

---

---

**OBTENÇÃO DE NANOPARTÍCULAS BIODEGRADÁVEIS DE IBUPROFENO  
ENCAPSULADAS POR “LAYER-BY-LAYER (LBL) SELF-ASSEMBLY” - CAMADA  
POR CAMADA AUTO-ESTRUTURADAS**

**ATTAINMENT OF IBUPROFEN BIODEGRADABLE NANOPARTICLES BY LAYER BY  
LAYER (LBL) SEL-ASSEMBLY ENCAPSULATION**

**Mayra Bruna FEDALTO<sup>1</sup>; Ana Cláudia SANTOS<sup>2</sup>; Bruna dos Santos SANSÃO<sup>3</sup>;  
Sandra Maria Warumby ZANIN<sup>4</sup>; Marilis Dallarmi MIGUEL<sup>4</sup>; António José RIBEIRO<sup>5</sup>**

1- Mestranda em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Paraná

2- Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

3- Graduada em Farmácia pela Universidade Federal do Paraná

4- Professora do curso de Farmácia e da Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

5- Professor da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Autor para correspondência: mayrafedalto@yahoo.com.br

**RESUMO:**

O ibuprofeno é um anti-inflamatório não esteroideal que apresenta baixa solubilidade e biodisponibilidade, além de efeitos adversos gástricos, por isso aplicam-se técnicas para melhorar tais propriedades e também promover um sistema de liberação modificada. A técnica camada por camada auto-estruturadas, consiste no acúmulo de camadas de polieletrólitos impulsionadas pela atração eletrostática entre as cargas opostas de seus constituintes. O preparo de nanopartículas de ibuprofeno através dessa técnica, pode melhorar a sua solubilidade através da redução do tamanho de partícula e controlar o perfil de liberação pela formação das camadas de polieletrólitos. As nanopartículas de ibuprofeno foram preparadas através de ultrasonicação, seguida de adsorção do polieletrólito catiônico quitosana e o polieletrólito aniônico alginato. O tamanho das partículas foi determinado por dispersão de luz dinâmica. Foi possível a obtenção de nanopartículas com tamanho médio de 200 nm. A alternância da carga superficial da partícula (potencial zeta), +23,45 mV com a camada de quitosana e -22,77 mV com a camada de alginato, deu indícios da formação das camadas com cargas opostas na superfície do ibuprofeno. A ultrasonicação promoveu a diminuição do tamanho dos cristais de ibuprofeno e a adição de polieletrólitos conferiu estabilidade ao sistema.

**Palavras-chave:** Ibuprofeno. Técnica camada por camada auto-estruturadas. Nanopartículas.

**ABSTRACT:**

Ibuprofen is a nonsteroidal anti-inflammatory drug that have a poorly solubility in water, low bioavailability, and promotes a substantial number of adverse effects. In this sense, techniques are applied to improve these properties and also to promote a controlled release system. The self-assembled layer-by-layer technique consists in the accumulation of polyelectrolytes layers driven by electrostatic attraction between opposite charges. The preparation of ibuprofen nanoparticles using this technique can improve their solubility by reducing particle size and controlling the release profile by forming polyelectrolyte layers. The nanoparticles of ibuprofen were prepared by ultrasonication, followed by adsorption of the cationic polyelectrolyte chitosan and the anionic polyelectrolyte alginate. Particle size was determined by dynamic light scattering. It was possible to obtain nanoparticles with an average size of 200 nm. The alternating surface charge of the particle (zeta potential), which was 23.45 mV in chitosan layer and -22.77 in alginate layer, gave evidence of the formation of layers with opposite charges on the surface of ibuprofen. Ultrasonication promoted a decrease in ibuprofen crystals size and the addition of polyelectrolytes conferred stability to the system.

---

**Key words:** Ibuprofen. Self-assembled layer-by-layer technique. Nanoparticles

## 1. INTRODUÇÃO

O ibuprofeno é um anti-inflamatório com baixa solubilidade e disponibilidade, e efeitos adversos gástricos, o que justifica a utilização de técnicas para modificá-lo (OSSWALD, 2001). A técnica camada por camada auto-estruturadas consiste no acúmulo de camadas de excesso de polieletrólitos, impulsionadas pela atração eletrostática entre as cargas opostas de seus constituintes (LVOV *et al.*, 2011). As nanopartículas de ibuprofeno, por esta técnica, podem ter sua solubilidade melhorada através da redução do tamanho de partícula e ainda promover um perfil de liberação modificada pela formação das camadas.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Decher e colaboradores na década de 90, propuseram uma técnica chamada *layer-by-layer (LbL) self-assembly*, ou seja, camada por camada auto-estruturadas, que consiste no acúmulo de várias camadas impulsionadas pela atração eletrostática entre as cargas opostas de seus constituintes, por isso dito auto-estruturadas. A deposição das camadas é baseada em adsorção física, inovando outra técnica já existente baseada em adsorção química (DECHER; LVOV; MÖHWALD, 1993). A nova técnica baseia-se, portanto, em interações físicas (eletrostáticas) de camadas com cargas opostas, nenhuma ligação covalente precisa ser formada na construção das camadas. Ela permite organizar moléculas individuais em arquiteturas altamente ordenadas, com controle da espessura e de propriedades em escala molecular (OLIVEIRA JR; PATERNO; MATTOSO, 2001). O método *LbL self assembly* tem vantagens em relação aos métodos convencionais de revestimento, pela simplicidade do processo e dos equipamentos utilizados, pela abundância de colóides naturais e sintéticos que podem ser usados, aplicação flexível para objetos com formas e tamanhos irregulares como partículas coloidais, esferas porosas, fibras de vidro, formação de revestimentos estáveis e o controle sobre a espessura necessária da multicamada (JOHNSTON; READ; CARUSO, 2005). Para formar as camadas ultrafinas de íons sobre um substrato são usados polímeros com grupos superficiais ionizáveis. Os polímeros podem ser naturais ou sintéticos. Os naturais incluem proteínas (como a albumina, o fibrinogênio, a gelatina e o colágeno), polissacarídeos (como o ácido hialurônico, o alginato de sódio, sulfato de condroitina, sulfato de celulose, sulfato de dextrano, carboximetilcelulose e a quitosana), e células vivas (por exemplo, os eritrócitos) (DE VILLIERS *et al.*, 2011).

A técnica em questão, permite desenvolver uma vasta gama de transportes, como de corantes, enzimas, fármacos e células. Além disso, os substratos encapsulados podem fornecer uma plataforma de superfície para a fixação de moléculas alvo, como anticorpos, além de permitir a inclusão de materiais sensíveis que produzam estímulos responsivos (DE VILLIERS *et al.*, 2011).

Alguns fármacos, no seu estado puro, apresentam propriedades pouco satisfatórias e para a utilização deles como medicamentos mais eficazes faz-se necessário o emprego de técnicas que os modifiquem. O ibuprofeno é um exemplo de fármaco que comumente tem-se estudado técnicas de modificações, principalmente devido a sua baixa solubilidade. O ibuprofeno é um agente antiinflamatório não esteroidal (AINEs) pertencente à classe do ácido propiônico. É usado para reduzir a dor, a febre e inflamação; indicado principalmente no alívio dos sinais e sintomas de artrite reumatóide, osteoartrite, reumatismo articular, nos estados traumáticos associados ao sistema músculo-esquelético, quando estiverem presentes componentes inflamatórios e dolorosos (SMALLEY *et al*, 1995). Ele pode apresentar alguns efeitos adversos como dor de cabeça, dor de estômago, vômitos, diarreia, podendo também produzir diversas gastropatias, entre as quais, úlceras no estômago e duodeno (BRUNTON; JOHN; PARKER, 2007). As técnicas de sua modificação buscam melhorar suas propriedades, bem como minimizar seus efeitos adversos, melhorar a estabilidade, retardar a sua liberação e prolongar a sua ação inflamatória. A entrega direcionada do ibuprofeno é uma alternativa que pode ajudar a reduzir seus efeitos colaterais.

O ibuprofeno apresenta-se como um pó branco ou como cristais incolores, com leve odor característico, sendo praticamente insolúvel em água, mas solúvel em soluções aquosas diluídas de hidróxidos alcalinos e de carbonatos, e em alguns solventes orgânicos como a acetona, o metanol, o cloreto de metileno, o álcool etílico, o éter, o diclorometano e o clorofórmio (FARMACOPÉIA PORTUGUESA, 2002). A sua solubilidade é limitada em soluções de pH abaixo de 7, mas é solúvel em soluções com pH acima de 7 (AVDEEF, A.; BERGER, C.M.; BROWNELL, C, 2000).

Agentes químicos com baixa solubilidade possuem dispersão, mistura e entrega difícil. Para melhorar estas propriedades usou-se a técnica camada por camada auto-estruturadas associada a ultrasonicação do fármaco em água, convertendo materiais sólidos em nanocolóides estáveis. Tal técnica foi aplicada em fármacos anti-cancerígenos de baixa solubilidade como o resveratrol (LVOV *et al*, 2011). Assim como o resveratrol, o ibuprofeno também é um fármaco com baixa solubilidade e apresenta peso molecular (PM) próximo ao resveratrol (PM do resveratrol: 228,24 g/mol). Outros fármacos pouco solúveis, além do resveratrol, também foram encapsulados pela mesma técnica, como o tamoxifeno, a curcumina e o paclitaxel (LVOV *et al*, 2011).

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 Componentes da formulação**

O Ibuprofeno foi adquirido da Medinfar e os polieletrólitos quitosana e alginato de sódio, foram adquiridos da Sigma-Aldrich. O cloreto de sódio foi obtido da Panreac e o ácido acético, hidróxido de sódio e fosfato de sódio monobásico foram obtidos da Merck. A

---

solução de quitosana foi preparada em 0,5 M de NaCl e 0,3% (v/v) de ácido acético e a de alginato de sódio foi preparada em 0,5 M de NaCl.

### **3.2 Análise do tamanho e potencial zeta das nanopartículas formadas**

A análise de distribuição do tamanho das nanopartículas e a sua carga superficial (potencial zeta) foram determinados, respectivamente, por dispersão dinâmica da luz (DLS) e dispersão eletroforética da luz (ELS) usando Delsa™ Nano C (Beckman Coulter).

### **3.3 Definições de parâmetros para a execução da técnica “Camada por camada auto-estruturadas”**

#### **3.3.1 Análise dos cristais de ibuprofeno**

Os cristais de ibuprofeno bruto e após pulverização com equipamento Topitec® Basic, foram analisado por microscopia óptica.

#### **3.3.2 Dispersão prévia do ibuprofeno**

Visto que o ibuprofeno é muito hidrofóbico, ao adicioná-lo em água, este tende a ficar acumulado na superfície do líquido. Para se atingir uma melhor homogeneidade da formulação, o ibuprofeno em solução aquosa foi disperso com o uso de agitador magnético. Foi analisado o tamanho das partículas de ibuprofeno, após diferentes tempos de dispersão.

#### **3.3.3 Estudo do tempo de ultrassonicação**

O ibuprofeno previamente pulverizado e disperso em água, foi ultrasonicado ao longo de diferentes tempos e as soluções resultantes analisadas através de microscopia óptica.

### **3.4 Execução da técnica “Camada por camada auto-estruturadas”**

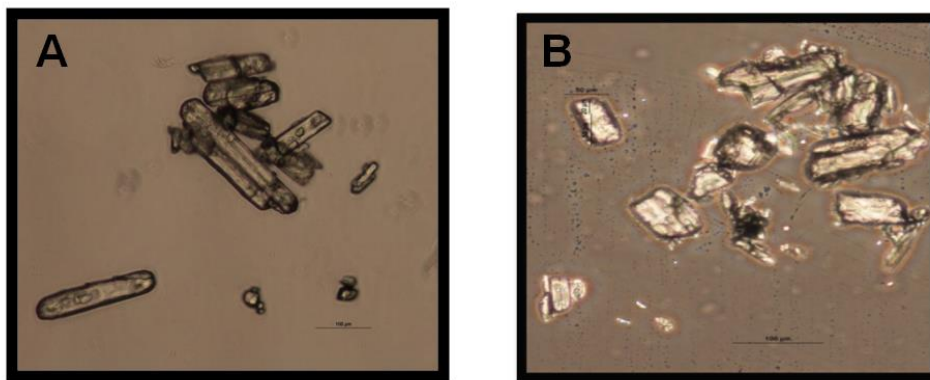
O ibuprofeno bruto foi previamente pulverizado utilizando equipamento Topitec® Basic, disperso em água durante 5 minutos com agitador magnético e ultrasonicado por 50 minutos no Ultrasonic Processor Vibra-Cell™, a 46 W/cm<sup>2</sup> de intensidade. A temperatura da ultrasonicação foi controlada com banho de gelo entre 25±5°C. Mantendo-se a ultrasonicação, foi adicionado 2 mg de quitosana e alginato em solução na superfície das partículas de ibuprofeno, deixando-se adsorver

por 15 minutos cada polieletrólito. Os nanocolóides formados foram recuperados por centrifugação após a adição de cada polieletrólito.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 4.1 Cristais de ibuprofeno antes e após pulverização

Através da microscopia óptica foi possível observar diminuição dos cristais de ibuprofeno após pulverização, por isso optou-se por pulverizar o fármaco bruto antes do início da ultrasonicação. Na Figura 1a e 1b pode-se ver o ibuprofeno bruto e pulverizado respectivamente.



**FIGURA 1** - (A) CRISTAIS DE IBUPROFENO BRUTO. MICROSCOPIA ÓPTICA (100X). (B) IIBUPROFENO PULVERIZADO. MICROSCOPIA ÓPTICA (100X).

FONTE: OS AUTORES (2012).

### 4.2 Tempo de dispersão prévia do ibuprofeno

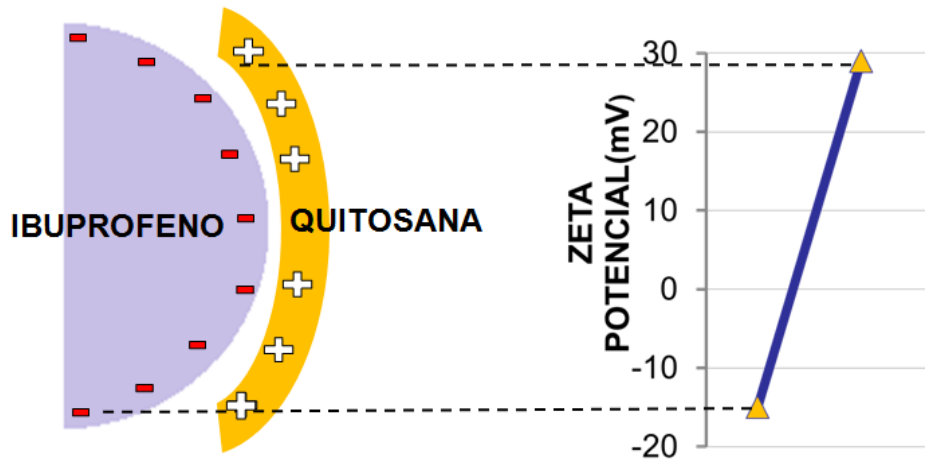
O tempo de dispersão prévia do ibuprofeno em água se mostrou indiferente no tamanho final das partículas, tendo-se melhores resultados com dispersão prévia de 5 minutos, sendo este processo então, escolhido como padrão.

### 4.3 Tempo de ultrasonicação do ibuprofeno

O estudo do tempo de ultrasonicação do ibuprofeno disperso em água, revelou que tempos superiores a 50 minutos de ultrasonicação causam agregação e deposição de partículas de dióxido de titânio, oriundas da sonda do sonicador. Por isso, 50 minutos foi escolhido como padrão para a duração da ultrasonicação.

#### 4.4 Deposição das camadas de polieletrólitos

Após ultrasonicação, o potencial zeta das partículas de ibuprofeno foi negativo (-9,1 mV), por isso iniciou-se a adsorção das camadas de polieletrólito na superfície do ibuprofeno com um polieletrólito positivo – a quitosana, conforme desenho esquemático apresentado na Figura 2.

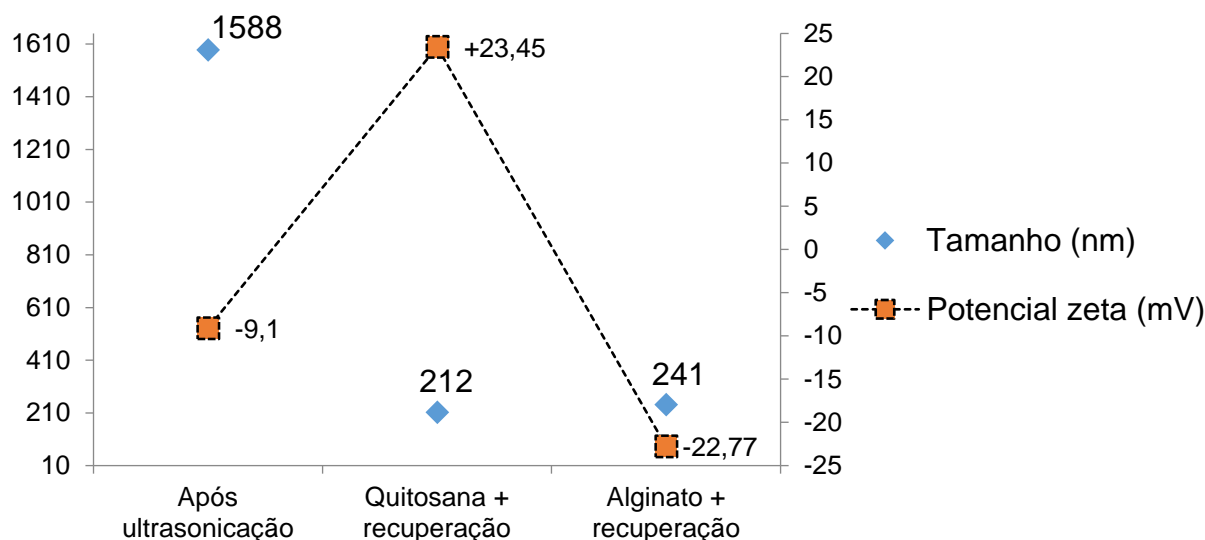


**FIGURA 2** – REPRESENTAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS DE IBUPROFENO COM CAMADA CATIÔNICA DE QUITOSANA E SEUS POTENCIAIS ZETA.

FONTE: OS AUTORES (2012).

Com a quitosana já adsorvida na superfície do ibuprofeno, seguiu-se a adsorção de alginato de sódio, um polieletrólito aniônico. Sucessivamente pode-se adicionar quantas camadas de polieletrólitos forem desejáveis.

A alteração da carga superficial da partícula (potencial zeta) dá indícios da formação das camadas de polieletrólito na superfície do ibuprofeno. Potencial zeta próximo a 30 em módulo, indica que a partícula é estável. Conforme apresentado na Figura 3, apenas a ultrasonicação não foi suficiente para a obtenção de nanopartículas estáveis, pois devido ao baixo potencial zeta (- 9,1 mV), essas partículas formaram agregados, com tamanho populacional médio de 1588 nm. Procedendo a adsorção dos polieletrólitos, foi possível recuperar nanopartículas com tamanho médio de 200 nm e potencial zeta mais próximo da estabilidade com + 23,45 mV com a camada de quitosana e - 22,77 mV com a camada de alginato.



**FIGURA 3** – TAMANHO DAS PARTÍCULAS E POTENCIAL ZETA APÓS ULTRASONICAÇÃO, APÓS ADSORÇÃO DE CAMADA DE QUITOSANA E APÓS ADSORÇÃO DE ALGINATO.

FONTE: OS AUTORES (2012).

#### 4. CONCLUSÃO

A ultrasonicação promoveu a diminuição do tamanho das partículas de ibuprofeno através da quebra de agregados e a reagregação foi impedida pela adsorção dos polieletrólitos que conferiram estabilidade física ao sistema nanocoloidal após adição das camadas de polieletrólito.

#### 5. REFERÊNCIAS

AVDEEF, A.; BERGER, C.M.; BROWNELL, C. pH-metric solubility. 2: correlation between the acid-base titration and the saturation shake-flask solubility-pH methods. **Pharm.Res.** 17(1):85-9, 2000.

BRUNTON, L. L.; JOHN, S.; PARKER, K.L., Goodman & Gilman`s - As Bases Farmacológicas da Terapêutica, **McGraw-Hill**, 11ª edição, 2007.

DECHER, G.; LVOV, Y.; MÖHWALD, H. Assembly, structural characterization, and thermal behavior of layer-by-layer deposited ultrathin films of poly(vinyl sulfate) and poly(allylamine). **Langmuir**, v. 9, n. 2, p. 481-486, 1993.

DE VILLIERS, M.M.; OTTO, D.P.; STRYDOM, S.J.; LVOV, Y.M. Introduction to nanocoatings produced by layer-by-layer (LbL) self-assembly. **Advanced drug delivery reviews**, 63(9): 701-715, 2011.

---

FARMACOPÉIA PORTUGUESA VII: edição oficial 2002. Lisboa: Imprensa Nacional de Lisboa, p.211-215. 2002.

JOHNSTON, A.P.R.; READ, E.S.; CARUSO, F. DNA multilayer films on planar and colloidal supports: sequential assembly of like-charged polyelectrolytes, **Nano Lett.** 5: 953–956, 2005.

OLIVEIRA JR.; O. N.; PATERNO, L. G.; MATTOSO, L. H. C. Filmes poliméricos ultrafinos produzidos pela técnica de automontagem: preparação, propriedades e aplicações. **Química Nova**, v. 24, n. 2, p. 228-235, 2001.

OSSWALD, W. Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas. 2001.

SMALLEY, W.E.; RAY, W. A.; DAUGHERTY, J. R.; GRIFFIN, M.R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incidence of hospitalizations for peptic ulcer disease in elderly persons. **American Journal of Epidemiology**, v. 141, p. 539–545, 1995.