Artigo

Uso de Quitosana Aplicada à Liberação Controlada de Fármacos: Uma Revisão Sistemática

Matos, T. N.;* Lopes, F. M.; Signini, R.

Rev. Virtual Quim., 2020, 12 (3), 668-680. Data de publicação na Web: 19 de Maio de 2020

<http://rvq.sbq.org.br>

Chitosan Applied to Drug Controlled Drug Liberation: A Systematic Review

Abstract: The drug administration system refers to the application and transport of a drug to the site of action, thus, research is developed on the administration system presenting positive data regarding the production of chitosan films and derivatives applied to the controlled release of drugs. The studies of drug delivery system for chitosan and derivative films have become increasingly promising, presenting non-toxic films with better therapeutic efficiency. Characterization of the films has been carried out aiming at the improvement in the addition of the drug and the effects of several drugs added to the films of chitosan and derivatives. *In vivo* and *in vitro* tests with chitosan films and derivatives are produced and they have been shown to be efficient in the drug delivery system, since the casting technique is applied in the production of the films aiming at the quick and practical acquisition of the devices and presenting promising results.

Keywords: Chitosan; films; drug delivery.

Resumo

Os sistemas de administração de fármacos são projetados para realizar a entrega de um fármaco ao local de ação, sendo assim, pesquisas têm sido desenvolvidas quanto à produção de filmes de quitosana e sua aplicação como sistema de liberação modificada de fármacos. O uso dos filmes de quitosana e seus derivados na tecnologia farmacêutica vem se tornando cada vez mais promissor, pois esses materiais dão origem à filmes não tóxicos e que proporcionam melhor eficiência terapêutica. Caracterização dos filmes tem sido realizada objetivando a melhoria na incorporação do fármaco e na avaliação dos efeitos de diferentes materiais adicionados aos filmes. Testes *in vivo* e *in vitro* com filmes de quitosana e derivados são realizados e eles têm se mostrado eficientes como sistema de liberação de fármacos. A técnica de *casting* tem sido aplicada na produção dos filmes visando a aquisição rápida e prática dos dispositivos e apresentando resultados promissores.

Palavras-chave: Chitosan; films; drug delivery.

* Universidade Estadual de Goiás, Campus de Ciências Exatas e Tecnológicas, CEP 75132-903, Anápolis-GO, Brasil.

tulio_mattos23@hotmail.com
DOI: [10.21577/1984-6835.20200053](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20200053)

Uso de Quitosana Aplicada à Liberação Controlada de Fármacos: Uma Revisão Sistemática

Túlio Natalino de Matos,^{a,*} Flavio Marques Lopes,^b Roberta Signini^a

^a Universidade Estadual de Goiás, Campus de Ciências Exatas e Tecnológicas, CEP 75132-903 Anápolis-GO, Brasil.

^b Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Farmácia, CEP 74605-170, Goiânia-GO, Brasil.

*tulio_mattos23@hotmail.com

Recebido em 26 de Junho de 2019. Aceito para publicação em 5 de Maio de 2020.

1. Introdução

2. Metodologia

2.1. Busca dos artigos

2.2. Seleção dos trabalhos

2.3. Coleta de dados

3. Resultados e Discussão

3.1. Seleção dos trabalhos

4. Conclusão

1. Introdução

A quitosana é conhecida como um biopolímero natural derivado da quitina, sendo um polissacarídeo catiônico composto por unidades lineares binárias β -(1-4)-2-acetamino-2-desoxi-D-glicose (Figura 1).^{1,2} É um derivado carboidrato complexo, não tóxico, biodegradável da quitina, sendo parte constituinte importante dos exoesqueletos de crustáceos e das paredes celulares dos fungos.³

Esse biopolímero e seus derivados exibem propriedades antibacteriana,⁴ antifúngica, hemostática,⁵ analgésica e cicatrizante de feridas,⁶ apresentando baixo custo e acessibilidade,⁷ o que mostra potencial em aplicações na área médica e farmacêutica. Por ser biocompatível e biodegradável, apresenta-se como um material promissor para a elaboração de materiais curativos com aplicação em liberação controlada de fármacos.^{7,8} Já na medicina regenerativa nota-se perspectivas promissoras para a regeneração de tecidos e órgãos danificados.⁹

Figura 1. Representação da estrutura química da quitosana

Esses materiais interagem diretamente com as células sendo utilizados na cicatrização de feridas, visto que esse processo consiste em uma série de procedimentos, que podem ser descritos como hemostasia, inflamação, proliferação, epitelização, maturação e remodelação do tecido cicatricial.^{10,11} Nesse contexto, é interessante salientar que a aplicação de filmes de quitosana na cicatrização de feridas está sendo avaliada atualmente em estudos clínicos, como sistema de liberação de fármacos.¹²⁻¹⁴

A liberação de fármacos é realizada pelo emprego de forma farmacêutica ou dispositivo que permite a introdução de um fármaco no seu local de ação/absorção, uma vez que melhora a sua eficiência e segurança. Outra vantagem é o controle na taxa de liberação.¹⁵ Diante disso, é importante lembrar que a liberação, a partir de filmes, é um processo complexo envolvendo várias etapas, tais como: a difusão da água no sistema, o intumescimento do material e a dissolução do fármaco, bem como dissolução ou degradação/erosão do filme.¹⁶

A liberação por difusão acontece por meio de um dispositivo, como, por exemplo, cadeias poliméricas reticuladas formando uma barreira a difusão do fármaco.^{17,18} Após a difusão de água, ocorre intumescimento em um processo análogo a osmose, pois a água penetra no material de uma forma relativamente rápida. No entanto, a dissolução do polímero é relativamente lenta devido às cadeias poliméricas que precisam ser completamente hidratadas para que o fármaco possa ser liberado.^{19,20}

Além disso, os sistemas controlados por erosão vêm conquistando seu espaço com o desenvolvimento de materiais biodegradáveis, cuja liberação envolve um processo químico ou físico. Dependendo da composição de um dispositivo de erosão e de sua geometria, fenômenos de transporte de massa e reações químicas afetam a cinética de liberação do fármaco.²¹

Diante do exposto, essa revisão sistemática tem por objetivo fornecer uma visão sobre o desenvolvimento de filmes de quitosana e de seus derivados para aplicação nas áreas biomédicas e farmacêuticas e sua aplicação na liberação controlada de fármacos

2. Metodologia

2.1. Busca dos artigos

As bases de dados acessadas foram *Web of Science*, *Science Direct*, *Scopus* *PubMed*, *Google*

acadêmico entre os meses de setembro e dezembro de 2018. Utilizou-se como palavras-chave *chitosan and films and drug delivery*, e os mesmos termos na língua portuguesa. Não foi estabelecido idiomas, ano ou tipo de publicação.

2.2. Seleção dos trabalhos

Para selecionar os trabalhos a serem utilizados na revisão, realizou-se uma leitura inicial do título e resumo do trabalho, em seguida houve a classificação de selecionados ou não selecionados. Caso a leitura do título e do resumo fosse insuficiente para a classificação, o artigo seria lido. Posteriormente, todos os trabalhos selecionados foram lidos na íntegra e classificados como incluídos ou excluídos na revisão de acordo com os critérios de inclusão adotados. Foram selecionados trabalhos relacionados com filmes obtidos por quitosana e derivados para aplicação em sistema de liberação controlada de fármacos, os quais os artigos estavam disponíveis para leitura nas bases de dados. Trabalhos de revisão sobre o tema foram excluídos. Dissertações ou teses, mesmo atendendo os critérios de seleção foram excluídos, utilizando apenas os artigos, bem como trabalhos cujos textos completos não foram encontrados na web.

2.3. Coleta de dados

Foram coletados e incluídos na revisão as seguintes informações:

- Formulação;
- Métodos de fabricação;
- Fármaco utilizado;
- Eficiência;

3. Resultados e discussão

3.1. Seleção dos trabalhos

A pesquisa inicial identificou 234 trabalhos com a combinação das palavras-chave descritas na busca dos artigos. Após a remoção dos trabalhos duplicados, a leitura dos trabalhos selecionados foi realizada. Foram incluídos 30 trabalhos fornecendo dados para esta revisão. Na estratégia de busca foram encontrados nas bases de dados do *Science direct* 204 artigos e 30 no *Scopus*. Na base de

dados do *PubMed* e *Google acadêmico* não foram encontrados artigos usando as estratégias de busca selecionada. Do total dos trabalhos, 15 foram encontrados como duplicados e retirados dos registros. Já os localizados, 189 foram removidos por estarem fora do objetivo da revisão, uma vez que o intuito era encontrar artigos relacionados à produção de filmes de quitosana e derivados para aplicação em liberação controlada de fármacos. No final da triagem, apenas 30 trabalhos foram selecionados para leitura completa. Após a leitura do texto para avaliação mais detalhada, foram excluídos 5 artigos que tinham como objetivo a produção do filme como agentes antibactericidas e não para aplicação em liberação controlada, restando 25 para inclusão.

Filmes têm sido utilizados como formas farmacêuticas, pois são constituídos por materiais que apresentam características desejáveis no controle da taxa de liberação de fármacos. Tais

dispositivos conseguem alcançar esse controle, garantindo que os agentes terapêuticos sejam liberados em doses constantes por longos períodos, tanto para fármacos hidrofílicos, quanto para hidrofóbicos.^{22,23} Alguns trabalhos que utilizam filmes para a liberação controlada de fármacos, os quais visam melhorar sua disponibilidade, farmacocinética e farmacodinâmica estão descritos nas Tabelas 1, 2, 3, 4 e 5, separado por classes farmacológicas.

Filmes bioadesivos para o uso tópico foram desenvolvidos a partir de quitosana reticulada com polivinilpirrolidona (PVP) e carregados com o fármaco ciprofloxacina (CIP). Foram avaliados testes *in vitro/vivo* para definir as características físico químicas e biofarmacêuticas para a cicatrização de feridas tópicas. Verificou-se que a carga de CIP estava presente de forma uniforme em todo o filme. É importante salientar que a análise de infravermelho mostrou que o filme foi formado pela quitosana reticulada, confirmando

Tabela 1. Filmes de quitosana e derivados aplicados ao sistema de liberação controlada de antibióticos

Sistema de entrega de medicamentos	Formulação	Método de fabricação	Fármaco	Eficiência	Referência
Filmes bioadesivos	Quitosana reticulada	<i>Casting</i>	ciprofloxacina	Sugerem boas aplicações em feridas cutâneas para aplicações tópicas inibindo o crescimento de bactérias	[24]
Filmes de hidrogel	Quitosana e polietilenoglicol	Micelas poliméricas reticuláveis	<i>Tetracilina</i>	Mostrou resultados positivos na cicatrização de feridas	[25]
Filmes	Carboximetilquitosana e álcool polivinílico	<i>Casting</i>	Teofilina e ornidazol	Revelou perspectivas promissoras na liberação de fármacos	[26]
Filmes biodegradáveis	Quitosana, Propilenoglicol e Glutaraldeído	<i>Casting</i>	Metronidazol e Levofloxacina	Apresentou resultados satisfatórios, indicando boa atividade antibacteriana no tratamento de periodontite	[27]
Filmes finos de O-carboximetilquitosana	O-carboximetilquitosana, glutaraldeído	<i>Casting</i>	Tetracilina	Demonstrou atividade antimicrobiana contra <i>Staphylococcus aureus</i> .	[28]
Filmes de carboximetilquitosana	Carboximetilquitosana e Álcool polivinílico	<i>Casting</i>	Ornidazol	Apresentou-se uma boa retenção no local de aplicação mantendo a concentração do fármaco em tempo prolongado	[29]
Filmes	Quitosana e polietilenoglicol (PEG)	Evaporação de solvente	Cloridrato de ciprofloxacina	Os resultados mostraram que ocorre o aumento da liberação do medicamento ocorre com o aumento de PEG.	[30]
Filmes de quitosana reticulada	Quitosana e Citrato de sódio	<i>Casting</i>	Moxifloxacina	Apresentou resultados satisfatórios no tratamento de periodontite	[31]

também a presença de CIP. Nesse sentido, a biocompatibilidade e bioadesão sugerem a utilização do filme em feridas cutâneas, pois apresentam atividade antibacteriana sendo promissora para serem usadas em curativos ou para o tratamento de infecções nas mucosas.²⁴

A partir de quitosana e polietilenoglicol foram obtidos filmes de hidrogel e aplicados na liberação de tetracilina (TET). Preparou-se filmes compostos de TET apenas nos agentes de reticulação e outro disperso nas redes poliméricas. A avaliação das propriedades de liberação do fármaco foi realizada. Foi observado maior liberação de TET nos filmes em que a presença do fármaco estava nas redes poliméricas.²⁵

Filmes foram preparados misturando quantidades variadas de carboximetilquitosana (CMQ) e álcool polivinílico (PVA). Ácido salicílico, teofilina e ornidazol foram utilizados como fármacos modelo. É válido mencionar que a quantidade de CMQ é um fator preponderante para o processo, uma vez que afeta diretamente no intumescimento dos filmes ocorrendo também a variação de pH. Nessa perspectiva, o alto teor de CMQ/PVA na elaboração dos filmes causam uma rugosidade na superfície fazendo com que o filme fique com suas propriedades mecânicas comprometidas. Diante desse contexto, a taxa de liberação do fármaco pode ser modificada controlando os fatores como massa, pH e espessura do filme. Destarte, o estudo de permeação dos fármacos foi realizado e apresentou cinética de ordem zero.²⁶

Filme biodegradável de quitosana usando propilenoglicol como plastificante e glutaraldeído como agente de reticulação foram preparados para aplicação em tratamentos periodontais. Nesse caso, o filme foi carregado com metronidazol (MZ) e levofloxacina (LF). Seguindo essa perspectiva caracterizações físico-químicas foram realizadas mostrando a compatibilidade e estabilidade entre o fármaco e o filme. A liberação do fármaco foi sustentada em sete dias, apontando para um resultado positivo quando comparado a filmes não reticulados. Assim, o filme mostrou uma alternativa promissora no tratamento de periodontite.²⁷

Filmes de O-carboximetilquitosana (O-CMQ) foram produzidos utilizando uma técnica de evaporação do solvente. Esses filmes foram reticulados com glutaraldeído e tratados termicamente a 90, 120 e 150 °C por 4 h. Seguindo essa lógica, ensaios de liberação *in vitro* mostraram que aproximadamente 85

e 48 % do fármaco foram liberados a partir dos filmes tratados termicamente e reticulados após 8 horas. Com isso, a permeação de fármacos nos filmes O-CMQ ocorreu, principalmente, via mecanismo poroso e depende da ionização dos filmes e da difusão do fármaco. Experimentos antimicrobianos *in vitro* revelaram que os filmes apresentaram atividade bacteriostática contra *S. aureus* devido a liberação do fármaco por até 72 h. A atividade antimicrobiana da tetraciclina foi preservada e sua eficiência dependeu do tratamento que os filmes foram submetidos. Dessa forma, resultados mostraram que o filmes de O-CMQ pode servir como uma matriz para o tratamento de doenças infecciosas que exigem a liberação local de um agente antimicrobiano, por exemplo a periodontite.²⁸

Foram obtidos filmes de PVA/CMQ carregados com imidazol, os quais foram avaliados como o sistema de liberação de fármacos. As espessuras dos filmes foram de 200 µm e eles apresentaram superfície heterogênea. Conforme estudos de liberação *in vitro* mostraram que quase 100 % do fármaco foi liberado dos filmes de CMQ dentro de 60 min, mas apenas 30 % foi liberado a partir dos filmes de PVA no mesmo tempo. Para os filmes obtidos da mistura entre CMQ e PVA a taxa de liberação do fármaco foi moderada, porém mais rápida do que a liberação com PVA e mais lenta que CMQ. Esses sistemas tiveram efeitos antimicrobianos. Os sistemas foram implantados em ratos para analisar a resposta do tecido inflamatório dentro de 1 a 4 semanas. Portanto, os principais resultados indicam que o filme foi erodido e degradado durante o implante subcutâneo e não foi observado nenhum efeito adverso.²⁹

Filmes de carboximetilquitosana (CMQ) juntamente com álcool polivinílico (PVA) foram estudados para aplicações como material de revestimento em sistema de liberação de fármacos. Eles foram preparados utilizando proporções diferentes de CMQ e PVA. Três fármacos modelo foram adicionados aos filmes (ácido salicílico, teofilina e ornidazol). O mecanismo de liberação foi o de difusão, apresentando uma cinética de ordem zero. Além disso, um aumento no conteúdo de CMQ causou um aumento na taxa de liberação, enquanto filmes contendo maior quantidade de PVA mostraram uma menor taxa de liberação do fármaco.^{26,29}

Para a liberação de cloridrato de ciprofloxacina foram desenvolvidos filmes de quitosana e polietilenoglicol (PEG) e o fármaco foi incorporado

em diferentes concentrações. O filme obtido pelo método de evaporação de solvente passou por caracterizações químicas, morfológicas e mecânicas. Nesse caso, o resultado do teste de liberação da mostrou que a quantidade do fármaco a ser liberado é dependente da quantidade de PEG utilizada, pois as caracterizações morfológicas mostraram que existe boa compatibilidade entre a matriz polimérica e o fármaco em estudo. O filme também foi sensível ao pH e a força iônica. A espessura do filme também foi avaliada devido à importância na capacidade de retardar a liberação do fármaco.³⁰ Para o mesmo tratamento foi desenvolvido também um filme de quitosana reticulada com citrato de sódio e carregada com moxifloxacina. Os filmes apresentam boa resistência a tração, configurando características físico química desejáveis. Portanto, a liberação do fármaco foi sustentada por até 15 dias evidenciando que o filme se torna promissor na terapia local de periodontite.³¹

Filmes comestíveis de quitosana foram preparados dissolvendo a quitosana em ácido acético e foi utilizado o glicerol como agente plastificante e tiosulfato de sódio como agente reticulador. Utilizou-se ácido ascórbico como fármaco modelo. Os filmes foram secos a 50 °C durante 48 h. Caracterizações mecânicas foram

realizadas bem como os testes de liberação do fármaco. Os testes mecânicos apresentaram um intumescimento no filme de 13,3 %, resistência a tração de 980 cN e alongamento de 17,8 %, sendo esses valores considerados adequados para a aplicabilidade do filme. Pode ser observado que a taxa de transferência de massa (KCa) é inversamente proporcional a quantidade de ácido ascórbico. Quando a concentração de ácido ascórbico foi aumentada menos desse composto foi carregado no filme.³²

Filmes adesivos de alginato e quitosana foram preparados e carregados com fosfato de clindamicina. Foi observado que o teor de alginato de sódio na mistura promove maior adesividade. A massa molecular da quitosana também afetou a adesividade do complexo dos filmes. A cinética e a taxa de liberação do fármaco foram afetadas pela complexação, visto que a melhor complexação foi de 3:1 em alginato e quitosana, respectivamente. O filme atrasou a liberação em até 10 h apresentando uma alternativa eficaz com sua capacidade de adesividade e retenção do fármaco para aplicação em tempos prolongados.³³ De forma semelhante, filmes adesivos foram elaborados para liberação de ácido flufenâmico. Observou-se que o filme contendo o fármaco pode garantir uma liberação prolongada diretamente no local da inflamação a

Tabela 2. Filmes de quitosana e derivados aplicados ao sistema de liberação controlada de anti-inflamatórios

Sistema de entrega de medicamentos	Formulação	Método de fabricação	Fármaco	Eficiência	Referência
Filme comestível de quitosana	Quitosana em ácido acético 1 %, Glicerol, Tiosulfato de sódio	<i>Casting</i>	Ácido ascórbico	O filme apresentou eficiência e boas propriedades mecânicas para o uso na liberação controlada da droga em estudo	[32]
Filmes adesivos	Alginato de quitosana, Ácido acético, Propileno glicol e Cloreto de cálcio	Síntese do filme contendo a formulação citada	Fosfato de Clindamicina	Eficácia na liberação da droga quando aplicado a terapias periodontais	[33]
Filmes muco adesivos	Quitosana, Glicerol, Propilenoglicol	<i>Casting</i>	Ácido Flufenâmico e Ciclodextrina	Apresentou uma liberação adequada para as drogas isoladas complexadas	[34]
Filmes de quitosana	Quitosana e Ácido acético	<i>Casting</i>	Ibuprofeno	A liberação de ibuprofeno ocorreu de forma efetiva, caracterizando o material como promissor para o carregamento de drogas	[35]
Filmes de quitosana	Quitosana e Gelatina	<i>Casting</i>	Ibuprofeno	Apresenta um grande potencial para aplicar como curativos em feridas	[36]

fim de propor uma nova ferramenta terapêutica no tratamento de inflamações da mucosa oral.³⁴

Filmes adesivos de quitosana carregados com ibuprofeno foram preparados aplicando a tecnologia de impregnação de solução (SSI). As técnicas de difração de raios-X e microscopia eletrônica de varredura sugeriram que o ibuprofeno se encontrava como micropartículas no filme. A liberação *in vivo* relatou que o filme carregado com o fármaco liberou via mucosa bucal 70 % da fármaco caracterizando como um método promissor para liberação.³⁵ Na mesma perspectiva de liberação de ibuprofeno, filmes compostos de quitosana/gelatina também foram fabricados e aplicados para avaliação hemostática. Dessa forma, resultados mostraram que os filmes aplicados em fígados de coelho tiveram eficácia hemostática apresentando um potencial para serem aplicados como materiais curativos.³⁶

Com o objetivo de combater a candidíase oral, filmes adesivos de quitosana-gelatina e quitosana-carbopol foram obtidos e entumecidos com nitrato de miconazol. Esses apresentaram ótimas propriedades e eficácia na adesão protegendo a mucosa ferida e diminuindo a dor.

Nesse contexto, o material produzido apresentou efeito terapêutico contra as culturas de cândidas, se tornando promissor.³⁸ Portanto, pesquisadores também relatam a eficiência de filmes de quitosana utilizando o miconazol como fármaco e inibindo a proliferação de *Porphyromonas gingivalis*.³⁷

Filmes de quitosana diluída em ácido acético foram obtidos pelo método de evaporação de solvente. Nesse cenário, a caracterização foi realizada por técnicas espectroscópicas e estudos de liberação controlada foram realizados tendo como fármaco a dexametasona. As caracterizações evidenciaram que o fármaco teve interação sobre os grupos hidroxilas e amino da quitosana. Foi observado um valor de 89,6 % nos estudos de liberação do fármaco em um tempo de aproximadamente 8h. Destarte, o filme apresenta boas perspectivas para a entrega dexametasona.³⁹

Foram obtidos filmes de quitosana (CTS), alginato de sódio (ALG), propilenoglicol (PG) com agente plastificante e Tween (T80) e Span 20 (S20). Esses foram usados como intensificadores de permeabilidade. Fumarato de cetotifeno (KF) foi utilizado como fármaco modelo. Formulações

Tabela 3. Filmes de quitosana e derivados aplicados ao sistema de liberação controlada de antibacterianos

Sistema de entrega de medicamentos	Formulação	Método de fabricação	Fármaco	Eficiência	Referência
Filme de hidrogel de quitosana	Quitosana, Glucose oxidase, anidrido Metacrílico, Glutaraldeído.	Reticulação por radiação UV.	Metronidazol	Dispositivo promissor para a entrega de drogas do tipo metronidazol, mostrando resultados positivos para a terapia de periodontite.	[37]
Filmes muco adesivos	Quitosana, Carbopol, Gelatina e Goma arábica	Castig	Nitrato de miconazol	Apresentou ótimas propriedades mecânicas e atividades <i>in vitro</i> contra cultura de cândida.	[38]

Tabela 4. Filmes de quitosana e derivados aplicados ao sistema de liberação controlada de corticoides

Sistema de entrega de medicamentos	Formulação	Método de fabricação	Fármaco	Eficiência	Referência
Filmes de quitosana	Quitosana, Ácido acético e água	Evaporação do solvente	Dexametasona	Resultados sugerem que os filmes de quitosana é um dispositivo promissor para o carregamento de dexametasona	[39]
Filmes transdérmicos anti-histamínicos	Quitosana, Alginato de sódio e Propilenoglicol	Casting	Fumarato de cetotifeno	Apresentou eficiência na formulação de liberação transdérmicas de drogas asmáticas	[40]

foram obtidas variando a quantidade de CTS e ALG e posteriormente caracterizados quanto à espessura, resistência, umidade perdida e absorção de umidade. Além disso, foram realizadas as análises de liberação e permeação do fármaco em ratos. Todas as formulações foram adequadas em termos de características físico-químicas, e não houve uma interação significativa entre o fármaco usado e o polímero. Percebeu-se que quando

se utiliza surfactantes não iônicos (T20) como promotor de permeação, ocorre uma liberação satisfatória do fármaco (99,98 %) com quantidade permeada de 2,121 mg/cm² de KF após 24 h. A análise in vitro mostrou um perfil de liberação controlada aplicado ao modelo de Korsmeyer-Peppas ($R^2 = 0,998$) indicando que o transporte ocorre por difusão, sendo um dispositivo que apresenta resultados promissores.⁴⁰

Tabela 5. Filmes de quitosana e derivados aplicados ao sistema de liberação controlada de fármacos de outras classes

Sistema de entrega de medicamentos	Formulação	Método de fabricação	Fármaco	Eficiência	Referência
Filme de quitosana e carboximetilquitosana.	Quitosana, Glicerol e Carboximetilquitosana	<i>Casting</i>	cefradina e penicilina	Apresentou durabilidade de até 108 h no processo de liberação do fármaco quando utiliza-se a carboximetilquitosana	[41]
Filmes mucoadesivos	Hidroxipropilcelulose, quitosana, hialuronato de sódio e gelatina	Método de evaporação de solvente	Cloridrato de Ondansetron	Mostrou resultados positivos na liberação prolongada da droga causando um impacto mínimo	[42]
Filmes bilaminados	Quitosana e etilcelulose	Evaporação de solvente	Nifedipina e Cloridrato de propranolol	Concluiu-se que os filmes apresentam potencial promissor para a entrega de medicamentos em cavidade oral	[43]
Filmes muco adesivos	Glutamato de quitosana e Glicerol	<i>Casting</i>	Ciclosporina A	Apresentou resultados satisfatórios, visto que a quantidade de glicerol interfere na liberação do fármaco	[44]
Filmes de hidrogel	Quitosana, Genipin e Alginato	Evaporação do solvente	Metformina	Observou-se que a taxa de liberação de metformina varia de acordo com a proporção dos materiais	[45]
Filmes finos	Quitosana e Alginato de sódio	<i>Casting</i> / camada-a-camada	Citocina β , siRNA e fator de crescimento epidérmico (EGF)	Apresentou resultados positivos na cicatrização de feridas e na formação de cicatrizes	[46]
Filmes	Quitosana, Carboximetilquitosana e glutaraldeído	<i>Casting</i>	Coenzima A	Os resultados apontam para um dispositivo promissor para a liberação de fármaco bem como mostrou resultado positivo na liberação da coenzima A	[47]
Filmes	Quitosana, genipina e poli(N-vinil-2-pirrolidona)	<i>Casting</i>	Cloridrato de propranolol	Filmes promissores para aplicação em sistema de liberação de aplicação bucal	[48]

Umamisturadequitosanaeacarboximetilquitosana foi utilizada para a obtenção de um filme utilizado na cicatrização de feridas. Avaliações toxicológicas foram realizadas bem como as propriedades antibacterianas aproveitando dois fármacos para estudo (cefradina e penicilina). Estudos toxicológicos revelaram que o filme produzido não era tóxico e sua aplicabilidade como agente bacteriano mostrou-se satisfatória. Estudos *in vivo* foram realizados em coelhos os quais utilizaram-se uma gaze estéril com vaselina e o filme produzido. Resultados apontam para melhor resposta de cicatrização ao utilizar-se os filmes, obtendo um tempo de cicatrização mais curto e eficiente na erradicação de microrganismos. Nesse caso, apresentou-se uma durabilidade de até 108 horas no processo de liberação dos fármacos.⁴¹

Filmes de hidroxipropilcelulose, quitosana, hialuronato de sódio foram obtidos e caracterizados quanto a propriedades físico química e funcionais. Utilizou-se cloridrato de ondasetron como fármaco modelo. O filme foi preparado com pH neutro indicando sua compatibilidade com a mucosa alcançando a adesão no paciente. O filme ao aderir a mucosa bucal mostrou um tempo de retenção do fármaco de até 1320 minutos, uma vez que a literatura reporta tempos mais longos de até 6 h.⁴² Filmes bilaminados compostos apenas de quitosana/fármaco e com a adição de alginato de sódio e goma de gelana como agentes reticulantes foram preparados. Nifedipina e propranolol foram utilizados como fármacos modelo. Mostrou-se que os filmes compostos de quitosana não reticulada apresentou maior absorção de água permitindo a liberação do fármaco. Os filmes reticulados apresentaram uma liberação prolongada do fármaco em tampão fosfato (pH 6).⁴³

Foram obtidos filmes de quitosana/Ciclosporina A e submetidos ao estudo para avaliar o efeito da espessura do filme, índice de inchamento e propriedades mecânicas. A presença de glicerol no filme diminuiu o intumescimento da quitosana. Portanto, menor liberação de ciclosporina A pode ser encontrada nos filmes que possuem maior quantidade de plastificante. As propriedades mecânicas podem ser controladas pela quantidade do fármaco e glicerol nos filmes. Testes *in vitro* revelaram ausência de efeitos citotóxicos. Os filmes de quitosana contendo ciclosporina A apresentam um futuro promissor no sistema de liberação de fármacos para fins oftalmológicos.⁴⁴

Filmes de hidrogel de Quitosana, Genipina e Alginato foram produzidos pelo método *casting* utilizando

a Metformina como modelo, e foi observado que a taxa de liberação do fármaco variou de acordo com a concentração do material que compõe a matriz polimérica. Nesse caso, apresentam um resultado promissor na avaliação da liberação do fármaco em estudo quando comparado ao fármaco controle.⁴⁵

Filmes compostos de alginato de sódio e quitosana carregados com um fator de crescimento epidérmico (EGF) e TGF- β foram produzidos e aplicados na cicatrização de feridas. Esses apresentaram resistência a tração de 2,22 N/cm² de força de adesão. Eles foram compatíveis onde houve um crescimento celular epidérmico de 86,2 % quando comparados as células controle. A aplicação *in vivo* relatou melhora significativa na redução da ferida, uma vez que diminuiu a formação de cicatriz devido à diminuição na deposição de colágeno.⁴⁶

Filmes de Quitosana (Q) e carboximetilquitosana CMQ foram confeccionados usando glutaraldeído como agente de reticulação para entrega de coenzima A (CoA). A taxa de liberação variou com a quantidade de CoA. À medida que aumentou a força iônica, houve diminuição na taxa de liberação. Os resultados sugeriram que os filmes podem ser utilizados como transportador e entrega de fármacos. O intumescimento do filme teve uma importância significativa no processo de liberação sugerindo que ocorre por erosão. Em contrapartida, a quantidade de fármaco liberado diminuiu com o aumento da concentração do agente de reticulação a pH 2,1 o que foi atribuído ao intumescimento da rede reticulada observando-se que os filmes foram sensíveis ao pH e a força iônica.⁴⁷

Propriedades físico-químicas, funcionais e taxa de liberação de cloridrato de propranolol foram estudadas em filmes compostos de quitosana reticulada com genipina e poli(N-vinil-2-pirrolidona) (PVP). A capacidade de liberação do medicamento foi medida em comparação ao grau de reticulação, propriedades mecânicas e índice de intumescimento. A combinação dos agentes de reticulação permitiu a obtenção de um filme macio, resistente e potencialmente aplicável em liberação controlada apresentando a taxa de liberação do fármaco de 80 % dentro de um período de 7 h.⁴⁸

A liberação de fármacos tornou-se promissora, por fornecer uma concentração adequada de fármacos para atender as necessidades farmacêuticas (Tabela 1).^{31,39,40} A Figura 2 exibe as classes farmacológicas utilizados na liberação de fármacos utilizando filmes presentes nesse trabalho.

Nos dados relatados e estudados, os

Figura 2. Resumo gráfico representação das classes farmacológicas abordados nesta revisão

antibióticos se encontram em maior quantidade, uma vez incorporados em filmes, eles auxiliam na cicatrização de feridas, inibindo o crescimento bacteriano causando menores impactos à saúde, dentre outras aplicações. Em seguida, encontra-se os antibacterianos, pois, os filmes contendo esse fármaco são usados para evitar o crescimento de microrganismos invasores, tendo uma grande aplicabilidade na odontologia. Os anti-inflamatórios e os corticoides estão presentes em quantidades iguais, porém em menor quantidade quando comparados aos antibióticos e aos antibacterianos. Quando aplicados à terapias específicas reduz efeitos colaterais, uma vez que utilizam o princípio ativo em menor quantidade, ocasionando assim um menor custo.^{34-36,39} Outras classes de medicamentos são também incorporadas em filmes, como, por exemplo, vitamina C, beta bloqueador e imunossuppressores.

4. Conclusão

Os sistemas tradicionais de tratamento medicamentoso, aprovados para tratamentos clínicos, são menos efetivos devido à rapidez na liberação, absorção e consequentemente na ação dos fármacos, fazendo com que seja necessário a repetição das doses, para garantir a concentração sanguínea necessária. Esta demanda foi primordial para o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos, trazendo assim, um novo conceito, visando reduzir o número de doses para um tratamento específico. Para tal finalidade, a produção de medicamentos com a tecnologia

necessária para o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos é desafiadora, devido ao controle da taxa de liberação, visto que vários fatores são influenciáveis para a administração do fármaco. Em contrapartida, apresentam perspectivas promissoras, uma vez que pesquisas, têm revelado efeitos positivos quanto à liberação controlada de fármacos de várias classes farmacológicas. Dentre os fármacos investigados nesta revisão destaca-se maior percentual para uso de antibiótico em cicatrização de feridas, com o intuito de inibir o crescimento bacteriano. Em seguida, os anti-inflamatórios utilizados em terapias periodontais. De uma forma geral, os sistemas desenvolvidos utilizando a quitosana e seus derivados como matriz para um sistema de liberação controlada de fármacos apresentaram benefícios, mostrando bons resultados quando caracterizados e submetidos a testes *in vitro* e *in vivo*. Sendo assim, a quitosana e seus derivados apresentam como materiais promissores, pois podem ser submetidas à modificações necessárias no intuito de otimizar os sistemas de liberação de fármacos.

Referências Bibliográficas

- ¹ Le, P. N.; Huynh, C. K.; Tran, N. Q. Advances in thermosensitive polymer-grafted platforms for biomedical applications. *Materials Science and Engineering* **2018**, 92, 1016. [CrossRef]
- ² Shariatnia, Z.; Bagherpour, A. Synthesis of zeolite NaY and its nanocomposites with chitosan as adsorbents for lead(II) removal from aqueous solution. *Powder Technoogy* **2018**, 338, 744. [CrossRef]

- ³ Oliveira, M. I.; Santos, S. G.; Oliveira, M. J.; Torres, A. L.; Barbosa, M. A. Chitosan drives anti-inflammatory macrophage polarisation and pro-inflammatory dendritic cell stimulation," *European Cells and Materials* **2012**, 24, 136. [CrossRef]
- ⁴ Liu, X. F.; Guan, Y. L.; Yang, Z. D.; Li, Z.; Yao, K. D. Antibacterial action of chitosan and carboxymethylated chitosan. *Journal of Applied Polymer Science* **2001**, 79, 1324. [Crossref]
- ⁵ Ling, Y.; Li, X.; Zhou, S.; Wang, X.; Sun, R. Multifunctional cellulosic paper based on quaternized chitosan and gold nanoparticle-reduced graphene oxide via electrostatic self-assembly. *Journal of Materials Chemistry A* **2015**, 3, 7422. [CrossRef]
- ⁶ Singla, A. K.; Chawla, M. Chitosan: Some pharmaceutical and biological aspects - an update. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **2001**, 53, 1047. [CrossRef] [PubMed]
- ⁷ Fazli, Y.; Shariatnia, Z. Controlled release of cefazolin sodium antibiotic drug from electrospun chitosan-polyethylene oxide nanofibrous Mats. *Materials Science and Engineering* **2017**, 71, 641. [CrossRef]
- ⁸ Deng, C.-M.; He, L.-Z.; Zhao, M.; Yang, D.; Liu, Y. Biological properties of the chitosan-gelatin sponge wound dressing. *Carbohydrate Polymers* **2007**, 69, 583. [CrossRef]
- ⁹ Silva, M. B.; Silva, J.; Santin, K. C.; Souza, D.; Frota Júnior, M.; Caracterização De Filmes a base de quitosana. *Anais do Congresso Brasileiro de Engenharia Química - Cobeq*, Campinas, Brasil, 2015.
- ¹⁰ Of, B.; Healing, W. Epstein1999_Woundhealing, 1999.
- ¹¹ Reinke, J. M.; Sorg, H.; Wound repair and regeneration. *European Surgical Research* **2012**, 49, 35. [CrossRef]
- ¹² Boateng, J. S.; Matthews, K. H.; Stevens, H. N. E.; Eccleston, G. M.; Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2008**, 97, 2892. [CrossRef]
- ¹³ Poinern, G. E. J.; Fawcett, D.; Ng, J. Y.; Ali, N.; Brundavanam, R. K.; Jiang, Z.-T. Nanoengineering a biocompatible inorganic scaffold for skin wound healing. *Journal of Biomedic Nanotechnology* **2010**, 6, 497. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁴ Tocco, I.; Zavan, B.; Bassetto, F.; Vindigni, V. Nanotechnology-based therapies for skin wound regeneration. *Journal of Nanomaterials* **2012**, 2012, 11. [CrossRef]
- ¹⁵ Davoodi, P.; Lee, L. Y.; Xu, Q.; Sunil, V.; Sun, Y.; Soh, S.; Wang, C.-H. Drug delivery systems for programmed and on-demand release. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2018**, 132, 104. [CrossRef]
- ¹⁶ Lamoudi, L.; Chaumeil, J. C.; Daoud, K. Swelling, erosion and drug release characteristics of Sodium Diclofenac from heterogeneous matrix tablets. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* **2016**, 31, 93. [CrossRef]
- ¹⁷ Shen, L.; Chen, X.; Lee, D. S.; Zhu, X.; Chen, M.; Yam, K. L.; Effects of diffusion controlled release of tocopherol on lipid oxidation **2018**, 17, 129. [CrossRef]
- ¹⁸ Ignacio, M.; Chubynsky, M. V.; Slater, G. W. Interpreting the Weibull fitting parameters for diffusion-controlled release data. *Physica A: Statistical Mechanics and its applications* **2017**, 486, 486. [CrossRef]
- ¹⁹ Jia, J.; Wang, C.; Chen, K.; Yin, Y.; Drug release of yolk/shell microcapsule controlled by pH-responsive yolk swelling. *Chemical Engineering Journal* **2017**, 327, 953. [CrossRef]
- ²⁰ Brudno, Y.; Mooney, D. J. On-demand drug delivery from local depots. *Journal of Controlled Release* **2015**, 219, 8. [CrossRef]
- ²¹ Fredenberg, S.; Wahlgren, M.; Reslow, M.; Axelsson, A. The mechanisms of drug release in poly(lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems — A review. *International Journal of Pharmaceutics* **2011**, 415, 34. [CrossRef]
- ²² Upadhyaya, L.; Singh, J.; Agarwal, V.; Tewari, R. P. The implications of recent advances in carboxymethyl chitosan based targeted drug delivery and tissue engineering applications. *Journal of Controlled Release* **2014**, 186, 54. [CrossRef]
- ²³ Liechty, W. B.; Kryscio, D. R.; Slaughter, B. V.; Peppas, N. A. Polymers for drug delivery systems. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering* **2010**, 1, 149. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁴ García, M. C.; Aldana, A. A.; Tártara, L. I.; Alovero, F.; Strumia, M. C.; Manzo, R. H.; Martineli, M.; Jimenez-Kairuz, A. F. Bioadhesive and biocompatible films as wound dressing materials based on a novel dendronized chitosan loaded with ciprofloxacin. *Carbohydrate Polymers* **2017**, 175, 75. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁵ Ito, T.; Takami, T.; Uchida, Y.; Murakami, Y. Chitosan gel sheet containing drug carriers with controllable drug-release properties. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2018**, 163, 257. [CrossRef] [PubMed]

- ²⁶ Wang, L.-C.; Chen, X.-G.; Yu, L.-J.; Li, P.-W. Controlled drug release through carboxymethylchitosan/poly(vinyl alcohol) blend films. *Polymer Engineering and Science* **2007**, *47*, 1373. [CrossRef]
- ²⁷ Khan, G.; Yadav, S. K.; Patel, R. R.; Nath, G.; Bansal, M.; Mishra, B. Development and Evaluation of Biodegradable Chitosan Films of Metronidazole and Levofloxacin for the Management of Periodontitis. *American Association of Pharmaceutical Scientists* **2016**, *17*, 1312. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁸ Martins, P.; Daga, M.; Zandonai, C. F.; Grandi, B. S.; Cruz, A. B.; Silva, R. M. L.; Rodrigues, C. A. Release of tetracycline from O-carboxymethylchitosan films. *Pharmaceutical Development and Technology* **2011**, *16*, 179. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁹ Wang, L.-C.; Chen, X.-G.; Zhong, D.-Y.; Xu, Q.-C. Study on poly(vinyl alcohol)/carboxymethylchitosan blend film as local drug delivery system. *Journal of Materials Science* **2007**, *18*, 1125. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁰ Wang, Q.; Dong, Z.; Du, Y.; Kennedy, J. F. Controlled release of ciprofloxacin hydrochloride from chitosan/polyethylene glycol blend Films. *Carbohydrate Polymers* **2007**, *69*, 336. [CrossRef]
- ³¹ Chinta, D. P.; Katakam, P.; Murthy, V. S. N.; Newton, M. J. Formulation and in-vitro evaluation of moxifloxacin loaded crosslinked chitosan films for the treatment of periodontitis. *Journal of Pharmacy Research* **2013**, *7*, 483. [CrossRef]
- ³² Kistriyani, L.; Sulistyawan, W.; Kesuma, S. H. Characteristic of ascorbic acid in crosslinked chitosan edible film as drug delivery system membrane," *MATEC Web Conferences* **2018**, *154*, 01027. [CrossRef]
- ³³ Kilicarlan, M.; Ilhan, M.; Inal, O.; Orhan, K. Preparation and evaluation of clindamycin phosphate loaded chitosan/alginate polyelectrolyte complex film as mucoadhesive drug delivery system for periodontal therapy. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2018**, *123*, 441. [CrossRef]
- ³⁴ Mura, P.; Corti, G.; Cirri, M.; Maestrelli, F.; Mennini, N.; Bragagni, M. Development of mucoadhesive films for buccal administration of flufenamic acid: effect of cyclodextrin complexation. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2010**, *99*, 3019. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁵ Tang, C.; Guan, Y.-X.; Yao, S.-J.; Zhu, Z.-Q. Preparation of ibuprofen-loaded chitosan films for oral mucosal drug delivery using supercritical solution impregnation," *International Journal of Pharmaceutics* **2014**, *473*, 434. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁶ Li, H.; Cheng, F.; Gao, S.; Wu, Z.; Dong, L.; Lin, S.; Luo, Z.; Li, X. Preparation, characterization, antibacterial properties, and hemostatic evaluation of ibuprofen-loaded chitosan/gelatin composite films. *Journal of Applied Polymer Science* **2017**, *134*, 45441. [CrossRef]
- ³⁷ Liu, J.; Xiao, Y.; Wang, X.; Huang, L.; Chen, Y.; Bao, C. Glucose-sensitive delivery of metronidazole by using a photo-crosslinked chitosan hydrogel film to inhibit *Porphyromonas gingivalis* proliferation. *International Journal of Biological Macromolecules* **2019**, *122*, 19. [CrossRef]
- ³⁸ Tejada, G.; Piccirilli, G. N.; Sortino, M.; Salomón, C. J.; Lamas, M. C.; Leonardi, D. Formulation and *in-vitro* efficacy of antifungal mucoadhesive polymeric matrices for the delivery of miconazole nitrate. *Materials Science and Engineering: C* **2017**, *79*, 140. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁹ Rodrigues, L. B.; Leite, H. F.; Yoshida, M. I.; Saliba, J. B.; Cunha Junior, A. S.; Faraco, A. A. G. *In vitro* release and characterization of chitosan films as dexamethasone carrier. *International Journal of Pharmaceutics* **2009**, *368*, 1. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁰ Lefnaoui, S.; Moulai-Mostefa, N.; Yahoum, M. M.; Gasmi, S. N. Design of antihistaminic transdermal films based on alginate–chitosan polyelectrolyte complexes: characterization and permeation studies. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2018**, *44*, 432. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴¹ Zhang, C. L.; Yang, T. J.; Rao, H. X.; Zhang, Z. Y. Preparation and in vitro drug release behavior of a novel matrine-loading chitosan/glycerol film. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* **2016**, *36*, 1024. [PubMed]
- ⁴² Trastullo, R.; Abruzzo, A.; Saladini, B.; Gallucci, M. C.; Cerchiara, T.; Luppi, B.; Bigucci, F. Design and evaluation of buccal films as paediatric dosage form for transmucosal delivery of ondansetron. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2016**, *105*, 115. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴³ Remuñán-López, C.; Portero, A.; Vila-Jato, J. L.; Alonso, M. J. Design and evaluation of chitosan/ethylcellulose mucoadhesive bilayered devices for buccal drug delivery. *Journal of Controlled Release* **1998**, *55*, 143. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁴ Hermans, K.; Van den Plas, D.; Kerimova, S.; Carleer, R.; Adriaenssens, P.; Weyenberg, W.; Ludwing, A. Development and characterization of mucoadhesive chitosan films for ophthalmic delivery of cyclosporine A. *International Journal of Pharmaceutics* **2014**, *472*, 10. [CrossRef] [PubMed]

⁴⁵ Ubaid, M.; Murtaza, G. In vitro evaluation of Genipin-crosslinked Na-alginate/chitosan hydrogel films for delivery of metformin: effect of chitosan molecular weight. *Current Drug Delivery* **2018**, *15*, 1146. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁴⁶ Mandapalli, P. K.; Labala, S.; Jose, A.; Bhatnagar, S.; Janupally, R.; Sriram, D.; Venuganti, V. V. K. Layer-by-layer thin films for co-delivery of TGF- β siRNA and epidermal growth factor to improve excisional wound healing. *AAPS PharmSciTech* **2017**, *18*, 809. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁴⁷ Guo, B.-L.; Yuan, J.-F.; Gao, Q.-Y. pH and ionic sensitive chitosan/carboxymethyl chitosan IPN complex films for the controlled release of coenzyme A. *Colloid and Polymer Science* **2008**, *286*, 175. [[CrossRef](#)]

⁴⁸ Aldana, A. A.; González, A.; Strumia, M. C.; Martinelli, M. Preparation and characterization of chitosan/genipin/poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) films for controlled release drugs. *Materials Chemistry and Physics* **2012**, *134*, 317. [[CrossRef](#)]