DESENVOLVIMENTO DE NANOCOMPÓSITOS DE HALOISITA E BLENDAS DE ETILCELULOSE E HPMC PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE NAPROXENO

Júlia Borges de Macedo (PIBIC/FA), Priscileila Colerato Ferrari (Orientador), e-mail: priscileila@hotmail.com.

Universidade Estadual de Ponta Grossa / Departamento de Ciências Farmacêuticas.

Farmácia; Farmacotecnia.

Palavras-chave: Nanotubos de haloisita, liberação prolongada de fármacos, Osteoartrite.

Resumo

Os nanotubos de haloisita são aluminosilicatos que carreiam moléculas por interação iônica, com potencial uso como sistema de liberação controlada. Este trabalho buscou desenvolver um sistema inovador de liberação de naproxeno, carreado em nanocompósitos e blendas de etilcelulose e HPMC por Spray Drier. Complexos e formulações de micropartículas, variando a proporção dos polímeros e modificação química, foram desenvolvidos e caracterizados. As micropartículas apresentaram formato achatado e irregular, característico de partículas obtidas por Spray Drier. O maior potencial zeta, e eficiência de incorporação e de encapsulação do fármaco foi obtido do complexo modificado quimicamente, indicando a importância desta etapa no desenvolvimento. As análises de FTIR e DRX indicaram a complexação do fármaco com a haloisita e incorporação nas micropartículas. O estudo de dissolução in vitro mostrou que a complexação com a haloisita prolongou a dissolução em 4 vezes (50 horas), e com as micropartículas o prolongamento da liberação foi de até 5 vezes (60 horas). Dessa forma, os sistemas obtidos são promissores para uso em doenças crônicas, com redução de doses administradas.

Introdução

A aplicação de materiais que promovam a liberação controlada é desejável, a fim de aumentar a segurança, a eficácia e a adesão ao tratamento, além de reduzir os efeitos adversos e agregar valor comercial (FERRARI, 2008). Os nanotubos de haloisita (HNT) são aluminosilicatos com carga positiva (pH ≤ 8,5) no lúmen que promove o carregamento de moléculas negativas, sendo ideais para modificar a liberação de fármacos. (FERRARI; ARAUJO; PIANARO, 2017).

A mistura de polímeros hidrofílicos e insolúveis é uma ferramenta interessante para promover um maior prolongamento da liberação (NOHEMANN; ALMEIDA; FERRARI, 2017), e, por isso, nanocompósitos de etilcelulose (EC) e hidroxipropilmetil celulose (HPMC) com HNT poderiam ser utilizados.

O fármaco modelo escolhido para a produção deste sistema foi o naproxeno (NP), por apresentar carga negativa (pH > 4,19) capaz de interagir com o interior catiônico do HNT. O NP é indicado para o tratamento de osteoartrites e artrite reumatoide, que necessitam de várias administrações da medicação convencional. Um sistema de liberação controlada eficiente poderia aumentar a adesão dos pacientes, reduzindo o número de doses e os efeitos adversos (HARSOLIYA *et al*., 2012).

Considerando os pontos relatados, este trabalho buscou desenvolver um sistema inovador de liberação de NP, carreados em nanocompósitos de HNT e blenda

ISSN 1676-0093

polimérica de EC:HPMC por Spray Drier, técnica utilizada em nanoencapsulação para garantir controle no tamanho e morfologia das partículas (ARPAGAUS, 2018).

Material e Métodos

Para incorporação do fármaco, uma modificação química no HNT (HNTm) com NH_4OH 50% (pH 8) foi realizada sob agitação e ultra turrax. Os complexos HNT:NP (CP) e HNTm:NP (CPm) foram preparados na proporção 5:1 em etanol 70% sob agitação e ultra turrax. As micropartículas (MP) foram preparadas por Spray Drier, atomizador de 0,7 mm a 70ºC, a partir da dispersão de blendas de EC:HPMC e complexo (1:2:1 e 2:1:1) com HNTm e não modificada (MPm-EC:HPMC1:2, MPm-EC:HPMC2:1, MP-EC:HPMC1:2 e MP-EC:HPMC2:1).

O HNT e HNTm, os CPs e as MPs foram caracterizados por Microscopia Eletrônica de Varredura (FEG), Potencial Zeta, Espectroscopia de infravermelho com Transformada de Fourrier (FTIR) e Difração de Raios X (DRX).

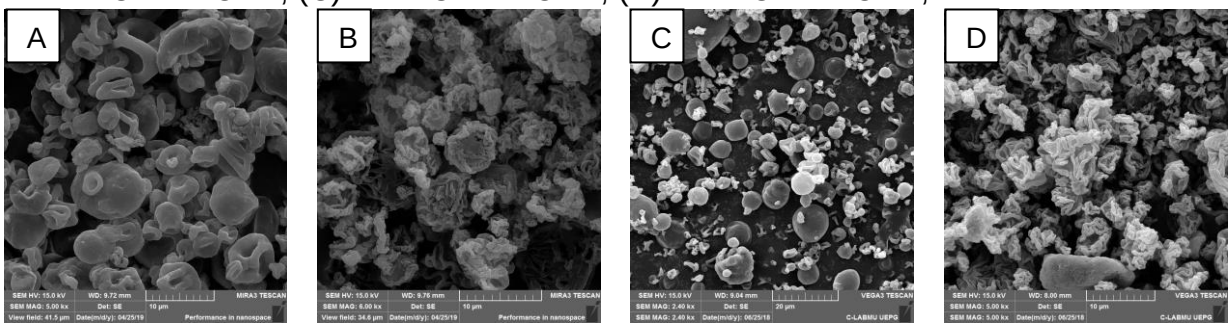
A eficiência de encapsulação do NP nas micropartículas e a incorporação no nanotubo foi avaliada por método validado de quantificação em UHPLC. A leitura foi em 232 nm com fase móvel de água 1% ácido acético glacial:acetonitrila (50:50) a 0,4 mL/min. As MP foram agitadas em metanol para liberação do NP, e os complexos centrifugados a 5000 rpm (5 min) para leitura do sobrenadante (NP livre).

As MPm-EC:HPMC1:2 e MPm-EC:HPMC2:1, em duplicata, foram submetidas ao teste de dissolução para formas farmacêuticas de liberação lenta (método A da farmacopeia americana), com meio de dissolução de ácido clorídrico 0,1 N pH 1,2 nas primeiras duas horas seguido da adição de tampão fosfato de sódio 0,2 N (pH 6,8), a 37 ºC e agitação de 50 rpm. O fármaco livre, CPm e MPm foram comprimidos contendo o proporcional a 20,83 mg de NP em cada amostra e o perfil de liberação do fármaco foi de até 60 horas, quantificado em espectrofotômetro de UV.

Resultados e Discussão

O potencial zeta é essencial para o desenvolvimento dos nanocompósitos por interações iônicas entre HNT, NP e os polímeros. Com a modificação química da haloisita, o potencial zeta das amostras ficaram mais negativos em comparação com as amostras sem modificação (Tabela 1). O desenvolvimento dos nanocompósitos a partir de blendas de EC e HPMC ocorreu por Spray Drier, e, como desvantagem intrínseca ao equipamento, foi baixo o rendimento de micropartículas (Tabela 1). As fotomicrografias (Fig. 1) mostraram formato achatado e irregular característico.

Figura 1. Fotomicrografia por MEV-FEG. (A) MPm:EC:HPMC1:2; (B) MPm:EC:HPMC2:1; (C) MP:EC:HPMC1:2; (D) MP:EC:HPMC2:1;



A incorporação do NP no HNT está diretamente relacionada com a metodologia e o potencial zeta. Os resultados da quantificação indicaram que a MPm-EC:HPMC2:1 e o complexo respectivo, com potencial zeta mais negativo, foram os que obtiveram maior EI e EE (Tabela 1) indicando maior potencial como carreador de naproxeno.

As amostras foram quantificadas pelo método validado no UHPLC, o qual resultou em uma curva de calibração com coeficiente de correlação (r^2) de 0,99, garantindo a linearidade, e respectiva equação da reta (y= 353457x + 369657). O método pôde ser considerado validado pois os valores de DPR foram menores que 5,0%.

Tabela 1. Resultado das análises das micropartículas e os complexos correspondentes. Complexo HNT:NP (CP), Complexo modificado HNT:NP (CPm).

Amostras	Zeta (mV)	Tamanho (µm)	Rendimento	EI (%)	EE (%)
CPm	- 5,68			89,6	
CPm	- 7,29	0,5 ± 0,13;		90,6	
CP	-3,42	Ø 0,09 ± 0,03;		86,9	
CP	-3,42			85,6	
MPm-EC:HPMC1:2	- 7,34	3,37 ± 0,8	17,1 %		90,4
MPm-EC:HPMC2:1	- 4,91	3,5 ± 0,91	44,3 %		95,4
MP-EC:HPMC1:2	-6,67	3,71 ± 0,74	27,4 %		27,3
MP-EC:HPMC2:1	-3,38	3,62 ± 0,75	37,7 %		27,3

Para caracterização das micropartículas também foi avaliado os espectros de IV e difratogramas. As bandas entre 1000 cm^{-1} e 400 cm^{-1} no espectro do HNT correspondem as ligações entre Si, O e Al. Já a banda larga em 3200 cm^{-1} indica a presença do ácido no espectro do NP, assim como, a banda em 1730 cm^{-1} (carbonila do fármaco). Ao analisar os espectros dos complexos, nota-se que a banda referente ao fármaco (1730 cm^{-1}), se mantém em menor intensidade no CP e desaparece no CPm, indicando a maior incorporação do naproxeno no CPm.

Com os difratogramas, a incorporação do NP é vista pelo único pico do fármaco (6,6º), com menor intensidade, que se repetiu no gráfico do complexo. Entretanto, foi confirmada a encapsulação do fármaco livre na MP com o desaparecimento do pico em 6,6º no difratograma referente. O aumento da incorporação é confirmado ao comparar os difratogramas dos complexos, visto que o pico em 22,3º presente no difratograma do NP desaparece no CPm, indicando a complexação do fármaco.

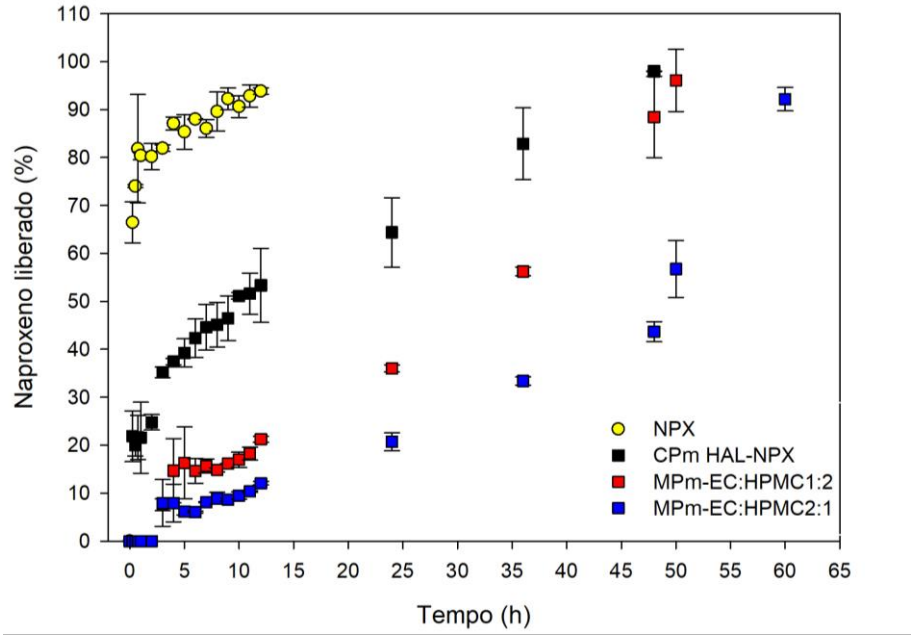
O ensaio de dissolução *in vitro* é essencial para avaliar a eficiência do sistema de liberação desenvolvido. O perfil de liberação do fármaco pode ser influenciado pelos polímeros, pelo tamanho das micropartículas, pelo meio de dissolução, pelo sistema de liberação e até mesmo pela localização do ativo no interior da matriz polimérica.

Este estudo (Fig. 2) foi realizado com as MPm-EC:HPMC1:2 e MPm-EC:HPMC2:1 e indicou que houve controle na liberação do fármaco, tanto no complexo, quanto nas micropartículas modificadas, ou seja, o HNT pode ser empregado como um sistema de liberação prolongada já que liberou apenas 25% no meio ácido, que simularia o estômago, onde há risco de efeitos adversos proveniente ao uso contínuo de anti-inflamatórios, como o naproxeno. Assim como, o nanocompósito pode ser utilizado como um sistema de liberação, já que a adição da blenda polimérica retardou ainda mais a liberação do NP, não havendo liberação em meio ácido, que evitaria efeitos adversos no local.

O fármaco puro teve liberação em 12 horas (94%), o complexo liberou 98% do fármaco em 48 horas, a MPm-EC:HPMC1:2 liberou 96% em 50 horas e a MPm-EC:HPMC2:1 92% em 60 horas (Fig. 2). Comparativamente, a MPm-EC:HPMC1:2 teve uma liberação menos lenta devido a maior concentração de HPMC, em relação a MPm-EC:HPMC2:1, que apresenta maior concentração de EC, polímero formador de matriz insolúvel, retardando ainda mais a liberação do naproxeno.

ISSN 1676-0093

Figura 2. Perfil de dissolução do naproxeno.



Conclusões

Os nanocompósitos produzidos no Spray Drier apresentaram formato mais regular nas MPm-EC:HPMC1:2 e MP-EC:HPMC1:2. A quantificação do fármaco indicou que a modificação química garantiu maior eficiência de incorporação e de encapsulação, permitindo uma liberação mais lenta. As análises físico-químicas também indicaram maior eficiência na interação entre os compostos e a formação do complexo. O teste de dissolução demonstrou o controle da liberação do naproxeno, com perfil prolongado nos complexos e nas micropartículas, sendo os nanocompósitos de haloisita e blendas poliméricas um promissor sistema de liberação controlada.

Agradecimentos

Agradeço à Fundação Araucária pelo apoio financeiro e ao cLABMU/UEPG.

Referências

ARPAGAUS, C. et al. Nano Spray Drying for Encapsulation of Pharmaceuticals. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 546 (1-2), p. 194-214, 2018.

FERRARI, P. C.; ARAUJO, F. F.; PIANARO, S. A. Halloysite nanotubes-polymeric nanocomposites: characteristics, modifications and controlled drug delivery approaches. **Cerâmica**, São Paulo, v. 63, n. 368, p. 423-431, dez. 2017.

FERRARI, P. C. **Desenvolvimento de dispersões sólidas para liberação colônica de metronidazol.** 2008, 96f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, 2008.

HARSOLIYA, M. S. *et al*. Development and Evaluation of Transdermal Drug Delivery System of naproxen Drug with Chitosan for Treatment of Arthritis. **International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives**, v. 3, p. 363-367, 2012.

NOHEMANN, L. ALMEIDA M.P., FERRARI, P.C. Floating ability and drug release evaluation of gastroretentive microparticles system containing metronidazole obtained by spray drying. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Science**, São Paulo, v.53, n.1, 2017.