

## POLISSACARÍDEO RETICULADO NA FORMAÇÃO DE FILMES ISOLADOS

Nayara Bolognese Moro<sup>1</sup> (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Osvaldo Albuquerque Cavalcanti<sup>2</sup> (Orientador), e-mail: osvaldoalbuquerque@gmail.com.

<sup>1</sup> Departamento de Farmácia; <sup>2</sup> Departamento de Farmacologia e Terapêutica. Centro de Ciências da Saúde / Universidade Estadual de Maringá / Maringá, PR.

**Ciências da Saúde (4.00.00.00-1); Farmácia (4.03.00.00-5).**

**PALAVRAS-CHAVE:** filmes isolados, ácido hialurônico, reticulação.

### RESUMO

Este projeto teve por objetivo o desenvolvimento de material polimérico funcionalizado aplicando o polissacarídeo ácido hialurônico (AH) reticulado na expectativa em garantir manutenção do reconhecimento por receptores específicos nas células alvo, potencializando a eficiência quando aplicado em sistemas para liberação modificada de fármacos. Buscando vencer limitações da elevada hidrossolubilidade, o agente reticulante diglicidil éter glicerol (DEG) foi usado. Filmes isolados foram produzidos através da mistura do polímero reticulado em dispersão aquosa em várias proporções aplicando método "casting process". Diferentes amostras do material polimérico resultante foram analisadas quanto às características macroscópicas, espessura, Transmissão de Vapor de Água (TVA), índice de Intumescimento (Ii%), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Espectroscopia na região do Infravermelho (FT-IR) e Análises Térmicas: Análise Termogravimétrica (TGA) e Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC). Os resultados sugerem que algumas amostras dos filmes isolados gerados do AH reticulado apresentam potencial para aplicação em processos de revestimento de formas farmacêuticas sólidas orais.

### INTRODUÇÃO

Dentre os materiais aplicados em sistema de liberação imediata de fármacos, merecem destaque os polímeros naturais, os quais são bastante requisitados no gerenciamento de tal liberação. Nesta categoria os polissacarídeos têm sido amplamente aplicados na pesquisa e desenvolvimento de novos carreadores de diversos grupos terapêuticos, apresentam baixa toxicidade, alta estabilidade, flexibilidade para modificação química, além da biodegradabilidade e baixo custo. (BUNAHK et al., 2007). Ademais, os polissacarídeos oferecem diversificada faixa de pesos moleculares, amplos números de grupos reativos, gerando diversidade de

propriedades, e sua potencial inserção encontram-se alicerçada nas estratégias capazes de vencer barreiras fisiológicas, podendo desencadear efetivo controle sobre a cinética de entrega e liberação específica de fármacos (WANG, et al., 2013). A reticulação é a alternativa de modificação para reduzir a elevada solubilidade dos polissacarídeos, porém deve existir a preocupação, para alguns sistemas, quanto à manutenção da expectativa de biodegradabilidade dos polissacarídeos pela microbiota colônica (ZAHO L et al., 2015), além da manutenção da sítio-alvo-especificidade (afinidade) quanto a células alvo. Considerando que o AH interage com receptores de superfície celular específicos: CD44, RAHMM, ICAM.

## MATERIAIS E MÉTODOS

**Reticulação do polissacarídeo:** O ácido hialurônico inicialmente foi dissolvido em água destilada à temperatura ambiente, na sequência para ajustar o pH em 10, adicionou-se NaOH 1 M. O agente reticulante éter diglicidil glicerol (DEG) foi acrescentado a dispersão, sendo esta levada a agitação. **Produção dos filmes isolados:** Películas foram produzidas utilizando o método denominado de evaporação, proposto por (GLIKO-KABIR et al., 2000). Para obtenção dos filmes, volumes de 10 mL das dispersões, foram transferidos com pipeta graduada para placas de Teflon®, as quais eram colocadas em estufa a 45° C por 18 horas. Obtidos em diferentes proporções: 20:80, 30:70, 40:60, 60:40, 70:30 e 80:20 (ácido hialurônico: DEG) de 50:50 e 100:00, amostras das diferentes combinações foram submetidas a diferentes ensaios. **Análise macroscópica:** Os filmes foram analisados quanto às suas características macroscópicas, presença de rachaduras e/ou fissuras, e /ou bolhas de ar. Foram escolhidas apenas aquelas películas que não apresentaram quaisquer deformidades, na sequência, armazenados para ensaios, em dissecadores contendo sílica-gel. **Espectroscopia na região do Infravermelho (FT-IR):** O ensaio foi realizado no intervalo de 4000 a 400 cm<sup>-1</sup>, resolução de 4 cm<sup>-1</sup> com 128 scans. Espectrofotômetro FT-IR modelo Vertex 70v da marca Bruker. **Análise de espessura:** Películas foram analisadas em triplicata usando micrômetro Mitutoyo® com 0,01 mm de precisão, em cinco pontos aleatórios. **Estudo de permeabilidade (TVA):** realizado de acordo com o método E 96-66, "B", da ASTM (*American Society for Testing Materials*). Utilizando cúpulas apropriadas, adicionando 10 mL de água destilada no interior da cúpula, e os filmes com 10 cm<sup>2</sup> foram devidamente fixados, repesados em tempos pré-determinados nos intervalos de 0, 24, 48, 72, 96 e 120 horas. As cúpulas foram armazenadas em dessecador contendo sílica gel renovada nos intervalos das análises. **Determinação do índice de intumescimento (Ii%):** Inicialmente amostras de filmes foram cortadas em aproximadamente 1 cm<sup>2</sup>, e colocadas em estufa a 40 °C. Imersos em Fluido de Simulação Gástrica FSG (pH 1,5) e intestinal FSI (pH 7,5). **Análises Térmicas:** Termogravimétrica (TGA) e Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC): amostras de aproximadamente 6 mg foram previamente desidratadas, na sequência aprisionadas em cadinho de Pt-Rd, e submetidas a atmosfera

com fluxo de nitrogênio gasoso de 30mL/min e temperaturas entre 22 a 750 °C variando a uma taxa de aquecimento de 10 °C/min. **Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV):** os filmes secos de imersão em FSG e FSI foram cobertos com uma fina camada de ouro e as micrografias das superfícies foram obtidas através do Microscópio Eletrônico de Varredura, equipamento Shimadzu® modelo SS-550, operado em 10 kV.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

**Produção dos filmes isolados:** filmes isolados originados do processo de reticulação do ácido hialurônico (AH) com o diglicidil éter de glicerol (DEG) foram obtidos pelo método de evaporação. Películas poliméricas com aspectos macroscópicos e morfologia dependentes do aumento da concentração do AH em relação ao DEG, foram observados, prioritariamente na proporção 70:30. Películas na proporção 80:20 apresentaram elevada viscosidade do produto formado (hidrogel). **Análise macroscópica:** a caracterização macroscópica dos filmes isolados constitui fator essencial na garantia e reprodutibilidade dos ensaios, películas com algum tipo de deformação devem ser excluídas, uma vez que podem gerar falsos resultados especialmente quanto às características de permeabilidade. Reduções na formação de bolhas de ar e rachaduras foram dependentes da quantidade de AH em relação ao DEG. AH em maior quantidade formaram películas com consistência mais rígida. **Análises FT-IR (ATR-IV):** Amostras de diferentes composições foram submetidas às condições de simulação do trato gastrointestinal (fluido gástrico ou intestinal). As posições dos picos do gráfico do controle e controle gástrico e intestinal são bem semelhantes, não havendo deslocamentos de picos, diferenciando apenas nas suas intensidades provavelmente devido à pequena solubilização ao fluido gástrico. Diferentemente quando em contato com o fluido intestinal a qual desaparece alguns picos, referente ao DEG. Na banda de 3275 cm<sup>-1</sup>, foi atribuída ao alongamento das ligações hidroxila presente na molécula de ácido hialurônico de forma isolada. Foi observado que não houve deslocamento das bandas do ácido hialurônico, sugerindo ter ocorrido uma mistura física com pequenas interações. Também foi observado em fluido intestinal que ocorreu o desaparecimento dos picos referentes ao DEG, todavia mantendo-se os picos do ácido hialurônico, tanto no posicionamento da banda, como na intensidade do pico, sugerindo que o ácido hialurônico volta a manter as características físicas originais, principalmente sua hidrossolubilidade. **Análise de espessura:** A média das espessuras dos filmes foi de 0,05 ± 0,01 mm. Não apresentaram diferenças significativas nas espessuras entre as diferentes amostras das películas testadas. **Estudo de permeabilidade (TVA):** a reticulação do AH com a adição do DEG não interferiu na manutenção do aumento da permeação ao vapor d'água dependente do tempo, provavelmente derivado da manutenção de parte da natureza hidrofílica do AH. **Determinação do índice de intumescimento (Ii%):** amostras dos filmes secos após 120 min de imersão nos fluidos de simulação do TGI apresentaram resultados de 35,16% para fluido gástrico, e

desintegração total no fluido intestinal nos primeiros segundos. Esse comportamento pode estar relacionado à expansão e alta solubilidade em água do ácido hialurônico em pH alcalino, que permite sua migração para o meio. **Microscopia eletrônica de varredura:** a MEV indicou que as amostras que continham DEG e foram imersos em fluido gástrico simulado não sofreram alterações estruturais. Entretanto, quando submetidas à imersão em líquido simulação intestinal, apresentaram desorganização estrutural, com matriz tridimensional marcada sob pH alcalino, susceptibilidade a uma mudança de solubilidade pH dependente.

## CONCLUSÕES

Este estudo demonstrou reticulação do AH com o DEG na proporção de 50:50, onde se obteve formação de filmes isolados com propriedades filmogênicas, homogêneas e gastrorresistentes, vulneráveis especificamente ao pH intestinal com potencial para aplicação em processos de revestimento de formas farmacêuticas sólidas orais.

## AGRADECIMENTOS

Ao PIBIC/CNPq-FA-UEM, processo 3661/ 2017, bolsa IC.

## REFERÊNCIAS

BUNHAK, E.J. et al. Influência do sulfato de condroitina na formação de filmes isolados de polimetacrilato:avaliação do índice de intumescimento e permeabilidade ao vapor d'água. **Quím. Nova**, v.30, n.2, p 312-317,2007.  
GLIKO-KABIR, I., YAGEN, B., PENHASI, A., RUBINSTEIN, A. Phosphated crosslinked guar for colon-specific drug delivery: I. Preparation and physicochemical characterization. **J. Control. Release** 63, 121–127, 2000.  
WANG M.; Yong Zhang; Feng J.; Tiejun Gu; et al., Preparation, characterization, and in vitro and in vivo investigation of chitosancoated poly (d,l-lactide-coglycolide) nanoparticles for intestinal delivery of exendin. **International Journal of Nanomedicine**, v.8, p 1141–1154, 2013.  
ZAHO, L.; CHEN, W.; LI, W.; LU, M.; et al., Controlled uptake and release of lysozyme from Glycerol Diglycidyl ether crosslinked oxidized starch microgel. **Carbohydrate Polymers**. V.121, p -276-283, 2015.