

Inclusão de pirimetamina em hidroxipropil- β -ciclodextrina: estudo da solubilidade de fases e caracterização das estruturas supramoleculares

Márcia Valéria Gaspar de Araújo* (PG), Luís Eduardo Almeida (PQ), Ledjane S. Barreto (PQ), Iara F. Gimenez¹ (PQ)

* marcia@ufs.br

Departamento de Química, CCET, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Campus Universitário Prof. José Aloísio de Campos, Av. Marechal Rondon s/n, São Cristóvão – SE.

Palavras Chave: compostos de inclusão, Pirimetamina, hidroxipropil- β -ciclodextrina.

Introdução

A pirimetamina, droga utilizada no tratamento da toxoplasmose, apresenta solubilidade extremamente baixa em água. Como consequência, doses elevadas são necessárias a fim de produzirem o efeito necessário, o que é uma situação desfavorável dados os severos efeitos secundários. Uma alternativa para tal situação é o encapsulamento da droga em sistemas de transporte e liberação tais como as ciclodextrinas, oligossacarídeos cíclicos capazes de formar estruturas supramoleculares, pela inclusão de espécies convidadas. A β -ciclodextrina – a mais utilizada – é composta por 7 unidades D glicopiranosose na forma de um cone truncado e não apresenta, contudo, solubilidade elevada em água. Tal propriedade é mais favorável em derivados de ciclodextrinas, como a hidroxipropil- β -ciclodextrina que, adicionalmente, é isenta de toxicidade. Os objetivos deste trabalho foram: i) estudar o diagrama de solubilidade da pirimetamina em presença de hidroxipropil- β -ciclodextrina; ii) isolar o composto de inclusão no estado sólido e caracterizar sua estrutura.

O diagrama de solubilidade foi construído de acordo com Higuchi e Connors¹ a 25 °C, pela adição de um excesso da droga a 5 soluções de concentrações crescentes de hidroxipropil- β -ciclodextrina, mantendo-se sob agitação constante por 48 horas ao abrigo de luz. Em seguida, as amostras foram centrifugadas a 15000 rpm por 5 minutos e a concentração da droga no sobrenadante determinada espectrofotometricamente. Os compostos de inclusão foram preparados pela adição de pirimetamina a soluções de 0,1 mol L⁻¹ de hidroxipropil- β -ciclodextrina na proporção molar 1:1, seguida de agitação por 48 horas ao abrigo de luz. Em seguida, o resíduo não-solubilizado de pirimetamina foi separado por centrifugação a 15000 rpm por 5 minutos, o sobrenadante concentrado em evaporador rotatório a 40 °C e o sólido resultante caracterizado pelas espectroscopias UV/visível e FTIR, por difração de raios-X (DRX) e métodos de análise térmica (TGA e DSC).

Resultados e Discussão

O diagrama de solubilidade obtido evidenciou o aumento de solubilidade da pirimetamina com o aumento na concentração de hidroxipropil- β -ciclodextrina, o que indica que o composto de inclusão formado entre as duas espécies é solúvel em água, o que não é uma regra geral, dado haver casos em que o composto de inclusão apresenta solubilidade inferior à da ciclodextrina utilizada.

De acordo com os difratogramas de raios-X, a pirimetamina original é cristalina, ao contrário tanto da hidroxipropil- β -ciclodextrina original quanto do composto de inclusão, que se apresentaram não-cristalinos. Isto sugere fortemente que a inclusão da pirimetamina não altera o desordenamento estrutural característico da hidroxipropil- β -ciclodextrina. Tal observação foi descrita para vários sistemas análogos existentes na literatura.

A partir dos espectros de absorção UV/visível, observou-se que os máximos de absorção de soluções aquosas da pirimetamina encapsulada em hidroxipropil- β -ciclodextrina mostram-se deslocados para comprimentos de onda típicos da droga em ambiente mais hidrofóbico, evidenciando a natureza da força-motriz responsável pela inclusão.

Pelas medidas de DSC, observou-se que o comportamento térmico do composto de inclusão é distinto daquele verificado para os componentes isolados, o que é um comportamento típico de sistemas supramoleculares.

Conclusões

A partir do diagrama de solubilidade, concluiu-se que a formação de um complexo de inclusão entre a droga pirimetamina e a hidroxipropil- β -ciclodextrina possibilita o aumento de solubilidade da droga em água. O composto de inclusão obtido apresenta-se não-cristalino no estado sólido, com a droga experimentando um ambiente com caráter hidrofóbico, situação favorável dada sua baixa solubilidade em água.

Agradecimentos

CNPq, FINEP, LQES-IQ-Unicamp, Instituto do Milênio de Materiais Complexos

1- Higuchi, T.; Connors, K. A. Phase-solubility techniques, *Adv. Anal. Chem. Instrum.* **1965**, 4,117-212