



## **Reatividade e dessorção do ácido acetilsalicílico incorporado em hidróxidos duplos lamelares à base de ferro (III)**

**Isabelle Nunes de Oliveira (PG)\*, Kárita Karulina de Souza Silva (PG), Cleiber Cintra Moraes (PG), 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:** O objetivo deste trabalho foi avaliar a dessorção do ácido acetilsalicílico (AAS) com hidróxido duplo lamelar de Mg/Fe e de Ca/Fe em soluções tamponadas. As reações e produtos obtidos foram monitorados e caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho, microscopia eletrônica de varredura, análise termogravimétrica e difração de raios X em pó. Os estudos cinéticos de dessorção do AAS foram realizados em torno de 40 °C em solução tamponada (fluido corporal simulado, pH 7,4 e saliva artificial, pH 6,7) monitorados por espectroscopia UV-vis. Dependendo das condições empregadas e da fração orgânica, foram identificados padrões de reatividade, essencialmente por produtos da adsorção do derivado salicilato em sólidos contendo ferro. A dessorção de AAS em HDL mostrou um perfil de liberação sustentada com 80% do derivado de salicilato sendo liberado após 2h e alcançou o equilíbrio em 4h. Os resultados podem levar a uma compreensão útil sobre a reatividade, para descobrir como melhorar a biodisponibilidade do fármaco, solubilidade e estabilidade química.

**Palavras-chave:** Anti-inflamatório não esteroide. Argilas aniônicas. Liberação sustentada.

### **Introdução**

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. As nanopartículas inorgânicas são promissoras na utilização como carreadores de espécies de interesse terapêutico (OJEA-JIMENEZ et al., 2013; CUNHA et al., 2010). Dentre esses materiais destacam-se as nanopartículas magnéticas de óxido de ferro, zeólitas, hidróxidos duplos lamelares, entre outros (TURNER et al., 2015).



Vários fármacos já foram testados em formulações com nanomateriais, visando o aumento da estabilidade e solubilidade do ativo em relação às formulações convencionais, como por exemplo, anti-inflamatórios não esteroidais, tais como, o ácido acetilsalicílico, diclofenaco e ibuprofeno (GU et al., 2014).

Os hidróxidos duplos lamelares (HDL) possuem uma fração de cátions divalentes coordenados octaetricamente por grupos hidroxilas que foram substituídos isomorficamente por cátions trivalentes. Os HDL são promissores no campo farmacêutico para encapsular biomoléculas funcionais, fármacos e outros biocompostos ativos, devido à liberação de drogas em HDL serem potencialmente controladas (BI, ZHANG, DOU, 2014; ALEXA et al., 2011).

O ácido acetilsalicílico (AAS) é um anti-inflamatório não esteroidal com ação analgésica, antipirética e anti-inflamatória. Estudos clínicos prescrevem o uso do AAS na prevenção e no tratamento de doenças coronárias, trombose cerebral, reumatismo, entre outros. Entretanto, a administração oral prolongada de AAS é associada a severas irritações na mucosa gastrointestinal, provocando vômitos, úlceras e sangramentos, devido ao caráter ácido do fármaco (SHARMA et al., 2017). Outra limitação do AAS refere-se à sua baixa solubilidade em condições ácidas estomacais, o que dificulta a absorção do medicamento pelo organismo (GOU, DONG, JIAO, 2013).

O objetivo deste trabalho foi focalizar a síntese de hidróxidos duplos lamelares de Ca/Fe (2:1) e Mg/Fe (2:1) para incorporar o AAS em busca de liberação controlada de fármaco.

## Material e Métodos

Os HDL foram preparados pelo método de coprecipitação, analogamente a procedimentos descritos na literatura (KHAN et al., 2009; ROSSETO et al., 2006 e referências citadas).

Para a síntese do HDL Mg/Fe ( $M^{2+}/M^{3+}$ ) utilizou-se 0,15 mol de  $MgCl_2 \cdot 6H_2O$  e 0,075 mol de  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$  em 100 mL de água deionizada. Essa mistura foi adicionada lentamente a uma solução de 0,3 mol de NaOH em 100 mL de água deionizada. Após a adição dos cátions, o pH da solução foi ajustado para 9,6 com a adição de HCl 1 mol  $L^{-1}$ . Em seguida, colocou-se o sistema sob agitação constante e



aquecimento de 75 °C por 24 horas. Separou-se o sólido por centrifugação e lavou-se três vezes com 25 mL de água deionizada. O sólido foi seco em estufa a 100 °C. A síntese do HDL Ca/Fe ( $M^{2+}/M^{3+}$ ) foi realizada de forma análoga ao HDL Mg/Fe porém, não utilizou-se aquecimento durante a reação.

A uma amostra de 0,3 g do HDL foram adicionados 1 g do AAS em 100 mL de água deionizada para a incorporação do fármaco ao sólido inorgânico sob agitação constante a 60 °C por 48 horas. Posteriormente, a solução final foi filtrada à pressão reduzida e o precipitado foi lavado com 300 mL de água deionizada. O produto obtido foi seco a 100 °C por 6 horas.

Para a caracterização do HDL e dos híbridos (HDL puro e HDL-fármaco) foram empregadas as técnicas de espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV), microscopia eletrônica de varredura (MEV), análise termogravimétrica (TGA) e difração de raios X em pó (DRX).

As cinéticas de liberação dos híbridos foram acompanhadas no espectrofotômetro UV-vis a partir de dispersões de 5 mg do HDL-fármaco em 100 mL de SBF (*Simulated Body Fluid*), fluido corporal simulado (pH 7,4) e saliva artificial (pH 6,7) a 40 °C, monitorando a evolução da banda em torno de 300 nm.

## Resultados e Discussão

Os resultados presentes na tabela 1 mostraram que a adsorção de AAS nos HDL foi dependente de vários fatores, especialmente na reação de pH e temperatura, e também observou-se a formação de complexo ferro/AAS e decomposição do AAS.

A análise de dessorção do AAS dos HDL-fármaco sugeriu um aumento na solubilidade do fármaco e apresentou perfil de liberação sustentada com 60% a 40 °C do fármaco carregado sendo liberado até 1h, e então um estágio de equilíbrio alcançado após 4h, independentemente do pH da solução ou HDL. Os resultados apresentados são promissores para o uso destes sólidos inorgânicos como promotores da melhoria da solubilidade em água e estabilidade química/térmica de fármacos fracamente solúveis em água.



**Tabela 1** – Porcentagem de liberação de AAS do HDL Ca/Fe-AAS e do HDL Mg/Fe-AAS sob diferentes condições a 40 °C.

| Tempo (h) | HDL Ca/Fe-AAS |      | HDL Mg/Fe-AAS |
|-----------|---------------|------|---------------|
|           | SBF*          | SA** | SBF*          |
| 0,5       | 37,0          | -    | 32,9          |
| 1         | 56,0          | 61,3 | 52,9          |
| 2         | 78,0          | 79,6 | 76,5          |
| 3         | 88,0          | 87,1 | 88,2          |
| 4         | 94,0          | 94,6 | 97,6          |

\*Fluido corporal simulado, *Simulated Body Fluid*, (SBF): pH 7,4; \*\* Saliva artificial: pH 6,7.

As micrografias obtidas mostraram uma alteração morfológica na superfície da matriz sugerindo a possibilidade de uma interação do AAS com o HDL Mg/Fe e com o HDL Ca/Fe. Detalhes das caracterizações por IV, DRX e TGA serão apresentados.

### 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 Incentivo à Pesquisa e Produção Científica (PROBIP/UEG), CAPES e FAPEG.

### Referências

ALEXA, I.F.; POPOVICI, R.F.; IGNAT, M.; PAPOVICI, E.; VOICU, V.A. Non-toxic nanocomposite containing captopril intercalated into green inorganic carrier. **Digest Journal of Nanomaterials & Biostructures** 2011, 6, 1091-1101.

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



CUNHA, V. R. R.; FERREIRA, C. M. A.; CONSTANTINO, V. L. R. Hidróxidos duplos lamelares: nanopartículas inorgânicas para armazenamento e liberação de espécies de interesse biológico e terapêutico. **Química Nova** 2010, 33, 159-171.

GOU, G.; DONG, L.; JIAO, L. Characterization of a dextran-coated layered double hydroxide acetylsalicylic acid delivery system and its pharmacokinetics in rabbit. **Acta Pharmaceutica Sinica B** 2013, 3(6), 400-407.

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.

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.

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.

SHARMA, V. K.; MAMONTOV, E.; OHL, M.; TYAGI, M. Incorporation of aspirin modulates the dynamical and phase behavior of the phospholipid membrane. **Journal Physical Chemistry Chemical Physics** 2017, 19, 2514-2524.

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>.