

NOVOS FILMES BIODEGRADÁVEIS PARA USO COMO VEICULADORES DE FÁRMACOS

Suzana Batista de Freitas¹; Beate Saegesser Santos²

¹Estudante do Curso de Farmácia - CCS – UFPE; E-mail: suzanabatistadefreitas@hotmail.com

²Docente/pesquisador do Depto de Ciências Farmacêuticas – CCS – UFPE.

E-mail:beate_santos@yahoo.com.br

Sumário: Neste estudo foram desenvolvidos filmes poliméricos hidrossolúveis biodegradáveis para serem utilizados como base para veiculação e liberação controlada de princípios ativos farmacêuticos. Foi otimizada a preparação de filmes a base de ágar hidrolisado através de estudos quimiométricos e sua caracterização estrutural e morfológica foi realizada utilizando-se as técnicas de espectroscopia vibracional no infravermelho e análise térmica. O estudo quimiométrico possibilitou definir os melhores parâmetros para obtenção de filmes com as características desejáveis (transparência e uniformidade do filme), com concentração de 2 g de ágar, 45 mL de ácido e 350 µL do agente plastificante. Através das análises de espectroscopia vibracional no infravermelho e análise térmicas observou-se que após a hidrólise ácida o “ágar” mantém suas características iniciais no ponto de vista estrutural, não sendo observadas mudanças em sua composição. A dissolução do filme foi testada em água e os resultados mostraram que após 4 min de imersão do filme em água em pH fisiológico a 37°C ocorreu sua completa dissolução.

Palavras-chave: ágar; dissolução; espectroscopia; filme hidrossolúvel

INTRODUÇÃO

No Brasil, o uso de filmes de rápida dissolução ainda é incipiente na área de medicamentos. A realidade brasileira encontra-se em contraposição à tendência mundial. Baseado no crescimento da última década estima-se que o mercado de produtos farmacêuticos em filmes de rápida dissolução pode atingir receitas de até US\$ 13 bilhões em 2015 (BHYAN *et al.*, 2011). Diversos polímeros hidrossolúveis são formadores de filmes. Os polímeros são usados sozinhos ou em combinação com outros polímeros ou outras substâncias para se obter as propriedades desejadas. Polímeros naturais, como por exemplo, proteínas, lipídeos e polissacarídeos, podem formar a base dos filmes farmacêuticos, sendo os polissacarídeos a classe mais utilizada (FALGUERA *et al.*, 2011). Neste contexto, o presente projeto de pesquisa visa o desenvolvimento de formulações de filme de rápida dissolução a base de Agar. De acordo com a Farmacopeia dos Estados Unidos, o ágar pode ser definida como um coloide hidrófilo extraído a partir de certas algas marinhas da classe *Rhodophyceae*. O ágar é composto de um polissacarídeo linear cujo monômero fundamental é a galactose, denominado agarose (Fig. 1) e uma mistura heterogênea de pequenas moléculas chamadas agarpectina. É insolúvel em água fria, mas solúvel em água acima de 100°C. Uma solução a 1,5% é clara e quando é aquecida entre 34-43 ° C forma um gel firme que não se funde de novo abaixo de 85 ° C. (GLICKSMAN *et al.*, 1983).

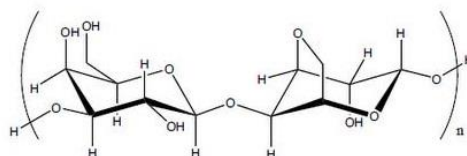


Figura 1 – Estrutura molecular da agarose, componente predominante no ágar.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os filmes poliméricos foram preparados de acordo com a patente BR 20 2012 002395 0, que se encontra em sigilo e trâmite para concessão da Carta Patente pelo INPI (2012). A metodologia está descrita para a preparação do filme com o princípio ativo. Resumidamente, o Ágar bacteriológico utilizado como matéria-prima é degradado por hidrólise ácida e precipitado, lavado e seco na forma de um filme. O filme é seco em forma de poliéster, em estufa com temperatura controlada de 45°C.

Antes do ensaio quimiométrico, realizou um estudo com o agente plastificante para garantir um filme com maior flexibilidade. Onde usou concentrações distintas do agente plastificante afim de obter o melhor resultado. (Tabela 1). O estudo quimiométrico no qual foi definido para o atual experimento, analisou as seguintes variáveis: (a) quantidade de ágar bacteriológico, (b) volume de ácido para catalisar a hidrólise e (c) a quantidade de agente plastificante, como observado (Tabela 2). O critério escolhido para o estudo quimiométrico, foi modificar as três principais variáveis do estudo.

Tabela 1 - Condições experimentais para a preparação de filmes poliméricos hidrossolúveis a base de Agar.

Amostras	Ágar (g)	Ácido (mL)	Agente Plastificante (µl)
A	1	30	200
B	1	30	225
C	1	30	250

Tabela 2 - Variáveis experimentais modificadas no estudo quimiométrico (n=2).

Amostras	Ágar (g)	Ácido (mL)	Agente Plastificante (µl)
1	1	15	150
2	1	45	150
3	2	15	150
4	2	45	150
5	1	15	350
6	1	45	350
7	2	15	350
8	2	45	350

A Espectroscopia vibracional no infravermelho e Análise Térmica As análises foram realizadas na Central Analítica do Departamento de Química Fundamental (DQF) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Na Espectroscopia Vibracional no Infravermelho utilizou-se o Infravermelho com transformada de Fourier (BRUKER IFS66) no modo reflectância total atenuada (ATR) por se tratar de um filme e para a análise térmica foi utilizado o Simultaneous Thermal Analyzer (STA6000).

No estudo de dissolução *in vitro* utilizou-se uma solução tampão de fosfato de pH 6,4 (simulando o efeito do pH da saliva humana) a $37 \pm 0,5$ ° C (MASHRU et. Al). No estudo foi utilizado uma amostra de 204 mg e 200 ml de solução de dissolução.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram observadas as características macroscópicas dos filmes formados com concentrações variadas de Ágar, ácido e agente plastificante. Os filmes que se mostraram mais resistentes e com maior flexibilidade foram os com maior concentração dos três componentes e dentre estes o de melhor aspecto macroscópico foi o Filme 8. Para amostras 1, 2, 3, 5, 6 e 7 não houve a formação de filmes, ocorrendo a formação de material seco e quebradiço durante a secagem. A amostra 4 mostrou uma formação de filme discreta, mas com característica quebradiça e pegajosa e a amostra 6 resultou um filme com característica pegajosa. Esta característica dificulta seu manuseio.



Figura 2 Filmes obtidos através das condições experimentais descritas pelo estudo quimiométrico (amostra 8)

O espectro vibracional no infravermelho exibe uma banda forte em $\nu \sim 2800-2950 \text{ cm}^{-1}$ correspondentes à frequência de estiramento C-H₂, uma banda forte $\nu \sim 3400 \text{ cm}^{-1}$ que corresponde à frequência de estiramento OH que no espectro do ágar está em menor intensidade do que o da amostra, justificado pela utilização do agente plastificante que possui em sua estrutura uma quantidade grande de hidroxilas, A pequena banda $\nu \sim 1640 \text{ cm}^{-1}$ pode estar relacionada à frequência da carbonila presente na agarosepectina, componente de baixa quantidade do ágar (Figura 3).

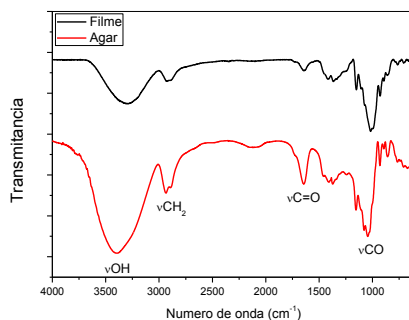


Figura 3 Espectros Vibracionais no IV do filme hidrossolúvel e do Agar bacteriológico.

Após análise térmica (Figura 4), observou-se uma perda sequência de água e compostos orgânicos, restando aproximadamente 12% de compostos inorgânicos. Essa perda de massa aproximada do ágar e das amostras comprovam que mesmo após hidrolise ácida as amostras preservam as características do ágar.

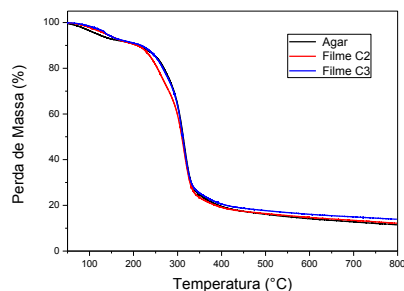


Figura 4 Análise Térmica dos filmes hidrossolúveis a base de Agar e do Agar de partida.

A dissolução ocorreu de forma homogênea após aproximadamente 4 min a uma temperatura de $\pm 37^{\circ}\text{C}$ e pH 6.4 em agitação lenta, observou-se uma solução turva sem partículas suspensas.

CONCLUSÕES

No presente trabalho, foi realizada a preparação dos filmes hidrossolúveis de ágar, otimizando sua preparação através do método quimiométrico, concluindo que a preparação com melhor resultado foi o filme com 2 g de ágar, 45 mL de ácido e 350 μL do agente plastificante. Além disso através dos estudos de análise térmica e espectroscopia vibracional no infravermelho pode-se garantir que após hidrólise ácida o filme conserva as características iniciais do ágar modificando apenas a sua solubilidade.

AGRADECIMENTOS

As autoras agradecem o apoio da Central Analítica do DQF-UFPE e do suporte financeiro do CNPq e da bolsa PIBIC/Propesq.

REFERÊNCIAS

- ARUN Arya *et al.* FAST Dissolving Oral Films: An Innovative Drug Delivery System and Dosage Form. 2010, **International Journal of ChemTech Research**. Vol.2, No.1, pp 576-583.
- BHYAN, Bhupinder *et al.* Orally Fast Dissolving Films: Innovations In Formulation and Technology. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**. v. 9, 2.ed., Jul. – Ago. 2011
- GLICKSMAN, M., 1983. Red seaweed extracts (agar, carrageenans, furcelleran). *In* Food hydrocolloids, edited by M. Glicksman. Baton Raton, Florida, CRC Press, pp. 73-113
- LAMPMAN, Gary M *et al.*. Introdução à Espectroscopia. Bellingham, Washington: Universidade Western Washington. p.15-49, 2010.
- MARCELO M. S., RONEI J. P., ROSA T. S. F. Avaliação do uso de métodos quimiométricos em análise de solos. Campinas-SP, 2000.
- MASHRU R.C *et al.*. Development and evaluation of fast dissolving films of salbutamol sulphate. *Drug Dev Ind Pharm*. 2005 ;31:25-34.