

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

*Jocélio Felipe Araujo de Sousa Cavalcante (Bolsista de Iniciação científica- PIBIC),  
Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho (Depto de Bioquímica e Farmacologia – UFPI)*

## **INTRODUÇÃO**

Doenças negligenciadas são doenças que não só prevalecem em condições de pobreza, mas também contribuem para a manutenção do quadro de desigualdade, já que representam forte entrave ao desenvolvimento dos países. Este termo tem sido desde então utilizado para se referir a um conjunto de doenças causadas por agentes infecciosos e parasitários (vírus, bactérias, protozoários e helmintos) que são endêmicas em populações de baixa renda. Hoje o combate a essas enfermidades, que atingem particularmente as populações marginalizadas, é essencial para o cumprimento dos objetivos de desenvolvimento da Organização das Nações Unidas (ONU) para o milênio (CAVALCANTE, SILVA, SOARES-SOBRINHO, 2009).

Entre essas doenças está a tuberculose, doença grave, transmitida pelo ar, que pode atingir todos os órgãos do corpo, em especial nos pulmões. O microorganismo causador da doença é o bacilo de Koch, cientificamente chamado *Mycobacterium tuberculosis* (VECCHIOLA, 2010). Em 1993, a Organização Mundial de Saúde declarou a tuberculose como um problema emergencial de saúde pública no mundo, sendo a principal causa de morte por doença infecciosa curável em adultos. O Brasil ocupa o 15º lugar em número absoluto de casos da doença entre os 22 países responsáveis por cerca de 80% do mundo. No total de casos no estado do Rio de Janeiro, no ano de 2005, a incidência foi de 73,4 casos por 100.000 habitantes, e a mortalidade foi de 5,0 casos por 100.000 habitantes (GONCALVES, 2010).

Embora a rifampicina seja droga efetiva para o controle da tuberculose têm sido documentados seus efeitos tóxicos em pacientes (AWODELE, 2010). A solubilidade de fármacos ainda é um dos principais desafios no desenvolvimento de formulações farmacêuticas. As dispersões sólidas (DS) e os complexos de inclusão apresentam grande potencial para melhorar a solubilidade de fármacos (CHAUD, 2010).

Destacando-se as, ciclodextrinas,  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  que se diferenciam por números de anéis glicose, cujos são, respectivamente, 6, 7 e 8. A mais utilizada na formação de complexos com fármacos é a do tipo  $\beta$ . Isso porque sua cavidade é mais propícia ao recebimento de moléculas que possuam pelo menos um anel aromático (SALTÃO, 2001). Tendo em vista o que foi exposto, o presente trabalho tem como objetivo melhorar a solubilidade e a taxa de dissolução dos fármacos utilizados por meio complexos de inclusão no estado sólido e líquido e desenvolver a forma farmacêutica adequada para tais princípios ativos.

## **METODOLOGIA**

Testes de solubilidade da Rifampicina

O teste de solubilidade prévia foi realizado a temperatura de 25 °C com diferentes solventes (água, álcool etílico absoluto, metanol, ácido clorídrico 0.1 M), de acordo com a

Farmacopéia Brasileira, a fim de se observar o comportamento do fármaco nos diferentes solventes propostos, para posteriormente definir a melhor solução diluente a ser utilizada no método analítico.

#### Preparação da curva de calibração (curva-controle)

Para realização da curva de calibração trabalhou-se com as seguintes concentrações: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40  $\mu\text{g/mL}$ . Para a obtenção de tais concentrações preparou-se uma solução amostra de 500  $\mu\text{g/mL}$ , dissolvendo 50 mg do fármaco em 100 mL de EtOH. A partir dessa solução amostra, fizeram-se novas dissoluções em água destilada a fim de obter as concentrações desejadas. Depois de obtidas, todas as soluções preparadas tiveram suas absorvâncias analisada no espectrofotômetro no comprimento de onda de 333nm.

#### Verificação do diagrama de solubilidade

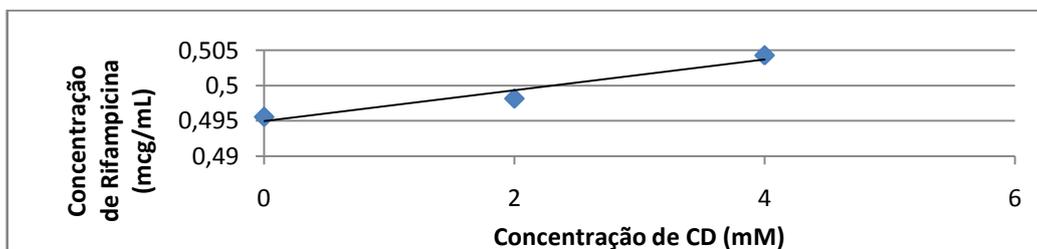
Estudos das fases de solubilidade foram realizadas com excesso de rifampicina, usado foram 30 mg, em tubos contendo 10 mL de soluções de  $\beta$ -Ciclodextrinas e o branco (água). Depois de 48 horas sob agitação a 100 rpm e 37°C as amostras permaneceram por 2 horas no equipamento desligado para atingir o equilíbrio. Então foram filtradas em papel filtro de 28micrometros. Tomou-se uma alíquota de 150 mcl e diluiu-se para balão volume de 25 mL com água destilada. Procedeu-se a leitura em 333 nm usando espectrofotômetro UV / VIS.

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

Investimos na inclusão com ciclodextrinas que é um fenômeno molecular em que uma molécula hospede (ou parte dela) interage com a cavidade de uma molécula de ciclodextrina, para ficar aprisionada e formar uma associação estável. A superfície interna da cavidade é hidrofóbica e a externa é hidrófila, devido ao arranjo dos seus grupos hidroxilo na molécula(GUEDES, 2008).

Onde, a cavidade da molécula hospedeira, deve ser suficientemente grande para acomodar o hóspede, e suficientemente pequena para eliminar a água, para que o contato total entre a água e as regiões não polares do hospedeiro e do hóspede seja reduzido(GUEDES, 2008).

**GRÁFICO 3:** DIAGRAMA DE SOLUBILIDADE DA RIFAMPICINA NO COMPRIMENTO DE ONDA DE 333 NM, UTILIZANDO ÁGUA DESTILADA COMO SOLVENTE. AS CONCENTRAÇÕES UTILIZADAS FORAM: 2, 4  $\mu\text{g/mL}$ . O TRATAMENTO DO MÉTODO UTILIZADO FOI DE REGRESSÃO LINEAR DOS MÍNIMOS QUADRADOS.



Esta complexação das ciclodextrinas com o fármaco vai alterar algumas das suas propriedades físico-químicas (tais como solubilidade e estabilidade), no entanto, a capacidade intrínseca do fármaco de permear as membranas biológicas lipofílicas e de interagir com

receptores no organismo não é afetada (LOFTSSON, 2005). De fato, durante a formação do complexo, não se formam nem se rompem ligações covalentes (LOFTSSON, 2007).

Com relação aos resultados do diagrama de solubilidade a associação entre duas ou mais moléculas, para formar uma estrutura “não ligada”, com uma estequiometria bem definida baseia-se em forças relativamente fracas como as forças de London, pontes de hidrogênio e interações hidrofóbicas.

Com aumento da capacidade de dissolução dos complexos de inclusão, podendo ser explicado, por vários fatores, como, aumento da molhabilidade das partículas de rifampicina, redução da cristalinidade do produto e a sua incorporação na cavidade hidrofóbica da  $\beta$ -ciclodextrina.

Nos complexos de inclusão, verifica-se um aumento da percentagem dissolvida de rifampicina com o aumento da proporção de  $\beta$ -ciclodextrina, o que está de acordo com os resultados obtidos.

## **CONCLUSÃO**

As ciclodextrinas constituem grupo de excipientes que têm papel de grande importância em formulações farmacêuticas. Porém, estudos bibliográficos e resultados obtidos com esse trabalho mostram que há algumas interações entre, convidado e hospedeiro, a rifampicina e  $\beta$ -CD, bem como seus derivados. E que as ciclodextrinas já representam uma alternativa promissora para minimizar ou resolver problemas de solubilidade de fármacos.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

AWODELE, O., et al . Modulatory activity of antioxidants against the toxicity of Rifampicin in vivo. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, São Paulo, v. 52, n. 1, Feb. 2010.

CAVALCANTE, J. F. A. S.; SILVA, J. S.; SOARES-SOBRINHO, J. L.. Pesquisa e desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas: uma disputa entre lucro e morbimortalidade. **VII Semana Científica da Faculdade Santo Agostinho**.

CHAUD, M. V.; Solid dispersions with hydrogenated castor oil increase solubility, dissolution rate and intestinal absorption of praziquantel. **Braz.J.Pharm.Sci.**, São Paulo, v. 46, n. 3, Sept. 2010

GONCALVES, B.D.; CAVALINI, L.T.; VALENTE, J.G. Monitoramento epidemiológico da tuberculose em um hospital geral universitário. **J.bras.pneumol.**, SP, v. 36, n. 3, Jun. 2010

GUEDES, F.L.; ALVES, G.M.C.; SANTOS, F.L.A.; LIMA, F.L.; ROLIM, L.A. & ROLIM NETO, P.J. Ciclodextrinas: como adjuvante tecnológico para melhorar a biodisponibilidade de fármacos. **Rev. Bras. Farm.** v. 89. p.220-225. 2008

LOFTSSON, T., JARHO, P., MASSON, M., JARVINEN, T. Cyclodextrins in drug delivery. **Expert Opin on Drug Deliv.** n. 2, p. 335–351. 2005.

LOFTSSON. T., DUCHENE. D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. **Int J Pharm.** 2007.

SALTÃO, R.; VEIGA, F. Ciclodextrinas em novos sistemas terapêuticos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.** v.37, n.1, jan-abr. 2001.

VECCHIOLA, H. M. Mycobacterium tuberculosis. **Revista chil. infectol.**, Santiago, v. 27, n. 6, dic. 2010.

PALAVRAS-CHAVE: Complexos de inclusão. Ciclodextrinas. Tuberculose.