

## CO-PRECIPITADO DE POLIVINILPIRROLIDONA E ANTIINFLAMATÓRIO.

Sizue Ota Rogero, Seico Hanada, Liu Tien Hsiang, Jayme Antonio Aboin Sertié, Olga Zazuco Higa  
Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN-CNEN/SP e USP/ICB - Farmacologia  
Travessa R no.400 - Cidade Universitária, CEP 05508-900, Cx. Postal 11049 (Pinheiros)  
São Paulo - SP, Brasil

### RESUMO

A polivinilpirrolidona (PVP) foi obtida através de técnicas nucleares para a incorporação de nimesulida, antiinflamatório não-esteróide. Amostras com 20 e 30% do monômero 1-vinil-2-pirrolidinona em água foram irradiadas em fonte de  $^{60}\text{Co}$  a uma taxa de dose de 0,998 kGy/h. O tempo de irradiação variou de 2 e 5 horas. Os polímeros obtidos foram caracterizados quanto a solubilidade e a incorporação em veículos para diferentes formulações farmacêuticas. Para a obtenção do co-precipitado PVP-nimesulida na proporção de 9:1, foi selecionado o polímero hidrossolúvel de PM médio  $8,7 \times 10^5$  obtido pela irradiação do monômero a 20% na dose de 1,99 kGy. Esse co-precipitado foi submetido a testes de dissolução em condições fisiológicas à semelhança da nimesulida, verificando-se uma interferência do polímero na dissolução do fármaco.

Descritores: polivinilpirrolidona, radiopolimerização e co-precipitado PVP-nimesulida.

### ABSTRACT

The polyvinylpyrrolidone (PVP) was obtained by nuclear technique for the incorporation of nimesulide, a non-steroidal antiinflammatory drug. Samples with 20 and 30 % of 1-vinyl-2-pyrrolidinone monomer in water were irradiated in a  $^{60}\text{Co}$  source at a dose rate of 0.998 kGy/h. The total irradiation time was 2 and 5 hours. The obtained polymers were screened in relation to the solubility and incorporation in different vehicles for pharmaceutical formulation. The selected hydrossoluble polymer of PM  $8.7 \times 10^5$  obtained with the irradiation of 20% monomer at the dose of 1.99 kGy, was used for the preparation of coprecipitate with nimesulide at the ratio of 9:1. The coprecipitate was assayed for water dissolution test in physiological conditions in similarity to nimesulide. At this conditions the polymer showed an interference in the nimesulide dissolution rate.

Keys words: Polyvinylpyrrolidone, radiopolymerization and coprecipitate PVP-nimesulide.

### INTRODUÇÃO

Na obtenção de materiais orgânicos por polimerização, a radiação ionizante tem a capacidade única de iniciar reações por radicais livres e reações iônicas sem a necessidade de catalizadores ou de calor<sup>(1)</sup>.

A polivinilpirrolidona (PVP) é um polímero biocompatível com características ímpares sob o ponto de vista farmacológico, pois a sua incorporação em fármacos pouco solúveis, resulta na alteração da solubilidade, dispersão aquosa e duração de efeito terapêutico<sup>(2)</sup>.

O objetivo do presente trabalho foi obter a polivinilpirrolidona pela polimerização induzida por radiação gama a partir de 1-vinil-2-pirrolidinona, para a preparação do co-precipitado com a nimesulida, antiinflamatório não-esteróide.

### MATERIAIS E MÉTODOS

#### Obtenção e caracterização dos polímeros

IPEN / CNEN - SP

CA  
ntifica

COLEÇÃO PTC

DEVOLVER AO BALCÃO DE EMPRÉSTIMO

Diferentes concentrações do monômero 1-vinil-2-pirrolidinona (Aldrich Chemical Co, Inc.) em água foram colocadas em ampolas de vidro borossilicato. As ampolas foram submetidas a degaseificação numa linha de alto vácuo por ciclos de congelamento e degelo. Após este processo, as ampolas foram irradiadas usando raios gama de uma fonte de  $^{60}\text{Co}$  a uma taxa de dose de 0,998 kGy/h por 2 e 5 horas a temperatura ambiente.

A purificação dos polímeros de PVP foi efetuada por precipitação e dissolução em acetona e água. O PVP foi seco em dessecador sob vácuo a temperatura ambiente. Determinou-se o P.M. médio do polímero hidrossolúvel selecionado através do método viscosimétrico<sup>(3)</sup>, utilizando-se o viscosímetro de Ubbelohde modificado, água como solvente, temperatura de 20°C.

A solubilidade dos polímeros foi testada em água e solventes orgânicos diversos<sup>(2)</sup>.

Verificou-se a incorporação dos polímeros em veículos usualmente empregados em formulações farmacêuticas para uso tópico, tais como: *cold cream*

IPEN-DOC- 4647

(CC), vaselina (VA), gliceroestearato de amônio (GE) e suas misturas em diferentes proporções<sup>(4)</sup>.

### Obtenção do co-precipitado

Selecionado o polímero hidrossolúvel preparou-se o co-precipitado com a nimesulida (Sigma Chemical Co) na proporção de 9:1, solubilizando-se os componentes em clorofórmio. O co-precipitado PVP-nimesulida foi obtido pela evaporação do clorofórmio à vácuo<sup>(5)</sup>.

A taxa de dissolução da nimesulida no co-precipitado foi determinada e comparada com a do fármaco puro. Em 250ml do tampão fosfato salina, pH 7,4, com 15 µl de Tween 20, foi adicionado 20 mg de nimesulida pura ou 200 mg do co-precipitado<sup>(6)</sup>. As curvas de dissolução foram obtidas espectrofotometricamente a 297 nm, em sistema de fluxo contínuo e agitação constante a 37°C.

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

As condições de irradiação estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Condições de irradiação de 1-vinil-2-pirrolidona para a obtenção do polímero PVP.

PVP	% monômero	% Ac. Acrílico	tempo de Irradiação (h)	Dose (kGy)
1	20	-	2	1,99
2	30	-	2	1,99
3	20	-	5	4,99
4	10	10	5	4,99

Dentre os polímeros obtidos por irradiação descritos na Tabela 1, verificou-se que o polímero PVP-1 foi solúvel em água e clorofórmio, mostrando-se insolúvel nos demais solventes orgânicos apresentados na Tabela 2. Os demais polímeros apresentaram características de hidrogéis, ou seja, insolubilidade em água.

Tabela 2. Solubilidade do PVP-1.

Solúvel em	Insolúvel em
Água	Acetado de etila
Clorofórmio	Acetona
	Ciclo-hexano
	Eter etílico
	Tetracloroeto de
	carbono
	Tolueno
	Xileno

Os polímeros obtidos não mostraram incorporação imediata nos veículos testados. Após 72 horas, o polímero PVP-1 mostrou uma incorporação

satisfatória, prestando-se, conseqüentemente, para utilização por via tópica (Tabela 3).

Tabela 3. Incorporação do polímero PVP-1, visando seu uso tópico

Veículos	Incorporação	
	Imediata	Após 72 horas
CC	-	-
GE	-	+
VA	-	-
GE/VA	-	+

O peso molecular médio do polímero PVP-1 determinado pelo método viscosimétrico foi de  $8,7 \times 10^5$ . A sua hidrossolubilidade confirma relatos da literatura que mostram a solubilidade em água da polivinilpirrolidona com PM inferior a  $10^6$ <sup>(2)</sup>.

Com relação à interferência do polímero na dissolução de fármacos pouco solúveis, detectada através do co-precipitado, verificou-se que o PVP-1 leva a um retardamento na dissolução da nimesulida (Figura 1). Esse resultado evidencia uma alteração diferente da observada com polímeros de PVP de PM mais baixos, que ocasionam incremento na hidrossolubilidade de reserpina, digitoxina e outros fármacos<sup>(5,6,7,8)</sup>.

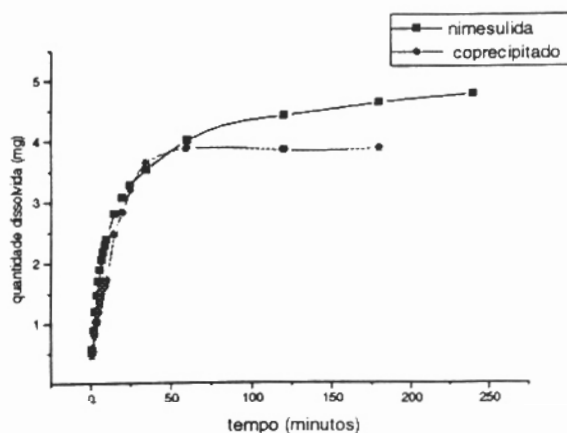


Figura 1 : Dissolução da nimesulida e do co-precipitado PVP-nimesulida em tampão fosfato salina pH 7,4 a 37°C.

### AGRADECIMENTOS

Ao CNPq pelo apoio financeiro.

### REFERÊNCIAS

- (1) SAUNDERS, C.B.; DICSON, L.W.; SINGH, A. - Gamma and electron beam curing of polymers and composites. Canada, Atomic Energy of Canada Limited, 1987, p.1-6.

- (2) BARABAS, E.S. - Vinyl alkyl ether polymers. In: Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, 2nd ed., John Wiley & Sons, USA, 1989.
- (3) MANO, E.B. - Introdução a Polímeros 2ª Edição. São Paulo. EDGARD BLÜCHER LTDA, 1985, pp. 111.
- (4) FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4ª Edição. Atheneu Editora São Paulo Ltda, São Paulo, 1988.
- (5) STUPAK, E.I. & BATES, T.R. - Enhanced absorption and dissolution of reserpine from reserpine-polyvinylpyrrolidone coprecipitates. J. Pharm. Sci. 61(3):400-403, 1972.
- (6) STUPAK, E.I. & BATES, T.R.- Enhanced absorption of digitoxin from orally administered digitoxin-polyvinylpyrrolidone coprecipitates. J. Pharm. Sci. 62(11):1806-1809, 1973.
- (7) DEXTER, M.B.; SQUIBB, E.R. - An investigation into the co-precipitation of nystatin with polyvinylpyrrolidone (PVP). J. Pharm. Pharmac. 26(Suppl.):58, 1974.
- (8) COLLET, J.H. & KESTEVEN, G. - Some effects of polyvinylpyrrolidone on the solubility and dissolution rate of allopurinol. J. Pharm. Pharmac. 26(Suppl.):84-85, 1974.