

NOVA FORMULAÇÃO DE CÁPSULA PARA TRANSPORTE DE FÁRMACOS

Murillo Fernandes Ferreira^{1*}; Patrícia José Marques Tannús²; Luciana Rebelo Guilherme³

¹ - (IC); ² - (PG); ³ - (PQ). E-mail: mff779@gmail.com

Endereço: Br 153 nº 3.105 - Fazenda Barreiro do Meio - Anápolis - Goiás - Brasil. Caixa Postal: 459.
CEP: 75.132-903.

Algumas doenças precisam ser remediadas com uso periódico de fármacos, o método mais frequente para transporte do princípio ativo consiste em fazê-lo de forma encapsulada. A gelatina e a quitosana são polímeros biodegradáveis, sendo, o primeiro, mais empregado atualmente na produção de cápsulas para transporte de fármacos. Utilizando misturas de determinadas proporções entre os dois polímeros, pretende-se obter um hidrogel capaz de formar uma cápsula de liberação retardada com íons Fe (III). Os hidrogéis foram preparados seguindo determinada proporção mássica entre os constituintes, com aquecimento brando e agitação manual, logo após isso, fez-se tentativas de formação de filme à temperatura ambiente em placas de vidro. Após testadas várias combinações de proporções entre os polímeros, duas se mostraram favoráveis ao objetivo pretendido apresentando formação de filme. Análises termogravimétricas mostraram o comportamento térmico do material polimérico e a morfologia foi conferida com auxílio de microscopia eletrônica de varredura observando um filme homogêneo. Com o auxílio dessas análises e observações experimentais, pode-se afirmar que o filme obtido é promissor à formação de cápsula para transporte de fármacos.

Palavras-chave: Blenda; Gelatina; Hidrogel; Quitosana.

Introdução

O uso de encapsulados é uma das formas mais comuns de se tratar uma doença, assim, a formulação de uma cápsula é quase tão importante quanto o próprio fármaco que ela carrega pois, precisa protegê-lo de possíveis transformações químicas indesejadas que podem ocorrer devido ao pH do suco gástrico, temperatura do órgão alvo ou degradação por microrganismos (JOSE et al., 2009). Um polímero bastante utilizado para formulação de cápsulas é a gelatina, material biodegradável que pode ser obtido pela hidrólise parcial ácida ou alcalina do colágeno animal (WORLD HEALTH, 2006). Sua capacidade de formar hidrogéis é uma característica de suma importância para formação de cápsulas. Hidrogéis são polímeros solúveis em água dos quais, os átomos componentes formam ligações que se cruzam tridimensionalmente chamadas de *cross-links* (HOARE; KOHANE,

2008). A quitosana é outro exemplo de biopolímero, porém, derivado da quitina, obtida por métodos químicos ou biológicos usando crustáceos como fonte. Juntos, a gelatina e a quitosana podem formar uma blenda que poderá herdar características únicas de cada componente como capacidade gelificante (advindo da gelatina) e resistência à degradação em meio ácido (advinda da quitosana). A inclusão de íons Fe (III) à blenda poderá trazer propriedades magnéticas (SÁNCHEZ et al., 2017) ao material podendo ser amplamente exploradas na liberação controlada de fármacos.

Assim, com este estudo pretende-se preparar hidrogéis de diferentes proporções entre os dois polímeros, para obter um filme apto a formar uma cápsula de liberação retardada com íons Fe (III).

Material e Métodos

Preparou-se uma solução de Cloreto de Ferro (III) a 1 mmol/L com água deionizada. Uma alíquota dessa solução foi adicionada a béqueres contendo gelatina de Bloom 260, quitosana 75 – 85% desacetilada, ácido acético p.a. (Anidrol) e água deionizada em diferentes proporções. Essas misturas foram submetidas a aquecimento em chapa aquecedora com temperatura entre 55 e 65° C (valores obtidos com o auxílio de um termômetro de mercúrio) durante 1 hora com agitação manual leve.

Após o aquecimento, os hidrogéis formados foram destinados à formação de filmes, quando colocados sobre uma lâmina para microscopia ótica e espalhados com auxílio de uma espátula, de forma semelhante ao método de Thomazine et al. (2005). O material sobre cada lâmina ficou 24 horas exposto à temperatura ambiente (25 ~ 26 °C) antes de ser retirado na forma de filme delgado e transparente.

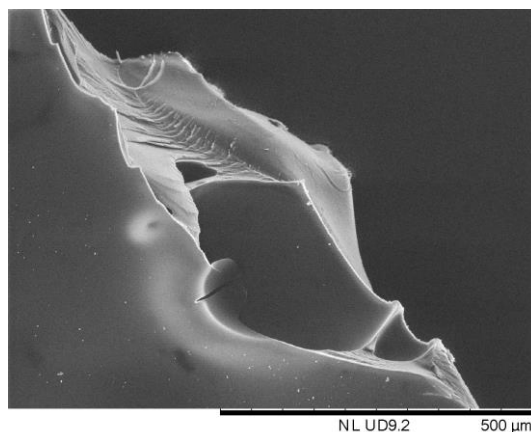
Nos filmes obtidos, foram realizadas observações utilizando Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV), Hitachi: High-Technologies, Análise Termogravimétrica (TGA) em atmosfera inerte de gás nitrogênio (N₂), no intervalo de temperatura de 30 a 1000°C com taxa de aquecimento definida para 10°C/min. Esta última foi executada utilizando o analisador da Perkin Elmer (P1TGA), nas dependências da Universidade Estadual de Goiás – Campus de Ciências Exatas e Tecnológicas de Anápolis-GO.

Resultados e Discussão

Das proporções testadas, somente duas formaram filmes promissores à formação de cápsula dura. Os filmes eram translúcidos, rígidos e quebradiços, ao retirar das lâminas utilizadas como suporte, observou-se que estavam interagindo fisicamente com o vidro.

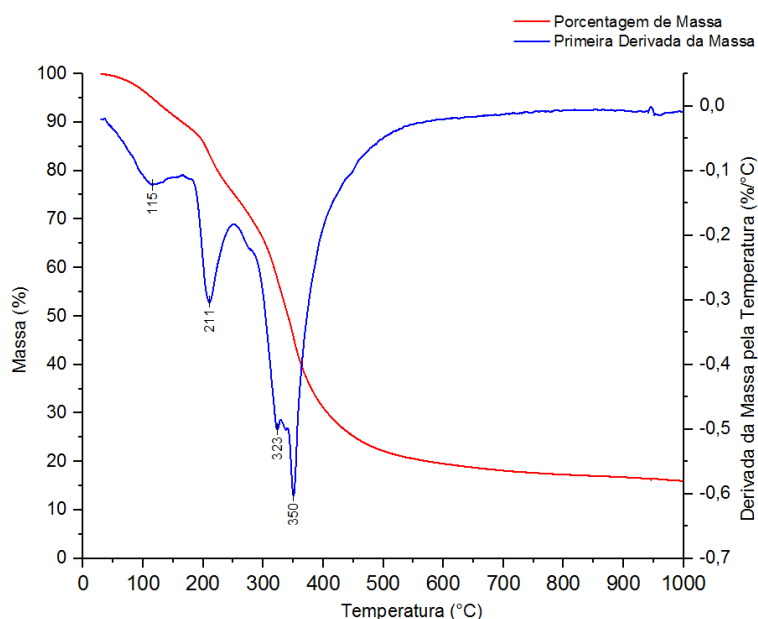
A Figura 1 evidencia que, a blenda formada é capaz de se organizar de forma homogênea, isso favorece a formação de cápsulas pois há melhor distribuição dos dois polímeros que a compõe. A presença de ferro, na composição dos filmes, foi comprovada pela espectroscopia por dispersão de energia de raios X (EDX) executada pelo mesmo equipamento de microscopia.

Figura 1 – Micrografia da região de quebra do filme formado.



Fonte: Autor.

Figura 2 – Termograma do melhor filme (em vermelho) e sua primeira derivada (em azul).



Fonte: Autor.

Já seu comportamento térmico, foi avaliado com base no termograma e sua primeira derivada ilustrados na Figura 2. O primeiro pico, em 115°C, indica a perda máxima de água que remanesce do processo de formação do filme, antes, presa em seu interior. Fundamentando no estudo de Gámiz-González e colaboradores (2017), a variação em 350°C pode ser degradação das unidades N-Acetil-D-glicosamina da quitosana e, em 211°C, a despolimerização das unidades D-glicosamina da quitosana. Com base no trabalho de Kanmani e Rhim (2014), o pico em 323°C pode indicar degradação da gelatina.

Para preparação de outros filmes em dias diferentes, os hidrogéis ficaram armazenados por 30 dias em local escuro à temperatura ambiente. No hidrogel com maior quantidade de gelatina, foi detectado crescimento de colônias de fungos. Sabe-se que meio ácido inibe o crescimento de bactérias em sua maioria, porém, existem determinados tipos de fungos que proliferam em meios ácidos (WAITES et al., 2001). Mesmo com esse fato, no hidrogel que havia maior quantidade de quitosana, nenhum crescimento microbiano foi observado. Essa inibição evidenciada é promovida pela quitosana (ALLAN; HADWIGER, 1979), isso contribui para estabilidade da cápsula além de dispensar o uso de outros conservantes que é uma característica lucrativa.

A integração de ferro à cápsula não interferiu negativamente na formação do filme sendo que uma concentração reduzida foi utilizada, porém, sua utilidade na entrega de fármacos ainda não foi testada.

Considerações Finais

Com o estudo realizado infere-se que, das proporções testadas, apenas duas proporcionaram a formação de filmes, sendo que o melhor deles, apresentou morfologia homogênea com a boa distribuição dos átomos de ferro. Observou-se também, desempenho térmico característico de blenda, onde há a possibilidade de identificar comportamentos individuais dos polímeros componentes.

Além dos aspectos mencionados, o filme obtido apresenta inibição ao crescimento microbiano e características físicas favoráveis à formação de cápsula dura. Dados os objetivos, estes resultados se mostraram satisfatórios ampliando os horizontes para mais inovações voltadas para o âmbito farmacêutico.

Agradecimentos

Agradecimentos destinados à Deus pela oportunidade de realização pessoal; à Universidade Estadual de Goiás pelo fomento concedido à esta pesquisa; à Genix – Indústria Farmacêutica pelo investimento material; à Luciana Rebelo pelo conhecimento e paciência confiados a mim; à Patrícia J.M. Tannús e Guilherme H.S. Alves pela parceria e principalmente, apoio moral.

Referências

- ALLAN, C. R.; HADWIGER, L. A. The Fungicidal Effect of Chitosan on Fungi of Varying Cell Wall Composition. **Experimental Mycology** 3, v. 287, n. 3, p. 285–287, 1979.
- GÁMIZ-GONZÁLEZ, M. A.; CORREIA, D. M.; LANCEROS-MENDEZ, S.; SENCADAS, V.; RIBELLES, J. L. G.; VIDAURRE, A. Kinetic study of thermal degradation of chitosan as a function of deacetylation degree. **Carbohydrate Polymers**, v. 167, p. 52–58, 2017.
- HOARE, T. R.; KOHANE, D. S. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. **Polymer**, v. 49, n. 8, p. 1993–2007, 2008.
- JOSE, S.; DHANYA, K.; CINU, T.; LITTY, J.; CHACKO, A. Colon targeted drug delivery: Different approaches. **Journal of Young Pharmacists**, v. 1, n. 1, p. 13, 2009.
- KANMANI, P.; RHIM, J. W. Physicochemical properties of gelatin/silver nanoparticle antimicrobial composite films. **Food Chemistry**, v. 148, p. 162–169, 2014.
- SÁNCHEZ, M.; SABIO, L.; GÁLVEZ, N.; CAPDEVILA, M.; DOMINGUEZ-VERA, J. M. Iron chemistry at the service of life. **IUBMB Life**, v. 69, n. 6, p. 382–388, 2017.
- THOMAZINE, M.; CARVALHO, R. A.; SOBRAL, P. J. A. Physical Properties of Gelatin Films Plasticized by Blends of Glycerol and Sorbitol. **Journal of Food Science E: Food Engineering and Physical Properties**, v. 70, n. 9, p. 172–176, 2005.
- WAITES, M. J.; MORGAN, N. L.; ROCKEY, J. S.; HIGTON, G. **Industrial Microbiology: An Introduction**. 1. ed. London: Blackwell Science Ltd, 2001.
- WORLD HEALTH, O. **The International Pharmacopoeia**. Vol. 1 ed. World Health Organization, 2006.