

INCORPORAÇÃO E LIBERAÇÃO MODIFICADA DE ACECLOFENACO EM SISTEMAS MULTIPARTICULADOS À BASE DE κ -CARRAGENINA E SERICINA

Palavras-Chave: LIBERAÇÃO MODIFICADA, SISTEMAS MULTIPARTICULADOS,
ACECLOFENACO

Autoras:

DEBORAH LEAL PEDRASSOLI, FEQ – UNICAMP

Msc. ANA BEATRIZ VITORINO DE FARIAS (coorientadora), FEQ – UNICAMP

Prof^a. Dr^a. MELISSA GURGEL ADEODATO VIEIRA (orientadora), FEQ – UNICAMP

INTRODUÇÃO

Os mecanismos de liberação modificada de fármacos de administração oral têm ganhado relevância como uma alternativa aos mecanismos de liberação imediata, amplamente utilizados atualmente. A liberação imediata resulta em picos de concentração dos insumos farmacêuticos ativos (IFAs) no sangue, o que pode causar efeitos adversos e a necessidade de frequente administração de doses (Freitas *et al.*, 2018 e Vieira *et al.*, 2023). Dessa forma, a utilização de mecanismos de liberação modificada tem como objetivo solucionar esses problemas, também evitando os custos elevados relacionados ao desenvolvimento de novos IFAs (Vieira *et al.*, 2022)

Nesse contexto, os sistemas multiparticulados se mostram especialmente promissores, com destaque nas matrizes baseadas em biopolímeros, que são materiais biodegradáveis, atóxicos e com alta disponibilidade (Nicolini *et al.*, 2023). Entre os biopolímeros, destaca-se a κ -carragenina, um polissacarídeo de algas vermelhas que forma géis termicamente reversíveis, que possui ampla aplicação na indústria farmacêutica (De Farias *et al.*, 2022 e Vieira *et al.*, 2022). Para obter-se uma matriz polimérica estável, pode-se combinar a κ -carragenina com a sericina, proteína secretada pelo bicho-da-seda (*Bombyx mori*) que, por seu caráter anfílico, facilita o transporte de fármacos pouco solúveis como o aceclofenaco (Aramwit *et al.*, 2012 e Vieira *et al.*, 2022).

O aceclofenaco é um anti-inflamatório não-esteróide com alta permeabilidade e baixa solubilidade, o que dificulta sua absorção pelo organismo. Seu uso pode causar irritação gastrointestinal, podendo resultar em ulceração e até perfurações na mucosa (Maulvi *et al.*, 2011 e Pareek *et al.*, 2006). Desta forma, a aplicação de sistemas multiparticulados para a liberação modificada desse IFA pode ser particularmente vantajosa, melhorando sua biodisponibilidade e reduzindo efeitos adversos.

Com isso em vista, este estudo buscou desenvolver sistemas multiparticulados compostos por uma blenda de sericina e κ -carragenina para incorporação e liberação modificada de aceclofenaco. As

formulações desenvolvidas foram estudadas através de análises de caracterização como MEV, FTIR, DRX e TGA/DTA, da determinação das eficiências de incorporação e dos perfis de liberação de aceclofenaco.

METODOLOGIA

Para analisar a viabilidade da matriz polimérica formada por sericina e κ -carragenina, foram sintetizadas, por gelificação ionotrópica, seis formulações para as partículas, apresentadas na Tabela 1, além de uma partícula Branco, sem aceclofenaco.

Tabela 1 – Composição das partículas.

Formulação	κ -carragenina (% m/v)	Sericina (% m/v)	Agente reticulante (% m/v)	Aceclofenaco (g)
Branco	0,9	2,5	-	-
A1	0,9	2,5	-	2,0
A2	0,9	2,5	-	3,0
A3	0,9	3,0	-	2,0
A4	0,9	3,0	-	3,0
ACMC	0,9	2,5	0,8 (CMC)	2,0
APA	0,9	2,5	0,8 (PA)	2,0

Inicialmente, para a obtenção da sericina, foram utilizados casulos de bicho-da-seda (*Bombyx mori*), que foram picados, lavados e secos em estufa (a 40°C por 24 horas). Depois, foram colocados em água deionizada na autoclave a 1 kgf.cm⁻² e 120°C (40 minutos). A sericina foi, então, fracionada por congelamento e descongelamento. A fração de alta massa molar foi, por fim, separada para produção das partículas (Da Silva *et al.*, 2014).

Para a síntese das partículas, a κ -carragenina foi dissolvida em água deionizada e agitada a 200 rpm a 70°C durante 1h e, então, misturada com a sericina, homogeneizando-se a mistura em um Ultraturrax a 4000 rpm por 10 minutos. Então, foi adicionado o aceclofenaco e a mistura foi homogeneizada novamente a 8000 rpm por 20 minutos. Para as partículas ACMC e APA, o agente reticulante (carboximetilcelulose ou proantocianidina) foi, então, adicionado à mistura e esta foi homogeneizada novamente. A mistura final foi gotejada em solução de KCl (5% m/v) e mantida sob agitação leve por 30 minutos a fim de garantir a reticulação. As partículas foram, então, retiradas da solução, lavadas com água deionizada e secas à temperatura ambiente.

As partículas obtidas foram caracterizadas pelos métodos de difração de raios X (DRX), espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), microscopia eletrônica de varredura (MEV), microscopia óptica (MO) e análises termogravimétricas (TGA/DTG). Os equipamentos e condições de operação das análises estão apresentados na Tabela 2. Além disso, foram obtidas as eficiências de incorporação do aceclofenaco e os perfis de dissolução das partículas.

Para determinar as eficiências de incorporação, as partículas foram submersas por 24h em uma solução 50/50 (v/v) de acetonitrila e tampão fosfato (pH 6,8), sob agitação de 150 rpm a 37°C. Foi utilizada uma dosagem de partículas de 0,2 g/L. Depois, a solução resultante foi filtrada com membranas hidrofílicas PTFE 0,22 μ m, e então submetida a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) em

coluna C18 (150 mm × 4,6 mm, 5,0 µm), temperatura de 25 °C e fase móvel acetonitrila 50/50 (v/v) e tampão pH 6,8.

Tabela 2 – Equipamentos e condições de operação para cada tipo de análise de caracterização das partículas.

Análise	Equipamento	Condições de operação
DRX	Bruker D8 Quest	Faixa de 5-50°; passo de 0.05°; voltagem 45 kV.
FTIR	Bruker Tensor 27	Amplitude 4.000-350 cm ⁻¹ ; 256 scans
MEV	SEM Hitachi S4100	Revestimento de Carbono, voltagem 15 kV
MO	National DC4-456 H	Medição do diâmetro médio de 340 partículas com ampliação de 10 vezes.
TGA	Shimadzu DTG-60	Temperatura ambiente até 1000°C 20°C/min Fluxo de N ₂ 50mL/min

Para obter os perfis de dissolução *in vitro*, partículas contendo 100 mg de aceclofenaco foram colocadas em um Dissolutor Aparato USP 2 a 37°C e 75 rpm. Utilizou-se solução de HCl (0,1 M) e Tween 80 (2% v/v) para simular o meio gástrico por 2h e tampão fosfato (pH 6,8) para simular o meio entérico. Alíquotas foram coletadas em intervalos predeterminados e a concentração de aceclofenaco foi quantificada por HPLC. Os perfis de dissolução foram avaliados ajustando-se os modelos de Ordem Zero (Ummadi *et al.*, 2013), Primeira Ordem (Storpiritis *et al.*, 2011), Weibull (Langenbucher, 1972; Weibull, 1951), Korsmeyer-Peppas (Korsmeyer-Peppas, 1983) e Hopfenberg (Hopfenberg; Hsu, 1978).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo a análise por MEV, as partículas obtidas (Figura 1) tiveram formato esferoide, com superfície rugosa e cavidades internas onde se alojam os cristais de aceclofenaco (exceto nas partículas Branco, em que as cavidades estão vazias). Dentre as formulações contendo aceclofenaco, não foram observadas diferenças morfológicas relevantes, com exceção do diâmetro médio das partículas obtido por MO. Por essa análise, as partículas A4 apresentaram maior diâmetro, de $2,51 \pm 0,28$ mm, enquanto as partículas ACMC apresentaram menor diâmetro médio, igual a $1,33 \pm 0,16$ mm.

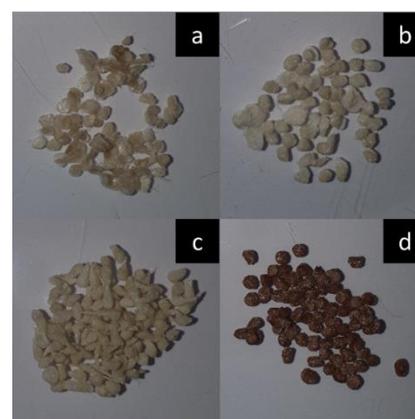


Figura 1 - Partículas a) Branco; b) A1; c) ACMC; d) APA produzidas.

Pela análise por FTIR, pode-se comparar os espectros da partícula Branco com os da sericina e os da κ-carragenina, a fim de avaliar a reticulação dos polímeros. A partícula Branco apresentou bandas em comprimentos de onda similares aos seus dois componentes, porém com alterações na intensidade e largura, o que indica que a reticulação dos polímeros ocorreu satisfatoriamente. Essa análise sugere que os grupos amida I, II e III, bem como os grupos O-H e N-H, provenientes da sericina, além dos grupos O-H e S=O, provenientes da κ-carragenina, participam da reticulação (Nicolini *et al.*, 2023).

O comportamento do aceclofenaco em meio à blenda polimérica foi avaliado tanto pela análise por FTIR quanto por DRX. Na primeira, pode-se observar que as bandas características do aceclofenaco se mantiveram em todas as formulações. Analogamente, na análise de DRX, os picos presentes no difratograma do aceclofenaco se mantiveram nos difratogramas das partículas. Dessa forma, ambas as análises demonstraram que o aceclofenaco foi adequadamente encapsulado, sem perdas da estrutura cristalina, indicando a ausência de interação entre a blenda e o fármaco (Vieira *et al.*, 2023; Freitas *et al.*, 2021). Além disso, a análise por TGA/DTG mostrou maior resistência térmica das partículas, em especial a formulação APMC, em relação ao fármaco puro.

O cálculo da eficiência de incorporação demonstrou boa incorporação do aceclofenaco pelas partículas, de modo que todas as eficiências calculadas foram superiores a 90% (Tabela 3), sendo a maior delas a da partícula A4, igual a 95,8%. Para o carregamento, também foram obtidos valores altos (Tabela 3), com os valores experimentais bastante próximos dos teóricos e comparáveis a valores encontrados na literatura (Vieira *et al.*, 2022; Nicolini *et al.*, 2023).

Tabela 3 - Eficiências de incorporação, carregamento teórico e carregamento experimental para cada formulação sintetizada.

Formulação	Eficiência de incorporação (%)	Carregamento teórico (%)	Carregamento experimental (%)
A1	94,54±0,17	55,44±1,73	52,41±1,73
A2	95,53±0,15	69,80±2,27	66,68±2,27
A3	94,27±0,60	66,28±6,95	62,51±6,95
A4	95,82±0,05	74,16±0,85	71,05±0,85
APMC	91,91±0,18	53,13±1,17	48,83±1,17
APA	94,56±0,01	45,32±0,09	42,85±0,09

Por fim, os ensaios de dissolução mostraram que as partículas possuem boa resistência ao meio gástrico, com dissolução inferior a 10% em HCl 0,1M. Para os perfis de liberação apresentados na Figura 2, o modelo que melhor se ajustou aos dados experimentais foi o de Weibull, com coeficientes de correlação ajustados R^2_{aj} iguais a 0,971, 0,898 e 0,986 para as partículas A1, APMC e APA, respectivamente. As partículas A1 e APMC apresentaram liberações finais em meio entérico superiores a 90%, com 85% da dosagem de fármaco liberados em cerca de 120 minutos.

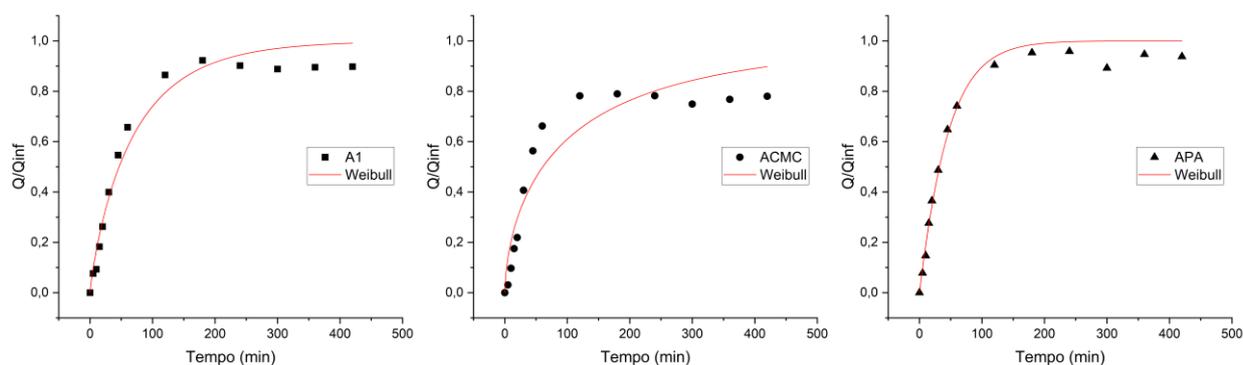


Figura 2 - Perfis de dissolução com ajuste por Weibull para as formulações A1, APMC e APA.

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos indicam um bom desempenho das partículas como carreadoras de aceclofenaco em sistemas multiparticulados. As análises de caracterização indicam a formação de uma

matriz polimérica estável pela sericina e a κ -carragenina, de modo que a blenda não altera o fármaco molecularmente. O encapsulamento de aceclofenaco pela blenda também se mostrou satisfatório, mesmo nas formulações em que o aceclofenaco foi adicionado em maior quantidade (A2 e A4), apresentando eficiência de incorporação acima de 95%. Além disso, obteve-se que a blenda polimérica é capaz de incorporar satisfatoriamente o aceclofenaco para todas as formulações desenvolvidas. Por fim, pelos ensaios de dissolução *in vitro*, obteve-se que as partículas produzidas são gastrorresistentes e que o modelo de Weibull é o que melhor representa os perfis de dissolução.

REFERÊNCIAS

- ARAMWIT, P.; SIRITIENTONG, T.; SRICHANA, T. Potential applications of silk sericin, a natural protein from textile industry by-products. **Waste Management and Research**, mar. 2012.
- DA SILVA, T. L.; DA SILVA JUNIOR, A. C.; VIEIRA, M. G. A.; GIMENES, M. L.; DA SILVA, M. G. C. Production and physicochemical characterization of microspheres made from sericin and alginate blend. **Chemical Engineering Transactions**, v. 39, n. Special Issue, p. 643–648, 2014. Italian Association of Chemical Engineering - AIDIC.
- DE FARIAS, A. B. V.; DA COSTA, T. B.; DA SILVA, M. G. C.; VIEIRA, M. G. A. Development of novel composite adsorbents based on biopolymers/vermiculite using the ionic imprinting technique for cerium biosorption. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 10, n. 6, 2022. Elsevier Ltd.
- FREITAS, E. D.; VIDART, J. M. M.; SILVA, E. A.; DA SILVA, M. G. C.; VIEIRA, M. G. A. Development of mucoadhesive sericin/alginate particles loaded with ibuprofen for sustained drug delivery. **Particuology**, v. 41, p. 65–73, 2018. Elsevier B.V.
- HOPFENBERG, H. B.; HSU, K. C. Swelling-controlled, constant rate delivery systems. **Polymer Engineering & Science**, 1978. v. 18, n. 15, p. 1186–1191.
- KORSMEYER, R. W. *et al.* Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. **international Journal of Pharmaceutics**, 1983. v. 15, p. 25–35.
- LANGENBUCHER, F. Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, 1972. v. 24, n. 12, p. 979–981.
- MAULVI, F. A.; DALWADI, S. J.; THAKKAR, V. T.; *et al.* Improvement of dissolution rate of aceclofenac by solid dispersion technique. **Powder Technology**, v. 207, n. 1–3, p. 47–54, 2011.
- NICOLINI, M.; TIMÓTEO VIEIRA, W.; SILVA, M.; NASCIMENTO, L.; VIEIRA, M. Mefenamic acid modified-release by encapsulation in a κ -carrageenan/sericin blend. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 121, p. 63–76, 2023. Korean Society of Industrial Engineering Chemistry.
- PAREEK, A.; CHANDANWALE, A. S.; OAK, J.; JAIN, U. K.; KAPOOR, S. Efficacy and safety of aceclofenac in the treatment of osteoarthritis: A randomized double-blind comparative clinical trial versus diclofenac - An Indian experience. **Current Medical Research and Opinion**, v. 22, n. 5, p. 977–988, 2006.
- STORPIRTIS, S. *et al.* **Farmacocinética: básica e aplicada**. [S.l.]: Guanabara Koogan, 2011.
- UMMADI, S. *et al.* Overview on Controlled Release Dosage Form. **International Journal of Pharma Sciences**, 2013. v. 3, n. 4, p. 258–269.
- VIEIRA, W. T.; DA SILVA, M. G. C.; DE OLIVEIRA NASCIMENTO, L.; VIEIRA, M. G. A. κ -Carrageenan/sericin-based multiparticulate systems: A novel gastro-resistant polymer matrix for indomethacin delivery. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 232, 2023. Elsevier B.V.
- VIEIRA, W. T.; VITÓRIA, M.; NICOLLINI, S.; *et al.* **κ -carragenina e sericina como matriz polimérica multiparticulada para carregamento de fármacos**. Uberlândia, 2022.