

PERFIL DE INTUMESCIMENTO E EFICIÊNCIA DE ENCAPSULAÇÃO DO ÁCIDO ÚSNICO EM MEMBRANAS DE GELATINA PARA O TRATAMENTO DE QUEIMADURAS

SANTOS, Anna Clara Ramos da Silva^{1C}; LIMA, Bruno dos Santos^{2D}; OLIVEIRA, Ana Maria Santos^{3C}; SANTOS, Victória Caroline Nunes^{4C}; SERAFINI, Mairim Russo^{5D}; ARAÚJO, Adriano Antunes de Souza^{6D}.

^{1C} Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, clararramos29@gmail.com.

^{2D} Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, brunolimafarm@gmail.com.

^{3C} Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, namaria.prin6@gmail.com.

^{4C} Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, victoriacaroline.farma@gmail.com.

^{5D} Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, maiserafini@hotmail.com.

^{6D} Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, adriasa2001@yahoo.com.br.

RESUMO

O ácido úsnico (AU) apresenta potencial para o tratamento de queimaduras. Com o propósito de melhorar suas características físico-químicas é necessário realizar a sua incorporação em lipossomas. O objetivo desse trabalho foi avaliar o intumescimento e a eficiência de encapsulação (EE) do AU em membranas de gelatina para o tratamento de queimaduras. O intumescimento foi avaliado pela técnica de imersão, utilizando tampão fosfato e soro fisiológico em intervalos de tempo de 0 – 24 horas. O teor e a EE do AU foi determinado por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). As membranas apresentaram intumescimento máximo em tampão fosfato de 623,25% (4 horas) e de 682,24 % em soro fisiológico (6 horas). O teor de AU obtido por CLAE foi de 172,07 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ e EE 93,75%. De acordo com os resultados, as membranas apresentam capacidade de intumescimento e o alto valor da EE indica que o método de obtenção é eficaz.

PALAVRAS-CHAVE: Ácido úsnico; queimaduras; caracterização

1. INTRODUÇÃO

As queimaduras são lesões na pele provocadas geralmente pelo calor, mas também podem ser causadas pelo frio, eletricidade, produtos químicos e radiações. O tratamento para as lesões dérmicas causadas por queimaduras abrange processos que objetivam combater as infecções, o alívio da dor, o tempo para o reparo cicatricial completo e a qualidade da cicatriz, a qual, pode gerar resultados físicos e psicológicos desagradáveis (RICCI et al., 2015).

Uma das alternativas de tratamento é o uso de biomateriais derivados de polímeros, os quais, surgem como uma ferramenta promissora para o tratamento de lesões causadas por queimaduras, pois apresentam diversas vantagens. Dentre os biomateriais, membranas sintéticas de gelatina, demonstram potencial para o tratamento de queimaduras, pois apresentam propriedades mecânicas adequadas, capacidade de promover e acelerar a granulação e epitelização da pele, além de permitir a liberação gradual de fármacos em tecidos alvos (NUNES et al., 2016).

Dessa forma, existe um crescente interesse em estudos, que avaliam a incorporação de compostos bioativos (fármacos sintéticos ou produtos naturais) em biomateriais, com ênfase para os derivados de polímeros, como a gelatina. Dentre esses compostos, destaca-se o ácido úsnico (AU), o qual, apresenta diversas atividades farmacológicas, tais como: anti-inflamatória (VIJAYAKUMAR et al., 2000), antibacteriana (MARTINELLI et al., 2014) e cicatrizante (NUNES et al., 2016).

Entretanto, o AU possui limitações quanto a sua solubilidade e estabilidade, que podem reduzir os seus efeitos farmacológicos. No entanto, é possível contornar a baixa solubilidade em água e melhorar as características físico-químicas de fármacos, através da sua encapsulação em sistemas nanoestruturados, como os lipossomas (NUNES et al., 2016). Diante do exposto, o objetivo desse trabalho foi preparar membranas de gelatina contendo ácido úsnico incorporado em lipossomas, avaliar o perfil de intumescimento e determinar a eficiência de encapsulação do AU nas membranas. Esses testes são de grande importância pois estão diretamente relacionados com a eficácia da formulação para o tratamento de queimaduras.

2. METODOLOGIA

2.1. Preparo das membranas

As membranas de gelatina contendo AU incorporado em lipossomas (Memb/AU/Lip) foram preparadas de acordo com o método descrito por NUNES e colaboradores (2016).

2.2. Ensaio de intumescimento

A capacidade de intumescimento das membranas foi avaliada pela técnica de imersão (HASANI-SADRABADI et al., 2011). As Memb/AU/Lip foram fracionadas em área de 25 cm² e divididas em dois grupos (A e B). O grupo A foram imersas em 100 mL de tampão fosfato (pH 7,4) e o B em 100 mL de soro fisiológico. As análises foram determinadas com os meios de imersão à temperatura de 37 ± 1 °C. Para determinar o grau de intumescimento, as amostras foram inicialmente pesadas e imersas em recipientes contendo os meios, em diferentes intervalos de tempo: 0; 0,25; 0,5; 0,75; 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 e 24 horas. Após cada tempo, as amostras foram removidas do meio, colocadas em papel filtro para retirar o excesso de líquido e pesadas novamente. As análises foram realizadas em triplicata (n=3) e a quantidade de líquido adsorvido pelas Memb/AU/Lip foi determinada pela equação 1.

$$Eq (1): I = \frac{(P_u - P_s)}{P_s} * 100$$

Em que, I é a capacidade de intumescimento, P_u (peso úmido) é o peso da amostra após o tempo de imersão no meio e P_s (peso seco) é o peso inicial da amostra.

2.3. Teor e eficiência de encapsulação do AU nas Memb/AU/Lip

O teor e a eficiência de encapsulação (EE) do AU foram determinados através da dissolução de segmentos de Memb/AU/Lip com área de 7 cm² em 10 mL de metanol, mantidos sob agitação magnética constante (250 rpm) por 12 horas, para permitir que todo AU encapsulado na membrana esteja em solução. Em seguida, a solução obtida foi filtrada em filtros de membrana (PTFE) de 0,45 µm e analisadas por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (Nunes et al., 2016). Os segmentos foram obtidos a partir de três Memb/AU/Lip diferentes (A, B e C) e as análises foram realizadas em triplicata (n= 3).

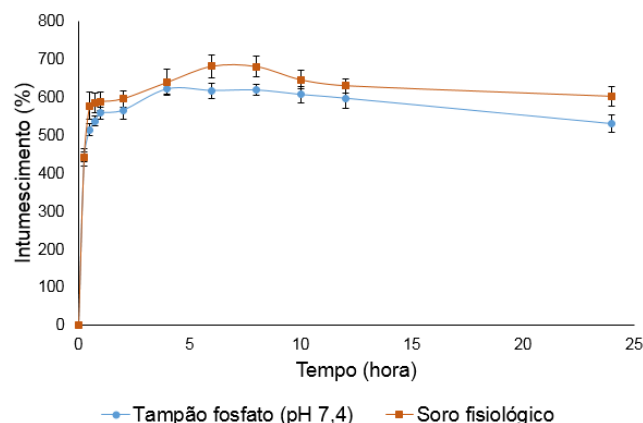
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Capacidade de intumescimento das Memb/AU/Lip

A capacidade de intumescimento das matrizes poliméricas é um parâmetro importante que pode influenciar o perfil de liberação de fármacos, pois este processo depende da permeabilidade da membrana no meio de dissolução e às alterações na estrutura da matriz polimérica proporcionadas pelo intumescimento influenciarão na difusão do princípio ativo através da membrana (SHAH; PARADKAR, 2007). Dessa forma, é de grande importância que a membrana tenha alto potencial de intumescimento e que não apresente rápida degradação no meio.

De acordo com a figura 1, as Memb/AU/Lip apresentaram um aumento na porcentagem de intumescimento a partir do tempo que foram imersas nos meios. As Memb/AU/Lip imersas em tampão fosfato apresentaram intumescimento máximo em 4 horas de imersão com 623,25 % de ganho de massa em relação ao peso inicial, enquanto que as Memb/AU/Lip imersas em soro fisiológico apresentaram intumescimento de 682,24 % em relação ao peso inicial em 6 horas de imersão.

Figura 1: Perfil de intumescimento das Memb/AU/Lip em tampão fosfato (pH 7,4) e soro fisiológico. Os resultados foram expressos de acordo com a média ± desvio padrão (n= 3) das análises.



3.2. Eficiência de encapsulação do AU nas Memb/AU/Lip

A EE é um parâmetro quantitativo utilizado para calcular a quantidade (medida em porcentagem) do princípio ativo encapsulado na formulação. A EE foi mensurada nas Memb/AU/Lip com área de 7 cm² e a quantidade inicial de AU utilizada no preparo foi de 183,54 µg·cm⁻². O teor de AU obtido com as análises por CLAE foi de 172,07 ± 0,27 µg·cm⁻² e dessa forma a EE foi de 93,75%. O valor da EE próximo à 100% indica que praticamente todo AU foi incorporado nos lipossomas/membranas, demonstrando que o método de obtenção das Memb/AU/Lip é adequado e eficiente.

Tabela 1: Teor (µg·cm⁻²) e EE (%) do AU nas Memb/AU/Lip.

	Teor (µg·cm ⁻²)	Teor (µg·cm ⁻²)	Média ± DP (Todas as amostras)	EE (%)
Membrana A	Membrana A	Média ± DP (n= 3)		
Segmento 1	172,32			
Segmento 2	171,65	172,04 ± 0,34		
Segmento 3	172,14			
Membrana B	Membrana B	(Média ± DP) (n= 3)		
Segmento 1	172,21			
Segmento 2	172,44	172,22 ± 0,21	172,07 ± 0,27	93,75%
Segmento 3	172,02			
Membrana C	Membrana C	(Média ± DP) (n= 3)		
Segmento 1	171,75			
Segmento 2	172,29	171,97 ± 0,28		
Segmento 3	171,87			

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com os resultados obtidos do presente estudo, podemos afirmar que as Memb/AU/Lip é um produto obtido a partir de biomateriais e com base nanotecnológica promissor para o tratamento de lesões causadas por queimaduras. As Memb/AU/Lip apresentaram capacidade de intumescimento em tampão fosfato e em soro fisiológico e EE do AU de 93,75%. Apesar disso, é necessário a realização de outros experimentos, tais como, estudo de liberação *in vitro* e permeação nas camadas da pele para comprovar se o AU na forma lipossomal apresenta liberação controlada e é capaz de penetrar e permear na pele, sendo assim, eficaz para a cicatrização.

5. REFERÊNCIAS

- RICCI, F. P. F. M. et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com queimadura em membros superiores atendidos em uma Unidade de Queimados terciária. *Rev Bras Queimaduras*, v. 14, n. 1, p. 10-13, 2015.
- NUNES; P.S. et al. Gelatin-based membrane containing usnic acid-loaded liposome improves dermal burn healing in a porcine model. *Int J Pharm*, v. 513, n. 1, p. 473-482, 2016.
- MARTINELLI, A. et al. Release behavior and antibiofilm activity of usnic acid-loaded carboxylated poly(L-lactide) microparticles. *Eur J Pharm Biopharm*, v. 88, n. 2, p. 415-423, 2014.
- VIJAYAKUMAR, C. S. et al. Antiinflammatory activity of (b)-usnic acid. *Fitoterapia*, v. 71, n. 5, p. 564-566, 2000.
- HASANI-SADRABADI, M. M. et al. Preparation and characterization of nanocomposite polyelectrolyte membranes based on Nafion® onomer and nanocrystalline hydroxyapatite. *Polymer*, v. 52, p. 1286-1296, 2011.