



Influência na Solubilidade e Estabilidade Térmica da Amoxicilina na Presença de Hidróxidos Lamelares

Kárita K.S. Silva (PG)*, Jéssica L. Cornélio (IC), Isabelle N. de Oliveira (PG), Cleiber C. Moraes (PG), Célio P. Souza (PG) e Renato Rosseto (PQ).

*karitakarulina@gmail.com

BR 153, Km 98, Campus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Estadual de Goiás, CEP: 75132-903, Anápolis/GO.

Resumo: A amoxicilina (AMOX) é um antibiótico amplamente utilizado no tratamento de diversas doenças infecciosas, porém sua baixa solubilidade em doses maiores limita a sua utilização. A busca por sistemas que melhorem a solubilidade e que aumentem a termoestabilidade desses medicamentos é objeto de estudo na área farmacêutica, destacando-se os hidróxidos duplos lamelares (HDL). Os HDL são nanopartículas carreadoras que são promissoras no carregamento de fármacos e possuem como vantagem uma menor administração de princípios ativos e aumento da sua solubilidade. O presente estudo visou a preparação de HDL e dispersões com AMOX, HDL Mg/Al-AMOX e HDL Mg/Fe-AMOX. Foram testadas a solubilidade dos híbridos em comparação com o fármaco puro em tampão fosfato (pH 7,4), monitoradas por espectroscopia no UV-vis. Também foi avaliada a termoestabilidade dos compostos por termogravimetria e realizadas caracterizações, como microscopia eletrônica de varredura. Observou-se que nos dois híbridos houve aumento na solubilidade da AMOX, uma ordem de grandeza para o HDL Mg/Fe-AMOX em relação a droga pura. Além disso, as dispersões melhoraram a estabilidade térmica da AMOX em torno de 40 a 50°C devido a proteção do HDL.

Palavras-chave: Dispersões sólidas. Dessorção. Nanopartículas.

Introdução

Grande parte dos fármacos comercializados possuem baixa solubilidade em água, o que está associado com a diminuição da eficácia do medicamento, pois sua liberação é crucial e limitante para a biodisponibilidade. Portanto, um dos grandes desafios da indústria farmacêutica estão relacionados à busca por estratégias que melhorem a solubilidade de princípios ativos (VASCONCELOS, SARMENTO, COSTA, 2007).



Nesse contexto, os hidróxidos duplos lamelares (HDL), também conhecidos como argilas aniônicas, são materiais nanoestruturados constituídos por lamelas compostas por cargas positivas de metais di- e trivalentes, exibindo espaçamentos lamelares intercalados com moléculas de água e ânions de diferentes cargas, funções e massas molares sendo promissores para o carreamento de fármacos (CUNHA et al., 2010). Várias drogas já foram testadas em formulações com HDL, visando à liberação e a diminuição da administração do princípio ativo em relação às formulações convencionais, como por exemplo, antibióticos (SOORI et al., 2016).

A amoxicilina (AMOX) é um antibiótico β -lactâmico pertencente à classe das penicilinas semissintéticas (aminopenicilinas) que foi introduzido em 1970. Ela é empregada no tratamento de infecções do trato respiratório, como otite média, bronquite e sinusite bacteriana, sendo também utilizada em tratamentos de infecções do trato urinário (FERNANDES; AMADOR; PRUDÊNCIO, 2013). A AMOX é classificada como sendo um fármaco levemente solúvel em água. Em doses acima de 850 mg sua solubilidade é limitada, o que compromete sua absorção. Portanto a sua fração absorvida e a biodisponibilidade são dose-dependentes (THAMBAVITA et al., 2017).

Devido essas limitações, estudos sobre sistemas capazes de aumentar a solubilidade de princípios ativos tem crescido constantemente nas últimas décadas, com o objetivo de diminuir as doses administradas de medicamentos.

Material e Métodos

Os hidróxidos duplos lamelares (HDL Mg/Al e HDL Mg/Fe) foram sintetizados pelo método de coprecipitação de acordo com a literatura com modificações (KHAN et al., 2009; ROSSETO et al., 2006 e referências citadas). Após, foram preparadas dispersões de amoxicilina (AMOX) com os HDL previamente sintetizados, através da evaporação de solvente. Foram utilizados 0,50 g do HDL e 0,25 g de AMOX na presença de 30 mL de diclorometano que foi deixado em banho ultrassônico por 1h, posteriormente o solvente foi eliminado em rotaevaporador por 10 minutos e o sólido foi colocado em dessecador para a secagem.



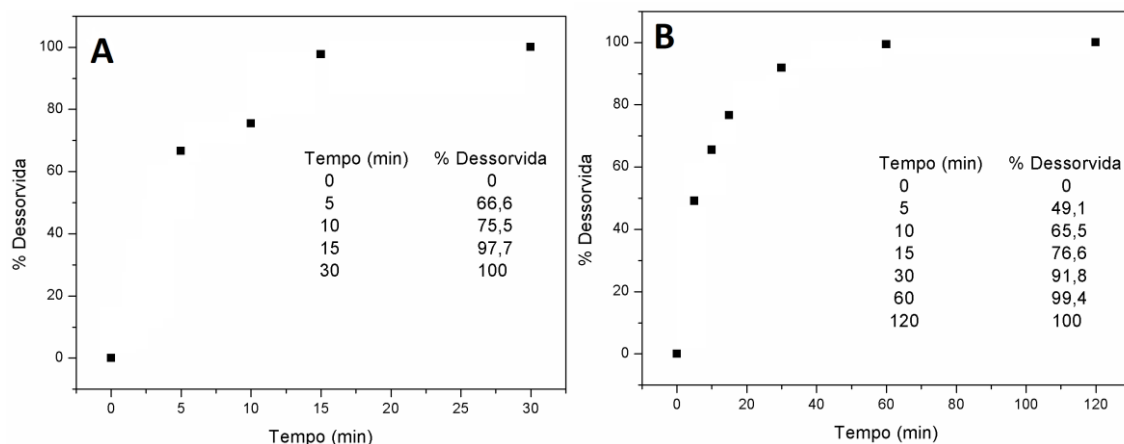
Para o estudo de solubilidade da AMOX, inicialmente utilizou-se apenas o antibiótico puro. Foram solubilizadas 20 mg de AMOX em 100 mL de tampão fosfato (pH = 7,4) em banho ultrassônico, posteriormente retirou-se uma alíquota de 2 mL para realizar a leitura em espectrofotômetro UV-vis. A solubilidade da AMOX nas dispersões sólidas foram testadas a partir de 10 mg do composto híbrido em 50 mL de tampão fosfato, sob agitação constante. Alíquotas de 2 mL foram retiradas em intervalos de tempo pré-estabelecidos e centrifugadas, após foram monitoradas por espectroscopia eletrônica molecular na região do UV-vis (200-800 nm).

A análise termogravimétrica (TGA) foi realizada para avaliar a termoestabilidade da AMOX, HDL Mg/Al-AMOX e HDL Mg/Fe-AMOX. As amostras também foram caracterizadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV).

Resultados e Discussão

Para avaliar a solubilidade da AMOX pura, HDL Mg/Al-AMOX e HDL Mg/Fe-AMOX em tampão fosfato (pH 7,4), realizou-se cinéticas de dessorção no espectrofotômetro UV-vis no comprimento de onda de 274 nm. Foi obtida uma concentração máxima de $0,15 \text{ mg mL}^{-1}$ de AMOX pura no meio tamponado. Para o HDL Mg/Al-AMOX, obteve-se o máximo de concentração de $0,15 \text{ mg mL}^{-1}$, logo nos primeiros 15 minutos de teste, considerando que no híbrido há uma menor quantidade de AMOX (cerca de 3 vezes menos). Quase toda AMOX (97,7%) foi dessorvida para o meio após 15 minutos de cinética (Figura 1A). O HDL Mg/Fe-AMOX apresentou solubilidade e tempo de dessorção superior em relação a AMOX pura e o HDL Mg/Al-AMOX, sendo observada concentração máxima de $0,66 \text{ mg mL}^{-1}$ após 1 h de cinética (Figura 1B), aumentando em 12 vezes a solubilidade do fármaco.

Figura 1 – Perfil de dessorção do HDL Mg/Al-AMOX (A) e HDL Mg/Fe-AMOX (B).



A termoestabilidade da AMOX e dos híbridos foram avaliadas por análise termogravimétrica (TGA). Foi observado que para o HDL Mg/Fe-AMOX houve um aumento de aproximadamente 50 °C na temperatura de decomposição em relação ao fármaco puro, o que é ocasionado pela proteção do HDL ao antibiótico. Para o HDL Mg/Al-AMOX houve um aumento de cerca de 10 °C para a decomposição do antibiótico, ocasionado pela menor interação do HDL Mg/Al em relação ao HDL Mg/Fe com a AMOX.

As micrografias do MEV dos HDL identificaram a presença de sólidos em formato de blocos com morfologia regular. Para os HDL-AMOX, o perfil morfológico apresentou-se distinto do inicial, sugerindo a presença de aglomerados na superfície do sólido.

Considerações Finais

Os resultados obtidos são promissores no campo farmacêutico, uma vez que as dispersões preparadas permitem a administração de doses menores de AMOX e apresentam capacidade potencial de prolongar a vida útil do fármaco.

Agradecimentos

À Universidade Estadual de Goiás pelo Programa de Bolsa de Incentivo à Pesquisa e Produção Científica (PROBIP/UEG), CAPES e FAPEG.



Referências

CUNHA, V. R. R.; FERREIRA, A. M. C.; CONSTANTINO, V. R. L. Hidróxidos duplos lamelares: nanopartículas inorgânicas para armazenamento e liberação de espécies de interesse biológico e terapêutico. **Química Nova** 2010, 33, 159-171.

FERNANDES, R.; AMADOR, P.; PRUDÊNCIO, C. β -Lactams: Chemical structure, mode of action and mechanisms of resistance. **Reviews in Medical Microbiology**, 2013, 24, 7–17.

KHAN, A.; RAGAVAN, A.; FONG, B.; MARKLAND, C.; O'BRIEN, M.; DUNBAR, T. G.; WILLIAMS, G. R.; O'HARE, D. Recent developments in the use of layered double hydroxides as host materials for the storage and triggered release of functional anions. **Industrial and Engineering Chemistry Research** 2009, 48 (5), 10196–10205.

ROSSETO, R.; SANTOS, A. C. M. A.; GALEMBECK, F. Hydrous non-crystalline phosphates: Structure, function and a new white pigment. **Journal of the Brazilian Chemical Society** 2006, 17, 1465-1472.

SOORI, M.M.; GHAHRAMANI, E.; KAZEMIAN, H.; AL-MUSAWI, T.J.; ZARRABI, M. Intercalation of tetracycline in nano sheet layered double hydroxide: An insight into UV/VIS spectra analysis. **Journal of Taiwan Institute of Chemical Engineers** 2016, 63, 271-285.

THAMBAVITA, D.; GALAPPATTHY, P.; MANNAPPERUMA, U.; JAYAKODY, L.; CRISTOFOLETTI, R.; ABRAHAMSSON, B.; GROOT, D.W.; LANGGUTH, P.; MEHTA, M.; PARR, A.; POLLI, J.E.; SHAH, V.P.; DRESSMAN, J. Biowaiver Monograph for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Amoxicillin Trihydrate. **Journal of Pharmaceutical Sciences** 2017, 106, 2930-2945.



V Congresso de Ensino,
Pesquisa e Extensão da UEG



VASCONCELOS, T.; SARMENTO, B.; COSTA, P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. **Drug Discovery Today** 2007, 12, 1068-1075.

REALIZAÇÃO

PRG
Pró-Reitoria de
Graduação

PRP
Pró-Reitoria de
Pesquisa e
Pós-Graduação

PRE
Pró-Reitoria de
Extensão, Cultura e
Assuntos Estudantis



Universidade
Estadual de Goiás