CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO NISTATINA-β-CICLODEXTRINA OBTIDOS POR DIFERENTES MÉTODOS

João Ricardo Roik, Andressa Novatski.
e-mail: anovatski@gmail.com

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Física.

Física/Farmácia, Física da matéria condensada/Farmacotecnia

Palavras-chave: Nistatina, Ciclodextrina, Liofilização, *Spray drying*, Complexo de inclusão.

Resumo

Um dos medicamentos antifúngicos mais utilizados principalmente no tratamento de Candiose é a Nistatina. Entretanto, o fármaco apresenta alguns problemas, como náuseas, vômito, intolerância e é praticamente insolúvel em água. A formação de complexos de inclusão com Ciclodextrinas vem sendo uma das alternativas mais utilizadas para contornar principalmente os problemas com solubilidade, devido a propriedades específicas desse oligossacarídeo. Com isto, o presente trabalhou consistiu em confirmar e analisar a formação do complexo de inclusão Nis-β-CD utilizando espectroscopia Raman. Desta, foi possível confirmar a formação do complexo parcial da Nistatina em β-CD observando as alterações no espectro, principalmente em regiões onde apenas um dos compostos apresenta modos de vibração.

Introdução

A candiose bucal é uma infecção oportunista da cavidade oral, causada pelo supercrescimento ou infecção oral devido a um fungo do tipo levedura, a cândida. O tratamento deve incluir terapia antifúngica tópica e sistêmica, sendo que um dos medicamentos mais indicados pelos médicos é o uso da Nistatina. Trata-se de um antibiótico macrolídeo poliênico produzido pelo microrganismo *Streotomyces noursei.* A molécula do fármaco é constituída por um lado hidrofóbico e outro hidrofílico, sendo que no primeiro estão as ligações duplas conjugadas, e no segundo os grupos hidroxila, éster, cetona e carboxila. Em comparação com outros fungicidas, a Nistatina por ser um macrolídeo poliênico, apresenta rápido efeito fungicida, baixa tendência ao desenvolvimento de resistência entre fungos patogênicos e amplo espectro de atividade. Entretanto, o fármaco possui toxicidade relativamente alta, seu gosto amargo pode causar náuseas, vômito e intolerância, e além disso, é praticamente insolúvel em água [1,2].

Dentre as alternativas para contornar problemas desse tipo, principalmente os com baixa solubilidade em água, destaca-se a formação de complexos de inclusão com Ciclodextrinas. Devido a ligações do tipo α(1,4), as Ciclodextrinas possuem o formato de um cone truncado, possuindo uma cavidade interna capaz de alojar outras moléculas, e o fato desse oligossacarídeo possuir um grande número de hidroxilas em sua estrutura, garante que a cavidade interna possua características hidrofóbicas, enquanto sua parte externa é hidrofílica [3,4]. Trabalhos anteriores mostraram que dois dos três tipos de ciclodextrinas naturais apresentam certos problemas na formação do complexo, desta forma, destaca-se a β-Ciclodextrina, que

é composta por sete unidades de glicose, apresentando grande rigidez, fácil obtenção de cristais e melhor no quesito custo/benefício [4,5].

A técnica utilizada no processo de secagem do complexo sofre influências diretas do tamanho e da morfologia das partículas. Devido a isso, neste trabalho foi estudado a formação de complexos de inclusão Nistatina-β-Ciclodextrina obtidos por dois diferentes métodos de secagem, a Liofilização e o *Spray Drying*. A caracterização foi feita utilizando a espectroscopia Raman, como já evidenciado em alguns artigos na área, pois a formação do complexo gera mudanças físico-químicas no material que são detectáveis através da técnica citada [6].

Materiais e Métodos

Preparação das amostras

Os complexos Nis-β-CD foram obtidos em duas diferentes concentrações molares: 1:1 e 1:2. A mistura física foi preparada misturando os dois compostos em um almofariz durante 15 minutos. Para o método de liofilização, os compostos foram dissolvidos em uma solução de etanol/água e agitados durante 24 horas a uma temperatura de 25 °C, e posteriormente congelados a -82°C e depois liofilizadas por 72 horas. Por fim, o procedimento de *Spray drying*, os compostos foram dissolvidos em uma solução de água/etanol, agitados durante 24 horas a uma temperatura de 25°C, e depois transferidos para um *spray dryer* e submetidos ao processo de secagem com as seguintes condições operacionais: temperatura de entrada de 90°C, velocidade de alimentação de 250 mL/h, fluxo de ar de 500 cm^3/h e taxa de aspiração de 100 %.

Caracterização dos complexos de inclusão

A espectroscopia Raman foi feita com um FT-Raman (modelo Vertex 70v com módulo de Ram II, Bruker) com laser de Nd: YAG em 1064 nm.

Resultados e Discussão

As principias regiões do espectro analisadas foram as que possuem apenas vibrações quase exclusivas de apenas um dos dois componentes. Primeiramente, a região próxima de 440 cm^{-1} relacionada com a deformação do anel de glicose da β-CD. Como é possível observar na figura 1, os métodos de secagem apresentaram alterações significativas na posição dos picos quando comparados com a mistura física, sendo que esta apresentou o pico em 438 cm^{-1}, enquanto para a Liofilização e *Spray Drying* o pico aparece em 444 cm^{-1} e 443 cm^{-1}, respectivamente. Da mesma forma, a região relacionada com as vibrações de estiramento C-O-C da β-CD, também apresentaram deslocamentos evidentes em comparação com a mistura física. Tais deslocamentos significam alguma mudança na estrutura do oligossacarídeo após os métodos de secagem.

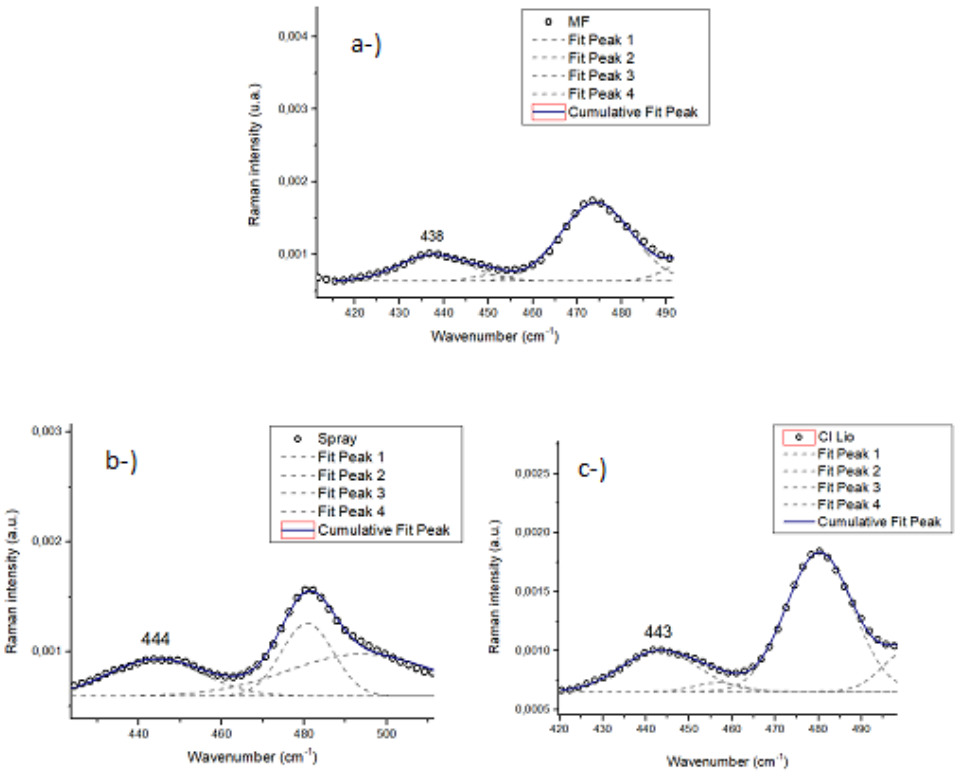
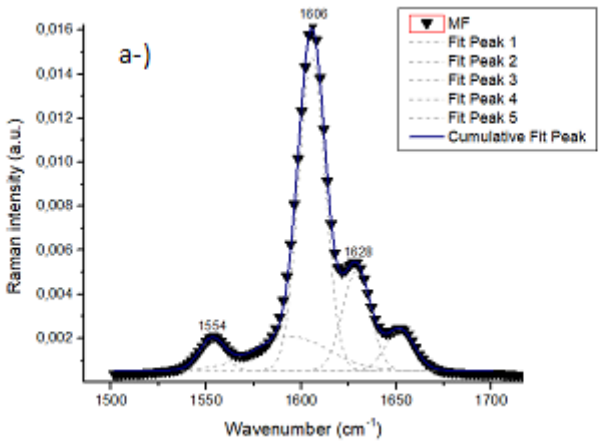


Figura 1- Picos relacionados com a deformação do anel de glicose da βCD, a-) mistura física, b-) *Spray Drying* e c-) Liofilização. Fonte: O autor.

Entre 1500 e 1700 cm^{-1}, temos vibrações relativas ao fármaco. Em 1554 cm^{-1} aparecem as vibrações do heptaeno, diretamente ligadas com as impurezas da Nistatina. Da figura 2, é possível ver que não ocorrem deslocamentos significativos quando comparamos a mistura física com os dois métodos de secagem. O mesmo ocorre com as vibrações do tetraeno, que aparecem em 1606 cm^{-1} para a mistura física, e em 1610 cm^{-1} para os dois modos de secagem. Entretanto, as vibrações relacionadas com as ligações C=O da Nistatina aparecem em 1628 cm^{-1} para a MF, enquanto para ambos os métodos de secagem o pico apresenta um deslocamento de 6 cm^{-1}, como evidenciado na figura 2.



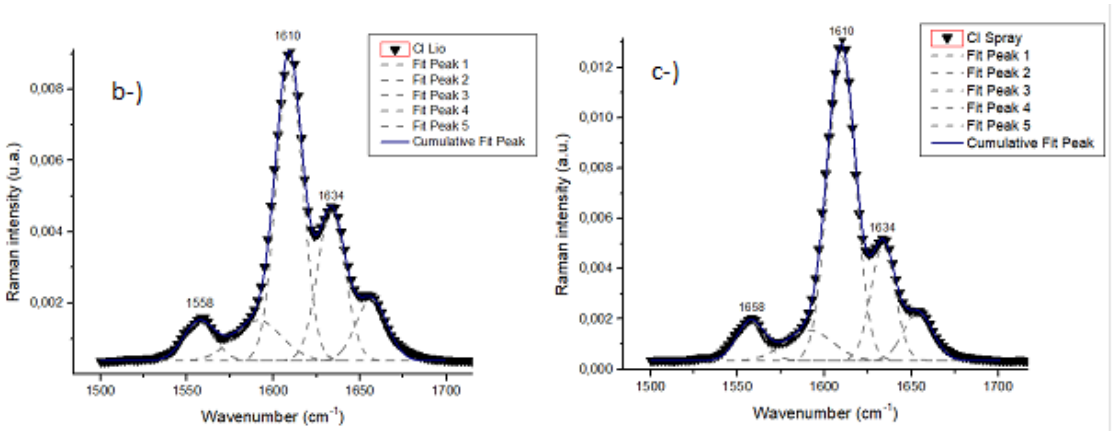


Figura 2- Região de vibrações quese exclusivas do fármaco Nistatatina, a-) mística física, b-) Liofilização e c-) *Spray Drying*. Fonte: O autor.

Conclusões

A partir dos resultados discutidos anteriormente, foi possível observar que alterações significativas ocorreram nos espectros quando os compostos são submetidos aos processos de secagem para a formação do complexo de inclusão. A βCD apresentou deslocamentos evidentes, significando algumas alterações estruturais na molécula. Em relação a Nistatina, apenas o lado hidrofílico da molécula sofreu alterações observáveis, o que significa a confirmação da formação do complexo, mas este sendo um complexo de inclusão parcial Nis-β-CD.

Agradecimentos

Às agências de fomento CAPES, CNPq e Fundação Araucária, e aos grupos de pesquisa GEFF-UEM, Avaliação de Fármacos, Medicamentos e serviços Farmacêuticos-UEPG e Desenvolvimento, caracterização e modelagem de formas Farmacêuticas-UEPG.

Referências

[1]DOUGLAS, W. H.; CLARKE, D. A. Physical and mechanical properties of nystatin-containing denture liners. **Journal of Prosthetic Dentistry**, v. 34, n. 4, p. 428-434, 1975.

[2]ZHANG, Geoff GZ et al. Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. **Advanced drug delivery reviews**, v. 56, n. 3, p. 371-390, 2004.

[3]LEWIS, E. Neil; KALASINSKY, V. F.; LEVIN, Ira W. Quantitative determination of impurities in polyene antibiotics: Fourier transform Raman spectra of nystatin, amphotericin A, and amphotericin B. **Analytical chemistry**, v. 60, n. 20, p. 2306-2309, 1988.

[4]UEKAMA, Kaneto. Design and evaluation of cyclodextrin-based drug formulation. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 52, n. 8, p. 900-915, 2004.

[5]MANGOLIM, Camila Sampaio et al. Curcumin–β-cyclodextrin inclusion complex: stability, solubility, characterisation by FT-IR, FT-Raman, X-ray diffraction and photoacoustic spectroscopy, and food application. **Food chemistry**, v. 153, p. 361-370, 2014.

[6]VALENTINI, Sóstenes Rosa et al. Insulin complexation with hydroxypropyl-beta-cyclodextrin: spectroscopic evaluation of molecular inclusion and use of the complex in gel for healing of pressure ulcers. **International journal of pharmaceutics**, v. 490, n. 1-2, p. 229-239, 2015.