

DESENVOLVIMENTO DE PARTÍCULAS POLIMÉRICAS SUBMICROMÉTRICAS CONTENDO DEXAMETASONA ATRAVÉS DA ATOMIZAÇÃO VIBRACIONAL E SUA INCORPORAÇÃO EM FORMULAÇÕES SEMISSÓLIDAS

Tiago Costa Beber^{1*}, Márcia Camponogara Fontana¹, Ruy Carlos Ruver Beck¹

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia - UFRGS - Porto Alegre - RS
(tiagoceber@hotmail.com)

Resumo: Os sistemas micro e nanoestruturados têm sido propostos para promover a liberação controlada de fármacos na pele, podendo alterar o seu perfil de retenção e permeação, melhorar sua biodisponibilidade e toxicidade. A tecnologia de atomização vibracional por spray-drying não apresenta ainda descrito o seu potencial para aplicação de partículas na escala submicrométrica em formulações de uso tópico. Neste trabalho, dexametasona (DXM) associada a partículas submicrométricas (PSD) foram obtidas e caracterizadas empregando um polímero biodegradável e biocompatível, a poli(ε-caprolactona) (PCL). Formulações semissólidas contendo PSD, DXM livre e sem o fármaco foram desenvolvidas e caracterizadas mostrando-se promissoras para aplicação cutânea.

Palavras-chave: *partículas submicrométricas; atomização vibracional por spray-drying; dexametasona.*

Introdução

Nano e micropartículas utilizando polímeros biodegradáveis e biocompatíveis, como a PCL, têm sido estudadas em áreas como a nanomedicina, para promover a liberação controlada e melhorar a solubilidade e estabilidade de fármacos [1]. Existem diversos métodos para a preparação de nanopartículas poliméricas, como o método de deposição do polímero pré-formado e a emulsificação-difusão [1]. Métodos adicionais também são empregados para a secagem das suspensões obtidas, como a secagem por aspersão [2]. No entanto, os spray-dryers convencionais possuem algumas limitações, como o controle e a coleta de partículas submicrométricas (PS). Recentemente foi introduzido no mercado um novo equipamento para a preparação de PS, o Nano Spray Dryer B-90, onde pequenos volumes de uma solução orgânica podem ser levados à secagem, permitindo a obtenção de pós com alto rendimento e sem a necessidade de adicionar adjuvantes de secagem [3]. O equipamento funciona a partir de um atuador piezoelétrico que gera uma vibração numa membrana de tamanho de poro definido que, por sua vez, forma gotículas que são secas em uma câmara de secagem, com fluxo laminar. As partículas sólidas secas são finalmente capturadas por um coletor de partículas eletrostático [3, 4].

As aplicações potenciais desta tecnologia vão desde pós para liberação de fármacos pela via pulmonar [5], nanocristais para via ocular [6] e pós de carbonato de lítio para baterias [7]. No entanto, nenhum estudo foi relatado sobre a viabilidade desta tecnologia ser empregada para a preparação de partículas de liberação controlada de fármacos para uso tópico. O objetivo deste trabalho foi a obtenção e caracterização de partículas poliméricas de tamanho submicrométrico contendo a DXM e a sua incorporação em formulações semissólidas para potencial uso cutâneo.

Parte Experimental

Preparação e caracterização das partículas poliméricas submicrométricas: para obtenção das PSD, uma solução orgânica previamente otimizada [8] foi processada no equipamento Nano Spray Dryer B-90 (BÜCHI): 0,1% de DXM (p/p); 0,1% de PCL (p/p); 0,02% de deoxicolato de sódio (p/p) e acetona:água (20:1 v/v). O equipamento foi operado no modo fechado, temperatura de entrada de 55 °C, temperatura de saída de 35 °C empregando uma membrana de 4 µm. O teor (mg/g) e a taxa de encapsulação do fármaco (EE, %) no pó foi determinada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE - coluna Gemini RP-18, cromatógrafo Shimadzu LC-10AVP Pump, fase móvel acetonitrila/água (45:55%, v/v), fluxo 1,0 mL/min, volume injeção 100 µL e detecção 254 nm). O rendimento do pó (%) foi calculado a partir da diferença entre a massa de sólidos presentes na solução e a quantidade de massa de pó obtido após a coleta. A análise morfológica foi realizada por microscopia eletrônica de varredura (MEV, JEOL JSM-6060) e a partir das imagens obtidas foi calculado o tamanho das partículas, com auxílio do Software ImageJ 1.44p.

Desenvolvimento e caracterização das formulações semissólidas: para dispersar as PSD, foram testadas diferentes concentrações do emulsionante Salcare[®] SC 91 (SC91): 1, 2 e 4% e triglicerídeos de cadeia média (TCM): 1 e 2%. O teor de fármaco dos cremes (mg.g⁻¹) foi determinado por CLAE conforme descrito anteriormente, após extração da DXM. Para isso, aproximadamente 1g de creme foi disperso em acetonitrila e submetido à agitação, seguido de centrifugação. O perfil granulométrico e o SPAN foram realizados por difração de laser (Mastersizer 2000 – Malvern), após dispersão em água ultrapura. O comportamento reológico das formulações foi determinado através de

viscosímetro rotacional de Brookfield (viscosímetro rotacional RV DV-1+) com 9 velocidades. O reograma foi obtido pelo software Rheocalc (V3.1-1, Brookfield). O comportamento reológico foi determinado analisando-se os quatro modelos matemáticos para fluidos não-newtonianos: Bingham, Casson, Ostwald e Herschel-Bulkley.

Resultados e Discussão

Os pós de PSD apresentaram teor de DXM próximo ao teórico (500 mg/g) e alta taxa de encapsulação de fármaco (> 90%). O método de secagem por atomização vibracional possui a vantagem de apresentar alto rendimento, entre 70 e 90%, sendo este superior ao obtido pela técnica de secagem por aspersão convencional [8]. Sendo assim, os parâmetros utilizados neste trabalho também possibilitaram um alto rendimento de processo (> 83%) para a formulação preparada.

As fotomicrografias obtidas pela MEV mostraram que o pó é obtido na forma de aglomerados e foi possível visualizar que as partículas apresentaram formato esférico com superfície rugosa. O diâmetro médio obtido para as partículas marcadas a partir da imagem com magnificação de 5.000x foi de $0,975 \pm 0,29 \mu\text{m}$, confirmando que os parâmetros de processo empregados neste trabalho, possibilitaram a obtenção de partículas na escala submicrométrica.

As concentrações de 4% de SC91 e 2% de TCM foram selecionadas como fase oleosa para dispersão das partículas. A emulsão foi preparada vertendo-se uma fase aquosa sobre a fase oleosa até completa homogeneização. Paralelamente, foi preparado um creme contendo DXM livre (C-DL) e um creme branco (C-B). A metodologia analítica para o teor de DXM nos cremes apresentou especificidade, linearidade na faixa de 0,25 a 3,0 $\mu\text{g/mL}$ ($r^2 = 0,9999$; $y = 237701x - 2881,1$), precisão e exatidão. O teor dos cremes foi próximo ao teórico ($0,5 \text{ mg/g}^{-1}$) e todos apresentaram valor de pH levemente alcalino. As formulações apresentaram comportamento não newtoniano, pois a viscosidade diminuiu de forma não linear com o aumento da taxa de cisalhamento (Fig. 1 A). De acordo com os reogramas obtidos (Fig. 1 B), o modelo que melhor se ajustou para as formulações foi o de Casson, pois apresentou o maior coeficiente de regressão (> 0,993), indicando um fluxo do tipo plástico.

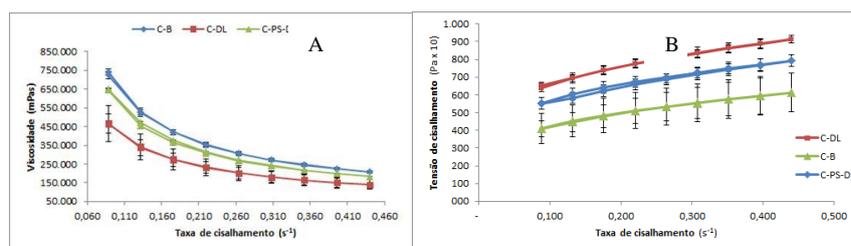


Figura 1. Representação gráfica da viscosidade em relação à taxa de cisalhamento (A) e reograma das formulações (B)

As formulações C-B e C-PSD apresentaram perfis granulométricos unimodais similares com diâmetro médio próximo de $0,72 \mu\text{m}$ e SPAN de 1,2. Já a formulação C-DL revelou perfil bimodal com diâmetro médio de $0,63 \mu\text{m}$ e SPAN maior que 2, diferenciando-se das demais formulações. Já é conhecida a dificuldade de diferenciar emulsões contendo nanopartículas quanto ao perfil e diâmetro médio devido à coexistência de gotículas na mesma faixa de tamanho [9].

Conclusão

A formulação semissólida contendo PSD mostrou-se adequada para incorporação dessas partículas obtidas por atomização vibracional e promissora para administração cutânea almejando o tratamento dermatológico. Nas próximas etapas do trabalho será avaliado o perfil de liberação e permeação cutânea da dexametasona a partir dessas formulações.

Agradecimentos

T.C. Beber e M.C. Fontana agradecem CAPES pela bolsa de estudos e os autores agradecem o CNPq e o INCT_if pelo suporte financeiro.

Referências

1. C. Veuthier; K. Bouchemal *Pharmaceut. Res.* 2009 26, 1025-1058.
2. L. Peltonen, H. Valo, R. Kolakovic et al. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2010, 7, 705-719.
3. D. Heng; S.H. Lee; W.K. Ng; R.BH Tan *Expert Opin. Drug Deliv.* 2011, 8, 965-972.
4. X. Li; N. Anton; C. Aspagaus et al. *J. Controlled Release*, 2010, 147, 304-310.
5. K. Bürki; I. Jeon; G. Betz *Int. J. Pharm.* 2011, 408, 248-256.
6. K. Baba; K. Nishida. *Pharmaceutics* 2013, 5, 107-114.

12° Congresso Brasileiro de Polímeros (12°CBPol)

7. Y. Sun; X. Song; J. Wang; J. Yu. *Cryst. Res. Technol.* 2011, 46, 173–177.
8. M. C. Fontana; T. L. Durlí; A. R. Pohlmann et al. Em Anais do XI Encontro da SBPMat, Florianópolis, 2012.
9. V. Jennings, M. Schäfer-Korting, S. Gohla. *J. Controlled Release* (2000) 66, 115–126.