

DESENVOLVIMENTO DE FILME BIOADESIVO À BASE DE QUITOSANA

Modalidade: Artigo Completo

Isabela Bilo

Luis H. de Souza Teixeira

Olair Coradi Junior

Isabelabilo10@gmail.com

RESUMO: A quitosana é um biopolímero de interesse farmacêutico devido às suas propriedades filmógenas e bioadesivas, apresentando potencial para aplicação em sistemas tópicos. O presente trabalho teve como objetivo desenvolver, em escala laboratorial, um filme bioadesivo à base de quitosana, avaliando a influência da composição e das condições de processamento sobre suas características físicas. A formulação foi desenvolvida utilizando quitosana como polímero principal, álcool polivinílico (PVA) como polímero complementar e propilenoglicol, empregando solução de ácido acético para favorecer a solubilização da quitosana. Foram avaliados parâmetros como viscosidade, torque, pH, temperatura, velocidade de agitação e tempo de processamento. Durante o desenvolvimento, foram observadas dificuldades relacionadas à solubilização da quitosana e à resistência mecânica do filme, sendo realizados ajustes na composição. A incorporação de PVA contribuiu para melhorar a resistência do filme, enquanto o ajuste da quantidade de solução ácida favoreceu a homogeneização da preparação. A solução de quitosana apresentou viscosidade de 2.198 cP a 5 rpm, enquanto a solução de PVA apresentou 16.990 cP a 20 rpm. A secagem a 50 °C durante 48 horas permitiu a formação do filme, embora tenham sido observados pequenos aglomerados e espuma residual. Os resultados demonstraram a importância da associação entre composição e condições de processamento para a obtenção de uma matriz filmógena com características físicas adequadas.

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos para aplicação tópica e transdérmica tem despertado crescente interesse na área farmacêutica, especialmente pela possibilidade de promover a ação do princípio ativo diretamente no local de aplicação, prolongar o tempo de contato com a pele e reduzir a necessidade de administrações frequentes. Nesse contexto, os sistemas poliméricos bioadesivos apresentam-se como alternativas promissoras, uma vez que podem proporcionar maior permanência da formulação sobre a superfície cutânea e atuar como matrizes para a liberação controlada de substâncias farmacologicamente ativas (BERNKOPF-SCHNÜRCH; DÜNNHAUPT, 2012). Entre os polímeros naturais empregados no desenvolvimento de sistemas de liberação, destaca-se a quitosana, um biopolímero obtido principalmente pela desacetilação da quitina. Sua estrutura apresenta grupos amino que conferem caráter catiônico ao polímero em determinadas condições de pH, estando diretamente relacionados a propriedades como bioadesão, formação de filmes, capacidade de gelificação, aumento da permeação e potencial para liberação controlada de fármacos (ARANAZ et al., 2021; BERNKOPF-SCHNÜRCH; DÜNNHAUPT, 2012).

Essas características tornam a quitosana particularmente interessante para a obtenção de matrizes destinadas à aplicação tópica e transdérmica. Dessa forma, este trabalho teve como objetivo desenvolver e avaliar, em escala laboratorial, um filme adesivo à base de quitosana, investigando a influência dos componentes da formulação e das etapas de processamento sobre a obtenção de uma matriz homogênea, com características adequadas de formação de filme, resistência e potencial aplicação tópica.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A quitosana é um biopolímero obtido principalmente a partir da desacetilação da quitina, um polissacarídeo encontrado em diferentes fontes naturais, incluindo o exoesqueleto de crustáceos. Sua estrutura é constituída predominantemente por unidades de D-glicosamina e N-acetil-D-glicosamina unidas por ligações β -(1 $\rightarrow$ 4). Por apresentar variações no grau de desacetilação, massa molar e distribuição das unidades monoméricas, a quitosana apresenta propriedades físico-químicas que podem variar de acordo com sua origem e características estruturais. Essas propriedades influenciam seu comportamento em diferentes aplicações farmacêuticas e biomédicas, especialmente em sistemas que utilizam o polímero como matriz ou agente de formação de filmes (ARANAZ et al., 2021).

Uma das características mais importantes da quitosana para aplicações farmacêuticas é a presença de grupos amino em sua estrutura. Em meio ácido, esses grupos podem ser protonados, conferindo ao polímero caráter catiônico. A protonação influencia diretamente a interação do polímero com o meio e está relacionada à sua solubilização em condições ácidas. Dessa forma, o pH constitui uma variável importante para formulações contendo quitosana, uma vez que alterações nessa condição podem modificar sua solubilidade, viscosidade e comportamento durante o processamento. Em condições próximas à neutralidade, a quitosana apresenta baixa solubilidade, enquanto a acidificação do meio favorece a protonação dos grupos amino e sua dispersão ou solubilização (ARANAZ et al., 2021).

A capacidade de formação de filmes constitui outra propriedade relevante da quitosana. Durante a remoção do solvente, as cadeias poliméricas se aproximam e podem estabelecer interações intermoleculares, formando uma matriz contínua. As características dessa matriz dependem de fatores relacionados ao próprio polímero e às condições empregadas durante o processamento, como concentração, massa molar, grau de desacetilação, pH, temperatura e condições de secagem. Essas variáveis podem influenciar propriedades como espessura, flexibilidade, resistência mecânica, homogeneidade e integridade do filme, sendo importantes para o desenvolvimento de sistemas destinados à liberação de substâncias ativas (ARANAZ et al., 2021).

A quitosana também apresenta propriedades bioadesivas, relacionadas principalmente à presença de grupos amino protonáveis. A interação entre as cadeias poliméricas e componentes presentes na superfície biológica pode favorecer a permanência do material no local de aplicação.

Essa característica pode aumentar o tempo de contato entre o sistema e a superfície biológica e, consequentemente, favorecer sua utilização em diferentes sistemas de administração de fármacos. A capacidade bioadesiva da quitosana está relacionada às interações eletrostáticas, ligações de hidrogênio e outras interações entre o polímero e componentes da superfície biológica, sendo uma propriedade de interesse para o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos (WAYS; LAU; KHUTORYANSKIY, 2018).

O álcool polivinílico (PVA) é um polímero sintético hidrossolúvel que apresenta propriedades filmógenas e capacidade de contribuir para a formação e resistência estrutural de matrizes poliméricas. A associação do PVA com a quitosana pode resultar em sistemas com propriedades diferentes daquelas apresentadas pelos polímeros isoladamente, permitindo modificar características mecânicas e físicas do filme. A utilização de polímeros associados pode ser particularmente interessante quando se busca melhorar a integridade da matriz e sua resistência durante a manipulação, além de possibilitar alterações na flexibilidade e nas características de formação do filme.

O propilenoglicol é empregado em formulações farmacêuticas como solvente, co-solvente e plastificante, podendo atuar sobre diferentes propriedades físicas das preparações. Em sistemas filmógenos, sua presença pode influenciar características como flexibilidade, retenção de umidade, resistência e comportamento da matriz durante a secagem. A concentração utilizada deve ser considerada em conjunto com os demais componentes da formulação, uma vez que alterações na quantidade de plastificante podem modificar propriedades físicas do filme. Dessa forma, a utilização do propilenoglicol constitui uma variável relevante para o desenvolvimento de matrizes poliméricas destinadas à aplicação tópica.

Além dos componentes da formulação, as condições de processamento também apresentam influência sobre as características finais do filme. Variáveis como tempo de hidratação, velocidade de agitação, temperatura, pH e condições de secagem podem interferir na homogeneidade da solução, na formação da matriz e nas propriedades físicas do produto obtido. A compreensão da influência dessas variáveis é importante para estabelecer condições de processamento capazes de favorecer a obtenção de filmes homogêneos, resistentes e com características adequadas à aplicação proposta.

3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

O desenvolvimento do filme bioadesivo foi realizado em escala laboratorial, utilizando quitosana como polímero principal e álcool polivinílico (PVA) como polímero complementar. A composição selecionada após os teste preliminares foi constituída por:

Componente	Concentração/Quantidade
Quitosana	1,5%
Solução de ácido acético a 1%	60%
Propilenoglicol	5%

Componente	Concentração/Quantidade
Álcool polivinílico (PVA)	1%
Água destilada	q.s.p. volume final

Fonte: Realizado pelo autores.

A seleção dos componentes foi realizada considerando suas propriedades de solubilização, formação de filme e características físicas da matriz, conforme propriedades descritas para sistemas poliméricos à base de quitosana e PVA (ARANAZ et al., 2021).

Inicialmente, a quitosana foi adicionada à solução de ácido acético a 1%, permanecendo sob agitação para promover sua hidratação e solubilização por 24 horas. A utilização de meio ácido está relacionada à protonação dos grupos amino da quitosana, favorecendo sua solubilização. Procedimentos semelhantes são descritos na literatura para a preparação de soluções filmógenas de quitosana, utilizando ácido acético como meio de solubilização (ARANAZ et al., 2021).

Após essa etapa, o propilenoglicol foi incorporado gradualmente sob agitação, buscando obter uma dispersão homogênea. O emprego de componentes plastificantes em matrizes poliméricas pode modificar propriedades físicas do filme, como flexibilidade e comportamento durante a secagem.

Paralelamente, foi preparada a solução de PVA mediante sua adição à água destilada, sob aquecimento de aproximadamente 90 °C e agitação até completa dissolução do polímero. O emprego de aquecimento para a preparação de soluções de PVA é descrito em estudos envolvendo filmes poliméricos, nos quais o polímero é dissolvido em água sob temperaturas elevadas antes de sua incorporação à matriz (SHANKAR et al., 2012;). Após a formação da solução polimérica, esta foi incorporada à preparação contendo quitosana, mantendo-se a agitação até obtenção de uma mistura homogênea. A associação entre quitosana e PVA é empregada na produção de matrizes poliméricas, permitindo combinar propriedades dos dois polímeros na formação do filme.

Após a homogeneização, a preparação permaneceu em repouso para redução da espuma formada durante a agitação. Em seguida, aproximadamente 20 a 25 mL da formulação foram distribuídos individualmente sobre placas, formando uma camada uniforme.

As placas foram encaminhadas para estufa a 50 °C durante 48 horas, ou até completa secagem. Após esse período, os filmes foram retirados das placas e acondicionados.



Foto:Adesivo após a secagem

Durante o desenvolvimento da formulação, foram avaliados parâmetros capazes de influenciar o comportamento da preparação e a formação do filme, destacando-se viscosidade, torque, pH, temperatura, velocidade de agitação e tempo de processamento. A viscosidade, expressa em centipoise (cP), representa a resistência da preparação ao escoamento. O torque corresponde à resistência oferecida pela amostra ao movimento do spindle durante a análise, sendo utilizado pelo equipamento para determinação da viscosidade. Os resultados obtidos para as soluções de quitosana e PVA estão apresentados na Tabela.

<i>Solução</i>	<i>Viscosidade(cP)</i>	<i>Velocidade de rotação (rpm)</i>	<i>Toque (%)</i>
<i>Quitosona</i>	2.198	5	55,0
<i>PVA</i>	16.990	20	72,5

Fonte: Realizada pelos autores.

Nas condições avaliadas, observou-se comportamento reológico distinto entre as duas soluções. Entretanto, os valores de viscosidade devem ser interpretados considerando as diferentes velocidades de rotação utilizadas nas análises. Esses parâmetros são relevantes para o desenvolvimento do filme, uma vez que a viscosidade influencia a homogeneização da formulação, o espalhamento sobre a superfície de secagem e a uniformidade da matriz formada. Dessa forma, o controle das condições de processamento é fundamental para garantir maior reprodutibilidade e características físicas adequadas ao produto final.

4 ANÁLISE DOS RESULTADOS

O desenvolvimento da formulação foi conduzido de maneira experimental, com modificações sucessivas na composição e nas condições de processamento a partir das características observadas nos diferentes protótipos. As principais limitações identificadas durante essa etapa estiveram relacionadas à solubilização da quitosana, à resistência mecânica do filme, à homogeneidade da matriz. A partir dessas observações, foram realizados ajustes na composição até a seleção de uma formulação com características físicas consideradas mais adequadas.

A dificuldade inicial de solubilização da quitosana foi observada pela formação de grumos e pelo aspecto heterogêneo da preparação. Para contornar essa limitação, foi ajustada a quantidade de solução de ácido acético utilizada no preparo. A alteração favoreceu a hidratação e a dispersão da quitosana, resultando em uma preparação visualmente mais homogênea. Esse comportamento está relacionado à influência do meio ácido sobre a quitosana, uma vez que a protonação de seus grupos amino favorece sua solubilização (ARANAZ et al., 2021). Dessa forma, a quantidade de solução ácida mostrou-se um fator relevante para a obtenção de uma solução polimérica adequada à etapa posterior de formação do filme.

Outro problema identificado nos primeiros protótipos foi a baixa resistência mecânica do filme obtido somente com quitosana, que apresentou facilidade de rompimento durante a manipulação. Diante dessa característica, foi incorporado o álcool polivinílico (PVA) na concentração de 1%, buscando modificar as propriedades mecânicas da matriz. A associação entre polímeros filmógenos pode contribuir para a alteração das características físicas e mecânicas dos filmes, enquanto o PVA apresenta capacidade de formação de películas e utilização em diferentes sistemas poliméricos (MORAES et al., 2021; SILVA et al., 2020). Após a incorporação do PVA, observou-se melhora na resistência do filme durante a manipulação, indicando que a combinação entre os polímeros contribuiu para a obtenção de uma matriz estruturalmente mais adequada.

Durante o desenvolvimento também foi avaliada a utilização de glicerina. Entretanto, a presença desse componente proporcionou maior consistência e aspecto pegajoso ao filme, características consideradas inadequadas para a formulação desenvolvida. Dessa forma, a glicerina foi retirada após a incorporação do PVA. O propilenoglicol foi mantido na concentração de 5%, por apresentar comportamento mais adequado durante o processamento e contribuir para as características físicas observadas no filme. Essas alterações demonstram que a seleção dos componentes não foi baseada apenas em suas funções individuais, mas também na resposta observada após sua incorporação ao sistema polimérico.

A formulação final selecionada foi composta por quitosana (1,5%), solução de ácido acético a 1% correspondente a 60% da formulação, propilenoglicol (5%), PVA (1%) e água destilada em quantidade suficiente para completar o volume. A composição obtida representa o resultado dos ajustes realizados durante o desenvolvimento, buscando conciliar a solubilização da quitosana, a formação da matriz polimérica, a resistência do filme e a incorporação dos demais componentes da formulação.

O comportamento reológico das soluções poliméricas também foi avaliado como ferramenta de acompanhamento do processo. A solução de quitosana apresentou viscosidade de 2.198 cP a 5 rpm e torque de 55%, enquanto a solução de PVA apresentou viscosidade de 16.990 cP a 20 rpm e torque de 72,5%. Os resultados demonstraram comportamentos distintos entre as soluções poliméricas. Entretanto, a comparação direta dos valores de viscosidade deve considerar que as análises foram realizadas em diferentes velocidades de rotação. Dessa forma, os dados foram utilizados principalmente para caracterizar o comportamento das soluções nas condições experimentais empregadas e auxiliar na avaliação do processamento.

O pH também foi considerado um parâmetro relevante durante o desenvolvimento da formulação, sendo estabelecida uma faixa de controle entre 5,0 e 6,0. Para sistemas contendo quitosana, esse parâmetro apresenta importância devido à influência do pH sobre a protonação dos grupos amino e, conseqüentemente, sobre a solubilidade e o comportamento da solução polimérica. A manutenção da faixa estabelecida contribuiu para o controle das condições de processamento e para a obtenção de uma preparação com maior homogeneidade.

A etapa de secagem foi realizada em estufa a aproximadamente 50 °C durante 48 horas, ou até a obtenção de um filme seco. Após esse período, foi possível remover o filme da placa, demonstrando que as condições utilizadas foram suficientes para promover a formação da matriz. A secagem apresenta papel importante na formação de filmes poliméricos, pois a remoção do solvente permite a aproximação das cadeias poliméricas e a consolidação da estrutura sólida. Dessa forma, temperatura e tempo de secagem constituem parâmetros relevantes para as características finais do material.

Apesar da obtenção do filme, foram observados pequenos aglomerados de quitosana e presença residual de espuma. Esses resultados indicam que o processo de homogeneização ainda pode ser aprimorado, uma vez que essas características podem interferir na uniformidade e no acabamento do filme. Como possibilidade de otimização, poderia ser avaliada uma etapa de filtração após a homogeneização, visando à remoção de partículas ou aglomerados não completamente dispersos. Da mesma forma, poderiam ser investigadas condições de agitação que reduzam a incorporação de ar. Entretanto, essas estratégias devem ser avaliadas experimentalmente antes de serem incorporadas definitivamente ao processo.

De maneira geral, os resultados demonstraram que a obtenção do filme não depende exclusivamente da utilização da quitosana, mas da associação entre a composição da formulação e as condições empregadas durante o processamento. O ajuste da quantidade de solução ácida favoreceu a solubilização e a homogeneização da quitosana, enquanto a incorporação do PVA contribuiu para melhorar a resistência do filme. A retirada da glicerina e a manutenção do propilenoglicol foram definidas a partir das características observadas nos protótipos, evidenciando que as modificações foram realizadas com base no comportamento experimental da formulação.

Assim, a principal contribuição do desenvolvimento realizado está na definição de uma composição e de uma sequência de processamento capazes de superar parte das limitações observadas nos protótipos iniciais. A combinação entre quitosana e PVA, associada ao controle do pH, da viscosidade, da agitação e da secagem, permitiu obter uma matriz filmógena com características físicas mais adequadas à proposta do trabalho. Entretanto, a presença residual de espuma e pequenos aglomerados demonstra que o processo ainda apresenta possibilidades de aprimoramento, principalmente quanto à homogeneização da preparação e à redução da incorporação de ar.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento do filme adesivo à base de quitosana proporcionou uma experiência prática relevante, permitindo relacionar os conhecimentos teóricos às etapas de desenvolvimento de uma formulação. Ao longo do processo, foram encontrados diferentes desafios relacionados à solubilização, homogeneização, resistência do filme e incorporação dos componentes, exigindo adaptações e avaliação contínua da formulação. Dessa forma, o experimento contribuiu não somente para o desenvolvimento do produto, mas também para a compreensão da importância da investigação, da tomada de decisões e da resolução de problemas durante o desenvolvimento farmacêutico.

REFERÊNCIAS

ARANAZ, I. et al. Chitosan: an overview of its properties and applications. *Polymers*, v. 13, n. 19, p. 3256, 2021. DOI: 10.3390/polym13193256.

BARRADAS, T. N. et al. Chitosan-based films containing nanoemulsions of methyl salicylate: formulation development, physical-chemical and in vitro drug release characterization. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 164, p. 2558-2568, 2020. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.08.117.

BERNKOPF-SCHNÜRCH, A.; DÜNNHAUPT, S. Chitosan-based drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 81, n. 3, p. 463-469, 2012. DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.04.007.

DE MOURA, C. M. et al. Quitina e quitosana produzidas a partir de resíduos de camarão e siri: avaliação do processo em escala piloto. *Vetor – Revista de Ciências Exatas e Engenharias*, v. 16, n. 1, p. 37-45, 2006.

LARANJEIRA, M.; FÁVERE, V. T. Quitosana: biopolímero funcional com potencial industrial biomédico. *Química Nova*, v. 32, p. 672-678, 2009.

MORAES, J. P. et al. Uso de hidrogel de álcool polivinílico: revisão bibliográfica. *Unoesc & Ciência*, Joaçaba, 2021.

SILVA, M. A. et al. Filmes de álcool polivinílico com diferentes graus de hidrólise e polimerização. *Semina: Ciências Exatas e Tecnológicas*, Londrina, 2020.

SOUZA, G. L. *Obtenção e caracterização de pseudogéis de quitosana contendo nanoelementos*. 2011. 70 f. Dissertação (Mestrado em Ciência dos Materiais) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

ZHAO, D. et al. Biomedical applications of chitosan and its derivative nanoparticles. *Polymers*, v. 10, n. 4, p. 462, 2018. DOI: 10.3390/polym10040462.