

GRÂNULOS DE QUITOSANA E/OU ALGINATO PARA USO COMO IMPLANTES EM SISTEMA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA

B. S. BORGES¹, G. da IGREJA¹, C. F. da SILVA²

¹ CECE, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Toledo, PR, Brasil.

² DCET, Universidade Federal de São Paulo, Diadema, SP, Brasil. e-mail: cfsilva@unifesp.br

O cultivo de peixes de cativeiro, muitas vezes requer o uso de hormônios reprodutivos, já que os estímulos ambientais são prejudicados. A cada injeção do hormônio, as matrizes reprodutoras são removidas dos reservatórios, provocando estresse e mesmo a morte. O uso de um sistema de liberação prolongada destes hormônios permite sua liberação lenta e consequente redução do número de doses [1].

O objetivo deste trabalho foi preparar grânulos de alginato e/ou quitosana, com ou sem agente reticulante, e um fármaco modelo.

Utilizou-se o corante azul de metileno como fármaco modelo nesta etapa do trabalho. O alginato (Protanal RF 6650) foi da marca FMC Biopolymer e quitosana da Polymar (Brasil).

Os grânulos foram preparados através da mistura física do biopolímero (quitosana e/ou alginato), 1% de agente reticulante iônico (tripolifosfato de sódio, TPP, para a quitosana ou CaCl₂ para o alginato) e o corante (1%). Adicionou-se água para obter a consistência adequada para o processo de extrusão que foi realizado em seringa metálica com orifício de 1 mm de diâmetro. Ácido acético (1,5%) foi adicionado aos grânulos com quitosana. O extrudado foi seco à 40 °C por 24 h e cortados com tesoura (L= 2 mm).

A cinética de liberação foi realizada em frascos com ágar para mimetizar o músculo do peixe [1]. Em recipientes com capacidade de 9 mL foi adicionado 1 mL de solução ágar (2%). Após solidificação, adicionou-se os grânulos e mais 3 mL da solução de ágar. Finalmente, 4 mL de tampão fosfato (1 M e pH = 7,0) foi adicionado sobre a segunda camada de ágar. Os frascos foram agitados em *shaker* a temperatura ambiente. Diariamente o tampão era removido, analisado e repostado com solução fresca.

Os dados experimentais foram ajustados ao modelo de difusão de Fick (Equação 1), na qual M_t e M_∞ são as quantidades cumulativas de fármaco liberada em um tempo t e no tempo infinito, respectivamente; k é uma constante que incorpora características geométricas e estruturais do

sistema, e n é o expoente de liberação, indicativo do mecanismo de liberação do fármaco. O modelo deve ser ajustado para valores inferiores a 0,70 para $M(t) / M_\infty$ [3].

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k t^n \quad (1)$$

A Figura 1 apresenta as curvas cinéticas de liberação do corante a partir dos grânulos.

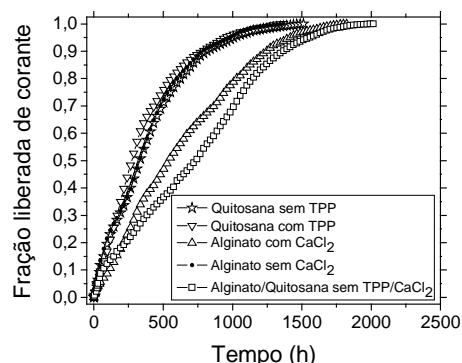


Fig. 1. Liberação do corante em função do tempo.

Observa-se que os grânulos apresentaram tempo de liberação adequado para utilização como implante. O agente reticulante retardou a liberação do corante para os grânulos de alginato, e para os grânulos de quitosana a diferença é muito sutil. O melhor desempenho foi observado para a mistura de alginato com quitosana. Os parâmetros da equação são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Coeficientes ajustados ao modelo.

Experimento	n	K	R ²
Quitosana sem TPP	0,907	2,57E-03	0,997
Quitosana com TPP	1,014	1,67E-03	0,998
Alginato com CaCl ₂	0,810	3,03E-03	0,997
Alginato sem CaCl ₂	0,612	1,27E-02	0,997
Quitosana/Alginato	0,868	1,69E-03	0,996

Para formas cilíndricas, valores de n entre 0,45 e 0,89 indicam um mecanismo de liberação anômalo, na qual a difusão de Fick e o intumescimento são responsáveis pela liberação. Este mecanismo foi verificado nos grânulos com alginato. Os grânulos com quitosana apresentaram n maior que 0,89, e portanto o mecanismo de transporte é o *Super Case-II*, na qual o fenômeno de relaxação do polímero é a etapa controladora da liberação. Na combinação entre os dois polímeros, o mecanismo anômalo do alginato é predominante sobre o mecanismo o *Super Case-II* da quitosana.

REFERÊNCIAS

1. Mylonas, C. C., Zohar, Y., Reviews in fish biology and fisheries, 10, (2001) 463-491.
2. Siepmann, J., Peppas, N. Advanced Drug Delivery Review, 48, (2001), 139.