antioxidante

Um método existente para verificar a atividade antioxidante de compostos específicos ou extratos é o DPPH. A redução do radical 2,2- difenil-1-picril-hidrazil por antioxidantes é utilizada devido a reação destas substâncias que leva a redução da absorbância em um comprimento de onda específico, de 517 nm (Brand-Williams *et al.* 1995).

A verificação da atividade antioxidante dos extratos pelo método de DPPH foi realizada nas amostras: 1 - extrato de pimenta triturada com etanol 70% (v/v), 2 - extrato de pimenta peneirada com etanol 70% (v/v), 3 - extrato de pimenta triturada com metanol e 4 - extrato de pimenta peneirada com metanol. As amostras apresentaram variações em sua atividade antioxidante pelo teste de DPPH em concentração de 10 mg/mL, sendo os melhores resultados exibidos pelas amostras preparadas com a pimenta peneirada.

Tabela 1 - Atividade antioxidante pelo método de DPPH

Amostras	DPPH - 10 mg/mL
	AA (%)
1	46,862 ± 7,9
2	79,030 ± 0,4
3	35,055 ± 2,8
4	67,136 ± 11,9

### 2. Análise do teor de capsaicina

A capsaicina é um alcalóide isolado da pimenta vermelha, do gênero *Capsicum*, responsável pelo calor e sabor picante apresentado por muitas variedades de pimenta. A análise do teor da capsaicina foi realizada nas amostras 1 - extrato de pimenta triturada com etanol 70% (v/v) e 2 - extrato de pimenta peneirada com etanol 70% (v/v). Para o extrato 1, o valor máximo obtido foi de 0,0213 ± 0,0005 mg/mL, referente à amostra preparada com a capsaicina padrão. Para o extrato 2, o valor máximo obtido foi de 0,0229 ± 0,0002 mg/mL. Os resultados obtidos estão apresentados na tabela 3.

Tabela 2 - Teor de capsaicina presente nos extratos

Amostra	Teor de capsaicina (mg/mL)
Extrato 1	0,0213 ± 0,005
Extrato 2	0,0229 ± 0,002

Os resultados são apresentados como média ± desvio padrão, n = 3. Além disso, eles são representados em miligramas equivalente de capsaicina por mililitro da amostra (mg/mL).

### 3. Análise morfológica dos filmes orodispersíveis

Após o preparo das diferentes formulações de filmes orodispersíveis e a sua secagem, observou-se diferentes características morfológicas entre eles. Os filmes obtidos foram avaliados quanto a sua cor, textura, aparência e maleabilidade, como mostrado na tabela 4.

Tabela 3 - Morfologia filmes orodispersíveis

Tipo de filme	Cor	Textura	Aparência	Maleabilidade
Amido pré-gelatinizado + gelatina	Opaca	Lisa	Homogênea	Flexível
EUDRAGIT	Branca	Áspera	Heterogênea	Quebradiço
KLUCEL	Translúcido	Lisa	Homogênea	Grudento
BENECEL	Translúcido	Lisa	Homogênea	Flexível

Os filmes que apresentaram melhores características morfológicas foram os compostos por amido pré-gelatinizado e gelatina e os compostos por BENECEL, uma vez que demonstram textura lisa e uniforme, aparência homogênea e boa flexibilidade. Apesar do filme composto por KLUCEL mostrar uma textura lisa e aparência homogênea, a sua maleabilidade é baixa devido ao seu aspecto grudento, impossibilitando a retirada íntegra do filme da placa de secagem. Por sua vez, o filme composto por EUDRAGIT foi o que apresentou piores resultados em razão da sua textura áspera, aparência heterogênea causada pela má distribuição dos componentes pelo filme e por sua baixa maleabilidade, o que dificulta sua manipulação visto que o filme é frágil e quebradiço. Além disso, ele se mostrou um polímero insolúvel em água, dificultando a preparação de um filme orodispersível homogêneo.

### 4. Análise de desintegração dos filmes orodispersíveis

As amostras utilizadas na avaliação de desintegração foram preparadas a partir de dois tipos de filmes orodispersíveis formulados: 1 - filme de amido pré-gelatinizado + gelatina e 2 - filme de BENECEL. Todos os teste foram realizados em triplicata, as dimensões das amostras foram padronizadas em 2 cm por 2 cm e as massas foram pesadas antes do experimento e após secagem completa (TAMANINI, 2020).

Tabela 4 - Comportamento de desintegração filmes orodispersíveis

Tipo de filme	Tempo de desintegração (s)	Média peso inicial (g)	Média peso final (g)	Média perda de massa (%)
Filme amido pré-gelatinizado + gelatina	> 30 minutos	0,0558	0,0445	21,19%
Filme BENECEL	< 1 minuto	0,0402	-	~90%

Conforme a tabela 4, observa-se que as amostras de filme composto por amido pré-gelatinizado e gelatina, em solução fisiológica, apresentaram perda de massa apesar de possuírem um tempo de desintegração superior a 30 minutos. Em relação ao filme composto por BENECEL, suas amostras apresentaram rápida desintegração e elevada perda de massa, sendo difícil a sua pesagem após 1 minuto de contato entre o filme e a solução fisiológica.

### CONCLUSÕES:

Os extratos de capsaicina obtidos a partir da pimenta malagueta exibiram resultados satisfatórios, possuindo atividade antioxidante *in vitro*. A extração, quantificação e análise da atividade antioxidante dos extratos foram devidamente realizados. Os filmes orodispersíveis formulados demonstraram boas características e funcionalidade, tornando promissora a continuação do seu estudo com objetivo de incorporação da capsaicina em sua formulação. Os polímeros que apresentaram melhor compatibilidade com a formulação foram amido pré-gelatinizado, gelatina e BENECEL.

Dessa forma, é ressaltado o potencial da utilização destes produtos na indústria farmacêutica com a finalidade de auxiliar no tratamento paliativo de pacientes que apresentam disfunções orais.

### BIBLIOGRAFIA

- BALA, R. et al. Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, v. 3, n. 2, p. 67, 2013.
- Barbero, G; A Liazid.; Palma, M; Barroso, C. Ultrasound-assisted extraction of capsaicinoids from peppers. *Talanta*, [S.L.], v. 75, n. 5, p. 1332-1337, 15 jun. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.talanta.2008.01.046>.
- Brand-Williams, W., M. E. Cuvelier and C. Berset (1995). " Use of a free radical method to evaluate antioxidante activity." *LWT – Food Science and Technology* 28(1): 25 – 30.
- BOONKIRD, Sumate; PHISALAPHONG, Chada; PHISALAPHONG, Muenduen. Ultrasound-assisted extraction of capsaicinoids from *Capsicum frutescens* on a lab and pilot-plant scale. *Ultrasonics Sonochemistry*, [S.L.], v. 15, n. 6, p. 1075-1079, set. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultsonch.2008.04.010>.
- DUFFY, V. B. et al. Oral Analgesia with Topical Capsaicin in Cancer Patients. *Journal of the American Dietetic Association*, v. 97, n. 9, p. A26, set. 1997.
- IRFAN, M. et al. Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system. *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 24, n. 5, p. 537–546, set. 2016.
- KONO, Y. et al. Effects of oral stimulation with capsaicin on salivary secretion and neural activities in the autonomic system and the brain. *Journal of Dental Sciences*, v. 13, n. 2, p. 116–123, jun. 2018.
- LIEW, K. B.; TAN, Y. T. F.; PEH, K. K. Characterization of Oral Disintegrating Film Containing Donepezil for Alzheimer Disease. *AAPS PharmSciTech*, v. 13, n. 1, p. 134– 142, mar. 2012.
- LUO, X.J., Peng, J., Li, Y.J., 2011. Recent advances in the study on capsaicinoids and capsinoids. *Eur. J. Pharmacol.* 650, 1-7.
- NAGAR, P.; CHAUHAN, I.; YASIR, M. Insights into Polymers: Film Formers in Mouth Dissolving Films. *Drug invention today*, v. 3, n. 12, 2011.
- PIRES, J., P. B. Torres, D. Y. A. C. d. Santos and F. Chow (2017). "Ensaio em microplaca do potencial antioxidante através do método de sequestro do radical livre DPPH para extratos de algas." Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo: 6.
- SALGADO-ROMAN, Manuel; BOTELLO-ÁLVAREZ, Enrique; RICO-MARTÍNEZ, Ramiro; JIMÉNEZ-ISLAS, Hugo; CÁRDENAS-MANRÍQUEZ, Marcela; NAVARRETE-BOLAÑOS, José Luis. Enzymatic Treatment To Improve Extraction of Capsaicinoids and Carotenoids from Chili (*Capsicum annum*) Fruits. *Journal Of Agricultural And Food Chemistry*, [S.L.], v. 56, n. 21, p. 10012-10018, 11 out. 2008. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jf801823m>.
- SHARMA, S. K.; VIJ, A. S.; SHARMA, M. Mechanisms and clinical uses of capsaicin. *European Journal of Pharmacology*, 720, p. 55-62, 2013.
- SHUKLA, D. Mouth Dissolving Tablets I: An Overview of Formulation Technology. *Scientia Pharmaceutica*, v. 77, n. 2, p. 309–326, 2009.
- TAMANINI, Fábio. Desenvolvimento de filme orodispersível como forma farmacêutica para incorporação de fármaco. 2020. 52 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biotecnologia, Universidade de Araraquara, Araraquara, 2020.
- TENG, Xiuxiu; ZHANG, Min; DEVAHASTIN, Sakamon. New developments on ultrasound-assisted processing and flavor detection of spices: a review. *Ultrasonics Sonochemistry*, [S.L.], v. 55, p. 297-307, jul. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultsonch.2019.01.014>.
- WANG, Z. et al. Effects of capsaicin on swallowing function in stroke patients with dysphagia: A randomized controlled trial. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, v. 28, n. 6, p. 1744–1751, jun. 2019.
- Weber, Kelder de Souza. Filmes orodispersíveis para aplicação na área médica preparados com gelatina, HPMC e riboflavina. 2022. 54 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia, Universidade Estadual Paulista, Ilha Solteira, 2022.