



INCORPORAÇÃO E LIBERAÇÃO MODIFICADA DE ACECLOFENACO EM SISTEMAS MULTIPARTICULADOS À BASE DE BIOPOLÍMEROS

Palavras-Chave: LIBERAÇÃO MODIFICADA, SISTEMAS MULTIPARTICULADOS, ACECLOFENACO, BIOPOLÍMEROS

Autoras:

LETICIA LIE HASHIMOTO, FEQ – UNICAMP

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

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

INTRODUÇÃO

A liberação imediata de insumos farmacêuticos ativos (IFAs) em medicamentos de administração oral ainda é o tipo de liberação predominantemente utilizado. Entretanto, apesar de seu amplo uso, esse mecanismo possui algumas desvantagens, incluindo a ocorrência de picos de concentração de IFA na corrente sanguínea, que pode causar efeitos colaterais indesejados, e a necessidade de administração frequente do medicamento (ABHISHEK et al. 2017; VIEIRA et al. 2023). Desse modo, a fim de contornar esses problemas e evitar elevados custos associados ao desenvolvimento de novos IFAs, têm-se investido em meios alternativos de liberação, como o desenvolvimento de matrizes multiparticuladas para uma liberação modificada desses princípios ativos (FREITAS et al., 2020).

O uso de biopolímeros como materiais para a fabricação dessas matrizes tem obtido resultados promissores e vem ganhando destaque, visto que são materiais biodegradáveis, atóxicos e que possuem ampla disponibilidade. Dentre as macromoléculas, destacam-se os polissacarídeos κ -carragenina, ágar e alginato, extraídos a partir de algas marinhas, e a quitosana, obtida através da desacetilação da quitina (VIDART et al., 2018; VIEIRA et al., 2022; MALI et al., 2017, NICOLLINI et al., 2023).

A κ -carragenina, extraída de algas vermelhas, é um polímero viscoso comumente utilizado nas indústrias alimentícias e farmacêuticas, atuando como agente emulsificante, gelificante e espessante. A ampla aplicação desse biopolímero se dá pela sua capacidade de formar géis termicamente reversíveis (NICOLLINI et al. 2023, VIEIRA et al., 2022). O alginato, extraído de algas marrons, é utilizado na área farmacêutica por apresentar propriedades como biocompatibilidade e não toxicidade. Além disso, na presença de íons Ca^{2+} , forma hidrogéis por reticulação iônica (FREITAS et al., 2020). A quitosana apresenta propriedades como biocompatibilidade e é degradada por enzimas humanas (MALI et al., 2017). O ágar, também extraído de algas vermelhas, é muito utilizado, assim como a κ -carragenina, em indústrias alimentícias, devido a sua capacidade de formar hidrocoloides gelificantes (YADAV et al., 2021).

O carregamento dos IFAs deve ser feito através de uma matriz estável, assim, blendas poliméricas são utilizadas a fim de estabilizar a matriz multiparticulada. Dessa forma, ao utilizar a blenda polimérica,

a associação dos polímeros resulta em uma melhor resistência mecânica (VIEIRA et. al, 2022). A utilização de sistemas multiparticulados à base de blendas de κ -carragenina e alginato com sericina têm apresentado ótimos resultados na liberação de anti-inflamatórios como naproxeno, ibuprofeno, indometacina e ácido mefenâmico (FREITAS et al., 2018; FREITAS et al., 2020; NICOLLINI et al., 2023; VIEIRA et al., 2023).

O aceclofenaco, um anti-inflamatório não esteroide, é usado no tratamento de doenças como a osteoartrite e artrite reumatoide. No entanto, o uso constante desse medicamento está associado ao aparecimento de problemas gastrointestinais, podendo, em casos mais graves, resultar em hemorragias e úlceras (PAREEK et al., 2006). Nesse contexto, utilizar matrizes multiparticuladas para uma liberação modificada desse IFA se mostra promissora para diminuir esses efeitos colaterais.

Assim, essa pesquisa teve como objetivo desenvolver e avaliar sistemas multiparticulados à base de biopolímeros, como a κ -carragenina, alginato, quitosana e ágar, para a incorporação e liberação modificada de aceclofenaco.

METODOLOGIA

Inicialmente, partículas utilizando a matriz polimérica de κ -carragenina e alginato, com incorporação do aceclofenaco, foram sintetizadas pelo método de gelificação iônica. A síntese começou com a κ -carragenina sendo dissolvida em água deionizada e aquecida a 70 °C sob agitação de 200 rpm por 1 hora. Após essa etapa, o alginato foi adicionado à mistura e ela foi homogeneizada em um ultraturrax sob agitação de 4000 rpm por 10 minutos. Após a homogeneização, o aceclofenaco foi acrescentado e essa nova mistura foi novamente agitada, dessa vez sob agitação de 8000 rpm por 20 minutos. (VIEIRA et al., 2023). A mistura final foi gotejada em uma solução reticulante com cloreto de potássio (KCl) (5% m/v) e cloreto de cálcio (CaCl₂) (5% m/v) com o auxílio de uma bomba peristáltica, e, por fim, as partículas obtidas foram lavadas com água deionizada e secas à temperatura ambiente.

O segundo sistema multiparticulado analisado para a incorporação do IFA foi o da κ -carragenina e quitosana. A síntese das partículas foi feita seguindo a mesma metodologia utilizada para a matriz de κ -carragenina e alginato, entretanto, a quitosana foi dissolvida em ácido acético (3% m/v) antes de ser misturada com a solução de κ -carragenina. Assim, após feita a homogeneização da mistura, a mesma foi gotejada em uma solução reticulante de tripolifosfato (5% m/v) e cloreto de sódio (5% m/v), de modo que as partículas obtidas foram lavadas com água deionizada e secas a temperatura ambiente.

A terceira matriz polimérica estudada para a incorporação e liberação modificada de aceclofenaco foi a de κ -carragenina e ágar. O ágar foi dissolvido em água deionizada a 90 °C durante 30 minutos, misturado com a solução de κ -carragenina, e o fármaco foi incorporado à blenda, de forma análoga à metodologia descrita anteriormente. A solução reticulante utilizada para o gotejamento da mistura foi uma solução de KCl (5% m/v), e as partículas obtidas foram lavadas com água deionizada e secas à temperatura ambiente.

As composições das formulações desenvolvidas estão apresentadas na Tabela 1. A concentração de κ -carragenina foi mantida fixa em 0,9 % (m/v), e as concentrações dos demais polímeros foram ajustadas conforme a viscosidade que possibilitava o gotejamento da blenda.

Tabela 1. Composição das formulações.

Formulação	κ -carragenina (% m/v)	Alginato (% m/v)	Quitossana (% m/v)	Ágar (% m/v)
KA1	0,9	1,5	-	-
KA2	0,9	2,0	-	-
KA3	0,9	2,5	-	-
KQUI1	0,9	-	0,5	-
KQUI2	0,9	-	1,0	-
KQUI3	0,9	-	1,5	-
KAG1	0,9	-	-	1,0
KAG2	0,9	-	-	1,5
KAG3	0,9	-	-	2,0

A fim de determinar a eficiência de incorporação de aceclofenaco, as partículas, em duplicata, foram colocadas, em dosagem 0,2 g/L, em uma solução de extração e mantida em um shaker a 37 °C sob agitação de 150 rpm durante 24 h. A solução de extração utilizada foi: solução de tampão fosfato pH 6,8 (fosfato monopotássico (KH₂PO₄) + hidróxido de sódio (NaOH)) e Tween 80 (0,5 % v/v). A solução, então, foi sonicada e filtrada com membranas PTFE 0,22 μ m, e submetida a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) para a determinação da concentração de aceclofenaco.

Para avaliar a liberação de aceclofenaco a partir das blendas poliméricas, foram obtidos os perfis de dissolução *in vitro*, utilizando-se um dissolutor USP com agitação de 75 rpm a 37°C. Inicialmente, as partículas foram colocadas em um meio de dissolução que simula o meio gástrico (HCl 0,1M + Tween 80 2% v/v) por 2 h, e em seguidas transferidas para um meio entérico simulado (Tampão fosfato pH 6,8 + Tween 80 0,5% v/v). Aliquotas de 5 mL foram retiradas do meio em intervalos de tempo predefinidos, filtradas, e, com o objetivo de determinar a concentração do fármaco liberado, foram submetidas a cromatografia líquida de alta eficiência. A partir da quantidade de fármaco liberada ao longo do tempo foram traçados os perfis de dissolução, e foram ajustados aos dados experimentais os modelos matemáticos de Ordem Zero, Primeira Ordem, Weibull, Korsmeyer-Peppas e Hopfenberg.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados de eficiência de incorporação e de carregamento teórico e experimental são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2 - Eficiências de incorporação, carregamento teórico e carregamento experimental para cada formulação sintetizada.

Formulação	Eficiência de incorporação (%)	Carregamento teórico (%)	Carregamento experimental (%)
KA1	92,62±0,38	56,91±2,96	52,72±2,96
KA2	93,40±0,64	57,26±5,55	53,50±5,55
KA3	91,07±0,51	56,89±3,26	51,81±3,26
KAG1	96,22±0,07	48,89±0,94	47,04±0,94
KAG2	96,47±0,12	44,61±1,54	43,03±1,54
KAG3	96,00±0,09	44,91±0,98	43,12±0,98

A partir dos dados da Tabela 2, observou-se que houve uma boa incorporação do aceclofenaco pelas partículas feitas com as blendas poliméricas de κ -carragenina e alginato e κ -carragenina e ágar, o que foi evidenciado pelas eficiências maiores que 90% (Tabela 2). Nota-se que a formulação com a maior eficiência de incorporação foi a KAG2. As formulações da blenda de κ -carragenina e quitossana não apresentaram bom desempenho, apresentando uma viscosidade muito alta que dificultou o gotejamento, e as partículas formadas não se mostraram adequadas, sendo elas transparentes, finas e sem formato esférico.

Além disso, altas concentrações de aceclofenaco foram liberadas na solução reticulante, o que evidenciou que o fármaco não foi bem incorporado à blenda. O carregamento calculado também apresentou valores satisfatórios, onde o carregamento experimental tem valores próximos do carregamento teórico. Apesar da blenda com o ágar apresentar maior eficiência de incorporação, o carregamento dela mostrou-se menor que o carregamento da blenda com alginato.

Os resultados de liberação do fármaco em meio gástrico simulado das formulações sintetizadas são mostrados na Tabela 3. Todas as formulações contendo alginato, KA1, KA2 e KA3, e a formulação com a maior quantidade de ágar, KAG3, mostraram-se gastrorresistentes, ou seja, apresentaram liberação inferior a 10%. De modo geral, os resultados refletem em um bom desempenho das blendas, pois uma baixa liberação em meio ácido indica que a formulação garante que o IFA seja protegido de uma liberação precoce. Nota-se que a blenda com a menor liberação no meio ácido foi a KA3. Além da análise em solução ácida, a liberação do fármaco também foi analisada quando submetida a uma solução tampão pH 6,8.

Tabela 3 – Liberação em meio gástrico simulado (HCl 0,1M) para cada formulação sintetizada.

Formulação	Liberação (%)
KA1	0,63
KA2	0,39
KA3	0,14
KAG1	11,22
KAG2	10,16
KAG3	8,13

A Figura 1 mostra os perfis de dissolução *in vitro* e as curvas dos modelos matemáticos que apresentaram os melhores ajustes aos dados experimentais.

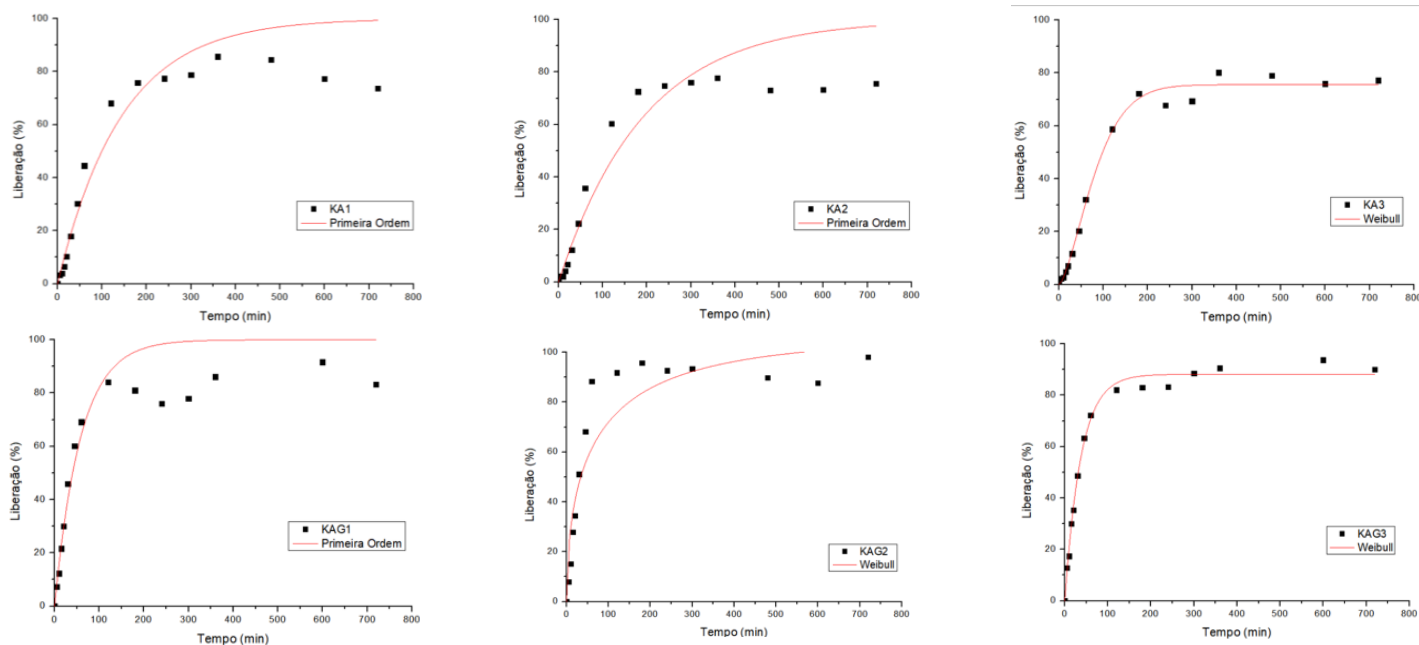


Fig. 1. Perfis de liberação das formulações KA1, KA2, KA3, KAG1, KAG2 e KAG3. Os símbolos representam os dados experimentais, e as curvas em vermelho representam os modelos matemáticos com melhor ajuste para cada formulação (Primeira Ordem e Weibull).

O modelo de primeira ordem se ajustou melhor aos dados experimentais para as formulações KA1, KA2 e KAG1, com R^2 de 0,921, 0,910 e 0,903, respectivamente. Já para as formulações KA3, KAG2 e KAG3, o modelo de Weibull apresentou melhor ajuste, com R^2 de 0,929, 0,970 e 0,953, respectivamente. Os perfis encontrados mostram uma liberação gradual e eficiente do fármaco. Todas as formulações

contendo ágar, KAG1, KAG2 e KAG3, apresentaram liberações finais superiores a 85%. As formulações contendo alginato, KA1, KA2 e KA3, apresentaram liberações finais inferiores, o que pode estar associado à formação de uma matriz polimérica muito rígida, que impediu a liberação completa do fármaco aprisionado.

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos mostram que todas as blendas de alginato e ágar têm boa eficiência de incorporação de aceclofenaco, sendo todas elas acima de 90%, ou seja, o encapsulamento de aceclofenaco é eficiente. Além disso, percebe-se que dentre todas as formulações, a formulação KAG2, composta de 0,9% (m/V) de κ -carragenina e 1,5% (m/V) de ágar, foi a que apresentou maior eficiência de incorporação (96,47%). Os resultados de liberação obtidos mostram que ambas as blendas de κ -carragenina com alginato e ágar apresentaram resultados satisfatórios. As blendas com alginato apresentaram menor liberação de aceclofenaco em meio gástrico simulado, enquanto as blendas com ágar apresentam liberação mais completa em meio entérico. Etapas futuras envolvem a caracterização das formulações mais promissoras.

AGRADECIMENTOS

Esta pesquisa foi financiada pelo CNPq (Proc. # 401767/2022-1, 403560/2021-7) e pela CAPES.

REFERÊNCIAS

- ABHISHEK, D., GHULE, P. J., AHER, A., et al. "SUSTAINED RELEASE DOSAGE FORM: A CONCISE REVIEW", *International Journal of Pharmaceutics and Drug Analysis*, v. 5, p. 153–160, 2 Maio 2017.
- FREITAS, E. D.; FREITAS, V. M. S.; ROSA, P. C. P.; DA SILVA, M. G. C.; VIEIRA, M. G. A. Development and evaluation of naproxen-loaded sericin/alginate beads for delayed and extended drug release using different covalent crosslinking agents. *Materials Science and Engineering C*, v. 118, 2020. 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.
- MALI, K.K. DHAWALW, S.C., DIAS, R.J. HAVALDAR, V.D. & KAVITAKE, P. R. (2017). Interpenetrating networks of carbomexymethyl tamarind gum and chitosan for sustained delivery of aceclofenac. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(4), 771-782.
- 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.
- 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.
- VIDART, J. M. M. et al. Development of sericin/alginate particles by ionic gelation technique for the controlled release of diclofenac sodium. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 135, n. 12, 2018
- VIEIRA, W. T. et al. κ -carragenina e sericina como matriz polimérica multiparticulada para carreamento de fármacos. *Anais do Congresso Brasileiro de Sistemas Particulados*, jan. 2022.
- VIEIRA, Wedja Timóteo, DA SILVA, M. G. C., DE OLIVEIRA NASCIMENTO, L., et al. "k-Carrageenan/sericin-based multiparticulate systems: A novel gastro-resistant polymer matrix for indomethacin delivery", *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 232, p. 123381, 31 mar. 2023. DOI: 10.1016/J.IJBIOMAC.2023.123381.
- YADAV, Sudesh Kumar; GIRI, Anjana; MISHRA, Parag. Aceclofenac loaded sericin-alginate based microspheres: In-vitro and in-vivo evaluation. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, v. 35, p. 102242, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2021.102242>.