

2.10.99 – Farmacologia

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE NANOEMULSÕES CONTENDO O FÁRMACO CLORIDRATO DE CLORPROMAZINA

Gabriela K. Dietrich¹, Carla K. Ruschel², Simone G. Verza³

1. Estudante da Fundação Escola Técnica Liberato Salzano Vieira da Cunha

2. Mestre em Microbiologia Agrícola e do Ambiente, Professora da FETLSVC

3. Doutora em Ciências Farmacêuticas, Professora da Universidade Feevale

Resumo

A Clorpromazina é um antipsicótico estudado para o controle sintomático de esquizofrenia e transtornos psicóticos agudos. Porém, possui efeitos adversos como síndrome extrapiramidal e discinesias tardias. Diante disso, as nanoemulsões (NE) surgem como uma oportunidade de diminuição destes efeitos, visto sua capacidade de direcionar e liberar o fármaco de maneira controlada no organismo. O objetivo foi desenvolver e caracterizar NE contendo Cloridrato de Clorpromazina. As NE foram preparadas através da emulsificação espontânea, avaliando-se como tensoativos Monooleato de Sorbitano 80 e Lecitina de ovo. Foram avaliados diâmetro, potencial zeta, índice de polidispersão e pH. O menor diâmetro e melhor índice de polidispersão foram da NE com Lecitina. Ambas NE obtiveram teores percentuais do fármaco parecidos, diferenciando-se quanto a taxa de associação, onde a NE com Lecitina obteve melhor resultado. Assim, a utilização de Lecitina no desenvolvimento de NE aproximou-se mais do esperado.

Autorização legal: CESP – Comitê de Ética e Segurança na Pesquisa, FETLSVC, nº 10005.

Palavras-chave: Lecitina de Ovo; Monooleato de Sorbitano 80; Potencial Zeta.

Apoio financeiro: CNPQ, IC-Jr.

Trabalho selecionado para a JNIC: FETLSVC

Introdução

O presente trabalho aborda o desenvolvimento e a caracterização de nanoemulsões contendo o fármaco Cloridrato de Clorpromazina, visando a diminuição dos efeitos adversos deste antipsicótico.

A Clorpromazina é a representante mais estudada no controle sintomático de esquizofrenia e transtornos psicóticos agudos, por seu efeito mais sedativo (WANNMACHER, 2004). Porém, mais de 10% dos indivíduos que fazem uso deste medicamento acabam apresentando algum efeito adverso, como por exemplo: sedação, sonolência, síndrome extrapiramidal, ganho de peso e discinesias tardias (BROLLO, 2016). E estes efeitos adversos muitas vezes precisam ser tratados, como no caso da síndrome extrapiramidal. Ela é controlada com o uso de antiparkinsonianos, que podem acarretar na aparição de mais efeitos adversos (LOPES, TANAKA e NISHIYAMA, 2012).

Diante disso, as nanoemulsões surgem como uma oportunidade de diminuir os efeitos adversos do Cloridrato de Clorpromazina, visto sua capacidade de direcionar e liberar o fármaco de maneira controlada no organismo, além de diminuir a toxicidade, aumentar a atividade e a biodisponibilidade (BRUXEL *et al.*, 2012).

Assim, surge o seguinte problema: é possível desenvolver nanoemulsões para o carreamento do fármaco Cloridrato de Clorpromazina? Visto que as nanoemulsões já estão sendo estudadas para o carreamento de fármacos, acredita-se que elas consigam carrear o fármaco Cloridrato de Clorpromazina. Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo desenvolver e caracterizar nanoemulsões contendo o fármaco Cloridrato de Clorpromazina, visto a importância da redução de seus efeitos adversos. Além disso, o trabalho teve como objetivos específicos: avaliar as características tecnológicas das nanoemulsões com os tensoativos Monooleato de Sorbitano 80 e Lecitina de Ovo, e analisar o teor percentual e a taxa de associação do fármaco na nanoemulsão. Para tanto, as nanoemulsões foram preparadas através da emulsificação espontânea, em que a fase orgânica é vertida na fase aquosa com o auxílio de uma seringa, e avaliou-se como tensoativos o Monooleato de Sorbitano 80 e a Lecitina de ovo. Para a caracterização foram avaliados os parâmetros: tamanho da partícula, potencial zeta, índice de polidispersão e pH.

Metodologia

A pesquisa foi realizada no Laboratório de Bioanálises e no Laboratório de Estudos Avançados de Materiais, localizados na Universidade FEEVALE. A aluna Gabriela K. Dietrich executou a metodologia, com auxílio dos alunos Eduardo Barbosa e Bruna Zeni, e supervisão da professora Simone G. Verza.

As nanoemulsões foram preparadas através do método da emulsificação espontânea (BALDISSERA *et al.*, 2013). Para isso, preparou-se a fase orgânica pesando-se óleo de soja, Cloridrato de Clorpromazina e o tensoativo - Monooleato de Sorbitano 80 ou Lecitina de ovo. Em seguida foram adicionados os solventes,

acetona e etanol. Para o preparo da fase aquosa pesou-se Polissorbato 80 e adicionou-se água. As fases orgânica e aquosa foram mantidas sob agitação em agitador magnético, com rotação de 300 rpm, por 10 minutos, e então a fase orgânica foi vertida com o auxílio de uma seringa na fase aquosa, permanecendo por mais 15 minutos sob agitação de 300 rpm. Evaporou-se os solventes em Rotavapor até a obtenção de 5 mL de formulação final.

Preparou-se uma triplicata de nanoemulsões brancas para cada tensoativo testado e após, com o fármaco Cloridrato de Clorpromazina. Caracterizou-se durante 30 dias quanto o diâmetro das partículas, o índice de polidispersão, o potencial zeta e o pH. O pH foi determinado diretamente nas formulações, utilizando o potenciômetro (Nalgon, Brasil), previamente calibrado com soluções tampão de pH 4,0 e 7,0.

O diâmetro médio e índice de polidispersão das partículas foram determinados por dispersão de luz dinâmica (DLS) em NanoBrook 90Plus PALS® (Brookhaven, EUA), após diluição de 10 µL em balão volumétrico de 10 mL das amostras em água ultrapura filtrada em filtro de acetato de celulose de 0,22 µm (Sartorius, Alemanha).. O potencial zeta foi determinado por mobilidade eletroforética, no NanoBrook 90Plus PALS®, após diluição de 10 µL em balão volumétrico de 10 mL das amostras em solução aquosa de cloreto de sódio purificadas em filtro de acetato de celulose de 0,22 µm. Todas as leituras foram realizadas em triplicata.

Para a determinação da taxa de associação de Cloridrato de Clorpromazina foi realizada a ultracentrifugação de uma alíquota de 200 µL da formulação, em centrífuga refrigerada (SL-703; Solab, Brasil), para análise em Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, CLAE (Thermo Scientific, Estados Unidos). A taxa de associação foi determinada por meio da diferença entre a quantidade teórica adicionada do fármaco e aquela determinada no ultracentrifugado. O teor percentual foi determinado a partir da diluição de uma alíquota da formulação na fase móvel do CLAE e em balão volumétrico de 10 mL. A análise no CLAE foi realizada nas condições cromatográficas estabelecidas em método previamente desenvolvido e validado no laboratório.

A taxa de associação foi expressa segundo a equação: Taxa de Associação (%) = $\frac{\text{Concentração Total} - \text{Concentração Livre}}{\text{Concentração Total}} \times 100$ (MICHALOWSKI, GUTERRES e DALLA COSTA, 2004).

Resultados e Discussão

As caracterizações das nanoemulsões brancas obtiveram valores muito próximos quanto ao índice de polidispersão, de 0,199, com desvio padrão relativo (DPR) de $\pm 13,4\%$, para ambas, e potencial zeta de -18,24 mV, com DPR $\pm 22,7\%$, para as nanoemulsões com Monooleato de Sorbitano 80, e -17,54 mV, com DPR $\pm 15,3\%$ para as nanoemulsões com Lecitina de Ovo. Quanto ao diâmetro, as nanoemulsões com Lecitina obtiveram gotas menores que as nanoemulsões com Monooleato de Sorbitano 80, sendo 253,8 nm, com DPR $\pm 6,3\%$, e 277,11 nm, com DPR $\pm 1,9\%$.

Já as nanoemulsões com Cloridrato de Clorpromazina, foram preparadas uma nanoemulsão para cada tensoativo. A nanoemulsão com Lecitina apresentou novamente menor diâmetro de gota, de 262,44 nm, com DPR $\pm 1,7\%$, sendo que o diâmetro encontrado para a nanoemulsão com Monooleato de Sorbitano 80 ultrapassou o tamanho aceito para uma nanoemulsão, de até 500 nm (MAJEED *et al.*, 2019), sendo 873,32 nm, com DPR $\pm 0,98\%$. Houve grande diferença entre os outros parâmetros também, sendo o melhor índice de polidispersão aquele da nanoemulsão com Lecitina, de 0,192, com DPR $\pm 1,0\%$. Em contrapartida, o melhor potencial zeta foi o apresentado pela nanoemulsão com Monooleato de Sorbitano 80, de -19,57 mV, com DPR $\pm 3,9\%$.

Foram analisados o teor de Clorpromazina nas nanoemulsões, e a taxa de associação do fármaco nas gotículas. Quanto ao teor, ambas as nanoemulsões obtiveram teores aproximados de 92,97% com Monooleato de Sorbitano 80 e 91,77% com Lecitina. Em relação à taxa de associação, a nanoemulsão com Lecitina foi a que melhor associou o fármaco, com uma taxa de 47,87%.

Embora a taxa de associação encontrada ser relativamente baixa, Halayqa e Domańska (2014), também relataram baixas taxas em suas nanoemulsões, de até 39,4%. Já Baloch *et al.* (2019) encontraram uma taxa de 85,5% com sua formulação, mostrando que alterações na formulação podem melhorar a taxa de associação da nanoemulsão.

Todos os valores obtidos foram submetidos à análise estatística da ANOVA, sendo considerado um alfa de 0,05. As nanoemulsões com o fármaco apresentaram baixos valores de p, indicando que houve diferença ao longo das caracterizações. Uma forma de aumentar a estabilidade é a partir da liofilização, método muito empregado para aumentar a estabilidade das formulações de lipossomas, visto que o meio aquoso pode provocar a hidrólise e desfavorecer a estabilidade (TONIAZZO, GALESKAS e PINHO, 2015).

Conclusões

As nanoemulsões preparadas com o tensoativo Lecitina apresentaram melhores características tecnológicas, que se mantiveram com a adição do fármaco. Elas também apresentaram a melhor taxa de associação, significando que o Cloridrato de Clorpromazina teve maior tendência de permanecer dentro da gota na nanoemulsão com Lecitina, do que com Monooleato de Sorbitano 80.

Foi possível alcançar todos os objetivos deste trabalho, e com os resultados encontrados pode-se afirmar que é possível formular nanoemulsões para a veiculação do fármaco Cloridrato de Clorpromazina, visto que parte do fármaco adicionado aderiu a gota da nanoemulsão.

Referências bibliográficas

- BALDISSERA, Matheus D. *et al.* Trypanocidal activity of the essential oils in their conventional and nanoemulsion forms: In vitro tests. **Experimental Parasitology**, v. 134, n. 3, p.356-361, jul. 2013. Elsevier BV. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014489413001124>>. Acesso em: 29 maio 2019.
- BALOCH, Jeand *et al.* Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Improved Oral Bioavailability of Chlorpromazine: In Vitro and In Vivo Evaluation. **Medicina**, v. 55, n. 5, p.210-241, 24 maio 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31137751>>. Acesso em: 17 set. 2019
- BROLLO, Silvia Regina (São Paulo). Sanofi-aventis Farmacêutica Ltda. **Bula do Cloridrato de Clorpromazina**. 2016. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=25193992016&pIdAnexo=4038833>. Acesso em: 10 mar. 2019.
- BRUXEL, Fernanda *et al.* Nanoemulsões como sistemas de liberação parenteral de fármacos. **Química Nova**, São Paulo, v. 35, n. 9, p.1827-1840, 2012. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/72932/000873372.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 29 maio 2019.
- HALAYQA, Mohammed; DOMAÑSKA, Urszula. PLGA Biodegradable Nanoparticles Containing Perphenazine or Chlorpromazine Hydrochloride: Effect of Formulation and Release. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 15, n. 12, p.23909-23923, 22 dez. 2014. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/15/12/23909>>. Acesso em: 17 set. 2019.
- LOPES, Mariana Aparecida; TANAKA, Érica Mayumi; NISHIYAMA, Paula. Reações adversas causadas por antiparkinsonianos. **Interfaces Científicas: Saúde e Ambiente**, Aracajú, v. 1, n. 1, p.73-81, out. 2012. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/282887297_Reacoes_adversas_causadas_por_antiparkinsonianos>. Acesso em: 29 maio 2019.
- MAJEED, Asmat *et al.* Preparation, Characterization and Applications of Nanoemulsions: An Insight. **Journal Of Drug Delivery And Therapeutics**, v. 9, n. 2, p.520-527, 15 mar. 2019. Society of Pharmaceutical Technocrats. <http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v9i2.2410>. Disponível em: <<http://jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/2410/1868>>. Acesso em: 29 maio 2019.
- MICHALOWSKI, C. B.; GUTERRES, S. S.; DALLA COSTA, T. Microdialysis for evaluating the entrapment and release of a lipophilic drug from nanoparticles. **Elsevier**, v. 35, n. 5, p.1093-1100, 3 set. 2004. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0731708504001815>>. Acesso em: 13 mar. 2019.
- TONIAZZO, Taíse; GALESKAS, Helena; PINHO, Samantha Cristina de. Produção e caracterização de lipossomas liofilizados encapsulando quercetina. **Anais do Xxxvii Congresso Brasileiro de Sistemas Particulados**, p.1-10, out. 2015. Editora Edgard Blücher. Disponível em: <<http://pdf.blucher.com.br.s3-sa-east-1.amazonaws.com/chemicalengineeringproceedings/enemp2015/SE-562.pdf>>. Acesso em: 19 set. 2019.
- WANNMACHER, Lenita. Antipsicóticos atípicos: mais eficazes, mais seguros?. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**. Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde, Brasília, v. 1, n. 12, p. 1-6, nov. 2004. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/HSE_URM_APS_1104.pdf>. Acesso em: 13 mar. 2019.