

UM ESTUDO DA REOLOGIA E DA MUCOADESIVIDADE DE DIFERENTES CONCENTRAÇÕES DE HIDROGÉIS DE QUITOSANA INCORPORADOS COM NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS

Luiza A. Frank^{1*}, Giuseppina Sandri², Carla Caramella²,
Sílvia S. Guterres¹

¹*Departamento de Desenvolvimento, Avaliação da Qualidade e Utilização de Insumos e Produtos Farmacêuticos e Cosméticos - UFRGS – RS (farmluiza.abraham@gmail.com)*

²*Departamento de Química Farmacêutica - Università Degli studi di Pavia - Pavia - Itália*

Resumo– As interessantes características da quitosana fazem desse biopolímero natural um interessante promissor para entrega de fármacos, sobretudo em mucosas onde o fármaco deve permanecer em contato por algum tempo. Isso se deve a uma das suas principais características – a formação de filme. Hidrogéis de quitosana são obtidos através da interligação entre as cadeias desse biopolímero. Quando aplicada em tecidos e mucosas, a quitosana é capaz de permanecer mais tempo no local em contato com o ferimento devido sua propriedade mucoadesiva. Com base nos numerosos artigos científicos publicados em revistas farmacêuticas na última década, é evidente que a vagina humana continua a ser uma via relativamente inexplorada para entrega de fármaco apesar do seu potencial como uma rota não invasiva. Muitas formas farmacêuticas já foram propostas para administração de fármacos por essa via, dentre eles destaca-se cremes, pomadas, comprimidos, anéis e supositórios vaginais. Porém, o hidrogel parece ser uma forma promissora de administração de fármacos para via vaginal por apresentar características interessantes.

Palavras-chave: *Quitosana, Hidrogéis, Reologia, mucosa vaginal, nanocápsulas.*

Introdução

Um grande interesse por parte dos pesquisadores, sobretudo da área farmacêutica tem crescido em relação à quitosana, o único polímero pseudonatural catiônico. A quitosana pode ser obtida pela desacetilação da quitina, que é um dos polissacarídeos naturais mais abundantes encontrados no exoesqueleto de crustáceos, tais como camarão e lagosta [1]. Esse interesse é devido as suas propriedades físico-químicas e biológicas [2,3]. Hidrogéis de quitosana são obtidos através da interligação entre as cadeias desse biopolímero. Estes apresentam diversas aplicações na área farmacêutica para diferentes vias de administração, como liberação controlada de fármacos através da via oral e intramuscular e aplicação de fármacos sobre a pele e mucosas [4-6].

Quando aplicada em tecidos e mucosas, a quitosana é capaz de permanecer mais tempo no local em contato com o ferimento devido sua propriedade mucoadesiva [7]. Isso torna esse polímero promissor para entrega de fármacos na via vaginal [7,8]. A associação de nanopartículas em hidrogéis de quitosana representa uma grande potencialidade, pois representa a união de dois sistemas distintos. Por um lado, o hidrogel de quitosana com a capacidade de formação de filme e bioadesividade que garante uma liberação homogênea sem perda do fármaco. Por outro lado, os sistemas nanoparticulados que garantem uma liberação controlada e prolongada, assim como proteção ao fármaco [9].

A via vaginal representa uma excelente alternativa para administração de fármacos, pois tem muitas vantagens, tais como: evitar o metabolismo de primeira passagem que fármacos sofrem no fígado, apresentar uma elevada área superficial, boa irrigação sanguínea dentre outras [10]. Apesar de todas essas vantagens ela é uma via relativamente inexplorada para entrega de fármaco apesar do seu potencial como uma rota não invasiva [11]. Muitas formas farmacêuticas já foram propostas para administração de fármacos, porém hidrogel parece ser uma forma promissora de administração de fármacos para via vaginal por apresentar características interessantes [11,12]. Em vista do exposto, o objetivo desse trabalho é avaliar a reologia de diferentes concentrações de hidrogéis de quitosana em diferentes temperaturas, bem como avaliar sua propriedade mucoadesiva em mucosa vaginal de porcas.

Parte Experimental

Preparação das nanocápsulas: As formulações de nanocápsulas foram preparadas pelo método de deposição interfacial do polímero pré-formado. O diâmetro das nanocápsulas foi verificado por espectroscopia de correlação de fótons (PCS). **Viscosidade e elasticidade:** A viscosidade e elasticidade foram medidas utilizando um mesmo aparelho, porém para análise da viscosidade foi utilizadas temperaturas de 25°C e 37°C, e para análise da elasticidade somente uma temperatura de 25°C.

Mucoadesividade: Mucosas de vagina de porcas foram obtidas de um matadouro da região de Pavia, Itália. As mucosas foram limpas e congeladas a uma temperatura de -20°C até a realização do experimento. Fatias com cerca de 6 cm² de

área foram utilizadas. Uma massa de 40 mg de cada formulação foi pesada sobre um disco de papel filtro (2 cm² de área) e foi fixado no aparelho. Quando uma força de 2500mN foi aplicada a formulação foi então colocada em contato com a mucosa e permaneceu por 3 minutos. Posteriormente, a formulação era então removida a uma velocidade de 4mm/min até completa separação das duas superfícies. Parâmetros como o deslocamento e a força foram medidos e obtidos em um computador. O resultado é apresentado em forma de força que foi calculado diretamente quando a formulação era aplicada. As análises estatísticas foram feitas por ANOVA ONE-WAY e foi considerada uma diferença significativa para um $p < 0,05$.

Resultados e Discussão

Duas diferentes suspensões de nanocápsulas brancas foram preparadas, uma contendo como polímero o EUDRAGIT RS100 e outra contendo o EUGRAGIT S100. Todas elas apresentaram um tamanho nanométrico em torno de 150nm. Viscosidade: Todos os géis apresentaram um comportamento não newtoniano conforme a Figura 1 e 2. Pode-se observar que com o aumento da taxa de cisalhamento há uma diminuição da viscosidade característicos de formulações semissólidas. É interessante observar que há uma tendência a diminuição da viscosidade quando há um aumento de temperatura como podemos observar quando se compara as Figuras 1 e 2. A Figura 3 representa a análise da elasticidade feita para todas as concentrações de hidrogéis de quitosana. Essa medida é feita dividindo os parâmetros G' e G'' que o software calcula a fim de se obter a $tg\delta$ que prevê diretamente o comportamento elástico do hidrogel. Considera-se que um Hidrogel é elástico quando a $tg\delta$ apresenta um valor igual ou inferior a 1. Então, nesse caso somente a formulação de concentração 3,0% e a formulação de 2,5% contendo nanocápsulas de EUGRAGIT S100 apresentaram um comportamento elástico. Apesar de essa característica ser interessante para aplicação de fármacos em mucosas, visualmente elas não apresentaram um aspecto ideal para entrega de fármacos em mucosas, uma vez que as mesmas não apresentaram uma boa espalhabilidade sobre a mucosa vaginal de porcas.

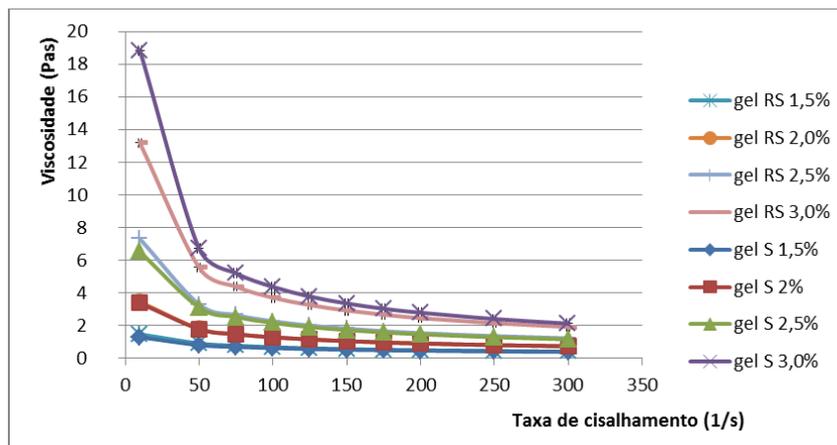


Figura 1: Viscosidade dos hidrogéis de Quitosana a 25 °C

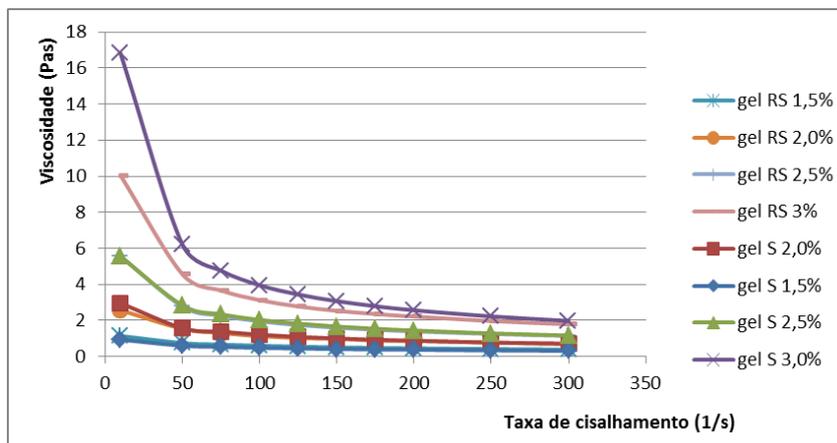


Figura 2: Viscosidade dos hidrogéis de Quitosana a 37 °C

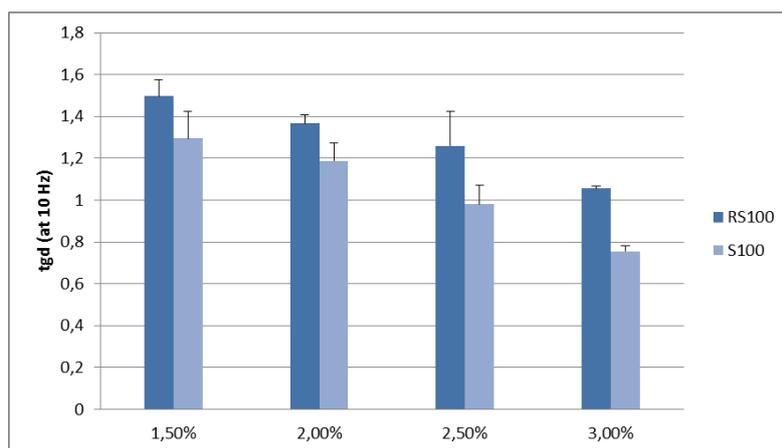


Figura3: Análise da elasticidade a 10Hz para todas as formulações

O ensaio de mucoadesividade prevê qual é o trabalho necessário para que a formulação seja removida da mucosa vaginal com o auxílio de uma força de 2500 mN que é aplicada sobre a vagina contendo a formulação. A força calculada representa a dificuldade da formulação ao se desgrudar da mucosa. As análises feitas para o teste de mucoadesividade foram realizadas observando a tendência das formulações aumentarem ou diminuírem a força necessária para se desgrudarem da mucosa com o aumento da concentração. Analisando a Tabela 1 observa-se que para a formulação contendo EUDRAGIT RS (formulação RS) para concentração de 2,0% houve uma força superior em relação às demais concentrações. Para a formulação de EUDRAGIT S100 (formulação S) nenhuma força realizada sob as formulações apresentou valores discrepantes e o mesmo foi observado para a formulação que continha somente o hidrogel de quitosana (QT). Em base a isso, podemos dizer que para as formulações que continham as nanocápsulas de EUDRAGIT S100 e para a formulação somente com a quitosana as diferenças nas concentrações não levaram a aumentos ou diminuições drásticas nas forças realizadas sobre as mucosas, porém o mesmo não foi observado para a formulação RS, onde se observou um aumento de força na concentração de 2,0%.

Tabela 1: Análise da mucoadesividade para todas as formulações

Concentração do hidrogel	Polímero	Força (mN)
1,50%	RS100	231,85
	S100	293,67
	QT	330,48
2,00%	RS100	1472,42
	S100	244,03
	QT	295,93
2,50%	RS100	254,07
	S100	245,64
	QT	311,29
3,00%	RS100	291,65
	S100	168,02
	QT	265,95

Conclusão

Todos hidrogéis de quitosana para as concentrações analisadas apresentaram um comportamento do tipo não newtoniano. O hidrogel que apresentou um comportamento elástico foi o de concentração 3,0% e o S100 de concentração 2,5%, porém visualmente ele não foi considerado ideal para aplicação em mucosas, uma vez que o mesmo não apresentou uma boa espalhabilidade. Todos os hidrogéis apresentaram uma boa mucoadesividade em vaginas de porcas e assim possíveis promissores para entrega de fármacos em mucosas.

Agradecimentos

Os autores do trabalho agradecem a FAPERGS e ao CNPQ pelo apoio financeiro e incentivo a pesquisa.

Referências

1. NASTI, A., ZAKI, N.M., de LEONARDIS, P., UNGPHAIBOON, S., SANSONGSAK, P., RIMOLI, M.G., TIRELLI, N. Chitosan/TPP and chitosan/TPP-hyaluronic acid nanoparticles: systematic optimisation of the preparative process and preliminary biological evaluation. **Pharm Res.** 2009, 26, 1918–1930.
2. HAMIDI, M.; AZADI, A.; RAFIEI, P. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. **Advanced drug delivery reviews.** 2008, 60, 1638-49.
3. ZHANG, S.; KAWAKAMI, K. One-step preparation of chitosan solid nanoparticles by electrospray deposition. **International journal of pharmaceuticals.** 2012, 397, 211-217.
4. RINAUDO, M. Chitin and chitosan: properties and applications. **Progress in Polymer Science.** 2006, 31, 603-632.
5. BERGER, J.; REIST, M.; MAYER, J.M.; FELT, O.; PEPPAS, N.A.; Gurny, R. Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications. **European Journal of Pharmaceutics and biopharmaceutics.** 2004, 57, 19-34.
6. BERGER, J.; REIST, M.; MAYER, J.M.; FELT, O.; GURNY, R. Structure and interactions in chitosan hydrogels formed by complexation or aggregation for biomedical applications. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.** 2004, 57, 35-52.
7. PERIOLI, L.; AMBROGI, V.; VENEZIA, L.; PAGANO, C.; RICCI, M.; ROSSI, C. Chitosan and a modified chitosan as agents to improve performances of mucoadhesive vaginal gels. **Colloids and surfaces, B: Biointerfaces.** 2008, 66, 141-145.
8. SAYIN, B., SOMAVARAPU, S., LI, X.W., SESARDIC, D., SENEL, S., ALPAR, O.H., 2009. TMC-MCC (N-trimethyl chitosan-mono-N-carboxymethyl chitosan) nanocomplexes for mucosal delivery of vaccines. **European journal of pharmaceutical sciences.** 2009, 38, 362-369.
9. SCHAFFAZICK, S.R.; GUTERRES, S.S. Caracterização e estabilidade físicoquímica de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova.** 2003, 0, 1-12.
10. BONFERONI, M. C.; SANDRI, G.; ROSSI, S.; FERRARI, F.; GIBIN S.; CARAMELLA C. Chitosan citrate as multifunctional polymer for vaginal delivery Evaluation of penetration enhancement and peptidase inhibition properties. **Pharmaceutical sciences.** 2008, 33, 166-176.
11. HUSSAIN, A.; AHSAN, F. The vagina as a route for systemic drug delivery. **Journal of controlled release.** 2005, 103, 301-313.
12. VALENTA, C. The use of mucoadhesive polymers in vaginal delivery. **Advanced drug delivery reviews.** 2005, 57, 1692-1712.