

FILMES BIOPOLIMÉRICOS COMO VEÍCULOS DE ENTREGA PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE HIDROCORTISONA: DISPOSITIVOS PROMISSORES PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CRÔNICAS DE PELE

MATHEUS GULARTE¹; GUILHERME VOSS²; ETHEL WILHELM³; ANDRÉ FAJARDO⁴

¹Universidade Federal de Pelotas (UFPeL) – omatheusguarte@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas (UFPeL) – gui_voss@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas (UFPeL) – ethelwilhelm@yahoo.com.br

⁴Universidade Federal de Pelotas (UFPeL) – drefajardo@hotmail.com

1. INTRODUÇÃO

Doenças crônicas que acometem a pele humana vêm sendo alvo de várias pesquisas, pois essas são consideradas desafiadoras do ponto de vista clínico nas áreas médica e biomédica. Fatores locais e sistêmicos associados à complexidade do processo de cicatrização de feridas da pele podem ainda ser agravados quando o paciente apresenta alguma doença crônica. A dermatite atópica (DA) é um exemplo de doença cutânea inflamatória pruriginosa a qual atinge em suma crianças. A DA pode estar associada ao mau funcionamento do imunológico do corpo, a genética bem como ao histórico familiar de alergias do tipo I, rinite alérgica e asma (EICHENFIELD et al., 2014).

Uma das formas de tratamento de DA é a hidratação constante com o uso de cremes em geral a base de corticoides. Os corticosteroides, o nome dado a um grupo de hormônios esteroides produzidos pelas glândulas suprarrenais, ou a derivados sintéticos destas, é, por exemplo, amplamente utilizados no tratamento de doenças dermatológicas. Todavia, devido ao tempo prolongado de tratamento bem como sua alta concentração, o uso de medicamento à base de corticosteroides pode trazer sérios efeitos colaterais localizados e sistêmicos (EICHENFIELD et al., 2014).

Sistemas de liberação controlada de fármacos pode ser uma alternativa para sobrepor os problemas citados acima, pois podem evitar a alta concentração da cortisona no meio tratado (hiperconcentração), além de prolongar o tratamento de forma saudável ao paciente. Biomateriais são ideais nesse tipo de aplicação, pois conseguem mimetizar o tecido cutâneo, além de absorver exsudados da ferida proporcionando um ambiente favorável para a cicatrização de feridas.

Levando em consideração tais informações, o objetivo do presente projeto foi preparar biofilmes a base de gelatina e amido para que esses atuem como veículos para incorporação e liberação controlada de hidrocortisona. Ainda, tem-se como objeto avaliar o perfil de liberação *in vitro* da hidrocortisona previamente encapsulada bem como investigar seu comportamento cinético.

A gelatina é uma proteína obtida através do colágeno, amplamente utilizada no ramo farmacêutico e biomédico por possuir propriedades únicas, sendo facilmente moldada na formulação de filmes. O amido por sua vez é um polissacarídeo também de fonte natural, encontrado em paredes celulares de diversos vegetais, é composto por cadeias de amilose e amilopectina. Amilose é formada por ligações α -1,4-glicosídicas caracterizando uma estrutura linear e a amilopectina é constituída por α -1,4 e α -1,6. As proporções em que essas estruturas são encontradas dependem da fonte botânica em o amido é extraído.

2. METODOLOGIA

Para a síntese dos filmes, primeiramente 10 g de Gel foram solubilizados em 100 mL de água destilada durante 1 h. Logo após esse período, a solução foi aquecida a 85 °C por 10 min. Separadamente, a solução de amido foi preparada adicionando 3 g de amido de arroz em 100 mL de água destilada. O sistema foi aquecido a 85 °C por 15 min até a completa solubilização do amido. Após o preparo das soluções, foram preparadas duas amostras de filmes respeitando as seguintes proporções de gelatina/amido 100:0 e 70:30 (% m/m). Após a mistura das soluções, o sistema homogeneizado por agitação magnética (~15 min) e, então, foi adicionado glicerol (200 µL) ao sistema. O glicerol foi utilizado como agente plastificante. As soluções filmogênicas foram colocadas em placas de Petri e o solvente foi evaporado em estufa (50 °C por 24 h). Finalmente, os filmes obtidos (denotados como 100:0 Puro e 70:30 Puro) foram recolhidos, lavados em água destilada e secos à temperatura ambiente.

Os filmes contendo hidrocortisona foram preparados utilizando a mesma metodologia descrita acima. No entanto, durante o processo de homogeneização das soluções de gelatina/amido uma solução aquosa de hidrocortisona (50 mg em 30 mL) foi adicionada ao sistema, o qual foi agitado por mais 15 min. Os filmes obtidos foram denotados como 100:0 Hidro e 70:30 Hidro, respectivamente.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise do FTIR foi utilizada para caracterizar a natureza química dos materiais precursores utilizados bem como dos filmes preparados. O espectro de FTIR da gelatina apresentou suas bandas características já descritas na literatura. A banda centrada na região de 3200-3620 cm^{-1} é atribuída aos estiramentos das ligações O-H (grupos hidroxila) e N-H, enquanto que as bandas observadas nas regiões de 1635, 1544 e 1454 cm^{-1} referem-se às vibrações da deformação axial e angular de aminas e amidas substituídas do grupo N-H e do grupo CH_2 , respectivamente. O espectro obtido para o amido apresentou uma banda larga na região de 3420-3100 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação O-H (grupos hidroxila). Ainda, foram evidenciadas bandas em 2926 cm^{-1} , 1156 cm^{-1} e 1020 cm^{-1} associadas à vibração do estiramento assimétrica da ligação C-H, vibração assimétrica da ligação C-O-C e vibração de C-O de ligações glicosídicas respectivamente. Além disso, a banda em 1645 cm^{-1} é atribuída a absorção de moléculas de água na estrutura do amido (QUADRADO; FAJARDO, 2018). O espectro da hidrocortisona pura (não encapsulada) apresentou bandas características em 3423 cm^{-1} (estiramento vibracional da ligação O-H), 2970 cm^{-1} e 2933 cm^{-1} (estiramento das ligações C-H) e uma banda em 1718 cm^{-1} associada ao estiramento das ligações C=O.

Os espectros de FTIR obtidos para os dos filmes preparados (100:0 Puro e 70:30 Puro) apresentaram as bandas características de grupos funcionais provenientes da gelatina e do amido. A ausência de novas bandas sugere que somente interações de caráter físico estão presentes nesses materiais. A alteração na proporção gelatina/amido promoveu apenas diferenças de intensidade nas bandas, pois o número de grupos funcionais aumentou igualmente nos filmes o que sugere a boa miscibilidade e interação física entre os materiais utilizados. Com isso, é possível observar um deslocamento para uma região de maior comprimento de onda na região entre 3650-3200 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação O-H. Também é possível observar o leve deslocamento das bandas observadas nas regiões de 1649 e 1554 cm^{-1} que são referentes as vibrações da deformação axial e angular de aminas e amidas substituídas do grupo NH de gelatina, de modo que esses grupos também fazem interações de

hidrogênio. O espectro dos filmes carregados com hidrocortisona não evidenciou o surgimento de novas bandas, sugerindo a interação física entre a hidrocortisona com a matriz polimérica. Entretanto, as bandas nas regiões $3600\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$ atribuída ao estiramento da ligação O-H, 1657 e 1563 cm^{-1} referentes as deformações axiais e angular as aminas e amidas sofreram um leve deslocamento, pois se trata de interações de hidrogênio com os principais grupos.

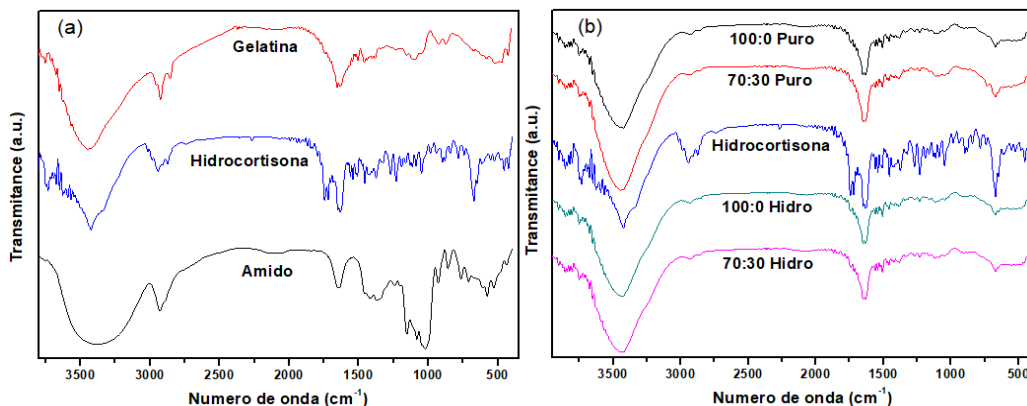


Figura 1: Espectros de FTIR obtidos para (a) matérias percursoras e (b) filmes preparados.

A Figura 2 apresenta as imagens obtidas por MEV dos filmes obtidos. As imagens obtidas evidenciam que todos os filmes preparados possuem uma superfície lisa e homogênea, além de que os filmes contendo hidrocortisona não mostraram nenhum sinal de aglomeração do fármaco, indicando sua total homogeneização no preparo dos filmes.

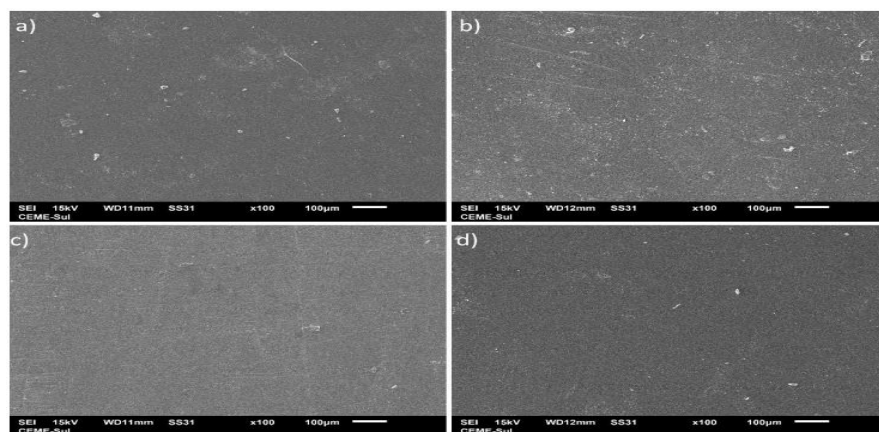


Figura 2: Imagens obtidas por MEV para os filmes 100:0 Puro (a), 70:30 Puro (b), 100:0 Hidro (c) e 70:30 Hidro (d).

A Figura 3a mostra o perfil de liberação de hidrocortisona em fluido corporal simulado a partir dos filmes 100:0 Hidro e 70:30 Hidro. É possível verificar na figura, que ambos os filmes apresentaram um perfil de liberação progressivo, atingindo um platô para o filme 70:30 Hidro em aproximadamente 24 h e para o filme 100:0 Hidro em 48 h. A partir desse resultado é possível sugerir que a presença do amido no filme pode atuar como um plastificante interagindo com a matriz de gelatina tornando a hidrocortisona mais “livre”, facilitando assim sua liberação para o meio. A Figura 3b e 3c evidencia a cinética e o mecanismo de liberação. Os dados experimentais foram investigados a partir do modelo cinético de Korsmeyer-Peppas (formula oculta). Foram obtidos para ambos os

filmes $0,5 < n < 1$, indicando um processo não-Fickiano ou anômalo, ou seja, o mecanismo de liberação da hidrocortisona é governado pelo relaxamento das cadeias durante o intumescimento facilitando o processo de difusão (JUNIOR et al. 2014). Portanto, os resultados obtidos até o presente momento sugerem que a encapsulação da hidrocortisona nos filmes preparados foi eficiente e que os dispositivos preparados possuem potencial para controlar a taxa de liberação de hidrocortisona. Além disso, com base nos resultados discutidos é possível afirmar que os biofilmes preparados podem servir como parâmetro *in vivo*.

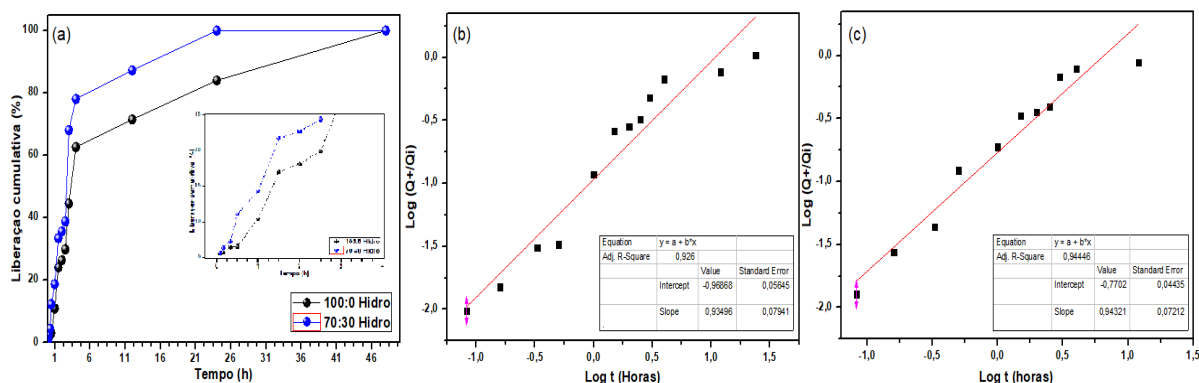


Figura 3. (a) Curvas de liberação da hidrocortisona em fluido corporal simulado (pH 7.4) em função do tempo e plot do modelo de Korsmeyer-Peppas aplicado aos dados de liberação dos filmes (b) 100:0 Hidro e (c) 70:30 Hidro.

4. CONCLUSÕES

No presente projeto, a gelatina junto ao amido foram utilizados na formulação de filmes biodegradáveis para liberação de hidrocortisona. As análises de caracterização (FTIR e MEV) demonstraram a incorporação com eficiência dos materiais precursores nos filmes preparados bem como também evidenciou total homogeneização dos filmes carregados. Os testes de liberação junto aos parâmetros cinéticos demonstraram que a matriz polimérica foi capaz de promover a liberação de maneira controlada utilizando um modelo anômalo baseado nos processos de intumescimento e difusão. Ainda, testes *in vivo* estão sendo conduzidos afim de confirmar os biofilmes como potencial dispositivo no tratamento da DA.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Eichenfield, L. F., TOM, W. L., BERGER, T. G., KROL, A., PALLER, A. S., SCHWARZENBERGER, K. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 71, n. 1, p. 116–132, 2014.

JUNIOR, J. A. O.; SHIOTA, L. M.; CHIAVACCI, L. A. Desenvolvimento de formadores de filmes poliméricos orgânico-inorgânico para liberação controlada de fármacos e tratamento de feridas. **Matéria**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 1, p. 24-32, 2014.

QUADRADO, R. F. N.; FAJARDO, A. R. microparticles based on carboxymethyl starch/chitosan polyelectrolyte complex as vehicles for drug delivery. **Arabian Journal of Chemistry**, 2018.