

Estudo da Solubilidade da Nimesulida na Presença de Hidróxidos Duplos Lamelares/Polietilenoglicol

Larissa M. C. Neto, Jéssica L. Cornélio, Isabelle N. de Oliveira, Cleiber C. Morais & Renato Rosseto

A baixa biodisponibilidade de muitos fármacos em meio biológico é um desafio a ser superado pela indústria farmacêutica. O presente trabalho analisou a utilização de hidróxidos duplos lamelares de Zn/Al na presença de polietilenoglicol (PEG) no aumento da solubilidade da nimesulida em solução tampão fosfato pH 6,0. Os dados obtidos por espectroscopia no UV-vis sugerem que a combinação entre os sólidos lamelares e PEG aumenta a solubilidade do fármaco, abrindo perspectivas interessantes para a solubilização de outros compostos ativos.

Palavras Chave: *Argilas aniônicas; Anti-inflamatório não esteroide; Peguilação.*

The low bioavailability of a large number of drugs in biological environment is a challenge to be overcome by the pharmaceutical industry. The aim of this work is to evaluate the use of Zn/Al layered double hydroxides in the presence of poly(ethylene) glycol in increasing the solubility of nimesulide in buffered phosphate solution at pH 6.0. The obtained results by UV-vis spectroscopy suggest that combination between lamellar solids and PEG increases the drug solubility, opening interesting perspectives for the solubilization of other active compounds.

Keywords: *Anionic clays; Nonsteroidal anti-inflammatory; PEGylation.*

Introdução

A ação dos fármacos pode ser limitada pela baixa solubilidade, elevada toxicidade e tempo de meia vida curta (GOUVEIA, 2011). Estima-se que 60% das novas moléculas descobertas destinadas ao uso medicinal exibem baixa solubilidade em meio biológico, limitando drasticamente eventuais aplicações. Visando o aumento da solubilidade e/ou dissolução de princípios ativos, várias estratégias são empregadas, tais como a diminuição do tamanho de partícula, co-cristalização, utilização de dispersões sólidas, entre outras. O emprego de hidróxidos duplos lamelares (HDL) como carreadores de fármacos é potencialmente interessante, pois podem promover o aumento da solubilidade dos princípios ativos, além de proporcionarem aumento nas estabilidades térmica e química das espécies carregadas (FARIA, 2016; REIS, 2004). A nimesulida (NMS) é um anti-inflamatório não esteroidal que exibe baixa solubilidade e alta permeabilidade, e estudá-la como espécie modelo abre perspectivas promissoras na compreensão de outras moléculas pertencentes à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (GOUVEIA, 2011). Este trabalho teve como objetivo verificar o aumento da solubilidade da nimesulida em tampão fosfato pH 6,0 na presença de HDL derivados de Zn/Al sintetizados em meio reacional contendo polietilenoglicol.

Metodologia

Os HDL derivados de Zn/Al e Zn/Al-PEG foram sintetizados pelo método de co-precipitação. Os HDL Zn/Al-PEG foram obtidos através da mistura em solução aquosa de 0,02 mol de ZnCl₂, 0,01 mol de AlCl₃ e 0,1 mol de PEG-1500 em meio alcalino pH igual a 10. As misturas foram aquecidas a 80° C por 72 h e os sólidos formados foram lavados com água deionizada e secos a 100° C por 4 h, denominados por HDL Zn/Al e Zn/Al-PEG, respectivamente. Dispersões proporções 1:1 e 1:4 (NMS/HDL) previamente dispersas em etanol ou diclorometano em banho de ultrassom, e secas a vácuo ou aquecimento brando (temperatura inferior a 50° C). Amostras das dispersões sólidas foram colocadas em solução tampão

fosfato pH 6,0, homogeneizadas em rotação Vortex por 15 min, e as absorvâncias das soluções obtidas foram lidas em um espectrofotômetro UV-vis integrando a região entre 210 e 600 nm com máximo em 300 nm.

Resultados e Discussão

Os resultados obtidos indicam que a presença e a quantidade dos HDL no meio contendo a nimesulida (NMS) influenciam na concentração do fármaco em solução tampão fosfato 6,0, conforme compilado na Tabela 1.

Tabela 1. Incremento da solubilidade da nimesulida (NMS) na presença de HDL em tampão fosfato pH 6,0.

Sistema	Área (valores absolutos)	Incremento na solubilidade da NMS* / em vezes (%)
NMS	39	-
NMS/HDL Zn/Al (1:1)	42	1,07 (7%)
NMS/HDL Zn/Al (1:4)	55	1,67 (67%)
NMS/HDL-Zn/Al-PEG (1:1)	51	1,31 (31%)
NMS/HDL-Zn/Al-PEG (1:4)	71	1,82 (82%)

*Solubilidade da NMS como referência. [NMS] em água: 10 mg L⁻¹.

Ao comparar os incrementos na solubilidade em relação à NMS livre, nota-se que o PEG incorporado ao HDL auxilia na molhabilidade das amostras, facilitando a dispersão da mistura final. Estudos preliminares de dispersão conduzidos em amostras HDL-PEG mostraram uma alta dispersibilidade destas amostras em diferentes soluções (CORNÉLIO, 2017).

Conclusões

Os resultados indicam que a funcionalização do HDL com PEG promoveu em um aumento na disponibilidade da nimesulida em solução, abrindo perspectivas interessantes no emprego destes híbridos em outros fármacos de baixa solubilidade.

Agradecimentos

CCET/UEG, PVIC/UEG, PBIT/UEG, PROBIP, Pró-Programas PrP/UEG.

Referências Bibliográficas

1. Gouveia, M. A. Obtenção e caracterização de dispersões solidas de nimesulida. São Paulo, **2011**. 108f. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Ciências Farmaceuticas, Universidade de São Paulo.
2. Faria, E. K. C.; Silva, L. S. G.; Silva, D. M. Ação Do Ácido Acetil Salicílico Nas Células Estomacais. Rev. Conexão Eletrônica. Três Lagoas, v. 13, n.1, **2016**.
3. Reis, M. J. Silva, A. I. M. Estudo da adsorção de tensoativos aniônicos sulfonados em hidróxidos duplos lamelares. 2004. 101 f. Dissertação (Mestrado em Ciências, área Química) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, **2004**.
4. Cornélio, J. L.; Neto, L M.; Rosseto, R. Estudo da Estabilidade Coloidal de Hidróxidos Duplos Lamelares na Presença de Polietilenoglicol. In: VI Simpósio de Química do Instituto Federal de Goiás, Anápolis, **2017**.

Larissa M. C. Neto*, Jéssica
L. Cornélio, Isabelle N. de
Oliveira, Cleiber C. Morais &
Renato Rosseto*

¹Campus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas/UEG,

*E-mail: lmendescezar@gmail.com