

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS CONTENDO NAPROXENO

João Hélio Venâncio Gomes¹, Éden Cristina de Oliveira Silva¹, Francine Pazini², Ana Lúcia Teixeira de Carvalho Zampieri*²

1 Graduandos do Curso de Farmácia do Centro Universitário de Anápolis -GO.

2 Professoras Adjuntas do Curso de Farmácia do Centro Universitário de Anápolis-GO

*Autor para correspondência: e-mail: analucia.zampieri@terra.com.br

Introdução

O naproxeno é um antiinflamatório não esteróide (AINES) amplamente usado para o controle da dor muscular (mialgias) e artrites, entretanto, diversos estudos demonstram que usado oralmente pode causar danos à mucosa gástrica podendo gerar ulceração e/ou hemorragia (SHEBA *et al*, 2002; WANNMACHER, 2006; CARVALHO; 2006). Com isso, a diminuição da irritação gástrica proveniente da administração de naproxeno tem sido estudada através de modificações em formas farmacêuticas que o contenham, bem como através do uso de outras vias de administração (AMARAL, 1997; CUNHA, *et al*, 2010).

Os novos sistemas de liberação, como as nanocápsulas poliméricas são formas farmacêuticas inovadoras capazes de promover de forma modificada, a liberação de fármacos como o naproxeno, através de vias alternativas à oral, como a via tópica (MOSEER *et al*, 2001; LAU *et al*, 2005; ALVES *et al*, 2007; SCHÄFER-KORTING *et al*, 2007).

Objetivo

O presente trabalho teve como objetivo obter, caracterizar e avaliar a estabilidade de nanocápsulas de PLA contendo naproxeno.

Metodologia

O estudo foi laboratorial de caráter experimental, com abordagem quali-quantitativa. A pesquisa foi realizada no Laboratório de Desenvolvimento de Produtos, da Farmácia Escola, do curso de Farmácia, do Centro Universitário de Anápolis (UniEVANGÉLICA) e Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Universidade Federal de Goiás (FARMATEC).

Nanocápsulas brancas (sem princípio ativo) e contendo naproxeno foram preparadas a partir do método de deposição interfacial de polímero pré-formado (Nanoprecipitação), adaptado de Fessi e colaboradores (1989) e Zampieri (2009) (Figura 01). A fim de determinar a melhor formulação de nanocápsulas contendo naproxeno foram testadas diferentes composições na presença e ausência do fármaco. As variações estão apresentadas na tabela 01. A caracterização físico-química e sua estabilidade foi realizada durante 30 dias (SHAFFAZICK *et al*, 2003; ZAMPIERI, 2009).

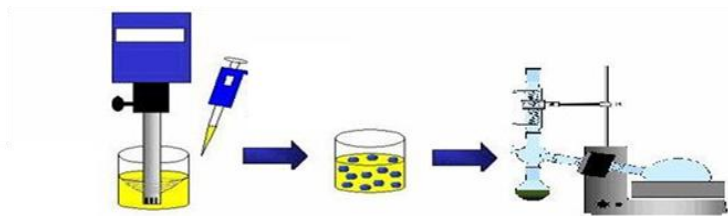


Figura 01- Representação do método de deposição interfacial do polímero pré-formado (nanoprecipitação). Adaptado de SCHAFFAZICK *et al*, 2003

Tabela 1- Formulações de nanocápsulas brancas e contendo naproxeno obtidas durante a fase de preparação da dispersão de nanocápsulas.

Componentes Das Formulações	Nanocápsulas Brancas	Nanocápsulas Contendo naproxeno				
	1	2	3	4	5	6
PLA	75	75	75	75	75	75
Lecitina de soja (mg)	75	75	75	75	75	75
Óleo de soja (mg)	50	50	50	50	50	50
Naproxeno (mg)	----	5,0	1,5	2,5	5,0	10,0
Acetona (mL)	9,5	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Éter (mL)	----	----	5,0	5,0	5,0	5,0
Clorofórmio (mL)	----	11,0	----	----	----	----
Metanol (mL)	5,0	----	----	----	----	----
Tween 80 (mg)	75	75	75	75	75	75
Água purificada (mL)	25	20	25	25	20	25

Resultados e Discussão

O lote 01 (nanocápsulas brancas) foi preparado a fim de se observar a formação das nanocápsulas na ausência do fármaco, apresentando-se adequado quanto aos parâmetros avaliados. Porém, ao se adicionar o fármaco houve precipitação deste devido a sua pouca solubilidade em acetona (THE MERCK INDEX, 2001). A partir do lote 02, a quantidade de acetona foi diminuída, sendo este produzido com clorofórmio. Obteve-se PDI adequado (0,193), com população unimodal, porém houve formação de microcápsulas, com tamanho médio das partículas de 1608nm. Outra observação relevante sobre o lote 02 foi o aspecto, resultando em uma suspensão de coloração branco amarelado, sugerindo que o clorofórmio interferiu na miscibilidade dos componentes, demonstrando a necessidade de substituí-lo por outro solvente.

Os demais lotes, também na presença do fármaco (lotes 03 a 06), apresentaram resultados dentro dos parâmetros aceitáveis, possibilitados pelos ajustes na formulação, já que foram produzidos com éter em substituição ao clorofórmio. Os resultados obtidos a partir dos lotes 03 a 06, quanto à estabilidade após 24 horas, 15 e 30 dias de armazenamento, estão apresentados na tabela 02.

Todos os lotes apresentaram homogeneidade, coloração branca, turvação e ausência de precipitado e separação de fases. Esses resultados são importantes, pois a presença de separação de fases, ou formação de resíduos pode indicar a quebra das nanocápsulas (ZAMPIERI, 2009). Outro relevante parâmetro foi o tamanho das partículas observado, já que este demonstra a tendência à agregação e sedimentação das nanopartículas dispersas, em função do tempo, tendo sido uma ferramenta importante na avaliação da estabilidade dos nanosistemas (SHAFFAZICK *et al*, 2003).

Foi possível constatar que as amostras contendo 2,5 e 5,0mg de naproxeno (lotes 03 e 04) demonstraram manutenção de suas características, no período de monitoramento, além da uniformidade entre os parâmetros analisados das diferentes concentrações.

Determinação da eficiência de encapsulação do fármaco em nanocápsulas de PLA

A construção da curva padrão do fármaco naproxeno gerou a expressão: $Abs: 5.88622 \cdot Conc + 0.07211$, com coeficiente de correlação igual a 0,9959 obtido pela regressão linear da curva (figura 02).

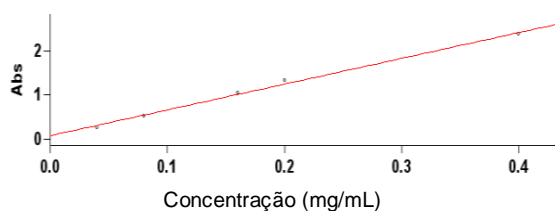


Figura 02- Curva padrão do Naproxeno

Tabela 2: Caracterização e estabilidade de nanocápsulas de PLA contendo naproxeno em diferentes concentrações após 24 horas (T0), 15 dias (T1) e 30 dias (T2) de armazenamento a 4±1°C

Concentração de naproxeno	Aspecto			Tamanho e Distribuição de tamanho de partícula						Resistência à Centrifugação			Variação de pH		
				PDI			Diâmetro Médio (nm)								
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
10,0mg	Homogêneo, coloração branca, turvo, sem formação de precipitado nem separação de fases			0,488	0,667	0,764	226,6	388,8	377,2	Não	Não	Não	3,67	3,80	3,74
5,0mg	Homogêneo, coloração branco leitoso, turvo, sem formação de precipitado nem separação de fases			0,404	0,413	0,433	129,8	247,8	223,7	Não	---	Não	3,52	---	3,67
2,5mg	Homogêneo, coloração branco leitoso (t0); branco (t1 e t2), turvo, sem formação de precipitado nem separação de fases			0,439	0,477	0,412	204,4	249,7	257,0	Não	Não	Não	3,55	4,40	3,05
1,5mg	Homogêneo, coloração branco acinzentado (t0 e t2);			0,485	0,657	0,833	228,1	241,9	270,0	Não	Não	Não	5,73	5,47	5,2

A partir da curva padrão foi possível determinar a eficiência de encapsulação dos lotes 04 e 05, já que esses atenderam os parâmetros desejados para nanocápsulas contendo naproxeno.

No lote 04 foi verificada a concentração de 1,6175 mg, equivalente a 32,35% de fármaco. Já no lote 05 foi verificado fármaco nanoencapsulado com concentração de 0,56908, sendo esta quantidade equivalente a 22,76% de fármaco usado inicialmente. Embora, seja desejada a máxima capacidade de encapsulação, ou seja, 100% do fármaco de partida nanoencapsulado, estudos mencionam diferentes resultados, de acordo com os constituintes dos nanosistemas, bem como de acordo com as características físico-químicas dos fármacos (FESSI *et al*, 1989; BOUCHEMAL *et al*, 2004; CEGMAR *et al*, 2004; TEIXEIRA *et al*, 2005, ZAMPIERI, 2009). Por exemplo, Cegmar e colaboradores (2004), ao prepararem nanopartículas contendo cistatina obtiveram eficiências de encapsulação entre 12 e 57% do montante de partida. Eles concluíram que essa variação se deveu a diferentes características do polímero frente ao fármaco, como massa molecular, viscosidade da solução do polímero e polaridade. Já Teixeira e colaboradores (2005) ao trabalharem com nanopartículas de PLGA contendo xantona e 3-metoxixantona obtiveram 33 e 42% de eficiência de encapsulação dos respectivos fármacos. De acordo com os autores, quando o fármaco tem baixa afinidade pelo polímero pode ocorrer sua difusão da fase orgânica para a fase externa durante o processo de formação da nanopartícula levando a baixa capacidade de encapsulação do fármaco.

Conclusão

Os resultados obtidos no presente estudo demonstraram que a composição, método de obtenção e formação de nanocápsulas de PLA contendo naproxeno foram padronizadas. Além disso, a caracterização e estabilidade dos nanosistemas foram realizadas com sucesso para as amostras contendo 2,5 e 5,0mg de fármaco.

De acordo com resultados obtidos pode-se observar que o lote 05 (5,0mg de fármaco) obteve o melhor resultado, uma vez que, além de apresentar aspecto, resistência à centrifugação, diâmetro médio de partículas e PDI dentro do recomendável (<0,5 e < 500nm), a taxa de encapsulação do fármaco apresentou-se maior dentre os lotes analisados. Entretanto, a

continuidade desse estudo é recomendada, a fim de ampliar o percentual de fármaco encapsulado possibilitando a utilização desses nanosistemas como formas farmacêuticas viáveis.

Referências Bibliográficas

- ALVES MARTA P., ANA L. SANTOS SCARRONE B, MARCOS, POHLMANN ADRIANA R., GUTERRES SILVIA S. Human skin penetration and distribution of nimesulide from hydrophilic gels containing nanocarriers. *International Journal of Pharmaceutical, Amsterdam*. v.341, p.215–220, 2007.
- AMARAL M. H. A. R. Estudo do naproxeno em formas de aplicação cutânea. 1997. Dissertação (Mestrado em Controle de Qualidade). Universidade do Porto, Portugal.
- BOUCHEMAL K.; BRIANÇON S.; PERRIER E.; FESSI H.; BONNET I.; ZYDOWICZ N. Synthesis and characterization of polyurethane and poly(etherurethane) nanocapsules using a new technique of interfacial polycondensation combined to spontaneous emulsification. *International Journal of Pharmaceutical, Amsterdam*, v, 269, p.89–100, 2004.
- CARVALHO, W. A. Antiinflamatórios não-esteroides, analgésicos, antipiréticos, e drogas utilizadas no tratamento da gota. In SILVA, P. *Farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p 440 – 443, 2006.
- CEGMAR M.; KOS J.; KRISTL J. Cystatin incorporated in poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles: development and fundamental studies on preservation of its activity. *European Journal of Pharmaceutical Sciences, Arlington*. v. 22, p. 357–364, 2004
- CUNHA V. R. R.; FERREIRA A. M. C.; CONSTANTINO V. R. L. Hidróxidos duplos lamelares: nanopartículas inorgânicas para armazenamento e liberação de espécies de interesse biológico e terapêutico. *Química Nova*, v.33, n.1, p. 159-71, 2010.
- FESSI H.; PUISIEX F.; DEVISSAGUET J.; AMOMOURY N.; BENITA S. Nanocapsules formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement. *International Journal of Pharmaceutical, Amsterdam*, v.55, p. R1-R4, 1989.
- LAU KENT G., HATTORI YOSHIYUKI, CHOPRA SUNIL, O'TOOLE EDEL A., STOREY ALAN, NAGAI TSUNEJI, MAITANI YOSHIE. Ultra-deformable liposomes containing bleomycin: In vitro stability and toxicity on human cutaneous keratinocyte cell lines. *International Journal of Pharmaceutical, Amsterdam*. v. 300, p.4–12, 2005
- MOSER KATRIN; KRIWET KATRIN; NAIK AARTI; KAHA YOGISHWAR N.; GUY RICHARD H.; Passive skin penetration enhancement and its quantification in vitro. *European Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceutical*, v.52, p.103-102, 2001.
- SCHÄFER-KORTING M. A.; WOLFGANG M. B.; KORTING H. Lipid nanoparticles for improved topical application of drugs for skin diseases. *Advanced Drug Delivery Reviews, Amsterdam*, v. 59, p. 427–443, 2007.
- Schaffazick S. R.; Guterres S. S. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos *Química Nova, São Paulo*, v. 26, n. 5, p.726-737, 2003.
- SHEBA M.; KHEDR A.; ELSHERIEF H. Biological and metabolic study of naproxen-propyphenazone mutual prodrug. *European Journal of Pharmaceutical Sciences, Amsterdam*, v. 17, p. 121-130, 2002.
- TEIXEIRA M.; ALONSO M. J.; PINTO M. M. M.; BARBOSA C. M. Development and characterization of PLGA nanospheres and nanocapsules containing xanthone and 3-methoxyxanthone. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Stuttgart*. v.59, p. 491–500, 2005.
- WANNMACHER L. Osteoartrose de joelhos Parte I: Evidências sobre abordagens medicamentosas. *Uso Racional de Medicamentos*. Vol. 3, Nº 3, p. 1-6, 2006.
- ZAMPIERI, A. L. T. C. Desenvolvimento, caracterização e avaliação da permeação cutânea da isoflavona genisteína em nanocápsulas poliméricas. 2009. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) Universidade Federal de Goiás, Brasil.