

AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DE FILMES DE PULLULAN PARA APLICAÇÃO SUBLINGUAL DE NANOCÁPSULAS CONTENDO NIFEDIPINO

Giovana Aime Medeiros, discente de graduação, Universidade Federal de Santa Maria, Campus Santa Maria

Bárbara Felin Osmari, discente de pós-graduação, Universidade Federal de Santa Maria, Campus Santa Maria

Lucas Saldanha da Rosa, discente de pós-graduação, Universidade Federal de Santa Maria

Gabriel Kalil Rocha pereira, docente, Universidade Federal de Santa Maria

Letícia Cruz, docente, Universidade Federal de Santa Maria

e-mail primeiro autor- giovanaaimemedeiros@hotmail.com

O nifedipino (NIFE) é um fármaco bloqueador dos canais de cálcio utilizado no tratamento de doenças cardiovasculares. Entretanto, o NIFE possui biodisponibilidade oral comprometida e curto tempo de meia-vida biológica. Uma estratégia para aumentar a biodisponibilidade de fármacos é a administração através da via sublingual. Porém, o uso do NIFE em formulações de liberação imediata por essa via pode causar efeitos adversos graves. Nesse contexto, a incorporação do NIFE em nanocápsulas poliméricas (NCs) é uma alternativa promissora objetivando proporcionar liberação controlada. Tais estruturas são constituídas por um núcleo oleoso envolto por uma parede polimérica, as quais encontram-se na forma de suspensão aquosa dificultando a administração através da via sublingual. Diante disso, uma alternativa é a associação das NCs em filmes poliméricos para promover melhor adaptação e permanência da forma farmacêutica na mucosa. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi desenvolver filmes poliméricos para aplicação sublingual do NIFE nanoencapsulado, além de avaliar as propriedades mecânicas, o índice de intumescimento e a força mucoadesiva. As suspensões de NCs foram preparadas através do método de deposição interfacial do polímero pré-formado, empregando Eudragit® RS100 e triglicerídeos de cadeia média (TCM). Para obtenção dos filmes poliméricos foi feita a dispersão das NCs em pullulan (6%). Após, os plastificantes sorbitol (6,5%) e polietilenoglicol 400 (1,5%) foram adicionados sob as mesmas condições. Na sequência, as dispersões foram vertidas em placas de *Petri* e levadas a estufa para evaporação do solvente. Para fins comparativos, foram preparados filmes poliméricos sem adição de NIFE (FNC) e filmes sem NCs (veículo). Os filmes foram caracterizados quanto ao tamanho médio de partícula e índice de polidispersão por espectroscopia de correlação de fótons. A homogeneidade do teor de NIFE foi avaliada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). As propriedades mecânicas em termos de resistência à tração e deformação foram determinadas em máquina de ensaio universal (Emic®, Brasil), de acordo com as normas ASTM-D882-02 (ASTM, 2002). O ângulo de contato foi avaliado através da técnica da queda de gota sésil, com o auxílio de um Goniômetro. Com relação ao índice de intumescimento, os filmes foram cortados em fragmentos e colocados em placas de *Petri* contendo tampão fosfato pH 6,8. A morfologia dos filmes poliméricos

foi avaliada por microscopia eletrônica de varredura (MEV). As propriedades mucoadesivas dos filmes foram determinadas em um equilíbrio físico de dois braços, empregando mucosa sublingual suína como membrana biológica. Como resultados, os filmes apresentaram tamanho médio de partícula na faixa nanométrica (369 ± 37 nm e 346 ± 31 nm para FNCNIFE e FNC, respectivamente), índice de polidispersão ($0,5 \pm 0,0$ para FNCNIFE e $0,5 \pm 0,1$ para FNC) e homogeneidade de teor de NIFE ($95,5 \pm 6,7\%$). Com relação às propriedades mecânicas, ambas formulações apresentaram valores elevados ($p > 0,05$) de deformação, demonstrando maleabilidade devido a plasticidade dos filmes desenvolvidos. Os baixos valores ($p > 0,05$) de tensão máxima corroboraram o módulo de Young, indicando elevada flexibilidade das formulações. Os valores de ângulo de contato foram inferiores à 90° , sugerindo que os filmes poliméricos apresentam superfície com características hidrofílicas. O índice de intumescimento revelou uma maior ($p < 0,05$) capacidade de hidratação e absorção de água do filme veículo quando comparado aos filmes contendo as NCs devido a presença do polímero insolúvel em água Eudragit® RS100, que reduz a capacidade de ligações de hidrogênio. A microscopia eletrônica de varredura (MEV) demonstrou superfície relativamente lisa e homogênea entre as formulações, o que sugere a miscibilidade das NCs no pullulan. Nas análises transversais, foi possível visualizar uma estrutura característica de “favo de mel” no veículo. Já nas formulações contendo as NCs, a morfologia da estrutura porosa foi visualmente preenchida com os sistemas nanoestruturados. A presença das NCs nos filmes aumentou ($p < 0,01$) o poder mucoadesivo devido a interação eletrostática do polímero catiônico Eudragit® RS100 com a mucosa sublingual carregada negativamente. Assim, nesse estudo foi possível desenvolver filmes poliméricos contendo NCs de NIFE com propriedades mecânicas adequadas e características promissoras para aplicação sublingual, tendo em vista seu caráter hidrofílico com rápida e fácil desintegração. Além disso, as NCs conferiram maior mucoadesão ao filme, podendo prolongar a retenção do fármaco na mucosa. Frente ao exposto, os filmes poliméricos mostraram-se promissores a fim de administrar o NIFE nanoencapsulado através da via sublingual.

Agradecimentos: CAPES; PIBIC, CNPq.

Palavras-chave: Administração sublingual; Dihidropiridinas; Filmes poliméricos; Nanopartículas.