

Policaprolactona como substrato polimérico na elaboração de nanopartículas

DOI: 10.5281/zenodo.14013287

Lisandra Fabri Oliveira Caldas^{a*}, Marcílio Sérgio Soares da Cunha Filho^{b&}

Polycaprolactone (PCL) is a polymer which is widely used in drug encapsulation and obtaining of polymeric nanoparticles. In this project, three different nanometer-sized drug delivery systems consisting of theobromine encapsulated in PCL were prepared and then analyzed to determine their main characteristics, as well as the impact of PCL on the entrapment efficiency of nanoparticles produced by nanoprecipitation.

A policaprolactona (PCL) é um polímero amplamente utilizado no encapsulamento de fármacos para obtenção de nanopartículas poliméricas. Neste projeto, foram preparadas três formulações distintas de teobromina em PCL que foram então submetidas a análises diversas para determinar suas características e também o impacto da policaprolactona na eficiência de encapsulação de nanopartículas produzidas por nanoprecipitação.

^aUniversidade de Brasília (UnB). Campus Darcy Ribeiro. Instituto de Química (IQ/UnB).

*E-mail: lisandrafoc@gmail.com

^bUniversidade de Brasília (UnB). Campus Darcy Ribeiro. Laboratório de Tecnologia de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (LTMAC) – Faculdade de Ciências da Saúde (FS/UnB).

&E-mail: marciliocunha@unb.br

Palavras-chave: Teobromina; policaprolactona; acetona; nanoprecipitação; encapsulamento.

Recebido em 27 de setembro de 2024,

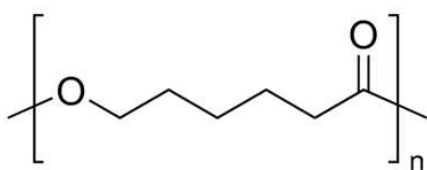
Aprovado em 15 de outubro de 2024,

Publicado em 31 de outubro de 2024.

Introdução

A policaprolactona (PCL) é um polímero largamente utilizado no encapsulamento de fármacos para preparação de nanopartículas, que são partículas rígidas comumente utilizadas no campo farmacêutico para *drug delivery* (carreamento de fármacos). O PCL consiste em um poliéster alifático obtido a partir da polimerização da caprolactona e solúvel em solventes diversos como clorofórmio, diclorometano, tolueno e acetona.

Figura 1. Representação da estrutura molecular da policaprolactona. Extraído da referência 1.



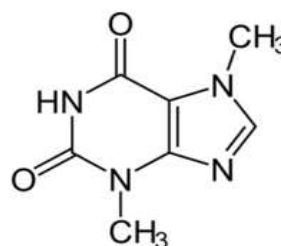
Neste projeto, o objetivo principal foi a avaliação e caracterização da policaprolactona por meio da produção de três formulações distintas de nanopartículas poliméricas.

Uma das razões cruciais para a escolha da teobromina como fármaco para encapsulamento reside em seu potencial terapêutico. A teobromina é um alcaloide naturalmente presente no cacau e pertencente à família das metilxantinas, que também inclui a cafeína,² e atua

principalmente como vasodilatadora, diurética e estimulante. Nesse sentido, a nanoestruturação da teobromina pode abrir perspectivas promissoras no campo dos tratamentos medicinais, uma vez que essa abordagem pode melhorar a solubilidade, biodisponibilidade e liberação controlada do fármaco.

É também importante destacar que esta escolha se baseou, em parte, na escassez de literatura que discutisse a utilização da PCL como substrato na preparação de nanopartículas poliméricas de teobromina.

Figura 2. Representação da estrutura molecular da teobromina. Extraído da referência 3.



Metodologia

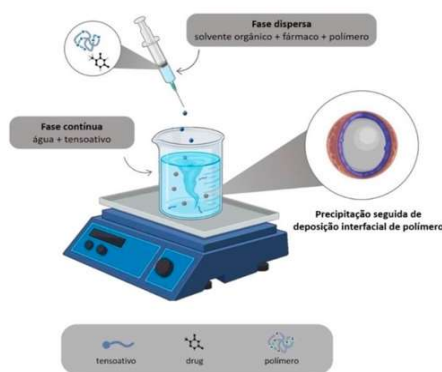
O método escolhido para o preparo das formulações foi a nanoprecipitação por ser uma metodologia simples e de baixo custo, que requer pouca quantidade de reagente e que

produz nanopartículas de tamanho pequeno e de baixo índice de polidispersão (PDI).

Neste método, são preparadas duas fases, denominadas orgânica, que consiste em quantidades específicas de fármaco e polímero solubilizados em solvente orgânico, e aquosa, que consiste em um ou mais tensoativos solubilizados em água destilada. A fase orgânica é então dispersa na fase aquosa sob agitação e o polímero utilizado precipita no momento da dispersão devido à supersaturação presente no meio, formando uma “cápsula” ao redor das moléculas de fármaco, ao passo que os tensoativos possuem a função de manter a formulação estabilizada. O solvente orgânico é então eliminado da suspensão por meio de rotaevaporação, e o resultado é a formação de um nanossistema líquido.^{4,5,6}

Figura 3. Representação do método de nanoprecipitação.

Extraído da referência 8.



Foram preparadas três formulações diferentes por meio de nanoprecipitação com quantidades variáveis de tensoativo e PCL, e uma alíquota de cada formulação foi separada e revestida com Eudragit S, polímero aniônico, por meio de gotejamento sob agitação magnética. A acetona, solvente orgânico escolhido para a formação da fase orgânica, foi eliminada por rotaevaporação e as preparações resultantes foram então diluídas e analisadas em triplicata em Zetasizer para definir os tamanhos das nanopartículas formadas, os índices de polidispersão (PDI) e o potencial zeta.

A formulação 1 utilizou em sua fase orgânica 100 mL de acetona, 5 mg de teobromina e 100 mg de policaprolactona. A fase aquosa continha 145 mg de Tween 80 e 120 mL de água destilada.

A formulação 2 utilizou a mesma proporção de reagentes que a formulação 1 na fase orgânica, mas sua fase

aquosa recebeu um aumento na quantidade de tensoativo e foi preparada com 350 mg de Tween 80 e 120 mL de água destilada.

Por fim, a fase orgânica da formulação 3 manteve a proporção de reagentes da formulação 2 na fase aquosa e recebeu um aumento na quantidade de polímero em sua fase orgânica, que foi preparada com 100 mL de acetona, 5 mg de teobromina e 180 mg de PCL. Para as três formulações, o revestimento foi preparado com 25 mL de acetona e 30 mg de Eudragit S.

A fim de determinar a eficiência de encapsulação do método, foi preparada uma curva de calibração (em triplicata) de teobromina em água em diferentes diluições. Neste contexto, é possível gerar uma curva de calibração representada por uma equação de reta análoga à Lei de Lambert-Beer:

$$A = \varepsilon \times c \times b \quad (1)$$

Onde b é o caminho óptico da cubeta de quartzo utilizada nas análises, equivalente a 1 cm.

A equação de reta obtida encontra-se a seguir:

$$y = 0,0543x + 0,0024 \quad (2)$$

Alíquotas das formulações 2 e 3 sem revestimento foram então retiradas, centrifugadas e filtradas com o objetivo de realizar análise em espectrofotômetro com o comprimento de onda de 273 nm, correspondente à absorção máxima da teobromina, como referência. Em ambos os casos, o líquido filtrado foi diluído a fim de encontrar um valor de absorbância entre 0 e 1, que representa o intervalo no qual a lei de Lambert-Beer é confiável; o fator de diluição (FD) foi então utilizado no final do cálculo para corrigir a concentração e chegar ao resultado real. As absorbâncias encontradas foram, portanto, utilizadas para determinar a concentração de fármaco no líquido filtrado (isto é, que ficou no exterior das nanopartículas) e, consequentemente, a eficiência de encapsulação (EE) do método.

Resultados e discussão

A média dos dados obtidos para cada uma das formulações, com e sem revestimento de Eudragit S, foram registrados em uma planilha ao longo do processo e constam nas Tabelas de 1 à 6 a seguir.

Tabela 1. Dados obtidos para a formulação 1, sem revestimento.

| Sem revestimento | | |
|------------------|----------------|-------|
| Tamanho | Potencial zeta | PDI |
| 347,53 nm | -9,59 mV | 0,081 |

Tabela 2. Dados obtidos para a formulação 1, com revestimento.

| Com revestimento | | |
|------------------|----------------|-------|
| Tamanho | Potencial zeta | PDI |
| 551,16 nm | -30,1 mV | 0,283 |

Tabela 3. Dados obtidos para a formulação 2, sem revestimento.

| Sem revestimento | | | |
|------------------|----------------|-------|----------|
| Tamanho | Potencial zeta | PDI | EE |
| 183,9 nm | -18,49 mV | 0,022 | -537,05% |

Tabela 4. Dados obtidos para a formulação 2, com revestimento.

| Com revestimento | | |
|------------------|----------------|-------|
| Tamanho | Potencial zeta | PDI |
| 193,23 nm | -31,2 mV | 0,029 |

Tabela 5. Dados obtidos para a formulação 3, sem revestimento.

| Sem revestimento | | | |
|------------------|----------------|-------|----------|
| Tamanho | Potencial zeta | PDI | EE |
| 186,96 nm | -7,73 mV | 0,013 | -325,48% |

Tabela 6. Dados obtidos para a formulação 3, com revestimento.

| Com revestimento | | |
|------------------|----------------|-------|
| Tamanho | Potencial zeta | PDI |
| 238,8 nm | -9,8 mV | 0,039 |

Os dados obtidos para a EE mostram que não foi possível chegar a um resultado satisfatório. Uma vez que a acetona e a teobromina apresentam picos de absorção em comprimentos de onda muito próximos⁷, houve interferência do solvente restante na suspensão na análise por espectrofotometria de UV-Vis. Não foi possível separar os componentes por outros métodos e a análise da EE foi abortada.

O tamanho das partículas é relativo ao diâmetro medido e é sempre dado em nanômetros (nm). Já o potencial zeta é a medida da magnitude da repulsão/atração eletrostática entre partículas e é um dos parâmetros fundamentais conhecidos por afetar a estabilidade dos sistemas dispersos e é dado em milivolts (mV). Por fim, o PDI (índice de polidispersão) está relacionado à homogeneidade do sistema e mede o quanto as nanopartículas produzidas apresentam tamanhos parecidos entre si; quanto mais próximo de zero for o seu valor, mais similares serão os diâmetros.

A formulação 1 serviu principalmente como parâmetro de comparação para os dois testes subsequentes. No caso das partículas sem revestimento, a média de tamanho das 3 replicatas foi de 347,5 nm. O PDI médio foi de 0,081, um resultado muito satisfatório. Já o potencial zeta médio foi de -9,59 mV. Nas partículas revestidas, as médias de tamanho, PDI e potencial zeta foram de 551,2 nm, 0,283 e -18,5 mV. As diferenças de valores foram esperadas e indicam que o revestimento provavelmente foi bem-sucedido, uma vez que todos os parâmetros apresentaram aumento.

No tocante aos resultados da formulação 2, as partículas não revestidas apresentaram médias de tamanho, PDI e potencial zeta de 183,9 nm, 0,022 e -18,5 mV, respectivamente. Já na alíquota com revestimento de Eudragit S, as médias encontradas foram de 193,2 nm, 0,029 e -31,2 mV. Em comparação com a formulação 1, foi possível averiguar que o segundo teste obteve resultados melhores em decorrência do aumento da quantidade de tensoativo, uma vez

que a função desse componente é manter o sistema estabilizado.

Na formulação 3, o aumento de tensoativo do segundo teste foi mantido e a quantidade de PCL foi aumentada. Nas partículas sem revestimento, as médias de tamanho, PDI e potencial zeta foram de 187 nm, 0,013 e -7,72 mV, respectivamente. Na alíquota revestida, as médias encontradas foram de 238,8 nm, 0,039 e -9,8 mV. Em comparação com a formulação 2, não houve grandes diferenças no tocante ao tamanho e ao PDI, mas o potencial zeta sofreu uma redução notável com o aumento da quantidade de PCL.

Conclusões

O trabalho teve como objetivo analisar as características da policaprolactona ao usá-la como substrato polimérico para produção de nanopartículas de teobromina. Apesar da ausência de conclusões a respeito da eficiência de encapsulação, as formulações produzidas mostraram-se satisfatórias, com bons resultados de tamanho, potencial zeta e PDI. O revestimento se mostrou bem sucedido e as nanopartículas apresentaram grande potencial para estudos posteriores.

Contribuições por Autor

A autora Lisandra Fabri Oliveira Caldas foi a responsável pela execução e análise de todas as formulações de teobromina citadas neste artigo, bem como pelas conclusões tiradas a partir dos resultados obtidos.

O autor Marcílio Sérgio Soares da Cunha Filho foi o coordenador da pesquisa e forneceu os direcionamentos necessários para a produção das formulações. Além disso, também revisou e corrigiu o artigo antes da publicação.

Conflito de interesse

Não há conflito de interesses.

Notas e referências

- 1 Policaprolactona, <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/product/aldrich/440744>, (accessed 25 July 2023).
- 2 T. Jelinski, D. Stasiak, T. Kosmalski and P. Cysewski, Experimental and theoretical study on theobromine solubility enhancement in binary aqueous solutions and ternary designed solvents, *Pharmaceutics*, 2021, **13**, 1118.
- 3 Teobromina, <https://pt.wikipedia.org/wiki/Teobromina>, (accessed 25 July 2023).
- 4 C. J. Rivas, M. Tarhini, W. Badri, K. Miladi, H. Greige-Gerges, Q. Agha Nazari, S. A. G. Rodríguez, R. A. Róman, H. Fessi and A. Elaissari, Nanoprecipitation process: from encapsulation to drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, 2017, **532**, 66-81.
- 5 E. Lepeltier, C. Bourgaux and P. Couvreur, Nanoprecipitation and the “Ouzo effect”: Application to drug delivery devices, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2014, **71**, 86-97.
- 6 J. K. Patra, G. Das, L. F. Fraceto, E. V. Ramos Campos, M. Rodriguez-Torres, L. S. Acosta-Torres, L. A. Diaz-Torres, R. Grillo, M. K. Swamy, S. Sharma, S. Habtemariam and H. Shin, Nano based drug delivery systems: Recent developments and future prospects, *Journal of Nanobiotechnology*, 2018, **16**, 71.
- 7 J. D. Koch, J. Gronki and R. K. Hanson, Measurements of near-UV absorption spectra of acetone and 3-pentanone at high temperatures, *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*, 2008, **109**, 2037-2044.
- 8 A. L. Lima, T. Gratieri, M. Cunha-Filho and G. Gelfuso, Polymeric nanocapsules: A review on design and production methods for pharmaceutical purpose, *Methods*, 2022, **199**, 54-66.