

MODELAGEM MATEMÁTICA DE PERFIS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS A PARTIR DE NANOCARREADORES¹

MATHEMATICAL MODELLING OF DRUG RELEASE PROFILES FROM NANOCARRIERS

Rafaeli Oleques Pires², Solange Binotto Fagan³ e Renata Platcheck Raffin⁴

RESUMO

Nanocarreadores poliméricos como nanocápsulas vêm sendo estudados a fim de controlar a liberação de fármacos. Com o avanço da caracterização físico-química, o processo de liberação de fármacos foi sendo explicado e representado por equações matemáticas distintas. Atualmente, não existe nenhuma equação matemática que represente o comportamento dos nanocarreadores. O presente trabalho analisou as nanocápsulas para modelar uma equação matemática que represente a liberação de fármacos a partir do mesmo. Para a construção do modelo matemático, foi utilizada a modelagem matemática como metodologia. Foram selecionadas nanocápsulas que não sofrem alteração de tamanho ao longo do processo de liberação. Verificou-se que o parâmetro que influencia no processo de liberação é a solubilidade do fármaco no núcleo oleoso da nanocápsula. Baseado nesta variável, foi construído o modelo matemático com novos parâmetros adaptados à nanoescala. Para a validação, um mesmo fármaco com dois núcleos oleosos e dois fármacos em um mesmo núcleo oleoso foram estudados e o modelo mostrou-se válido para ambos os casos.

Palavras-chave: nanociência, modelagem matemática, nanocarreador.

ABSTRACT

Polymeric nanocarriers such as nanocapsules have been studied in order to control drug release. With the improvement of the physic-chemical characterization, drug release has been explained and represented by different mathematical equations. Nowadays, there are no mathematical equations that represent nanocarrier behavior. The present study analyzed nanocapsules in order to create a mathematical equation to represent drug release from this system. It was used mathematical modeling for the methodology. Nanocapsules with constant particle size during drug release were selected. It was verified that the parameter of influence in the release process is the drug solubility in the oily core of the nanocapsule. Based on this parameter, a mathematical model was developed including new variables adapted to nanoscale. In order to validate the model, one drug encapsulated with two different oil cores and two drugs in a single oily core were studied and the model showed adequate results for all studied cases.

Keywords: nanoscience, mathematical modelling, nanocarrier.

¹ Trabalho resultante da Dissertação de Mestrado - Centro Universitário Franciscano.

² Aluna do Programa de Pós-graduação em Nanociências e Pesquisadora do Laboratório de Pesquisa Mineral e Planejamento Mineiro - UFRGS. Email: olequespires@gmail.com

³ Coorientadora - Centro Universitário Franciscano E-mail: solange.fagan@gmail.com

⁴ Orientadora - Centro Universitário Franciscano. E-mail: reraffin@gmail.com

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, ocorreu um crescimento considerável no estudo sobre a nanotecnologia, tornando-se uma das mais promissoras tecnologias mundiais. Esta teve seu começo na década de sessenta com o físico Richard P. Feynman que, muito audacioso, proferiu em sua palestra que seria possível escrever o almanaque britânico na cabeça de um alfinete “*There’s Plenty of Room at the Bottom an Invitation to Enter a New Field of Physics by Richard P. Feynman*”, (Disponível em: <<http://www.zyvex.com/nanotech/feynman.html>>). Devido a esta afirmação, iniciou-se o desenvolvimento de uma nova tecnologia, mais tarde denominada Nanotecnologia por Taniguchi (1974).

Anos mais tarde, ocorreram inúmeras evoluções em diversas áreas, por exemplo, o desenvolvimento de microscopia eletrônica para nanoescalas, a miniaturização de processadores, a descoberta de novas nanoestruturas (nanotubos, grafeno, entre outras) e o desenvolvimento de carreadores de fármacos, com intuito de vetorizá-los ao sítio de ação no organismo.

Devido a este crescimento, a nanotecnologia desafia pesquisadores com as inovações na área farmacológica, que está revolucionando a descoberta de novos compostos biologicamente ativos e biodegradáveis (COUVREUR; VAUTHIER, 2006). Dentre os estudos, os que mais vêm crescendo são os estudos relacionados à entrega de fármacos em locais específicos do organismo.

O primeiro pesquisador a estudar esta ideia foi o imunologista Paul Ehrlich, que desenvolveu o conceito da “Bala Mágica”, sendo o pioneiro nas pesquisas na área de desenvolvimento e veiculação de fármacos (COUVREUR; VAUTHIER, 2006).

As pesquisas sobre vetorização de fármaco cresceram e a nanotecnologia englobou esta ideia através do desenvolvimento de carreadores ainda menores, isto é, em escala nanométrica. Dentre os carreadores mais utilizados, estão as nanocápsulas e as nanoesferas.

Pensando no comportamento destas nanoestruturas, juntamente com o fato destes carreadores apresentarem liberação controlada de fármacos, surgiram estudos sobre modelos matemáticos que conseguem analisar o comportamento da cedência dos fármacos. Com esses estudos, apareceram inúmeras equações, cada uma com suas peculiaridades e aplicações. Mas, atualmente, depois de todo o desenvolvimento da nanotecnologia, ainda não existe nenhuma equação que represente o comportamento dos carreadores de fármaco em escala nanométrica.

Com intuito de integrar algumas das diversas áreas associadas à nanotecnologia - Farmácia e Matemática, juntamente, com a ferramenta da modelagem – o presente artigo busca descrever os perfis de liberação de fármacos com a finalidade de desenvolver uma equação matemática que os represente em escala nanométrica.

A finalidade desta integração é propor um modelo matemático que possa auxiliar na compreensão do processo de liberação de fármacos, através da análise da curva de liberação. Para isso, será necessário o estudo de modelagem matemática; aliados a pesquisas de liberação de fármacos e análise de sistemas farmacêuticos como nanoesferas e nanocápsulas contendo fármacos encapsulados.

METODOLOGIA

Este estudo foi baseado nas formulações de nanocápsulas de adapaleno, contendo dois diferentes núcleos oleosos, descritas por Barrios (2010). A ferramenta metodológica utilizada foi a Modelagem Matemática; que é um processo de obtenção de um modelo matemático, uma transcrição da linguagem natural para uma linguagem matemática. Para a criação do modelo, foi necessário seguir alguns procedimentos baseados nas metodologias de Bendera (1978) e Bassanezi (2004). Depois de analisar diversos artigos relacionados com liberação de fármaco e estudar os trabalhos desenvolvidos na instituição obtidos por Barrios (2010), identificaram-se as variáveis específicas para a descrição do modelo, tais como: tamanho de partícula, concentração, tempo, solubilidade, entre outros parâmetros físico-químicos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No seu estudo, Barrios (2010) analisou nanocápsulas contendo dois diferentes tipos de núcleos oleosos para encapsulação do fármaco adapaleno: triglicerídeos de ácido cáprico e caprílico (TCM) e óleo de melaleuca (OM). Com esses dois óleos, nanocápsulas foram desenvolvidas contendo também monoestearato de sorbitano no núcleo oleoso e apresentaram perfis de liberação diferenciados do adapaleno a partir das nanocápsulas de adapaleno com TCM (NCA-TCM) e com OM (NCA-OM). Estes óleos possuem diferentes características de composição, sendo o principal componente do OM o terpinen-4-ol, uma molécula pequena e volátil com características bastante diferentes daquelas do TCM.

Os perfis de liberação encontrados por Barrios (2010) foram bastante distintos entre si, tendo como diferença de formulação apenas a variação do núcleo oleoso. Para aprofundar este estudo, dois parâmetros foram levantados justificando esta diferença: a mudança de tamanho das partículas ao longo do experimento e a diferença de solubilidade do fármaco no núcleo oleoso.

O primeiro parâmetro a ser investigado foi o tamanho de partícula durante o processo de liberação do fármaco. Para tal, o experimento de liberação de Barrios (2010) foi repetido, porém desta vez, alíquotas da célula de Franz foram recolhidas, diluídas 500x em água ultra pura e análises em ZetaSizer NanoSeries (Malvern Instruments) para determinação do tamanho de partícula.

Os resultados obtidos foram analisados através de análise de variância (ANOVA) com confiança de 95%. Não foram verificadas diferenças significativas no tamanho de partícula de ambas as nanocápsulas produzidas tanto com OM quanto com TCM e contendo adapaleno. Assim, por mais que a área superficial seja um dos mais relevantes parâmetros para a liberação de fármacos, neste caso específico, as diferenças no perfil de liberação não foram devidas a este fator.

O próximo parâmetro a ser avaliado foi a solubilidade do fármaco no núcleo oleoso, uma vez que Cruz et al. (2006) já haviam descrito diferenças na encapsulação e no perfil de liberação da

indometacina e do éster etílico de indometacina em nanocápsulas devido à sua solubilidade no núcleo oleoso. Assim, algumas considerações sobre a solubilidade do fármaco no óleo foram destacadas.

Oliveira et al (2004) comentam que quanto maior o volume interno do sistema mais partículas estão dissolvidas no óleo, resultando em uma liberação mais controlada e prolongada. Complementando, Formariz et al. (2005) citam que o aumento da solubilidade está relacionado com a partição favorável do fármaco disperso no óleo, adquirindo característica de sistema reservatório e assim apresentando uma liberação controlada. Outros autores como Lemos-Sena et al. (1998) e Grillo et al. (2008) observaram que a liberação do fármaco dependia da solubilidade.

Assim, os sistemas de liberação de fármaco relacionados às nanocápsulas estão diretamente relacionados à solubilidade do fármaco no óleo e esta solubilidade está ligada ao tamanho das partículas incorporadas. Dependendo do tipo de óleo incorporado no polímero, a curva será diferente, podendo obter sistemas mais controlados do que outros.

Portanto, para identificar qual o sistema possui uma curva de liberação mais lenta que o outro sistema, depende da solubilidade do fármaco ao óleo, já que quanto mais fármaco estiver incorporado no óleo mais controlado e prolongado será a sua liberação. Para a incorporação do fármaco nas nanocápsulas, é necessário analisar a taxa de associação do fármaco às nanopartículas. A taxa de associação é determinada pela subtração da concentração total de fármaco da concentração livre que foi determinada pela fração que não ficou associada às nanoestruturas. Então com este outro dado importante, tende-se a comprovar o encapsulamento dos ativos dentro das nanocápsulas.

Tendo em vista que existem dois parâmetros primordiais para os sistemas de liberação contendo nanocápsulas - solubilidade e taxa de associação - ambos são fatores importantes para incluir no novo modelo matemático construído, além do tamanho de partícula, que está relacionada à solubilidade.

DEFINIÇÃO DO MODELO

A descrição do modelo foi baseada nos trabalhos desenvolvidos por Costa e Lobo (2001), Costa (2002) e Barzegar-Jalali et al. (2008).

Parte, inicialmente, da equação de Noyes-Whitney (eq. (1)), uma equação que descreve o fenômeno de dissolução de uma partícula sólida em meio líquido, relacionando o fenômeno de dissolução com ações de superfície; descrita como: “A variação da concentração pelo tempo é igual a uma constante multiplicada pela diferença entre solubilidade e concentração”.

$$\frac{dC}{dt} = K(C_s - C) \quad (1)$$

em que dC/dt é a variação da concentração ao longo do tempo, K uma constante, C_s a concentração de saturação e C a concentração encontrada.

Anos mais tarde, Brunner e colaboradores (eq. (2)) incorporaram uma constante relacionada à área superficial em dissolução, modificando a expressão acima da seguinte forma:

$$\frac{dC}{dt} = K_1 S (C_s - C) \quad (2)$$

sendo K_1 , é a constante de proporcionalidade incorporada e S a área superficial.

Logo após esta definição, Hixson e Crowell na eq. (3) aplicaram primeira Lei de Fick à equação de Noyes-Whitney, estabelecendo a seguinte relação:

$$\frac{dW}{dt} = KS (C_s - C) \quad (3)$$

onde, W é o valor de soluto em solução por tempo; é a taxa de passagem de soluto em dissolução pelo tempo e K constante.

Partindo do modelo proposto por Noyes-Whitney, pode-se descrever uma equação geral que represente as curvas de liberação, apenas aplicando algumas propriedades matemáticas até a eq. (4).

$$W(t) = VC_s + C_0 e^{-kt} \quad (4)$$

em que C_0 , é uma constante.

A eq. (4) representa uma equação da forma genérica. Para que um modelo represente as curvas de liberação e nanoescala, devem conter os parâmetros que são relevantes para o processo de liberação. Anteriormente, foi exposto que as variáveis, tais como, solubilidade, juntamente com a taxa de associação, são parâmetro primordiais para a descrição das curvas, além dos dados de concentração, tempo e velocidade. Todos estes adquiridos durante o experimento de liberação.

Baseado no modelo geral descrito acima tem-se a eq. (5):

$$\frac{dC}{dt} + CkST_a t = CkST_a \quad (5)$$

no qual, é a variação da concentração pelo tempo t , C é a concentração máxima de fármaco, k é a velocidade, S é a solubilidade do fármaco no óleo e t é a taxa de associação.

Multiplicando pela função exponencial e aplicando a integração, chega-se à eq. (6).

$$C = 1 + C_0 \cdot e^{-kST_a t} \Rightarrow C(t) = 1 - e^{-kST_a t} \quad (6)$$

Cabe lembrar que a condição de *sink* (condição necessária para que ocorra o processo de difusão) está sendo respeitada.

VALIDAÇÃO

Para comprovar que o modelo acima representa as curvas de liberação, a validação ocorreu através do uso do *software MicroMath Scientist 2.01*. O modelo encontrado foi aplicado aos dados Barrios (2010) e Contri et al., (2011). Os resultados foram verificados através de gráficos e dados estatísticos para comprovar a sua eficácia, dados estatísticos estes fornecidos pelo *software*.

Nos dados de Barrios (2010), os gráficos e a estatística foram baseados nos dados de liberação (concentração por tempo), das nanocápsulas de adapaleno para dois tipos diferentes de núcleo oleoso, já descritos anteriormente, além dos dados de solubilidade e taxa de associação (0,36 mg/mL de adapaleno em TCM e 1,59 mg/mL de adapaleno em OM). O gráfico de liberação pode ser visualizado na figura 1.

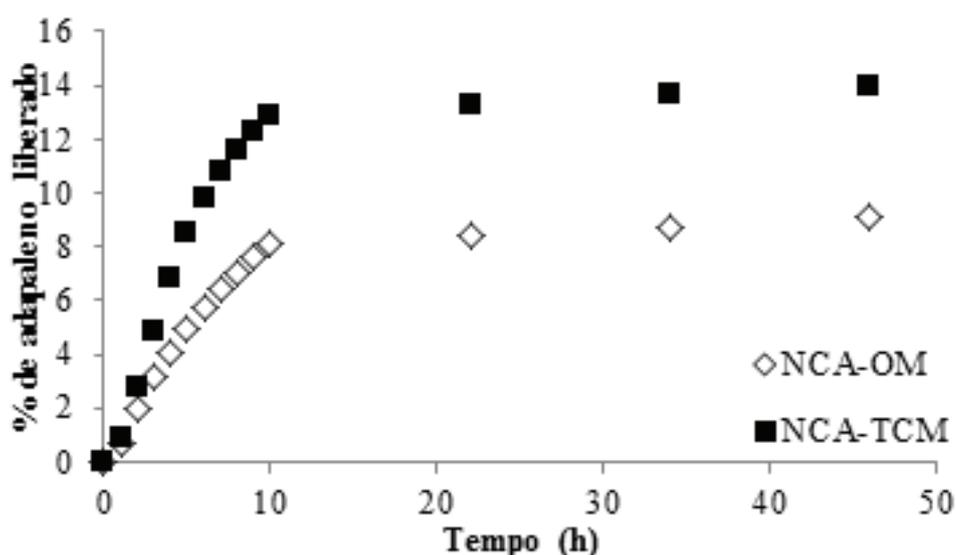


Figura 1 - Perfil de liberação do adapaleno a partir das nanocápsulas com dois diferentes núcleos oleosos. Dados obtidos de Barrios (2010).

A análise estatística apresentada pelo *software* para a velocidade de liberação k , tempo de meia vida ($t_{1/2}$), MSC (critério de seleção do modelo fornecido pelo *software*) e coeficiente de determinação para os dados de liberação do adapaleno a partir de NCA-OM e NCA-TCM estão na tabela 1.

Tabela 1 - Dados estatísticos das nanocápsulas contendo adapaleno e dois diferentes núcleos oleosos.

Parâmetro	NCA-OM	NCA-TCM
k (h^{-1})	0,1047	0,5016
$t_{1/2}$ (h)	6,6	1,4
MSC	3,50	2,62
R^2	0,9948	0,9861

Estes dados comprovam o que o autor já havia descrito em sua dissertação: que o fármaco obteve uma liberação mais rápida quando usado TCM como núcleo oleoso do que quando usando OM. Assim, pode-se comprovar que o modelo representou adequadamente as curvas de liberação, no caso, para suspensões contendo diferentes núcleos óleos, uma vez que os valores de coeficiente de determinação foram maiores 0,9, demonstrando adequação dos dados experimentais aos teóricos.

Baseado nos dados de Contri et al. (2011), a liberação de dois fármacos co-encapsulados em uma mesma nanocápsula de núcleo oleoso composto por TCM e monoesterato de sorbitano também foi estudada com o novo modelo proposto. Na figura 2, apresentam-se os dados de liberação versus tempo de dois fármacos.

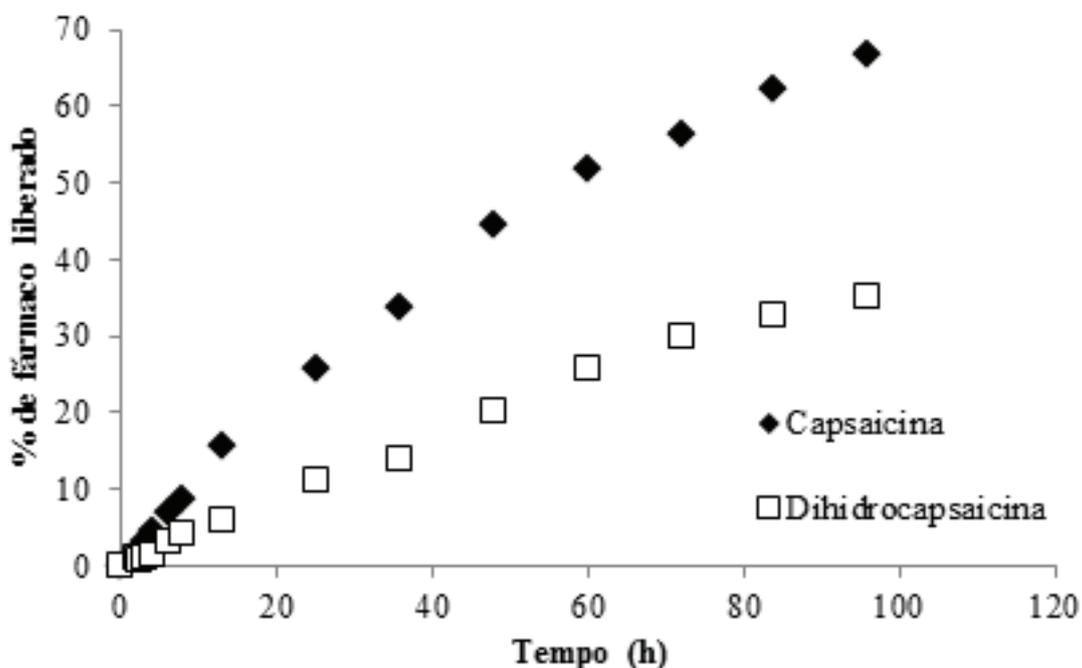


Figura 2 - Perfis de liberação da capsaicina e da dihidrocapsaicina a partir de nanocápsulas. Dados obtidos de Contri et al. (2011).

Na tabela 2, resumiram-se os dados estatísticos obtidos pelo *software* para os dois fármacos co-encapsulados.

Tabela 2 - Dados estatísticos da liberação de capsaicina e dihidrocapsaicina a partir de nanocápsulas.

Parâmetro	Capsaicina	Dihidrocapsaicina
k (h ⁻¹)	0,1332	0,0189
t _{1/2} (h)	31,3	189,6
MSC	6,73	5,51
R ²	0,9995	0,9984

Através dos dados estatísticos e interpretando o gráfico (Figura 2), pode-se notar que a nanoncapsulação deste fármaco ajudou a controlar o tempo de liberação. Este efeito é devido à parede polimérica e ao núcleo oleoso que se tornam barreiras difusionais para o fármaco. Tal estudo é importante, pois estes fármacos são adquiridos na forma de mistura e possuem atividade anestésica local.

CONCLUSÕES

O modelo proposto neste artigo representa adequadamente as curvas de liberação, ou seja, é uma equação matemática que descreve os perfis de liberação de fármacos a partir de nanocápsulas em duas situações: mesmo fármaco em diferentes núcleos oleosos e diferentes fármacos em um mesmo núcleo oleoso. Além de representarem estas curvas, são modelos para uma escala nanométrica, isto é, equações

que possuem parâmetros relevantes na escala nanométrica, diferentemente dos outros modelos. Cabe ressaltar que este modelo prevê a manutenção do tamanho ao longo do tempo no processo de liberação do fármaco, pois alteração na área superficial do sistema ocasionaria em alterações no modelo matemático.

REFERÊNCIAS

BARRIOS, Jerusa Goi. **Desenvolvimento e Caracterização de suspensões contendo nanocápsulas de adapaleno com diferentes núcleos oleosos**. Santa Maria. 104 f. Dissertação do Curso de Mestrado em Nanociências do Centro Universitário Franciscano - UNIFRA. 2010.

BARZEGAR-JALALI, M. et al. Kinetic Analysis of Drug Release From Nanoparticles. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 11, p. 167-177, 2008.

BASSANEZI, R. C. **Ensino-aprendizagem com modelagem matemática: uma nova estratégia**. 2 ed. São Paulo: Contexto. 2004.

BENDERA, E. **An introduction to mathematical modeling**. New York: Mineola, 1978.

CONTRI, R. et al. Simultaneous control of capsaicinoids release from polymeric Nanocapsules. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 11, n. 3, p. 2398-2406, 2011.

COSTA, P. Avaliação in vitro da bioequivalência de formulações farmacêuticas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 2. p. 141-153, 2002.

COSTA, P.; LOBO, J. M. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Science**, v. 13, p. 123-133. 2001.

COUVREUR, P.; VAUTHIER, C. Nanotechnology: Intelligent Design to Treat Complex Disease. **Pharmaceutical Research**, v. 23, p. 1417-1450. 2006.

CRUZ, L. et al. Diffusion and mathematical modeling of release profiles from nanocarriers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 313, p. 198-205, 2006.

FORMARIZ, T. P. et al. Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Science**, v. 41. n. 3. p.301-313, 2005.

GRILO, R. et al. Caracterização físicoquímica de complexo de inclusão entre hidroximetilnitrofurazona e hidroxipropil – β – ciclodextrina. **Química Nova**, v. 31, n. 2, p. 290-295, 2008.

LEMOS-SENA, E. et al. Evaluation of hydrophobic drug loading characteristics in nanoprecipitated amphiphilic cyclodextrin nanosphere. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 3, n. 1. p. 85-94, 1998.

OLIVEIRA, A. et al Microemulsões: estrutura e aplicações como sistema de liberação de fármaco. **Química Nova**, v. 27, n. 1, p. 131-138, 2004.

TANIGUCHI, N. On the Basic Concept of Nano-Technology. Proc. Intl. **Conf. Prod. Eng.**, Tokyo: Part II. Japan Society of Precision Engineering, 1974.