

4.03.01 - Farmácia / Farmacotecnia.

## OBTENÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDOS DE LIBERAÇÃO IN VITRO DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS CONTENDO CARVEDILOL

Luan F. Barcelos<sup>1</sup>, Lígia Marquez Andrade<sup>2</sup>, Najla Santos Locatelli Esteves<sup>2</sup>, Stephânia Fleury Taveira<sup>4</sup>

1. Estudante de Farmácia da UFG
2. Aluna de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFG
3. Aluna de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFG
4. NanoSYS, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás-UFG/Orientador

### Resumo:

A administração transdérmica do carvedilol (CRV) encapsulado em carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN), pode ser uma alternativa para evitar os efeitos de primeira passagem dos tratamentos atuais. O objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de CLN contendo o CRV (CLN-CRV) utilizando dois aparatos de homogeneização e ingredientes diferentes. Os CLN foram produzidos com homogeneizador de baixo e alto cisalhamento e foram avaliados quanto ao diâmetro médio, índice de polidispersão (Pdl) e eficiência de encapsulação (EE). Estudos de liberação do CRV *in vitro* foram realizados. Os CLN produzidos com alto cisalhamento se apresentaram menores (170,4 nm) e com menor Pdl (0,2). A formulação contendo poligliceril-6 isoestearato e polioxil 15-hidroxiestearato, resultaram em sistemas nanométricos com alta carga de fármaco, com tamanho médio de  $80,56 \pm 1,70$  nm e Pdl de  $0,175 \pm 0,007$ . Os CLN-CRV liberaram o fármaco de uma forma mais controlada do que o CRV não encapsulado.

**Palavras-chave:** Carreadores lipídicos nanoestruturados, sistemas monodispersos, administração transdérmica.

**Apoio financeiro:** CNPq, CAPES e FAPEG.

**Trabalho selecionado para a JNIC pela instituição:** Universidade Federal de Goiás.

### Introdução:

O carvedilol (CRV) é um fármaco pouco solúvel em água ( $\log P = 4,115$ ), clinicamente indicado para o tratamento de hipertensão, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva (Dulin et al., 2013). Ele sofre um extenso metabolismo de primeira passagem no fígado, levando a uma redução na sua biodisponibilidade oral. Diante disso, a administração transdérmica desse fármaco demonstra ser uma alternativa promissora para evitar esse efeito de primeira passagem, aumentando sua biodisponibilidade (Vora et al., 2013).

Entretanto, a administração transdérmica de fármacos é um desafio. A pele é uma barreira eficiente a passagem de substâncias e, desta forma, estratégias devem ser elaboradas para aumentar a permeação de fármacos na pele. Uma possibilidade é a produção de nanopartículas lipídicas. Estas nanopartículas, como os carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN), podem formar um filme oclusivo na superfície da pele, aumentando significativamente a hidratação e a permeação de fármacos encapsulados nestes sistemas (Prow et al., 2011; Muller et al., 2002).

Existem diversos métodos descritos na literatura para obtenção de nanossistemas lipídicos. Um dos mais difundidos é o método de diluição da microemulsão desenvolvido por Gasco e colaboradores (1993). Esta técnica visa a obtenção de uma microemulsão e sua diluição em água fria sob vigorosa agitação, para dispersar e solidificar o sistema. É uma técnica que não utiliza equipamentos de alto custo e solventes orgânicos e por isso de grande importância para o desenvolvimento destes sistemas. Entretanto, alguns parâmetros no preparo destas nanopartículas devem ser padronizados, como tempo e velocidade de homogeneização, bem como o tipo de equipamento utilizado para obtenção de CLN por esta técnica.

Desta forma, o objetivo do presente estudo, foi a obtenção de CLN utilizando diferentes velocidades de homogeneização, bem como, diferentes equipamentos com geometria de homogeneização distinta, no intuito de avaliar a influência da velocidade de agitação na produção dos CLN. As formulações obtidas foram caracterizadas quanto ao diâmetro médio, índice de polidispersão (Pdl) e potencial zeta e eficiência da encapsulação (EE). Por fim, estudos de liberação *in vitro* das formulações foram realizadas no intuito de verificar se o sistema proposto controla a saída do CRV da formulação.

### Metodologia:

Para a escolha do melhor aparato de cisalhamento na obtenção dos CLN, utilizou-se primeiramente os seguintes componentes: ácido esteárico, ácido oleico, lecitina de soja e taurodeoxicolato de sódio. As partículas foram obtidas pela técnica da microemulsão (Souza et al., 2011). Para a formação da microemulsão, os componentes foram fundidos a 80°C, seguido de adição de água destilada também a 80°C (125 µL). Após formação da microemulsão, a mesma foi gotejada com auxílio de uma micropipeta em 10 mL de água sob vigorosa agitação. Para tanto, dois aparatos diferentes foram utilizados: (1) Ultra - Turrax® Tube Dispenser (IKA, Alemanha) (contendo 20 esferas de vidro), que proporciona um menor cisalhamento das formulações

(6.000 rpm) e (2) UltraTurrax® T25 Digital (IKA, Alemanha), que proporciona uma agitação mais vigorosa (14.000 rpm). As formulações finais obtidas foram caracterizadas quanto ao tamanho médio, índice de polidispersividade (Pdl), potencial zeta e eficiência de encapsulação (EE).

Após a seleção do melhor aparato, outros ingredientes também foram avaliados na obtenção dos CLN e dos CLN com CRV (CLN-CRV), no intuito de obter sistemas com uma distribuição de tamanho monomodal. Para tanto, empregou-se o ácido esteárico, triglicerídeos de ácido cárpico/capílico, poligliceril-6 isoestearato (Plurol Isoestearique®, denominado de Plurol) e Polioxil 15-Hidroxiestearato (Kolliphor® HS 15, denominado de Kolliphor). O método de obtenção foi o mesmo citado anteriormente e essas nanopartículas também foram obtidas com CRV (0,5 mg/mL). Estas formulações também foram caracterizadas conforme descrito anteriormente.

Em seguida, realizou-se estudos de liberação *in vitro* em células de difusão do tipo Franz, com membrana de diálise de celulose regenerada (peso molecular de 12-14 KDa). No compartimento receptor destas células, utilizou-se uma solução de tampão HEPES 25 mM (pH 5,5), para manutenção das condições *sink*, que foi mantida sob agitação de 300 rpm e temperatura de 37°C. Foi adicionada uma alíquota de 600 µL das formulações no compartimento doador (250 µg de CRV). A análise do perfil de liberação teve duração de 24 horas com coletas de 500 µL do compartimento receptor realizadas em 0,25; 0,5; 1; 1,5; 3; 6; 9; 12 e 24 horas, o mesmo volume de solução receptora foi repostado no compartimento em questão. A quantidade de CRV liberada foi quantificada por CLAE.

### Resultados e Discussão:

As formulações preparadas inicialmente (taurodeoxicolato de sódio e lecitina de soja), foram obtidas utilizando dois aparatos distintos. No primeiro caso, quando uma homogeneização mais branda foi utilizada, as formulações apresentaram-se com aglomerados observados visualmente. Apesar disso, após a caracterização dos sistemas, observou-se a presença de nanopartículas (170,4 nm). A mesma formulação foi obtida com um homogeneizador de alto cisalhamento e não se observou aglomerados. Os CLN tiveram tamanho médio de 200 nm e Pdl de 0,2. Esta técnica de produção com alto cisalhamento foi fundamental importância para desegregar os sistemas (Prow et al., 2011). Apesar do baixo Pdl obtido com estas formulações, a adição de CRV resultou em nanopartículas com Pdl superior a 0,35 e outros ingredientes também foram avaliados.

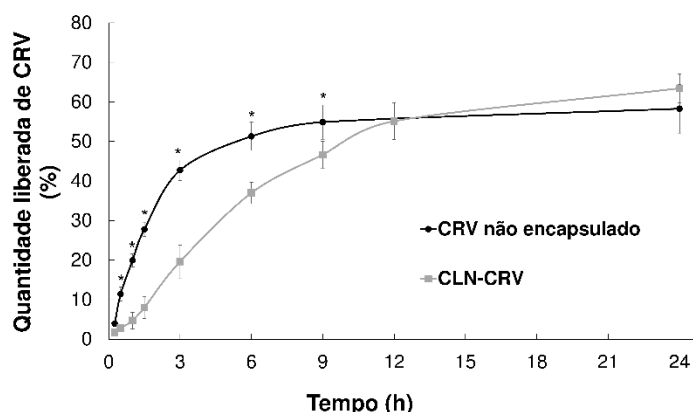
Os CLN contendo outros ingredientes (ácido esteárico, triglicerídeos de ácido cárpico/capílico, Plurol Kolliphor) foram obtidos, sem (CLN) e com o fármaco (CLN-CRV) e os resultados estão apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1** – Caracterização dos CLN obtidos antes e após a adição de CRV.

Formulação	Diâmetro (nm)	Pdl	Potencia zeta (mV)	EE(%)
CLN	72,7±1,8	0,261±0,008	- 24,4± 1,4	-
CLN-CRV	80,6±1,7	0,175±0,007	- 21,0± 5,4	98,2±0,8

Não houve diferença significativa entre os parâmetros analisados dos CLN sem e com adição do CRV ( $p > 0,05$ ). Os CLN obtidos (Tabela 1), foram escolhidos para a continuação dos estudos. Também se obteve elevada porcentagem de encapsulação do fármaco (98,24±0,70%). Os resultados da liberação do CRV disperso em tampão HEPES (fármaco não encapsulado) e encapsulado em nanopartículas (CLN-CRV) estão apresentados na Figura 1.

**Figura 1** - Quantidade liberada de CRV das formulações em 24 horas de experimento ( $n \geq 3$ ).



É possível observar que as partículas liberaram o fármaco de uma forma mais controlada do que o CRV não encapsulado. Esse resultado demonstra que o CRV encapsulado pode proporcionar uma liberação sustentada em período de 24 horas.

### Conclusões:

Neste estudo as partículas foram obtidas e caracterizadas com características desejáveis para administração transdérmica e os estudos de liberação demonstraram que os CLN proporcionam uma liberação

sustentada de CRV. Esses resultados contribuem para elucidar sobre os futuros experimentos de permeação cutânea, que são imprescindíveis para o desenvolvimento de um produto inovador para via transdérmica.

### Referências bibliográficas

M.R. GASCO, **Method for producing solid lipid micropheres having a narrow size distribution**, US Patent No. 52503236 (1993).

DULIN, B.; ABRAHAM, W. T. Pharmacology of carvedilol. **Am J Cardiol**, v. 93, n. 9A, p. 3B-6B, 2004

PROW, T. W.; GRICE, J. E.; LIN, L. L. et al. Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery. **Adv Drug Deliv Rev**, v. 63, n. 6, p. 470-91, 2011.

MÜLLER, R. H.; RADTKE, M.; WISSING, S. A. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. **Adv Drug Deliv Rev**, v. 54, Supplement, p. S131-S155, 2002.

SOUZA, L. G.; SILVA, E. J.; MARTINS, A. L. et al. Development of topotecan loaded lipid nanoparticles for chemical stabilization and prolonged release. **Eur J Pharm Biopharm**, v. 79, n. 1, p. 189-96, 2011.

VORA, N.; LIN, S.; MADAN, P. L. Development and in-vitro evaluation of an optimized carvedilol transdermal therapeutic system using experimental design approach. **Asian J Pharma Sci**, v. 8, n. 1, p. 28-38, 2013.