OTIMIZAÇÃO DE WAFERS PARA A LIBERAÇÃO DE BIOATIVOS HIDROFÓBICOS NA CAVIDADE BUCAL

Palavras-Chave: WAFER BUCAL, DRUG DELIVERY, LIOFILIZAÇÃO

Autores(as):

ANA LAURA VIEIRA JULIO, FCF – UNICAMP

ELINA SAWA AKIOKA ISHIKAWA (Doutoranda), FCF – UNICAMP

MARIA TERESA IORIO DE MORAES (Aluna de Iniciação Científica), FCF – UNICAMP

Profª Drª LAURA DE OLIVEIRA NASCIMENTO (Orientadora), FCF – UNICAMP

INTRODUÇÃO:

O ingrediente natural curcumina (CUR) é uma opção promissora para terapias na cavidade bucal por suas propriedades anti-inflamatória, antimicrobiana, cicatrizante e antioxidante (ALMARAJ *et al.*, 2017). Entretanto, sua baixa solubilidade em fluidos prejudica sua aplicação. Assim, a veiculação de CUR em nanoemulsão água/óleo se torna vantajosa, pois melhora a solubilidade e biodisponibilidade do ativo (LE *et al.*, 2023). Ainda, é possível incorporar esta nanoemulsão em rede polimérica mucoadesiva, com intuito de sustentar a liberação de forma controlada.

Seguindo este raciocínio, os wafers bucais destacam-se entre as formas farmacêuticas mucoadesivas, pois sofrem menos efeito de *wash out* da saliva que os semissolidos, alta proteção física e são facilmente escalonáveis. Os wafers são fabricados por liofilização de géis poliméricos, resultando em produto sólido e poroso, com boa resistência mecânica (BOATENG et al., 2012).

Vale observar que há possibilidade de modulação na liberação do ativo da formulação, a depender do tipo de polímero de matriz e presença de camada oclusiva. Os chamados biopolímeros se destacam por serem não-tóxicos, biocompatíveis, biodegradáveis e ampla funcionalidade. Pode-se citar como exemplo a quitosana, oriunda da quitina do exoesqueleto de crustáceos, e os derivados semissintéticos de celulose (ALVEN E ADERIBIGBE, 2020).

Dessa forma, o presente projeto objetivou o desenvolvimento e caracterização físico-química de wafers biopoliméricos contendo emulsão de curcumina, visando a aplicação local para potencial tratamento de feridas bucais.

METODOLOGIA:

1. **Preparo dos géis com incorporação de nanoemulsão de curcumina:**

O preparo da matriz seguiu três etapas: preparo dos géis poliméricos, preparo da emulsão com curcumina (ABUSHAL *et al.*, 2022) e incorporação da emulsão aos géis. Os géis base na concentração de 2% m/m foram preparados com quitosana (CH) (baixo peso molecular, 50-190 kDa, grau de desacetilação > 75%) solubilizada em ácido acético glacial 1% v/v; hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) de alto (1200 kDa) e baixo peso molecular (400 kDa); e hidroxipropilcelulose (HPC, 1150 kDa) solubilizados em água ultra purificada acrescentadas de 2% m/m de glicerol.

Para a nanoemulsão, 1 mg de curcumina (C3 Complex) foi dissolvido em 20% m/m de Transcutol-HP e 10% m/m de Capryol-90, que compõem a fase oleosa, e 20% m/m de Tween-80 e água ultrapurificada da fase aquosa. Posteriormente, adicionou-se a nanoemulsão a 1,92 g de gel quitosana pura ou combinada há HPMC ou HPC na proporção 1:1, obtendo os géis pré-liofilização.

2. **Liofilização para obtenção dos wafers:**

2g dos géis foram depositados sobre camada oclusiva (backlayer) preparada com etilcelulose a 3% m/v e óleo de rícino a 1,5% v/v em álcool etílico PA, seca por 1h30 em estufa a 37ºC em béquer de 10 mL (diâmetro 2,2 cm). A liofilização dessas amostras foi realizada sob congelamento a -30°C por 14 h, secagem primária a -30°C por 16 h, secagem secundária a 0°C por 22 h e, por fim, 10°C por 8 h, sob vácuo de 100 mTorr e rampas de temperatura de 1ºC/ min (OHORI *et al.*, 2018).

3. **Caracterizações físico-químicas:**

A formulação final foi caracterizada quanto a morfologia, perfil de desintegração e liberação em saliva artificial e resistência mecânica à perfuração. A análise visual foi realizada a olho nu e em microscópio invertido no aumento de 10x. As imagens de microscopia foram tratadas com o *software ImageJ*. Também se registrou o peso e a altura das formulações secas, medida com balança analítica e paquímetro, respectivamente.

A análise do perfil de desintegração foi realizada em béquer de 50 mL contendo 5 mL de saliva artificial, (cloreto de sódio, fosfato monopotássico, cloreto de potássio, ureia e água), sob agitação de 60 rpm e 37ºC em orbital shaker (ALHAYALI *et al*., 2019). Para a avaliação da liberação de curcumina, coletou-se alíquotas de 1, 3, 6, 12, 24 e 30 horas para a leitura em espectrofotômetro UV no comprimento de onda de 425 nm. A porcentagem de liberação de CUR foi calculada com base na Curva de Calibração previamente preparada a partir da leitura da absorbância de 9 diluições de curcumina em etanol 50% v/v, lidas em espectrofotômetro UV a 425 nm.

A resistência/força foi analisada através da resistencia a perfuração com o texturõmetro TA.XTplusC (Stable Micro Systems) e aparato Film Support Rig (HDP/FSR) (MENEGUIN *et al.*, 2017). Por fim, a umidade residual foi realizada por perda por secagem em estufa a 37ºC após 48 h.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Visualmente, os wafers resultantes apresentaram cor amarela e textura de esponja, com massa média de 120 mg e altura que variou de 1,80 a 2,40 mm. Diante da análise microscópica (Figura 1), constatou-se que os wafers de CH isolada exibem paredes finas e poros de formato circular (aproximadamente 0,03 mm e 0,08 mm, respectivamente), em contraste com os wafers de derivados celulósicos de paredes espessas e poros alongados. Para a umidade residual em estufa obteve-se resultado de 4,7 a 6,6%.

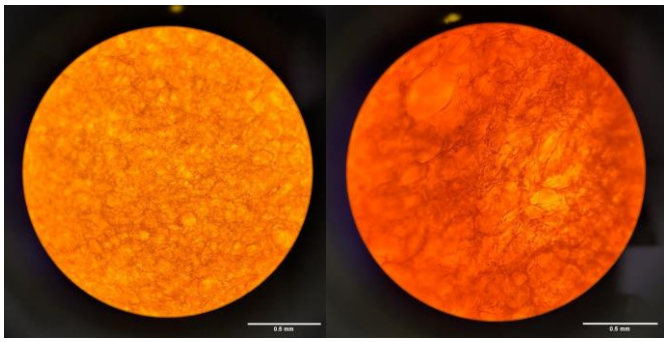
1  2

Figura 1. Microscopia ótica dos wafers de CH isolada (1) e CH:HPMC alto peso molecular (2).

A partir da avaliação do perfil de desintegração teve-se que o wafer de CH isolada resistiu pelo menos 72 h íntegro, ao passo que os wafers de CH:polímeros celulósicos desintegraram entre 6 e 24 h (Tabela 1). Quanto a liberação de curcumina da formulação (Figura 2), foi demonstrado que os wafers com mesclas de polímeros tiveram maior liberação do ativo (Tabela 1) possivelmente devido a erosão mais rápida da porção celulósica.

Tabela 1. Resultados do Perfil de Liberação de CUR.

Formulação*	Tempo de Desintegração (h)	% de Liberação de CUR em 30h
CH isolada	> 72	22,32
CH:HPC	6	65,02
CH:HPMC baixo PM	24	46,64
CH:HPMC alto PM	24	49,73

*CH: quitosana, HPC: hidroxipropilcelulose, HPMC: hidroxipropilmetil celulose, PM: peso molecular.

A análise de força e resistência demonstrou que wafers com a mescla de CH:HPC tiveram uma menor resistência, enquanto os de CH isolada foram os mais resistentes. Considerando as formulações testadas, obteve-se, a seguinte ordem de resistência à punção: HPC:CH (2,43 MPa) < HPMC baixo peso:CH (4,03 MPa) < HPMC alto peso:CH (7,71 mPa) < CH isolada (7,96 mPa).

CONCLUSÃO

O desenvolvimento de wafers de quitosana adicionados de polímeros celulósicos expressaram resultados promissores quanto às características físico-químicas, uma vez que houve a modulação dos perfis de desintegração e liberação. As opções de tempo de desintegração são interessantes pois aumentam a possibilidades de tempo de terapia com a forma farmacêutica. De modo geral, as formulações são adequadas a testes futuros de ação biológica esperada dos wafers, sendo os próximos passos o estudo in vitro de inibição antimicrobiana e anti-inflamatória.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ABUSHAL, Ahad S. *et al*. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Apremilast: in vitro evaluation and pharmacokinetics studies. **Molecules**, [S.L.], v. 27, n. 10, p. 3085, 11 maio 2022.

ALHAYALI, Amani *et al*. Silodosin oral films: development, physico-mechanical properties and in vitro dissolution studies in simulated saliva. **Journal Of Drug Delivery Science And Technology**, [S.L.], v. 53, p. 101122, out. 2019.

ALMARAJ, A. *et al*. Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives—A review. **J. Tradit. Complement. Med**. v. 7, 205–233, 2017.

ALVEN, Sibusiso; ADERIBIGBE, Blessing Atim. Chitosan and Cellulose-Based Hydrogels for Wound Management. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 21, n. 24, p. 9656, 18 dez. 2020.

BOATENG, J. S. *et al*. Comparison of the in vitro release characteristics of mucosal freeze-dried wafers and solvent-cast films containing an insoluble drug. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 38, n. 1, p. 47–54, 2012.

LE, Thi Thanh Ngoc *et al*. Development and Characterization of a Hydrogel Containing Curcumin-Loaded Nanoemulsion for Enhanced In Vitro Antibacteria and In Vivo Wound Healing. **Molecules**, [S.L.], v. 28, n. 17, p. 6433, 4 set. 2023.

MENEGUIN, Andréia B. *et al*. Resistant starch/pectin free-standing films reinforced with nanocellulose intended for colonic methotrexate release. **Carbohydrate Polymers**, [S.L.], v. 157, p. 1013-1023, fev. 2017.

OHORI, Ryo *et al*. Effect of temperature ramp rate during the primary drying process on the properties of amorphous-based lyophilized cake, Part 2: successful lyophilization by adopting a fast ramp rate during primary drying in protein formulations. **European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics**, [S.L.], v. 130, p. 83-95, set. 2018.