

ESTUDO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE FILMES NANOCOMPÓSITOS DE POLI(ÁCIDO LÁTICO) E ANTITUBERCULOSTÁTICO RIFAMPICINA

Nohana Caruso ¹; Luciana Macedo Brito ²

1. Discente do Curso de Farmácia, IB/UFRJ; 2. Professora do DEQUIM/ICHS/UFRJ.

Palavras-chave: nanocompósitos, poli(ácido lático), rifampicina, liberação de fármacos.

Introdução

Devido às suas diversas aplicações e funcionalidades, especialmente em terapias de liberação controlada de fármacos, os polímeros estão dentre os excipientes mais utilizados em tecnologia farmacêutica. A interação entre o fármaco e os seus excipientes pode retardar a sua liberação e, portanto, a sua absorção, reduzindo seus níveis sanguíneos. Este efeito pode ser benéfico, quando a liberação controlada e lenta tem um efeito positivo sobre sua ação terapêutica, no caso, por exemplo, de anfetaminas e antibióticos (CARRETERO, 2002). Nos últimos anos, argilas esmectitas intercaladas por polímeros têm despertado grande interesse dos pesquisadores, pois tais compósitos exibem novas propriedades físicas e químicas. A montmorilonita (MMT), uma argila com grão fino e grande espaçamento interplanar tem capacidade de intercalar diversas moléculas, inclusive de fármacos. A dissolução de um medicamento é o fenômeno pelo qual um fármaco no estado sólido, liberado da forma farmacêutica, se solubiliza para que seja absorvido (ANSEL, 2000). Sendo assim, após a administração, por via oral, de uma forma farmacêutica sólida, ocorre o processo de desintegração, onde o fármaco é liberado e passa a se apresentar em partículas menores, seguido pela etapa de desagregação, onde há redução das partículas e, por fim, a dissolução, que nada mais é do que a solubilização do fármaco no meio. A rifampicina (RIF) é um fármaco de primeira linha para uso na terapia da tuberculose e está incluído na lista dos esquemas terapêuticos recomendados para o tratamento da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em adultos. Devido principalmente à baixa solubilidade, a rifampicina apresenta problemas quanto a sua biodisponibilidade (MEHTA *et al.*, 2007). O objetivo do presente trabalho foi avaliar de maneira preliminar o perfil de dissolução da rifampicina em meio gástrico simulado a partir dos filmes nanocompósitos obtidos por solução.

Metodologia

Obtenção dos filmes: Foram preparadas soluções de PLA na concentração de 3% m/v e dispersões das argilas sódica (NT25) e organofílica (Viscogel B8), nas concentrações 1, 3 e 5% m/m, separadamente, utilizando clorofórmio como solvente. As dispersões foram mantidas sob agitação por 24 h. Em seguida, foram adicionadas 100 mg de rifampicina em cada solução de PLA. Por fim, esta solução foi vertida nas dispersões. Estas, por sua vez, foram submetidas à agitação constante por 24 h. As dispersões foram vertidas em placa de Petri e levadas a estufa a 50 °C durante 5 dias. Após completa evaporação do solvente, foram obtidos filmes de PLA/argilas e rifampicina (BRITO *et al.*, 2012).

Ensaio de dissolução: O suco gástrico simulado (SGS) foi preparado de acordo com as especificações da Farmacopéia Americana 30 (USP, 2007). Para tal, 2,0 g de NaCl foram solubilizados em quantidade suficiente de água destilada. Foram adicionados 7,0 mL de HCl à solução e o volume ajustado para 1,0 L com água destilada. O pH da solução foi monitorado com potenciômetro calibrado durante a adição do ácido e ajustado para $1,2 \pm 0,1$. Para realizar o ensaio em suco gástrico, em cada uma das cubas foi adicionada 1 filme nanocompósito de PLA. Alíquotas de 5 mL foram coletadas a cada 10 minutos de cada uma das cubas, repondo-se o volume de suco gástrico retirado à temperatura de 37 °C. Os ensaios foram realizados num tempo total de 2 h. (VALADARES *et al.*, 2006).

Resultados e Discussão

Primeiramente, foi construída a curva de calibração da rifampicina em meio gástrico simulado. A equação da reta originada é definida como $y = 17,182x + 0,1376$ com valor de coeficiente de correlação linear $r = 0,9903$. A RE 899 de 2003 preconiza que o valor de r seja maior do que 0,99 como critério de aceitação do método.

A interpretação quantitativa dos valores obtidos nos ensaios de dissolução é facilitada pela utilização de uma equação genérica, que traduz matematicamente a curva de dissolução em função de alguns parâmetros relacionados com a forma farmacêutica. Em alguns casos, essa equação pode ser deduzida através de uma análise teórica do processo, como numa cinética de ordem zero. Na maioria dos casos, porém, não existe um fundamento teórico, sendo usada uma equação empírica mais adequada. O tipo de fármaco, a sua forma polimórfica, cristalinidade, tamanho de partícula, solubilidade e quantidade incorporada na forma farmacêutica podem influenciar a cinética de liberação (MANADAS et al., 2002). Têm sido desenvolvidos muitos modelos matemáticos com o objetivo de descrever a liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica que o contém. Um critério para escolher o melhor modelo é o r^2 . De acordo com este critério, o modelo escolhido foi o de ordem zero para os filmes com 100 mg de rifampicina encapsulada. As formas farmacêuticas que seguem o perfil de liberação de ordem zero liberam a mesma quantidade de fármaco por unidade de tempo, o qual é o modelo ideal para as formas farmacêuticas de liberação prolongada.

Conclusão

A partir dos dados preliminares obtidos, pode-se concluir que o material nanocompósito de poli(ácido láctico) e argilas é um material promissor para liberação controlada de rifampicina (fármaco modelo). Porém, ainda é necessário reproduzir os ensaios de dissolução de forma que se obtenha dados estatísticos significativos.

Referências Bibliográficas

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L.V. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. São Paulo: Editora Premier, 568 p. 2000.

BRITO, L.M., TAVARES, M.I.B. Evaluation of the Influence of Nanoparticles' Shapes on the Formation of Poly(lactic acid) Nanocomposites Obtained Employing the Solution Method. J. Nanosci. Nanotechnol., v. 12, p.4508-4513, 2012.

MANADAS, R; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v.38, n. 4, p. 375 – 399, 2002

MEHTA, S.K, KAUR, G., BHASIN, K.K. Analysis of Tween based microemulsion in the presence of TB drug rifampicin. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, v.60, p. 95–104, 2007.

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP). 30 ed. Rockivalle: U.S.P. Convention, 2007.

VALADARES, C.P.; SILVA, R.A.P.; TAVARES, W.C.J.; DUARTE, M.A. Apresentação da técnica de estudo do tempo de esvaziamento gástrico por meio da ultra-sonografia. Radiol. Bras., v. 39, n. 1, p. 15-18, 2006.