

## Estudo de estabilidade e avaliação microbiológica de complexos obtidos entre norfloxacino e ciclodextrina.

\*Jéssica Krüger<sup>1</sup>, Cassiana Mendes<sup>1</sup>, Aline Buttchevitz<sup>1</sup>, Paulo R. Oliveira<sup>2</sup>, Marcos A. S. Silva<sup>1</sup>.

1. Laboratório de Controle de Qualidade, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis – SC, Brasil. \*jessicakrugerr@gmail.com

2. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual do Centro-Oeste do Paraná UNICENTRO-Guarapuava-PR, Brasil.

Palavras Chave: *Complexo de ciclodextrina, norfloxacino, atividade antimicrobiana.*

### Introdução

O norfloxacino (NFX), um antimicrobiano de uso oral indicado para o tratamento de infecções do trato urinário, é um fármaco classe IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica por apresentar baixa solubilidade e baixa permeabilidade. A melhora nestas características do NFX poderá implicar em fatores cruciais como diminuição da dose, aumento da aderência do paciente ao tratamento e ainda contribuir com a redução da resistência antibacteriana. As ciclodextrinas, através da complexação com os fármacos, são capazes de carregar as moléculas hidrofóbicas em solução até as membranas celulares, contribuindo para a absorção. Estes polímeros ainda protegem o fármaco contra reações térmicas, de oxidação e fotodegradação. O objetivo do trabalho foi avaliar a atividade antimicrobiana e a estabilidade dos complexos desenvolvidos e caracterizados em projetos anteriores.

### Resultados e Discussão

Para estudo de estabilidade amostras do fármaco puro, mistura física (fármaco:ciclodextrina) e dos complexos (produzidos por malaxagem seguida de liofilização ou spray drying e coevaporação), foram expostas a estudo de estabilidade. Após a exposição à luz, umidade e temperatura, a quantidade de fármaco foi determinada por cromatografia líquida de alta eficiência. Para caracterização dos complexos foram utilizadas técnicas de análise térmica, infravermelho, e difração de raios-X de pó. Foram realizadas também análises microbiológicas para avaliação de potência antimicrobiana, pelo método de difusão em ágar e determinação da concentração mínima inibitória (CIM), pelo método de microdiluição em caldo.

No estudo de estabilidade a avaliação físico-química das amostras apresentou resultado favorável para os complexos malaxados, pois estes mantiveram suas características próximas as iniciais. Eles aumentaram a solubilidade do fármaco e no doseamento observou-se que a formação do complexo obtido por malaxagem confere uma maior proteção à molécula devido à baixa porcentagem de degradação.

A avaliação da potência antimicrobiana demonstrou apenas nos complexos malaxados uma melhora na atividade do NFX. Estes resultados podem ser relacionados ao maior grau de solubilização que estes complexos proporcionam à molécula de NFX inserida na cavidade da  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ CD), uma vez que se trata de verdadeiros complexos de inclusão. A CIM encontrada foi a 1 $\mu$ g/mL para todas as amostras. Este valor passou para 2 $\mu$ g/ml para NFX, MF e COE após exposição em

câmara climática. Esta diferença da CIM pode ser devido à formação do composto descarboxilado, uma vez que o grupo carboxílico esta relacionado à atividade farmacológica do NFX.

**Tabela 1.** Dados de porcentagem do fármaco para: norfloxacino (NFX), mistura física (MF), complexo obtido por coevaporação (COE), malaxagem seguida de liofilização (ML) e malaxagem seguida de spray-dryer (MS) no tempo inicial, após exposição à luz ultravioleta (UV), após exposição à luz visível (VIS) e após exposição em câmara climática (CC).

**Tabela 1**

Formulação	Porcentagem de fármaco <sup>a</sup>			
	Inicial	UV	VIS	CC <sup>c</sup>
NFX	100	74,7	74,1	87,7
MF	50	37,2	37,1	44,5
COE	97	60,5	67,6	77,5
ML	86	84,6	85,8	85,9
MSD	90	78,2	86,3	90

<sup>a</sup>Determinação por CLAE da porcentagem de NFX nos complexos

<sup>c</sup>Após seis meses em câmara climática (75% U.R., 40 °C)

**Tabela 2.** Dados da solubilidade

Formulação	Solubilidade ( $\mu$ g/mL) <sup>b</sup>			
	Inicial	UV	VIS	CC <sup>c</sup>
NFX	58,9	41,1	41,5	49,5
MF	59,1	39,5	40,2	48,1
COE	62,8	30,2	35,6	53,9
ML	137,9	136,5	135,2	135,7
MSD	97,5	86,7	93,6	98,7

<sup>b</sup>Solubilidade do fármaco em fluido intestinal simulado pH 6.8 (37 °C)

### Conclusões

De acordo com os resultados encontrados nas análises, a obtenção do complexo de inclusão de  $\beta$ CD contendo NFX por ML apresentou as melhores características físico-químicas. Demonstra-se, assim, que o seu desenvolvimento pode contornar o problema de instabilidade do NFX e ainda aumentar à potência antimicrobiana. Portanto, este trabalho torna possível a produção de complexos de inclusão contendo norfloxacino, pois além de melhorar a estabilidade do fármaco, estes também mantêm a melhora da solubilidade em relação ao fármaco puro.

### Agradecimentos

CAPES; CNPQ

CLSI, C. A. L. S. I., Ed. **Methods for antimicrobial susceptibility testing anaerobic bacteria; approved standard.** CLSI document M11-A7. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA: Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI document M11-A7, Sétima edição ed. 2007.