

UTILIZAÇÃO DE β -CICLODEXTRINA PARA A FORMAÇÃO DE COMPOSTOS DE INCLUSÃO COM DERIVADOS DE DITIOCARBAZATOS

Benesval Lemos Silva Júnior¹, Rodrigo Luís Silva Ribeiro Santos²

⁽¹⁾ Discente de Engenharia Química (Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus, BA)

⁽²⁾ Docente e Orientador (Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus, BA)

Resumo:

Os ditiocarbazatos são bases de Schiff que apresentam grande versatilidade química estrutural e que tem apresentado interessantes propriedades biológicas. Esses compostos costumam apresentar baixa solubilidade aquosa, dificultando assim a sua biodisponibilidade. Uma maneira de contornar essa situação é fazer o uso de ciclodextrinas – macromoléculas cíclicas anfífilas – as quais podem proporcionar a formação de compostos de inclusão e aumentar a solubilidade desses compostos. Neste trabalho foi utilizada a técnica de espectroscopia eletrônica para fazer a caracterização do ligante derivado de ditiocarbazato (dtc) e investigar a sua interação com β -ciclodextrina (β CD). Com os resultados obtidos foi possível estimar a solubilidade aquosa do ligante dtc e a constante de associação da reação de inclusão do tipo hóspede (dtc) – hospedeiro (β CD).

Palavras-chave: solubilidade de fases; Higuchi-Connors; ditiocarbazato

Apoio financeiro: Fapesb

Trabalho selecionado para a JNIC pela instituição: UESC

Introdução:

Os compostos derivados de ditiocarbazatos (DTCs) vêm apresentando apreciável interesse devido o seu potencial biológico como agentes antivirais, antifúngicos, antibacterianos, antimaláricos e antigásicos [1,2,3].

Dependendo da sua composição estrutural, os DTCs podem apresentar baixa solubilidade aquosa ou até mesmo sofrer decomposição quando misturados com água. Uma maneira de minimizar esta limitação é fazer uso de compostos que tenham a habilidade de “proteger” o composto, como por exemplo, as ciclodextrinas [4].

As ciclodextrinas são oligossacarídeos macromoleculares cíclicos constituídos por unidades de D-glicose formando uma estrutura

de tronco cônico, sendo a cavidade interna apolar (hidrofóbica) e a superfície externa polar (hidrofílica). Esta propriedade anfílica da ciclodextrina possibilita a formação de uma reação de inclusão do tipo hóspede:hospedeiro [4], a qual corresponde a uma reação de equilíbrio [5].

O uso das ciclodextrinas no ambiente farmacêutico fornece várias possibilidades, sendo que as principais vantagens são o aumento da solubilidade aquosa, e a melhoria na biodisponibilidade o que equivale à velocidade de absorção da droga no trato gastrointestinal e consequentemente na circulação sanguínea [5].

O potencial farmacológico dos compostos derivados de DTCs já é bastante descritos na literatura, contando inclusive com um pedido de depósito de patente devido aos promissores resultados obtidos [6]. No entanto, eles costumam apresentar algumas limitações conforme já mencionadas anteriormente, que acabam diminuindo a sua ação terapêutica. Neste sentido, a investigação da interação desses compostos com moléculas de β -ciclodextrina (β CD), se faz necessária.

Portanto, os objetivos do presente trabalho foram: (i) investigar a caracterização espectroscopia do composto 3-metil-5-fenil-pirazol-1-s-benzilditiocarbazato (dtc); (ii) investigar a interação do dtc com a β CD em meio aquoso; (iii) estimar a solubilidade aquosa do dtc e a constante de associação ($K_{1:1}$) da reação de equilíbrio entre o dtc e a β CD utilizando o Método de Higuchi-Connors.

Metodologia:

• Caracterização espectroscópica

A caracterização do 3-metil-5-fenil-pirazol-1-s-benzilditiocarbazato (dtc) foi feita por espectroscopia eletrônica de absorção molecular na região do UV-Vis, utilizando um espectrofotômetro Model Nova 1600 UV, pertencente ao Laboratório de Pesquisa em Química da UESC. Foram preparadas duas soluções de dtc em metanol em balões volumétricos de 25 mL com concentração de 0,029 mM e 0,004 M, respectivamente.

• Interação do composto dtc com β -ciclodextrina

Em sete erlenmeyers (com capacidade de 250 mL) foram pesadas quantidades fixas do dtc (0,01 g). A cada frasco foi adicionado uma alíquota da solução *stock* de β CD 12 mM e de água destilada de forma a obter, em cada frasco, diferentes concentrações de β CD (2,4; 4,8; 6,0; 8,4; 9,6; 10,8 e 12 mM) perfazendo o volume final de 10 mL para cada frasco. As soluções ficaram sob agitação magnética temperatura ambiente até atingir o equilíbrio 3 h. Após este período alíquotas de cada frasco foram centrifugadas e a solução foi filtrada utilizando membranas filtrantes (Millex®). Na sequência foi registrado o espectro eletrônico da solução para determinar a concentração do dtc nas amostras, utilizando uma curva de calibração construída previamente. Por fim, as curvas de isoterma de solubilidade de Higuchi-Connors [7] foram contruídas e a constante de associação ($K_{1:1}$) determinada.

Resultados e Discussão:

• Caracterização espectroscópica

A síntese do composto dtc já está descrito na literatura [10], porém, sua caracterização espectroscópica ainda não foi relatada. A partir da estrutura do composto (Figura 1) é possível observar alguns grupamentos como, anéis aromáticos, metil, azometina (C=N) e a base de Schiff que contém os átomos de enxofre e nitrogênio.

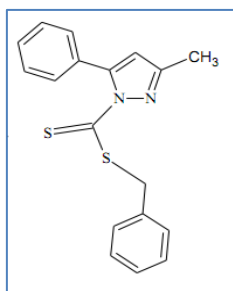


Figura 1: Estrutura do composto dtc

É possível observar no espectro eletrônico deste composto (Figura 2) duas bandas bem definidas na região de 279 e 414 nm. Além disso, no início do espectro (região de 200 nm) verifica-se um aumento de absorvância, provavelmente devido à transição $\pi \rightarrow \pi^*$ característica de compostos aromáticos. A banda observada na região de 279 nm pode ser atribuída à transição eletrônica $\pi \rightarrow \pi^*$ do agrupamento azometina (C=N). A banda formada na região de 414 nm é devido à transferências de cargas presente na estrutura do composto.

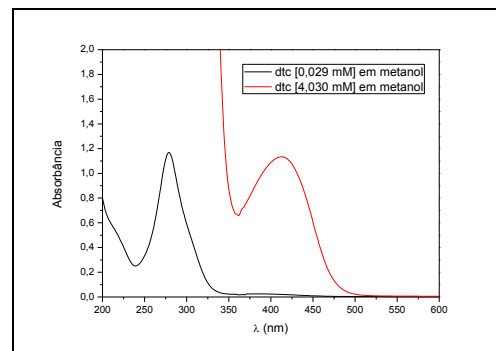


Figura 2: Espectros eletrônicos do dtc em metanol e diferentes concentrações

• Interação do composto dtc com β -ciclodextrina

A formação de compostos de inclusão com ciclodextrina geralmente costumam alterar as propriedades físico-químicas da molécula hóspede, como por exemplo, aumentar a sua solubilidade aquosa, o que em geral é bastante interessante do ponto de vista farmacêutico por acelerar ou retardar a absorção e estabilizar ou desestabilizar o fármaco em solução [1].

Dentre os métodos que são utilizados para determinar a constante de associação (K) dos compostos de inclusão estão às isotermas de solubilidade, método desenvolvido por Higuchi e Connors em 1965 [7]. Esse método está fundamentado na medição das alterações na solubilidade aquosa da molécula hóspede (dtc), na presença de diferentes concentrações da molécula hospedeira (β CD) [5].

De acordo com o composto de inclusão formado, a solubilidade pode apresentar diversos tipos de isotermas. Os cinco diferentes tipos de isotermas podem ser observados na Figura 3, sendo as isotermas A_P , A_L e A_N são compostos muito solúveis, a B_S , corresponde a uma isoterma de composto com solubilidade limitada, e a isoterma B_I à isoterma de composto insolúvel [8].

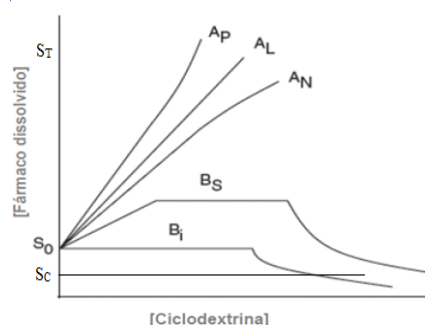
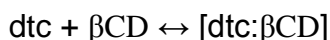


Figura 3: Diferentes tipos de isotermas (S_0 = solubilidade do hóspede na ausência da ciclodextrina, S_T = solubilidade do complexo, S_C = solubilidade limite do complexo [7].

Quando a isoterma do tipo A_L é formada, existe um forte indício de que a estequiometria do composto é de 1:1, com isso a aparente constante de associação ($K_{1:1}$), Equação 2, pode ser calculada a partir da inclinação da reta (coeficiente angular) da equação da reta obtida, e a concentração inicial do hóspede na ausência da ciclodextrina (S_0) que no caso corresponde ao coeficiente linear, Equação 1 [7].



No entanto, quando o coeficiente angular da reta da isoterma A_L é maior que 1, existe a possibilidade da formação de compostos com estequiometrias diferentes de 1:1. A origem da isoterma do tipo A_N é incerta [8,9]. A diminuição da solubilidade do composto de inclusão pode estar associada a alguma alteração na natureza do solvente quando da presença de excesso de ciclodextrina. Outra possibilidade é a autoassociação de ciclodextrinas em concentrações elevadas, o que pode afetar a reação de inclusão.

$$K_{(1:1)} = \frac{\text{coef. angular}}{S_0(1 - \text{coef. angular})} \quad (1)$$

Na Figura 4 são apresentados alguns espectros eletrônicos UV-Vis do ligante dtc na presença da β CD após o período de incubação e filtração da suspensão.

A partir dos valores de absorbâncias em 300 nm e da curva de calibração obtida anteriormente, foi possível estimar a concentração do ligante dtc utilizando a Lei de Lambert-Beer.

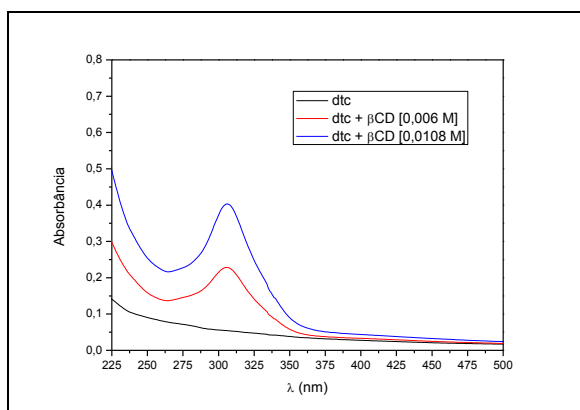


Figura 4: Espectro eletrônico UV-Vis do dtc (0,01 g) em água na presença e ausência da β CD

A partir dos valores calculados para a concentração do dtc e da concentração da β CD utilizada, foi possível construir um gráfico (Figura 5).

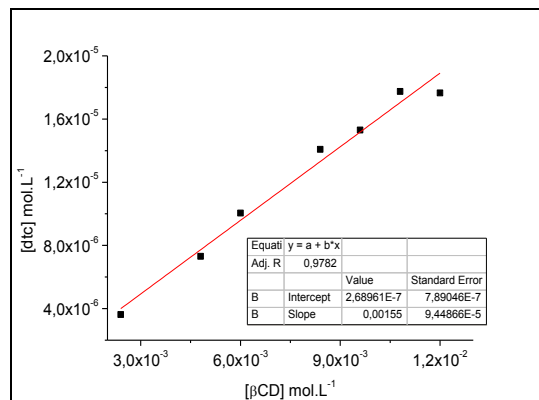


Figura 5: Diagrama de solubilidade de fases: [dtc] em função de [β CD]

Nota-se que os pontos obtidos experimentalmente estão bem ajustados à equação da reta, sendo possível propor que a reta obtida corresponde à isoterma do tipo A_L de Higuchi-Connors (Figura 3).

Segundo a teoria de Higuchi-Connors, quando o cálculo da equação da reta gera um coeficiente angular $< 1,0$ existe um forte indicativo de que a estequiometria é do tipo 1:1. O valor do coeficiente angular obtido neste experimento foi de 0,001.

Nesses mesmos dados (Figura 5) é possível prever a solubilidade do fármaco na ausência da ciclodextrina (S_0), a qual corresponde ao coeficiente linear da equação da reta. O valor obtido ($S_0 = 0,087 \text{ mg.L}^{-1}$) para esta classe de composto é bastante baixo, e está de acordo com a literatura [1,9].

A partir dos valores calculados da equação da reta, foi possível estimar também a constante de associação ($K_{1:1}$) utilizando a equação 1, o qual corresponde ao valor de $5,8 \times 10^3 \text{ mol}^{-1} \text{ L}$, não sendo possível uma comparação com dados da literatura, pois não foi encontrado estudo similar a este com os compostos ditiocarbazatos.

Ainda sobre os espectros eletrônicos do dtc na presença de β CD (Figura 4), é possível notar que na ausência da ciclodextrina – espectro representado pela cor preta – não é observado nenhuma banda característica do composto, evidenciando que o mesmo sofreu decomposição durante o tempo do experimento. No entanto, quando adicionado a β CD, nota-se uma banda bem definida na região de 300 nm, comprovando que a ciclodextrina foi capaz de manter a integridade do composto. Além disso, observa-se também que à medida que se aumentou a concentração da β CD aumentou ainda mais a intensidade da banda e, por conseguinte, o aumento da concentração do ligante no meio aquoso.

Conclusões:

Nesse trabalho foi estudado a caracterização espectroscópica de um composto derivado de ditiocarbazato (dtc) e também a investigação de sua interação com β -ciclodextrina.

O dtc quando misturado com a β CD proporciona uma reação de inclusão do tipo hóspede-hospedeiro favorecendo o aumento da solubilidade aquosa deste composto. Os resultados indicaram que a solubilidade aquosa do dtc sofre um aumento diretamente proporcional em função da concentração da β CD. Foi possível estimar, também, a solubilidade aquosa do dtc e determinar a constante de associação da reação de inclusão utilizando o método de Higuchi-Connors.

Referências bibliográficas

- [1] GRAMINHA, ANGELICA ELLEN., "Complexos de Ru e Pd Com Bases de Schiff de Ditiocarbazatos Com Interesse Bioinorgânico e Quimioterápico". Dissertação (mestrado), UFSCar, São Paulo (2010)
- [2] SILVA, DENISE DE OLIVEIRA; TOMA, HENRIQUE ELSI. Propriedades e importância dos sulfóxidos de rutênio. *Química Nova*, v. 16, p. 40-48 (1993)
- [3] MONSALVE, MÓNICA SOTO., Síntese e Caracterização de Compostos de Coordenação Mistos de Cobre com Pontencial Atividade Anti-*Mycobacterium tuberculosis*. Dissertação (mestrado), USP, São Paulo (2013)
- [4] JIN, ZHENG-YU. Cyclodextrin chemistry : preparation and application. World Scientific and Chemical Industry Press, Singapore, 2013.
- [5] CUNHA-FILHO, M.S.S.; Sá-Barreto, L.C.L. Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, v. 28, p.1-9 (2007)
- [6] Deflon, V. M. et al. Processos de Obtenção de Complexos de Coordenação de Ditiocarbazatos, Complexos de Coordenação Contendo Metais de Transição, Composições Farmacêuticas e Seus Usos. Patente de Invenção (P.I. 1.103.777-6) (2011).
- [7] HIGUCHI, T.; CONNORS, K.A. Phase solubility techniques. *Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation*, 4 ed., p.117-212 (1965)
- [8] VIANNA, R.F.L.; BENTLEY, M.V.L.B.; RIBEIRO, G.; CARVALHO, F.S.; NETO, A.F.; OLIVEIRA, D.C.R.; COLLETT, J.H. Formation of cyclodextrin inclusion complexes with corticosteroids: their characterization and stability. *Int. J. Pharmaceutics*. v.167, p.205-213 (1998)
- [9] UEKAMA, K.; HIRAYAMA, F.; IRIE, T. Cyclodextrin drug carrier systems. *Chemical Reviews*. v.98, p.2045-2076, (1998)
- [10] SOUSA, G.F.; et al. Synthesis, Spectroscopic Studies and X-ray Crystal Structures of New Pyrazoline and Pyrazole Derivatives. *J. Chem. Crystallogr.* v. 41, p. 401-408 (2011)