



OTIMIZAÇÃO DE SOLVENTES, CARREADORES, SURFACTANTES, ALCALINIZANTES COM POTENCIAL EMPREGO PARA OBTENÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS CONTENDO DAIDZEÍNA

Gean Pier Panizzon¹, Ana Carolina Guidi², Fernanda Giacomini Bueno³, Tânia Ueda Nakamura⁴, Celso Nakamura⁴, Benedito Prado Dias Filho⁴

RESUMO: A baixa solubilidade afeta a absorção oral de diversos fármacos, como a daidzeína (DAI), o que influencia na sua biodisponibilidade e conseqüentemente efeitos biológicos. As dispersões sólidas vem sendo uma alternativa para melhorar a solubilidade destes fármacos. Baseado na capacidade de aumentar a solubilidade da DAI em água, o objetivo deste trabalho foi realizar pesquisa para determinar os melhores carreadores, tensoativos e modificadores de pH com potencial utilização para obtenção de dispersões sólidas. A solubilidade da DAI foi determinada em água, diferentes soluções de tampões e sistema binário de água e etanol (EtOH 20-80%). A solubilidade em água da DAI foi verificada através de diferentes concentrações (0,5, 1 e 2%) carreadores poliméricos, tensoativos e alcalinizantes. A concentração de DAI foi determinada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). EtOH 80% foi a concentração da solução etanólica capaz de dissolver uma maior quantidade de DAI além do carreador, mas não os modificadores de pH e os surfactantes. A DAI por ser um ácido fraco com pKa 9,0 apresentou boa solubilidade em pH básico e diminuição brusca em pH neutro e ácido. Os surfactantes com maior aumento da solubilidade da DAI foram o lauril sulfato de sódio e cloreto de benzalcônio. Dentre os polímeros investigados, a polivinilpirolidona (360 kDa, PVP) foi o polímero que apresentou melhor aumento da solubilidade. O PVP possui como vantagem uma baixa toxicidade, e é solúvel em diversos solventes, sendo capaz de inibir a cristalização do fármaco. A solubilidade da DAI aumentou a partir da adição dos alcalinizantes, sendo o carbonato de sódio o mais adequado. A pesquisa dos alcalinizantes mostrou que quando comparado ao solvente EtOH 80%, a solução de carbonato de sódio 0,5% (p/v, SC) foi capaz de dissolver uma maior quantidade de DAI. Desta forma, levando em consideração que para a obtenção dispersões sólidas o fármaco e o carreador devem estar co-dissolvidos, foi possível estabelecer os constituintes adequados com potencial para obtenção de dispersões sólidas de segunda, terceira geração e dispersões sólidas com modificadores de pH.

PALAVRAS-CHAVE: Alcalinizantes; Polímeros; Daidzeína; Dispersões sólidas; Emulsificantes.

1 INTRODUÇÃO

A solubilidade de um fármacos é uma propriedade química da substância em se dissolver em outra. Substâncias com alta solubilidade em solvente são capazes de formar uma mistura homogênea, no entanto, as de baixa solubilidade formam misturas heterogêneas. De acordo com a Classificação Biofarmacêutica, os fármacos que apresentam baixa solubilidade em água e alta permeabilidade pertencem à classe II, os pertencentes à classe IV apresentam baixa solubilidade e baixa permeabilidade. A baixa solubilidade afeta a absorção oral de diversos fármacos pertencentes a estas classes, o que influencia na biodisponibilidade do fármaco. Os fármacos de classe II possuem como fator que limita a sua absorção a dissolução do fármaco no solvente (AMIDON, 1995). A daidzeína (DAI), um dos principais isoflavonoides presentes na soja, possui diversas atividades biológicas benéficas e é um fármaco que pertence à classe II. Na última década vem crescendo as pesquisas com dispersões sólidas (DS) formadas por um ou mais fármacos que juntamente com um carreador inerte ou matriz no estado sólido são preparadas por fusão e/ou adição de solvente (CHIOU; RIEGELMAN, 1971). As dispersões sólidas (DS) possuem diversas vantagens em relação a outras técnicas ao promover a solubilidade e dissolução de formas farmacêuticas pouco solúveis em água, como redução do tamanho de partícula, aumento da molhabilidade e porosidade e amorfização do estado cristalino. As DS podem ser classificadas em primeira, segunda, terceira e quarta geração. Nas DS de segunda geração são utilizados carreadores amorfos, como os

¹ Doutorando do programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Maringá – UEM, Maringá – PR. gean_panizzon@yahoo.com.br

² Mestranda do programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Maringá – UEM, Maringá – PR. Bolsista de apoio técnico /Fundação Araucária. carol_guidi@hotmail.com

³ Profa. Dra. da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas. Cascavel – PR. buenofgb@gmail.com

⁴ Prof. Dr. da Universidade Estadual de Maringá – UEM, Departamento de Análises Clínicas, Maringá – PR. bpdfilho@uem.br



polímeros, que podem causar aumento na solubilidade da droga. A DS amorfas ocorrem quando o fármaco e o carreador são miscíveis, obtendo-se uma mistura homogênea. No entanto, o fármaco pode sofrer recristalização durante o processo de preparação e armazenamento (VO; PARK; LEE, 2013). A terceira geração de DS são amorfas e tem como objetivo resolver o problema de precipitação ou recristalização que podem ocorrer nas dispersões sólidas de segunda geração. Para isso, foram introduzidos no sistema tensoativos para melhorar o perfil de dissolução e a estabilidade do fármaco. No entanto, os carreadores e tensoativos empregados nas DS de segunda e terceira podem não conseguir promover uma solubilidade total da droga. Muitas abordagens experimentais têm sido propostas para resolver este problema (HA et al., 2011), dentre elas a utilização de modificadores de pH nas formulações, o que tem se destacado pois vem mostrando efeitos positivos sobre a taxa de dissolução de fármacos fracamente ácidos ou básicos (SIEPEET et al., 2006). Baseado na necessidade de aumentar a solubilidade da DAI em água, o objetivo deste trabalho foi realizar pesquisa para determinar os melhores carreadores, tensoativos e modificadores de pH com potencial utilização para obtenção de DS.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Pesquisa de carreadores, tensoativos e alcalinizantes

A solubilidade da foi determinada através de diferentes condições. O excesso de DAI (aproximadamente 15 mg) foi adicionado a 1 mL de água, diferentes soluções de tampões (pH 1,20-10,0; USP 35) e sistema binário de água e etanol [EtOH 20 - 80% (v/v)]. A solubilidade em água da DAI foi verificada através de diferentes concentrações (0,5, 1 e 2% p/v em solução aquosa) de diferentes carreadores poliméricos, tensoativos e alcalinizantes. Foram utilizados como carreadores poliméricos: polivinilpirrolidona (PVP; 10 e 360 kDa), hidroxipropilcelulose (HPC; 80 e 370 kDa), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelulose de sódio (SCC), polietilenoglicol (PEG; 0,4, 2 e 370 kDa) e gelatina; tensoativos: pluronic F-68, álcool polivinílico (PVA), Tween 20 e 80, dodecil sulfato de sódio (SDS) e cloreto de benzalcônio (BC); alcalinizantes: bicarbonato de sódio (SHC), borato de sódio (SB), fosfato hidrogênio difosfato (DHP) e carbonato de sódio (SC). As amostras foram submetidas a agitação constante num banho metabólico (MA093, Marconi, 50 rpm, 37±0,5 °C durante 48 h). Após, as amostras foram centrifugadas (Hettich Mikro 220; 3000xg, 15 min) e, em seguida, filtradas através de um filtro de membrana (0,45 µm). O filtrado foi diluído com metanol 80% (v/v) e a concentração de DAI foi determinada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Todas as amostras foram realizadas em triplicata.

2.2 Doseamento de daidzeína em HPLC

A quantificação da DAI foi realizada a partir de HPLC (Waters 2695 Alliance HPLC; Milford, MA, EUA) com o detector de arranjo de díodos (DAD) (Waters 2998), usando o software Empower versão 3 (Milford, MA, EUA) para aquisição dos dados. A separação foi realizada numa coluna Phenomenex Gemini® (C18, 5 µm, 250 x 4,6 mm). O volume de injeção foi de 20 µL e o sistema de detecção de UV-Vis foi monitorizada a 254 nm. O fluxo da fase móvel foi de 1,0 mL/min e a temperatura 30 °C. A fase móvel utilizada: Canal A: 0,1% de ácido acético em 18,2 MΩ/cm de água (solução A) e Canal B: 0,1% de ácido acético em acetonitrila (solução B). O gradiente usado no Canal B: 14% (8 min), 14% a 21% (4 min), 21% (3 min), 21% a 29% (5 min), 29% a 40% (3 min), 40% a 50% (2 min), 50% (5 min), 50% a 14% (5 min), 14% (5 min).

3 RESULTADOS

A solubilidade (mg/mL) da DAI foi testada em diversos solventes como água, soluções tamponadas com diferentes pH e diferentes proporções de etanol. Devido à baixa solubilidade da DAI em água (1,50±0,1 g/mL) houve necessidade de avaliar sua solubilidade em solventes capazes de dissolver não só a droga também carreadores. Soluções etanólicas foram utilizadas devido a capacidade de dissolver DAI, além de ser volátil e possuir baixa toxicidade (CHO; LEE; PARK, 2009). EtOH 80% foi a concentração da solução etanólica capaz de dissolver uma maior quantidade de DAI (2.629,03±42,1 ng/mL), além de alguns carreadores, mas não os modificadores de pH. A DAI por ser um ácido fraco com pKa 9,0 apresentou boa solubilidade em pH básico e diminuição brusca em pH neutro e ácido. Este resultado prova que a solubilidade da DAI é pH-dependente. Os modificadores de pH como os álcalis são capazes de promover um ambiente com pH alto, o que facilita a dissolução da DAI. A capacidade de aumentar da solubilidade em água da DAI promovida por carreadores, tensoativos e alcalinizantes com diferentes concentrações (0,5, 1 e 2% p/v) foram investigadas (Tabela 1). Para obtenção de DS os melhores carreadores são aqueles que permitem uma melhor solubilidade e miscibilidade com uma droga tornando-se um sistema homogêneo, caso contrário pode ocorrer cristalização do fármaco diminuindo sua dissolução. Os tensoativos com melhor aumento da solubilidade foram o SDS e BC. Devido à alta toxicidade do BC, o tensoativo mais adequado foi o SDS. Dentre os polímeros investigados, o PVP (360 kDa) foi o que apresentou melhor solubilidade da DAI. O PVP possui como vantagem uma baixa toxicidade, e é solúvel em diversos solventes, sendo capaz de inibir a cristalização do fármaco. A solubilidade da DAI aumentou ainda mais a partir da adição dos alcalinizantes no solvente, sendo o SC e hidróxido de sódio os melhores. No entanto, o hidróxido de sódio tornou a solução muito instável (escura) devido a problemas de estabilidade (MARASINI et al.,



2013). A pesquisa dos alcanilizantes mostrou que quando comparado ao solvente EtOH80%, a solução de SC 0,5% p/v foi capaz de dissolver uma maior quantidade de DAI.

Tabela 1: Concentração de daidzeína (DAI) obtida a partir dos testes de solubilidade de solventes e na pesquisa de polímeros hidrofílicos, tensoativos e alcalinizantes (0,5%, 1% e 2%). Os resultados são expressos como média±desvio padrão. Os valores são a média de 3 independente experimentos.

DAI (µg/mL)			
Carreadores	0,5%	1%	2%
PVP (10 kDa)	3,27±0,1	4,53±0,3	7,27±0,1
PVP (360 kDa)	3,29±0,1	5,34±0,1	8,81±0,1
HPC (80 kDa)	3,32±0,1	3,71±0,0	3,76±0,2
HPC (370 kDa)	2,94±0,1	3,45±0,4	3,87±0,1
HPMC	2,74±0,1	3,33±0,2	4,09±0,1
SCC	1,80±0,2	2,95±0,2	-
PEG (0.4 kDa)	1,96±0,1	2,08±0,0	2,25±0,1
PEG (2 kDa)	1,96±0,0	2,41±0,0	3,19±0,1
PEG (6 kDa)	1,98±0,0	2,23±0,0	3,01±0,1
Gelatina A	3,10±0,2	3,54±0,4	3,47±0,4
Emulsificantes	0,5%	1%	2%
Pluronic F-68	2,40±0,3	2,80±0,0	4,26±0,3
PVA	2,96±0,0	2,90±0,1	2,81±0,3
Tween 20	9,32±0,1	16,73±0,5	34,67±0,1
Tween 80	7,75±0,2	15,59±0,2	27,20±0,4
SDS	20,20±0,3	46,55±0,3	98,41±3,2
BC	42,31±2,0	147,85±1,1	317,06±4,4
Alcalinizantes	0,5%	1%	2%
SHC	65,02±2,5	63,63±2,7	51,71±0,8
SB	184,39±2,0	196,23±2,0	211,55±0,5
DHP	69,74±1,8	90,38±1,5	116,42±0,0
SC	3116,79±94,4	4309,59±156,1	5120,47±96,1
SH	≥15000	≥15000	≥15000

4 CONCLUSÃO

Com este estudo foi possível escolher o etanol 80% e carbonato de sódio 0,5% como os melhores solventes serem utilizados nas dispersões sólidas de daidzeína. O carreador polimérico com maior capacidade de dissolver a daidzeína foi a polivinilpirrolidona, o tensoativo mais adequado foi o dodecil sulfato de sódio e o alcalinizante com maior potencial foi o carbonato de sódio. Desta forma, levando em consideração que para a obtenção dispersões sólidas o fármaco e o carreador devem estar co-dissolvidos, foi possível estabelecer os constituintes adequados com potência para obtenção de dispersões sólidas de segunda e terceira geração, além de dispersões sólidas com modificadores de pH.

REFERÊNCIAS

- AMIDON, Gordon L.; LENNERNAS, Hans; SHAH, Vinod P.; CRISON, John R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v.12, p.413-420, 1995.
- CHIOU, Win Loung; RIEGELMAN, Sidney. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.60, p.1281-1302, 1971.
- CHO, Seung Young; LEE, Yu Nam; PARK, Hyun Jin. Optimization of ethanol extraction and further purification of isoflavones from soybean sprout cotyledon. **Food Chemistry**, v.117, p.312-317, 209.
- HA, Nam Sung et al. Dissolution-enhancing mechanism of alkalizers in poloxamer-based solid dispersions and physical mixtures containing poorly water-soluble valsartan. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)** v.59, p.844–850, 2011.



MARASINI, Nirmal et al. Fabrication and evaluation of pH-modulated solid dispersion for telmisartan by spray-drying technique. **International Journal of Pharmaceutics**, v.441, p.424-432, 2013.

SIEPE, Stefanie .et al. Strategies for the design of hydrophilic matrix tablets with controlled microenvironmental pH. **International Journal of Pharmaceutics**. v.316, p.14–20, 2006.

VO, Chau Le-Ngoc; PARK, Chulhum; LEE, Beom-Jin. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.85, p.799-813, 2013.