

PERFIL DE DISSOLUÇÃO DO TENOXICAM EM COMPLEXOS DE INCLUSÃO DE BETA-CICLODEXTRINAS

Yara Maria da Silva Pires*, Laís Ribeiro Almeida, Lyghia Maria Araújo Meirelles

Faculdade Santo Agostinho, Teresina - PI

E-mail*: yah.pires@hotmail.com

Submetido em: 08/04/2015

Aceito em: 11/04/2016

Publicado em: 30/06/2016

Resumo

A utilização das ciclodextrinas em formulações farmacêuticas deve-se, sobretudo, às suas propriedades de formação de complexos de inclusão, as quais permitem aumentar a solubilidade e estabilidade aquosa de fármacos lipofílicos, a percentagem e extensão de dissolução dos complexos formados, assim como a sua biodisponibilidade quando a dissolução e solubilidade são fatores limitantes para a liberação do fármaco. O tenoxicam é um anti-inflamatório não esteroidal que possui um baixo volume de distribuição, seu caráter lipofílico o torna praticamente insolúvel em água, de modo que sua dissolução é um passo determinante para seu processo de absorção. Dessa forma, este trabalho apresenta a realização de ensaios de dissolução conforme as normas da Farmacopéia Britânica, comparando o fármaco puro aos complexos de inclusão, constatando-se que os valores obtidos pela técnica de Spray Dryer foram superiores aos obtidos por Malaxagem. Conclui-se que os complexos de inclusão apresentam uma maior e mais eficaz dissolução quando comparados ao fármaco puro.

Palavras-chave: Beta-Ciclodextrinas, Tenoxicam, Dissolução, Complexos de Inclusão, Biodisponibilidade.

DISSOLUTION PROFILE OF TENOXICAM IN BETA-CYCLODEXTRINS INCLUSION COMPLEXES

Abstract

The use of cyclodextrins in pharmaceutical formulations is mainly due to their properties of formation of inclusion complexes that increase the aqueous solubility and stability of lipophilic drugs, the rate and extension of the dissolution of the formed complexes, as well as their biodisponibility when the dissolution and solubility are the limiting factors for the drug's release. The Tenoxicam is a non-steroidal anti-inflammatory that has a low distribution volume. It is lipophilic, in other words, it is practically insoluble in water, so the dissolution is a determinant step in the absorption process. Thus, this article presents the realization of dissolution tests according to the standards of the British Pharmacopoeia, and it compares the pure drug to the inclusion complexes, observing that the values obtained by Spray Dryer technique were higher than those results obtained by Kneading. In conclusion, inclusion complexes showed a higher and more efficient dissolution compared with the pure drug.

Keywords: Beta-cyclodextrins, Tenoxicam, Dissolution, Inclusion Complexes, Biodisponibility.

PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL TENOXICAM EN COMPLEJOS DE INCLUSIÓN CON BETA-CICLODEXTRINAS

Resumen

El uso de las ciclodextrinas en formulaciones farmacéuticas se debe principalmente a sus propiedades de formación de complejos de inclusión que permiten aumentar la solubilidad y la estabilidad acuosa de los fármacos lipofílicos, el porcentaje y la extensión de disolución de los complejos formados, así como su biodisponibilidad cuando la disolución y la solubilidad son factores limitantes para la liberación del fármaco. Tenoxicam es un antiinflamatorio no-esteroidal que tiene un bajo volumen

de distribuição, su natureza lipofílica lo vuelve prácticamente insoluble en agua, de manera que su disolución es un paso importante en su proceso de absorción. De esa forma, este artículo presenta testes de disolución de acuerdo con las normas de la Farmacopéia Britânica, en los que se verifica que que comparando el fármaco puro a los complejos de inclusión se constató que los valores obtenidos por la técnica de Spray Dryer fueron superiores a los obtenidos por el Malaxagem. Por lo tanto, concluimos que, los complejos de inclusión muestran una mayor y más eficiente disolución en comparación con el fármaco puro.

Palabras-clave: Beta-Ciclodextrinas, Tenoxicam, Disolución, Complejos de Inclusión. Biodisponibilidade.

INTRODUÇÃO

As ciclodextrinas (CDs) são formadas durante a ação de enzimas, denominadas CD glicosiltransferases, sobre o amido. As mais importantes CDs de ocorrência natural são as α , β e γ , que possuem 6, 7 e 8 monômeros de α -D-glicopiranoose, respectivamente. Por pertencerem à família dos oligossacarídeos macrocíclicos, formam complexos do tipo receptor-substrato que servem como um ambiente único para reações químicas e possuem habilidade para formar complexos de inclusão com uma variedade de substâncias, alterando suas propriedades após a complexação⁽¹⁾.

A interação fármaco-ciclodextrina (F-CD) proporciona alterações nas propriedades físico-químicas do princípio ativo que afetam sua solubilidade, estabilidade, biodisponibilidade e velocidade de dissolução, além de proteger as mucosas da irritação causada por determinados fármacos. As Beta-ciclodextrinas (β -CDs) são as mais amplamente utilizadas na complexação com várias classes de fármacos, pois apresentam maior solubilidade e menor toxicidade⁽²⁻³⁾.

Os ensaios de dissolução são essenciais para a garantia da qualidade de formulações sólidas de uso oral e para sua otimização, pois permitem, sobretudo, avaliar a cinética e a eficiência da dissolução. A velocidade pela qual este processo ocorre é um dos fatores que determinará a liberação do fármaco de sua forma farmacêutica e a sua absorção pelo organismo⁽⁴⁻⁵⁾.

O Tenoxicam (TNX) apresenta propriedades antiinflamatórias, analgésicas e também inibidoras da agregação plaquetária. Comercialmente, é encontrado na forma de comprimidos, supositórios, granulado solúvel e pó liofilizado para injetável. Sua baixa solubilidade em água prejudica a sua administração enteral a partir de formas farmacêuticas sólidas⁽⁶⁻⁷⁾. Considerando-se o caráter lipofílico do Tenoxicam, este trabalho tem o objetivo de verificar o aumento de sua solubilidade em meio aquoso, através da capacidade das ciclodextrinas de formarem complexos, os quais garantem uma eficaz dissolução e biodisponibilidade do fármaco no organismo, além de comparar o perfil de dissolução do complexo quando preparado por diferentes métodos.

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa quantitativa descritiva, realizada parte na Faculdade Santo Agostinho (Teresina – PI), no Laboratório de Ciências Farmacêuticas, e parte na Universidade Federal do Piauí – UFPI - (Teresina – PI), no Núcleo de Tecnologia Farmacêutica (NTF) e no Laboratório de Materiais Avançados. O conjunto dos dados resultantes da pesquisa bibliográfica e experimental permitiu a determinação do perfil de dissolução do fármaco Tenoxicam, assim como de seus complexos com ciclodextrinas e do fator de diferença entre eles.

A obtenção e análise dos complexos foram realizadas de acordo com as seguintes etapas:

Obtenção do complexo de inclusão

O complexo F-CD foi preparado de duas formas, utilizando-se β -CD (1135 g/mol), Aldrich®, cedida pelo NTF da UFPI, e TNX (337,38 g/mol), cedido pela farmácia de manipulação Art Farma, Teresina – PI.

O método de Malaxagem foi realizado no Laboratório de Ciências Farmacêuticas da Faculdade Santo Agostinho, enquanto o de Spray Drying foi realizado no NTF. Os reagentes utilizados foram de grau analítico.

Técnica de Malaxagem

Pesou-se a razão equimolar de β -CD (3,364g) e TNX (1g) em balança analítica (Electronic Balance FA2104N, Bioprecisa®) na ausência de luz, pois trata-se de uma substância fotossensível. Adicionou-se solução hidroalcoólica 50% (v/v) à mistura para formar uma pasta, a qual foi triturada por 30 min. Em seguida secou-se em estufa (Nova Ética®) à 50°C até peso constante (24hs). Por fim, triturou-se com almofariz e pistilo.

Técnica de Spray Drying

Pesou-se razão equimolar de β -CD (3,347g) e Tenoxicam (0,995g), em balança analítica (Chyo®, modelo JK-200). Adicionou-se solução hidroalcoólica a 50% (v/v) para formar uma suspensão. Agitou-se por 30 minutos, em agitador magnético (Lucadema® -modelo 01/09). Diluiu-se com cerca de 150 mL de água destilada (50% p/v), obtendo-se uma solução hidroalcoólica a 20% (v/v). Posteriormente, procedeu-se a eliminação dos solventes, pulverizando a solução em um Mini Spray Dryer B-290, BUCHI®, sob as seguintes condições: Velocidade de fluxo da solução: 3 mL/hora; temperatura de entrada e saída: 150 °C; pressão de ar de pulverização variável: 5-6 bar, aspersão: 80%.

Perfil de dissolução

Para condução do perfil de dissolução encapsulou-se uma quantidade correspondente a 20mg de Tenoxicam e dos complexos obtidos pelas técnicas de malaxagem e Spray Drying. O perfil foi realizado em triplicata.

Cumpriu-se os requisitos da *British Pharmacopeia*® sobre os testes de dissolução. Utilizou-se o equipamento Dissolutor (Nova ética®, Modelo 299) sob agitação a 50 rpm (Quadro 1). Em cada cuba do dissolutor colocou-se 900 mL do meio de dissolução, o qual foi preparado dissolvendo-se 28,8g de fosfato de sódio monobásico e 11,45g de fosfato de potássio dibásico para 1L de água destilada. Preparou-se 6L e ajustou-se o pH para 6,8 com hidróxido de sódio 5 mol.L⁻¹.

Realizou-se a varredura da solução de tenoxicam em solução tampão, utilizando-se o espectrofotômetro (Cary, 300 Conc) na faixa de comprimento de onda de 200 a 400nm. Construiu-se, então, uma curva de calibração no comprimento de onda mais característico, através da análise dos valores de absorvância correspondentes às concentrações de 5, 10, 15, 20 e 25 µg/ml de tenoxicam em solução tampão.

Quadro 1. Especificações do Dissolutor para a determinação do perfil de dissolução

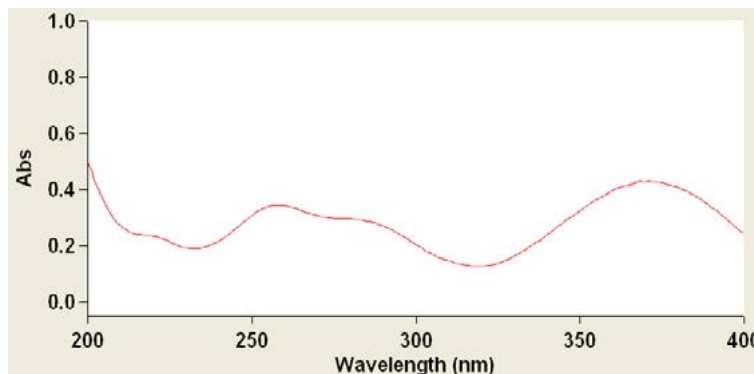
Temperatura	37±0,5 °C
Velocidade	50 rpm
Meio de dissolução	Tampão Fosfato
Volume do meio	900 mL
Aliquota amostrada	10 mL
Tempo de amostragem	5, 10, 15, 20, 30, 45 e 60 min.

Retirou-se alíquotas de 10 mL da solução diluída aos 5, 10, 15, 30, 45 e 60 minutos. Filtrou-se e mediu-se a absorvância da solução em $\lambda = 368$ nm em espectrofotômetro (Cary, 300 Conc), utilizando o tampão fosfato pH 6,8 como branco. Através dos dados obtidos, plotou-se uma curva da concentração em função do tempo.

RESULTADO E DISCUSSÃO

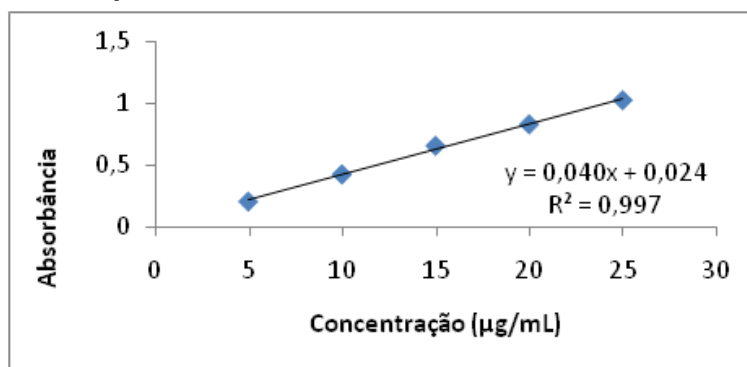
De acordo com a varredura feita em espectrofotômetro do Tenoxicam (Figura 1), verificou-se o comprimento de onda = 368 nm como o mais intenso e característico da substância. Este resultado foi similar ao reportado na Farmacopéia Britânica⁽⁸⁾, como o comprimento ideal para a análise do perfil de dissolução.

Figura 1. Varredura do Tenoxicam



A partir da varredura foi possível construir uma curva de calibração, também conhecida como curva analítica (Gráfico 1) - a qual é de suma importância pois ela é a função que descreve a resposta de um detector sobre uma faixa de concentração e é útil para prever a concentração de uma amostra desconhecida - no comprimento de onda 368 nm, que corresponde ao comprimento de onda de máxima absorção do tenoxicam na região visível(7).

Gráfico 1. Curva de calibração

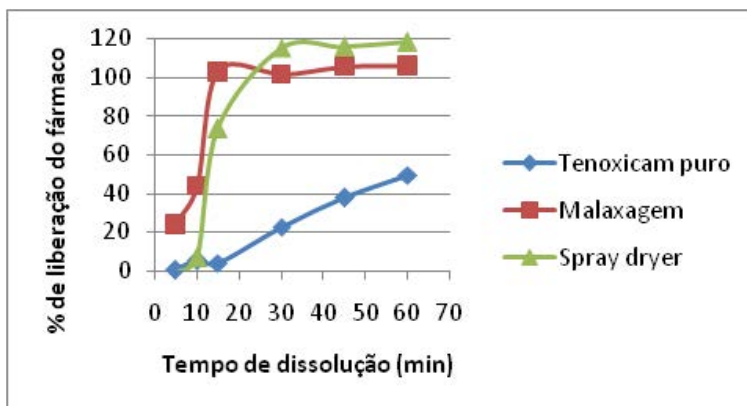


A curva analítica do fármaco, a qual correlaciona os valores de absorvância às respectivas concentrações do tenoxicam, foi traçada a fim de determinar a linearidade do método. Esta apresentou coeficiente de correlação igual a 0,9972, indicando uma relação linear positiva em relação a cada concentração analisada no intervalo de 5 – 25 µg/mL.

O gráfico 2 exibe os valores das médias das porcentagens dos Complexos de Inclusão e do fármaco puro dissolvidos em função do tempo (minutos), que permite avaliar uma diferença significativa das porcentagens dissolvidas do Tenoxicam puro

em comparação ao complexado em determinados períodos de tempo. Observa-se que a porcentagem final do fármaco puro dissolvido é cerca de 60% inferior às dos complexos.

Gráfico 2. Perfil de dissolução do Tenoxicam puro e complexado à CD



Através dos resultados é possível destacar o perfil do Tenoxicam complexado por Malaxagem, devido a sua velocidade inicial, o que possivelmente pode ser explicado pelo fato do experimento ter sido realizado apenas em triplicata. Observa-se que, nos primeiros 15 minutos, este complexo apresentou cerca de 100% de liberação do fármaco. Porém, a análise global dos dados obtidos permite afirmar que o complexo de inclusão produzido por Spray Dryer apresentou uma maior e mais eficiente liberação quando comparadas às outras amostras.

Os resultados de superior dissolução obtidos para o complexo podem ser atribuídos ao aumento da solubilidade conferida pelos processos de complexação⁽⁹⁾. Outra explicação é dada por Yazan e Sumnu⁽¹⁰⁾, que afirmam que as propriedades tensoativas das CDs reduzem a tensão interfacial entre o fármaco e o meio de dissolução, levando a uma velocidade de dissolução superior.

Estudos de Darwish e Foad⁽¹¹⁾ mostraram que as dispersões sólidas de Tenoxicam utilizam β -ciclodextrina como veículo, tendo assim um aumento na liberação da droga em comparação ao fármaco puro. Essa melhoria pode ser atribuída à maior característica hidrofílica dos sistemas, devido à presença do veículo e das propriedades tensoativas. Além disso, através da técnica do Spray Dryer tem-se um controle da uniformidade e do tamanho das partículas do produto, as quais apresentam forma esférica uniforme e uma rápida dissolução devido à grande área específica, o que explicaria a superior porcentagem dissolvida desse processo em relação às demais amostras evidenciadas neste experimento.

Dentre as vantagens da complexação, observa-se que formas farmacêuticas complexadas podem oferecer vantagens como: obtenção de níveis sanguíneos constantes, associados a um efeito terapêutico contínuo e prolongado; regime posológico com menor frequência de administrações, gerando maior adesão do paciente; proteção do fármaco de uma eventual degradação pelos componentes dos fluidos biológicos; aumento da seletividade da atividade farmacológica; maior economia⁽¹²⁾.

A comparação dos perfis obtidos no presente estudo foi também realizada através da determinação dos fatores f_1 e f_2 . A semelhança ou equivalência de dois perfis é observada quando os valores de f_1 se apresentarem entre 0 e 15 e os de f_2 , entre 50 e 100. Para f_1 , o erro é zero quando os perfis entre os medicamentos são idênticos e aumentam, proporcionalmente, com a diferença entre eles. Para f_2 o resultado é 100 quando as curvas são idênticas, conforme aumenta a diferença entre os perfis, seus valores diminuem, podendo chegar à zero⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Tabela 1. Fatores de semelhança e diferença dos CIs em relação ao tenoxicam puro

Amostra	f1 (%)	f2 (%)
Spray Dryer	72,53	9,88
Malaxagem	86,17	9,16

Observa-se, então, que os perfis em estudo são bastante diferentes (Tabela 1), evidenciando-se o fator f_1 superior a 15 e os baixos valores de f_2 . Desta maneira, os valores de f_1 e f_2 expressos na tabela 2 demonstram diferenças das formulações obtidas por Malaxagem e Spray Dryer em relação ao fármaco puro.

CONCLUSÃO

Conclui-se que o fármaco Tenoxicam apresenta melhor perfil de dissolução quando complexado à ciclodextrinas, em especial quando preparado pela técnica de Spray Dryer. Este fato pode ser explicado pela elevada capacidade de complexação das β -ciclodextrinas, a qual resulta na melhoria da dissolução e biodisponibilidade do produto final, além de uma maior estabilidade físico-química, podendo, inclusive, gerar diminuição de efeitos adversos.

Sabendo-se que, para os fármacos de classe biofarmacêutica II, a solubilidade é o fator limitante da absorção, pôde-se, através de dados e estudos in vitro, confirmar a importância do incremento do fármaco Tenoxicam com complexos de inclusão de beta-ciclodextrinas.

Conclui-se, também, que o método utilizado na preparação do complexo e suas variações exercem grande influência sobre o produto final. Dessa forma, faz-se necessário uma avaliação dos solventes, do processo de secagem, assim como a determinação dos parâmetros ideais de operação para cada formulação. Além do que, a aplicação de diferentes métodos na comparação dos perfis de dissolução pode fornecer informações mais precisas sobre o comportamento de dissolução dos produtos em análise e facilitar o desenvolvimento ou otimização de formulações.

REFERÊNCIAS

1. Fraceto LF, Gonçalves MM, Moraes CM, Araújo DR, Zanella L, Paula E, et al. Caracterização do complexo de inclusão ropivacaína: β -ciclodextrina. Química Nova. 2007;30(5):1203-1207.
2. Szejtli J. Cyclodextrin in drug formulations: Part I. Pharm. Technol. Int. 1991;3:15-22.
3. Venturini CG, Nicolini J, Machado C, Machado VG. Propriedades e aplicações recentes das ciclodextrinas. Química Nova. 2008;31(2):360-368.
4. Chorilli M, Souza AA, Corrêa F, Salgado HRN. Estudo de perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada. 2010;31(1):69-73.
5. Serra CHR; Storpirtis S. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%). Rev Bras Cienc Farm. 2007;43(1):79-88.
6. Cardoso SG, Rolim CMB, Escarrone AL, Viana SLC, Cavalett C, Carvalho DO, et al. Determinação Quantitativa de Tenoxicam em Comprimidos por Espectrofotometria no Ultravioleta. Acta Farmaceutica Bonaerense. 2006;25(2):262-266.

7. Rêis RB. Incremento de solubilidade ao fármaco tenoxicam por complexos de inclusão com beta-ciclodextrina e caracterização físico-química dos complexos obtidos. [dissertation]. Teresina: Bacharelado em Farmácia/UFPI; 2013. 59 p.
8. British Pharmacopoeia 2009. Pharmacopoeia Commission British, London.
9. Rama, ACR, Veiga F, Figueiredo IV, Sousa A, Caramona M. Complexos de inclusão de indometacina com hidroxipropil-b-ciclodextrina. Estudos de dissolução e coeficiente de partição. Rev Bras Cienc Farm. 2006;42(1):59-68.
10. Yazan Y., Sumnu M. Improvement in the dissolution properties of theophylline with b-cyclodextrin. S.T.P. Pharma Sci. 1994;4(2):128-132.
11. Darwish MK, Foad MM. Enhancement of the dissolution profile of Tenoxicam by a solid. Drug Discov Ther. 2009;3(1):27-36
12. Veiga F, Pecorelli C, Ribeiro L. As ciclodextrinas em tecnologia farmacêutica. 1st ed. Coimbra: Minerva Coimbra; 2006.
13. Moore JW, Flanner HH. Mathematical comparison of curves with an emphasis on dissolution profiles. Pharm Tech. 1996;20(6):64-74.
14. Costa P, Lobo JMS. Modeling and comparacion of dissolution profiles. Eur J Pharm Sci. 2001;13(2):123–133.
15. Yuksel N, Kanik AE, Baykara T. Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and independent methods. Int J Pharm. 2000; 209(1-2):57-67.