

AVALIAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DA GLIBENCLAMIDA CRISTALIZADA POR PROCESSO DE PRECIPITAÇÃO COM ANTISSOLVENTE LÍQUIDO

Mariana Cunha Abrantes¹, Camila Stefanne Dias Costa² e Gerson Luiz Vieira Coelho³

1. Bolsista do PIBIC do INT, Discente do Curso de Engenharia Química, DEQ/IT/UFRRJ; 2. Mestre em Engenharia Química, IT/UFRRJ; 3. Professor titular do DEQ/IT/UFRRJ.

Palavras-chave: Dissolução; HPLC; biodisponibilidade; glibenclamida

Introdução

O diabetes *mellitus* se caracteriza por uma disfunção na liberação de insulina ou na ação da mesma causando uma constante hiperglicemia. Sua origem se dá por inúmeros fatores e sua classificação é feita em quatro tipos diferentes (NAKATA *et al.*, 2013). A glibenclamida atua no tipo 2 de diabetes *mellitus*, no qual se encontram os não-insulino-dependentes cujo tratamento se baseia na reeducação alimentar, controle do peso, prática de exercícios físicos e/ou uso de hipoglicemiantes orais (RIBEIRO *et al.*, 2006).

Tendo em vista que a absorção de medicamentos administrados por via oral ocorre em duas etapas, sendo estas dissolução e permeabilidade intestinal, tais variáveis influenciam a biodisponibilidade oral (CHILLISTONE e HARDMAN, 2011). Como a GLIB está disposta na classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutico (NETO, 2012), apresentando baixa solubilidade e alta permeabilidade, sua absorção se torna limitada pela taxa de dissolução (AMIDON *et al.*, 1995).

A taxa de dissolução pode ser melhorada administrando-se drogas em escalas micro e/ou nanométricas obtendo-se resultados efetivos na melhora de tal taxa e conseqüentemente na biodisponibilidade do fármaco. (VANDANA *et al.*, 2013). Por isso, fez-se testes de dissolução com a GLIB cristalizada através do processo de precipitação com antissolvente líquido (COSTA, 2015), de modo a determinar a quantidade de droga presente no meio de acordo com o tempo em que é exposta ao mesmo, e conseqüentemente, avaliar seu perfil dissolução (ANVISA, 2010a).

Metodologia

Após a desaeração (retirada de gases dissolvidos), verteu-se 900 mL do meio de dissolução a uma cuba de boro silicato onde a temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ foi mantida com o auxílio de um banho termostático. Após a estabilização da temperatura, adicionou-se 5 mg de amostra e iniciou-se a agitação com haste de aço inoxidável na forma de pá a 75 rpm. Em seguida, retirou-se amostras de 5 mL da solução utilizando os intervalos de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 e 120 minutos, com o intuito de determinar a taxa dissolução das partículas. Posteriormente à retirada de cada volume da solução, repôs-se a mesma quantidade com tampão fosfato 7,3, sendo cada ensaio feito em duplicata.

As amostras retiradas foram filtradas com o auxílio de membranas de $0,22\ \mu\text{m}$ de porosidade, e analisadas por um cromatógrafo de fase líquida de alta eficiência provido de detector UV-Visível, coluna C18 de fase reversa Shimadzu empacotada com sílica ligada ao grupo octadecilsilano, mantida à temperatura ambiente. A fase móvel foi constituída por uma mistura de tampão fosfato pH 3,0 e acetonitrila (30:70) e fluxo de $1,0\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$; foi utilizado o comprimento de onda de 230 nm e o tempo de retenção da GLIB foi de 5,5 min.

Injetou-se, separadamente, 20 μL de cada amostra retirada, registrou-se os cromatogramas e mediu-se as áreas dos picos. Assim, calculou-se a quantidade de GLIB dissolvida por tempo a partir da área do pico de cada amostra comparada com as áreas da curva padrão.

Resultados

Para o processo de precipitação com antissolvente foram realizados nove experimentos gerados pelo software Statistica® 10, sendo utilizada uma condição experimental diferente em cada experimento. Posteriormente, foi feita a análise de tamanho, bem como a distribuição de tamanho das partículas (DTP) cristalizadas em cada condição experimental.

Na determinação do perfil de dissolução, foram analisadas as partículas presentes nas condições experimentais 1, 3 e 7, de um planejamento experimental que pode ser visto em Costa (2015).

Dentre as condições experimentais utilizadas, a GLIB proveniente da condição 3 exibiu o menor DM (2,484 μm) e, devido à isso, previa-se obter maior taxa de dissolução para tais partículas. Entretanto, a maior quantidade de finos, ou seja, partículas menores que $1\ \mu\text{m}$, contribuiu para que a GLIB obtida da condição experimental 1, exibisse maior porcentagem de dissolução em menor tempo de análise.

Dentre a faixa granulométrica avaliada, observa-se que a condição 1 exibiu a maior porcentagem de partículas menores que $0,7\ \mu\text{m}$, seguida pelas condições experimentais 3 e 7, respectivamente. Quanto às partículas maiores que $0,7\ \mu\text{m}$, a GLIB proveniente da condição experimental 3 exibiu a maior porcentagem de partículas, seguida pelas condições 1 e 7, respectivamente. Os resultados podem ser observados na Figura 1.

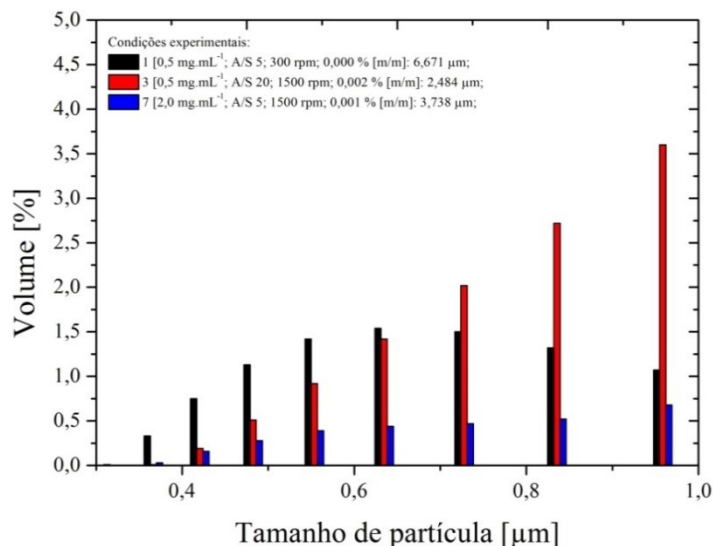


Figura 1 - Porcentagem de partículas de acordo com sua granulometria

Tendo em vista que partículas de menor tamanho tendem a se dissolver mais rapidamente, a taxa de dissolução na condição experimental 1 é maior quando comparada à condição 3. Vale ressaltar que a GLIB obtida em 7 apresentou uma taxa de dissolução maior que em 3, tendo vista a menor quantidade de partículas de maior granulometria.

Embora não tenham sido encontrados resultados semelhantes na literatura, tal comportamento pode estar relacionado às etapas de nucleação e crescimento dos cristais, as quais devem ocorrer de forma controlada para que seja possível obter partículas de menor diâmetro médio e uma DTP normal.

Conclusão

O processo de precipitação com antissolvente líquido é eficiente para produzir partículas em escala micrométrica, tornando a amostra mais homogênea, em relação à distribuição do tamanho das partículas, se comparada à inicial.

Já o teste de dissolução mostra que mesmo que o tamanho médio das partículas seja menor, uma amostra com maior porcentagem de finos terá uma maior taxa de dissolução e conseqüentemente maior biodisponibilidade. Diante disso, pode-se concluir que para se obter maiores porcentagens de dissolução, é preciso produzir partículas que apresentem estreita distribuição granulométrica, porém em escala nanométrica.

Referências

- AMIDON, G. L.; LENNERNÃS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification: The Correlation of *in Vitro* Drug Product Dissolution and *in Vivo* Bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.
- ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Farmacopeia Brasileira, 2010a. v. 1. 5 ed. Brasília. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume1.pdf>. Acesso em outubro de 2013.
- CHILLISTONE, S.; HARDMAN, J. Factors affecting drug absorption and distribution. **Anaesthesia and Intensive Care Medicine**, v. 9, p. 167-171, 2011.
- COSTA, CAMILA STEFANNE DIAS. **Cristalização do princípio ativo farmacêutico glibenclamida por processo de precipitação com antissolvente líquido**. 2015. 100p. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química). Departamento de Engenharia Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2015.
- NAKATA, B.; ISHIKAWA, T.; AMANO, R.; KIMURA, K.; HIRAKAWA, K. Impact of preoperative diabetes mellitus on clinical outcome after pancreatectomy. **International Journal of Surgery**, 11, p. 757-761, 2013.
- NETO, S. A. de L. **Preparação e caracterização analítica de dispersões sólidas cristalinas de glibenclamida, obtidas através de secagem por aspersão**. 2012. 102 p. Tese (Doutor em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2012.
- RIBEIRO, A. L. P.; POLANCZYK, C. A.; NASCIMENTO, C. A. L. do; NOGUEIRA, J. L. dos S.; CARVALHO, R. S. V. N. de **Cadernos de Atenção Básica: Diabetes Mellitus**. n. 16, 56 p, 2006. Disponível em: <http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos_ab/abcd16.pdf>. Acesso em novembro de 2013.
- VANDANA, K. R.; RAJU, Y. P.; CHOWDARY, V. H.; SUSHMA, M.; KUMAR, N. V. An overview on *in situ* micronization technique – An emerging novel concept in advanced drug delivery. **Saudi Pharmaceutical Journal**, 2013.