PREPARAÇÃO DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO DA SULFADIAZINA DE PRATA E DE PAPAÍNA COM A β-CICLODEXTRINA

Yane Melo Doerl Costa[1]; Janaina C. O. Villanova[2]; Ana Cláudia P. Raminelli[3]

Aluna de graduação do curso de farmácia da UMC; yanedoerl@gmail.com;[1]
Professora da Universidade de Mogi das Cruzes; pharmacotecnica@yahoo.com.br[2]
Professora da Universidade de Mogi das Cruzes; hanacbr@yahoo.com [3]

Área de Conhecimento: Farmacotecnia

Palavras-chave: papaína, sufadiazina de prata, complexo de inclusão, ciclodextrinas

INTRODUÇÃO

A sulfadiazina de prata (SAg) é um antimicrobiano tópico da classe da sulfanilamida que atua modificando o metabolismo energético dos micro-organismos bem como inibindo a síntese de folato, sendo um dos fármacos de escolha para o tratamento de queimaduras. Sua ação combina as propriedades antibacterianas do íon Ag^+ e da sulfadiazina, um antibiótico de origem sintética. A SAg apresenta-se na forma de pó branco à ligeiramente amarelado, inodoro, que escurece por exposição à luz. O fármaco é praticamente insolúvel em clorofórmio, álcool e éter e é ligeiramente solúvel em água (FERREIRA *et al*., 2003; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2009).

A papaína (Pap) é uma enzima proveniente do látex das folhas e frutos do mamão verde adulto (*Carica papaya)*, constituída por uma mistura de proteínas. Encontra-se na forma de pó branco ou branco-amarelado, com odor típico. É solúvel em água, podendo formar solução opalescente. Solúvel em glicerói s e praticamente insolúvel no álcool. Soluções aquosas a 2% têm pH de 4,8 a 6,2. O pH ótimo para reação encontra-se entre 5 a 7. Formulações contendo Pap podem ser encontradas, comercialmente ou manipuladas, na forma de solução, creme, loções e géis, contendo o ativo na concentração de 0,8% a 10%p/p. A enzima se oxida e perde sua capacidade proteolítica, sob condições adversas, devendo ser evitado prolongado com o ar. O ativo deve ser conservado em frasco hermético, opaco, em temperatura entre 8 a 15 ºC (PINTO *et al.*, 2011).

As ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos cíclicos que apresentam conformação química pecular: suas unidades de glicopiranose arranjam-se na forma de cones, de modo que as hidroxilas secundárias orientam-se para o lado externo, enquanto que os átomos de carbono e oxigênio da cadeia principal orientam-se para o interior do cone. As principais ciclodextrinas naturais conhecidas são a α, a β e a γ-ciclodextrina. A β-ciclodextrina possui solubilidade em água de 1,85% m/V (0,0185 mg/mL). Em solução aquosa, a cavidade predominantemente apolar das CDs é ocupada pela água. Dentre as principais aplicações farmacêuticas das CDs, destacam-se: (1) aumento da solubilidade aparente do complexo e consequente incremento da dissolução; (2) redução do efeito irritante dos fármacos para a mucosa; (3) proteção do fármaco da ação do ambiente; (4) mascarar sabor e odor degradáveis de certas moléculas; e, (5) controlar a liberação de fármacos (LOFTSSON, DUCHÊNE, 2007).

Neste contexto, foi proposta, na primeira fase do trabalho, a preparação de complexos entre a Pap e a SAg com a β-CD, bem como a caracterização dos mesmos, visando a preparação de formulações tópicas para o tratamento de feridas e queimaduras.

OBJETIVOS

Em decorrência da baixa solubilidade da SAg em água e da baixa estabilidade da papaína, o objetivo do presente trabalho foi a obtenção de complexos de inclusão SAg/β-CD e Pap/β-CD, empregando os métodos de malaxagem e mistura física em solução, respectivamente. Além de obter os complexos, comprovar a formação dos mesmos por espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fourier e análises termogravimétricas foram propostas.

METODOLOGIA

Preparo dos complexos de inclusão

O complexo de inclusão SAg: β-CD foi preparado por malaxagem, processo físico que consiste em formar uma pasta contendo o fármaco, a ciclodextrina e uma quantidade mínima de solução hiroalcóolica, mas, suficiente para umedecer a mistura e permitir a homogeneização. A uma mistura previamente homogeneizada de 0,6638 g de SAg e 5,12 g de β-CD, foram adicionados 3,6 mL de solução hidroalcóolica (30:70). A mistura foi malaxada em *becker*, empregando agitador magnético, por 4 horas. Quantidade suficiente da solução hidroalcóolica foi adicionada para manter a consistência apropriada á malaxagem. O produto obtido foi seco em estufa a 28º C, por 48 horas.

O complexo Pap:β-CD foi obtido em solução, através de agitação contínua. A papaína (0,4 g), a L-cisteína (0,0723 g) e a β-CD (6,6 g) foram dispersas em 100 mL de tampão fosfato (pH 6,0 ± 0,2), em erlenmeyer de 250 mL com tampa. O sistema foi submetido à agitação em *shaker*, com temperatura controlada a 50 ^{o}C e velocidade de 70 rpm, durante 36 horas. Em seguida, a fase líquida foi rotaevaporada para obtenção de uma massa seca. O método foi adaptado de Varca e colaboradores (2007).

.

Caracterização dos complexos

Após a obtenção de ambos os complexos na forma seca, os mesmos foram submetidos a análises de caracterização e confirmação da inclusão pela técnica de espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) e termoanálises. Amostras dos complexos formados foram homogeneizadas com KBR e foram preparadas pastilhas. Os espectros foram obtidos em espectrômetro Thermo Scientific Nicolet 6700, pelo método de Reflexão Total Atenuada (ATR), em cristal de germânio, com resolução de 4 cm-1 e 256 varreduras, em modo microscópico. O equipamento utilizado foi

Para confirmar a formação do complexo, análises termogravimétricas (TG, DTG e DTA) foram realizadas em aparelho Shimadzu DTG60, em cadinho de alumínio, sob atmosfera de N_2, com fluxo de 100 mL por minuto. As corridas foram realizadas entre -10^{o}C e 800^{o}C, com rampa de aquecimento de 10^{o}C por minuto. As análises de DSC foram efetuadas em equipamento Shimadzu DSC50, em cadinho de alumínio, sob atmosfera de hélio, com fluxo de 5000 mL/minuto. A razão de aquecimento foi de 10^{o}C por minuto^{-1} e o aquecimento foi feito até 450^{o}C.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As técnicas empregadas na preparação dos complexos mostraram-se eficientes e de simples execução. Inicialmente, foram realizadas análises de caracterização nos complexos de inclusão com a SAg. As análises nos complexos de Pap encontram em andamento.

A observação do espectro FTIR da sulfadiazina de prata permitiu a identificação de bandas características das vibrações de NH_2 na região entre 3390 e 3260 cm^{-1}. Já a

banda visualizada a 1655 cm^{-1} é referente ao estiramento C=N. Em 1596 cm^{-1} pode-se notar a existência de uma banda que pode ser atribuída ao estiramento do anel fenólico ligado ao NH_2, enquanto as vibrações assimétricas e simétricas em SO_2 podem ser observadas a 1300 e 1130, respectivamente. Para a β-ciclodextrina (Fig. 1) evidenciou-se a existência dos seguintes modos vibracionais: banda a 3400 cm^{-1}, referente ao estiramento (OH); banda em 2930 cm^{-1}, atribuída ao estiramento (C-H); e banda a 1030 cm^{-1}, característica do estiramento (C-O-C), referente à ligação α-(1-4); modos referentes às deformações (C-H) na região entre 1250 e 1450 cm^{-1}.

O espectro obtido para o complexo (Fig. 1) apresentou-se bastante alterado quando comparado com aqueles obtidos para os materiais de partida. Os picos característicos da SAg entre 3390 e 3260 cm^{-1} foram suprimidos, dando lugar ao surgimento de uma banda larga. Na região de 1650 cm^{-1}, o pico característico da deformação C=N foi também suprimido, bem como ocorreu redução na intensidade dos picos da SAg, compreendidos entre 1650 e 1130 cm^{-1}. Alterações nas bandas da β-CD referentes às deformações C-H podem ser claramente visualizadas, bem como o desaparecimento do pico a 1030 cm^{-1}. Tais resultados sugerem que a formação do complexo ocorreu de modo satisfatório.

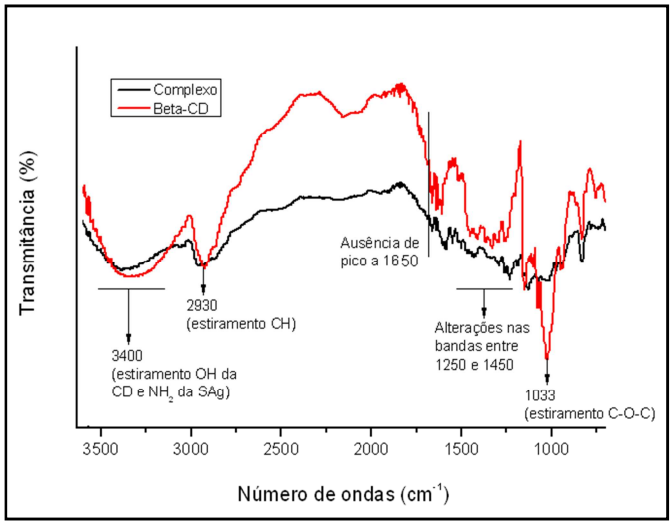

Figura 1. Espectros FTIR da β-ciclodextrina e do complexo β-CD/SAg.

O perfil termoanalítico da β-CD pode ser dividido em 3 regiões. A primeira refere-se à perda de água, próximo a 90° C. A segunda caracteriza-se por um patamar de estabilidade, entre 140 e 290° C. Por último, a região de sua termodecomposição, a partir de 290° C. A análise das curvas TG/DTG obtidas permite identificar que na temperatura de 106,86° C, ocorreu uma perda de 11,81% da massa inicial da β-ciclodextrina, enquanto que, na temperatura 369,3° C, a perda foi de 83%. Tais resultados encontram-se de acordo com a literatura que relata, para a β-ciclodextrina, perda de massa relativa à saída de água, em temperatura compreendida entre 25 e 90° C. Já a decomposição térmica inicia-se a 285° C e termina por volta de 375° C, podendo surgir um patamar na curva até próximo de 630° C, temperatura após a qual são detectados seus produto de decomposição.

Para a sulfadiazina de prata (SAg), a curva TG e sua derivada DTG nenhuma perda de massa foi verificada até a temperatura próxima de 286° C, indicando estabilidade térmica para o composto, provavelmente devido a presença do íon prata. A partir de 286° C, o fármaco inicia sua decomposição, apresentando um pico endotérmico máximo a 295,6° C. Na temperatura de 749,32° C, a perda de massa foi de 45,54%,

porém, a decomposição total do fármaco não foi observada, uma vez que as corridas aconteceram entre as temperaturas de 10 a 700^{o} C e a presença do íon metálico confere estabilidade ao composto. Eventos exotérmicos não foram observados da curva DTA (Fig. 2) da SAg, uma vez que sua termodecomposição não foi identificada.

Pela avaliação das curvas termogravimétricas do complexo SAg:β-CD (1:2), nota-se que a primeira inflexão da curva ocorreu a 77,61^{o}C com uma perda de 8,35% de massa. Formou-se um platô na curva até a temperatura de 264,7^{o}C, com início da decomposição térmica do complexo, a uma temperatura mais baixa do que a dos materiais de partida puros. Perda de 50% da massa pode ser observada a 366^{o}C e de 65% a 749^{o}C, sugerindo que o complexo SAg:β-CD decompõe-se a uma temperatura mais baixa quando comparada ao fármaco sozinho e que ocorreu interação no estado sólido.

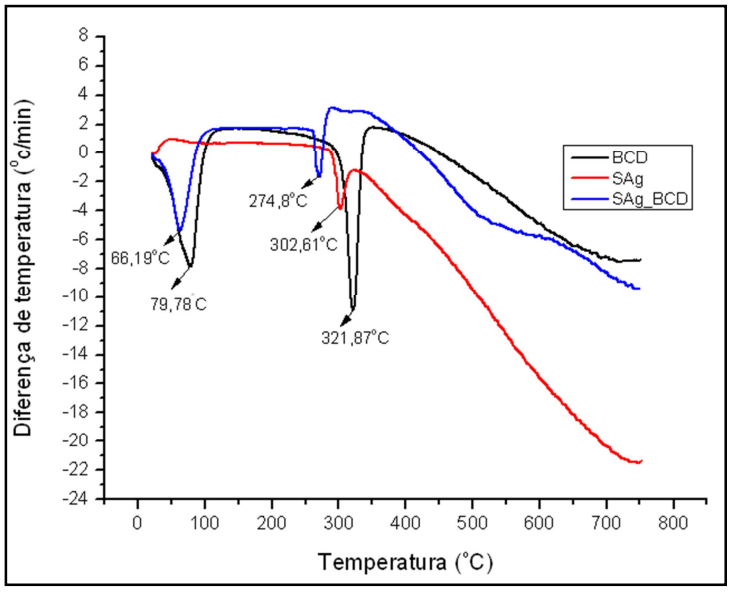

Figura 2. Curvas DTA da SAg, da β-CD e do complexo β-CD:SAg.

CONCLUSÕES

O complexo de inclusão entre SAg/β-CD foi obtido com êxito segundo análise dos espectros FTIR e das curvas termoanalíticas. A reação para obtenção do complexo Pap/ β-CD foi realizada, contudo, as análises encontram-se em processamento. Após avaliação e interpretação dos resultados, serão propostas formulações farmacêuticas para a incorporação dos complexos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FERREIRA, E. *et al*. Curativo do paciente queimado: uma revisão de literatura. Resista da Escola de Enfermagem da USP, v.37, n.1, p.44-51, 2003.

LOFTSSON, T.E., DUCHÊNE, D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. International Journal of Pharmaceutics, v,329,1-11, 2007.

PINTO, C.A.S.O. *et al.* 2011. Comparative study of the stability of free and modified papain incorporated in topical formulations. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v.47, n.4, p. 751-760.

VARCA, G.H.C. *et al.* 2007. Thermal characterization and cytotoxicity of complexes formed by papain ande cyclodextrin. Journal of Biomedical Physics, v.33, n.5, p.463-475.

AGRADECIMENTOS
Os autores agradecem a UMC pela concessão da bolsa de Iniciação Científica.