

RETICULAÇÃO DA PECTINA COM DIGLICIDIL ÉTER GLICEROL NA FORMAÇÃO DE MATERIAL POLIMÉRICO

Fábio Seiki Hashimoto Yamaki, Nelson Yoshio Uesu, Adriano Valim Reis, Osvaldo Albuquerque Cavalcanti, *email*: osvaldoalbuquerque@gmail.com

Universidade Estadual de Maringá/ Centro de Ciências da Saúde/Maringá, PR

Ciências da Saúde, Farmácia

Palavra-chave: Reticulação polimérica; Polissacarídeo; Filmes Isolados.

Resumo:

Esse estudo objetivou promover a reticulação da pectina ácida (PECT), fartamente disponível como resíduo da produção de sucos cítricos, podendo ser considerada como potencial material a ser reticulado tornando-a promissora à aplicação aos processos de revestimento pelicular de formas farmacêuticas sólidas orais. A reticulação foi realizada com aplicação do diglicidil éter glicerol (GDE), agente reticulante contendo dois grupos epóxi. Grupos esses que reagem facilmente com grupos carboxila. Os filmes isolados foram obtidos a partir do método *casting process*, utilizando-se 3 frações (m/m) com diferentes proporções mantendo massa polimérica final igual a 3%. Sendo avaliados macroscopicamente quanto à qualidade das películas formadas, envolvendo espessura, integridade e homogeneidade. Estudos de hidratação, permeabilidade e análise térmica, foram realizados. Nestes ensaios comparando as diferentes composição frente ao controle, evidenciaram quanto maior a proporção de PECT:GDE, menor a permeabilidade, e tornando as películas mais hidrofóbicas. Observou-se também variação do índice de intumescimento no equilíbrio (Ieq%) na qual a hidratação do filme responde quando submetido à variação do pH do meio. Ademais, a análise termogravimétrica (TGA) registrou deslocamento do pico de degradação. O material polimérico formado detém habilidades como excipiente farmacêutico, apresentando características com potencial de pH e tempo dependência.

Introdução

O processo de revestimento polimérico pelicular tem sido um grande desafio para a indústria farmacêutica, prioritariamente no desenvolvimento de materiais destinados à aplicação em sistemas terapêuticos concebidos para liberação controlada de fármacos sem causar impactos negativos ao meio ambiente (Pomin et al., 2017). Polímeros naturais, por serem biodegradáveis, biocompatíveis, não tóxicos, e por possuírem grande variedade de estruturas, vêm sendo amplamente utilizados na pesquisa e no desenvolvimento de novos sistemas farmacêuticos. Microgéis, proveniente dos polímeros naturais, têm merecido elevado destaque na pesquisa focada à produção de material para aplicação nos processos de revestimento, com liberação no local desejado, devido as suas características de biocompatibilidade e biodegradabilidade (Zhao et al., 2015). Tendo em vista essas aplicações, polissacarídeos de grande disponibilidade e baixo custo, aliado a facilidade de modificação estrutural, têm sido propostos e reticulados. Isto tem possibilitado o desenvolvimento de novos materiais candidatos à aplicação em sistemas terapêuticos com diferentes propriedades, incluindo perspectivas em modular perfis de liberação de diferentes

fármacos, destacando as habilidades sítio-alvo-específicas (Maior *et al.*, 2008). Para obter-se um bom sistema de liberação controlada, é prioritário estudos de pré-formulação, os quais buscam documentar as propriedades físico-químicas e podem definir algumas características com potencialidade de aplicação terapêutica do polímero a ser reticulado. O grande desafio neste processo é desfrutar da diversidade e flexibilidade dos polímeros (Pomin *et al.*, 2017). Alguns polissacarídeos *in natura*, não conseguem vencer as barreiras fisiológicas do trato gastrointestinal, limitando suas aplicações. A reticulação busca dotá-los com habilidades em permanecer inalterados frente as exigências fisiológicas, todavia com forte expectativa que atuem como substrato à microbiota humana (Maior *et al.*, 2008). Dentre esses polissacarídeos a pectina, especialmente a cítrica, fartamente disponível na região produtora de sucos cítricos, pode ser considerada como potencial material a ser reticulado tornando-a promissora candidata à aplicação aos processos de revestimento pelicular com propósito sítio-alvo-específico. Uma das principais desvantagens ao usar a pectina *in natura*, é a sua alta solubilidade em meio aquoso, quando aplicada em sistemas destinados à liberação controlada, poderá precocemente liberar o fármaco. Portanto, a sugestão da reticulação, na busca em obter a pectina modificada, parece ser promissora expectativa na geração de excipiente capaz de modular a liberação de fármacos. Vale ainda salientar, que muitos derivados de pectina ácida vem sendo eficientemente sugeridos, devido a baixa solubilidade destes novos compostos (Ogaji *et al.*, 2012). Visando obter a pectina modificada, pode ser aplicado o diglicidil éter glicerol (GDE), que contém dois grupos epóxi. Estes grupos são mais susceptíveis a reagirem com grupos carboxila em condições básicas em relação a grupos hidroxila em polímeros (Zhao *et al.*, 2015). Essa reação com grupos químicos específicos dos polímeros ou grupos carboxílicos, melhoram as propriedades mecânicas e de permeabilidade frente aos fluidos, permitindo ampliação da aplicação de inúmeros polímeros naturais.

Materiais e métodos

Produção do filme de pectina com GDE: O processo de produção do filme foi baseado no método de evaporação de solvente (*casting process*) (Maior *et al.*, 2008; Pomin *et al.*, 2017). Foi preparada uma solução aquosa (100 mL) utilizando diferentes proporções variando a concentração da pectina e GDE tendo uma concentração final de 3%. Primeiramente adicionou-se a pectina a solução aquosa, que foi submetida a agitação magnética por 2h até a completa homogeneização sendo que o pH foi monitorado e ajustado a 3,5, sempre que necessário em toda a etapa da reação. Após essa etapa, adicionou-se GDE, nas devidas proporções, permanecendo sob agitação magnética por mais 1h em temperatura ambiente. Com as soluções prontas, as mesmas foram vertidas em placas de teflon e colocadas em estufa a 50 °C por 24hr. **Características Macroscópicas:** As películas formadas foram avaliadas a espessura, integridade e homogeneidade. Filmes isolados com integridade, sem presença de bolhas de ar e/ou fissuras, foram selecionados aos ensaios. **Transmissão de vapor d' água (TVA):** Primeiramente, adiciona-se 10mL de água destilada nas cúpulas de permeabilidade. Depois os filmes isolados, foram fixados nas mesmas. Com isso, cada conjunto (cúpula + água destilado + filme) foi pesado, em $t=0$, e colocado em um dessecador contendo sílica gel. Realizando a pesagem de cada conjunto nos intervalos de: 0, 24, 48, 72, 96 e 120 hrs. E a cada pesagem, a sílica gel foi trocada. Os pesos perdidos por cada cúpula, foi anotado e calculado a taxa de transmissão de vapor d'água. **Determinação do índice de intumescimento no equilíbrio ($I_{eq}\%$):** Os filmes de Pect-GDE, foram cortados em pedaços de aproximadamente 1cm^2 e colocados em uma placa de Pe-

tri, levando-as à estufa a 50 °C por 15hrs para completa perda de umidade. Depois foram retirados e colocados em um dessecador contendo sílica gel (Maior et al., 2008). Com isso as amostras dos filmes foram pesados em uma balança analítica para poder determinar a massa seca e depois imergidas em recipientes, sem enzimas digestivas, contendo fluidos de simulação gástrica (SGF) com pH= 1,5 e fluido de simulação intestinal (SIF) com pH=7,5 a 37 °C. Sendo removido cuidadosamente com pinça e retirado o excesso do fluído entre duas folhas de papel, pesando-os novamente realizando a leitura nos intervalos (0, 30s, 5min, 10min, 30min, 60min, 90min e 120min). *Análise térmica (TGA)*: A análise termogravimétrica foi realizada no equipamento Shimadzu® TGA-50 utilizando amostras do filme em uma faixa de temperatura de 0°C a 500°C, com uma taxa de aquecimento a 10°C/minuto. Utilizou-se Nitrogênio como atmosfera com um fluxo de 10ml/minuto.

Resultado e discussão

No teste de TVA, observou-se que a pectina pura perde mais água para o meio ambiente do que a proporção 80:20 e 70:30, dependente da concentração do GDE, Souto Maior et al. (2008), afirma que a reticulação, diminui a hidrofiliidade dos filmes. Provavelmente a presença do GDE, reteve maior quantidade de água, resultando numa baixa transmissão d' água. No ensaio do índice de intumescimento, as amostras apresentaram comportamento de pH dependência. O intumescimento no equilíbrio entre as duas composições no pH 1,5 foi em torno de 60% e no pH 7,5 chegando a 80%. Com isso a hidratação do filme responde quando o pH do meio varia e quanto maior é a hidratação, maior poderá ser a liberação do fármaco. Neste caso, a liberação ocorrendo no pH 7,5, poderá favorecer tanto a absorção do fármaco no intestino, assim como, garantir a liberação no local específico de ação do fármaco, ou seja, mucosa intestinal. Na análise térmica, foi possível observar um deslocamento do pico de degradação da pectina pura (232 °C) para 236 °C para as pectinas reticuladas (90:10, 80:20 e 70:30), demonstrando haver uma possível interação ou mesmo a reticulação da pectina com o DEG.

Conclusão

Os resultados sugerem ter havido reticulação da Pectina com o GDE, permitido a formação de material polimérico apresentando baixa hidrofiliidade e pH dependência. O material produzido apresenta-se como potencial excipiente a ser utilizado para o desenvolvimento de novos sistemas terapêuticos revestidos para administração oral, dotado de habilidades para liberação específica e controlada de fármacos. Ensaios complementares e aprofundados poderão efetivamente comprovar estas outras vantagens.

Agradecimentos

CP Kelco pela amostra da pectina. Laboratório de Tecnologia Farmacêutica DFA/UEM.

Referências

- LUHAI ZHAO et al. Controlled uptake and release of lysozyme from glycerol diglycidyl ether cross-linked oxidized starch microgel. **Carbohydrate Polymers** 121 (2015) 276-283.
- MAIOR et al. Reaction of pectin and glycidyl methacrylate and ulterior formation of free films by reticulation. **International Journal of Pharmaceutics** 355 (2008) 184-194.
- IKONI J OGAJI et al. Advances in natural polymers as Pharmaceutical Excipients (2012). **Pharm Anal Acta** 3:146.
- POMIN et al. Evaluation of Rosin Gum and Eudragit® RS PO as a Functional Film Coating Material. **AAPS PharmSciTech** (© 2017).