INTERAÇÕES DA TRIANCINOLONA COM CICLODEXTRINAS EM SISTEMAS MULTICOMPONENTES

A.S.A. DE MEDEIROS¹, D.C. GOMES² e A.A.SILVA-JÚNIOR

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de ciências da saúde, Departamento de Tecnologia Farmacêutica.

E-mail para contato: danielle_caval@hotmail.com

RESUMO – A triancinolona (TRI) é um importante corticosteróide utilizado na terapêutica como anti-inflamatório, possuindo limitada aplicação por via oral devido ser muito pouco solúvel em água. Diante disso a associação da triancinolona com a randomil-metil-beta-ciclodextrina (M β CD) foi investigada para solubilizar o fármaco e explicar as interações envolvidas. Os diagramas de solubilidade de fases mostraram que o fármaco pode ser solubilizado pela associação com M β CD (aumento de solubilidade de 161 vezes), muito provavelmente devido à formação de complexos de inclusão. Os complexos sólidos binários foram obtidos com sucesso por spray drying. Evidências de formação de complexo em fase sólida foram ainda mostradas através de FTIR e difração de raios-X. Os estudos de dissolução mostraram que associações binárias apresentaram maior velocidade de dissolução em comparação com o fármaco puro. Portanto, devido à maior solubilidade e velocidade de dissolução, os complexos binários apresentam-se como novos insumos com grande potencial para a aplicação farmacêutica da triancinolona.

Palavras-chave: complexos binários; spray drying; solubilidade.

ABSTRACT -Triamcinolone (TRI) is an important corticosteroid used in therapy as an anti-inflammatory, having limited application because it is very sparingly soluble in water. Therefore, the association of triamcinolone with randomil-methyl-beta-cyclodextrin (M β CD) was investigated to solubilize the drug and to explain the interactions involved. Phase solubility diagrams showed that the drug can be solubilized by association with M β CD (solubility increase of 161-fold), most likely due to the formation of inclusion complexes. The binary solid complexes were successfully obtained by spray drying. Evidence of solid phase complex formation was further shown by FTIR and X-ray diffraction. Dissolution studies showed that binary associations showed higher dissolution rates compared to pure drug. Therefore, due to the higher solubility and rate of dissolution, the binary complexes present as new inputs with great potential for the pharmaceutical application of triamcinolone.

Keywords: binary complexes; spray drying, solubility.

1. INTRODUÇÃO

Fármacos pouco solúveis em água apresentam, em geral, problemas de biodisponibilidade, sendo a dissolução o fator limitante para a absorção dos mesmos. Dentre as técnicas empregadas para aumentar a dissolução e diminuição de toxicidade, destaca-se o emprego da complexação de fármacos com ciclodextrinas. Assim, como a triancinolona é um fármaco com limitada aplicação devido à insolubilidade em água, onde grande parte das formulações utilizam vias parenterais na forma de suspensões para administração, o presente trabalho teve como objetivo a aplicação de ciclodextrina para solubilização da triancinolona em água, avaliando as interações físico-químicas entre os solubilizantes e o fármaco e como elas estão relacionadas com a solubilidade e/ou velocidade de dissolução da triancinolona.

A vantagem do desenvolvimento de uma formulação com propriedades físico-químicas que possam permitir maior dissolução em meio aquoso e possivelmente absorção é notória, em detrimento à pesquisa de novas moléculas com a mesma atividade e que ainda precisariam passar por um laborioso processo de avaliação de segurança e eficácia.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Os estudos de solubilidade foram realizados de acordo com a metodologia estabelecida por HIGUSHI e CONNORS (1965), para isso, soluções saturadas de fármacos foram preparadas adicionando-se fármaco em excesso a um volume de 3 mL de água. Para observar o efeito da ciclodextrina na solubilidade do fármaco, foram adicionadas às soluções contendo fármaco em excesso quantidades crescente de ciclodextrina (0 a 1,4 M. L⁻¹).

Já para a obtenção de sistemas sólidos, foram obtidas soluções na proporção de 1:1 molar de fármaco e ciclodextrina, dissolvidos em soluções hidro alcoólicas 30:70 v/v. As propriedades físico-químicas foram observadas analisando a espectroscopia de infravermelho dos compostos isolados e dos complexos obtidos por spray-drying. A difração de raio X nos ângulos de 5 a 45 graus e a dissolução dos materiais sólidos em um dissolutor, utilizando 900mL de meio de dissolução, sendo esse meio gástrico simulado com 0,1 M. L⁻¹ de HCl, conduzida por um período de 60 minutos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Diagrama de solubilidade de fases: Os sistemas binários contendo ciclodextrinas foram desenvolvidos para estudar a solubilização do fármaco em função da M β CD utilizada. A TRI foi claramente solubilizada quando a concentração das CDs foi aumentada, como mostrado na Figuras 1. Na figura foi mostrado uma relação linear com um perfil AL (quando a saturação do fármaco e a concentração de CD aumentam juntos de forma linear), o que também indica uma estequiometria TRI:CDs de 1:1 (BREWSTER e LOFTSSON, 2007).

Figura - Diagrama de solubilidade da TRI e M β CD

Análise de difração de raios X: A identificação ou não de cristais e polimorfos dos compostos puros e dos complexos foi o objetivo da análise de difração de raios X, para verificar a influência da formação dos complexos na organização estrutural das amostras. A análise comparativa dos insumos isolados (TRI, M β CD) com os complexos binários, pode ser observada na figura 2. Um padrão cristalino pode ser observado para o fármaco, e para o complexo binário observa-se um padrão de difração característico de insumos amorfos. O fato de a TRI na sua forma isolada ser cristalina e se mostrar amorfa no complexo binário, indicou que os grupamentos químicos que formam os cristais nos compostos puros se encontram interagindo com moléculas de ciclodextrina.

Figura 2 - Difração de raios X

Espectroscopia de absorção na região do infravermelho: A espectroscopia de infravermelho foi realizada para investigar as interações entre os componentes e os indícios de formação de complexos de inclusão em fase sólida. Para estudo das interações, foi observada a associação binária TRI:M β CD e viu-se alterações, principalmente nos estiramentos C=O e C=C em relação a TRI. Foi observado que estão em número de ondas diferentes e os compostos binários apresentam redução forte da intensidade dos sinais em comparação com o fármaco puro. Estes resultados indicam a manutenção da complexação e de acordo com os grupamentos químicos envolvidos nas interações, propõe-se o envolvimento de interações de Wan der Waals e ligações de hidrogênio. Estudos de liberação do fármaco *in vitro* em fluido gástrico simulado: O estudo teve o objetivo de simular *in vitro* a liberação do fármaco TRI em condições de administração oral *in vivo*, onde observa-se visivelmente que a TRI tem perfil de dissolução mais lento do que o complexo binário, isso está relacionado com o aumento de solubilidade do complexo que foi mostrado no estudo de solubilidade, como mostra o perfil de dissolução representado pela figura 3. Como já se sabe o efeito positivo do aumento da solubilidade na velocidade de dissolução do fármaco (DOKOUMETZIDIS, 2006), mostrado pela equação (NOYES e WHITNEY, 1897), quanto mais rápido a solubilidade de um pó mais rápido ele vai dissolver, sendo indicativo de formação de complexo e também que a maior dissolução aumenta a liberação por via oral e também absorção, uma vez que a TRI tem absorção limitada devido sua baixa dissolução. Mostra-se, que a velocidade de dissolução possui uma relação direta com a solubilidade do soluto em água. Pode-se concluir, com base no perfil de dissolução, que o complexo binário aumentou a velocidade de dissolução do

fármaco puro de forma relevante (161 vezes mais solúvel).

Figura 3 -Perfil de dissolução da TRI

4. CONCLUSÃO

A solubilização da triancinolona (TRI) foi realizada com sucesso utilizando-se M β CD. Os complexos sólidos puderam ainda ser obtidos com sucesso pela técnica de *spray drying* (SD). A espectroscopia de infravermelho mostrou indícios de manutenção dos complexos de inclusão em fase sólida. A difração de raios X mostrou que os complexos com CDs não mostraram cristalinidade, sugerindo a formação dos complexos de inclusão. O perfil de dissolução, realizado com os sistemas contendo M β CD mostrou dissolução mais rápida do complexo do que o fármaco puro, muito provavelmente devido ao aumento de solubilidade em água (161 vezes mais solúvel) e devido ao caráter amorfo dos complexos em detrimento ao caráter cristalino do fármaco..

5.REFERÊNCIAS

- BRESTER, M.; LOFTSSON, T. **Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers**. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 59, p. 645–666, 2007.
- DOKOUMETZIDIS, A.; MASCHERAS, P. **A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System**. International Journal of Pharmaceutics, v. 321, p. 1–11, 2006.
- HIGUSHI, T.; CONNONS, K. A. in: C.N. Reilly (Ed.). **Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation**, New York: Wiley-Interscience, vol. 4, pp. 117–212, 1965.
- NOYES, A. A.; WHITNEY, W. E. **The rate of solution of solid substances in their own solutions**. J. Am. Chem. Soc. v.19, p.930–934, 1897.

6. AGRADECIMENTOS

Agradecimentos à Capes e ao laboratório de pesquisa TecBioFar UFRN.