

SISTEMAS DE MICRO/NANOENCAPSULAÇÃO DE FÁRMACOS

Newton Andreo Filho* - Anselmo Gomes de Oliveira**

* Mestrando do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Unesp

** Professor Adjunto do Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Unesp, Rodovia Araraquara-Jaú km 01, 14802-902 - Araraquara, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A ciência e tecnologia de micro/nanoencapsulação constitui um dos exemplos de como a aplicação de uma técnica em determinado campo pode ser estendida para outros, incluindo o das ciências farmacêuticas. Em cerca de 20 anos, a micro/nanoencapsulação de substâncias, tornou-se uma tecnologia de compartimentalização de substâncias, bem estabelecida. Esses sistemas possibilitam o isolamento e a manutenção de substâncias ativas no interior da micro/nanoestrutura, com dimensões variando de alguns nanômetros, até alguns milímetros de diâmetro, conforme a metodologia utilizada, funcionando como verdadeiros reservatórios do agente ativo.

A microencapsulação foi inicialmente utilizada pela National Cash Register Company, na produção do papel cópia sem carbono - "No Carbon Required". Neste processo, duas tinturas separadas por um filme argiloso, quando juntas, reagem, originando cor, sendo a mistura das tinturas causada pelo rompimento do filme com um instrumento no ato de escrever.

Figura 1

Fotomicrografia de papel de cópia sem carbono (esquerda) e esquema de funcionamento do papel de cópia sem carbono Carbolessá (direita).



O sucesso do processo de microencapsulação levou muitos cientistas, de várias áreas, a aplicar a tecnologia da micro/nanoencapsulação, sendo que atualmente a utilização passa pelas áreas gráfica, de indústria farmacêutica, de agricultura, de indústria de alimentos, de produtos domésticos, entre outras.

Na área farmacêutica, a microencapsulação assume, na atualidade, uma das alternativas viáveis para o desenvolvimento de novas formulações, uma vez que possibilita, de maneira racional e efetiva, aumentar a eficiência terapêutica de substâncias já utilizadas correntemente no tratamento de grande variedade de doenças.

Inicialmente, micropartículas foram produzidas com tamanhos variando de 5µm até 2mm. Entretanto, desde de 1980, uma segunda geração de sistemas microparticulados de dimensões menores vem sendo desenvolvidos. Esses sistemas inclu-

em nanopartículas (10 - 1000nm de diâmetro) e micropartículas (1 - 10µm de diâmetro).

Outros sistemas capazes de encapsular substâncias ativas são os lipossomas, microemulsões e uma variedade de ciclodextrinas.

Uma terceira geração de sistemas nanoparticulados tem sido produzidos para direcionar sistemas coloidais para sítios específicos de ação farmacológica, proporcionando alta concentração do fármaco no órgão ou tecido pretendido.

A aplicação de sistemas micro/nanoencapsulados na área farmacêutica esta sendo amplamente estudada, e tem sido utilizada para a obtenção de formas sólidas de óleos, no mascaramento do sabor e odor desagradáveis de substâncias ativas, na proteção de fármacos contra a umidade, calor e oxidação, alteração da solubilidade, na diminuição da volatilização de fármacos líquidos, na prevenção de incompatibilidades entre substâncias ativas contidas na mesma formulação, para tornar materiais tóxicos manipuláveis de maneira segura, para aumentar características de fluxo de materiais sólidos em processos de compressão, e para produzir liberação controlada e vetorização de fármacos, entre outras.

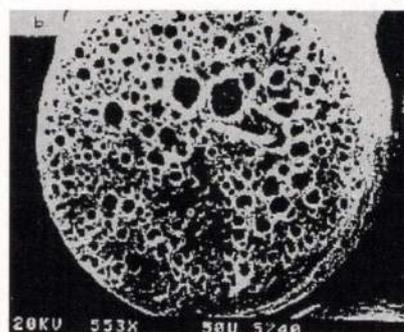
MICRO/NANOPARTÍCULAS

O termo micro/nanopartículas é genérico, sendo usado, de acordo com o tamanho da partícula a que se está referindo. Partículas com tamanho menor que 1 µm são consideradas nanopartículas, enquanto que partículas maiores são denominadas micropartículas. Existe certa controvérsia com relação ao tamanho limite para as micropartículas, uma vez que alguns autores consideram partículas maiores que 1mm como micropartículas. O termo micro/nanopartículas é amplo e refere-se a dois tipos de estruturas diferentes micro/nanoesferas e micro/nanocápsulas.

Denominam-se esferas aqueles sistemas em que o fármaco encontra-se homogênea disperso no interior da matriz polimérica ou cerosa. Dessa forma obtém-se um sistema monolítico, onde não é possível identificar um núcleo diferenciado.

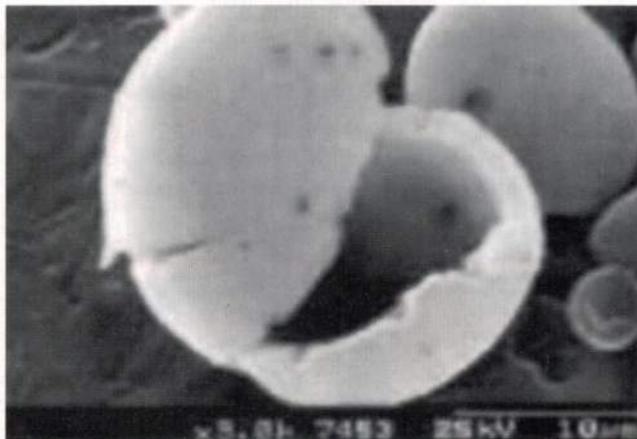
Figura 2

Fotomicrografia de corte transversal de microesfera de polianidrido.



Micro/nanocápsulas, ao contrário, constituem sistemas reservatórios, onde é possível identificar-se um núcleo diferenciado, que pode ser sólido ou líquido. Nesse caso, a substância ativa encontra-se envolvida por uma membrana, geralmente polimérica, isolando o núcleo do meio externo

Figura 3
Fotomicrografia de microcápsula



MÉTODOS DE OBTENÇÃO

Sistemas micro/nanoparticulados são geralmente constituídos por matrizes poliméricas, no entanto, podem também ser obtidos, utilizando-se proteínas, ceras e lipídios.

Um dos métodos mais simples para a obtenção de micropartículas é a dissolução de um fármaco juntamente com um polímero em determinado solvente, seguido pela adição, sob agitação constante, de um não solvente à mistura. O não solvente causa a precipitação ou coacervação do polímero no meio, originando micro ou nanopartículas capazes de reter, no interior da matriz polimérica, parte do fármaco dissolvido no meio.

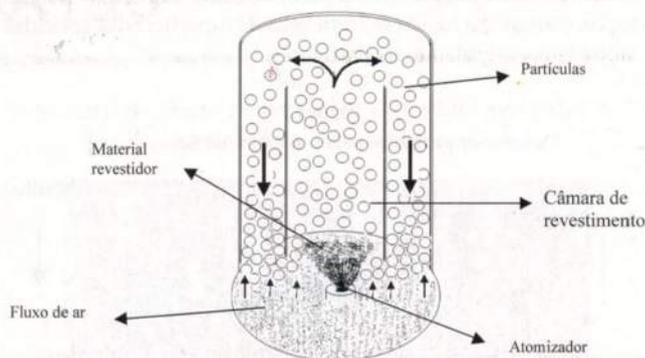
Fármacos, quando encapsulados no interior de matrizes poliméricas, não estão prontamente disponíveis para o sistema biológico como quando em solução. Assim, o polímero tem que dissolver ou desintegrar para que o fármaco possa ser liberado, ou então o fármaco tem que dissolver e/ou difundir do interior da matriz. De qualquer modo, a liberação do fármaco para o meio fisiológico é estendida a um tempo muito maior comparado ao fármaco na sua forma livre, sendo esta característica um dos principais fatores para a pesquisa e desenvolvimento de sistemas microparticulados.

Os métodos de obtenção de sistemas micro/nanoencapsulados podem ser divididos em:

Métodos Mecânicos: São os mais úteis comercialmente, uma vez que estes métodos são mais facilmente adaptáveis a produção em larga escala. Alguns exemplos são:

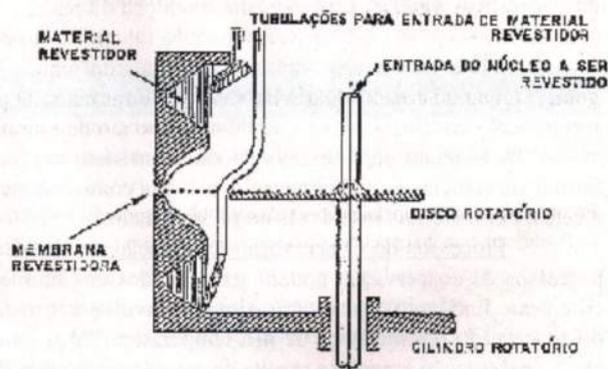
- **Revestimento em Leito Fluidizado.** Neste sistema, partículas contendo fármacos são mantidas em suspensão através de um fluxo de ar contínuo. As partículas são revestidas por atomização do material revestidor no leito de partículas suspensas. O tempo de exposição das partículas ao material revestidor irá determinar a espessura do revestimento. Este sistema é capaz de encapsular fármacos sólidos ou líquidos adsorvidos em partículas sólidas. As partículas produzidas podem variar de 35 a 5000 μm .

Figura 4
Diagrama esquemático do leito fluidizado de Wurster.



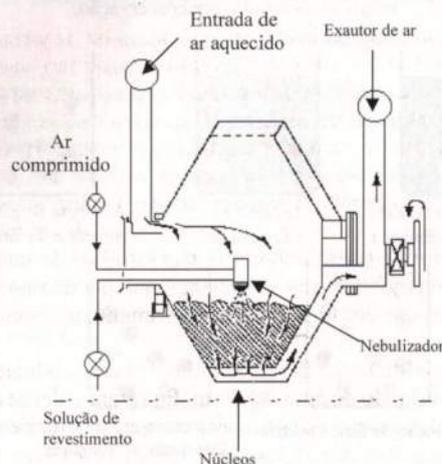
- **Centrifugação multiorifício.** Este método utiliza força centrífuga para lançar o núcleo através de uma membrana de material revestidor. Normalmente, as microcápsulas são coletadas num sistema de contra-corrente de ar quente para secagem e endurecimento.

Figura 5
Desenho esquemático do aparelho para microencapsulação por Centrifugação multiorifício



- **Revestimento em turbinas.** Este processo consiste em revestir núcleos sólidos através da atomização do material de revestimento. O solvente utilizado para solubilizar o material deve ser facilmente removido por corrente de ar quente. Este processo gera partículas com cercas de 600 μm .

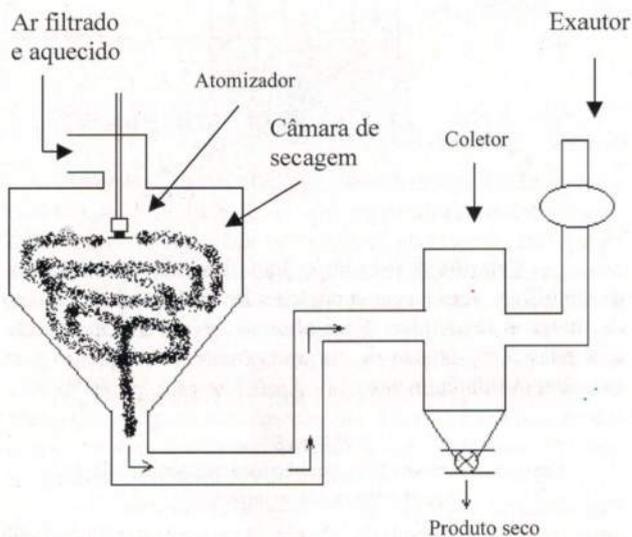
Figura 6
Desenho esquemático de turbina de revestimento.



- **Spray Drying.** Neste método, o fármaco, em solução ou em dispersão, é atomizado, juntamente com o material revestidor solubilizado ou fundido, em uma câmara de evaporação, causando a rápida solidificação da superfície das gotículas atomizadas originando as partículas.

Figura 7

Desenho esquemático para o aparelho de Spray drying.



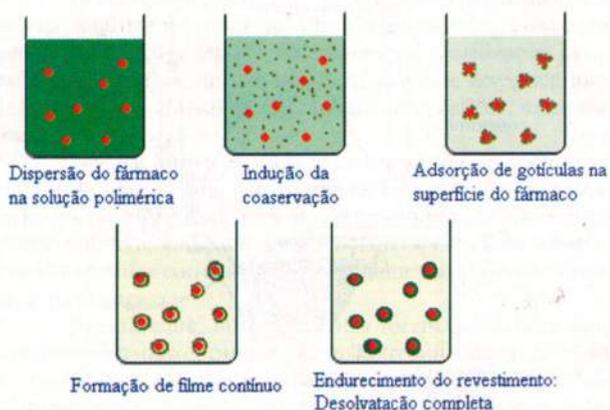
MÉTODOS FÍSICO-QUÍMICOS

De maneira geral, esses métodos consistem em transformar substâncias inicialmente solúveis, tais como polímeros e ceras, em materiais insolúveis no mesmo meio.

- **Processos de Coacervação (Separação de fases).** Os processos de coacervação podem ser divididos em simples e complexa. Enquanto coacervação simples envolve a formação do coacervado por mudança de pH, temperatura, força iônica, etc, a coacervação complexa resulta da complexação entre dois polieletrólitos de carga oposta. A formação do coacervado pode se dar tanto em meio homogêneo, originando partículas monolíticas, como em meio heterogêneo, onde o coacervado se deposita na superfície da fase dispersa como a fase interna de uma emulsão ou cristais de um fármaco, originando sistemas tipo reservatório.

Figura 8

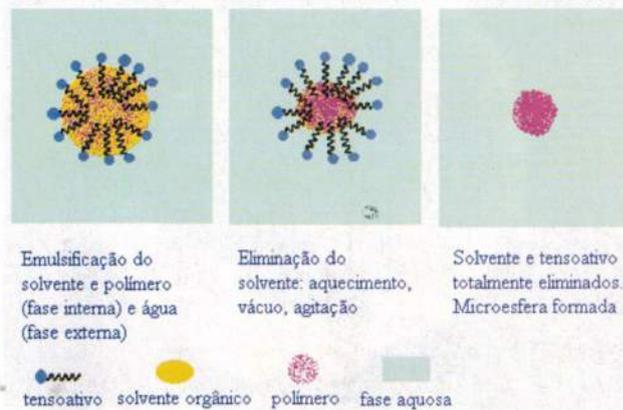
Representação esquemática para a obtenção de micro/nanocápsulas por coacervação.



- **Evaporação do solvente.** Neste método, fármaco e polímeros são dissolvidos num solvente orgânico volátil e emulsificados em meio aquoso, contendo tensoativo. Após a emulsificação, o solvente orgânico é eliminado por agitação, aquecimento ou vácuo.

Figura 9

Representação esquemática da obtenção de microesferas por evaporação do solvente.



MÉTODOS QUÍMICOS

Fundamentam-se no desenvolvimento de reações químicas, geralmente de polimerização. Em princípio, qualquer método de polimerização ou copolimerização pode ser adaptado para a formação de micro e nanocápsulas.

Polimerização ou copolimerização podem ocorrer:

1 - No meio externo, no qual o fármaco é disperso como um sólido ou líquido, sendo que os polímeros formados difundem-se para a interface, onde se fixam.

2 - Na interface, in situ, tanto espontaneamente ou pelo contato entre monômero difundido de um lado e o catalizador de outro.

Na interface, in situ, pela condensação química de dois monômeros, quimicamente diferentes, em fases opostas, reagindo na interface.

Figura 10

Representação esquemática da formação de microcápsulas por copolimerização interfacial.



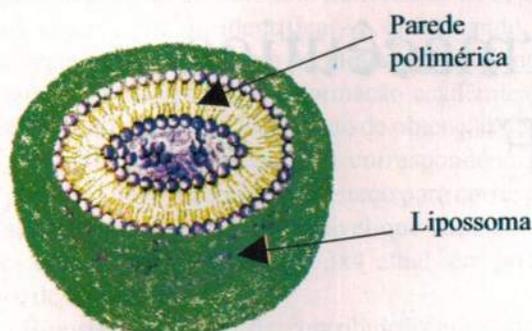
Nestes métodos, tem-se geralmente a formação de dispositivos tipo reservatório, sendo o tamanho da partícula diretamente dependente do diâmetro da fase interna e do controle da reação (inicialização, propagação e término da cadeia polimérica).

A fase interna pode ser a gotícula de uma emulsão ou microemulsão.

A utilização do método em que se tem a polimerização/policondensação, no meio externo, é especialmente interessante, quando se trata de métodos químicos, uma vez que permite uma maior variação dos núcleos, podendo ser utilizado cristais de fármacos ou partículas contendo fármacos, além das já citadas fases internas de emulsões/microemulsões. Agregados supramoleculares, como lipossomas, são outra alternativa de núcleo, sendo especialmente interessante por possibilitarem a encapsulação de fármacos hidro e lipossolúveis.

Figura 11

Representação esquemática de nanocápsulas, através da polimerização interfacial utilizando SUV como núcleo.

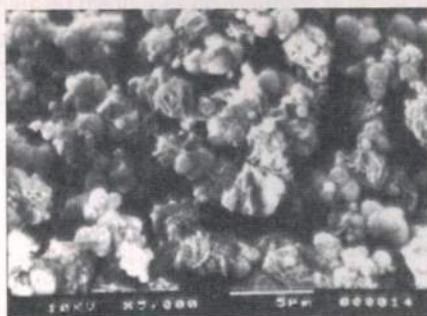


Reações que envolvem a polimerização e policondensação ou copolimerização, utilizando lipossomas como núcleo, foram desenvolvidas, utilizando isobutil-2-cianoacrilato (IBCA) para a polimerização e uréia e formaldeído para a policondensação.

Uréia e formaldeído são substâncias de baixo custo e que originam copolímeros. Juntos no meio reativo, através de mudança de pH, originam cadeias poliméricas que com o crescimento destas, tornam-se insolúveis em meio aquoso. Esta propriedade permite utilizar o polímero formado in situ como material de revestimento para obtenção de Micro/nanocápsulas.

Figura 12

Microcápsulas obtidas por copolimerização interfacial entre formaldeído e uréia utilizando lipossomas como núcleo.

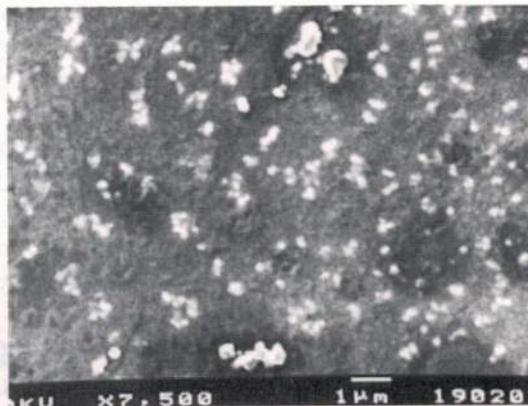


Isobutil-2-cianoacrilato tem sido extensivamente estudado para a obtenção de nanopartículas, a fim de serem utilizados como transportadores coloidais de fármacos. A reação de polimerização do isobutil-2-cianoacrilato é rápida. O mecanismo de polimerização é um processo aniônico induzido por ba-

ses presentes no meio reativo. Devido à alta reatividade dos alquileianoacrilatos, hidroxilas resultantes da dissociação da água, assim como fármacos básicos, são capazes de desencadear a reação.

Figura 13

Nanocápsulas obtidas por polimerização interfacial entre do IBCA utilizando lipossomas como núcleo.



APLICAÇÕES:

Micro/nanopartículas estão sendo usadas e testadas com os mais diferentes objetivos:

- Mascaramento de sabor: alcalóides e sulfas
 - Proteção de fármacos lábeis: vitaminas, ácido acetil salicílico, enzimas hormônios
 - Isolamento de tecidos: encapsulação de hemácias, ilotas de Langerhans
 - Conversão de líquidos em sólidos: óleos, flavors, vitamina A
 - Liberação sustentada e controlada: Antibacterianos, antineoplásicos, analgésicos, imunossupressores
 - Vetorização de fármacos: fármacos com baixo índice terapêutico
 - Biotecnologia: Diagnósticos, terapia gênica, biosíntese
- De maneira geral as aplicações de sistemas microencapsulados são possíveis graças a propriedade destes sistemas em isolar o agente ativo do meio externo, e até certo ponto possibilitarem o controle da liberação destes agentes no momento pretendido.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - DONBROW, M.. Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy. Boca Raton: CRC Press, 1991, p. 1-13.
- 2 - KREUTER, J. Nanoparticles - Preparation and Applications. In DONBROW, M.. Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy. Boca Raton: CRC Press, 1992., p. 125-147.
- 3 - LUZZI, L., PALMIERI, A. An Overview of Pharmaceutical Applications. In: LIM, F. Biomedical Applications of Microencapsulation. Boca Raton: CRC-Press, 1985, p. 2-14.
- 4 - OLIVEIRA, A. G., SCARPA, M. V., BUENO, J. H. F., EVANGELHISTA, R. C. Micro e nanocápsulas: Um eficiente sistema, com dimensões reduzidas, para liberação controlada e direcionamento de fármacos encapsulados. Rev. Ciênc. Farm., v. 14, p.37-49, 1992.