

INCORPORAÇÃO DE INSULINA EM MICROPARTICULAS DE QUITOSANA PARA MELHORIA DA QUALIDADE DE VIDA EM IDOSOS PORTADORES DE DIABETES MELLITUS

Davidson Marrony Santos Wanderley¹; Danielle Gomes de Oliveira²; Demis Ferreira de Melo³; Wesley Castro da Silva⁴; Rosemary Sousa Cunha Lima⁵.

¹²³⁴⁵Universidade Estadual da Paraíba, UEPB. davisonmw@hotmail.com¹; danigomesoliveira@gmail.com²; demiscz@gmail.com³; wesleycastros@hotmail.com⁴; rosysousa1@hotmail.com⁵

RESUMO

A quitosana é um biopolímero natural que vem sendo utilizado como meio complexante de íons metálicos, elemento básico para a confecção de matrizes de liberação controlada de fármacos, entre outras aplicações. A preparação de micropartículas é uma estratégia para incrementar a capacidade de adsorção da quitosana, uma vez que as mesmas possuem uma área superficial cerca de 100 vezes maior do que a quitosana em flocos. Sendo assim, este projeto apresenta como objetivo desenvolver micropartículas de quitosana com e sem incorporação de insulina e avaliar morfológicamente os materiais obtidos, visando sua utilização no meio farmacêutico, buscando, assim, uma possível alternativa para administração deste hormônio, em portadores de diabetes mellitus. Segundo a metodologia proposta, as microesferas foram produzidas utilizando o método de secagem por nebulização, utilizando no aparelho mini spray drying LM MSD 0.5 Labmarq Brasil Ltda. Foi possível constatar que a produção das micropartículas obtidas demonstrou diferenças morfológicas interessantes entre o material produzido com e sem insulina, podendo ser sugerida a presença da mesma, no produto final. O estudo apresenta grande importância para a inovação terapêutica, pois pode viabilizar uma nova forma de administração de insulina, que promoverá conforto no paciente, especialmente quando se trata de idosos. Porém, ainda se faz necessária o uso de técnicas hífenadas, a fim de contribuir para um melhor esclarecimento das características do material.

Palavras-chave: Micropartículas. Quitosana. Insulina. Idosos.

ABSTRACT

Chitosan is a natural biopolymer that has been used as a means of complexing metal ions, basic element for making controlled release matrices of drugs, among other applications. The preparation of microparticles and a strategy for increasing the adsorption capacity of chitosan, since they possess a surface area of about 100 times greater than the chitosan flakes. Thus, this project has the objective of developing microparticles of chitosan with and without insulin incorporation and evaluate morphologically materials obtained, for their use among pharmacists, seeking thus a possible alternative to administration of this hormone in patients with diabetes mellitus. According to the proposed methodology, the microspheres were produced using the method of drying by nebulization, using the mini spray drying apparatus LM MSD 0.5 Labmarq Brazil Ltda. It was found that the production of microparticles obtained showed interesting morphological differences between the material produced with and without insulin, it can be suggested the presence thereof in the final product. The study has a great importance for therapeutic innovation, you can enable a new form of insulin administration that will promote comfort the

(83) 3322.3222

contato@cieh.com.br

www.cieh.com.br

patient, especially when it comes to the elderly. However, still needed the use of hyphenated techniques in order to contribute to a better understanding of the characteristics of the material.

Keywords: microparticles. Chitosan. Insulin. Elderly

INTRODUÇÃO

A população de idosos vem aumentando em todo o mundo nas últimas décadas. Nos países desenvolvidos, o envelhecimento populacional ocorre mais lentamente¹. No Brasil, os idosos somavam 23,5 milhões em 2011, mais que o dobro do registrado em 1991 (10,7 milhões)². O envelhecimento é um processo natural que ocorre em todo organismo vivo e está fortemente associado ao aparecimento de diversas doenças infecciosas, crônicas, neurodegenerativas e cardiovasculares¹.

Uma epidemia de diabetes mellitus (DM) está em curso. Atualmente, estima-se que a população mundial com diabetes é da ordem de 382 milhões de pessoas e que deverá atingir 471 milhões em 2035. Cerca de 80% desses indivíduos com DM vivem em países em desenvolvimento, onde a epidemia tem maior intensidade. O número de indivíduos diabéticos está aumentando em virtude do crescimento e do envelhecimento populacional, da maior urbanização, da crescente prevalência de obesidade e sedentarismo, bem como da maior sobrevida de pacientes com DM. Dados brasileiros de 2011 mostram que as taxas de mortalidade por DM (por 100 mil habitantes) são de 30,1 para a população geral, 27,2 nos homens e 32,9 nas mulheres, com acentuado aumento com o progredir da idade, que varia de 0,50 para a faixa etária de 0 a 29 anos a 223,8 para a de 60 anos ou mais, ou seja, um gradiente de 448 vezes³.

Micropartículas de quitosana associadas à insulina pode ser uma alternativa de administração da mesma de forma menos traumática, conforme Kahafagy e colaboradores⁴, pois, na maioria das vezes, o tratamento à base de insulina envolvem a múltipla administração de injeções subcutâneas diárias, o que promove um desconforto no paciente especialmente quando se trata de idosos.

As membranas poliméricas têm sido muito estudadas como sistemas de liberação de peptídeos e proteínas terapêuticos por promoverem liberação prolongada e proteção contra degradação do fármaco incorporado no organismo, resultando em uma maior eficácia terapêutica⁵. Nos sistemas de liberação controlada, o fármaco está ligado ao carreador, que é o responsável por mitigar as limitações dos fármacos convencionais. A natureza e a composição dos carreadores são muito variadas e têm a capacidade de manter a estrutura original do fármaco sem que haja degradação do mesmo, tornando sua administração segura^{6,7}.

A quitosana é um biopolímero natural, obtido através da desacetilação parcial da quitina, formado por cadeias de monossacarídeos unidos por ligações glicosídicas, com grupos amino disponíveis para reações⁸. Vem se destacando e sendo largamente utilizada como micropartículas na liberação controlada de fármacos, devido a sua maior estabilidade, a baixa toxicidade, a simplicidade da metodologia de preparação e por proporcionar rotas versáteis de administração^{8,9,10,11}.

A associação da insulina com a quitosana, formando micropartículas para ser utilizada em um sistema de liberação de fármacos, pode representar uma alternativa para administração deste hormônio por uma via, ainda a ser definida, porém diferente da injetável, diminuindo os efeitos colaterais que esse tipo de aplicação provoca. Dessa forma, a elaboração de micropartículas pode melhorar algumas propriedades da quitosana e favorecer a estabilidade da insulina.

O presente estudo objetivou o desenvolvimento e a avaliação morfológica de micropartículas de quitosana com e sem insulina, podendo vir a contribuir com a proposta de trazer ao mercado uma via alternativa de administração de insulina além da convencional, na perspectiva de gerar uma maior qualidade de vida em idosos portadores de DM.

METODOLOGIA

- Preparação das micropartículas por Spray Drying:

As micropartículas estudadas foram obtidas a partir de soluções levemente ácidas de quitosana, sendo denominadas neste trabalho S1, S2, S3 e S4, conforme Tabela 1. Estas soluções foram preparadas da dissolução da quitosana em uma solução de ácido acético (1% v/v), para uma concentração final da solução polimérica (1% m/v), sob agitação magnética por um período de 24 horas. A secagem foi feita por nebulização no aparelho mini spray drying LM MSD 0.5 Labmarq Brasil Ltda., Campina Grande, Brasil.

Tabela 1: Condições utilizadas para a preparação das soluções de quitosana.

Amostras	Solução filtrada	Solução neutralizada	Solução com insulina
S1	-	-	-
S2	+	-	-
S3	+	+	-
S4	+	-	+

*(+) Presença / (-) Ausência

A partir das soluções S1, S2, S3 e S4, foram obtidas as micropartículas denominadas M1, M2, M3 e M4, respectivamente. A metodologia empregada para a obtenção das partículas foi semelhante e obedeceu aos parâmetros específicos do mini spray drying conforme a Tabela 2.

Tabela 2: Parâmetros utilizados no mini spray drying.

Bomba peristáltica	Vazão de ar comprimido	Temperatura de saída	Vazão de ar de secagem
0,3 L/hora	40 L/min	90 °C	3,5 m ³ /min

*Com exceção da M2 que utilizou uma bomba peristáltica de 0,2 L/hora.

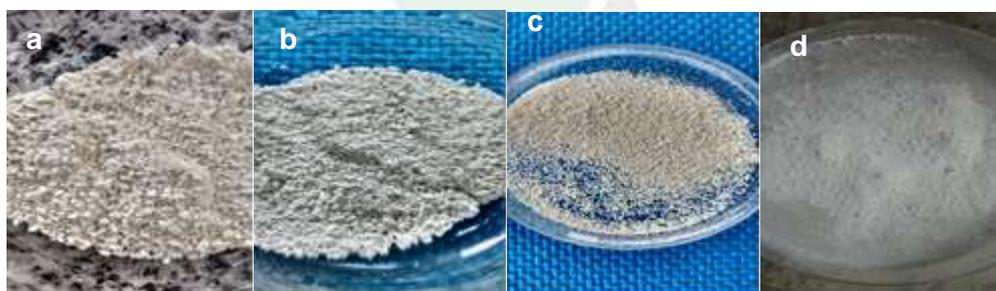
- Caracterização das microesferas obtidas:

Para avaliação morfológica das microesferas, foi utilizado um microscópio ótico digital marca Hirox®, modelo KH 7700 e realizadas no Laboratório de Análises Térmicas, do Certbio do Departamento de Farmácia, da Universidade Estadual da Paraíba.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 1 apresenta fotografias das microesferas produzidas.

Figura 1: Micropartículas confeccionadas (a) M1 (b) M2 (c) M3 e (d) M4.



Comparando-se as micropartículas, observou-se que a M1 e M2 não apresentaram grandes diferenças a olho nu, apesar da S2 ter sido submetida ao procedimento de filtração e diminuição dos parâmetros da bomba peristáltica (0,2 L/hora) para obtenção da M2. Em relação a M3, foi possível observar que as micropartículas estavam mais aglomeradas, possivelmente devido a higroscopicidade, evidenciada pela adição do hidróxido de sódio. Entretanto, observou-se que a metodologia utilizando a bomba peristáltica com o valor de 0,3 L/hora possuiu a

vantagem de ser mais rápida, sendo a secagem realizada em aproximadamente uma hora e meia, enquanto que na metodologia que foi utilizada a bomba de 0,2 L/hora a duração do processo foi mais longa.

Já para M4, a presença da insulina tornou as micropartículas mais esbranquiçadas, contrastando com a coloração amarelada das demais micropartículas (M1, M2 e M3). Além disso, percebeu-se que as micropartículas que continham insulina apresentaram um odor característico dessa substância (propriedade organoléptica).

A microscopia óptica revelou uma distribuição granulométrica uniforme, embora tenha sido observado um aumento no diâmetro médio das micropartículas preparadas com soluções em que houve adição de insulina, corroborando com Santos e colaboradores¹². A variação de tamanho foi maior entre as que havia insulina, em comparação com as micropartículas da primeira amostra, do que quando comparadas às micropartículas da primeira e da segunda amostra, mesmo com a mudança dos parâmetros da bomba de vazão (Figura 2).

A micrografia da amostra M4 demonstrou três aglomerações de micropartículas, todas grandes e que predominam por toda a lâmina. A adição de insulina aumentou a frequência de aparecimento de aglomerados e também o tamanho deles. Esta aglomeração não foi observada no material obtido M1, podendo caracterizar uma possível alteração nas micropartículas de quitosana ao incorporar a insulina, sendo essa um provável indício da presença da mesma. Esse fenômeno foi considerado uma forte evidência para a pesquisa, podendo indicar que o método de obtenção das micropartículas de quitosana com insulina mostrou-se eficaz, corroborando com Santos e colaboradores¹³.

Devido ao estado de aglomeração, não foi possível mensurar o diâmetro das M4, como pode ser visto na Figura 2, que compara as imagens de M1 e M4.

Figura 2: Microfotografias de micropartículas M4 e M1, respectivamente. Aumento: 3500x.



As micropartículas neutralizadas apresentaram uma aglomeração ainda maior e isso implicou em grande dificuldade em se fazer as medições de tamanho. Entretanto, nas poucas partículas que puderam ser observadas de maneira isolada ou com pouco grau de agregação, de modo que se podiam definir limites entre uma micropartícula e outra, observou-se que o tamanho era maior do que as que não foram neutralizadas.

CONCLUSÃO

Através da microscopia óptica foi possível caracterizar morfológicamente micropartículas de quitosana com incorporação de insulina, para o tratamento de Diabetes Mellitus, propondo uma possível administração alternativa de insulina. Faz-se necessário o uso de técnicas hifenadas, a fim de contribuir para um melhor esclarecimento das características do material.

REFERÊNCIAS

- 1- World Health Organization. US National Institute of Aging. Global health and aging. Bethesda: National Institutes of Health; 2011. 2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.
- 2- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Amostra por Domicílio IBGE, 2011. PNAD 2011. [acesso em 2015 agosto 15]. Disponível em: www.ibge.gov.br

- 3- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015/Sociedade Brasileira de Diabetes AC Farmacêutica, São Paulo. 2015. P:1-5
- 4- Khafagy ELS, Morishita MO, Takayama K. Current challenges in non-invasive insulin delivery systems: A comparative review. Jpan. Advanced Drug Delivery Reviews. V. 59, p. 1521-1546, 2007.
- 5- Fialho SL, Melo CS, Junior ASC. Formas farmacêuticas poliméricas para a administração de peptídeos e proteínas terapêuticos. Revista Ciência e Farmácia Básica Aplicada. 2012;33(4):469-477.
- 6- Azevedo MMM. Nanoesferas e a liberação controlada de Fármacos. 20f. Monografia (Tópicos Especiais em Química Inorgânica IV - Introdução à Nanotecnologia: Um Enfoque Químico) - LQES - Laboratório de Química do Estado Sólido – Instituto de Química – UNICAMP, 2002.
- 7- Henrique J S, Falcare RS, Lopes PS. Pharmacia Brasileira 56 (2006), 22.
- 8- Damian C, Beirão LH, Francisco A, Laranjeira, MCM, Fávère VT. Quitosana: biopolímero funcional com potencial industrial biomédico. Química Nova, v. 32, n. 3, p. 672-678, 2009.
- 9- Dasha M. Chitosan-A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. Progress in Polymer Science, v. 36, n. 981–1014, 2011.
- 10- Schaffazick SR. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. Química Nova, v. 26, n. 5, p. 726-737, 2003.
- 11- Sundar S, Kundu J, Kundu SC. Biopolymeric nanoparticles. Science and Technology of Advanced Materials, v. 11, p. 014104-13, 2010
- 12- Santos JV, Moura TFA, Raffin FN. Otimização dos Parâmetros de Secagem por Aspersão de Micropartículas de Quitosana Como Carreadores de Insulina. Latin American Journal of Pharmacy, Buenos Aires, vol. 22, n. 4, 2003.