

OBTENÇÃO DE FILMES BIOADESIVOS TÓPICOS DE BAIXA DISSOLUÇÃO À BASE DE XANTANA MODIFICADA QUIMICAMENTE

VICTORIA CUNHA CONSENTINS¹; EDUARDO DOS SANTOS MACEDO COSTA²; IZADORA ALMEIDA PEREZ³; CLAIRE TONDO VENDRUSCOLO⁴; KARINE LASTE MACAGNAN⁵; ANGELITA DA SILVEIRA MOREIRA⁶

¹Universidade Federal de Pelotas- viccunhaconsentins@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – eduardodossantosmacedocosta@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – izadora_perez@hotmail.com

⁴Biopolix Materiais Tecnológicos – biopolix@biopolix.com.br

⁵Universidade Federal de Pelotas – karinemacagnan@hotmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – angelitadasilveiramoreira@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A ciência farmacêutica vem, cada vez mais, preocupando-se não só com os ativos farmacológicos ou fármacos, mas com as formas farmacêuticas nas quais são veiculados. Sistemas de entrega de fármacos ou formas de liberação controlada são termos que se referem à entrega de um ou mais ativos buscando controlar/aumentar a biodisponibilidade do fármaco em locais específicos do corpo e ao longo de um período de tempo. Os chamados sistemas não invasivos, adequados às vias transdérmicas, pneumônica (inalação), retal, nasal e oral estão cada vez mais sendo explorados (BRAR; KAUR, 2018; PUROHIT et al., 2018; CHEN et al., 2018). Em meados de 1990, iniciaram-se estudos com objetivo de desenvolver uma forma alternativa à medicação oral, que emprega fita bioadesiva para aplicação na cavidade oral como carreadora de fármacos, composta de material capaz de desintegrar-se utilizando como solvente a umidade da mucina (saliva) (TARDELLI, 2010). Para esse fim, têm sido empregados polímeros bioadesivos, que são materiais capazes de se ligarem a substratos biológicos de duas maneiras: aderindo à camada mucosa (mucoadesivos) ou à membrana celular (citoadesivos). São basicamente macromoléculas hidrofílicas que contêm numerosos grupos funcionais, tais como os carboxílicos, hidroxílicos, amidas, aminas e outros grupamentos capazes de estabelecer ligações de hidrogênio (DIAS; FIGUEIRAS, 2008). A mucoadesão decorre do contato entre a superfície biológica e a superfície de um polímero hidrofílico, através da redução da energia livre entre as duas superfícies. Uma certa gomosidade no mucoadesivo é fundamental para assegurar a sua maior aderência.

O potencial de absorção da mucosa bucal é em grande parte determinado pela solubilidade lipídica do fármaco, e, favoravelmente, muitos ativos anestésicos, anti-inflamatórios ou cicatrizantes são lipossolúveis. Na área odontológica, um dos grandes desafios é o desenvolvimento de materiais como cremes, colutórios (enxaguatórios), géis e pomadas e que sejam capazes de aderir e manterem-se no local de aplicação e terem efeito farmacológico tópico e sistêmico, além de funcionar como um sistema de entrega de fármacos, como ativos de espécies vegetais (no caso de fitoterápicos), de forma constante e eficaz para o tratamento de doenças de origem infecciosa e inflamatória. A benzocaína - p-aminobenzoato de etila - é um anestésico local lipofílico que atua bloqueando a condução de impulsos nervosos; é absorvida de forma rápida através das mucosas (COSTA et al., 2005).

Os filmes bioadesivos anestésicos tópicos - BATs - são uma forma farmacêutica tópica biodegradável revolucionária inteiramente desenvolvida na UFPel utilizando o biopolímero xantana pruni, biopolímero microbiano também desenvolvido e patenteado pela UFPel. Protótipos já foram produzidos em escala piloto e o produto foi licenciado para a Biopolix Materiais Tecnológicos; (Fase internacional US 2017/0326242). Podem ser produzidos adicionados de fármacos estabelecidos no mercado como anestésicos, anti-inflamatórios e cicatrizantes. A facilidade de aplicação é uma das principais vantagens na utilização dos BATs. Por ser um adesivo flexível facilmente adaptado às necessidades do tratamento, pois o BAT pode ser cortado em diversos tamanhos. Os BATs também reduzem o período de tratamento pois, conforme teste clínico, ao ser aplicado na mucosa oral o pico de analgesia ocorre em até 2 min, contra 2 a 5 min da forma farmacêutica anestésica padrão pomada, já que o princípio ativo fica em maior contato com a lesão. (BIOPOLIX, 2019).

A xantana pruni, produzida por *Xanthomonas arboricola* pv pruni, é o biopolímero que mais permite progressos na área do desenvolvimento de novas formulações de adesivos anestésicos tópicos, por sua composição química diferenciada e, em alguns casos, elevadas massa molar e resistência térmica. Variadas propriedades mecânicas e de dissolução podem ser obtidas pelo uso de xantanas diferenciadas, modificadas ou não quimicamente, ou pela associação com substâncias específicas, que permitem a utilização de diferentes métodos de obtenção dos adesivos anestésicos. (BIOPOLIX, 2019).

Os BATs foram inicialmente desenvolvidos para serem utilizados em procedimentos odontológicos. Agora, pretende-se o seu aprimoramento e diversificação por meio da redução da sua dissolução, o que prolongará o tempo de residência no local da aplicação. Isso permitirá aumentar a abrangência de utilização dos bioadesivos, podendo o uso ser extrapolado para outras áreas úmidas/mucosas e ser aplicado, por exemplo, em queimaduras e cicatrizações de tratamentos estéticos, como tatuagens e microagulhamento.

Objetivou-se no presente trabalho obter BATs com maior resistência à dissolução, utilizando goma xantana comercial (Kelko®) e xantana pruni de alta viscosidade modificadas quimicamente.

2. METODOLOGIA

Para obtenção das formulações utilizou-se xantana pruni 101 de alta viscosidade (101 HV), obtida conforme patente BR1220140300158 (VENDRUSCOLO et al., 2004), e xantana comercial Kelko®. Realizou-se a modificação química em ambas, segundo metodologia descrita no pedido BR1020210258004 (Moreira et al., 2021). Para a obtenção dos filmes seguiu-se metodologia preconizada na patente BR102014028009 (PIVA et al., 2014). Após o preparo, as formulações filmogênicas, em volume de 150ml, foram dispostas em placas de Petry com 15 cm de diâmetro e secadas em estufa a 40°C por 24 horas. Selecionou-se duas formulações que apresentaram melhores características visuais de continuidade do filme e baixa pegajosidade. As formulações foram as previamente codificadas como 8.2 (F1) e 10.1 (F3); contendo xantana comercial Kelko® e xantana pruni HV respectivamente; e modificadas quimicamente para redução da solubilidade. Também se preparou os respectivos filmes controle (F2 e F4), utilizando as xantanas naturais, sem modificação química. Para o teste de dissolução preparou-se filmes de 6 cm de diâmetro. Os filmes foram previamente secos durante 24h em estufa, resfriados

em dessecador pesados e, em seguida, submetidos à agitação de 100 rpm durante 30 min em 40 mL de água ultra pura a 60°C. Transcorrido esse período, os filmes foram separados por centrifugação, secos em estufa a 55°C e novamente pesados para a verificação do percentual de dissolução de cada amostra.

As análises foram realizadas em triplicada e as médias foram comparadas e analisadas por ANOVA (análises de variância) e teste de Tukey (5% de probabilidade) usando o programa Statistix 9.

3. RESULTADO E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no teste de dissolução podem ser vistos na Tabela 1.

Tabela 1. Teste de dissolução dos filmes formulados com xantanas modificadas para redução da solubilidade e respectivos controles.

Amostra	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Perda de peso (g)	Dissolução (%)
F1	0,895 ± 0,133	0,546 ± 0,089	0,349 ^B ± 0,044	39,14 ^C ± 0,94
F2	0,900 ± 0,066	0,417 ± 0,033	0,483 ^A ± 0,033	53,69 ^A ± 0,24
F3	1,019 ± 0,153	0,625 ± 0,110	0,394 ^{AB} ± 0,043	38,89 ^C ± 1,63
F4	0,801 ± 0,061	0,436 ± 0,038	0,365 ^B ± 0,023	45,59 ^B ± 0,55

F1 = filme formulado com xantana comercial Kelco® modificada quimicamente

F2 = filme formulado com xantana comercial Kelco® natural

F3 = filme formulado com xantana pruni 101 HV (alta viscosidade) modificada quimicamente

F4 = filme formulado com xantana pruni 101 HV (alta viscosidade) natural

*Letras diferentes indicam diferença estatística em relação ao tratamento (coluna) pelo teste de Tukey $p < 0,05$.

Os filmes produzidos com as xantanas modificadas quimicamente tiveram, favoravelmente, menor percentual de dissolução. Entre os filmes controle, os produzidos com xantana pruni tiveram menor dissolução, mostrando a adequabilidade desse biopolímero para a produção de filmes tipo BATs.

4. CONCLUSÃO

A modificação química realizada permitiu a obtenção de filmes mais resistentes à dissolução. Todos os filmes produzidos com a xantana pruni foram comparativamente mais resistentes à dissolução.

5. REFERÊNCIAS

BIOPOLIX, BATs. **Biopolix**. Acessado em 10 agosto 2022. Disponível em: <<https://www.biopolix.com.br/bats>>.

BRAR, V.; KAUR, G. Preparation of chitosan okra nanoparticles: optimization and evaluation as mucoadhesive nasal drug delivery system. **Pharmaceutical Nanotechnology**, v.6, n.3, p.180-191, 2018.

CHEN, C. H.; SHYU, V. B.; CHEN, C. T. Dissolving microneedle patches for transdermal insulin delivery in diabetic mice: potential for clinical applications. **Materials (Basel)**, v.5, n.11, pii: E1625, 2018.

COSTA, L.; PAIVA, D. A.; CAVALCANTI, A. L. Anestésicos locais em odontologia: uma revisão de literatura local anesthetics in dentistry: a literature review. **Publicatio UEPG: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 11, n. 2, p. 35-42, 2005.

DIAS, S.; FIGUEIRAS, A. Administração na mucosa bucal como uma estratégia alternativa à via oral. **Revista de Ciências e Saúde**, Coimbra, v. 4, n. 2, p. 118-133, 2008.

KLAIC, P. M. A. **Parâmetros reológicos e resistência térmica de xantana de *Xanthomonas arboricola* pv pruni: potencialização por desacetilação, reticulação e troca iônica**. 2016. Tese (Doutorado em Ciência e Tecnologia Agroindustrial) – Faculdade de Agronomia Eliseu Maciel, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

MOREIRA, A. DA S.; VENDRUSCOLO, C. T.; MACAGNAN, K. L.; FURLAN, L.; OLIVEIRA, M. P.; KLAIC, P. M. A. **Processo de obtenção de xantana insolúvel, xantana insolúvel obtida e usos da mesma**. BR1020210258004, 2021.

MOREIRA, A. DA S.; PIVA, E.; DA ROSA, W. L. O.; SILVA, A. F.; VENDRUSCOLO, C. T. **Filmogenic composition for topical, anaesthetic bioadhesives – TABs, for controlled release of active principles and topical anaesthetic**. US2017/0326242, 2017.

PIVA, E.; ROSA, W. L. O.; SILVA, A. F.; MOREIRA, A. DA S.; VENDRUSCOLO, C. T.; PINO, F. A. B. **Composições filmogênicas para bioadesivos anestésicos tópicos (BATs) para liberação controlada de princípios ativos e bioadesivos anestésicos tópicos**. BR1020140280090, 2014.

PUROHIT, T. J.; HANNING, S.M.; Wu, Z. Advances in rectal drug delivery systems. **Pharmaceutical Development and Technology**, v.23, n.10, p.942-952, 2018.

TARDELLI, E. R. **Desenvolvimento de pré-formulação de mucoadesivo bucal como carreador de fármaco**. 2010. Dissertação (Mestrado em Farmácia) -Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, Sorocaba.

VENDRUSCOLO, C. T.; VENDRUSCOLO, J. L. S.; MOREIRA, A. S. **Meio de cultura para crescimento de *Xanthomonas***. BR1220140300158, 2004.