

\*TRABALHO COMPLETO CONTENDO ARTIGOS CIENTÍFICOS. AGUARDANDO A PUBLICAÇÃO DOS RESULTADOS!

**Título: (Bio)2 - Sistema híbrido bioinspirado e biomimético à base de nanocelulose de origem microbiana e líquido iônico, para estabilização e entrega transdérmica de insulina.**

**Autora:** Ludmilla Rodrigues Ribeiro Jorge

**Orientador:** Prof. Dr. Victor Manuel Cardoso Figueiredo Balcão

## RESUMO

### INTRODUÇÃO:

Sistemas bioinspirados e biomiméticos à base de filmes biopoliméricos são interessantes para utilização farmacêutica em função de características com o biocompatibilidade, biodegradabilidade, toxicidade quase nula e adequadas propriedades físico-químicas. A permeação tópica de fármacos pode ser otimizada através da incorporação de substâncias facilitadoras da permeação cutânea. Neste sentido, os líquidos iônicos são substâncias promissoras. A insulina é um hormônio que tem como função manter os níveis normais de glicose no sangue. A ausência ou produção parcial desse hormônio gera a hiperglicemia ou *Diabetes Mellitus* (DM), doença crônica com elevada prevalência. Para o tratamento da DM tipo 1 é imprescindível o uso de insulina, a qual é administrada por aplicações subcutâneas.

**OBJETIVO:** Desenvolver e avaliar um filme polimérico base de nanocelulose de origem microbiana e gomaxantana para entrega tópica de insulina, tendo um líquido iônico como facilitador da permeação cutânea.

### MÉTODOS

### EXPERIMENTAIS:

A nanocelulose bacteriana foi produzida por fermentação da bactéria *Gluconacetobacter hansenii* ATCC® 23769, incorporada com insulina e caracterizada por adsorção de insulina, FTIR, XRD, DSC e TGA, FESEM, resistência mecânica, citotoxicidade, genotoxicidade e ensaio de permeação transdérmica via célula de Franz. Realizou-se a síntese e caracterização dos líquidos iônicos por citotoxicidade, genotoxicidade, FTIR, TGA e DSC, teor de água, <sup>1</sup>HRMN. Seguiu-se a produção e caracterização dos biofilmes com nanocelulose e gomaxantana, integrando insulina e gerante de colina. A caracterização dos filmes foi realizada pelos ensaios de resistência mecânica, TGA e DSC, XRT e DESEM. Por fim, avaliou-se a capacidade de permeação transdérmica da insulina pelo ensaio de permeação em células de Franz.

**RESULTADOS E DISCUSSÃO:** As biomembranas de nanocelulose produzidas mostraram-se seguras para a aplicação sobre a pele, com adequadas propriedades mecânicas. Foram obtidos líquidos iônicos com reduzida citotoxicidade e genotoxicidade de nula. O filme biopolimérico desenvolvido apresentou adequadas propriedades físico-químicas e biológicas, com efetiva capacidade de permeação transdérmica da insulina.

**CONCLUSÃO:** Obteve-se um bifilme polimérico com excelentes propriedades mecânicas, físico-químicas e biológicas, com capacidade de liberação e permeação transdérmica de insulina. Deste modo, o produto desenvolvido apresenta potencial para a entrega de insulina através da pele humana por permeação transdérmica.

**Palavras chave:** *Diabetes Mellitus*; Insulina humana; Líquidos iônicos; Matrizes biopoliméricas; Estabilização estrutural e funcional; Permeação transdérmica. 8

\*TRABALHO COMPLETO CONTENDO ARTIGOS CIENTÍFICOS. AGUARDANDO A PUBLICAÇÃO DOS RESULTADOS!

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Bio-inspired and biomimetic systems based on biopolymer films are interesting for pharmaceutical use due to characteristics such as biocompatibility, biodegradability, almost zero toxicity and adequate physico-chemical properties. The topical permeation of drugs can be optimized through the incorporation of substances that facilitate skin permeation. In this sense, ionic liquids are promising substances. Insulin is a hormone whose function is to maintain normal blood glucose levels. The absence or partial production of this hormone generates hyperglycemia or Diabetes Mellitus (DM), a chronic disease with high prevalence. The use of insulin, which is administered by subcutaneous applications, is essential for the treatment of type 1 DM.

**OBJECTIVE:** To develop and evaluate a nanocellulose-based polymer film of microbial origin and xanthan gum for topical delivery of insulin, having an ionic liquid as a facilitator of skin permeation.

**EXPERIMENTAL METHODS:** Bacterial nanocellulose was produced by fermentation of the bacterium *Gluconacetobacter hansenii* ATCC® 23769, incorporated with insulin and characterized by adsorption of insulin, FTIR, XRD, DSC and TGA, FESEM, mechanical resistance, cytotoxicity, genotoxicity and transdermal permeation assay via cellof Franz. The synthesis and characterization of the ionic liquids by cytotoxicity, genotoxicity, FTIR, TGA and DSC, water content, <sup>1</sup>H NMR were performed. Production and characterization of the biofilms with nanocellulose and xanthan gum, integrating insulin and choline gerant. The characterization of the films was performed by the mechanical strength tests, TGA and DSC, XRT and DESEM. Finally, the transdermal permeability of insulin was assessed by the permeation assay in Franz cells.

**RESULTS AND DISCUSSION:** The produced nanocellulose biomembranes proved to be safe for application to the skin, with adequate mechanical properties. Ionic liquids with reduced cytotoxicity and zero genotoxicity were obtained. The developed biopolymer film presented adequate physicochemical and biological properties, with effective transdermal permeability of the insulin. **CONCLUSION:** A polymeric bifilm with excellent mechanical, physicochemical and biological properties was obtained, with transdermal insulin release and permeability. Thus, the developed product has potential for the delivery of insulin through the human skin by transdermal permeation.

**Keywords:** *Diabetes Mellitus*; Human insulin; Ionic liquids; Biopolymer matrices; Structural and functional stabilization; Transdermal permeation.