

# DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMAS DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO PARA NOVO FÁRMACO SB90 NO COMBATE À DOENÇA DE CHAGAS

*Josany Saibrosa da Silva (Bolsista do PIBIC/CNPq), José Lamartine Soares Sobrinho (Orientador, Depto de Bioquímica e Farmacologia- UFPI), Rivelilson Mendes de Freitas (Colaborador, Depto de Bioquímica e Farmacologia- UFPI), Eliamara Barroso Sabino (Colaboradora, NTF-UFPI), Pedro José Rolim Neto (Colaborador, LTM-UFPE)*

## 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 subsequentes 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 et al, 2004). O composto 2-[(2,6-dichlorobenzylidene) amino]-5,6-diidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carbonitrila (SB90), uma molécula sintética derivada do núcleo tiofeno, foi caracterizada físico-quimicamente. Porém é uma molécula de baixa solubilidade, com atividade anti-fúngica, precisa de nanocompostos para aumentar sua disponibilidade e diminuir sua toxicidade (OLIVEIRA et al., 2010).

## OBJETIVOS

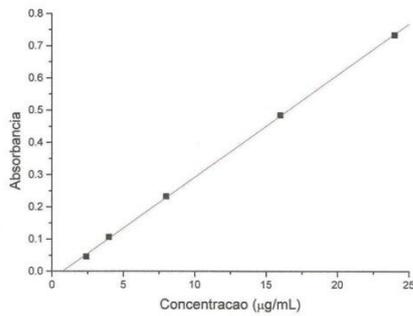
Conceber e caracterizar complexos de inclusão (fármaco-ciclodextrina), melhorando a solubilidade e a taxa de dissolução do fármaco utilizado SB90.

## METODOLOGIA

Criou-se um método analítico através da construção de uma curva de calibração utilizando o método espectrofotométrico e utilizando o comprimento de onda 301 nm. Determinou-se a capacidade de formação de complexo de inclusão (CI) por análise computacional, com os programas Gaussian 03 e GaussView e pela Teoria do Funcional de Densidade (DFT). Utilizou-se o tipo sulfabutílica- $\beta$  de CD para os testes espectrofotométricos e para os testes *in vivo* de avaliação de toxicidade aguda ( $DL_{50}$ ), do qual o valor de  $DL_{50}$  foi calculado segundo descrito por Litchfield & Wilcoxon. Fez-se um diagrama de solubilidade utilizando de  $\beta$ CD e SB $\beta$ CD (HIGUCHI et al, 1965). Os complexos SB90: $\beta$ CD e SB90:SB $\beta$ CD foram preparados na razão molar 1:1, utilizando o método de evaporação e a mistura física (MF) foi obtida por homogeneização durante 20 min em grau de porcelana com auxílio de pistilo na proporção 1:1 (mol:mol). E a caracterização do CI no estado sólido foi realizada por Difração de Raios-X (DRX), Espectroscopia na Região de Infravermelho com Transformada de Fourier (IV-TF), Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial (DTA).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

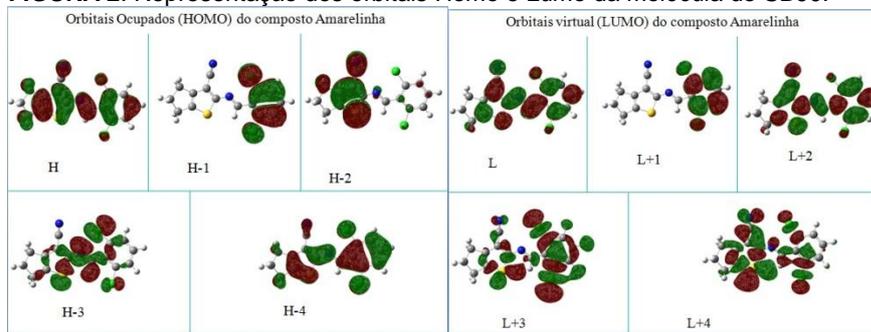
A análise de regressão linear revelou um coeficiente de correlação muito próximo da unidade,  $r = 0,99989$ , demonstrando que há excelente correlação linear entre as variáveis X e Y (FIGURA 1). Resultando, portanto, em uma equação de reta  $y = a.x + b$ , onde o coeficiente angular a é igual a  $-0,02304$  e o coeficiente linear b é igual a  $0,03153$ .



**FIGURA 1:** Curva de calibração do SB90 em água e álcool etílico.

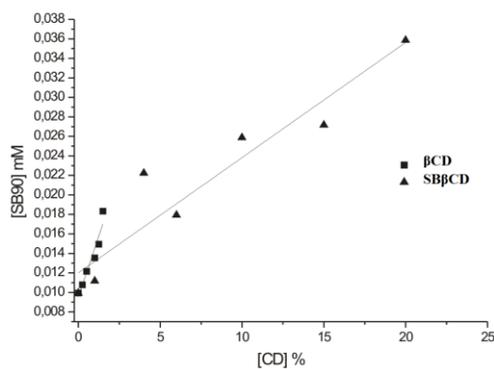
De acordo com a FIGURA 2, que representa os orbitais Homo e Lumo da molécula de SB90, os orbitais Lumo descrevem a grande possibilidade de ligações intermoleculares. Verificando, assim, os locais por onde as moléculas de ciclodextrina irão complexar a molécula do fármaco.

**FIGURA 2:** Representação dos orbitais Homo e Lumo da molécula de SB90.

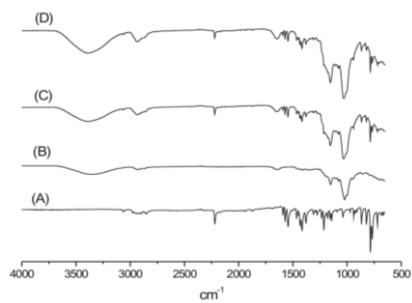


Observando os resultados obtidos com as curvas do diagrama de solubilidade (FIGURA 3), pode-se observar que a solubilidade do SB90 em água é de 3,19 µg/mL. Na presença da βCD, o incremento de solubilidade máximo proporcionado foi de 5,89 µg/mL. Paralelamente, com a SBβCD foi possível avaliar concentrações maiores, sendo observado um incremento de solubilidade de 11,52 µg/mL, correspondendo a um incremento de 238,87% em água. . Em ambos os casos, os CIs apresentaram um perfil de A<sub>L</sub>, levando a indícios que a estequiometria dos CIs é de 1:1.

Utilizando a técnica de IV-TF, obteve-se o espectro do SB90, representado na FIGURA 4A. Observou-se a presença de algumas bandas principais do SB90 que também são observadas na MF (FIGURA 4C) e no CI (FFIGURA 4D), tais como: 2220 cm<sup>-1</sup> (estiramento C≡N); 778 cm<sup>-1</sup> (estiramento C-Cl); 719 cm<sup>-1</sup>.

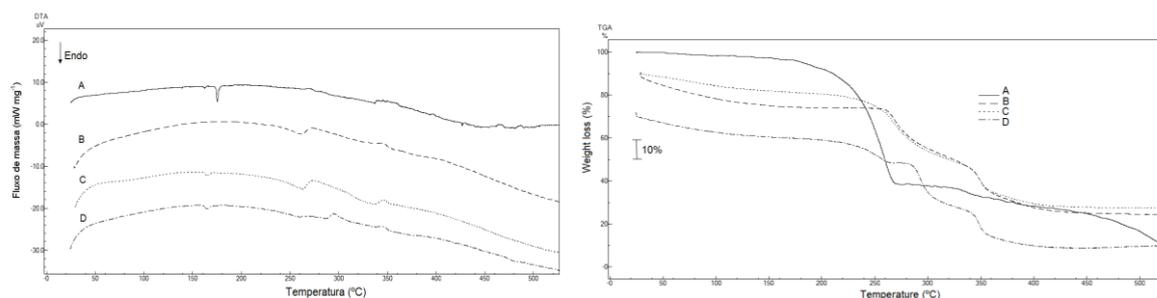


**FIGURA 3:** Curvas do diagrama de solubilidade do SB90 sob a influência de concentrações crescentes de βCD e SBβCD em solução



**FIGURA 4:** Espectros de IV-TF: (A) SB90; (B) SB $\beta$ CD; (C) MF S $\beta$ CD:SB90; (D) EV S $\beta$ CD:SB90

**FIGURA 5:** Curvas de DTA e Curvas de TG obtidas, respectivamente, obtidas na razão de 10°C/min e fluxo de N<sub>2</sub> 50 mL/min. (A) SB90; (B) SB $\beta$ CD; (C) MF S $\beta$ CD:SB90; (D) CI EV S $\beta$ CD:SB90.



A curva de DTA do CI exibiram um menor e diferente ponto de fusão, além de um pico menos endotérmico, evidenciando a interação fármaco:CD, sendo confirmada pela curva de TG, que embora com três etapas de degradação, exibiu uma menor e menos brusca perda de massa (FIGURA 5).

## CONCLUSÃO

Há um aumento da solubilidade do fármaco com a utilização de ciclodextrinas, em especial à SB $\beta$ CD. Com esse incremento e o fato de ocorrer diminuição na toxicidade, vemos que conduz a um estudo de importante relevância para o desenvolvimento de uma futura formulação mais eficaz, mais solúvel e com maior biodisponibilidade, refletindo a esperança de um melhor tratamento para doença de chagas.

## REFERÊNCIAS

- DAVIS, M., BREWSTER, M. Cyclodextrin- Based pharmaceuticals: Past, present and future. **Nature Reviews**. v.3, p. 1023-1035, dez. 2004.
- HIGUCHI, T.; CONNORS, K.A. Phase solubility techniques. **Adv. Anal. Chem. Instrum.**, v.4, p.117-212, 1965.
- MOOTER, G.V., WEUTS, I., RIDDER, T., BLATON, N. Evaluation of Inutec SP1 as a new carrier in the formulation of solid dispersions for poorly soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**. v.316, p. 1-6, 2006.
- OLIVEIRA, T.B. LIMA, M.C.A. Síntese, elucidação estrutural e avaliação biológica de novos derivados tiazolidínicos e cicloalquil-tiofênicos. Dissertação de Mestrado Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFPE, 2010
- 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.