

Hidróxidos Duplos Lamelares para a Liberação Modificada de Ácido Acetilsalicílico e Derivados

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

*karitakarulina@gmail.com

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

Resumo: O uso extensivo de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) é responsável pela formação de úlceras gástricas e sangramentos estomacais, podendo levar a morte. O ácido acetilsalicílico (AAS), popularmente conhecido como aspirina é o AINE mais prescrito em todo mundo. Após ingerido, o AAS e o salicilato de sódio (SS) são convertidos no estômago a ácido salicílico (AS), seu principal metabólito ativo e causador de efeitos gástricos. A busca por sistemas que diminuam as doses administradas desses medicamentos é objeto de estudo na área farmacêutica, destacando-se as nanopartículas inorgânicas em sistemas de liberação controlada. Os hidróxidos duplos lamelares (HDL) apresentam características promissoras no encapsulamento desses compostos ativos, devido a sua alta compatibilidade e baixa toxicidade. O presente estudo visou a preparação e caracterização de hidróxidos duplos lamelares, HDL Ca/Fe, HDL Mg/Fe e HDL Mg/Al e a incorporação de salicilatos (AAS, AS e SS) em cada HDL. Foram realizadas cinéticas de dessorção dos híbridos em água e soluções tampão (pH 6,6 e 7,4), simulando fluidos biológicos à temperaturas de 25 °C e 37 °C. Os HDL-AAS apresentaram cinética de dessorção mais lenta em relação aos HDL-AS, atingindo concentrações máximas em até 24 horas, no entanto não foi observado prolongação no tempo de liberação dos híbridos com SS.

Palavras-chave: Encapsulamento. Salicilatos. Híbridos.

Introdução

A utilização de nanopartículas inorgânicas como matrizes hospedeiras para a liberação controlada de princípios ativos é objeto de vários estudos e aplicações (ZHANG, LI, YU, 2014; KNIPP, NANTZ, 2015), devido principalmente à alta estabilidade físico-química, potencial biocompatibilidade, elevado teor no carregamento, além de serem passíveis de funcionalização com polímeros, tensoativos, anticorpos, antígenos ou proteínas, possibilitando atingir alvos específicos (TSUKADA, AIMIYA, 2011; YOO, BRADBURY, WIESNER, 2015).

Vários tipos de sólidos inorgânicos são empregados no carregamento de substâncias ativas, destacando-se as nanopartículas magnéticas de óxido de ferro,

sílica, ouro, nanotubos, zeolitas, entre outros (OJEA-JIMENEZ et al., 2013; TURNER et al., 2015). Os hidróxidos duplos lamelares (HDL), também conhecidos como argilas aniônicas, são uma classe emergente de compostos com grande potencial de serem utilizados como carreadores de fármacos (KURA et al., 2014; ZHANG et al., 2014).

Os HDL são materiais nanoestruturados constituídos por lamelas compostas por cargas positivas de metais di- e trivalentes, exibindo espaçamentos lamelares intercalados com moléculas de água e ânions de diferentes cargas, funções e massas molares (CUNHA et al., 2010).

Vários fármacos já foram testados em formulações com HDL, visando à liberação controlada e a diminuição da administração do princípio ativo em relação às formulações convencionais, como por exemplo, anti-inflamatórios não esteroidais, tais como, o ácido acetilsalicílico, diclofenaco, ibuprofeno e naproxeno (GU et al., 2014). Entretanto, o carreamento de fármacos em HDL é limitado quando administrado na forma oral, uma vez que o baixo pH do suco gastrointestinal solubiliza a matriz inorgânica, interferindo drasticamente na liberação do princípio ativo (RIVES, del ARCO, MARTÍN, 2013). Desta maneira, a busca por HDL capazes de suportarem meios ácidos, além de exibirem alta dispersibilidade em sistemas biológicos é objeto de pesquisa em vários estudos (BI, ZHANG, DOU, 2014).

Material e Métodos

Os hidróxidos duplos lamelares (HDL Ca/Fe, HDL Mg/Fe e HDL Mg/Al) foram sintetizados pelo método de coprecipitação de acordo com a literatura com modificações (KHAN et al., 2009; ROSSETO et al., 2006 e referências citadas). Após, foram realizadas as incorporações do ácido acetilsalicílico (AAS), ácido salicílico (AS) e salicilato de sódio (SS) aos HDL, utilizando 0,3 g do HDL e 1 g do princípio ativo, adicionados em 100 mL de água deionizada (apenas para as incorporações de SS foram utilizados 25 mL de água deionizada) sob agitação constante, a 60°C por 48 h. Os precipitados foram filtrados à pressão reduzida, lavados com água destilada (300 mL) e secos a 100°C por 1 h.

As cinéticas de dessorção dos híbridos foram realizadas em solução tamponada simulando fluido corporal (SBF) (pH = 7,4) a 37 °C, apenas para o HDL Ca/Fe-AAS foram realizadas cinéticas em água, saliva (pH = 6,6) e SBF (pH = 7,4) a 25 °C e 37 °C. Foram utilizados 5 mg do híbrido em 100 mL de tampão, sob agitação

e aquecimento, alíquotas de 5 mL foram retiradas em intervalos de tempos pré-estabelecidos e centrifugadas, após foram monitoradas por espectroscopia eletrônica molecular na região do UV-vis (200-800 nm).

As amostras foram caracterizadas por espectroscopia vibracional na região do infravermelho por refletância total atenuada (IV-ATR) e microscopia eletrônica de varredura (MEV).

Resultados e Discussão

Os ensaios de dessorção dos princípios ativos no híbrido HDL Ca/Fe-AAS foram realizados em água, tampões simulando saliva e fluido corporal, todos monitorados no comprimento de onda de aproximadamente 300 nm no espectrofotômetro UV-vis. Nos perfis de liberação do AAS em diferentes tampões é possível observar que ocorre uma dessorção gradativa do princípio ativo, estendendo-se por até 24 h. Já a liberação do SS do HDL Ca/Fe ocorreu imediatamente quando em contato com o meio aquoso. A cinética de liberação do AS incorporado em HDL Ca/Fe, foi realizada em tampão SBF a 37 °C, o tempo de liberação máxima do AS no meio foi de 30 minutos, o que caracteriza uma cinética de liberação rápida.

A cinética de liberação do HDL Mg/Fe-AAS em tampão SBF a 37 °C, ocorreu de forma lenta no comprimento de onda de 296 nm, visto que aproximadamente 50 % do princípio ativo foi liberado em 1 h e em 4 horas foi atingido a concentração máxima no meio. Para o HDL Mg/Fe-SS não foi verificado a presença de bandas com valores de absorbâncias significativas o que constata a possível ausência do princípio ativo na matriz inorgânica. O perfil de liberação do HDL Mg/Fe-AS revela uma dessorção de quase 80 % do AS logo nos primeiros 10 minutos, tempo bastante inferior quando comparado com o HDL Mg/Fe-AAS.

As cinéticas de dessorção do HDL Mg/Al-AAS e HDL Mg/Al-AS no tampão SBF a 37 °C ocorreram de forma similar, havendo a saída de todo o princípio ativo em até 30 minutos de cinética. De maneira análoga ao HDL Mg/Fe não foi identificada bandas de absorção máxima na amostra que continha SS, caracterizando a incorporação de pequena quantidade ou ausência no HDL.

Os espectros na região do infravermelho do HDL Ca/Fe e Mg/Fe mostraram bandas características na região de 3400 cm⁻¹ (estiramentos OH), 1600 cm⁻¹ (água interlamelar) e 1450 cm⁻¹ (presença de carbonato). Para HDL Mg/Al foram

identificados estiramentos em 3412 cm^{-1} (-OH) e em 1358 cm^{-1} (presença de nitrato). Os infravermelhos dos princípios ativos incorporados aos HDL apresentaram bandas características ligeiramente deslocadas quando comparado com o fármaco na forma pura, exceto as amostras com salicilato de sódio que não apresentaram bandas referentes ao fármaco.

As micrografias do MEV dos HDL identificaram a presença de sólidos em formato de blocos com morfologia regular. Para os HDL que continham AAS e AS, o perfil morfológico mostrou-se bastante semelhante, apresentando cristais irregulares sobre a superfície do sólido. Já os híbridos com SS apresentaram uma morfologia porosa, bastante distinta dos híbridos com os outros princípios ativos.

Considerações Finais

Os resultados obtidos mostram que a matriz inorgânica altera significativamente o perfil de disponibilidade dos princípios ativos AAS e AS em solução. Futuras caracterizações, como a identificação de compostos através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e distâncias interlamelares por difração de raios X (DRX), são necessárias para comprovar o encapsulamento dos princípios ativos.

Agradecimentos

À Universidade Estadual de Goiás pelo Programa de Bolsas de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico (PIBIT-UEG) e PROBIP/UEG.

Referências

BI, X.; ZHANG, H.; DOU, L. Layered double hydroxide-based nanocarriers for drug delivery. **Pharmaceutics** 2014, 6, 298-332.

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** 2010, 33, 159-171.

GU, Z.; W, A.; LI, L.; XU, Z. P. Influence of hydrothermal treatment on physicochemical properties and drug release of anti-inflammatory drugs of intercalated layered double hydroxide nanoparticles. **Pharmaceutics** 2014, 6, 235–248.

KHAN, A.; RAGAVAN, A.; FONG, B.; MARKLAND, C.; O'BRIEN, M.; DUNBAR, T. G.; WILLIAMS, G. R.; O'HARE, D. Recent developments in the use of layered double

hydroxides as host materials for the storage and triggered release of functional anions. **Industrial and Engineering Chemistry Research** 2009, 48 (5), 10196–10205.

KNIPP, R.; NANTZ, M. H. Nanoparticles for drug delivery. **US2015/0374849A1**.

KURA, A. U.; HUSSEIN, M. Z.; FAKURAZI, S.; ARULSELVAN, P. Layered double hydroxide nanocomposite for drug delivery systems; bio-distribution, toxicity and drug activity enhancement. **Chemistry Central Journal** 2014, 8 (47). DOI: :10.1186/s13065-014-0047-2.

OJEA-JIMENEZ, I.; COMENGE, J.; GARCIA-FERNANDEZ, L.; MEGSON, Z. A.; CASALS, E.; PUNTES, V. F. Engineered inorganic nanoparticles for drug delivery applications. **Current Drug Metabolism** 2013, 14, 518–530.

RIVES, V.; del ARCO, M.; MARTÍN, C. Layered double hydroxides as drug carriers and for controlled release of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). **Journal of Controlled Release** 2013, 169 (1-2), 28-39.

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.

TURNER, C. T.; McINNES, S. J. P.; VOELCKER, N. H.; COWIN, A. J. Therapeutic potential of inorganic nanoparticles for the delivery of monoclonal antibodies. **Journal of Nanomaterials** 2015, DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/309602>.

YOO, B.; BRADBURY, M.; WIESNER, U. Nanoparticle drug conjugates. **US2015/0343091A1**.

ZHANG, L.; LI, Y.; YU, J. C. Chemical modification of inorganic nanostructures for targeted and controlled drug delivery in cancer treatment. **Journal of Materials Chemistry B** 2014, 2, 452-470.

ZHANG, K.; XU, Z. P.; LU, J.; TANG, Z. Y.; ZHAO, H. J.; GOOD, D. A.; WEI, M. Q. Potential for layered double hydroxides-based, innovative drug delivery systems. **International Journal of Molecular Science** 2014, 15, 7409-7428.