

(Meth)acrylic Microparticles Containing Piperine: Development and Validation of an RP-UHPLC-DAD Method for Assessing the Drug-loading Efficiency and the *In vitro* Drug Release

Patrícia B. BISCAIA¹, Amanda L. MARTINEZ¹, Dionízia X. SCOMPARIN²,
Jessica M. NADAL¹, Maiara M. CORDEIRO², Isabela F. B. BISCAIA³, Jane MANFRON^{1,2,4},
Vijayasankar RAMAN⁴ & Paulo V. FARAGO^{1,2,4}*

¹ Postgraduate Program of Pharmaceutical Sciences, Department of Pharmaceutical Sciences, State University of Ponta Grossa, Avenida Carlos Cavalcanti, 4748, 84030-900, Ponta Grossa-PR, Brazil;

² Postgraduate Program of Health Sciences, Department of General Biology, State University of Ponta Grossa, Avenida Carlos Cavalcanti, 4748, 84030-900, Ponta Grossa-PR, Brazil;

³ Postgraduate Program of Pharmaceutical Sciences, Department of Pharmacy, State University of the Central West, Rua Simeão Camargo Varela de Sá, 03, 85040-080, Guarapuava-PR, Brazil;

⁴ National Center for Natural Products Research, University of Mississippi, Thad Cochran Research Center, 38655, Oxford-MS, USA.

SUMMARY. Piperine (PIP) is an alkaloid found in pepper species that has been widely used due to its antioxidant, cytoprotective, and potential pharmacological effects in obesity. However, novel drug delivery system containing PIP requires the validation of an appropriate analytical method for its quality control during the research and development process in the pharmaceutical industry. In this context, this paper was firstly devoted to preparing PIP-loaded Eudragit S100 and Eudragit RS30D microparticles by the spray drying method. A reversed phase ultra-high performance liquid chromatography coupled to diode array detection (RP-UHPLC-DAD) method was then developed and validated as per International Council for Harmonization guidelines for quantifying the drug loaded and released from dissolution experiments. The analytical method demonstrated to be specific, linear ($r = 0.9999$), precise, accurate, and robust in a range of 0.5 to 50.0 $\mu\text{g/mL}$. The drug encapsulation efficiency varied between 66.36 and 90.15%. Pure PIP presented an immediate release profile, while Eudragit microparticles provided extended and delayed drug release profiles. The RP-UHPLC-DAD method was successfully developed and validated for performing the quality control of Eudragit S100 and Eudragit RS30D microparticles containing PIP during the drug quantification and drug dissolution stages.

RESUMEN. La piperina (PIP) es un alcaloide que se encuentra en las especies de pimienta que se ha utilizado ampliamente debido a sus efectos antioxidantes, citoprotectores y farmacológicos potenciales en la obesidad. Sin embargo, el nuevo sistema de administración de fármacos que contiene PIP requiere la validación de un método analítico apropiado para su control de calidad durante el proceso de investigación y desarrollo en la industria farmacéutica. En este contexto, este documento se dedicó en primer lugar a la preparación de micropartículas Eudragit S100 y Eudragit RS30D cargadas con PIP mediante el método de secado por aspersión. A continuación, se desarrolló y validó un método de cromatografía líquida de ultra alto rendimiento de fase reversa acoplada a detección de matriz de diodos (RP-UHPLC-DAD) según las directrices del Consejo Internacional de Armonización para cuantificar el fármaco cargado y liberado de los experimentos de disolución. El método analítico demostró ser específico, lineal ($r = 0,9999$), preciso, exacto y robusto en un rango de 0,5 a 50,0 $\mu\text{g/mL}$. La eficiencia de encapsulación del fármaco varió entre 66,36 y 90,15%. Pure PIP presentó un perfil de liberación inmediata, mientras que las micropartículas de Eudragit proporcionaron perfiles de liberación de fármacos prolongados y retardados. El método RP-UHPLC-DAD se desarrolló y validó con éxito para realizar el control de calidad de las micropartículas Eudragit S100 y Eudragit RS30D que contienen PIP durante las etapas de cuantificación y disolución del fármaco.

KEY WORDS: drug dissolution, methacrylic ester copolymer, method validation, piperine, ultra-high performance liquid chromatography

* Author to whom correspondence should be addressed. Email: pvfarago@gmail.com