

DESENVOLVIMENTO DE MICROESPONJAS

Sabrina Célia Calçado (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Marcos Luciano Bruschi (Orientador), e-mail: sabrinaceliac@gmail.com

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências da Saúde / Maringá, PR.

Ciências da Saúde, Farmácia

Palavras-chave: microesponjas, micropartículas, sistema de liberação modificada de fármacos.

Resumo

As vantagens dos sistemas de liberação modificada de fármacos em relação aos sistemas convencionais estão mais evidentes a cada dia. Entre esses destacam-se as microesponjas (ME), devido a seus inúmeros benefícios para com os usuários. Por isso, existe a necessidade de pesquisar métodos para obtenção dessas partículas com características morfológicas e granulométricas adequadas. Assim é preciso pesquisar quais as melhores condições para a preparação, bem como o melhor processo de secagem. Nesse trabalho, foram testados diferentes técnicas de secagem e foi observado que a secagem em estufa foi a melhor alternativa. Além disso, a mudança do solvente orgânico de etanol (puro) para diclorometano (puro ou associado com etanol) proporcionou uma grande diferença no tamanho e no índice de polidispersão (IDP) das ME.

Introdução

Existem diversos tipos de sistemas de liberação modificada de fármacos, dentre eles encontram-se as microesponjas (ME). Esse sistema é constituído por polímeros que formam esferas porosas. Os poros, por sua vez, formam canais interconectados resultando numa estrutura não colapsável e capaz de adsorver uma grande quantidade de ativos farmacêuticos em sua superfície além de apresentarem uma superfície lisa e livre de pó (ORLU; CHEVER; ARAMAN, 2006). Essa tecnologia apresenta como principais benefícios a melhora da performance da formulação, liberação prolongada de princípios ativos, redução de irritações e complicações, além de serem não alergênicos e mutagênicos (ALOORKAR et al., 2012).

O objetivo desse trabalho foi desenvolver ME utilizando diferentes sistemas solventes e de secagem, além de caracteriza-las por análise granulométrica e microscopia eletrônica de varredura (MEV).

Materiais e métodos

Preparo das microesponjas

As ME foram preparadas pela técnica de *quasi-emulsão* (SRIVASTAVA et al., 2012). Como solução porogênica (SP) foi utilizada uma mistura de Tween 80 (T80) (0,5 ou 1%, V/V) e solução aquosa de cloreto de sódio 1% (m/V). A SP foi gotejada sobre a dispersão polimérica formada por Eudragit RS 100 (E100) (0,1%, m/m) e etilcelulose (EC) (0,01%, 0,03%, 0,05% ou 0,5%, m/m) dispersas em etanol e/ou diclorometano, com auxílio de uma seringa com agulha. A dispersão resultante foi, por sua vez, gotejada sobre a solução aquosa de álcool polivinílico (PVA) (0,3%, 0,4% ou 0,5%, m/m), sob agitação magnética ou ultradispersão. Após o preparo, a formulação permaneceu em agitação magnética por, no mínimo, 24 horas para evaporação do solvente orgânico.

Análise granulométrica e índice de polidispersão

O tamanho das ME foi determinado em microscópico óptico (Kozo Optics®). As ME foram colocadas sobre uma lâmina de vidro, e para medição do diâmetro foi utilizado o parâmetro segundo Feret, para cada campo analisado (BARBER, 1993), para o cálculo do índice de polidispersão (IDP) seguiu-se a equação:

$$IDP = (D90-D10)/D50$$

Onde D90 é a frequência cumulativa da classe que mais se aproxima de 90%, D50 a frequência cumulativa da classe que mais se aproxima de 50% e D10 a frequência cumulativa da classe que mais se aproxima de 10%.

Secagem das microesponjas

Foram testados três métodos de secagem para as ME: liofilização, secagem em estufa (Nova Ética®) e secagem em dessecador com sílica. As amostras foram centrifugadas por 10 minutos a 3900 rpm para as formulações com etanol e 15000 rpm para formulações com diclorometano, e lavadas com água purificada por duas vezes antes do processo de secagem. Para a liofilização, as amostras foram previamente congeladas, e permaneceram em liofilizador (Christ®) por, no mínimo, 24 h. Para a segunda metodologia, as formulações foram filtradas em papel de filtro e colocadas em dessecador com sílica por um período de 4 h. Para a secagem em estufa, as formulações foram colocadas em placa de Petri aberta, sendo secas por 5 horas à 40 °C. Todas as amostras foram armazenadas em microtubo.

Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Para a análise morfológica, as ME foram examinadas por meio de micrografias obtidas em microscópio eletrônico de varredura (Shimadzu® SS550). As amostras foram distribuídas sobre uma fita dupla-face aderida a um suporte de metal, revestidas, sob atmosfera de argônio, com ouro coloidal e analisadas.

Resultados e Discussão

No preparo das ME utilizando como fase orgânica o etanol, notou-se que quanto maior a concentração de EC maior a formação de aglomerados e filamentos esbranquiçados quando da dispersão na fase aquosa final. Essas ME apresentaram diâmetro médio entre 33,17 e 51,92 μm e IDP entre 1,62 e 2,10. IDP acima de 0,3 indicam sistemas polidispersos, ou seja, com grande variação de tamanho entre as partículas. Na avaliação da morfologia por microscopia óptica, as ME apresentaram forma esférica, como o esperado.

Na liofilização, independente de sofrer ou não o processo de lavagem, não foi possível secar as amostras, pois adquiriram aspecto esponjoso/aglomerado, o que impossibilitou a realização dos testes posteriores. Na secagem em dessecador houve pouca retenção das partículas na membrana devido ao seu tamanho reduzido. Já na secagem em estufa, houve a formação de um filme sobre a formulação seca. Visto que não foi possível a secagem das formulações empregando como solvente o etanol, passou a empregar-se outro sistema solvente contendo diclorometano.

Assim, partindo-se de uma formulação contendo 0,03% EC e 0,04% PVA, utilizou-se como solvente o diclorometano. Comparando as ME produzidas com os diferentes solventes, foi constatada redução de quase 70% no diâmetro médio e um aumento significativo no IDP das partículas preparadas com o novo solvente. Isso possivelmente ocorreu devido a menor polaridade e maior volatilidade do diclorometano, em relação ao etanol.

A alteração do solvente também resultou em alterações nas concentrações de alguns componentes das formulações (EC 500 mg, PVA 500 mg, T80 1%, V/V) assim como no tipo de agitação que passou de magnética para mecânica para a formação das ME. O aumento de EC deve-se a sua maior solubilidade no diclorometano, sendo possível empregar quantidades muito maiores do que quando usado etanol como fase orgânica. O T80 é o tensoativo da fórmula, sua concentração foi aumentada devido ao aumento das concentrações de EC e PVA, que são de fases diferentes. Como o diclorometano é um solvente tóxico e que causa danos ao meio ambiente, foram utilizadas diferentes concentrações do mesmo, sozinho e associado com etanol, um solvente menos tóxico e que causa menos danos ao meio ambiente. As concentrações (% V/V) de diclorometano utilizadas foram: 100% (F), 90% (E), 80% (D), 70% (C), 60% (B), 50% (A) e 25% (G). Com essas novas proporções de polímeros, altas concentrações de álcool (acima de 75%, V/V) impediram a formação das ME, pois a EC forma aglomerados na fase orgânica.

No processo de secagem, a liofilização apresentou resultados semelhantes às formulações com etanol, não sendo possível realizar testes posteriores. Porém, em dessecador e estufa as partículas apresentaram-se como pó fino e fluido, porém com menor rendimento em dessecador.

O diâmetro médio das partículas ficou entre 2,41 μm e 23,31 μm e o IDP entre 1,39 e 1,93, indicando variação entre tamanho das ME formadas com diclorometano. Na análise morfológica das ME em solução (microscopia

ótica) verificou-se que as ME apresentaram na forma esférica. Após a secagem em estufa verificou-se por MEV que as ME mantiveram suas características originais, além de ser possível evidenciar a formação de poros (Figura 1).

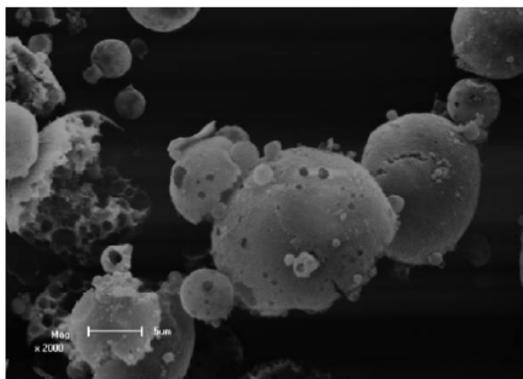


Figura 1 – Micrografia obtida por microscopia eletrônica de varredura (MEV) de microesponjas obtidas com 50% de diclorometano e 50% de etanol, secas em estufa. Aumento de 2000X

Conclusões

Foi possível a obtenção de microesponjas utilizando diferentes proporções de etanol e de diclorometano. Em ambos os casos, elas apresentaram-se esféricas, com a formação de poros característicos dessas partículas, porém com redução de cerca de 70% do diâmetro médio quando utilizado um sistema solvente orgânico mais volátil.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, UEM, Fundação Araucária e FINEP.

Referências

ALOOKKAR, N.H., KULKARNI, A.S., PATIL, R.A. Microsponges as Innovative Drug Delivery Systems. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology**, v 5, n 1, pg 1597-1600. 2012.

BARBER, T. A. **Pharmaceutical particulate matter: analysis and control**. Buffalo Grove: Interfarma, 1993. p. 266-303.

ORLU, M., CEVHER, E., ARAMAN, A. Design and evaluation of colon specific drug delivery system containing flurbiprofen microsponges. **Int. J. Pharm.**, n. 318, p. 103–104.

SRIVASTAVA, R., KUMAR, D., PATHAK, K., 2012. Colonic luminal surface retentive Meloxi-cam microsponges delivered by erosion based colon targeted matrix tablet. **Int.J. Pharm.** 427, 156–162.