

Preparação de sólidos inorgânicos para o carregamento de ácido acetilsalicílico e salicilato de sódio

Isabelle Nunes de Oliveira (IC)*, Kárita Karulina de Souza Silva (IC), Cleiber Cintra Moraes (PG) e Renato Rosseto (PQ).

isabellenunesoliveira@gmail.com

BR 153, Km 98, Campus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Estadual de Goiás, CEP: 75132-903, Anápolis/GO.

Resumo: A ação dos fármacos, na sua forma livre, pode ser limitada pela baixa solubilidade, elevada toxicidade e tempo de meia vida curta. Devido a essas limitações, novas formulações têm sido desenvolvidas a fim de controlar a capacidade e velocidade de liberação dos fármacos, visando maximizar os efeitos terapêuticos e minimizar a quantidade de princípio ativo administrado. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) têm propriedades anti-inflamatórias devido à sua capacidade de bloquear a produção das prostaglandinas através da inibição das cicloxigenases (COX). Porém, o uso prolongado e em altas doses desses medicamentos provocam efeitos negativos no trato gastrointestinal. A busca por sistemas que auxiliam no carregamento, liberação controlada e que diminuam os efeitos colaterais indesejáveis de fármacos é necessária, sendo as nanopartículas inorgânicas uma alternativa viável como matriz hospedeira. Este projeto teve como objetivo incorporar o ácido acetilsalicílico e o salicilato de sódio em sólidos inorgânicos (FePO_4 , AlPO_4 e CaSO_4), confirmar se há a presença dos fármacos nas matrizes e verificar a dessorção dos fármacos em água e solução tampão com pH igual a 7,4.

Palavras-chave: Nanopartículas. Dessorção. Anti-inflamatório.

Introdução

Um sistema nanoencapsulado adequado transporta a quantidade de princípio ativo necessário para o alvo específico liberando-o controladamente, o que consequentemente reduz a administração do medicamento, diminuindo os efeitos secundários indesejáveis, como ocorre geralmente na forma livre de um fármaco (FIGUEIREDO et al., 2013). Além disso, a encapsulação do fármaco promove um aumento na solubilidade do princípio ativo e proporciona uma maior estabilidade química da substância terapêutica (FONTES, 2016).

Estima-se que 30 milhões de pessoas consomem anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) todos os dias, dentre eles, destaca-se o ácido acetilsalicílico que

é um dos medicamentos mais consumidos no mundo sem prescrição médica (FENG et al., 2013).

O ácido acetilsalicílico (AAS) possui diversos efeitos positivos na prevenção de: acidentes vasculares cerebrais, ataque isquêmico transitório, câncer colorretal, entre outros. Porém, quando o AAS é administrado em grandes doses ocorrem efeitos colaterais negativos no sistema gástrico, dificultando o seu uso para pessoas que possuem problemas estomacais (POLICIANOVA et al., 2014). Esse efeito negativo também se aplica ao salicilato de sódio (SS) que é um derivado do AAS (MADUNIĆ et al., 2017).

Devido a essas limitações, estudos sobre liberação controlada do AAS (POLICIANOVA et al., 2014) e do SS (ONYISHI et al., 2013) têm crescido constantemente nas últimas décadas, com o objetivo de diminuir os efeitos secundários indesejáveis.

Material e Métodos

As sínteses foram realizadas conforme descrito na literatura (ROSSETO et al., 2006 e referências citadas) através do método de co-precipitação. Para a obtenção do sólido FePO_4 foram adicionados 25 mL de FeCl_3 ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) e 25 mL de H_3PO_4 ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) em um béquer contendo 62,5 mL de NaOH ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$). O pH final do meio reacional foi de 8,16. O sólido obtido foi separado por centrifugação com uma rotação de 2000 rpm, lavado com água deionizada ($3 \times 5 \text{ mL}$) e seco em estufa a 100°C por 5 horas. O sólido AlPO_4 foi obtido de forma análoga ao FePO_4 .

A uma amostra de 0,10 g de sal inorgânico foram adicionados 0,5 g do ácido acetilsalicílico (AAS) em 20 mL de água deionizada para a incorporação do fármaco aos sólidos inorgânicos (FePO_4 , AlPO_4 e CaSO_4). O sistema foi mantido sob agitação constante a 60°C por 48 horas. Posteriormente, a solução final foi centrifugada e o precipitado foi lavado com água deionizada ($3 \times 7,5 \text{ mL}$). O produto final foi seco em estufa a 100°C por 6 horas. A incorporação do salicilato de sódio (SS) às matrizes inorgânicas foi realizada de forma análoga à descrita para o AAS.

As amostras preparadas foram caracterizadas por espectroscopia vibracional no infravermelho por refletância atenuada (ATR) e microscopia eletrônica de varredura (MEV).

A preparação da solução tampão, *Simulated Body Fluid* (SBF), para cinética de liberação, foi realizada de acordo com a literatura (MARQUES et al., 2011). Em um balão volumétrico de 1 L, adicionou-se NaCl, NaHCO₃, KCl, K₂HPO₄, MgCl₂.6H₂O, CaCl₂.2H₂O, Na₂SO₄.10H₂O e tris (hidroximetil) aminometano. Em seguida, adicionou-se 700 mL de água deionizada, ajustou-se o pH para 7,4 com HCl (1 mol L⁻¹) e aferiu-se o volume com água deionizada.

As cinéticas de liberação dos híbridos foram acompanhadas no espectrofotômetro UV-vis a partir de dispersões de 5 mg do sólido-fármaco em 100 mL de SBF e água a 25 °C e 37 °C, monitorando a evolução da banda em torno de 300 nm. Para a abertura da amostra (dosagem do princípio ativo), a um balão de 25 mL adicionaram-se 10 mg do híbrido e 2 mL de HCl (6 mol L⁻¹), em seguida, aferiu-se o volume com uma solução de NaOH (0,1 mol L⁻¹). Após, diluiu-se 1 mL da amostra em 9 mL de NaOH (0,1 mol L⁻¹) e realizou-se a leitura no espectrofotômetro na região do UV-vis.

Resultados e Discussão

A varredura na região do infravermelho (IV) do FePO₄-AAS apresentou bandas características do AAS. De acordo com a literatura (MORAIS, 2011), a região de 1692 cm⁻¹ corresponde ao estiramento da ligação C=O da função éster. Em torno de 1602 cm⁻¹, a região refere-se ao C=C do aromático, e a vibração de estiramento do grupo C-O-H da função ácido ocorre em torno de 1310 cm⁻¹. A banda na região próxima de 1200 cm⁻¹, referente ao estiramento da ligação C-O do grupo acetato também foi observado. Sugere-se então que houve uma interação entre o AAS e a matriz FePO₄. Os espectros na região do IV para o AlPO₄-AAS e CaSO₄-AAS mostraram-se análogos ao composto FePO₄-AAS.

Espectros vibracionais na região do IV para o FePO₄-SS não apresentaram bandas características referentes ao SS. A ausência de bandas características sugere que não há a presença do fármaco na matriz inorgânica. Para confirmar se houve ou não a incorporação do fármaco à matriz inorgânica, realizou-se a abertura das amostras com HCl (6 mol L⁻¹), e os espectros eletrônicos no UV-vis foram realizados na região entre 200 e 800 nm, não sendo detectado transições eletrônicas características do SS (aproximadamente em 298 a 313 nm), o que confirma a ausência do fármaco na matriz de FePO₄.

Os espectros de IV para o $\text{AlPO}_4\text{-SS}$ e do $\text{CaSO}_4\text{-SS}$ foram análogos ao do $\text{FePO}_4\text{-SS}$, porém, no caso da amostra $\text{AlPO}_4\text{-SS}$ foi possível observar que após a abertura do híbrido com HCl, observou-se uma absorbância máxima em 300 nm (Abs: 0,59), constatando a presença de SS na amostra, o que sugere que a matriz inorgânica atua na proteção/incorporação do princípio ativo.

Através das caracterizações por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) foi possível observar que todos os híbridos exibiram mudanças morfológicas significativas após a incorporação dos princípios ativos, sugerindo a presença dos fármacos nas amostras.

As análises de dessorção do AAS incorporado aos sólidos mostraram variações em função da composição da matriz inorgânica e do meio estudado. Para o sistema $\text{FePO}_4\text{-AAS}$, a liberação do princípio ativo em água foi superior a 50 % após 1 h de cinética, diferentemente para $\text{AlPO}_4\text{-AAS}$ (superior a 50% em 10 min) e $\text{CaSO}_4\text{-AAS}$ (liberação imediata) ao utilizar água e/ou SBF como meio reacional.

Considerações Finais

Os resultados preliminares obtidos neste projeto abrem perspectivas na pesquisa de dispersões sólidas de matrizes inorgânicas no carreamento e liberação modificada de fármacos com baixa solubilidade.

Agradecimentos

À Universidade Estadual de Goiás pelo Programa de Bolsa de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico (PBIT/UEG) e PROBIP/UEG.

Referências

- BIZERRA, A.; SILVA, V. Sistemas de liberação controlada: Mecanismos e aplicações. **Revista Saúde e Meio Ambiente** – RESMA, Três Lagoas, 2016, 3, 1-12.
- FENG, L.; HULLEBUSCH, E. D. V.; RODRIGO, M. A.; ESPOSITO, G.; OTURAN, M. A. Removal of residual anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals from aqueous systems by electrochemical advanced oxidation processes: A review. **Chemical Engineering Journal** 2013, 228, 944-964.

FIGUEIREDO, J.; SANTOS, C. L.; FAGAN, S. B.; ZANELLA, I. Interação da ciclodextrina com ácido acetilsalicílico: um estudo de primeiros princípios. **Disciplinarum Scientia** 2013, 14, 139-147.

FONTES, D. A. F. Síntese e aplicação de hidróxidos duplos lamelares: adjuvants funcionais para increment de solubilidade e sistemas de liberação de fármacos. Tese de doutorado. Universidade Federal de Pernambuco, Pernambuco, 2016.

MADUNIĆ, J.; HORVAT, L.; MAJSTOROVIĆ, I.; JODLOWSKA, I.; ANTICA, M.; MATULIĆ, M. Sodium salicylate inhibits urokinase activity in MDA MB-231 breast cancer cells. **Journal Clinical Breast Cancer** 2017, 17, 1-26.

MARQUES, M. R. C.; LOEBENBERG, R.; ALMUKAINZI, M. Simulated biological fluids with possible application in dissolution testing. **Dissolution Technologies** 2011, olha o volume 15-28

MORAIS, F. E. Estudo termoanalítico de medicamentos de referência, genérico e similar. Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Rio Grande do Norte, 2011.

ONYISHI, I. V.; CHIME, S. A.; EGWU, E. Application of k-carrageenan as a sustained release matrix in floating tablets containing sodium salicylate. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology** 2013, 7 (39), 2667-2673.

POLICIANOVA, O.; BRUS, J.; HRUBY, M.; URBANOVA, M. *In vitro* dissolution study of acetylsalicylic acid solid dispersions: Tunable drug release allowed by the choice of polymer matrix. **Pharmaceutical Development and Technology** 2014, 1-6.

ROSSETO, R.; SANTOS, A. C. M. A.; GALEMBECK, F. Hydrous non-crystalline phosphates: Structure, function and a new white pigment. **Journal of the Brazilian Chemical Society** 2006, 17, 1465-1472.