



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA – MEC**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI**  
**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO – PRPPG**  
**Coordenadoria Geral de Pesquisa – CGP**  
*Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bloco 06 – Bairro Ininga*  
*Cep: 64049-550 – Teresina-PI – Brasil – Fone (86) 215-5564 – Fone/Fax (86) 215-5560*  
*E-mail: pesquisa@ufpi.br; pesquisa@ufpi.edu.br*

## **DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMAS DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO PARA DAPSONA**

*Sosthenes de Sousa Silva (bolsista do PIBIC/CNPq), Mônica Amaral Silva Arrais (mestranda, PPGCF-CCS-UFPI), Alexandre Araújo de Sousa (Orientador, CCN – UFPI), José Lamartine Soares Sobrinho (Colaborador, NTF – UFPI).*

### **RESUMO**

A hanseníase, também conhecida como lepra, é uma doença infecciosa crônica, causada pela bactéria *Mycobacterium leprae*. Ela provoca danos severos nos indivíduos, afetando primariamente a pele e o sistema nervoso periférico. Por ser uma doença negligenciada, tem cabido aos centros de pesquisa públicos, tais como as universidades federais e estaduais, o desenvolvimento de novas formas de tratamento. (BRASIL, 2010; GOULART *et al.*, 2002).

O presente trabalho tem por objetivos: (a) desenvolver sistemas binários, solúveis em água, de dapsona com ciclodextrinas; (b) caracterizar físico-quimicamente os complexos de inclusão dapsona-ciclodextrina, por diversas técnicas experimentais.

Palavras-chave: Dapsona. Ciclodextrinas. Complexo de inclusão.

### **Introdução**

A hanseníase, também conhecida como lepra, é uma doença infecciosa crônica, causada pela bactéria *Mycobacterium leprae*. Ela provoca danos severos nos indivíduos, afetando primariamente a pele e o sistema nervoso periférico. O tratamento consiste na associação de três fármacos: dapsona, rifampicina e clofazimina.

A dapsona (4,4'-diaminodifenilssulfona) apresenta-se na forma sólida, como um pó branco, ou levemente amarelado, sem odor característico, fotossensível, muito pouco solúvel em água (0,00999999977648 mg/mL) (BRITISH PHARMACOPOEIA COMMISSION, 2005), mas bastante solúvel em etanol. A massa molar da dapsona (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S) é 248,31 g/mol.

As ciclodextrinas (CD) têm apresentado um papel importante no desenvolvimento de fármacos pouco solúveis em água, devido à sua propriedade de formar complexos de inclusão.

## **METODOLOGIA**

### **Substâncias utilizadas**

- DAPSONA. Fabricante: Suzhou Yingsheng Che, distribuído pela DEG importações de produtos Químicos Ltda, lote n° 10045.
- $\alpha$ CD,  $\delta$ CD,  $\beta$ CD, HP $\beta$ CD, SB $\beta$ CD, RM $\beta$ CD. Fabricante: Cavamax® distribuído por ISP TECHNOLOGIES, lote 70P347.
- ÁGUA DESTILADA. Núcleo de Tecnologia Farmacêutica (NTF) da Universidade Federal do Piauí
- ETANOL ABSOLUTO (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) Teor mínimo 99,5%

### **Equipamentos utilizados**

- Balança Analítica YMC CO. Ltd. Capacidade 200 g Precisão 0,1 mg
- Agitador Certomat® MO B Braun Biotech International
- Espectrômetro UV-vis CARY 300 Varian®
- Ultrasonicador Ultrasonic Cleaner Thoratou Unique T1425 Fração ultrasônica 25 kHz
- PHmetro Jenco 1671

### **Vidrarias utilizadas**

- Tubos de ensaio de plástico de 15 mL com tampa plástica
- Pipetas graduadas de 1 mL e 5 mL
- Béqueres de capacidade variada
- Balões volumétricos de 25, 100 e 1000 mL

### **Construção da curva de calibração para dapsona**

Foi preparada uma solução estoque, com concentração de dapsona 0,5 mg/mL. A partir da solução padrão, foram preparadas oito soluções, com concentrações conhecidas de dapsona: 2 µg/mL, 4 µg/mL, 6 µg/mL, 8 µg/mL, 10 µg/mL, 12 µg/mL, 14 µg/mL e 16 µg/mL.

### **Determinação da solubilidade intrínseca da dapsona em água**

A suspensão (DAP/água) foi submetida à agitação por 72 horas à temperatura constante de 25 °C. Foi realizada determinação da concentração a 291 nm por UV-Visível.

### **Método analítico**

As suspensões com concentrações de 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 e 16 µg/ml de Dapsona em água foram analisadas por UV-VIS a 291 nm.

### **Construção do diagrama de solubilidade de fases para dapsona**

As suspensões  $\alpha$ CD (0 a 30,5 mmol/L),  $\delta$ CD (0 a 20,5 mmol/L),  $\beta$ CD (0 a 13,2 mmol/L), HP $\beta$ CD (0 a 28,5 mmol/L), SB $\beta$ CD (0 a 23 mmol/L) e RM $\beta$ CD (0 a 30,5 mmol/L) formadas foram analisadas por espectrofotometria UV em 291 nm.

## **Espectroscopia de Infravermelho**

A aquisição dos espectros foi realizada diretamente nas amostras sólidas de DAP, M $\beta$ CD, SB $\beta$ CD, MF (DAP/ M $\beta$ CD e DAP/ SB $\beta$ CD) e CI rotaevaporado (DAP/ M $\beta$ CD e DAP/ SB $\beta$ CD).

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **Curva de calibração para dapsona**

Evidenciou correlação linear aceitável ( $r = 0,99979$ ).

### **Solubilidade intrínseca da dapsona**

Devido à pequena solubilidade, a dapsona é classificada como um fármaco muito pouco solúvel em água (MARCOLONGO, 2003).

### **Diagrama de solubilidade de fases para dapsona**

O DAP:HP $\beta$ -CD foi o de maior  $K_{1:1}$  evidenciando o sistema de maior estabilidade.

## **Espectroscopia de Infravermelho**

No ROE DAP/Sb $\beta$ CD, as absorções de S=O desapareceram, desaparecimento este causado pela inserção do fármaco no interior da CD e a formação de ligações de hidrogênio entre o S=O e os hidrogênios da cavidade hidrofóbica. Similarmente, a banda de NH desaparece e a banda na região de 3000-3500 cm<sup>-1</sup> praticamente assume a forma de OH da Sb $\beta$ CD.

## **CONCLUSÃO**

A HP $\beta$ CD ciclodextrina se mostrou a mais eficiente em virtude de seus valores de  $K_{1:1}$ , CE e RM e a sua baixa toxicidade estarem de acordo com a literatura. A possível formação do complexo DAP/CD foi ratificada pela IV, onde os espectros mostraram uma variação, diminuição de intensidade e desaparecimento de pico de absorbâncias de determinados grupos.

## **REFERÊNCIAS**

BRASIL. PORTAL DA SAÚDE. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia de controle Hanseníase**, Brasília-DF, 2002. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_de\\_hanseníase.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_de_hanseníase.pdf)>. Acesso em 17/05/2010.

BRITISH PHARMACOPOEIA COMMISSION. **British Pharmacopoeia**. London: The Stationery Office, v.1. 2005

GOULART, I.M.B., ARBEX, G.L., CARNEIRO, M.H., RODRIGUES, M.S., GADIA, R. Adverse effects of multidrug therapy in leprosy patients: a five-year survey at a Health Center of the Federal University of Uberlândia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Minas Gerais, v.35, p.453-460, set-out, 2002.