

ESTUDO TEORICO E CARACTERIZACAO FISICO-QUIMICA DE COMPLEXOS DE INCLUSAO DOS FARMACOS DAPSONA E RIFAMPICINA COM CICLODEXTRINAS.

Jocélio Felipe Araujo de Sousa Cavalcante (Bolsista de Iniciação científica- PIBIC), Prof. Dr. Lívio Cesar Cunha Nunes (colaborador, UFPI) Prof. Dr. Alexandre Araujo de Souza (Depto de Química – UFPI)

INTRODUÇÃO

Sabendo que as doenças negligenciadas (DN), como exemplo, malária, hanseníase, tuberculose, entre outras que são disseminadas nos países subdesenvolvidos, que afetam milhares de pessoas ao redor do mundo, pois não dispõem de tratamentos eficazes ou adequados e que a maioria dos fármacos disponíveis para o tratamento dessas doenças, são tóxicos ou ineficientes, tornou-se evidente no meio científico nacional e internacional a necessidade de estimular pesquisas para encontrarmos soluções para esses problemas (MOREL, 2006).

A rifampicina (3-[[[(4-Metil-1-piperazinil)imino]metil]rifamicina) é um fármaco de pó cristalino, de cor castanho avermelhado, de massa molar 822,94 g/mol, pouco solúvel em água e solúvel em metanol. Sua estabilidade varia de acordo com o pH, devido a sua natureza anfoterica. A estabilidade máxima é alcançada em soluções quase neutras (ARISTOFF et al., 2010).

Alternativas eficientes que tornem os fármacos mais disponíveis para determinado sítio de absorção com taxas de dissolução mais adequadas têm sido amplamente descritas na literatura com a finalidade de aumentar a solubilidade em sistemas aquosos, direcionar os fármacos a sítios específicos do organismo, liberar o fármaco de maneira controlada e aumentar o efeito terapêutico (SOUTO, 2008). Destacando-se as, ciclodextrinas, α , β e γ 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 β . Isso porque sua cavidade é mais propícia ao recebimento de moléculas que possuam pelo menos um anel aromático (SALTÃO, 2001).

As ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos, constituídos por unidades de α -D-glicose, obtidas por ação da enzima ciclodextrina glicosil transferase (CGTase) sobre o amido. As ciclodextrinas apresentam cavidade hidrofóbica e superfície hidrofílica, devido a presença de grupos OH. Esta estrutura possibilita a formação de complexos de inclusão estáveis, com grande diversidade de substâncias orgânicas, sais e halogênios. Esta propriedade permite alterar a solubilidade de fármacos, modelar a velocidade de dissolução, aumentar a estabilidade e proteger as mucosas da irritação causada por determinados fármacos (LINDNER; SZENTE; SZEJTLI, 1981; SALTÃO; VEIGA, 2006; SZEJTLI, 1994).

METODOLOGIA

Verificação do diagrama de solubilidade

O estudo de solubilidade foi realizado conforme o método descrito por Higuchi e Connors (1965), adicionando-se excesso de RIF a tubos de ensaio contendo soluções aquosas da ciclodextrinas naturais, α -, β - e γ CD, em concentrações crescentes (0 – 10 mM). As

amostras foram mantidas em banho-maria (Nova Ética 304D) a 37°C, sob agitação, por 2 dias. Alíquotas foram retiradas, filtradas em papel filtro e adequadamente diluídas em água destilada. O conteúdo foi determinado em espectrofotômetro (Varian AA 50) no LIMAV, em 475 nm. Os experimentos foram realizados em triplicata.

Calorimetria exploratória diferencial (dsc)

A análise térmica através de DSC (2920 TA Instruments), foi realizada no LAPETRO, em atmosfera de nitrogênio em fluxo de 50 mL / min, empregando uma massa de aproximadamente 5,5 mg, acondicionada em porta-amostra de alumina hermeticamente fechado. Analisou-se o fármaco puro, a β CD, a PVP, as misturas físicas, o complexo de inclusão e a dispersão sólida entre 30 – 350°C, sob um razão de aquecimento de 10°C min⁻¹.

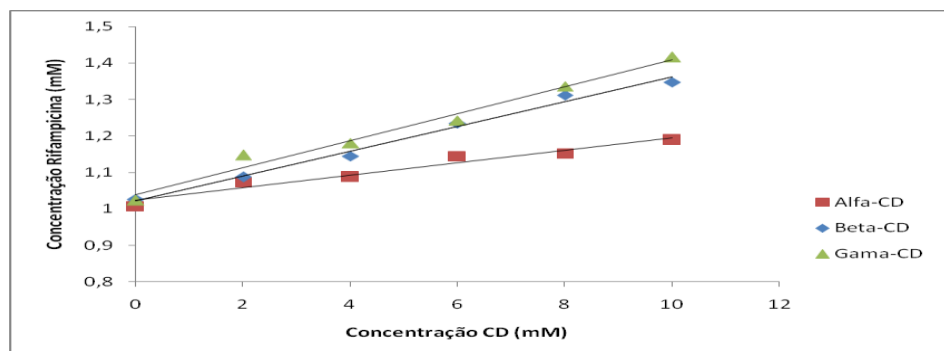
Espectroscopia de infravermelho por transformada de fourier (ft-iv)

Os espectros de infravermelho foram obtidos em espectrômetro no infravermelho por transformada de Fourier Vertex 70, do Laboratório do Grupo de Materiais e de Bionanotecnologia da UFPI, com resolução de 4 cm⁻¹, na faixa de 4000 – 400 cm⁻¹ e com 16 scans, utilizando pastilhas de KBr.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O diagrama de solubilidade obtido a partir das CDs naturais demonstrou um aumento linear da solubilidade da rifampicina, conforme Figura 1, com um inclinação (S_0) inferior a um, caracterizando-o como um diagrama do tipo A_L , ou seja, o aumento da solubilidade é proporcional ao incremento das concentrações do agente complexante em uma estequiometria 1:1 (HIGUCHI; CONNORS, 1965).

FIGURA 1: Diagrama de solubilidade de rifampicina em presença de α CD, β CD e γ CD, em água destilada a 37°C.



Fonte: Arquivo pessoal.

Sabendo disso, 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. 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). Em solução aquosa, a cavidade ligeiramente apolar das ciclodextrinas são ocupadas por moléculas de água, que se encontram em ambiente energeticamente desfavorável,

o que favorece a substituição das moléculas de água por moléculas hóspede que sejam menos polares (VEIGA, 2006).

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. De fato, durante a formação do complexo, não se formam nem se rompem ligações covalentes (LOFTSSON, 2007).

CONCLUSÃO

Conclui-se que estudos bibliográficos e resultados obtidos com esse trabalho mostram que há algumas interações entre, convidado e hospedeiro, a rifampicina e β -CD, bem como seus derivados. E que, as ciclodextrinas constituem um grupo de excipientes que têm papel de grande importância em formulações farmacêuticas. Ao ponto de ser uma alternativa promissora para minimizar ou resolver problemas de solubilidade de fármacos.

APOIO: CNPq, UFPI

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARISTOFF, P. A.; GARCIA, G. A.; KIRCHHOFF, P. D.; HOLLIS SHOWALTER, H. D. Rifamycins Obstacles and opportunities. **Tuberculosis**, v. 90, p. 94-118, 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.
- HIGUCHI, T.; CONNORS, K. A. **Phase solubility techniques**. Advanced Analytical Chemistry Instrumental. v. 4, p. 207–212, 1965.
- LOFTSSON. T., DUCHENE. D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. **Int J Pharm.** 2007.
- LINDNER, K.; SZENTE, L.; SZEJTLI, J. **Food flavoring with β -cyclodextrin complex flavor substances**. Acta Alimentaria. v. 10, n. 3, p. 175-185, 1981.
- MOREL, C. M. Inovação em saúde e doenças negligenciadas. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.22, n.8, p.1522-1523. ago. 2006.
- SALTÃO, R., VEIGA, F. Ciclodextrinas em novos sistemas terapêuticos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v.37, n.1, jan-abr. 2001.
- SOUTO, P. F. C., **Avaliação da solubilidade do fluconazol em dispersões sólidas obtidas por técnica de co-precipitação**. Universidade metodista de piracicaba, UNIMEP, São Paulo, 2008.
- SZEJTLI, L. **Limits of cyclodextrins application in oral drug preparations**. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry. v. 2, p. 487-501, 1984.
- VEIGA, F.; PECORELLI, C.; RIBEIRO, L. **As ciclodextrinas em tecnologia farmacêutica**. Coimbra: MinervaCoimbra, 2006.

Palavras-chave: Caracterização Físico-Química. Complexos de Inclusão. Rifampicina.