

ESTUDO DA DISSOLUÇÃO E ESTABILIDADE DE FLAVONOIDES CÍTRICOS: AVALIAÇÃO PARA O DESENVOLVIMENTO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS PARA USO ORAL

Fabiane Carvalho Ballotin¹; Tânia Toledo de Oliveira²; Ricardo Antonio Zatti³; Camilo Amaro⁴, Vanessa Jóia de Mello⁵; Tanus Jorge Nagem⁶

Resumo: *A administração de medicamentos na forma oral é complexa e envolve diversos fatores como a manipulação do fármaco, a dissolução desse e a estabilidade no sistema gastrointestinal. Este trabalho teve como objetivo avaliar a dissolução e estabilidade dos flavonoides naringina e naringenina no fluido gástrico intestinal e fluido gástrico simulado. Os estudos demonstraram que os flavonoides são estáveis em meio gastrointestinal e apresentaram maiores taxas de solubilidade aquosa, o que indica que a administração por via oral é favorecida.*

Palavras-chave: *naringina; naringenina; flavonóides.*

¹Estudante do Curso de Química - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG; e-mail: fabiane.ballotin@ufv.br; ²Professor do Curso de Bioquímica - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG; e-mail: ttoledo@ufv.br; ³Coordenador do Curso de Farmácia - UNIVIÇOSA, Viçosa, MG; e-mail: rzatti@yahoo.com.br; ⁴Professor do Curso de Farmácia - UNIVIÇOSA, Viçosa, MG; e-mail: camiloamaro@yahoo.com.br ⁵ Professor do Curso de Farmácia - UNIPAC, UBA, MG; e-mail: vanessajoiapfarmacia@gmail.com; ⁶ Professor do Curso de Farmácia - Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, MG; e-mail: ttoledo@ufv.br

Introdução

A via oral embora seja a mais utilizada na administração de medicamentos nem sempre é a mais adequada à administração de fármacos, já que substâncias pouco solúveis ou incluídas em formas farmacêuticas mal elaboradas podem não ser completamente absorvidas. A administração oral envolve grande complexidade na interpretação de três elementos-chave: o fármaco, a forma farmacêutica e o sistema gastrointestinal (UNITED...).

Alguns fármacos são rapidamente absorvidos no estômago ou intestino delgado, outros possuem baixa permeabilidade ou ainda não são estáveis em pH gástrico ou intestinal. Os flavonoides, polifenóis amplamente encontrados em frutas e vegetais, possuem diversas atividades farmacológicas, entre essas a ação hipolipemiante (BHATTARAL, 2007).

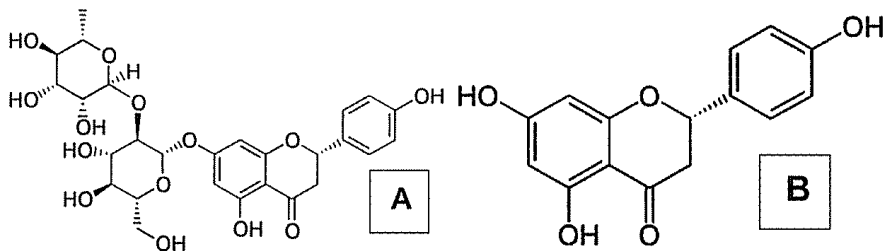


Figura 1: Estrutura química dos flavonóides naringina (A) e naringenina (B).

Grande atenção tem sido dada a flavonoides isolados, especialmente os provenientes de *Citrus* sp. A naringenina (NG) e a naringina (NA) são flavonoides presentes em muitas frutas cítricas e medicamentos tradicionais chineses (HAVSTEEN, 2002).

Este trabalho teve como objetivos determinar o perfil de

dissolução dos flavonoides NG e NA (Figura 1) e avaliar a estabilidade desses nos fluidos gástrico (FGS) e intestinal (FIS) simulados.

Materiais e Métodos

Foram utilizados naringina e naringenina com teor de pureza de 90% e 95%, respectivamente. O meio de dissolução foi a água desgasificada cujo volume foi de 900 ml. A amostra foi colocada em uma cesta de agitação de 100rpm, a temperatura do meio foi de 37°C e foram coletadas amostras da dissolução em intervalos de tempo específicos.

Na avaliação da estabilidade gastrintestinal foi adicionado 40g do flavonóide em 10 ml do meio (NaCl + pepsina + HCl + H₂O) a seguir, foi retirada uma alíquota de 1ml e transferida para uma mistura de 49 ml de etanol com água e a amostra foi quantificada por CLAE.

Na estabilidade do fluido intestinal foi adicionado 40g do flavonóide em 10 ml do meio (Fosfato de Potássio monobásico + NaOH + H₂O) a seguir, foi retirada uma alíquota de 1ml e transferida para uma mistura de 49 ml de etanol com água e a amostra foi quantificada por CLAE.

Resultados e Discussão

Os resultados referentes ao teste de dissolução demonstraram que, ao contrário da NA ($37,60 \pm 0,94\%$), a NG apresentou taxa de dissolução baixa ($95,26 \pm 3,59\%$) para o desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação convencional de uso oral. Para essas Formulações, em função das condições fisiológicas do trato gastrintestinal, espera-se que ocorra dissolução de no mínimo 70% do fármaco em até 45 minutos.

Os resultados obtidos na avaliação da estabilidade demonstraram que os flavonóides são estáveis em meio gástrico e

intestinal. Após 120 minutos de exposição ao FGS houve redução na concentração dos fármacos de aproximadamente 6,83% e de 6,26%, após 240 minutos de contato com a FIS. Além disso, não se detectou a presença de naringenina nas amostras de naringina, em nenhuma das quantificações realizadas.

A NA é metabolizada no trato gastrointestinal, por ação de enterobactérias formando NG. Esperava-se que as enzimas presentes nos fluidos gastrointestinais também exercessem alguma atividade sobre o seu metabolismo. Entretanto, neste trabalho foi possível perceber que a hidrólise da NA ocorre, restritamente, devido à presença de enzimas bacterianas.

Conclusões

Foi possível concluir que o perfil de dissolução dos fármacos NA e NG apresentam maiores taxas de solubilidade aquosa e maior percentagem de cedência, o que indica que a administração por via oral é favorecida. Na avaliação da estabilidade, pode-se concluir que as variações no pH e na composição das enzimas presentes no estômago e intestino não alteram a estabilidade dos fármacos. De acordo com resultados encontrados, a NG, se veiculada em formas farmacêuticas sólidas, apresentará baixa biodisponibilidade.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Rede Toxifar, ao CNPq, à FAPEMIG, à UFOP, à UFV e à UNIVICOSA.

Referências

- 1 UNITED States Pharmacopeia: USP 27: The National Formulary: NF 22. Rockville: United States.
- 2 BHATTARAI, S.; TRAN, V.H.; DUKE, C.C. Stability of [6]-gingerol and [6]-shogaol in simulated gastric and in-

- testinal fluids. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 45: 648-653, 2007.
- 3HAVSTEEN, B.H. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol. Therap.* 96: 67-202, 2002.