Estudo fotoquímico da dipirona na presença de β e γ ciclodextrina

Ana Paula Pitarello, Cleber Antonio Lindino, Cristiana da Silva, Elidia Aparecida Vetter Ferri, Michele de Lima Souza e Reinaldo Aparecido Bariccatti*

[1]*Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste), Campus Toledo, 85903-000, Toledo, Paraná, Brasil. *Autor para correspondencia. e-mail: bariccatti@unioeste.br*

RESUMO. Neste trabalho foi estudado o efeito da irradiação por luz UV na substância ácido 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilaminometanossulfônico (dipirona) em solução aquosa e complexada em β e γ ciclodextrinas. Inicialmente, estudaram-se as características fotofísicas do ácido em meio aquoso, em seguida verificou-se a fotoestabilidade da substância comparando com as mesmas em cavidades de ciclodextrinas. Foi utilizado um modelo cinético de decomposição de primeira ordem para obter as constantes de decomposição aparente da dipirona em meio aquoso e em cavidades de ciclo dextrina. O encapsulamento da dipirona em ciclodextrina de uma forma geral causa uma estabilização frente a fotólise por luz UV.

Palavras-chave: ciclodextrinas, dipirona, fotoquímica.

ABSTRACT. Photochemistry study of the dipyrone in the presence of β and γ cyclodextrin. In this work it was studied the effect of the irradiation UV in the substance 1-phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolone-3-4-methylaminomethanosulphonic acid in aqueous solution and complexed in β and γ cyclodextrin. Initially, it was studied the photophysics caracteristics of the acid in aqueous solution, soon afterwards verified the photostability of the substance in cyclodextrin cavities using a first order kinetic model. The encapsulament in cyclodextrin of the dipyrone in a way general cause a stabilization front the photolysis for UV light.

Key word: cyclodextrin, dipyrone, photochemistry.

Introdução

Ciclodextrinas (CD) são oligosacarídeos cíclicos que possuem uma cavidade interna capaz de complexar moléculas orgânicas e compostos organo-metálicos hidrofóbicos em solução aquosa. A físico-química de complexação pela CD tem sido intensivamente estudada, como mostra Bender e Komiyama (1978).

Sua forma e cone truncado, com grupos hidroxila em ambas as bases do cone, com uma rede lateral de D-(+)-glicopiranose com ligações α-1,4, as quais fornecem um ambiente interno hidrofóbico, hospedando moléculas cujo volume é semelhante ao da cavidade interna da CD. O interior da cavidade constitui um meio isolado, cuja forma e tamanho podem favorecer conformações que são menos favorecidas em solução aquosa, reduzir ou aumentar a taxa de reação de uma substância química, controlar a liberação de uma molécula para o solvente, alterar a característica física da molécula, etc.

A hidrofobicidade da cavidade pode afetar os fotoprocessos que são sensíveis à polaridade do solvente ou as propriedades dielétricas do meio, alterando o espectro de absorção e a fluorescência (Grabner *et al.* 1996), o tempo de vida e o dicroísmo circular (Bortolus e Monti 1987). Essas propriedades restringem a molécula hospedeira, quando hospedada na forma de monômero, a eventos intramoleculares, servindo como um "nanovaso" no qual se pode estudar fototransformações específicas (Pitchumani *et al*., 1992; Lucas e Netto-Ferreira 1997) daquela molécula sem a interferência do meio externo, em outros casos as CDs pode servir como modelo de enzima (Tastan e Akkaya, 2000), devido à interação hóspede/hospedeiro.

Sua estrutura rígida permite o isolamento e estudo de apenas um conformero, facilitando a compreensão de eventos fotofísicos e fotoquímicos. As principais CD possuem 6, 7 e 8 unidades de açúcares que são conhecidas como α, β e γ ciclodextrinas, respectivamente. Segundo Uekama (2002), a complexação com CD possui aplicações farmacêuticas interessantes, tais como aumentar a bioavaliabilidade de substâncias pouco solúveis, alterar a estrutura cristalina de fármacos, reduzir a agregação de polipeptideos, liberar de forma

específica a droga no intestino grosso (colo), etc. Essas características associadas a sua baixa toxicologia (Matioli, 2000) faz com que as CDs sejam um meio promissor para minimizar efeitos indesejáveis em fármacos.

A dipirona (ácido 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilaminometanossulfônico) é um dos analgésicos antipirético mais utilizados no Brasil. (Korolkovas e Burckhalter, 1988). Quimicamente, a dipirona é um derivado 5-pirazolônico com a presença de um grupo metanossulfônico na estrutura primária. É comercializada principalmente na forma sódica em diferentes formulações farmacêuticas (solução oral, injetável, comprimidos e supositórios). A utilização desse medicamento como antipirético e antitérmico é extremamente alta sendo que esta substância responde por cerca de 30% de todo medicamento consumido para estas finalidades. Assim, dada a sua importância como medicamento popular e a gama de fotoalteração que esse medicamento pode vir a sofrer, optou-se por utilizar esta substância nos estudos de encapsulamento e fotoquímica.

Material e métodos

A Dipirona utilizada possui pureza de 98,9 ±0,6%. Foi preparada uma solução mãe pela pesagem de uma massa pré-estabelecida do medicamento, em seguida dessa solução foram retiradas alíquotas pré-estabelecidas e adicionadas em balões volumétricos devidamente rotulados. Para soluções sem ciclodextrina, foi adicionado tampão e em seguida completado o volume com água destilada. Para soluções com ciclodextrina, o procedimento anterior foi seguido, entretanto, antes de completar o volume, foi adicionado um volume preestabelecido de uma solução mãe com ciclodextrina. As concentrações finais de cada espécie em solução estão descritas nas Figuras.

Para estudos ácido/base da dipirona, o pH das soluções foram ajustado através da adição de solução de NaOH (1,0 mol/L) e HCl (0,6 mol/L), sendo o pH dessas soluções monitorado com a ajuda de um pHmetro devidamente calibrado. Uma vez que os volumes utilizados dessas substâncias foram pequenos, a diferença na intensidade de absorção foi corrigida matematicamente.

Os espectros foram adquiridos em um espectrofotômetro marca Shimadzu modelo 1601-PC. A irradiação das soluções de dipirona com e sem ciclodextrina foi realizada simultaneamente em duas cubetas de quartzo com 10 mm de caminho ótico. A lâmpada utilizada foi de mercúrio com potência de 80 W e as cubetas se encontravam fixas em um suporte de metal pintado de preto, simétrico em relação ao bulbo da lâmpada, a uma distância de 7 cm da fonte.

Resultados e discussão

Verificou-se que a dipirona é um ácido fraco com um pKa de 3,77, as alterações espectrais com o pH são mostradas na Figura 1. O estudo do efeito da concentração em pH 7 na intensidade de absorção forneceu um coeficiente de absorção molar de 6.700 mol-1 cm-1 L em 275 nm, este resultado é um indicativo que a transição em 275 nm é n→$\pi^\star$ da carbonila.

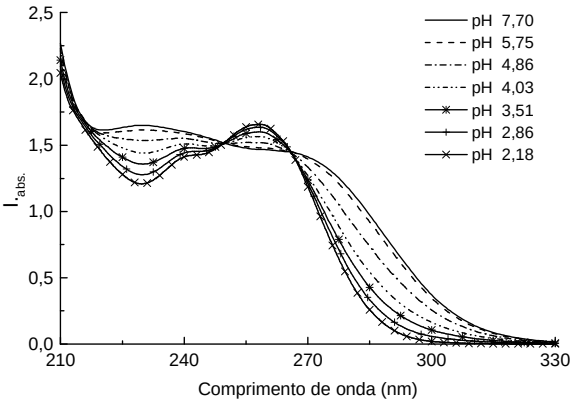

Figura 1. Efeito do pH no espectro de absorção da dipirona, concentração de 1,97x10^{-4} mol/L.

A adição de β-ciclodextrina (β-CD) causa pouca variação nos espectros de absorção da dipirona. Basicamente há um aumento de 34,5% na intensidade de absorção em 190 nm, quando se adiciona 3,86x10^{-3} mol/L do oligosacarídeo em uma solução contendo 3,24 x 10^{-4} mol/L de dipirona.

A estrutura da dipirona é representada na Figura 2 e a adição de ciclodextrina favorece o encapsulamento da parte apolar da molécula, ou seja, a que contém o anel benzênico. Segundo os resultados aqui obtidos, a absorção abaixo de 225 nm deve-se principalmente, ao cromóforo que contém o anel benzênico, uma vez que é nessa região que ocorrem as alterações espectrais conforme se adiciona a ciclodextrina.

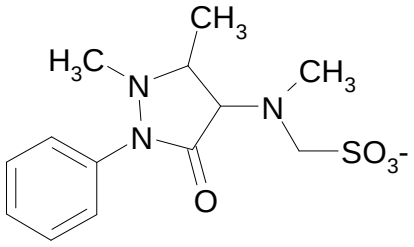

Figura 2. Representação estrutural da dipirona.

Na Figura 3 observa-se o efeito da irradiação no espectro de absorção da dipirona na ausência e presença de β-CD, para soluções em pH 7. Para os primeiros 10 minutos de irradiação há uma redução na intensidade de absorção em 270 nm cujo comportamento são semelhantes com ou sem β-CD, entretanto, possuem velocidades diferentes.

As constantes de velocidade obtidas para a decomposição da dipirona são mostradas na Tabela 1. A decomposição da dipirona ocorre nos primeiros 10 minutos e provoca a redução na intensidade de absorção em 270 nm, formando o primeiro fotoproduto que possui uma banda em 245 nm, possivelmente ocorre uma redução da cetona para álcool eliminando a transição n-π* da cetona.

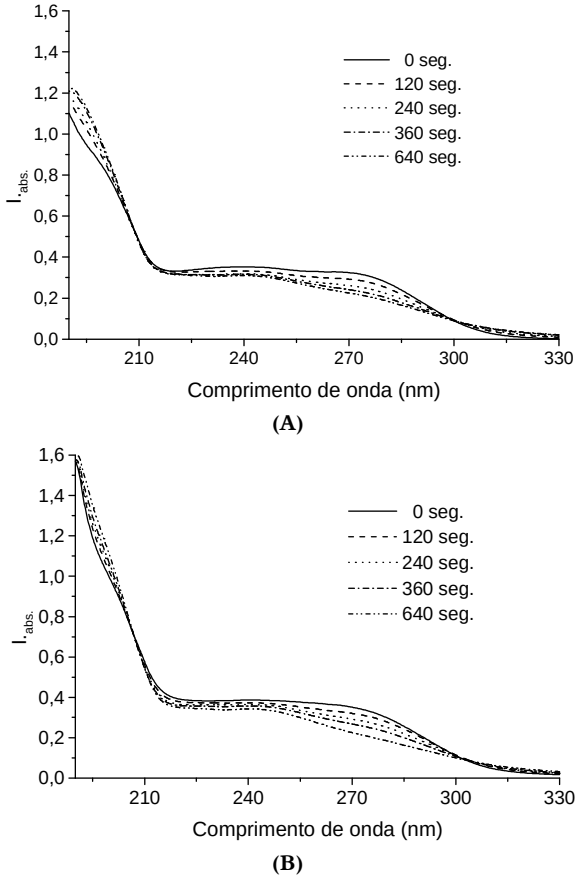

Figura 3. Gráfico com o efeito da irradiação das soluções de dipirona (A) sem e (B) com β-CD, concentração final da solução de dipirona= $4{,}76x10^{-5}$ mol/L e da β-CD=$5{,}9x10^{-3}$ mol/L.

O comportamento fotoquímico para a solução de dipirona com tempo de irradiação superior a 10 minutos é mostrado na Figura 4A. Como pode se observar o efeito estabilizador da cavidade é acentuado na região de 195 nm, região de absorção das transições π→π* aromáticas. O gráfico 4B representa o ln da intensidade de absorção a 195 nm em função do tempo de irradiação. A inclinação da reta ajustada fornece o valor da constante de velocidade de decomposição. Como se vê pela Figura 4B a solução sem ciclodextrina possue uma constante de velocidade de decomposição maior que a com ciclodextrina, maior inclinação. Esses resultados estão mostrados na Tabela 1 na qual a degradação mais rápida é aquela que ocorre para soluções sem ciclodextrina e comprimento de onda (λ) de 270 nm, apresentando uma constante de degradação de 11 e 22 vezes maior que os demais cromóforos.

Outro resultado observado na Tabela 1 é o efeito da adição da γ-CD em pH 7 na velocidade de decomposição da dipirona. As alterações espectrais para a solução de γ-CD não diferiram, significativamente, daquela com β-CD, entretanto sua cinética possui velocidade diferente, representada na Tabela 1.

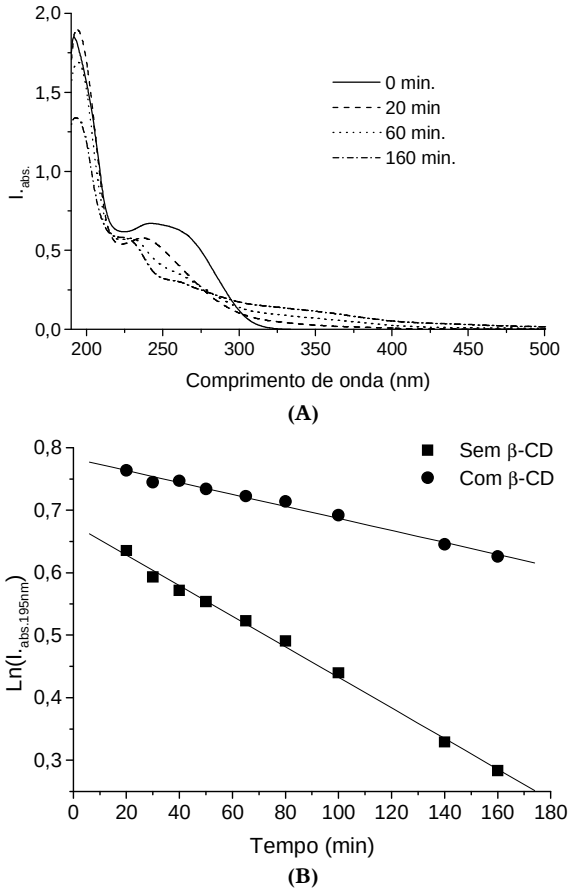

Figura 4. Gráfico com o efeito da irradiação na solução de dipirona sem β-CD(A) e ln da intensidade de absorção em 190 nm das soluções de dipirona sem (■) e com (●) β-CD versus tempo de irradiação em pH 7,0(B). [dipirona]=$4{,}76x10^{-5}$mol/L e [β-CD]=$5{,}9x10^{-3}$ mol/L.

Tabela 1. Constante de velocidade de decomposição dos cromóforos da dipirona em min^{-1} e seu fotoproduto em pH 7 na presença de β e γ ciclodextrina.

	pH 7 (min^{-1})			pH 7 (min^{-1})		
	Sem β-CD	Com β-CD	Variação	Sem γ-CD	Com γ-CD	Variação
λ=190nm	0,00245	0,00096	-60,8%	0,0055	0,00033	-94,0%
λ=245nm	0,0049	0,0039	-20,4%	0,0052	0,0032	-38,5%
λ=270nm	0,0534	0,0462	-13,5%			

Segundo os resultados obtidos a β-CD reduz a velocidade de decomposição da dipirona e seus fotoprodutos, devido à formação do complexo hospede/hospedeiro (Bender e D'Souza, 1987). Para o cromóforo cuja absorção ocorre em 190 nm a velocidade de decomposição é reduzida em 60,8% ([(0,00096-0,00245)/0,00245]x100); na presença de β-CD, para a γ-CD essa redução é de 94%. A degradação pode ser interpretada como uma vibração sem volta, em que um átomo se separa do outro continuamente. Para isso, um cromóforo absorve energia radiativa e redistribui essa energia para toda a molécula, seja eletrônica ou vibracionalmente, rompendo a ligação mais fraca ou mais adequada para um processo oxiredutivo. Assim a γ-CD possui uma maior capacidade de inviabilizar estes processos, servindo de um nanovaso que impede a vibração sem volta (quebra) ou a aproximação de espécies de oxi-redivas da parte encapsulada em seu interior. Já as suas bordas, ricas em grupos hidroxilas, podem aumentar a concentração local de substâncias propícias à ligação de hidrogênio ou a protonação dos grupos "OH", devido a estas propriedades, pode atuar como um catalisador para determinada parte ou grupo do hóspede.

A redução na intensidade de absorção em 270 nm é atribuída à degradação fotoquímica da dipirona, nesta a β-CD possui um pequeno efeito estabilizador, reduzindo a velocidade de degradação de 13,5%. Para a cavidade de γ-CD não foi possível obter a constante de velocidade, pois a fototransformação nessa cavidade é muito rápida nas condições do experimento.

Observamos a degradação do fotoproduto após 10 minutos de irradiação, monitorando a intensidade de absorção em 245 nm. Neste, o efeito do tamanho da cavidade não é tão divergente, pois há uma redução de 20,4% na constante de decomposição na presença de β-CD e para a γ-CD esse efeito é de -38,5%, ou seja, ambas cavidades estabilizam o hóspede de forma semelhante.

Os mesmos estudos foram realizados em pH 3 e são mostrados na Figura 5 e a constante de velocidade de fotodecomposição obtida em pH 3 na região de 190, 240 e 270 nm são mostradas na Tabela 2. O efeito do pH não só altera a velocidade de decomposição, mas a constante de encapsulamento (Junqueira e Aicart, 1997), pois a alteração do pH favorece a existência de cargas em solução, aumentando a polaridade do meio e favorecendo o encapsulamento da parte apolar da espécie na cavidade hidrofóbico das ciclodextrinas.

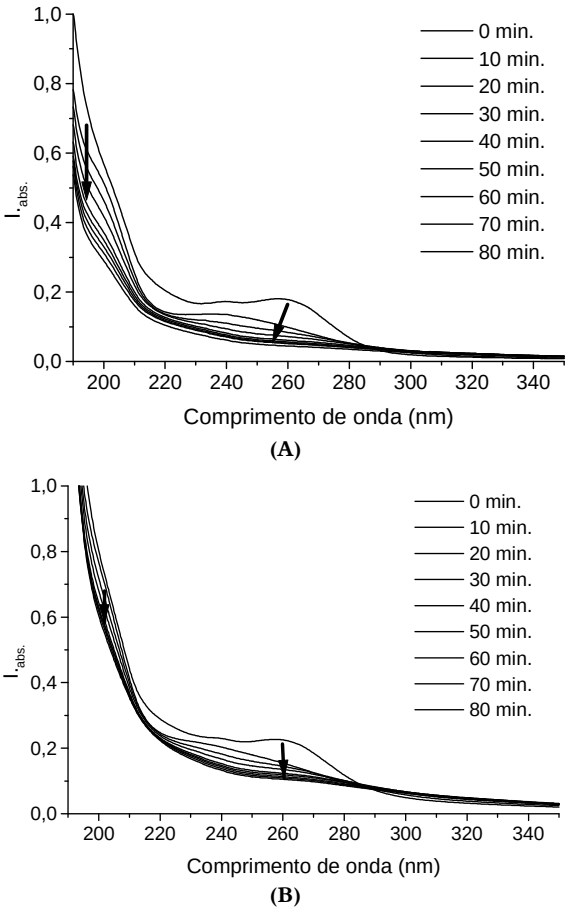

Figura 5. Efeito da irradiação no espectro de absorção da dipirona na ausência (A) e presença (B) de β-CD em pH 3, [dipirona]=$2,16x10^{-5}$ mol/L e [β-CD]=$1,18x10^{-2}$ mol/L.

Tabela 2. Constante de velocidade de decomposição da dipirona ($min.^{-1}$) e seu fotoproduto em pH 3 na presença de β e γ ciclodextrina.

	pH 3			pH 3		
	Sem β-CD	Com β-CD	Variação	Sem γ-CD	Com γ-CD	Variação
λ=190nm	0,0071	0,0018	-74,6%	0,019	0,0020	-89,7%
λ=240nm	0,0050	0,0034	-32,0%	0,0095	0,0119	25,3%
λ=260nm	0,060	0,038	-36,7%	0,041	0,017	-58,5%

Em pH 3 também há uma estabilização do cromóforo que absorve em 190 nm sendo de 74,6% em solução de β-CD e 89,7% em solução de γ-CD. Para o cromóforo que absorve na região de 240 nm,

a estabilização de 32,0% só ocorre na solução com β-CD, pois na de γ-CD há um aumento na constante de velocidade de degradação de 25,3% em relação à solução sem γ-CD, o que faz com que essa cavidade trabalhe como um catalisador nessas condições. O efeito da β-CD na redução da constante de degradação da dipirona, cuja primeira alteração espectral ocorre em 260 nm, é de 36,7%, já a γ-CD possui uma estabilização maior (58,5%). Sur e Purkayatha (2000), em estudos de fotoconversão com difenil-amina, atribuem a redução da constante de fotoconversão à restrição rotacional adiquirida pela difenil-amina ao ser encapsulada pela β-CD.

Conclusão

O encapsulamento em ciclodextrina da dipirona, de uma forma geral, causa uma estabilização frente a fotólise por luz UV. Dentre as cavidades, a que mostrou maior estabilização fotoquímica para a dipirona (absorção em 260nm em pH 3) foi a γ-CD que reduziu em 58,5% a degradação da dipirona em pH3. A β-CD também estabiliza a dipirona, entretanto, este efeito é ao redor de 13,5% para pH 7 e de 36,7% em pH 3.

Referências

BENDER, M.L.; D'SOUZA, V.T. Miniature organic models of enzymes, *Acc. Chem. Res.,* v. 20, p. 146-152, 1987.

BENDER, M.L.; KOMIYAMA, M. *Cyclodextrin chemistry.* New York: Spring-verlag, 1978.

BORTOLUS, P.; MONTI, S. Cis/Trans Photoisomerization of Azobenzene-Cyclodextrin Inclusion Complexes. *J. Phys. Chem.,* Washington, v. 91, p. 5046-5050, 1987.

GRABNER, G. *et al.* Spectroscopic and Photochemical Study of Inclusion Complexes of Dimethoxy-benzenes with cyclodextrins. *J. Phys. Chem.,* Washington, D.C., v. 100, p. 20068-20075, 1996.

JUNQUEIRA, E.; AICART, E. Effect of pH on the encapsulation of the salicylic acid/salicylate system by hydroxypropyl-β-cyclodextrin at 25ºC, *J. Incl. Phenom.,* v. 29, p. 119-136, 1997.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J.H.; *Química Farmacêutica*, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.

LUCAS, N.C.; NETTO-FERREIRA, J.C. Effect of β-cyclodextrin complexation on the photochemistry of β-phenoxyacetophenone. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.,* Trevisa, v. 103, p. 137-141, 1997.

MATIOLI, L. *Ciclodextrinas e suas aplicações em alimentos, fármacos, cosméticos, agricultura, biotecnologia, química analítica e produtos gerais.* Maringá: Eduem, 2000.

PITCHUMANI, P. *et al.* Modification of photochemical reactivity on formation of inclusion complexes: photorearrangement of benzyl phenyl ethers and methyl phenoxyacetates. *Photochem. Photobiol. A: Chem.,* Augusta, v. 69, p. 201-208, 1992.

SUR, D.; PURKAYATHA, p. *et al.* Kinetics of the photoconversion of diphenylamine in β-cyclodextrin environments. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.,* Trevisa, v. 134, p. 17-21, 2000.

TASTAN, P.; AKKAYA, U. A novel cyclodextrin homodimer with dual-mode substrate binding and esterase activity. *J. Mol. Catal. A: Chem.,* Lausanne, v. 157, p. 261-263, 2000.

UEKAMA, K. Recent aspects of pharmaceutical application of cyclodextrins. *J. Incl. Phen. Macroc. Chem.,* v. 44, p. 3-7, 2002.

Received on May 06, 2004.
Accepted on December 30, 2005.