

PREPARAÇÃO DE FILMES DE BIOPOLÍMEROS E EFEITOS DA ESTERILIZAÇÃO TÉRMICA NA INCORPORAÇÃO E LIBERAÇÃO DO FÁRMACO DICLOFENACO DE SÓDIO

Rogério A. Bataglioli, Rodrigo B. Rabelo, Marisa M. Beppu*

* beppu@feq.unicamp.br

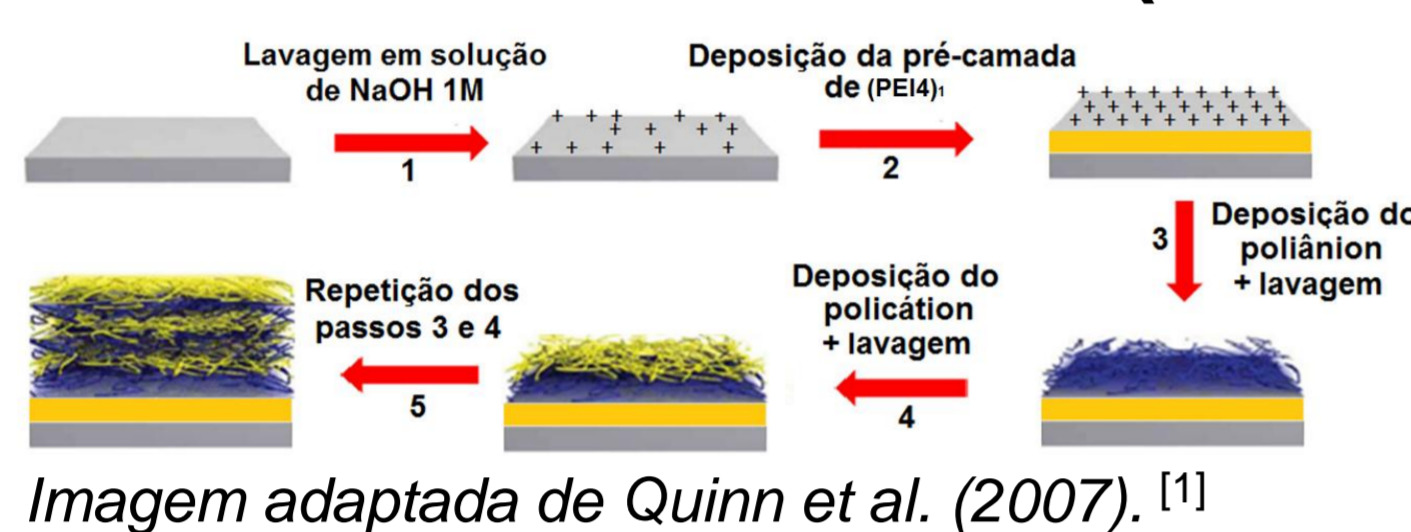
Palavras-Chave: BIOPOLÍMEROS – ESTERILIZAÇÃO – FÁRMACO

INTRODUÇÃO

A técnica *Layer-by-Layer (LbL)* destaca-se por ser um método simples, versátil e de baixo custo para o recobrimento e funcionalização de superfícies de tamanho e geometria variadas, a partir da deposição de diversos tipos de materiais.^[1] Dentre esses materiais estão os biopolímeros, como a quitosana (CHI) e a carboximetilcelulose (CMC), cujas propriedades como biocompatibilidade e baixa toxicidade são fundamentais para aplicações na área clínica.^[2, 3] Atualmente, diversos estudos têm relatado o uso desses recobrimentos multicamadas para a liberação controlada de fármacos,^[4] sendo que alguns deles têm demonstrado a possibilidade de controlar a dose e a taxa de liberação de fármaco, variando-se o tipo de polímero utilizado e as características do recobrimento, o que demonstra a grande versatilidade do uso desses recobrimentos como estruturas *drug-delivery*.^[5]

METODOLOGIA

➤ Deposição dos recobrimentos de (CMC/CHI)



➤ Esterilização dos filmes em autoclave

- Amostras do recobrimento, contendo ou não fármaco/corantes incorporados, foram esterilizadas em uma autoclave vertical a temperatura de 121°C (1-1,5 bar), durante 1 hora.

➤ Incorporação e liberação de fármaco/corantes nos recobrimentos

- Para a incorporação do fármaco, os recobrimentos foram imersos em solução 50% v/v etanol/água de diclofenaco de sódio (10 mg/ml) por 2h e posteriormente lavados em água Milli-Q® (pH 7,4).
- Para incorporação dos corantes rosa de bengala e azul de metileno, realizou-se a imersão das amostras por 15 min em solução de HEPES (pH 7,0), 1 mM de corante, seguida de lavagens em água Milli-Q® (pH 7,0).
- Realizou-se a liberação do fármaco/corantes a partir da imersão dos recobrimentos em solução de PBS (pH 7,4), sendo a concentração dos compostos liberados monitorada por medidas de UV-Visível da solução.

RESULTADOS

➤ Efeitos do pH e força iônica na espessura e rugosidade dos recobrimentos

Tabela 1. Espessura de recobrimentos de (CMC/CHI) preparados em diferentes condições de pH e força iônica (concentração de NaCl).

pH	Espessura (nm)	
	5 Bicamadas	30 Bicamadas
4	32 ± 6	4782 ± 64
6	17 ± 5	1854 ± 249
4	200	66 ± 6
6	200	22 ± 5

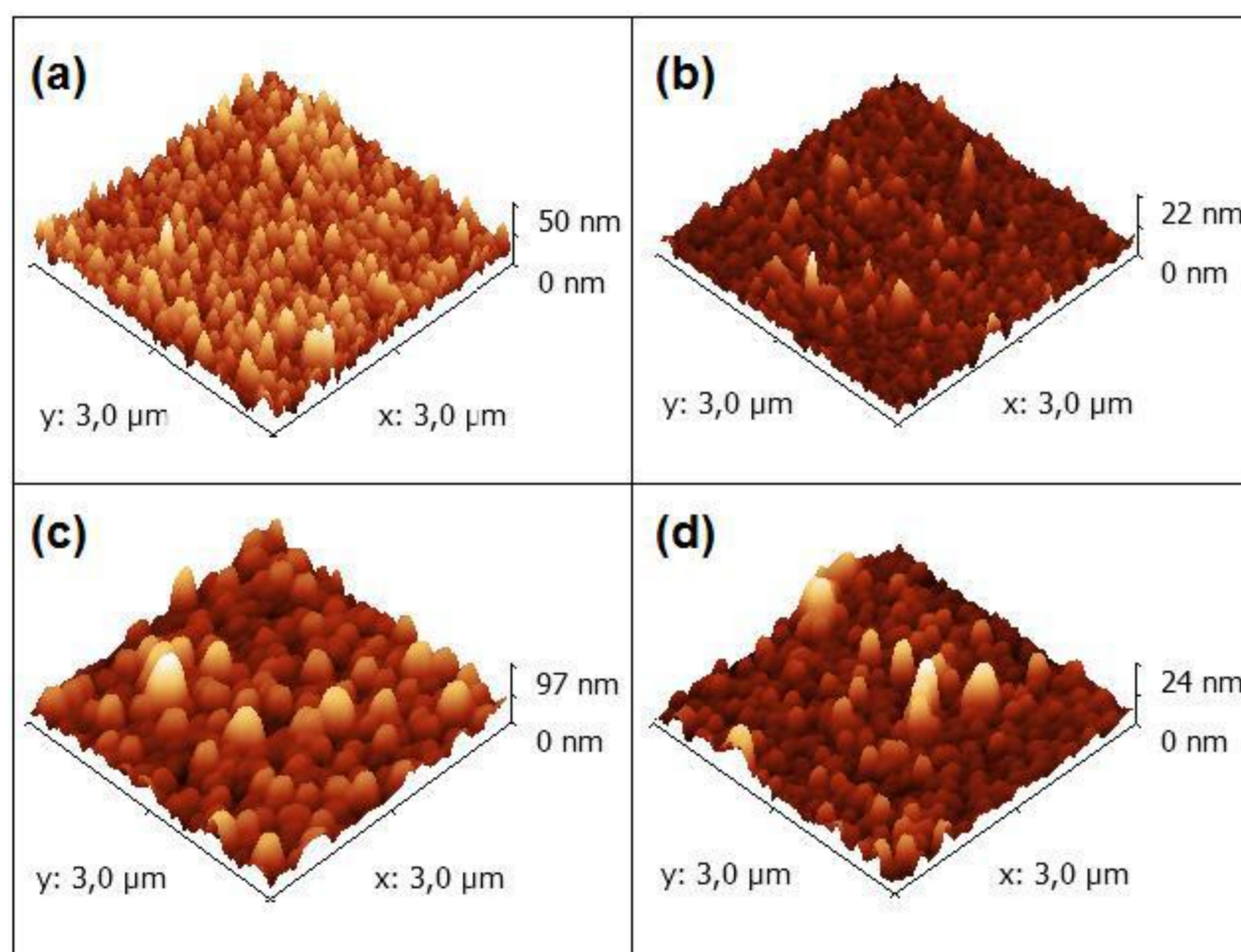


Figura 1. Microscopias de força atômica dos recobrimentos de (CMC/CHI)₅ preparados em (a) pH 4 e 0 mM NaCl, (b) pH 6 e 0 mM NaCl, (c) pH 4 e 200 mM NaCl e (d) pH 6 e 200 mM NaCl. Rugosidades rms: (a) 6,6 nm, (b) 1,5 nm, (c) 12,7 nm e (d) 3,0 nm.

➤ Cinética de liberação de corantes/fármaco incorporados aos recobrimentos de biopolímeros

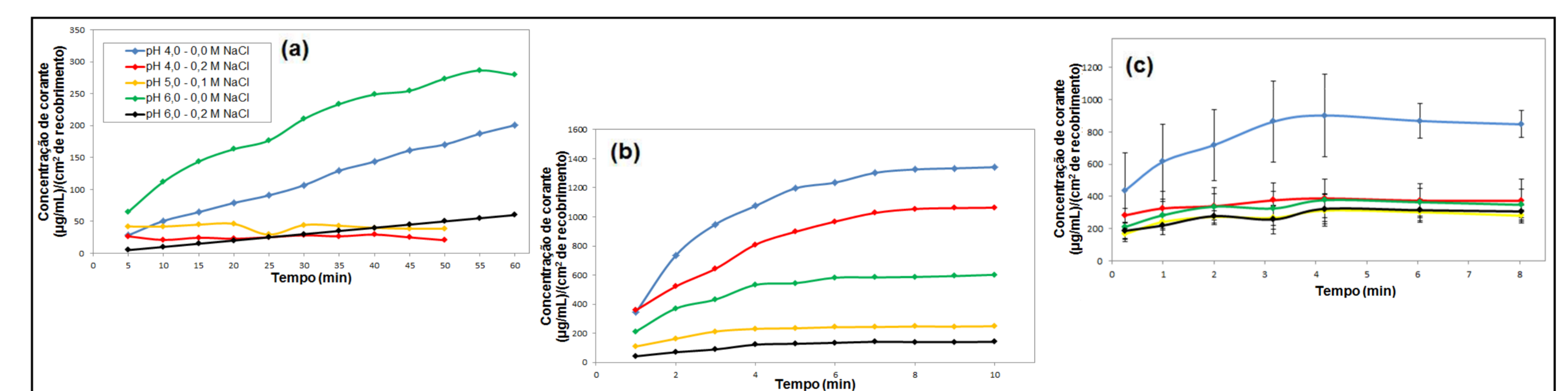


Figura 2. Cinéticas de liberação dos corantes (a) rosa de bengala ($\lambda = 550$ nm) e (b) azul de metileno ($\lambda = 665$ nm) e (c) do fármaco diclofenaco de sódio ($\lambda = 202$ nm), incorporados aos recobrimentos de (CMC/CHI)₃₀, preparados em diferentes condições de pH e força iônica. Experimentos de incorporação e liberação do fármaco foram realizados em duplicata.

Tabela 2. Efeitos do pH e força iônica (concentração de NaCl) na espessura dos recobrimentos.

Fatores	Efeitos na Espessura* (nm)	
	5 Bicamadas	30 Bicamadas
pH	-30	-1396
Conc. NaCl	21	-2657
pH x Conc. NaCl	-15	1695

➤ Efeitos do pH no grau de ionização dos polieletrólitos

Tabela 3. Percentual de grupos ionizados das cadeias de polieletrólitos nas diferentes condições de pH estudadas.

Polieletrólito	Grupos Funcionais	% de Grupos Ionizados		
		pH 4	pH 5	pH 6
CHI	NH ₂ /NH ₃ ⁺	99,7	96,9	76,0
CMC	COOH/COO ⁻	9,1	50,0	90,9

Tabela 4. Picos de absorvância dos recobrimentos de (CMC/CHI)₃₀ contendo azul de metileno ($\lambda = 665$ nm) ou rosa de bengala ($\lambda = 567$ nm) incorporados.

pH	Concentração de NaCl (mM)	Absorvância	
		Azul de metileno	Rosa de Bengala
4	0	1,04	2,51
6	0	0,65	0,96
4	200	0,52	0,02
6	200	0,37	0,52

➤ Influência da etapa de autoclavagem na cinética de liberação de corantes/fármaco incorporados aos recobrimentos

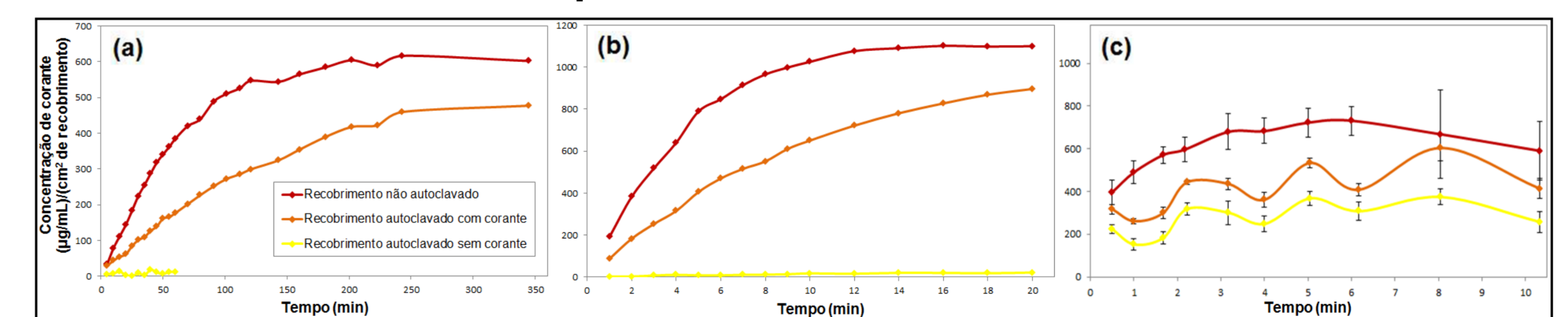


Figura 3. Cinéticas de liberação dos corantes (a) rosa de bengala ($\lambda = 550$ nm) e (b) azul de metileno ($\lambda = 665$ nm) e (c) do fármaco diclofenaco de sódio ($\lambda = 202$ nm) incorporados aos recobrimentos de (CMC/CHI)₃₀, submetidos ou não ao processo de esterilização em autoclave. Experimentos de incorporação e liberação do fármaco foram realizados em duplicata.

CONCLUSÕES

Os resultados indicam que é possível realizar o controle das propriedades do recobrimento (espessura e rugosidade), da taxa e, principalmente, da quantidade máxima de fármaco/corante liberada a partir do controle dos parâmetros de produção e do número de bicamadas dos recobrimentos. Análises dos efeitos da esterilização em autoclave indicam que este procedimento reduz a disponibilidade dos grupos amino e carboxila dos biopolímeros, diminuindo a capacidade de incorporação e liberação de fármaco/corantes na matriz polimérica e tornando suas taxas de liberação mais lentas.

AGRADECIMENTOS

➤ CNPq

➤ LAMULT – IFGW

➤ LDPB – FEQ

➤ LQUES - IQ

➤ FAPESP

REFERÊNCIAS

1. QUINN, J. F.; *et al. Chemical Society Reviews*, 36(5), pp. 707-718, 2007.
2. RAMSDEN, J.; *et al. Thin Solid Films*, 254(1-2), pp. 246-251, 1995.
3. PICART, C.; *et al. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(20), pp. 12531-12535, 2002.

4. PAVINATTO, F. J.; *et al. Biomacromolecules*, 11(8), pp. 1897-1908, 2010.
5. BERG, M. C.; *et al. Biomacromolecules*, 7(1), pp. 357-364, 2006.