ESTUDO DO ARGILOMINERAL CAULINITA COMO SUPORTE PARA INCORPORAÇÃO E LIBERAÇÃO LENTA DE FÁRMACOS

Milena Kingeski de Medeiros (PIBIC//FA/UEPG), Júlia Borges de Macedo, Sidnei Antonio Pianaro (Orientador), e-mail: sidnei.pianaro@gmail.

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Engenharia de Materiais

Engenharia de Materiais e Metalurgia Materiais – Não-Metálicos

Palavras-chave: Argila, Caulim, Modificação, Naproxeno.

Resumo

A caulinita é um argilomineral proveniente do caulim, produto resultante da transformação de minerais do tipo alumino silicatos. Esse se apresenta na forma de partículas lamelares de perfil hexagonal ou irregular. Os medicamentos mais avançados incluem sistemas que podem executar a entrega controlada de substâncias no local, já que os convencionais proporcionam uma liberação imediata do fármaco, dificultam a manutenção da dose e aumentam a prevalência de efeitos adversos. Nanocompósitos de polímeros e argilominerais, conferem aumento de estabilidade, solubilidade de fármacos e melhoram as propriedades de liberação e biocompatibilidade. Esta pesquisa tem como finalidade desenvolver um estudo da modificação química de uma amostra natural de caulinita com o objetivo de se obter uma tecnologia para liberação controlada de fármacos por meio do método de intercalação com NH_4OH. O fármaco modelo será o naproxeno (NPX). O material foi caracterizado por microscopia eletrônica de varredura (FEG), infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), difração de raios X (DRX) e potencial zeta.

Introdução

O caulinita é um argilomineral pertencente ao grupo do caulim, apresenta fórmula molecular $Al_2O_3 2SiO_2.2H_2O$, podendo haver a presença de vários outros minerais. O mineral caulinita é um filossilicato formado pelo empilhamento regular de camadas 1:1, no qual cada camada na estrutura é composta de duas subcamadas. A subcamada de AlO_6 consiste em Al octaedricamente coordenado e água estrutural na forma de grupos hidroxila, a outra consiste de SiO_4 com Si tetraedricamente coordenado. Assim, as camadas tetraédricas (SiO_4) e octraédricas [$Al(OH)_6$] estão ligadas entre si, em uma única camada, através do oxigênio em comum. As camadas são empilhadas regularmente e ligadas por pontes de hidrogênio, ligações fortes que dificultam a clivagem do material.[1,2]

A caulinita se apresenta na forma de blocos maciços e compactos, em agregados vermiformes ou granulares, sob a forma de lamelas com disposição radial, ou em pilhas de lamelas (“books”). Geralmente possui cor branca, mas pode também apresentar tonalidades avermelhadas, acastanhadas ou azuladas; incolor em lâmina delgada. Esse mineral pode ser encontrado em depósitos residuais primários formados por meteorização ou alteração hidrotermal de baixa temperatura de feldspatos, moscovita e outros silicatos ricos em alumínio. Pode ocorrer também em depósitos secundários, locais para onde o mineral original foi transportado em condições não alcalinas e depositado em ambientes não marinhos.[1,2]

A argila caulim é um dos minerais mais abundantes em solos e sedimentos e, devido à vasta quantidade destes minerais, os argilominerais vêm chamando a atenção

ISSN 1676-0093

para os estudos de incorporação e liberação controladas. A sua baixa toxidade e capacidade de expansão em meio aquoso são outros fatores que se destacam.[3,4]
A mistura de polímeros hidrofílicos e insolúveis é capaz de promover um maior prolongamento da liberação do fármaco. As blendas de etilcelulose (EC) são capazes de formar uma matriz inerte e insolúvel, com difusão lenta do fármaco após permeabilidade de líquidos no sistema e o hidroxipropilmetil celulose (HPMC) é um polímero hidrofílico usado em formulações orais controladas com liberação por intumescimento e erosão da matriz. O fármaco modelo será o naproxeno (NPX), que é um anti-inflamatório com ação analgésica e antitérmica. [5,6]

Material e Métodos

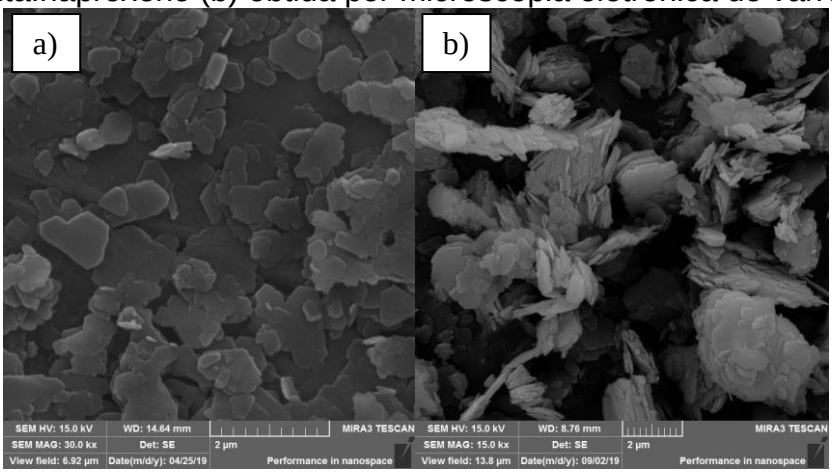
A matéria-prima utilizada foi uma amostra de pó de argila branca fornecida pela empresa Paraná Mineração. O processo de beneficiamento teve por objetivo obter a argila purificada, ou seja, sem a presença de minerais acessórios, envolvendo a dispersão da argila em água na proporção desejada. A suspensão preparada foi levada ao processo de agitação magnética, no qual permaneceu por 1 hora, controlando sempre a temperatura para que não ultrapasse 80 °C. Depois disso, a dispersão foi agitada no ultraturrax por 15 min, deixada decantar por 24 horas, e então seca em estufa (60 °C). As amostras também foram agitadas no banho de ultrassom, a fim de comparações de resultados.
A caulinita foi modificada quimicamente para obtenção de um potencial zeta mais adequado. Foi feita uma dispersão da caulinita em água com adição de solução concentrada de NH_4OH para obtenção do pH desejado (entre 9 e 10). Esta dispersão ficou sob agitação magnética de 24 horas sem aquecimento, e posterior secagem em estufa a 60 °C.
O complexo de caulinita com naproxeno (NPX) foi preparado na proporção 5:1 pela dispersão do NPX em etanol e dispersão da caulinita modificada em água com posterior mistura resultando em uma suspensão em etanol 70% com 1 mg/mL de NPX e 5 mg/mL de argila. O pH foi corrigido para 7 com a adição de solução concentrada de NH_4OH, e a dispersão ficou sob agitação magnética por 24 horas. Feito isso, a dispersão foi seca em estufa a 60ºC. O complexo caulinita:naproxeno será misturado com blendas de EC e HPMC para formação de micropartículas distintas, com posterior agitação e nebulização da dispersão em Spray Dryer.
As amostras foram caracterizadas por Difração de Raio X (DRX), Microscopia Eletrônica de Varredura (FEG), Potencial Zeta e Espectrometria de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR).

Resultados e Discussão

Foram realizadas análises de difrações de raio X no pó de argila natural após esse ser submetido ao processo de beneficiamento, a fim de eliminar impurezas agregadas. Esse foi realizado com uma variação na forma de agitação da suspensão, sendo utilizado o ultraturrax e o ultrassom.
Ao analisar os picos dos gráficos, foi constatado que o argilomineral caulinita estava presente em maior quantidade, os picos menores envolviam outros minerais, presentes em menor quantidade, tais como quartzo e ilita. Assim, constatou-se que se tratava de uma argila caulinítica. Também foi possível perceber a semelhança entre as duas difrações, ou seja, não houve uma diferença relevante ao mudar o equipamento de agitação, não influenciando na dispersão da suspensão.
Foi realizada Microscopia Eletrônica de Varredura (FEG) para analisar as características morfológicas da argila. A Figura 1 representa os resultados obtidos.

ISSN 1676-0093

Figura 1 – Micrografia da caulinita beneficiada (a) e do complexo caulinita:naproxeno (b) obtida por microscopia eletrônica de varredura.



Fonte: A autora.

A amostra foi analisada na forma de pó, o argilomineral caulinita foi detectado como cristais pseudo-hexagonais na forma de lamelas/placas. Essas lamelas encontram-se muito próximas, não havendo espaços vazios entre elas, como é possível visualizar na Figura 1 (a).

A proximidade entre as placas da caulinita não permitiria que o complexo fosse formado, por isso foi realizada uma metodologia adequada a fim de que ocorresse a intercalação da amostra, como cisualizado na Figura 1 (b). O NH_4OH adicionado durante a metodologia foi o responsável pela intercalação da amostra. Assim, ele possibilitou o afastamento das lamelas de caulinita, permitindo então que o fármaco fosse incorporado entre essas lamelas, formando o complexo caulinita:naproxeno. Assim, pela análise de FEG foi possível constatar que ocorreu a formação do complexo, havendo interação do fármaco com a argila.

Foi realizada a análise de potencial zeta nas amostras, para a caulinita beneficiada o valor de potencial zeta determinado foi de -12 mV, a caulinita que passou pela etapa de modificação química apresentou um potencial zeta de -24,5 mV e para o complexo caulinita:naproxeno foi de -22,4 mV.

Os valores obtidos comprovam a eficiência da modificação realizada com o argilomineral, já que o valor do potencial se tornou mais negativo. O fármaco ao se ligar com a argila tem sua carga neutralizada com a carga negativa da argila. No entanto, ainda há a carga negativa da argila que faz com que o valor do potencial zeta permaneça com um valor negativo. Ao comparar o valor de potencial zeta da caulinita modificada com o do complexo formado, percebe-se que se manteve próximo, havendo apenas uma pequena variação, indicando que houve interação do fármaco com a argila, havendo a formação do complexo caulinita:naproxeno.

Foi realizada a espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) a fim de identificar as interações químicas das amostras. Foi possível notar que muitas bandas se sobrepõem, o que dificulta a análise dos resultados. No entanto, a carbonila do fármaco (naproxeno), representada pela banda 1700 pode ser visualizada no espectro do complexo, o que indica a presença do fármaco na mistura preparada, confirmando a formação do complexo.

Conclusões

O pó de argila recebido tratava-se da argila caulim que tinha como componente principal o argilomineral caulinita, sendo possível sua visualização por meio dos picos maiores da análise de difração de raios X. A análise da sua morfologia,

mostrou o aparecimento de formas hexagonais ou irregulares, que se apresentaram como lamelas/placas, com uma angulação similar a encontrada em literatura para esse componente. Uma posterior micrografia realizada com o complexo caulinita:naproxeno, comprovou que a metodologia usada foi eficaz para que ocorresse a intercalação da amostra, por meio do uso do NH_4OH. Esse hidróxido permitiu o afastamento entre as placas da caulinita, possibilitando que o fármaco entrasse e interagisse com a argila, formando o complexo.
Os valores de potencial zeta obtidos comprovaram que a modificação química da caulinita aconteceu, bem como houve a formação do complexo caulinita:naproxeno, ou seja, que houve a interação do fármaco com a argila, devido aos valores próximos que apresentaram.
O FTIR realizado, apesar da dificuldade para se analisar, também comprovou que o complexo foi formado, já que a banda do fármaco pode ser visualizada no espectro do complexo. No entanto, para comprovar a eficiência desse complexo (caulinita:naproxeno) seria necessário realizar um estudo de liberação, através da formação de micropartículas, utilizando blendas EC e HPMC, utilizando Spray Dryer.

Agradecimentos
Agradeço ao professor Dr. Sidnei Antonio Pianaro, pela orientação, confiança e oportunidade de realizar essa pesquisa. Agradeço também à professora Dra. Priscileila Ferrari e a colega Júlia Borges de Macedo pelo auxílio e disponibilidade, e por me ensinarem um pouco mais sobre farmacologia. A todos os técnicos do Complexo de Laboratórios Multiusuários (C-LABMU) da Universidade Estadual de Ponta Grossa que contribuíram para a realização dos ensaios. Agradeço também a Fundação Araucária pelo suporte fornecido durante a execução desse trabalho.

Referências
1 SILVA, R. A. R. **Intercalação e caracterização do interestratificado caulinita-ilita com DMSO e aplicação em remoção de azul de metileno em meio aquoso – cinética e termodinâmica de adsorção.** Universidade Federal de Mato Grosso. Cuiabá – MT, 2012.
2 SILVEIRA, G. C. L. *et al.* Avaliação do mineral caulinita presente em argilas portuguesas para uso em grês porcelanato. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA E CIÊNCIA DOS MATERIAIS, 22., 2016, Natal. **Anais...** Natal, 2016. p. 999-1010
3 D. L. Guerra, J. A. Sousa, C. Airoldi, R. R.Vian**.** Avaliação da eficiência de caulinita intercalada com dimetilsulfóxido em adsorção com o Zn(II) em meio aquoso - cinética do processo de adsorção. **Cerâmica**, vol. 54, p. 273-279, 2008.
4 SANTOS, P. S. **Ciência e tecnologia de argilas.** 2.ed.rev.ampl. São Paulo: Edgard Blucher, 1989. Vol. 1.
5 LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences,** vol. 41, n. 2, p. 143-154, 2005.
6 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.