DESENVOLVIMENTO DE MEMBRANAS DE QUITOSANA REFORÇADAS COM CELULOSE NANOFIBRILADA PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SULFADIAZINA DE PRATA

Larissa de Almeida Siqueira (PIBIC/CNPq/FA/UEPG), Priscileila Colerato Ferrari (Orientador), priscileila@hotmail.com.

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Ciências Farmacêuticas.

Farmácia, farmacotecnia.

Palavras-chave: Nanocelulose, biopolímeros, queimaduras, liberação controlada de fármacos, material biodegradável.

Resumo

Membranas de quitosana são utilizadas como sistema de liberação de fármacos e atualmente vem sido estudadas para uso em tratamento de queimaduras. Diferentes proporções de nanocelulose conferem alteração das propriedades mecânicas relacionadas as membranas. O objetivo do presente trabalho foi o desenvolvimento de membranas de quitosana com variações dos tipos de celulose nanocristalina e celulose nanofibrilada, contendo sulfadiazina de prata e desenvolvimento dos testes de grau de intumescimento e permeabilidade. As membranas foram preparadas através do método de solvent casting por um delineamento fatorial 2^3, com variações do tipo de nanocelulose, na proporção de 5% ou 10% e presença de PEG 400, como agente formador de poros, na proporção de 0 ou 1,5%. O estudo indicou que as membranas apresentam diferentes propriedades de intumescimento e permeabilidade de acordo com a sua composição.

Introdução

As queimaduras são consideradas lesões altamente agressivas (PEREIRA, DUTRA, LONIEN, 2010). O indivíduo é afetado por distúrbios físicos como alterações metabólicas, perda de volume de líquidos, risco para infecção, dor, deformidades corporais, além dos estresses psicológicos e submissão de cuidados (SANTOS et al., 2009).

Membranas de quitosana vêm sendo estudadas como sistemas de liberação tópica de fármacos. A quitosana é um polissacarídeo biocompatível e biodegradável, que apresenta atividades cicatrizante e antimicrobiana comprovadas (LEMES et al., 2017). A característica polimérica da quitosana permite gerar estruturas porosas que podem ser utilizadas nas formulações de curativos e produtos de liberação controlada como membranas, nanopartículas e microesferas. Alguns materiais são adicionados às membranas poliméricas com o objetivo de aumentar a sua resistência mecânica, como a celulose nanofibrilada e a celulose nanocristalina. (DAMASIO, 2015). A Sulfadiazina de prata é um antibacteriano tópico derivado de sulfa, indicado como adjuvante na prevenção e tratamento da sepse das feridas em pacientes com queimaduras principalmente de segundo e terceiro grau por sua ampla atividade antimicrobiana (FERREIRA et al., 2003). Dessa forma o objetivo do presente trabalho foi a preparação e a caracterização de membranas de quitosana reforçadas com celulose nanofibrilada e nanocristalina para liberação tópica controlada de sulfadiazina de prata.

ISSN 1676-0093

Material e Métodos

OBTENÇÃO DAS MEMBRANAS

A preparação das membranas foi realizada a partir de um delineamento fatorial 2^3, onde as variáveis são, tipos de celulose, teor de celulose e presença ou ausência de PEG 400 como agente formador de poros O método de preparo consistiu em dispersar a quitosana (2,0 %) em ácido acético (1,0 %), sob agitação em banho maria a 50 ºC, durante uma hora, até completa dissolução. Na etapa seguinte, foram adicionados os conservantes metilparabeno (0,15%) e propilparabeno (0,3%), o antioxidante BHT (0,1%), o fármaco sulfadiazina de prata (1,0 %) e o agente plastificante glicerina (2%), também sob agitação em banho maria a 50 ºC, durante uma hora. Em seguida, a dispersão foi dividida, sendo adicionadas a nanocelulose, como material de reforço, e o PEG, como agente formador de poros. As dispersões foram agitadas em ultraturrax na velocidade de 22000 rpm por 15 minutos, para garantir melhor homogeneidade. Devido a formação de bolhas na preparação após agitação em alta rotação, a dispersão foi mantida em ultrassom por 40 minutos. Em seguida, foi pesado 7,5 g das formulações obtidas em placas de Petri e posteriormente foram submetidas a secagem em estufa a 50 ºC.

CARACTERIZAÇÃO: GRAU DE INTUMESCIMENTO

O estudo de grau de intumescimento (em %) foi realizado em triplicata e as membranas foram cortadas nas dimensões 2,0cm x 2,0cm, pesadas e imersas em solução tampão fosfato pH 6,2 por 12 h. Após a remoção da imersão o excesso de líquido foi retirado e elas foram novamente pesadas. O grau de intumescimento (GI) foi calculado conforme a Equação 1.

$$GI\ (\%) = \frac{(Pf - Pi)}{Pi} \times 100 \qquad \text{(Eq. 01)}$$

Onde: Pf é peso final e Pi é peso inicial das membranas.

CARACTERIZAÇÃO: PERMEABILIDADE

A permeabilidade ao vapor de água (PVA) foi determinada segundo o método oficial ASTM (American Society for Testing and Materials) - E96. As amostras de filme foram coladas na superfície dos recipientes de forma a encobrir, contendo $CaCl_2$, que foram acondicionados em dessecadores com umidade relativa de 75% a 25°C. O ganho de massa foi analisado a cada 2 horas por um período de 12 horas, e 24 horas, 48 horas após o peso 0h.

Resultados e Discussão

A quitosana é composta por grupos amino que contém ligações covalentes (N-H), a eletronegatividade das ligações citadas gera sítios de alta polaridade, tornando favorável o rearranjo de moléculas e água ao redor desses sítios. Essa habilidade de absorção e retenção de água é um fator importante, pois ela permite a absorção de fluidos corpóreos e a transferência de nutrientes e metabólitos (THEIN-HAN, KITIYANANT, 2007), favorecendo o tratamento de queimaduras.

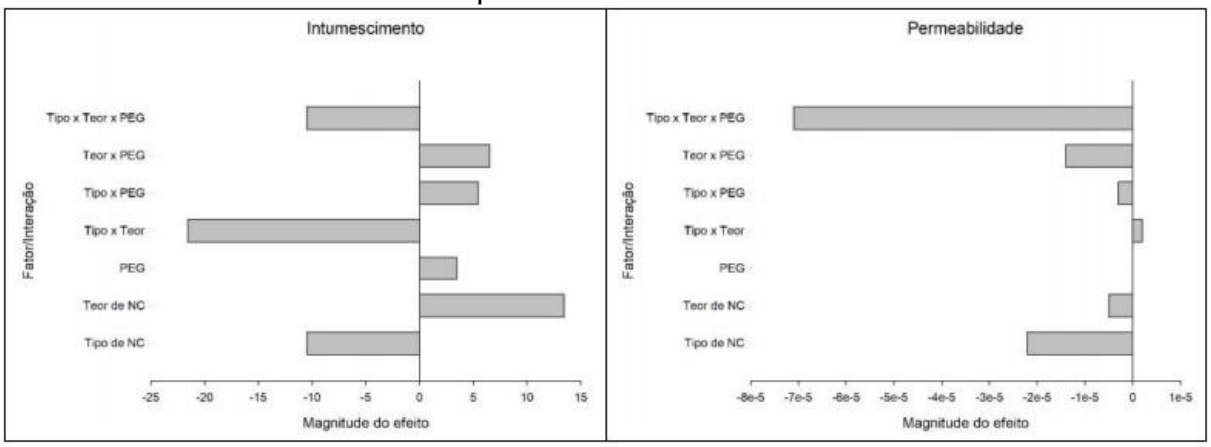
A quantidade e o tipo de nanocelulose utilizados na composição das membranas influenciou no grau de intumescimento. As amostras preparadas com celulose nanocristalina (CNC) apresentaram maior intumescimento (até 160%) do que as contendo celulose nanofibrilada (MFC) (até 135%), sendo que o aumento foi proporcional ao aumento da proporção de nanocelulose. Enquanto que nas amostras preparadas com MFC, o aumento do intumescimento foi evidenciado em função da

concentração de PEG. A avaliação do intumescimento de membranas para aplicação na pele tem como objetivo verificar a capacidade de absorção de água e de possíveis exsudatos presentes na pele não integra, sendo, neste caso, uma importante atuação da membrana como curativo.

O teste de permeabilidade foi realizado pelo método ASTM-96, e teve como objetivo avaliar quanto os filmes foram permeáveis ao vapor de água uma vez que a permeabilidade polimérica é de grande importância para aplicações de interesse farmacêutico para a liberação de fármacos. Esse estudo avalia a capacidade da membrana em permitir a troca de gases entre a pele e o meio externo, sendo que a baixa permeabilidade indica sistemas mais oclusivos. Amostras com maiores valores de taxa de permeabilidade tendem a ser mais interessantes para o uso em queimaduras, enquanto a média de perda natural de liquido através da pele normal é de 240 g/m², as superfícies que apresentam algum tipo de lesão podem atingir valores de 3.400 a 5.200 g/m²/dia (PEREIRA *et al.*,2010), portanto valores dentro dessa faixa de permeabilidade se mostrariam mais adequados para pacientes que apresentam lesões com maior quantidade de exsudato.

As propriedades de intumescimento e permeabilidade das membranas foram definidas como as variáveis dependentes do delineamento experimental do estudo. Dessa forma, a influência das variáveis independentes (tipo de nanocelulose, teor e presença de PEG) foram avaliadas, assim como suas interações (Figura 1).

Figura 1 – Gráficos dos efeitos das variáveis independentes e as suas interações no intumescimento e na permeabilidade das membranas.



A Figura 1 mostra que o tipo de nanocelulose apresentou influência nas duas propriedades avaliadas das membranas, sendo que os maiores efeitos observados foram nas amostras preparadas no menor nível (CNC; magnitude negativa). Já o teor de nanocelulose causou maior influência na capacidade de intumescimento das membranas, sendo que os maiores efeitos foram dados pela interação entre tipo e teor de nanocelulose, respectivamente no menor e maior nível (CNC 10 %). Já a propriedade de permeabilidade das membranas, observa-se que as variáveis isoladas não apresentam influência significativa, porem quando interagem entre si apresentam efeito pronunciado.

Apesar do delineamento experimental ter indicado as variáveis que causam maiores influências nas propriedades de intumescimento e permeabilidade das membranas, não é possível ainda a identificação da formulação otimizada, sendo necessária a avaliação de outras propriedades, como a resistência mecânica das membranas e a liberação do fármaco.

Conclusão/ões

A partir dos resultados obtidos, nota-se que o método de solvent casting é adequado para o preparo das membranas de quitosana reforçadas com nanocelulose, uma vez que as amostras já secas se apresentaram homogêneas e de superfície lisa. O estudo de intumescimento comprovou que a composição da membrana, principalmente o tipo e nanocelulose utilizado e a presença ou de poros, altera a capacidade de absorção de água, variando de 120 a 160%. Quanto a permeabilidades pode-se observar que a interação entre teor de nanocelulose, tipo de celulose e PEG foi a que mais influenciou a magnitude de efeito na permeabilidade. Contudo, outros estudos ainda são necessários para se concluir qual a melhor composição de membranas de quitosana e nanocelulose para aplicação em queimaduras.

Agradecimentos

Agradecemos a Klabin SA pelo fornecimento da celulose nanocristalina e celulose nanofibrilada e a Profa. Dra. Juliana Bonametti Olivato pelo auxílio prestado durante o desenvolvimento do projeto.

Referências

DAMASIO, R.A.P. **Caracterização e Aplicação de Celuloses Nanofibrilada (CNF) e Nanocristalina (CNC).** Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade Federal de Viçosa. Viçosa, 2015.

FERREIRA, E. LUCAS, R., ROSSI, L.A., ANDRADE D. Curativo do paciente queimado: uma revisão de literatura. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 37, n. 1, p. 44-51, 2003.

LEMES, B.M. et al. Physicochemical, biological and release studies of chitosan membranes incorporated with Euphorbia umbellata fraction. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 28, n. 4, p. 433-443, 2018.

PEREIRA, C.M.E., DUTRA, C.F., LONIEN H.C.S. O paciente queimado e a cicatrização: uma revisão literária. **Instituto de Ensino Superior de Londrina – INESUL**. v. 5, p. 10-27, 2010.

SANTOS, A.L.B., SANTOS, M.E.N, MONTEIRO, R.S.C, ASSIS, E.M. Abordagem nutricional em um paciente pediátrico gravemente queimado: relato de caso. **Comunidade ciências saúde**, v. 20, n. 2, p. 159-165, 2009.

THEIN-HAN, W.W., KITIYANANT, Y. Chitosan scaffolds for in vitro buffalo embryonic stem-like cell culture: An approach to tissue engineering. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 80, n. 1, p. 92-101, 2007.

RODRIGUES, A.P. **Preparação e caracterização de membranas de quitosana e alginato para aplicação na terapia de lesões**. Tese; Faculdade de Engenharia Química - Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2008.