

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMAS COMPLEXOS DE INCLUSÃO PARA FÁRMACOS DE BAIXA SOLUBILIDADE NO COMBATE ÀS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS

Josany Saibrosa da Silva (ICV), José Lamartine Soares Sobrinho (Orientador, Depto de Bioquímica e Farmacologia)

INTRODUÇÃO

Atualmente, não só os medicamentos disponíveis para doenças negligenciadas, mas, em geral, entre 35 e 40% de todas as entidades químicas sofrem com pouca solubilidade em água e subseqüentes problemas para alcançar níveis sanguíneos terapeuticamente relevantes (MOOTER et al., 2006). Sendo, assim, muito importante a utilização de novas tecnologias para o aprimoramento desses insumos farmacêuticos (SOSNIK et al., 2009). As ciclodextrinas (CDs) são complexas de inclusão que servem para encapsular o fármaco insolúvel, isto é, apolar, formando um complexo fármaco-ciclodextrina, facilitando sua entrada e saída pelos fluidos corporais (DAVIS; BREWSTER, 2004).

OBJETIVOS

Conceber e caracterizar complexos de inclusão (fármaco-ciclodextrina), melhorando a solubilidade e a taxa de dissolução do fármaco utilizado.

METODOLOGIA

Iniciou-se os estudos por meio de atualizações bibliográfica e treinamento de laboratório. Logo em seguida, o foco do estudo foi em relação aos medicamentos utilizados na terapêutica em algumas doenças negligenciadas, propondo a escolha do SB90. No entanto, por motivo de dificuldade de obtenção dessa molécula, continuamos os estudos com o fármaco olanzapina (antipsicótico). Realizou-se um teste de solubilidade e o desenvolvimento do método para este fármaco. Fez-se diagrama de solubilidade de fases e caracterização do complexo de inclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A 25°C, a solubilidade em água do fármaco foi de 0,227 mg/mL, logo, para se dissolver 1 g de OLP são necessários 4.405,28 mL de água. Classificando-o de acordo com a tabela de solubilidade de substâncias, a OLP é considerada muito pouco solúvel em água.

Segundo RÊGO et al (2010), o comprimento de onda, dentro do espectro do UV, que mais absorve luz é de 228 nm para a OLP. O mesmo valor foi encontrado nestes experimentos de varredura espectrofotométrica do fármaco. A análise de regressão linear revelou um coeficiente de correlação muito próximo da unidade, $r = 0,99988$, demonstrando que há excelente correlação linear entre as variáveis X e Y. Resultando, portanto, em uma equação de reta $y = a.x + b$, onde o coeficiente angular a é igual a 0,0774 e o coeficiente linear b é igual a -0,0082.

TABELA 01: Curva de Calibração da OLP em metanol

Concentração de OLP ($\mu\text{g/ml}$)	Absorbância
0,5	0,031
1	0,067
2	0,145
3	0,227
4	0,302
5	0,379
6	0,455

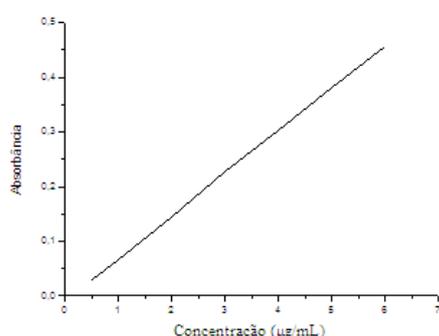


GRAFICO 01: Curva de Calibração da OLP em metanol.

Um aumento linear de solubilidade foi exibido a partir do estudo com as três CDs utilizadas, tendo, assim, um diagrama de solubilidade de fases do tipo A_L para os sistemas binários de complexação OLP- β CD, OLP-M β CD e OLP-HP β CD, demonstrando a formação de complexos solúveis na gama de concentrações das CD's em estudo (Figura 01).

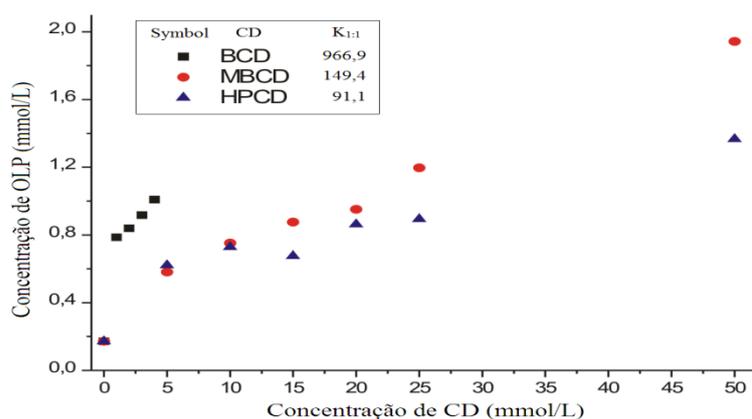


Figura 01: Diagrama de solubilidade de fases da OLP em função da concentração de ciclodextrina em água.

O comportamento térmico da OLP observado por DSC é característico de um composto anidro e cristalino, sendo visível um pico endotérmico intenso e bem definido a $197,92\text{ }^\circ\text{C}$, que corresponde à temperatura de fusão do fármaco. A curva de DSC da M β CD apresenta um efeito endotérmico mais alargado em torno de $293\text{ }^\circ\text{C}$ que se deve à perda de água de cristalização da CD.

Tabela 03: Picos e temperaturas iniciais e finais de degradação e porcentagem de massa perdida das substancias OLP, M β CD, MF e ROE.

Substancia	Temperatura inicial da degradação	Temperatura final da degradação	% de massa perdida
OLP	263 °C	353 °C	39,54
M β CD	308 °C	355 °C	75,88
MF	284 °C	388 °C	66,68
ROE	306 °C	388 °C	63,79

A observação das fotomicrografias mostradas na revelou a presença de cristais com forma irregular da OLP e formas esféricas bem características da M β CD. Por sua vez, a observação microscópica da MF evidenciou a presença de cada um dos constituintes com manutenção da sua morfologia original. Os cristais de OLP mostravam-se aderidos à superfície da M β CD, não revelando, aparentemente, interações entre fármaco e CD.

CONCLUSÃO

Nos estudos de complexação (fármaco-ciclodextrina), com a olanzapina mostrou a formação de complexos de inclusão no estado sólido com a M β CD, sendo confirmada a partir da caracterização físico-química realizada neste projeto.

REFERÊNCIAS

DAVIS, M., BREWSTER, M. Cyclodextrin- Based pharmaceuticals: Past, present and future. **Nature Reviews**. v.3, p. 1023-1035, dez. 2004.

RÊGO, J. F., MOURA, J. I. M., MOITA, G. C. Determinação de olanzapina em formulações farmacêuticas por espectrofotometria: desenvolvimento e validação. **Quím. Nova**, v. 33, n.00, p. 1-7, 2010.

SOSNIK, A.; CARCABOSO, A. M.; GLISONI, R. J.; MORETTON, M. A.; CHIAPPETTA, D. A. New old challenges in tuberculosis: Potentially effective nanotechnologies in drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**. v.62, p.547-559, nov. 2009.

Palavras-chave: Solubilidade de fármacos. Ciclodextrinas. Toxicidade.