



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

Marcos Venício de Oliveira Pereira (bolsista do PIBIC/CNPq), José Lamartine Soares Sobrinho (Orientador, NTF – UFPI)

INTRODUÇÃO

A hanseníase é doença infecciosa crônica causada pelo *M. leprae*. A predileção pela pele e nervos periféricos confere características peculiares a esta moléstia, tornando o seu diagnóstico simples na maioria dos casos. Em contrapartida, o dano neurológico responsabiliza-se pelas seqüelas que podem surgir. Constitui importante problema de saúde pública no Brasil e em vários países do mundo (ARAUJO, 2003).

A dapsona (DDS; 4, 4'- Diamino-Difenil-Sulfona) encontra-se no centro de toda terapêutica antihansênica e age através da competição com o ácido para-aminobenzóico (PABA), diminuindo ou bloqueando a síntese do ácido fólico bacteriano (GOULART, 2002).

As CDs são oligossacarídeos cíclicos, compostas por unidades D-glucopiranosídicas (glucose) ligadas entre si por meio de ligações α -1,4 glicosídicas . As CDs obtidas em maior porcentagem contém 6, 7, 8 unidades de glicose e são denominadas respectivamente por α CD, β CD, γ CD (figura 2). Todos estes oligossacarídeos são moléculas cristalinas, não-higroscópicas e de produção industrial (VEIGA, 2006).

A habilidade das CDs em encapsular fármacos tem conseguido melhoras na biodisponibilidade, estabilidade e segurança de inúmeras fórmulas farmacêuticas atualmente comercializadas (CUNHA-FILHO *et al*, 2007).

Com base nestes estudos, o presente trabalho tem como objetivo estudar as interações da Dapsona com ciclodextrinas visando melhorar a solubilidade deste fármaco.

pdfMachine

A pdf writer that produces quality PDF files with ease!

Produce quality PDF files in seconds and preserve the integrity of your original documents. Compatible across nearly all Windows platforms, if you can print from a windows application you can use pdfMachine.

Get yours now!

METODOLOGIA

Construção da curva de calibração da Dapsona e etanol (2 a 16 µg/ml), determinação da sua solubilidade nos pHs 2,5; 6,8; 9,0 e solubilidade intrínseca em água. Desenvolvimento do diagrama de solubilidade de fases com concentrações crescentes de ciclodextrina, sendo elas βCD (0 a 13,2 mmol/L), HPβCD (0 a 28,5 mmol/L), SBβCD (0 a 23 mmol/L), RMβCD (0 a 30,5 mmol/L).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No gráfico 1 a análise da regressão linear mostrou um coeficiente de correlação linear muito próximo da unidade, $r = 0,99979$, demonstrando que há uma boa correlação linear entre as duas variáveis X e Y (quadro 1 e figura 4). A curva de calibração deu origem a uma reta $y = a.x + b$ onde o coeficiente angular a é igual a 0,10519 e o coeficiente linear b é 0,02139.

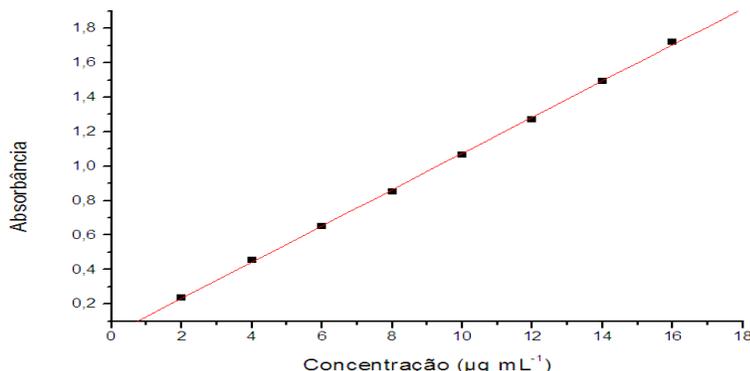


Gráfico 1- Curva de calibração da Dapsona em etanol

A solubilidade de DAP em água a 25 °C encontrada foi de 0,175 mg/ml como mostra o quadro 1, indicando, portanto, que para dissolver 1 g de DAP são necessários 5.714,28 mL de água. Assim, de acordo com a tabela de solubilidade das substâncias (quadro 1), tal fármaco é classificado como muito pouco solúvel em água (MARCOLONGO, 2003).

O efeito do pH (quadro 2) é um parâmetro a considerar no caso de fármacos e ciclodextrinas serem ionizáveis já que nessa situação a variação do pH poderá induzir a diminuição no valor de K_c (VEIGA, 2006).

QUADRO 1: RESULTADOS DO TESTE DE SOLUBILIDADE DA DAP EM ÁGUA, TERESINA, 2011.

	A1	A2	A3	Média	DP	CV%	[] ug/mL	Correção da diluição
Dapsdona	0,401	0,448	0,452	0,433667	0,028361	6,5	1,36	68,13

FONTE: NÚCLEO DE TECNOLOGIA FARMACÊUTICA DA UFPI, 2011

QUADRO 2: RESULTADOS DO TESTE DE SOLUBILIDADE DA DAP EM pH DIFERENTES, TERESINA, 2011.

	Concentração 1 (mg/mL)	Concentração 2 (mg/mL)	Concentração 3 (mg/mL)	Média	DP	cv%
pH 2,5	0,305	0,311	0,309	0,308	0,00306	0,9918
pH 6,8	0,192	0,188	0,190	0,190	0,002	1,0526
pH 9,0	0,210	0,205	0,224	0,213	0,00985	4,6239

FONTE: NÚCLEO DE TECNOLOGIA FARMACÊUTICA DA UFPI, 2011

Como se verifica nos gráficos 2,3,4 e 5 ocorre o aumento linear da solubilidade da Dapsona. O aumento significativo da solubilidade do fármaco induzido pela complexação pode aumentar significativamente a velocidade e extensão de dissolução do fármaco pois com a formação dos complexos ocorre a diminuição da tensão superficial do fármaco em estudo, devido às propriedades molhantes da ciclodextrina ou à marcada redução da cristalinidade dos compostos (RAMA *et al*, 2006).

Nos gráficos ,2,3,4 e 5 pode-se evidenciar que os complexos β CD, HP β CD, SB β CD, RM β CD tiveram constantes $K_{1:1}$ respectivamente (360,258, 206,3, 223 M^{-1}) Os complexos formados para terem aplicação prática precisam possuir constantes de estabilidades compreendidas entre 200 a 5000 M^{-1} , dado que complexos lábeis levam a liberação prematura do fármaco e complexos muito estáveis dão origem a uma liberação retardada ou incompleta do fármaco no organismo(VEIGA, 2006).

Como se pode verificar o complexo DAP: β -CD, HP β -CD, RM β -CD, SB β -CD podem ter aplicações práticas pois a constante está dentro do limite descrito acima. Porém em virtude da toxicidade da β -CD, pois pode causar nefrotoxicidade e atividade hemolítica por remoção do colesterol, fosfolípidios e proteínas, o seu uso não é adequado na terapêutica, em contrapartida vários estudos toxicológicos demonstraram que a HP β -CD e SB β -CD são seguras (VEIGA, 2006).

pdfMachine

A pdf writer that produces quality PDF files with ease!

Produce quality PDF files in seconds and preserve the integrity of your original documents. Compatible across nearly all Windows platforms, if you can print from a windows application you can use pdfMachine.

Get yours now!

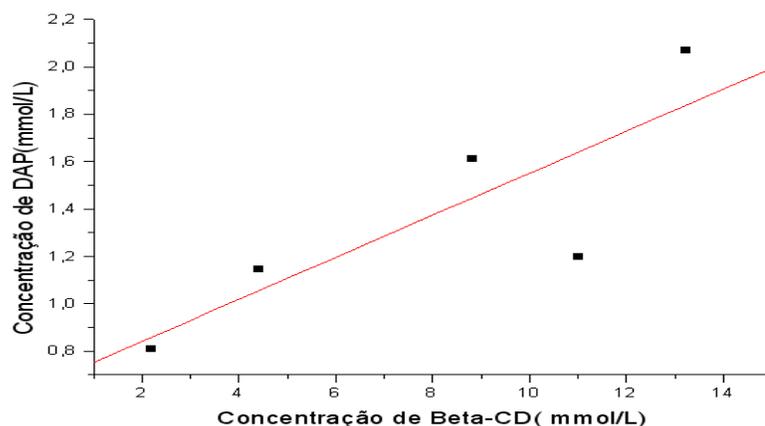


Gráfico 2- Diagrama de solubilidade de fases da DAP em função da concentração de ciclodextrina em água.

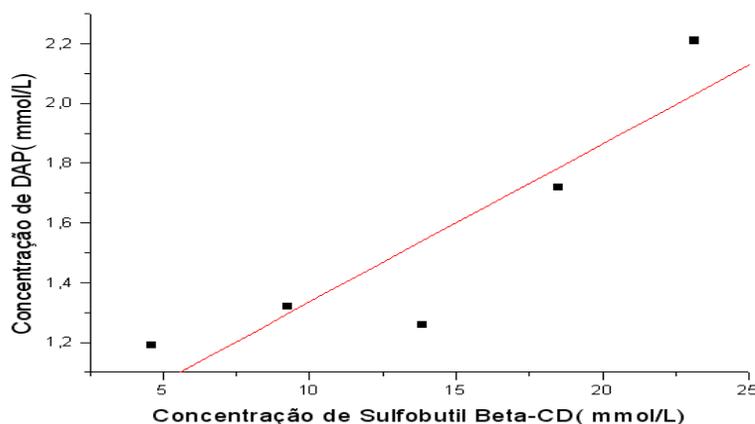


Gráfico 3- Diagrama de solubilidade de fases da DAP em função da concentração de ciclodextrina em água.

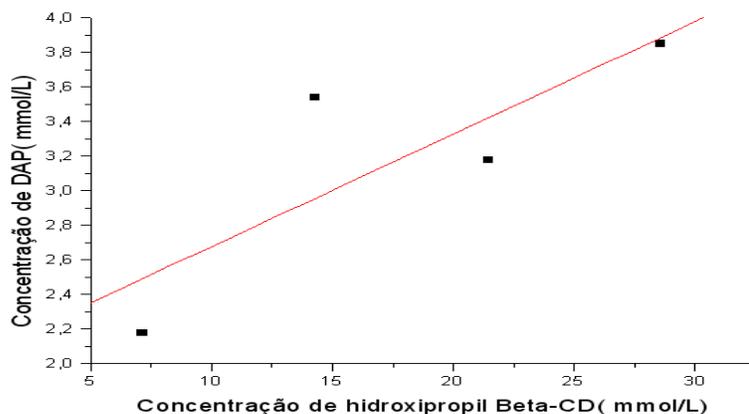


Gráfico 4- Diagrama de solubilidade de fases da DAP em função da concentração de ciclodextrina em água.

pdfMachine

A pdf writer that produces quality PDF files with ease!

Produce quality PDF files in seconds and preserve the integrity of your original documents. Compatible across nearly all Windows platforms, if you can print from a windows application you can use pdfMachine.

Get yours now!

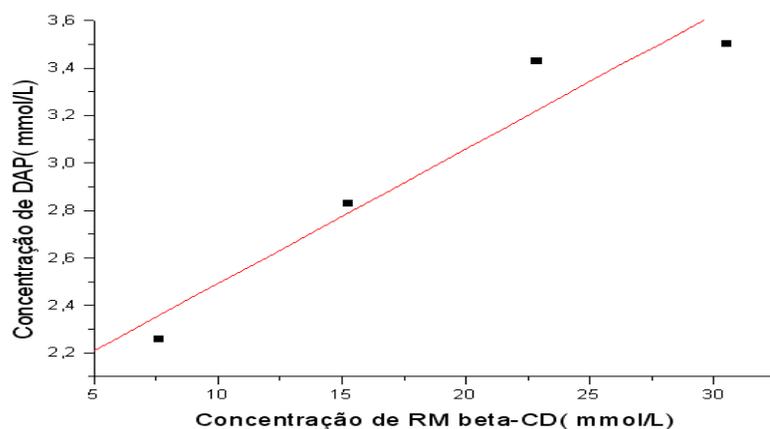


Gráfico 5- Diagrama de solubilidade de fases da DAP em função da concentração de ciclodextrina em água.

CONCLUSÃO

Observa-se que β CD apresentou melhor incremento de solubilidade da Dapsona, porém devido a sua solubilidade limitada em água e a sua toxicidade sua formulação farmacêutica é inviável. Portanto a HP β CD exibe características farmacêuticas mais viáveis e eficiente em virtude de seus valores de $K_{1:1}$, CE e RM estarem de acordo com a literatura e sua alta hidrossolubilidade e baixa toxicidade.

REFERENCIAS

ARAUJO, M.G. Hanseníase no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Minas Gerais, Vol.36, n.3, p. 373-382, mai-jun, 2003.

CUNHA-FILHO, M.S.S., SÁ-BARRETO, L.C.L. Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 28, n.1, p.1-9, 2007

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, Vol 35, p.453-460, set-out, 2002.

pdfMachine

A pdf writer that produces quality PDF files with ease!

Produce quality PDF files in seconds and preserve the integrity of your original documents. Compatible across nearly all Windows platforms, if you can print from a windows application you can use pdfMachine.

Get yours now!

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica.** São Paulo, 2003. 117p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.

VEIGA, F., PECORELLI, C., RIBEIRO, L. **As ciclodextrinas em tecnologia farmacêutica.** 1ed. Coimbra: Editora minervacoimbra, 2006.

RAMA, A.C.R.; VEIGA, F.; FIGUEIREDO, I.V.; SOUSA, A.; CARAMONA, M. Complexos de inclusão de indometacina com hidroxipropil- β ciclodextrina. Estudos de dissolução e coeficiente de partição. **Rev. Bras. de Ciên. Farmac.** v.42, n.1, jan./mar. 2006.

pdfMachine

A pdf writer that produces quality PDF files with ease!

Produce quality PDF files in seconds and preserve the integrity of your original documents. Compatible across nearly all Windows platforms, if you can print from a windows application you can use pdfMachine.

Get yours now!