

# AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE *IN VITRO* DE UMA NOVA FORMULAÇÃO EM GEL DO NAPROXENO EM CARREADORES LIPÍDICOS NANOESTRUTURADOS

Haroldo José Lucredi; Marcelo Sperandio ;Cintia Maria S. Cereda e Giovana Tofoli  
Faculdade de Odontologia e Medicina São Leopoldo Mandic. Instituto de Pesquisas São Leopoldo Mandic

## INTRODUÇÃO:

- Aumento da expectativa de vida : maior incidência de doenças crônicas,  
Aumento queixas álgicas  
Aumento uso anti-inflamatórios não esteroidais (AINES).
- **AINES** → Inibem COXs, que inibem a síntese de Prostaglandinas, e dessa forma afetam os sistemas gastro intestinal, cardiovascular, renal etc.
- **Uso crônico** → TGI -gastrite, esofagite, duodenite, ulcera gástrica , duodenal  
IR  
CV - AVC, IAM
- **NAPROXENO**
- A aplicação de uso de sistema de liberação modificada (DDS)
  - diminuir e prevenir os efeitos no TGI,
  - adesão do paciente,
  - melhora da lipossolubilidade, facilitando absorção fármaco através da pele.
  - **Carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN)**

## OBJETIVOS

**GERAL - REALIZAR UM ESTUDO PRÉ CLÍNICO COM UMA NOVA FORMULAÇÃO DE NAPROXENO ENCAPSULADO EM CLN EM UM SISTEMA DEPOT COM POLAXAMER 407 PARA APLICAÇÃO PARENTERAL.**

**ESPECÍFICO - AVALIAR A CITOTOXIDADE DESSA NOVA FORMULAÇÃO DE NAPROXENO ENCAPSULADO EM CLN , EM DIFERENTES CONCENTRAÇÕES , POR MEIO DE UM ENSAIO *IN VITRO* DE VIABILIDADE CELULAR, COM DUAS LINHAGENS CELULARES (3T3 E HACAT) APÓS TRATAMENTO POR 4 H E 24 H.**

# MATERIAIS E MÉTODOS:

ASPECTOS ÉTICOS – Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade SLM. 2020-0403

## DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

• Estudo multifatorial (variáveis independentes):

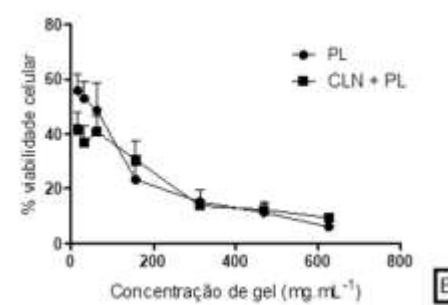
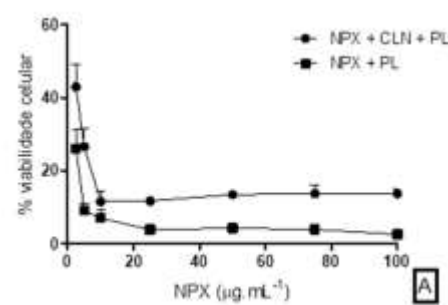
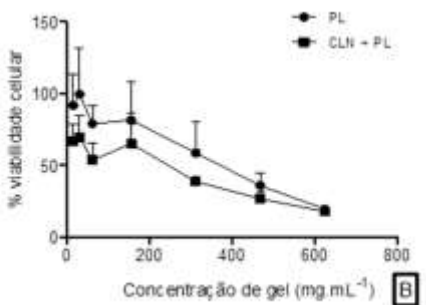
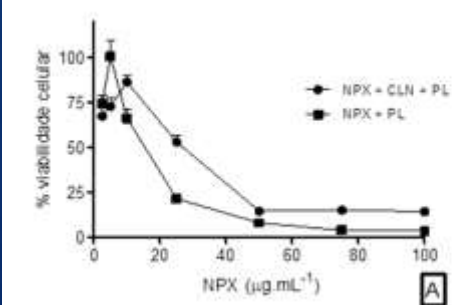
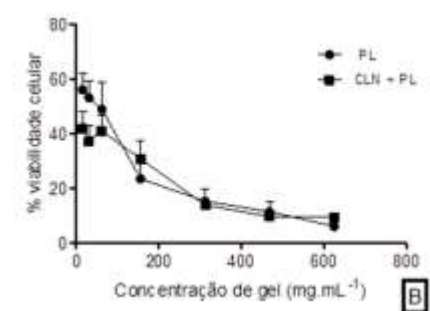
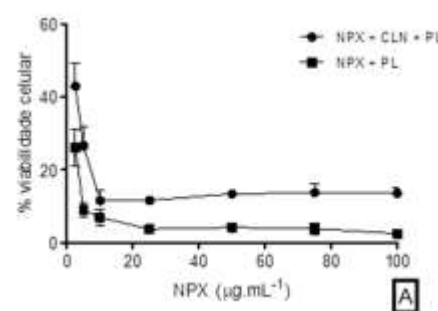
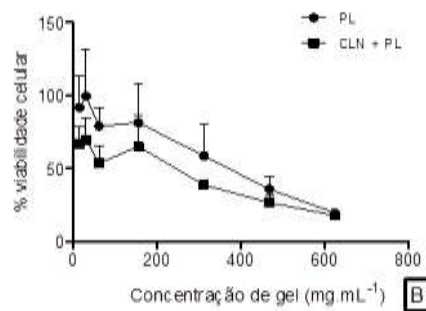
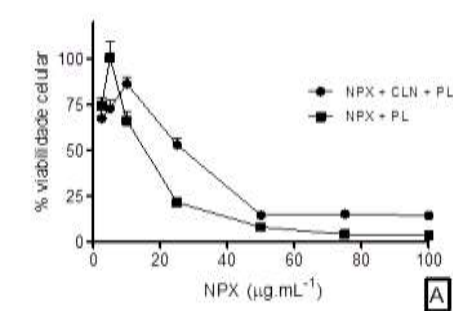
A) Concentração de NPX em 7 níveis (100,0; 75,0; 50,0; 25,0; 10,0; 5,0 e 2,5  $\mu\text{g/mL}$ ).

B) Concentração do Gel de Polaxamer em 7 níveis (625,0; 468,75; 312,5; 156,25; 62,5; 31,25 e 15,62  $\text{mg/mL}$ ).

ANÁLISE ESTATÍSTICA (ANOVA) com teste posterior de Turkey-Kramer, de acordo com a distribuição dos mesmos ( $\alpha=0,05$ ).

## ENSAIOS DE VIABILIDADE CELULAR

## RESULTADOS:



# CONCLUSÃO:

• Carreadores Lipídicos Nanoestruturados (CLNs) aumentam a viabilidade celular, tendo em vista que isoladamente tanto o Naproxeno quanto o Polaxamer causam um queda na viabilidade.

• Devido à eficiência apresentada dos CLNs e sua baixa toxicidade quando associados a um sistema depot, pode se pensar em novas pesquisas a fim de associá-los as outras medicações de posologia tópica.

O objetivo final destes estudos seriam obter uma melhor eficácia na absorção das medicações, bem como menores toxicidades, melhor eficácia terapêutica e ainda com grande potencial como uma nova opção segura de sistema de carreamento de AINEs para uso tempo prolongado com formulações de uso parenteral.

## REFERÊNCIAS:

- Angiolillo DJ, Welsman SM. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;17(2):97-107.
- Brutzkus JC, Shahrokhii M, Varacallo M. Naproxen. [Updated 2020 May 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan [citado 2020 dez 10]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525965/>.
- Côla DF, Pasquoto T, Guilger M, Lima R, Silva CMG, Fraceto LF. Sistemas carreadores lipídicos nanoestruturados para ivermectina e metopreno visando controle de parasitas. *Quim Nova*. 2016 nov [citado 2020 dez 10];39(9):1034-1043. Disponível em: [https://www.scielo.br/colnol/pdf/qnolnol16n090901034\\_art01.pdf](https://www.scielo.br/colnol/pdf/qnolnol16n090901034_art01.pdf).
- Dumontier G, Grossiord JL, Agnely F, Chauviel JC. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. *Pharm Res*. 2006;23(12):2709-2728.
- Gao S, Tian B, Han J, Zhang J, Shi Y, Lv Q et al. Enhanced transdermal delivery of lomeoxicam by nanostructured lipid carrier gels modified with polyarginine peptide for treatment of carrageenan-induced rat paw edema. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:6135-6150.
- Haider M, Abdin SM, Kamal I, Orive G. Nanostructured Lipid Carriers for Delivery of Chemotherapeutics: A Review. *Farmaceutica*. 2020 mar [citado 2020 mar 23];12(3):288. doi: 10.3390/farmaceutics12030288.
- Jiang J, King F, Wang C, Zeng X. Identification and Analysis of Rice Yield-Related Candidate Genes by Walking on the Functional Network. *Front Plant Sci*. 2018;9:1685.
- Mahdzadeh S, Khaleghi Ghadiri M, Gory A. Avicenna's Canon of Medicine: a review of analgesics and anti-inflammatory substances. *Avicenna J Phytomed*. 2015;5(3):182-202.
- Nordin N, Yaap SK, Rahman HS, Zamberi NR, Abu N, Mohamad NE, How CW, Maarudin MJ, Abdullah R, Alithean NB. In vitro cytotoxicity and anticancer effects of citral nanostructured lipid carrier on MDA MBA-231 human breast cancer cells. *Sci Rep*. 2019;9(1):1614. doi:10.1039/s41598-018-3824-x.
- Paula E, Cordeiro GMS, Fraceto LF, Araújo DR, França-Montani M, Tofoli GR et al. Micro and nanosystems for delivering local anesthetics. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012;9(12):1505-1524.
- Rodrigues JFM. Síntese de derivados acilados do anti-inflamatório Naproxeno [Tese]. Porto: Faculdade de Ciências da Universidade do Porto; 2012.
- Shahparast Y, Eskandani M, Rajaei A, Khosroushahi AY. Preparation, Physicochemical Characterization and Oxidative Stability of Omega-3 Fish Oil-co-Tocopherol-co-Loaded Nanostructured Lipid Carriers. *Adv Pharm Bull*. 2019;9(3):393-400.
- Shing-Joy SD, McLean VC. Safety assessment of poloxamers 101, 105, 108, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 185, 188, 212, 215, 217, 231, 234, 235, 237, 250, 262, 284, 288, 331, 333, 334, 335, 338, 401, 402, 403, and 407, poloxamer 105 benzotate, and poloxamer 182 dibenzoate as used in cosmetics. *Int J Toxicol*. 2008;27(2):93-128.
- Wang T, Fu X, Chen Q, Patra JK, Wang D, Wang Z et al. Arachidonic Acid Metabolism and Kidney Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):3683-3710.
- Zhang Y, Zhou Y, Chen S, Hu Y, Zhu Z, Wang Y et al. Macrophage migration inhibitory factor facilitates prostaglandin E2 production of astrocytes to tune inflammatory milieu following spinal cord injury. *J Neuroinflammation*. 2019;16:85.
- Barbosa RM, Silva CMG, Bella TS, Araújo DR, Marcato PD, Durán N et al. Cytotoxicity of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers containing the local anesthetic dibucaine designed for topical application. *J Phys Conf Ser*. 2013;429(1):012035.
- Chen CY, Lee YH, Chang SH, Tsai YF, Fang JY, Hwang TL. Oleic acid-loaded nanostructured lipid carrier inhibits neutrophil activities in the presence of albumin and alleviates skin inflammation. *Int J Nanomedicine*. 2019 [citado 2019 ago 16];14:6539-6553. Disponível em: doi: 10.2147/IJN.S208489.
- Desborough MJR, Keeling DM. The aspirin story - from willow to wonder drug. *Br J Haematol*. 2017;177(5):674-683.
- Duong VA, Nguyen TTL, Maeng HJ. Preparation of Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers for Drug Delivery and the Effects of Preparation Parameters of Solvent Injection Method. *Molecules*. 2020 oct [citado 2020 dez 10];25(20):4781. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7587569/pdf/molecules-25-04781.pdf>.
- Galecki P, Colazzo F, Tremoli E, Sironi L, Gastiglioni L. Cysteinyln Leukotrienes as Potential Pharmacological Targets for Cerebral Diseases. *Mediators Inflamm*. 2017; 2017:3454212.
- Hariforosh S, Asghar W, Jamal F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821-847.
- Kim MH, Kim KT, Sohn SY, Lee JY, Lee CH, Yang H et al. Formulation and Evaluation of Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) Of 20(S)-Protopanaxadiol (PPD) By Box-Behken Design. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:8509-8520.
- Makoni PA, Kasongo KW, Walker RB. Short Term Stability Testing of Efavirenz-Loaded Solid Lipid Nanoparticle (SLN) and Nanostructured Lipid Carrier (NLC) Dispersions. *Pharmaceutics*. 2019;11(8):397.
- Ong YS, Yazan LS, Ng WK, Abdullah R, Mustapha NM, Sapuan S et al. Thymoquinone loaded in nanostructured lipid carrier showed enhanced anticancer activity in 4T1 tumor-bearing mice. *Nanomedicine*. 2018;13(13):1567-1582.
- Pepine CJ, Gurbel PA. Cardiovascular safety of NSAIDs: Additional insights after Precision and point of view. *Clin Cardiol*. 2017;40(12):1352-1356.
- Sandoval AC, Fernandes DR, Silva EA, Terra Júnior AT. O uso indiscriminado dos Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINES). *Revista FALFA*. 2017;9(2):165-176.
- Shinde CG, Venkatesh MP, Rajesh KS, Srinivastava A, Osmami RAM, Sonawane YH. Intra-Articular Delivery of Methotrexate Loaded Nanostructured Lipid Carrier Based Smart Gel for Effective treatment of Rheumatic Diseases. *RSC Adv*. 2016;6:12913-12923. doi: 10.1039.
- Takeuchi K. Gastric cytoprotection by prostaglandin E2 and prostacyclin: relationship to EP1 and IP receptors. *J Physiol Pharmacol*. 2014;65(1):3-14.
- Yang B, Lin H, Xiao J, Lu Y, Luo X, Li B et al. The muscle-specific microRNA miR-1 regulates cardiac arrhythmogenic potential by targeting GJA1 and KCNJ2. *Nat Med*. 2007;13(4):486-491.
- Bergqvist F, Sundström Y, Shang M, Gunnarsson I, Lundberg J, Sundström M et al. Anti-inflammatory properties of chemical probes in human whole blood: focus on prostaglandin E2 production. *Front Pharmacol*. 2019;11:613.
- Chountoulis M, Demetzos C. Promising Nanotechnology Approaches in Treatment of Autoimmune Diseases of Central Nervous System. *Brain Sci*. 2020 Jun [citado 2020 dez 10];10(6):338. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/brainsci10060338>.
- Dorati F, Barrelet GA, Sanchez-Contreras M, Arseneault T, Jose MS, Studholme DJ et al. Coping with Environmental Eukaryotes; Identification of Pseudomonas syringae Genes during the Interaction with Alternative Hosts or Predators. *Microorganisms*. 2018;6(2):32.
- Dyondi D, Sarkar A, Banerjee R. Joint liposomas miméticos de fosfolípidos de superfície ativa para distribuição intra-articular de paclitaxel. *J. Biomed. Nanotecnol*. 2015;11:1225-1235. doi:10.1166/jfn.2015.2061.
- Guilherme VA, Ribeiro LNM, Alcântara ACS, Castro SR, Silva CHR, Silva CG et al. Improved efficacy of naproxen-loaded NLC GLN for temporomandibular joint administration. *Sci Rep*. 2019 aug [citado 2020 dez 10];9(1):11160. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6873697/pdf/41598\\_2019\\_Article\\_47486.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6873697/pdf/41598_2019_Article_47486.pdf).
- Jacob J P, Manju SL, Ethiraj KR, Elias G. Safer antiinflammatory therapy through dual COX-2/5-LOX inhibitors: A structure-based approach. *Eur J Pharm Sci*. 2018;121:356-381.
- Lima AS, Alvim MGO. Revisão sobre Anti-inflamatórios Não-Esteroidais: Ácido Acetilsalicílico. *Rev Inic Cient Ext*. 2018;1(Esp):169-174.
- Mancini G, Gonçalves LMD, Maro J, Carvalho FA, Simões S, Ribeiro HM, Almeida AJ. Aumento da eficácia terapêutica de SLN contendo etofenamato e ibuprofeno no tratamento tópico da inflamação. *Farmacêutica*. 2021;13(3):328. doi:10.3390/pharmaceutics13030328.
- Patrono C. Cardiovascular effects of cyclooxygenase-2 inhibitors: a mechanistic and clinical perspective. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(4):957-964.
- PubChem. Bethesda (MD): National Library of Medicine (EUA), National Center for Biotechnology Information; 2004-. Resumo do composto PubChem para CID 156391, Naproxen; [citado em 2021 maio 08]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Naproxen>.
- Serhan CN, BD Levy. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *J Clin Invest*. 2018;128(7):2657-2669.
- Shih JM, Mendonça PP, Partata AK. Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais. *Revista Científica do Sítio IM, Mendonça PP, Partata AK. Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais. Revista Científica do ITPAC*. 2014 out [citado 2020 dez 15];7(4):1-15. Disponível: [https://assets.unipac.com.br/arquivos/Revista/7/artig\\_05.pdf](https://assets.unipac.com.br/arquivos/Revista/7/artig_05.pdf).
- Verdasca AC. Utilização dos anti-inflamatórios não esteróides (AINES) em medicina dentária: indicações, contraindicações e efeitos adversos [Dissertação]. Porto: Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto; 2015 [citado 2020 dez 12]. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/79897/2/36147.pdf>.
- Yu L, Ding J. Injectable hydrogels as unique biomedical materials. *Chem Soc Rev*. 2008;37(8):1473-1481.