

DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE TIABENDAZOL UTILIZANDO SÍLICA MODIFICADA COM 2-MERCAPTOBENZIMIDAZOL



Revista
Desafios

Artigo Original
Original Article
Artículo Original

DEVELOPMENT OF CONTROLLED RELEASE SYSTEMS OF THIABENDAZOLE USING MODIFIED SILICA WITH 2-MERCAPTOBENZIMIDAZOLE

DESARROLLO DE SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE TIABENDAZOL UTILIZANDO SILICA MODIFICADA CON 2-MERCAPTOBENZIMIDAZOL

Ramilla Rízzia Mira de Sousa^{*1}, Helttoney Antônio Rodrigues da Silva², Gabriela Nunes da Silva¹, Lucas Samuel Soares dos Santos³.

¹ Discente, Laboratório de Química dos Materiais, Química Ambiental, Universidade Federal do Tocantins, Gurupi, Brasil.

² Discente do programa de pós-graduação Química, Universidade Federal do Tocantins, Gurupi, Brasil.

³ Professor do curso de Graduação em Química Ambiental, Universidade Federal do Tocantins, Gurupi, Brasil.

*Correspondência: Universidade Federal do Tocantins, Rua Badejós, Lote 7, Chácara 69/72, Zona Rural, Gurupi, Tocantins, Brasil, CEP:77.402-970. e-mail lsantos@uft.edu.br.

Artigo recebido em 13/03/2020 aprovado em 06/11/2020 publicado em 01/12/2020.

RESUMO

Para o uso de fármacos como o antifúngico Tiabendazol (TBZ) se faz necessário o conhecimento da dose administrada, bem como a eficácia de ação do medicamento. Assim, sistemas de liberação controlada (SLC) são adaptações farmacêuticas desenvolvidas para otimizar a biodisponibilidade do fármaco pelo organismo, se comparado aos sistemas convencionais. Uma vez que são capazes de mitigar os efeitos colaterais decorrentes do uso, podem contribuir para o avanço da saúde humana. É necessário para estes sistemas uma matriz. Uma alternativa interessante é a utilização da sílica. Um composto capaz de formar materiais híbridos orgânico-inorgânicos que podem ser obtidos de fontes minerais e vegetais. No presente trabalho foram utilizadas nanoesferas de sílica funcionalizadas com 2-mercaptobenzimidazol para o carregamento e liberação controlada do fármaco tiabendazol. O material empregado apresentou uma liberação lenta, com máximo de liberação após 10 horas tanto no fluido gástrico simulado (FGS) quanto no fluido intestinal simulado (FIS).

Palavras-chave: Material híbrido, fármaco, nanopartículas.

ABSTRACT

For the use of drugs such as thiabendazole antifungal (TBZ) it is necessary to know the administered dose, as well as the effectiveness of action of the drug. Thus, controlled release systems (SLC) are pharmaceutical adaptations developed to optimize the bioavailability of the drug by the body, when compared to conventional systems. Since they are able to mitigate the side effects arising from use, they can contribute to the advancement of human health. It is necessary for these systems an array. An interesting alternative is the use of silica. A compound capable of forming organic-inorganic hybrid materials that can be obtained from mineral and vegetable sources. In the present work, silica nanospheres functionalized with 2-mercaptobenzimidazole were used for the loading and controlled release of the drug thiabendazole. The material used showed a slow release, with maximum release after 10 hours in both the simulated gastric fluid (FGS) and the simulated intestinal fluid (FIS).

Keywords: Hybrid material, drug, nanoparticles.

RESUMEN

Para el uso de medicamentos como el tiabendazol antifúngico (TBZ) es necesario conocer la dosis administrada, así como la eficacia de la acción de la droga. Por lo tanto, los sistemas de liberación controlada (SLC) son adaptaciones farmacéuticas desarrolladas para optimizar la biodisponibilidad del fármaco por el cuerpo, en comparación con los sistemas convencionales. Puesto que son capaces de mitigar los efectos secundarios derivados del uso, pueden contribuir al avance de la salud humana. Es necesario para estos sistemas una matriz. Una alternativa interesante es el uso de sílice. Un compuesto capaz de formar materiales híbridos orgánico-inorgánicos que se pueden obtener a partir de fuentes minerales y vegetales. En el presente trabajo, se usaron nanoesferas de sílice funcionalizadas con 2-mercaptobenzimidazol para la carga y liberación controlada del fármaco tiabendazol. El material utilizado presentó una liberación lenta, con una liberación máxima después de 10 horas tanto en el fluido gástrico simulado (FGS) como en el fluido intestinal simulado (FIS).

Descriptor: Material híbrido, droga, nanopartículas.

INTRODUÇÃO

A sílica é um sólido inorgânico que pode ser encontrado formas cristalinas e amorfas. Em sua forma amorfa se utiliza como dessecante (OTALVARO et al.; 2019;) adsorvente (SAAD et al, 2020) suporte para catalisadores (ABOU KHALIL, et al, 2018). Outra vantagem desse material é a capacidade de formar materiais híbridos orgânico-inorgânicos. A sílica pode ser obtida de fontes minerais e vegetais. (AIROLDI, C. e FARIAS, R.F.F., 2000).

O sistema de liberação controlada revoluciona o campo de entrega de drogas, uma vez que a ação do fármaco é maximizada através do controle temporal e espacial (BANNACH et al., 2010; PAL et al., 2018). Assim, o princípio ativo é distribuído sem sofrer mudanças conformacionais na estrutura e colapsos em outros tecidos ou regiões do sistema. Na farmacologia o sistema de liberação controlado veio a ser utilizado por volta do século XX não substituindo totalmente os métodos de liberação convencional (GENNARO, 2004; FAHNING E LOBÃO, 2011).

Característica de liberação controlada apresenta algumas vantagens, como: redução no número de administrações, ou seja, minimização de custo, menores riscos de efeitos adversos, baixa oscilação dos níveis terapêuticos, aumenta

concentrações plasmáticas de medicamentos com meia-vida curta, aumenta a segurança na utilização de alguns fármacos de elevada potência (BANNACH et al., 2010; PAL et al., 2018).

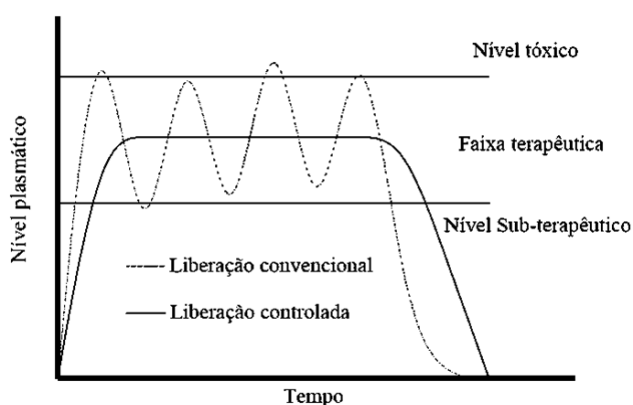
Os sistemas de liberação controlada são dispositivos capazes de incorporar certa quantidade de um princípio ativo, controlando a taxa de liberação de acordo com o tempo, bem como o local de ação. O objetivo principal dos sistemas de liberação controlada é manter uma concentração constante do medicamento, que deve permanecer na faixa terapêutica, ou seja, entre o mínimo eficaz e concentração tóxica mínima durante um longo período de tempo (SILVEIRA et al., 2019; SANTOS et al., 2020).

Dessa maneira, o sistema de liberação controlada apresenta uma contribuição na utilização de fármacos. O fármaco Tiabendazol combina-se muito bem a este conjunto, ele é amplamente empregado na área farmacêutica e agrícola em razão de seu potencial anti-helmíntico, bactericida e fungicida (KAUR et al., 2017, PEREIRA et al., 2019). O tiabendazol pertence à classe dos benzimidazóis utilizado em humanos para tratamentos de infecções e no cultivo de legumes e frutas na agricultura. Pode-se ainda ressaltar o amplo potencial de seus derivados por um mecanismo de

ciclização oxidativa promovendo ação anticancerígena e antiangiogênese (CHEN et al., 2016; PATIL et al., 2017).

A Figura 1 representa um gráfico comparativo entre as formas farmacêuticas de liberação controlada e convencional.

Figura 1. Representação geral dos níveis plasmáticos de um fármaco ao longo do tempo, em diferentes sistemas de liberação.



Fonte: Adaptado de PEREIRA (2017)

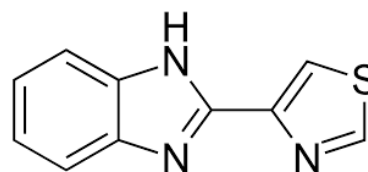
Apesar das vantagens descritas, os sistemas de liberação controlada também apresentam algumas limitações, pois em caso de não aceitação do medicamento a interrupção do efeito terapêutico imediato é impossibilitada, além de poder acumular o fármaco com velocidade de eliminação lenta, causando elevada dosagem do princípio ativo no organismo (DE LYRA *et al.*, 2007).

Dessa forma, buscam-se matrizes capazes de carrear o princípio ativo de forma segura no organismo.

Dentre a classe dos benzimidazóis o tiabendazol (Figura 2) apresenta maior toxicidade com efeitos colaterais desde sonolência a bradicardia e diarreia intensa. Em razões de concentrações muito altas a liberação convencional não seria a melhor opção. Portanto, infere-se, ao Tiabendazol ainda maior segurança e interesse de aplicação quando

administrado por liberação controlada (SÉIDE et al., 2016).

Figura 2. Estrutura química do fármaco tiabendazol.



Nesse sentido, os estudos e análises deste sistema com o tiabendazol devem ser ainda mais explorados. Utiliza-se a sílica funcionalizada a grupos orgânicos como ligante 2-mercaptobenzimidazol na liberação controlada do fármaco Tiabendazol.

MATERIAIS E MÉTODOS

Reagentes

Neste trabalho foram utilizados os seguintes reagentes: Acetona (99,5%, dinâmica), Etanol comercial (92,8%, Itajá) Ácido clorídrico (37,0%, dinâmica), Cloreto de potássio (95,5%, Biotec), Fosfato de sódio monob. P.A (99,0%, dinâmica), Fosfato de potássio (99,0%, dinâmica), Cloreto de sódio (99%, êxodo científica).

Síntese das nanoesferas de sílica

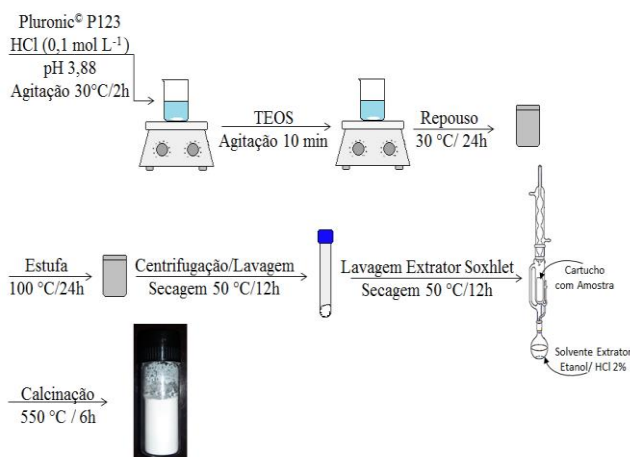
As nanoesferas de sílica foram obtidas utilizando um método adaptado dos trabalhos de (YANG *et al.*, 2014). Para tal, adicionou-se 1,0g Pluronic[®] P123 (M = 5800) a 30 mL de solução aquosa de HCl com pH = 3,88. A mistura foi agitada e mantida a 30°C até a completa dissolução do polímero. Em seguida, adicionou-se a esta solução, 3,59 mL de TEOS, sob agitação vigorosa. Após 10 min, a mistura foi mantida em condições estáticas a 30°C durante 24h. A mistura foi transferida para uma autoclave para tratamento hidrotérmico em estufa a 100°C por 24h. Posteriormente, os precipitados brancos formados foram filtrados, lavados e secos em estufa a 50°C. Os

surfactantes foram removidos por lavagem em refluxo utilizando solução de HCl 2% em etanol, utilizando um extrator soxhlet (YANG *et al.*, 2014; ZHAO *et al.*, 1998). Os sólidos formados foram submetidos a tratamento térmico a 550°C por 6h a uma taxa de aquecimento de 2°C min⁻¹ em atmosfera de ar estático. O material final foi caracterizado por microscopia eletrônica de varredura. O procedimento descrito encontra-se representado na Figura 3.

Funcionalização das nanopartículas de sílica

A sílica foi funcionalizada com ligante 2-mercaptobezimidazol. Para tal, a matriz será colocada sob agitação por 2 horas a temperatura ambiente na presença de acetona e do ligante. O sólido obtido será centrifugado a 3000 rpm por 15 min e lavado com acetona.

Figura 3. Representação da síntese das nanoesferas de sílica.



Preparação dos fluidos simulados

Para determinação da quantidade de fármaco liberada no organismo dois tipos de fluidos foram simulados: o fluido gástrico simulado (FGS) e o fluido intestinal simulado (FIS).

Onde o FGS consiste numa solução de HCl com pH = 1,2 e o FIS é obtido por meio de uma solução tampão fosfato com pH = 7,4. Para o preparo da

solução tampão fosfato foram pesados 8,00 g de NaCl, 0,24 g de NaH₂PO₄ e 1,44 g de K₂HPO₄, todos solubilizados em água destilada na quantidade suficiente para 1 L de solução.

Liberação do fármaco nos fluidos simulados

Para o carregamento do fármaco 1 g de sílica funcionalizada foi colocada em contato com 150 mL de uma solução contendo 300 mg de tiabendazol em acetona. A mistura foi agitada por 24 h e o solvente foi evaporado à 40 °C.

A liberação *in vitro* do TBZ foi realizada utilizando 40 mg de material. As amostras foram colocadas em contato com 20 ml de solução de FGS a uma temperatura de 36,5 °C, sob agitação de 100 rpm, por 2 horas. Em seguida, os materiais foram filtrados e colocados em contato com solução de FIS sob as condições supracitadas, por um período de 48 horas. As amostras obtidas foram quantificadas por espectroscopia comprimento de onda de 223 nm, na região do UV-Vis utilizando um equipamento +T70 da PG Instruments.

Caracterização dos materiais

Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (IV-TF)

A presença de impurezas resultantes do processo de síntese pode ser avaliada por meio da Espectroscopia vibracional na região do infravermelho com transformada de Fourier. Os espectros no infravermelho (IV-TF) dos materiais sintetizados foram obtidos em espectrômetro da Perkin Elmer, Spectrum 100. Os espectros foram adquiridos na região de 4000 a 400 cm⁻¹, com resolução de 2 cm⁻¹. Os materiais foram analisados em pastilhas de KBr. Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Através da técnica de Microscopia eletrônica de varredura é possível obter informações a respeito da morfologia do material formado. As micrografias dos

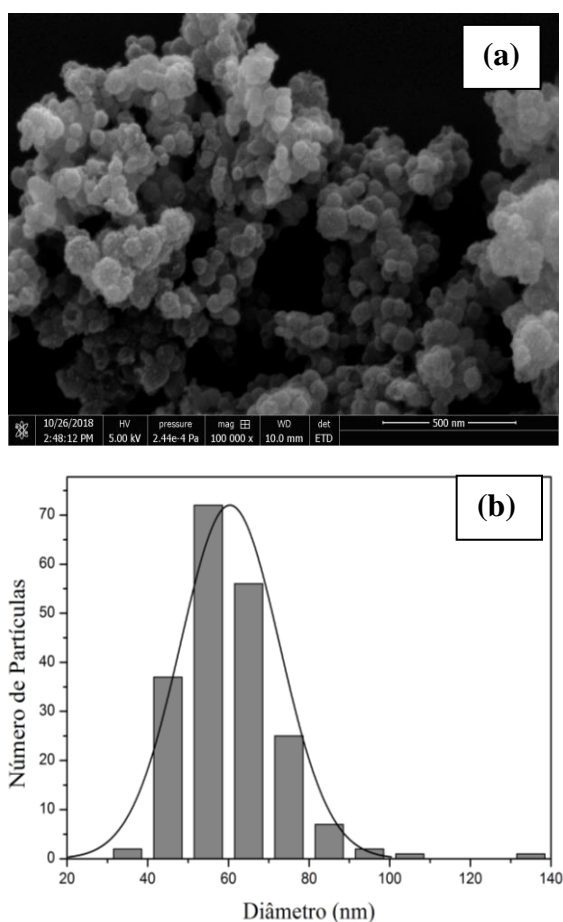
materiais foram obtidas utilizando elétrons secundários e retroespalhados em um microscópio eletrônico de varredura Quanta FEG 250 – FEI (Thermo). As amostras foram suspensas em isopropanol e ultrassonificadas por 15 minutos, depositadas sobre porta amostra de latão recoberto com folha de alumínio e metalizadas com irídio por uma metalizadora MED020 – Baltec.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Síntese e funcionalização dos materiais

As nanoesferas de sílica foram caracterizadas por MEV e as micrografias são apresentadas na Figura 4. Pode-se observar a formação de partículas esféricas com diâmetro médio de 60,4 ($\pm 12,3$) nm.

Figura 4. Micrografia de MEV (a) e respectivo histograma de diâmetro das nanoesferas (b) do material SiO₂.



As nanoesferas foram submetidas à funcionalização da sua superfície com o ligante 2-mercaptobenzimidazol, para conferir novas propriedades à superfície do material (Figura 5). Para avaliar a eficácia da organofuncionalização os materiais foram caracterizados por IV-TF (Figura 6). Os valores observados para as bandas são descritos na Tabela 1.

Figura 5. Representação esquemática da rotada síntese da funcionalização da Sílica com 2-mercaptobenzimidazol.

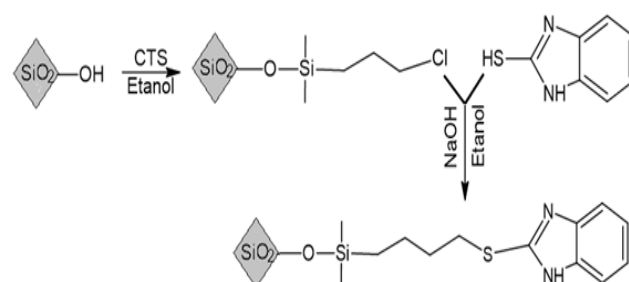
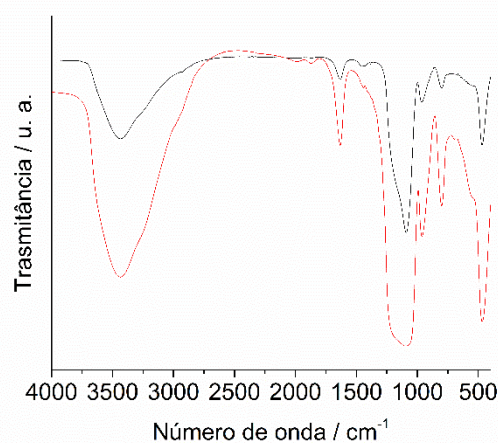


Figura 6. Espectros de IV-TF da sílica funcionalizada com 2-mercaptobenzimidazol e não-funcionalizada.



O espectro revelou uma banda em torno de 3472 cm⁻¹ referente ao estiramento do grupo hidroxila, e de uma molécula de água absorvida na superfície do sólido. A absorção em torno de 1638 cm⁻¹ é atribuída à deformação angular dos grupos Si-OH. Observa-se uma banda em 466 cm⁻¹ de (SiO₂). O deslocamento observado para essa banda é devido à hidrólise parcial, o que confirma a presença dos grupos silanóis na rede polimérica (KOKUNEŠOSKI et al., 2010;

SASIDHARAN et al., 2011; VILARRASA-GARCÍA et al., 2014)

Uma banda de absorção em 1098 cm^{-1} refere-se ao estiramento assimétrico Si-O-Si, além de um estiramento simétrico em $802\text{ (SiO}_2\text{)}$, (NIKABADI et al., 2013). Os espectros não apresentaram mudanças significativas com a funcionalização da amostra. Portanto, não foram suficientes para avaliar a formação dos ligantes orgânicos na superfície da sílica. Tal comportamento é comum pra este tipo de material. Como na funcionalização a proporção do ligante orgânico é muito inferior ao sólido inorgânico, as bandas características da funcionalização nem sempre são observáveis por IV-TF, sendo necessário o uso de outras técnicas instrumentais para uma melhor caracterização.

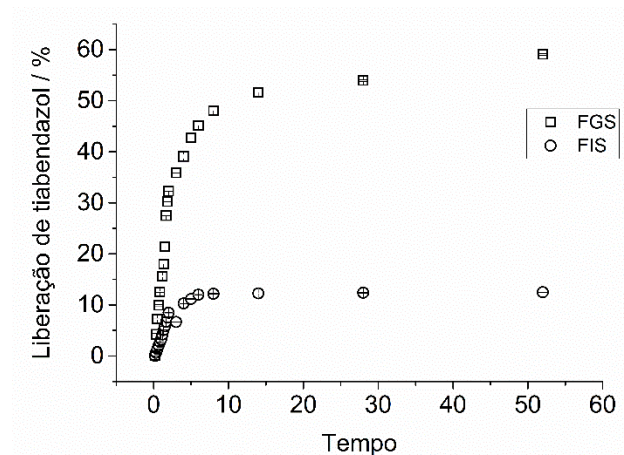
No entanto, o carregamento do fármaco foi mais eficiente no material funcionalizado, mostrando uma diferença nas propriedades dos materiais.

Estudo da liberação controlada de tiabendazol

O sistema de liberação proposto para a liberação ao longo do tempo em meios de pH 1,2 e 7,4, simulando a liberação no estômago e intestino, respectivamente. A Figura 7, o gráfico mostra que a liberação do fármaco ocorre de forma controlada ao longo do tempo, pois seu aspecto muda significativamente ao variar o pH do meio de dissolução.

Pode-se observar que, tanto no FGS quanto no FIS, a liberação ocorre de forma gradual ao longo das horas e atinge um máximo em 10 horas de liberação. Observou-se ainda uma maior liberação no FGS. Tal comportamento está de acordo com o descrito na literatura, uma vez que o fármaco utilizado é protonado em meio ácido, facilitando a sua solubilidade.

Figura 7. Perfil de liberação de tiabendazol usando as nanoesferas de sílica funcionalizada com 2-mercaptobenzimidazol.



CONCLUSÃO

No presente trabalho sintetizou-se nanoesferas de sílica e nanoesferas funcionalizadas com 2-mercaptobenzimidazol para o carregamento e liberação controlada do fármaco tiabendazol. Observou-se que as nanoesferas de sílica foram sintetizadas com sucesso. Já a funcionalização não pôde ser confirmada por IV-TF, mas as propriedades diferenciadas do material organofuncionalizado sugerem fortemente que essa reação ocorreu com sucesso. O material funcionalizado foi eficiente na liberação controlada do fármaco, promovendo uma liberação lenta que atingiu o máximo de liberação após 10 horas de estudo, sendo, portanto, um potencial material de interesse para sistemas farmacológicos.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem à CAPES e ao programa de pós-graduação em Química da UFT.

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

REFERÊNCIAS

- AIROLDI, C., FARIAS, R.F.F. O uso de sílica gel organofuncionalizada como agente sequestrante para metais. **Quím. Nova**. V.23, n.4, p.496-503, 2000.
- ABOU KHALIL, T., BOUJDAY, S., BLANCHARD, J., and BERGAOUI, L. Characterization and Catalytic Activity of Mn(salen) Supported on a Silica/Clay-Mineral Composite: Influence of the Complex/Support Interaction on the Catalytic Efficiency. **Chemistry Africa**. 2018.
- AKOLADE, J. O.; OLOYEDE, H. O. B.; SALAWU, M. O.; AMUZAT, A. O.; GANIYU, A. I., and ONYENEKWE, P. C. Influence of formulation parameters on encapsulation and release characteristics of curcumin loaded in chitosan-based drug delivery carriers. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, Nigéria, 2018.
- BANNACH, G.; ARCARO, R.; FERRONI, D.; SIQUEIRA, A.; TREU-FILHO, O.; IONASHIRO, M. and SCHNITZLER, E. Thermoanalytical study of some anti-inflammatory analgesic agentes. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry- **J THERM ANAL CALORIM**. v. 102, p. 163-170, 2010.
- CHEN, Q.; ZUO, J.; HE, X.; MO, X.; TONG, P. and ZHANG, L. Enhanced fluorescence of terbium with thiabendazole and application in determining trace amounts of terbium and thiabendazole, **Talanta**. v.162, p.540-546, 2017.
- DE LYRA, M.A.M; SOARES-SOBRINHO, J.L.; BRASILEIRO, M.T; LA ROCA, M.F.; BARRAZA, J.A.; VIANA, O.S. AND ROLIM-NETO, P.J. Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos, **Lat. Am. J. Pharm.** v. 26, n. 5, p. 784-793, 2007.
- FAHNING, B. M.; LOBÃO, E. B. Nanotecnologia aplicada à Fármacos, Faculdade Católica Salesiana do ES, Vitória, 2011.
- GENNARO, A. R. A ciência e a prática da farmácia, Guanabara Koogan, Ed 20, Rio de Janeiro, 2004.
- OTALVARO, J. O., AVENA, M., and BRIGANTE, M. Adsorption of norfloxacin on a hexagonal mesoporous silica: isotherms, kinetics and adsorbent reuse. **Adsorption**. v. 25, 2019.
- PEREIRA, A. K. S.; REIS, D. T.; BARBOSA, K. M.; SCHEIDT, G. N.; COSTA, L. S.; SANTOS, L. S. S. Antibacterial effects and ibuprofen release potential using chitosan microspheres loaded with silver nanoparticles. **Carbohydrate Research**. v.488, p. 107891, 2019.
- ROGOBETE, A.F.; DRAGOMIRESCU, M.; BREDREAG, O.H.; SANDESC, D.; CRADIGATI, C.A.; SARANDAN, M.; POPOVIVI, S.E.; VERNIC, C and PREDA, G. New aspects of controlled release systems for local anaesthetics: A review, **Trends Anaesth. Crit. Care**. v.9, n. 10, p. 4-11, 2016.
- SAAD, N.; CHAABAN, M.; PATRA, D.; GHANEM, A. and EL-RASSY, H. Molecularly imprinted phenyl-functionalized silica aerogels: Selective adsorbents for methylxanthines and PAHs. **Microporous and Mesoporous Materials**. v. 292, 2020.
- SANTOS, L. S. S.; BARROS, S. B. A.; RAHIM, A. and GUSHIKEM, Y. In situ synthesis of gold nanoparticles on mesoporous silica surface-functionalized with pyridinium ligands. **JOURNAL OF NANOPARTICLE RESEARCH**, v. 22, p. 49, 2020.
- SÉIDE, M.; MARION, M.; MATEESCU, M.A. and AVERILL-BATES, D.A. The fungicide thiabendazole causes apoptosis in rat hepatocytes. **Toxicology in Vitro**. v. 32, p. 230-239, 2016.
- SILVEIRA, M. C. A.; GLORIA, R. S. L.; BARBOSA, K. M.; SANTOS, L. S. S. Potential use of mango gum (*Mangifera indica*) in pharmacological systems. **Periódico tchê química (meio eletrônico)**. v. 16, p. 688-706, 2019.