



16° Congresso de Iniciação Científica

AValiação DA SOLUBILIDADE DO FLUCONAZOL EM DISPERSÕES SÓLIDAS OBTIDAS POR TÉCNICA DE CO-PRECIPITAÇÃO

Autor(es)

PAULA FERNANDA CARVALHO SOUTO

Co-Autor(es)

ANDRÉA CRISTINA DE LIMA

Orientador(es)

MARCO VINÍCIUS CHAUD

1. Introdução

O Fluconazol (FLC) é um fármaco sintético derivado do triazol usado no tratamento de infecções fúngicas cutâneas e sistêmicas, e também utilizado na prevenção e tratamento de infecções micóticas. De acordo com Sistema de Classificação Biofarmacêutico (BCS, Biopharmaceutic Classification System) o FLC está enquadrado no grupo II, ou seja, está entre os fármacos de baixa solubilidade e alta permeabilidade (SETHIA, 2003). Atualmente no mercado brasileiro, vários laboratórios farmacêuticos comercializam produtos à base de FLC na forma de 100 e 150 mg cápsulas e 2 mg/mL ampola.

A solubilidade e a biodisponibilidade são fatores interrelacionados que freqüentemente constituem uma barreira no desenvolvimento das formas farmacêuticas. Diversos fatores relacionados à forma farmacêutica podem afetar a absorção e, conseqüentemente, a solubilidade e biodisponibilidade de fármacos. A absorção de fármacos após administração de medicamentos por via oral depende de uma série de processos, e, particularmente no caso de formas farmacêuticas sólidas, a absorção acontecerá após adequadas desintegração, dissolução e liberação do fármaco (LANGENBUCHER, 1978).

Fármacos pouco solúveis em água quando formulados em comprimidos ou cápsulas convencionais apresentam resistência quanto à dissolução, dissolvendo-se muito lentamente e resultando em absorção inadequada (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007, YILDIZ et al, 2007). A taxa de absorção e biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água é freqüentemente controlada pela taxa de dissolução do fármaco no trato gastrointestinal.

Portanto, muitas vezes nos regimes terapêuticos convencionais uma grande quantidade de fármaco é administrada e uma grande fração é excretada sem exercer nenhuma atividade. Alternativas eficientes que tornem os fármacos mais disponíveis para determinado sítio de absorção com taxas de dissolução mais adequadas têm sido amplamente descritas na literatura com a finalidade de aumentar a solubilidade em sistemas aquosos, direcionar os fármacos a sítios específicos do organismo, liberar o fármaco de maneira

controlada e aumentar o efeito terapêutico (SILER-MARINKOVIC et al, 1997; MOURÃO, 2001, MUTALIK et al, 2008).

Entre as estratégias atualmente utilizadas para superar estas limitações destaca-se as dispersões sólidas de fármacos com carreadores hidrossolúveis ou hidrodispersíveis, já que a deficiente solubilização dos fármacos pertencentes à Classe II após a administração oral requer otimização da forma farmacêutica utilizada. Muitos dos métodos tecnológicos para aumentar as características de dissolução de fármacos pouco solúveis em água têm sido apresentados na literatura. Estas incluem redução do tamanho da partícula para aumentar área de superfície, solubilização em sistemas tensoativos, formação de complexos solúveis em água e uso de pró-fármacos (MUTALIK et al, 2008). O desenvolvimento de novas técnicas para melhorar a solubilidade, a taxa de dissolução e a biodisponibilidade é de grande importância no desenvolvimento de produtos farmacêuticos, em especial para aqueles administrados por via oral.

Dentre estas, as dispersões sólidas, sistemas sólidos estruturados, no qual o fármaco está disperso em uma matriz biologicamente inócua com o objetivo de melhorar a sua biodisponibilidade oral tem sido muito utilizada para aumentar a solubilidade de fármacos hidrofóbicos. Elas são obtidas através de um processo tecnológico que consiste em dispersar um componente farmacologicamente ativo (fármaco) em um carreador ou matriz no estado sólido, a fim de melhorar a solubilidade e a estabilidade, aumentar a taxa de dissolução, modular a ação terapêutica e a permeabilidade do fármaco através das membranas absortivas (HABIB, 2001).

Quanto aos métodos de preparação das dispersões sólidas várias técnicas têm sido utilizadas. Dentre as quais o método de fusão, em que o carreador é aquecido a uma temperatura ligeiramente superior a do seu ponto de fusão e o fármaco é incorporado ao carreador. Este método é útil principalmente para fármacos e carreadores que se misturam no estado líquido após a fusão de ambos.

No método de preparação por evaporação do solvente, o carreador e o fármaco são dissolvidos em um solvente geralmente orgânico ou gás em condições supercríticas, ambos estáveis, e o solvente é evaporado a uma temperatura fixa e a pressão reduzida. Com a remoção do solvente ocorre uma supersaturação do meio seguido de precipitação simultânea dos constituintes. O solvente, aderido à superfície da partícula co-precipitada, é removido por secagem com auxílio de vácuo. Este método é indicado para fármacos termolábeis, que poderiam se degradar na temperatura de fusão do carreador. A dificuldade deste método está em encontrar um solvente que dissolva tanto o fármaco como o carreador. Além disso, o uso de diferentes solventes pode induzir o aparecimento de diferentes polimorfos (SETHIA, 2003).

No método de preparação por fluido supercrítico considera-se que um material está em fase supercrítica quando sua pressão e temperatura são maiores que a sua pressão e temperatura crítica. Neste processo, o fluido supercrítico é usado como meio de dissolução ou como anti-solvente. O fluido supercrítico costuma ser utilizado como um solvente para o fármaco e possíveis excipientes, e as partículas são formadas quando o fluido supercrítico contendo as substâncias dissolvidas é expandido sob condições de pressão e temperatura reduzidas (JUPPO et al., 2003).

Independente do método utilizado para a obtenção das dispersões sólidas algumas limitações devem ser respeitadas para que o sistema seja eficaz. Pelo processo de fusão uma importante limitação é a exposição de fármacos a elevadas temperaturas, particularmente se o carreador utilizado tiver ponto de fusão alto quando comparado ao fármaco utilizado, já que pode ocorrer a decomposição do fármaco. Pelo método de evaporação do solvente a principal dificuldade está na escolha e remoção dos solventes utilizados.

Entre esses processos o método de evaporação do solvente tem sido visto como um dos mais adequados quando se tem como objetivo melhorar a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água.

A PVP (Polivinilpirrolidona) foi utilizada devido a compatibilidade física e química do FLC com este excipiente. A PVP é um polímero vinílico hidrodispersível amplamente utilizado que é aprovado para uso como excipiente farmacêutico.

Neste estudo a avaliação da solubilidade do FLC nas dispersões sólidas mostrou que este tipo de recurso pode ser útil para melhorar a solubilidade, a taxa de dissolução e conseqüentemente a biodisponibilidade deste fármaco.

2. Objetivos

O objetivo deste trabalho foi a obtenção e avaliação da solubilidade do FLC em dispersões sólidas obtidas por co-precipitação.

3. Desenvolvimento

As dispersões sólidas de FLC em PVP foram preparadas na proporção de 1:1. O FLC foi dissolvido em etanol e misturado com PVP dissolvido no mesmo solvente. A dispersão sólida foi obtida por precipitação do fármaco na presença de PVP. O etanol foi removido por aquecimento (55°C) sob vácuo (rota-evaporador Tecnal® TE-210). Para avaliação da solubilidade amostras das dispersões sólidas contendo 5,0 mg/ mL de FLC foram adicionadas em 10,0 mL de água. As amostras foram agitadas ininterruptamente por 24 horas à temperatura de 25-28 °C. Após este período de agitação as amostras foram filtradas por papel de filtro (0,45 mm) e a concentração de FLC dissolvida determinada por espectrometria UV em 261 nm. A solubilidade do FLC nas dispersões sólidas foi comparada com a solubilidade do FLC puro. De acordo com os resultados obtidos foram realizados os ensaios de dissolução, conduzido segundo metodologia descrita em PORTA, 2002. A avaliação da taxa de dissolução do FLC e na dispersão sólida foi avaliada usando aparato 2 de dissolução (Dissolutor Nova Ética® modelo 299). O meio de dissolução (água; 900 mL) foi mantido sob agitação constante de 100 rpm e temperatura de 37° C. As alíquotas de 5,0 mL foram coletadas nos tempos 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 e 90 minutos. O volume do meio foi mantido constante pela reposição simultânea de água a 37 °C. As amostras eram filtradas por meio de papel de filtro e a concentração de fármaco dissolvido analisado em comprimento de onda de 261 nm. Os resultados apresentados são a média de 3 determinações. Os testes foram realizados em triplicata.

4. Resultado e Discussão

A Figura 1 mostra a solubilidade do FLC nas dispersões sólidas em que o PVP foi utilizado como carreador. Os resultados são comparados com a solubilidade do FLC puro. A Figura 2 mostra o perfil de dissolução da amostra da dispersão sólida na proporção de 1:1.

Figura 1: Solubilidade do FLC na dispersão sólida com PVP (1:1) em água.

Figura 2: Perfil de dissolução do FLC na dispersão sólida com PVP (1:1)

A solubilidade do fármaco na dispersão sólida é mostrada na Figura 1 juntamente com a solubilidade do FLC puro. Os resultados foram 8,00 e 12,00% do valor total, o que mostra um aumento de 50%, levando em consideração a solubilidade do FLC puro. Este resultado evidencia a relevância no emprego da técnica utilizada, sugerindo uma alteração das características físicas do FLC que pode estar relacionado com aumento da área de superfície das partículas e/ou mudanças no estado sólido de cristalino para amorfo e aumento da molhabilidade. Comparando o perfil de dissolução do FLC puro e deste na dispersão sólida, é evidente o aumento da taxa de dissolução do fármaco nas dispersões sólidas (cerca de 38% a mais ao final

de 90 min). Assim é possível atribuir esta melhora nas propriedades de dissolução do FLC ao uso da tecnologia farmacêutica empregada.

5. Considerações Finais

O aumento na solubilidade e o perfil de dissolução foram significativamente aumentados quando a técnica de dispersão sólida foi empregada. Portanto este estudo sugere que a biodisponibilidade e as propriedades do FLC podem ser melhoradas pela preparação de dispersões sólidas com PVP. Outras análises, tais como difração de raio X devem ser realizadas para demonstrar se houve ou não alterações na estrutura do fármaco com alteração do estado sólido de cristalino para amorfo. Além disso espectroscopia de infravermelho para avaliar se estrutura química do FLC foi preservada.

Referências Bibliográficas

HABIB M.J. Pharmaceutical solid dispersion technology. Technomic. Pennsylvania, 2001, 97 p.

JUPPO, A. M.; BOISSIER C.; KHOO C., Evaluation of solid dispersion particles prepared with SEDS. **Int J Pharm.** v.250, n.2., p.385-401, 2003.

LANGENBUCHER, F. In vitro tests for bioavailability: disintegration, dissolution, permeation. **Acta Pharm. Suec. Stockholm**, v.15, n.4, p.315, 1978.

MOURÃO, S. C. **Preparação e Caracterização de Lipossomas contendo Praziquantel.** Dissertação (Mestrado), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, São Paulo, 2001.

MUTALIK, S., ANJU, P., MANOJ, K., USHA, A. N. Enhancement of dissolution rate and bioavailability of aceclofenac: A chitosan-based solvent change approach. **Int J Pharm.** v. 350 (1-2), p. 279-290, 2008.

PORTA, V., YAMAMICHI, E., STORPIRTIS, S. Avaliação biofarmacêutica *in vitro* de cápsulas de fluconazol. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.** v.38, n. 3, p.333-343, jul./set., 2002.

SETHIA, S.; SQUILLANTE, E. Solid dispersions: revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. **Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.** v.20, n. 2&3, p. 215-247, 2003.

SILER-MARINKOVIC, S., MOJOVIC, L., DAVINIC, V., BUGARKY, B. Liposomes as carriers of antimicrobial drugs. **Drug Dev Ind Pharm.** v. 23, n.5, p. 483-488, 1997.

VASCONCELOS, T., SARMENTO, B., COSTA, P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. **Drug Discov Today.** v. 12, n. 23-24, p.1068-1075, 2007.

YILDIZ, N., TUNA, S., DOKER, O., ÇALIMI, A. Micronization of salicylic acid and taxol (paclitaxel) by rapid expansion of supercritical FLCs. **J. of Supercritical Fluids.** v. 41, p. 440-451, 2007.

Anexos

