Obtenção e Caracterização de Membranas de Quitosana Reforçadas por Nanocelulose Incorporadas com Betametasona

Bruno Vincenzo Fiod Riccio (PIBIC/Fundação Araucária/UEPG) e-mail: brunofiod@gmail.com, Priscileila Colerato Ferrari (Orientadora) e-mail: priscileila@hotmail.com

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Ciências Farmacêuticas.

Área: Farmácia. Sub-área:Farmacotecnia.

Palavras-chave: Membrana Polimérica, Liberação Controlada de Fármacos, Sistema Matricial, Resistência Mecânica, Material Biodegradável.

Resumo

Membranas de quitosana podem ser utilizadas como carreadoras de fármacos. A nanocelulose cristalina apresenta capacidade de reforço de membranas poliméricas, aumentando a resistência mecânica. O objetivo do estudo foi desenvolver membranas de quitosana reforçadas com nanocelulose contendo betametasona para administração tópica. Nove membranas foram obtidas por um planejamento fatorial variando os níveis da nanocelulose, do fármaco e do agente formador de poros. A caracterização se deu por determinações de espessura, porosidade, grau de intumescimento e permeabilidade. A análise térmica revelou que as membranas apresentam maior estabilidade do que a quitosana pura, não evidenciou interações químicas entre os componentes e indicou a amorfização do fármaco. O estudo de resistência mecânica mostrou que a presença de agente formador de poros reduz a resistência das membranas e que a membrana com maior proporção de nanocelulose sem formador de poros é a mais resistente.

Introdução

A quitosana (QS) é um polímero obtido através da quitina, um produto encontrado em fontes naturais como nos crustáceos. Pode ser utilizada na produção de medicamentos, por formar filmes e atuar como forma de liberação controlada de fármacos por via tópica (FERNANDES, 2009). Também é biocompatível, biodegradável, adesiva e antimicrobiana (NETO, 2008). Nanocelulose cristalina (NCC) é um material obtido das fibras de vegetais como o milho, que vem sendo estudado como material de reforço de membranas poliméricas (OLIVEIRA, 2013). Tem a capacidade de rearranjar suas moléculas de forma cristalina aumentando a resistência mecânica das membranas (MACHADO, 2012). A partir da criação de uma forma farmacêutica de liberação controlada, o fármaco deve ser liberado para a pele de forma constante e de modo prolongado. O fármaco utilizado foi o anti-inflamatório betametasona (BET), um corticosteroide imunossupressor utilizado para o tratamento de afecções cutâneas (EVANGELISTA, 2010). O objetivo do trabalho foi o desenvolvimento de membranas de QS reforçadas com NCC, contendo BET para liberação tópica.

Materiais e Métodos

Obtenção das membranas

Foi realizado um planejamento fatorial fracionado 3^{3-1} variando-se três matérias-primas em três níveis (concentrações), gerando nove formulações. Para tanto foram avaliados a NCC, a BET e o PEG 400 (agente formador de poros).

Tabela 1: Formulações de membranas pelo planejamento fatorial.

Amostra	*NCC (%)*	*BET (%)*	*PEG 400 (%)*
M1	2,0	0,025	0,0
M2	2,0	0,05	1,5
M3	2,0	0,1	1,0
M4	5,0	0,025	1,5
M5	5,0	0,05	1,0
M6	5,0	0,1	0,0
M7	8,0	0,025	1,0
M8	8,0	0,05	0,0
M9	8,0	0,1	1,5

As membranas foram obtidas pelo método *solvent casting*. Pesou-se 8 g de QS em três béqueres, sendo adicionado ácido acético 1,0% para sua dispersão em meio ácido em banho-maria a 50 °C e com o auxílio de um agitador mecânico por 2 horas. Foi adicionada uma solução de NCC e mantidas as condições de agitação por mais 1 hora. Cada uma das três soluções foi repartida para outros três béqueres sendo pesados 100 g para cada. Nesses, foram adicionados a glicerina (plastificante), o benzoato de sódio (conservante) e, dependendo da formulação, o PEG 400 (formador de poros). As soluções foram submetidas à agitação em ultra turrax® por 15 min e sonicador (amplitude de 40%) por 5 min. As dispersões foram colocadas em placas de Petri, sendo pesados 7,5 g (e 60 g para o ensaio de tração mecânica) e secas em estufa por 12 horas a 37 °C, sendo acondicionadas em papel alumínio em abrigo de calor e luz. Para fins comparativos, foram elaboradas membranas de QS pura (MQ) sendo realizada apenas sua dispersão em ácido acético 1,0% e passando diretamente para a fase de secagem em estufa.

Caracterização das membranas

Determinação do Peso: pesagem em triplicata em balança analítica;

Determinação da Espessura: medição em triplicata por paquímetro;

Porosidade: em triplicata, através do recorte de fragmentos de membranas nas dimensões 2 x 2 cm, pesagem prévia e após 1 hora imersas em álcool etílico sendo então pesadas e medidas por paquímetro. Cálculo foi realizado pela diferença de peso da membrana úmida e seca dividido pela densidade do álcool e espessura da membrana.

Grau de Intumescimento: em triplicata com fragmentos nas dimensões 2 x 2 cm com pesagem prévia, sendo imersas em solução tampão fosfato pH = 7,4. Pesagem em 1, 3, 6 e 12 horas. Cálculo realizado pela diferença de peso da membrana úmida e seca dividido pelo peso da membrana seca.

Taxa de Transmissão de Vapor d'água (TVA): em quintuplicata, tubos de ensaio com 10 ml de água montados com as membranas como "tampas" presas por fita veda rosca previamente pesadas e colocadas em estufa a 37 °C sendo pesadas novamente em 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 e 72 horas. Cálculo realizado pela diferença do peso de água perdido entre cada pesagem e a área de abertura dos tubos (diâmetro = 1,77cm², com raio de 3,1329).

Análise Térmica (TGA e DSC): 7 mg de membranas trituradas em cadinho de porcelana submetidas à balança térmica TGA-50 Shimadzu. Termogramas obtidos

sob fluxo de nitrogênio (20 ml.min^{-1}) a uma taxa de aquecimento de 10 °C.min^{-1} sendo aquecidos de 20 a 700 °C;
Propriedades Mecânicas: avaliação por ensaio de tração utilizando corpos de prova nas dimensões 12,5 x 100 mm a uma taxa de deslocamento de 5,0 mm.min^{-1} em máquina universal de ensaios mecânicos (Autograph AGS 10 KN, Shimadzu).

Resultados e Discussão

As membranas obtidas apresentaram superfície lisa com coloração castanha. Os resultados dos estudos de caracterização estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 – Resultados dos estudos de caraterização

Amostra	*Peso (g)*	*Espessura (µm)*	*Porosidade (%)*	*Intumescimento (%)*	*TVA (g/cm²)*
MQ	0,282±0,001	88,33±7,64	0,064±0,111	202,44±12,66	0,080±0,411
M1	0,246±0,001	95,00±5,00	0,070±0,122	225,07±06,54	0,101±0,046
M2	0,225±0,001	86,67±5,77	0,295±0,151	205,68±10,86	0,083±0,428
M3	0,310±0,001	96,67±2,89	0,306±0,121	237,53±16,65	0,102±0,034
M4	0,235±0,002	85,00±5,00	0,197±0,024	146,32±11,89	0,072±0,036
M5	0,233±0,001	98,33±2,89	0,199±0,102	188,82±08,90	0,066±0,036
M6	0,234±0,001	93,33±2,89	0,060±0,104	162,14±10,84	0,079±0,082
M7	0,210±0,002	80,00±5,00	0,224±0,068	232,24±12,14	0,071±0,022
M8	0,204±0,001	76,67±2,89	0,040±0,070	253,80±17,41	0,069±0,018
M9	0,210±0,001	83,33±5,77	0,046±0,007	207,76±03,91	0,083±0,017

As membranas apresentaram pesos de 0,204 a 0,310 g e espessura de 76 a 98 µm sendo que M7, M8 e M9 (com 8% de NCC) apresentaram pesos e espessuras menores. Quanto a porosidade, as membranas que não contém o agente formador de poros (PEG 400) M1, M6 e M8 apresentaram os menores valores. A MQ e a M9 também apresentaram baixa porosidade. As membranas apresentaram grau de intumescimento entre 146 e 253% em 12 horas. As membranas M4, M5 e M6, que contém 5% de NCC apresentaram menor grau de intumescimento. Quanto a permeabilidade, foram observados valores de transmissão de vapor d'água de 0,066 a 0,102 g/cm^2, sendo as membranas com 2% de NCC com maior permeabilidade.
A Figura 1 apresenta as curvas DSC-TGA das membranas, da QS e da NCC. O pico de fusão do fármaco (190 °C) não está presente nas curvas das membranas, indicando que ele encontra-se no estado amorfo. Na curva do DSC é possível observar o primeiro pico endotérmico variando de 82 a 98 °C (referente à desidratação). As curvas TGA mostram que as membranas são termicamente mais estáveis que a QS, sendo M1, M4, M7 e M8 as mais estáveis.

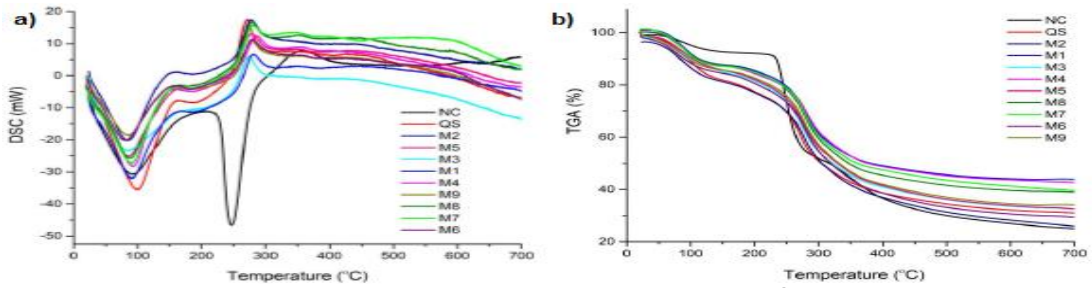


Figura 1: Curvas de DSC (a) e de TGA (b) das membranas e das matérias-primas QS e NCC.

Na Figura 2, há os resultados do ensaio de resistência mecânica. M1, M6 e M8 apresentam valores acima de 30 MPa, ou seja, maior resistência mecânica, sendo

que cada uma delas possui proporções diferentes de NCC. A ausência do PEG é o fator comum entre elas, indicando que sua presença reduz a resistência mecânica. É importante salientar que a espessura das membranas é diferente, sendo as membranas com 2% de NCC mais espessas e as com 8% as mais finas, podendo influenciar nesse ensaio.

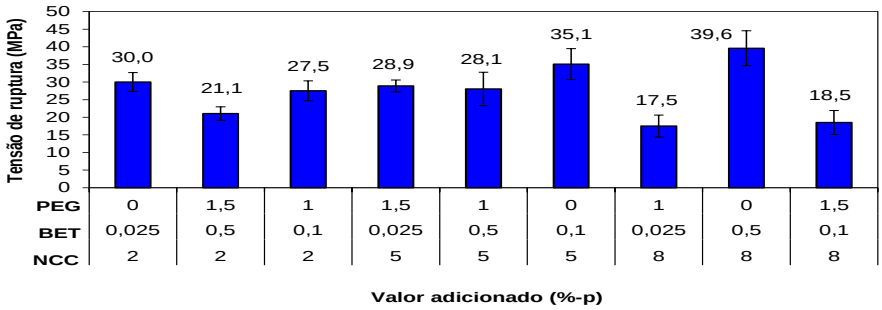


Figura 2: Resultados do ensaio de tensão por ruptura.

Conclusões

A proporção do material de reforço (NCC), do agente formador de poros (PEG) e do fármaco nas membranas foi avaliada apresentando diferentes propriedades físico-químicas, como espessura, porosidade, grau de intumescimento e permeabilidade. Assim, todos os ensaios de caracterização realizados foram fundamentais para compreender os fatores que influenciam as propriedades das membranas, uma vez que obtivemos membranas com diferentes propriedades que podem ser utilizadas em diferentes tipos de dermatoses, de acordo com a necessidade.

Agradecimentos

Profa. Dra. Adriana Scoton Antonio Chinelatto, Profa. Dra. Josiane Padilha de Paula, Laboratório Multiusuários (C-LABMU - UEPG), Fundação Araucária.

Referências

EVANGELISTA, B.A.L. **CARACTERIZAÇÃO, ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA E ESTABILIDADE TÉRMICA DO COMPLEXO DE INCLUSÃO DE CICLODEXTRINA-17-VALERATO DE BETAMETASONA**. Universidade de São Paulo – USP. São Paulo- SP. 2010;

FERNANDES, L.L. **PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE MEMBRANAS DE QUITOSANA E QUITOSANA COM SULFATO DE CONDROITINA PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS**. Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ. Rio de Janeiro – RJ. 2009;

MACHADO B.A.S.; NUNES, I.L.; PEREIRA, F.V.; DRUZIAN, J.I. **DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE FILMES BIODEGRADÁVEIS DE AMIDO DE MANDIOCA COM NANOCELULOSE COMO REFORÇO E EXTRATO DE ERVA-MATE COMO ADITIVO ANTIOXIDANTE**. Rev. Ciênc. Rural. v. 42. n. 11. p. 2085-91. 2012;

NETO, C.G.T. **MEMBRANAS DE QUITOSANA MICRO E MACROPOROSAS: Preparo, Caracterização e Estudos de Permeabilidade**. Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN. Natal – RN. 2008;

OLIVEIRA, A.P.R. **DESENVOLVIMENTO DE MEMBRANAS DE GELATINA/QUITOSANA E O ESTUDO DO PROCESSO DE RETICULAÇÃO**. Universidade de São Paulo – USP. São Carlos – SP. 2013.