

DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS MUCOADESIVOS TERMORRESPONSIVOS CONTENDO DERIVADOS DE CELULOSE E POLOXAMER 407 PARA OBTENÇÃO DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS DE APLICAÇÃO TÓPICA EM MUCOSAS

Igor Alves Endrice (PIC), Sandy Aline Forastieri Gerarduzzi (PIC), Marcos Luciano Bruschi (Co-orientador), Jéssica Bassi da Silva (Orientador), e-mail: jbsilva5@uem.br.

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

Área e sub-área do conhecimento: Farmácia/ Farmacotecnia

Palavras-chave: derivados de celulose, mucoadesão, termorresponsivo.

Resumo

Sistemas poliméricos são amplamente utilizados em formulações farmacêuticas por apresentarem a habilidade de carrear e controlar a liberação de agentes terapêuticos. Neste trabalho, foi estudado a associação polimérica de poloxamer 407 (P407) e dois polímeros derivados da celulose (carboximetilcelulose de sódio, CMC; hidroxipropilmetilcelulose, HPMC) visando a obtenção de sistemas mucoadesivos e termorresponsivos para liberação de fármacos. Seis sistemas, contendo concentração fixa de P407 (17,5%, m/m) e três concentrações diferentes de cada derivado de celulose (0,1; 0,2 e 0,4%, m/m) foram avaliados quanto aos parâmetros de temperatura de gelificação, análise de perfil de textura e força mucoadesiva. As preparações de P407/HPMC, contendo 0,4% (m/m), e P407/CMC, contendo 0,1% (m/m), apresentaram características adequadas para administração tópica. A partir disso, os sistemas selecionados foram acrescidos de eritrosina, que foi utilizada como fármaco modelo, e demonstraram parâmetros mecânicos, reológicos e adesivos semelhantes aos sistemas branco nas duas temperaturas (25 e 37 °C).

Introdução

Associações poliméricas bioadesivas para produção de sistemas semissólidos, visam promover íntimo contato entre a forma farmacêutica e o local de administração. Em superfícies mucosas, esses sistemas bioadesivos são denominados de mucoadesivos (CARVALHO; CHORILLI; GREMIÃO, 2014).

Os derivados de celulose são muito utilizados para aplicação farmacêutica, uma vez que não apresentam toxicidade ao organismo. Os mais utilizados para aplicação tópica ou em mucosas estão a CMC de sódio ou cálcio e o HPMC (BASSI DA SILVA et al., 2020). Já o P407 é um polímero termorresponsivo, com a temperatura de gelificação próximo a temperatura fisiológica, cujo é frequentemente combinado com polímeros derivados de celulose mucoadesivos para melhorar seu perfil mecânico

em formulações tópicas, essa associação combina a habilidade de gelificação *in situ* e formação de micelas nanoestruturadas do P407 com as propriedades adesivas dos derivados de celulose (BASSI DA SILVA et al., 2020).

Assim, o objetivo do presente trabalho foi delinear misturas poliméricas binárias de P407 e CMC ou HPMC e avaliar quanto às suas propriedades mecânicas, reológicas, adesivas e termorresponsivas, para aplicação em formas farmacêuticas tópicas. Ademais, os sistemas também foram estudados na presença de um fármaco modelo, a eritrosina, para completo entendimento dos sistemas.

Materiais e Métodos

1. Preparo dos sistemas poliméricos

Os sistemas poliméricos binários foram preparados por meio da adaptação do método a frio descrito por Schmolka (SCHMOLKA, 1972), constituídos por 17,5% (m/m) de P407 e 0,1; 0,2 ou 0,4% (m/m) de CMC ou HPMC (BASSI DA SILVA et al., 2020). Para os sistemas contendo eritrosina, como fármaco modelo, uma concentração 0,1% (m/m) foi utilizada. F1 (P407/HPMC; 17,5%/0,1% m/m), F2 (P407/HPMC; 17,5%/0,2% m/m), F3 (P407/CMC; 17,5%/0,4% m/m), F4 (P407/CMC; 17,5%/0,1% m/m), F5 (P407/CMC; 17,5%/0,2% m/m) e F6 (P407/CMC; 17,5%/0,4% m/m).

2. Análise de perfil de textura (APT)

A análise de APT dos sistemas foi realizada utilizando um analisador de textura TA-XTplus (Stable Micro Systems®), nas temperaturas de 25 e 37 °C. A partir do gráfico resultante da força versus distância e força versus tempo, a dureza, a compressibilidade, a adesividade, elasticidade e coesividade foram calculados (BASSI DA SILVA., 2021).

3. Avaliação in vitro da força mucoadesiva pelo método de destacamento

Em analisador de textura TA-XTplus, modo de tensão, a força mucoadesiva de todas as formulações foi avaliada, por meio da força necessária para remover a formulação a partir de um disco de mucina à 37 °C (BASSI DA SILVA et al., 2020).

4. Reometria

Os reogramas de todas as formulações foram obtidos em reômetro MARS II, nas temperaturas de 25 e 37 °C, geometria cone-placa de 35 mm, e *gap* de 0,105 mm. A curva ascendente foi analisada utilizando a equação de Oswald de Waele. O modelo reológico de Casson foi utilizado para obtenção do valor de cedência (BASSI DA SILVA., 2021). As áreas de histerese foram obtidas por meio do programa RheoWin 4.10.0000 (Haake®). Para a reologia oscilatória, a região viscoelástica linear foi investigada e, em um intervalo de frequência de 0,1 a 10,0 Hz. A temperatura de transição sólido-gel ($T_{sol/gel}$) dos sistemas também foi determinada no modo oscilatório, em uma faixa de 5 a 60 °C. O local de encontro G' com G'' foi denominado como sendo $T_{sol/gel}$. O módulo elástico (G'), do módulo viscoso (G''), a viscosidade dinâmica (η'), e a tangente de perda ($\tan \delta$) foram determinados utilizando o programa RheoWin 4.10.0000 (Haake®).

Resultados e Discussão

1. Força mucoadesiva

As formulações contendo HPMC foram ligeiramente superiores em relação às formulações contendo CMC, com exceção da formulação F4. Entretanto, para o trabalho de adesão, foi observada uma tendência ao aumento deste parâmetro para maior concentração de HPMC (F3). Entre os sistemas avaliados, aqueles compostos por P407 (17,5%, m/m) e HPMC (0,4%, m/m) ou CMC (0,1%, m/m) apresentaram maior potencial mucoadesivo e, portanto, foram selecionados para testes futuros com a incorporação de um fármaco modelo para aplicação tópica. Embora tenha sido notado uma redução dos parâmetros adesivos dos dois sistemas com a adição de eritrosina, comparando o sistema CMC com o sistema HPMC, ambos apresentaram força de destacamento semelhante (0,3403 N para P407/CMC/ERITROSINA e 0,3658 para P407/HPMC/ERITROSINA), com valores semelhantes ao encontrado na literatura para sistemas contendo P407 e outros polímeros mucoadesivos (BASSI DA SILVA., 2021)

2. Temperatura de gelificação

As formulações poliméricas contendo P407 e CMC apresentaram $T_{sol/gel}$ maiores em comparação com os sistemas contendo HPMC. Apesar da pouca variação na $T_{sol/gel}$ dos sistemas poliméricos com o aumento da concentração de HPMC e CMC, uma tendência à redução dessa temperatura foi observada. Adicionalmente, todos os sistemas avaliados apresentaram $T_{sol/gel}$ adequada para administração tópica (entre 25 e 37 °C) (BASSI DA SILVA., 2020). A formulação com $T_{sol/gel}$ mais próxima à temperatura fisiológica foi a F4 (P407/CMC; 17,5/0,1%, m/m). Outrossim, a adição de eritrosina não modificou de maneira expressiva a temperatura de gelificação dos sistemas.

2. Análise de perfil de textura

A dureza das formulações F4, F5 e F6 foi maior em relação a F1, F2 e F3 a 25°C. A compressibilidade, a 25 °C, das formulações contendo CMC, apresentaram maiores valores, com exceção da formulação F6. No que concerne à adesividade, com exceção da F2, as formulações contendo P407 e HPMC apresentaram maiores resultados que às contendo CMC a 37 °C. Por outro lado, a 25 °C as formulações não apresentaram adesividade. Altos valores de coesividade foram observados, bem como elevado desempenho do produto no local de aplicação. A 25 °C, o sistema polimérico binário contendo P407/CMC apresentou valores maiores em comparação ao sistema P407/HPMC.

A adição do fármaco não alterou de maneira importante os parâmetros de APT do sistema contendo HPMC, com exceção da compressibilidade a 25 °C e a adesividade a 37 °C, onde o sistema contendo o fármaco modelo apresentou valores menores em comparação aos seus sistemas brancos. Nos sistemas contendo CMC, um mesmo comportamento geral foi observado com e sem adição de eritrosina.

3. Reologia

Conforme houve o aumento da temperatura, observou-se a mudança do fluxo newtoniano ($n < 1$) a 25 °C, para não Newtoniano ($n > 1$), em 37 °C (BASSI DA SILVA., 2021). Ao comparar os sistemas F3 e F4, foi possível visualizar que a formulação contendo CMC apresentou maiores valores absolutos de área de histerese que a contendo HPMC, o que demonstra maior tendência à desestruturação do primeiro sistema. As curvas de fluxo dos sistemas com e sem a adição do fármaco modelo, nas temperaturas de 25 e 37 °C, mostraram que a adição do fármaco não alterou o comportamento de fluxo das formulações (reopéticos).

Na temperatura ambiente, os sistemas apresentaram $\tan \delta > 1$ (comportamento elastoviscoso). Com o aumento da temperatura, a $\tan \delta$ apresentou valores < 1 (comportamento viscoelástico). Comparando os sistemas com e sem a adição do fármaco modelo, não houve mudanças nos parâmetros oscilatórios.

Conclusões

Com base em toda a caracterização (mucoadesão, T_{sol}/gel e textura) dos sistemas, é possível concluir que os sistemas poliméricos mais promissores para a administração em mucosas foram aqueles compostos por P407 (17,5%, m/m) e HPMC (0,4%, m/m) ou CMC (0,1%, m/m). Quando adicionado o fármaco modelo (eritrosina), a comparação do comportamento mecânico e reológico das formulações permitiu concluir que os sistemas mantiveram propriedades adequadas para uso tópico.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, Finep, UEM e LABSLiF.

Referências

BASSI DA SILVA. Desenvolvimento de Sistemas Mucoadesivos Nanoestruturados Compostos por Derivados de Celulose Visando Aplicação Tópica. 2021a.

BASSI DA SILVA, J. B.; COOK, M. T.; BRUSCHI, M. L. Thermoresponsive systems composed of poloxamer 407 and HPMC or NaCMC: mechanical, rheological and sol-gel transition analysis. **Carbohydrate Polymers**, v. 240, n. March, p. 116268, 2020.

CARVALHO, F. C.; CHORILLI, M.; GREMIÃO, M. P. D. Plataformas bio(muco) adesivas poliméricas baseadas em nanotecnologia para liberação controlada de fármacos - propriedades, metodologias e aplicações. **Polimeros**, v. 24, n. 2, p. 203–213, 2014.

SCHMOLKA, I. R. Artificial skin I. Preparation and properties of Pluronic F127 Gels for treatment of burns. **Journal of Biomedical Materials Research**., v. 6, p. 571–582, 1972.e