

Avaliação *in vitro* da mucoadesão de partículas sólidas lipídicas revestidas com quitosana

Isabela F. Oliveira\*, Renata S. Rabelo, Miriam D. Hubinger.

## Resumo

Compostos como a vitamina D3 (VD) têm reduzida biodisponibilidade devido a sua instabilidade química e a baixa solubilidade em meios aquosos. A encapsulação pode ser uma alternativa interessante para essas substâncias, tanto como uma barreira protetora, quanto como uma forma de garantir uma maior interação com a mucosa intestinal, onde essas substâncias são geralmente absorvidas. Nesse trabalho, a mucoadesão de carreadores lipídicos nanoestruturados (NLCs, Nanostructured Lipid Carriers) contendo VD, recobertos e não recobertos com quitosana (QUI), foi avaliada a fim de se determinar a contribuição do recobrimento para a melhoria das propriedades mucoadesivas das partículas.

**Palavras-chave:** carreadores lipídicos nanoestruturados, mucoadesão, análises reológicas, sinergismo.

## Introdução

Nos últimos anos, os polímeros mucoadesivos receberam considerável atenção como excipientes para a produção de sistema de liberação devido à sua capacidade de prolongar o tempo de permanência gastrointestinal dos compostos ativos veiculados e ainda aumentar a biodisponibilidade dessas substâncias. Os métodos *in vitro* geralmente utilizados para estudar a mucoadesão desses sistemas são baseados na medição da resistência à tração e ao cisalhamento, na quantificação do muco e/ou mucina absorvido pelo sistema em condições estáticas, ou mesmo na avaliação do escoamento de fluidos mucoadesivos sobre mucosas intestinais naturais ou artificiais.

A avaliação do sinergismo reológico por meio de ensaios oscilatórios também se destaca como uma alternativa para determinação da mucoadesão. A reologia oscilatória permite monitorar as mudanças viscoelásticas do sistema formado pela mistura da mucina (proteína viscoelástica que é o principal componente do muco) com a partícula analisada e, a determinação do sinergismo nesse sistema pode ser calculada a partir do módulo elástico ( $G'$ ) da mistura e de seus componentes individuais. Nesse trabalho foram analisadas as propriedades mucoadesivas de NLCs carregados com VD, com e sem o recobrimento com QUI, por meio da análise de reologia oscilatória. O objetivo foi determinar a contribuição do recobrimento nas propriedades mucoadesivas das partículas.

## Resultados e Discussão

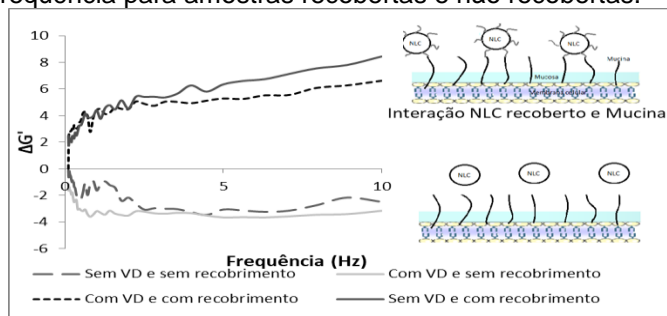
Os NLCs foram obtidos pelo método de fusão-emulsificação e recobertos com QUI (2.5% m/v) (Rabelo *et al.*, 2018). A dispersão de mucina 8% (m/v) foi preparada em um meio contendo 7,45 mg/ml de NaCl, 1,29 mg/ml de KCl e 0,32 mg/ml de  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  para simular a mucosa intestinal. O pH da dispersão de mucina foi ajustado para 6 com a adição de NaOH 2M. Na sequência, a dispersão de mucina foi adicionada à suspensão das partículas numa proporção de 4:3 e a mistura foi agitada por 12 horas em um agitador magnético (HS10, IKA, Brasil). A reologia oscilatória das amostras foi avaliada a 25 °C em um Reômetro Anton Paar (MCR 301, Graz, Áustria). A frequência variou de 0,1 a 10 Hz, com tensão constante de 1% (intervalo de viscoelasticidade linear). Os experimentos foram conduzidos de acordo com CALLENS *et al.* (2003), e o parâmetro de sinergismo foi calculado pela Equação 1.

$$\text{Equação 1 } \Delta G' = G'_{\text{mix}} - G'_p - G'_m$$

Onde  $G'_{\text{mix}}$ ,  $G'_p$  e  $G'_m$  são o módulo elástico da mistura (amostra + mucina), amostra e mucina respectivamente. Na Figura 1 o parâmetro de sinergismo ( $\Delta G'$ ) foi plotado em função da frequência. As amostras recobertas com

QUI apresentaram um  $\Delta G'$  positivo, sugerindo que o polímero teve grande interação com mucina. Também foi possível avaliar que para esse sistema, à medida que o contato com o muco era estabelecido, o módulo elástico da suspensão de partículas aumentava, sugerindo a formação de uma rede de gel forte. Em contrapartida, o valor negativo de  $\Delta G'$  para os NLCs não recobertos sugere que a interação dessas partículas com a mucina é fraca.

**Figura 1.** Parâmetro de sinergismo em função da frequência para amostras recobertas e não recobertas.



A carga superficial das partículas também foi avaliada. As medidas foram realizadas em um Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, UK). O valor do potencial zeta dos NLCs recobertos passou de +30 mV para aproximadamente -16 mV com adição de mucina, confirmando a interação do muco com a partícula. Nos sistemas não recobertos, a mudança na carga superficial das partículas foi de -33 mV para -19 mV. Por apresentarem cargas superficiais negativas, a interação eletrostática entre os NLCs não recobertos e a mucina foi inferior à observada nos NLCs recobertos.

## Conclusões

A avaliação dos parâmetros reológicos demonstrou que a mucoadesão dos NLCs foi significativamente melhorada com a aplicação do revestimento com QUI. As mudanças na carga superficial das partículas também indicaram que a natureza catiônica do revestimento interagiu fortemente com a solução utilizada para simular a mucosa intestinal. Tais resultados são uma indicação de que o recobrimento com QUI pode ser promissor na obtenção de sistemas para a liberação de VD em NLCs.

<sup>1</sup> Rabelo *et al.* Chitosan coated nanostructured lipid carriers (NLCs) for loading vitamin d: a physical stability study. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018.

<sup>2</sup> CALLENS, C. *et al.* Rheological study on mucoadhesivity of some nasal powder formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2003, v. 55, n. 3, p. 323-328.