

The background features two hexagonal images: the top one shows a microscope slide with a biological specimen, and the bottom one shows a collection of various pills and capsules. The title text is overlaid on these images.

## AVALIAÇÃO DE DIFERENTES RETICULANTES NA INCORPORAÇÃO DA VALSARTANA EM BLENDA DE SERICINA E ALGINATO

**Daniele Borges, Caroline Santinon, Melissa Gurgel Adeodato Vieira**

### **Resumo**

Medicamentos com liberação modificada vêm sendo explorados pela indústria farmacêutica devido aos seus diversos benefícios, ampliando a adesão dos pacientes ao tratamento das doenças. O projeto possui o objetivo de avaliar a atuação de agentes reticulantes na incorporação do fármaco valsartana em blenda de sericina e alginato de sódio. A sericina é uma proteína extraída do casulo do bicho-da-seda com diversas propriedades importantes, geralmente descartada pela indústria têxtil em águas residuais. O alginato, por sua vez, é um biopolímero extraído predominantemente de algas marrons e tem propriedade gelificante, permitindo a formação de blendas poliméricas. A valsartana é um medicamento bastante popular no tratamento da hipertensão e doenças cardíacas, possui uma meia-vida de 6 horas e sua incorporação na blenda de sericina e alginato permitiu prolongar a liberação deste fármaco em meio entérico simulado (*in vitro*). O sistema multiparticulado para dosagens via oral foi utilizado e a produção das partículas se deu pela técnica de gotejamento em solução de cloreto de cálcio ( $\text{CaCl}_2$ ) para reticulação iônica. Dentre os quatro tipos de agentes reticulantes covalentes testados nesta pesquisa, a proantocianidina apresentou melhorias significativas na eficiência de incorporação, no carregamento do fármaco e modificação no perfil de liberação concomitantemente.

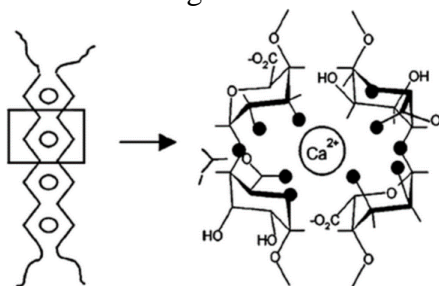
**Palavras-chave:** liberação modificada, valsartana, agente reticulante, proantocianidina.

## INTRODUÇÃO

O casulo do bicho-da-seda (*Bombyx mori*) é um dos materiais largamente utilizados pela indústria têxtil para confecção de tecidos. A fibroína é a parte responsável pela produção dos fios, estando presente em cerca de 20-30% da composição proteica total do casulo. O restante é formado pela sericina, solução retirada em um processo chamado degomagem, a qual possui destino final no descarte em águas residuais, gerando impactos negativos ao meio ambiente. A sericina é uma proteína globular amorfa, solúvel em água quente, que apresenta uma estrutura molecular com cadeias laterais polares, responsável pelo seu caráter hidrofílico (SILVA, 2013; FREITAS et al., 2018a; KUNDU et al., 2008).

A sericina possui algumas limitações estruturais quanto à temperatura e o pH utilizado. Sendo assim, a sua combinação com o alginato origina uma blenda, com propriedades estruturais melhores. O alginato está presente na matriz intracelular das algas marrons e possui características relevantes para o uso farmacêutico, como: bioadesão, biocompatibilidade e imunogenicidade. Além disto, esta matéria possui alto potencial de gelificação em contato com uma solução de cátions multivalentes, formando uma estrutura chamada “caixa de ovos”, demonstrado na Figura 1 (KHAMPIENG et al., 2015; FREITAS et al., 2019).

Figura 1: Modelo “caixa de ovos” para o alginato.



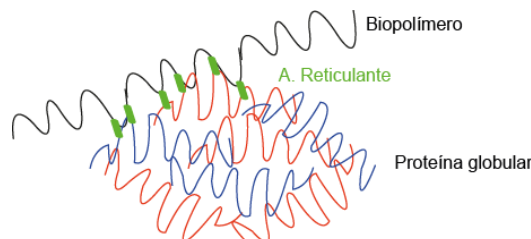
Fonte: BRACCINI; PÉREZ, 2001.

Dentre os benefícios de se utilizar a blenda composta de alginato e sericina, pode-se citar a modificação da liberação de fármacos a partir de um sistema multiparticulado. Majoritariamente os medicamentos administrados por via oral tratam uma liberação imediata no organismo, podendo em

certos casos promover irritação da parede mucosa gástrica, além de outros efeitos colaterais recorrentes. Além disso, esta forma de liberação necessita uma frequente ingestão do medicamento para ser capaz de manter a concentração plasmática efetiva (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007; FREITAS et al., 2018b).

A adição de agentes reticulantes covalentes pode aumentar a eficiência de aprisionamento do fármaco, já que estes contêm grupos reativos capazes de reticular covalentemente cadeia peptídicas. A Figura 2 revela esquematicamente a atuação desta substância com a matriz polimérica (GUPTA; JABRAIL, 2006; FREITAS et al., 2019).

Figura 2: Representação esquemática da função do agente reticulante.

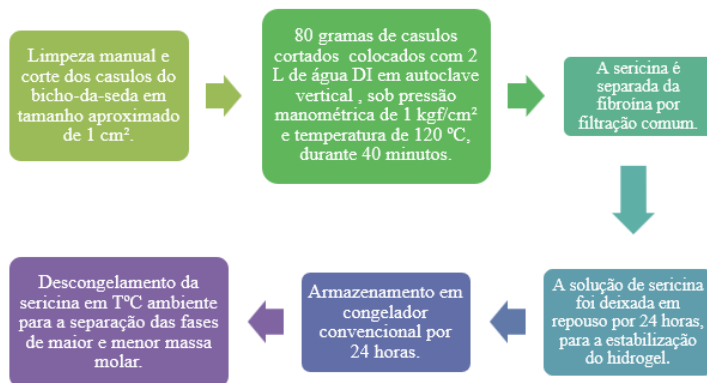


Fonte: COSTA; MANSUR, 2008.

Neste contexto, o projeto visa avaliar a contribuição dos agentes reticulantes covalentes proantocianidina, poli (álcool vinílico) (PVA), ácido cítrico e polietilenoglicol (PEG) na eficiência de incorporação, no carregamento do fármaco e no prolongamento da liberação da valsartana *in vitro*.

## METODOLOGIA

### Extração da sericina



## Eficiência de incorporação e carregamento do fármaco

$$Ef = \frac{\text{Concentração de fármaco obtido}}{\text{Concentração de fármaco teórico}} \times 100 \quad (1)$$

$$C = \frac{\text{Massa de fármaco na partícula}}{\text{Massa da partícula}} \times 100 \quad (2)$$

## Incorporação do fármaco e dos agentes reticulantes à blenda

Tabela 1: Formulações produzidas e suas composições.

Formulações	Ser.	Alg.	Val.	Agente Reticulante
VALPEG	2,5 g	2 g	2 g	2 g de PEG
VALPVA	2,5 g	2 g	2 g	2 g de PVA
VALPRO	2,5 g	2 g	2 g	2 g de proantocianidina
VAL1-AC0,5%	2,5 g	2 g	2 g	0,5 g de ácido cítrico
VAL1-PRO0,5%	2,5 g	2 g	2 g	0,5 g de proantocinidina
VAL1-PRO1%	2,5 g	2 g	2 g	1 g de proantocinidina
VAL1-PRO3%	2,5 g	2 g	2 g	3 g de proantocinidina
VAL2-PRO1%	2,5 g	2,8 g	2 g	1 g de proantocinidina
VAL2-PRO2%	2,5 g	2,8 g	2 g	2 g de proantocinidina

Ser.: Sericina; Alg.: Alginato; Val.: Valsartana.

### Preparação das partículas

O alginato de sódio foi adicionado à solução de sericina (2,5% m/V) a 55 °C, sob agitação em Ultra Turrax (4000 rpm). Após esta etapa, adicionou-se a valsartana e aumentou-se a agitação do Ultra Turrax para 8000 rpm.

Em seguida, as partículas foram produzidas pela técnica de gelificação iônica com o gotejamento desta solução previamente preparada em uma solução de cloreto de cálcio (3% m/V), seguindo o esquema apresentado na Figura 3.

Figura 3: Esquema de gotejamento da blenda com o fármaco e o agente reticulante inseridos.



### Liberação da valsartana

Um montante de 160 mg de partículas foi colocado nos cestos do equipamento USP I (Logan, modelo UDT-814-6) juntamente com 1000 mL de solução tampão fosfato (pH 6,8) a 50 rpm e 37 ± 0,5 °C, conforme farmacopeia (U.S. Pharmacopeia 41-NF36) para simulação do meio entérico.

A concentração de fármaco liberado foi determinada a partir de alíquotas retiradas do equipamento em tempos pré-determinados e posterior medição em UV-Vis a 250 nm.

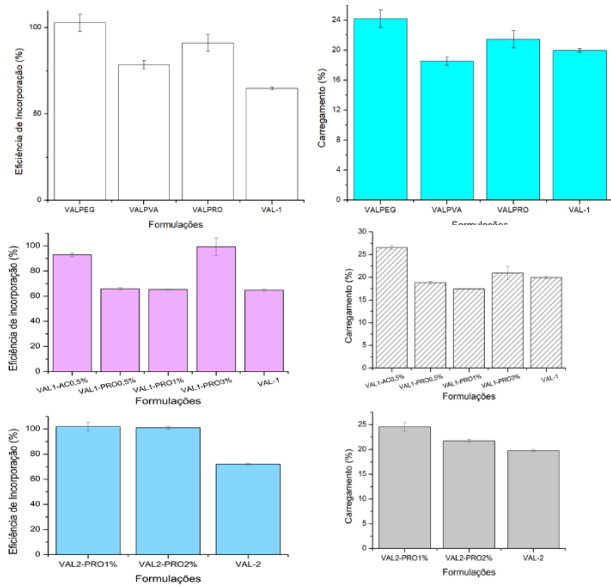
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

As formulações VAL-1 e VAL-2 possuem finalidade comparativa, já que estas não contêm agente reticulante nas formulações.

Observa-se que as eficiências de incorporação e carregamento do fármaco das formulações VALPVA, VAL1-PRO0,5% e VAL1-PRO1% foram as menos satisfatórias. O PVA promoveu partículas com bolhas, devido ao maior tempo para solubilização total do fármaco na solução.

As formulações contendo proantocianidina (VALPRO, VAL1-PRO3%, VAL2-PRO1% e VAL2-PRO2%), PEG (VALPEG) e ácido cítrico (VAL1-AC0,5%) garantiram resultados promissores tanto de eficiência como de carregamento, indicados na Figura 4.

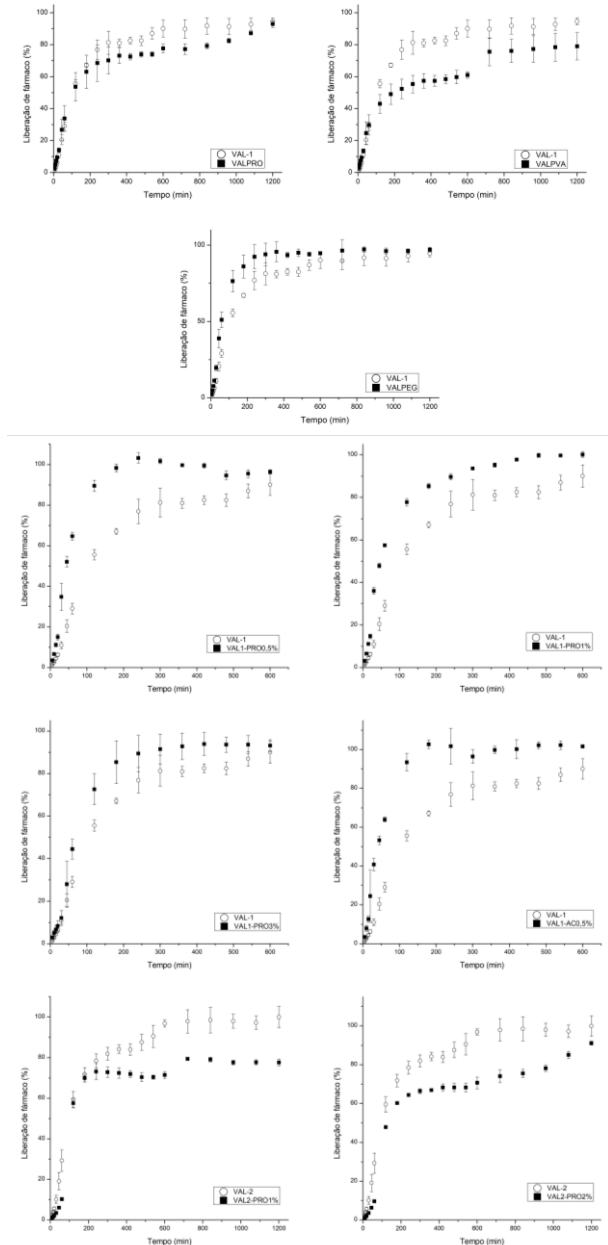
Figura 4: Eficiência de incorporação e carregamento da valsartana nas formulações com diferentes agentes reticulantes.



Em relação aos ensaios de dissolução (Figura 5), verifica-se que as formulações com PVA (VALPVA) e com proantocianidina (VALPRO, VAL2-PRO1% e VAL2-PRO2%) foram as únicas que conseguiram prolongar a liberação do fármaco em relação às formulações sem agente reticulante (VAL-1 e VAL-2). Como o PVA promoveu resultados menos promissores para a eficiência de incorporação e carregamento do fármaco, conclui-se que a proantocianidina se mostrou como o agente reticulante mais indicado na incorporação da valsartana pela matriz polimérica de sericina e alginato, sob concentração de 2% (m/V).

Observa-se também que o aumento do alginato presente na formulação, de 2% (m/V) para 2,8% (m/V) possibilita a incorporação da proantocianidina sob concentração de 1% (m/V), já apresentando resultados satisfatórios neste teor.

Figura 5: Dissolução da valsartana *in vitro*.



## CONCLUSÃO

A proantocianidina, agente reticulante de origem natural, promoveu melhor aprisionamento do fármaco valsartana em função do maior grau de reticulação obtido. Isto favoreceu o aumento da eficiência de incorporação, carregamento do fármaco e o prolongamento no perfil de liberação do mesmo, sendo capaz de se manter com concentração efetiva por mais tempo, o que diminui a possibilidade da ocorrência de efeitos colaterais ao paciente.

## AGRADECIMENTOS

Ao PIBIC/CNPq pelo suporte financeiro, à Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Melissa Vieira pela orientação e à Caroline Santinon pelo auxílio no laboratório.

## REFERÊNCIAS

- BRACCINI, I.; PÉREZ, S. Molecular Basis of Ca<sup>2+</sup>-Induced Gelation in Alginates and Pectins: The Egg-Box Model Revisited. *Biomacromolecules*, 2001, v.2, no. 4, p. 1089-1096.
- FREITAS, E. D.; ROSA, P. C. P.; DA SILVA, M. G. C.; VIEIRA, M. G. A. Development of sericin/alginate beads of ketoprofen using experimental design: Formulation and in vitro dissolution evaluation. *Powder Technology*, v. 335, p. 315–326, 15 jul. 2018a.
- FREITAS E., Silva R., Deldotti S., Marzola G., Silva M., Vieira M., 2019, Development and In-vitro Evaluation of the Extended Release Valsartan from Sericin and Alginate Beads, *Chemical Engineering Transactions*, 74, 1537-1542
- FREITAS, E. D.; VIDART, J. M. M.; SILVA, E. A.; DA SILVA, M. G. C.; VIEIRA, M. G. A. Development of mucoadhesive sericin/alginate particles loaded with ibuprofen for sustained drug delivery. *Particuology*, v. 41, p. 65–73, 1 dez. 2018b.
- GUPTA, K. C.; JABRAIL, F. H. Effects of degree of deacetylation and cross-linking on physical characteristics, swelling and release behavior of chitosan microspheres. *Carbohydrate Polymers*, v. 66, n. 1, p. 43–54, 5 out. 2006.
- KUNDU, S. C.; DASH, B. C.; DASH, R.; KAPLAN, D. L. Natural protective glue protein, sericin bioengineered by silkworms: Potential for biomedical and biotechnological applications. *Progress in Polymer Science*, v. 33, n. 10, p. 998–1012, 1 out. 2008.
- KHANDAI, M.; CHAKRABORTY, S.; SHARMA, A.; PATTNAIK, S.; PATRA, C. N.; DINDA, S. C.; SEN, K. K. Preparation and evaluation of algino-sericin mucoadhesive microspheres: An approach for sustained drug delivery. *Journal of Advanced Pharmaceutical Research*, v. 1, p. 48–60, 2010.
- PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 43, n. 4, out./dez. 2017. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v43n4/01.pdf>>. Acesso em: 2 abr. 2019.
- SILVA, V. R. Obtenção e análise de sericina de alta massa molar mediante extração aquosa e ultrafiltração e avaliação do seu potencial bioativo. 2013. Tese (Doutorado). Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Federal do Paraná, Curitiba.
- COSTA JÚNIOR, E. S.; MANSUR, H. S. Preparação e caracterização de blendas de quitosana/poli(álcool vinílico) reticuladas quimicamente com glutaraldeído para aplicação em engenharia de tecido. *Química Nova*, v. 31, n° 6, p. 1460-1466, 2008.