

*O texto a seguir é uma publicação da revista bilingue
Uniso Ciência, da Universidade de Sorocaba,
para fins de divulgação científica.*

*The following story is part of the bilingual magazine
Science @ Uniso, published by the University of Sorocaba,
for the purpose of scientific outreach.*

*Acesse aqui a edição completa/
Follow the link to access
the full magazine:*



PESQUISADORA CRIA HIDROGEL

para tratamento de feridas vaginais

RESEARCHER DEVELOPS HYDROGEL

for the treatment of vaginal wounds

Por/By: Marcel Stefano
Foto/Photo: Paulo Ribeiro



Pesquisa foi desenvolvida nas dependências do Laboratório de Biomateriais e Nanotecnologia da Universidade de Sorocaba
Research was developed at Uniso's Laboratory of Biomaterials and Nanotechnology

Como ajudar mulheres pacientes de câncer que fazem quimioterapia ou radioterapia e que sofrem de problemas de feridas na cavidade vaginal a terem um tratamento mais específico e que elas mesmas possam tratar essas feridas de maneira mais fácil. Esse foi o propósito que levou a farmacêutica Thais Francine Ribeiro Alves a pesquisar e desenvolver um hidrogel termorresponsivo que se fixa melhor na parede vaginal e ajuda, por meio da aplicação de curcumina, no tratamento da ferida.

“A administração vaginal de fármacos tem como principais vantagens evitar o metabolismo hepático, reduzir a incidência e severidade dos efeitos gastrintestinais secundários e diminuir efeitos secundários hepáticos de fármacos”, descreve ela.

O resultado obtido foi satisfatório, segundo análise da pesquisadora. Alves conseguiu desenvolver um hidrogel termorresponsivo que pode ser aplicado nas feridas da parede vaginal pelas próprias pacientes, com o auxílio de de um aplicador no formato de uma seringa.

O hidrogel, ainda bastante solúvel, é carregado de curcumina, que tem características anti-inflamatória, antifúngica, antimicrobiana e cicatrizante. Ao ser inserido na cavidade vaginal e atingir uma certa temperatura, esse hidrogel se torna um gel de boa viscosidade e com propriedades bioadesivas, ou seja, que gruda na parede vaginal e libera a curcumina aos poucos.

Ela fez essa pesquisa ao longo de seu mestrado, finalizado em 2016, dentro do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba (Uniso). A pesquisa foi orientada pelo professor doutor Marco Vinícius Chaud e desenvolvida nas dependências do Laboratório de Biomateriais e Nanotecnologia da Uniso, que fica no Parque Tecnológico de Sorocaba (PTS).

Alves conta que decidiu por este estudo pois pesquisou a mucosite oral na graduação, em pacientes com câncer na cabeça e pescoço, e, quando se propôs a fazer o mestrado, teve a ideia de pesquisar e ajudar o problema da mucosite vaginal em mulheres que fazem tratamento de quimioterapia e radioterapia da cavidade abdominal ou colo de útero.

Durante o mestrado, que durou dois anos, ela teve como primeiro desafio encontrar um tipo de polímero (há inúmeros, tanto naturais quanto sintéticos, cada qual com propriedades distintas) que apresentasse características ideais para o tratamento na cavidade vaginal. “A via vaginal é um desafio para a formulação de formas

How to help female cancer patients who are going through chemo or radiotherapy and suffer from wounds in the vaginal canal by providing them with a more specific treatment, one that would allow themselves to treat these wounds more easily? This was the purpose that led the pharmacist Thais Francine Ribeiro Alves to research and develop a temperature-responsive hydrogel that adheres better to the skin within the vaginal canal, helping in the treatment of wounds by releasing curcumin.

“Administering drugs through the vagina has as its major advantages avoiding hepatic metabolism, reducing the incidence and severity of secondary gastrointestinal effects, and decreasing hepatic side effects,” she says.

The obtained result was satisfactory, according to the researcher. Alves was able to develop a temperature-responsive hydrogel that can be applied to the vaginal wounds by patients themselves, with the aid of a syringe applicator.

The hydrogel, still quite soluble, is filled with curcumin, which has anti-inflammatory, fungistatic, antimicrobial, and healing characteristics. After being inserted into the vaginal canal, when reaching a certain temperature, this hydrogel becomes a gluey gel with bioadhesive properties, namely one that sticks to the vaginal canal and releases curcumin gradually.

She conducted this research throughout the study to earn her Master’s degree, completed in 2016 at Uniso’s Pharmaceutical Sciences graduate program. The research was advised by Professor Marco Vinícius Chaud, and developed at Uniso’s Laboratory of Biomaterials and Nanotechnology, located at Sorocaba’s Science Park (PTS, acronym in Portuguese).

Alves tells that she decided for this study because as a bachelor student she researched oral mucositis in patients with head and neck cancer, and once decided to carry on to the Master’s, she came up with the idea of researching and helping to fix the problem of vaginal mucositis in women who undergo chemo and radiotherapy for treating their abdominal cavities or cervix.

During her master’s studies, which lasted for two years, she had as her first challenge to find a kind of polymer that presented ideal characteristics for the treatment within the vaginal canal (there are countless, both natural and synthetic, each with distinct properties). “The vaginal route of administration is a challenge when it comes to the formulation of dosage forms for modified drug dispensing. Among the main challenges, there was the actual time during which the pharmaceutical form



Thais Francine Ribeiro Alves, autora da pesquisa
Thais Francine Ribeiro Alves, author of the research

farmacêuticas para liberação modificada de fármacos. Entre os principais desafios está o tempo de permanência da forma farmacêutica no local de aplicação e a área de superfície no contato com a mucosa vaginal”, relata Alves, no estudo. Além disso, era preciso achar um composto onde a curcumina se diluísse.

CURCUMINA

Ocorre que a curcumina, que é um composto fitoquímico amarelo-alaranjado, obtido a partir do rizoma do açafrão (*Curcuma longa*) e que cresce naturalmente na Índia e em outras partes do sudeste da Ásia, é conhecida por ter uma baixa solubilidade em água. “A sua solubilidade é limitada em meios orgânicos comuns, como etanol e óleos vegetais, o que torna difícil a preparação de formulações líquidas convencionais.”

would stay on the applied region, as well as the surface area in direct contact with the vaginal mucosa,” reports Alves. In addition, it was necessary to find a compound in which curcumin could be diluted.

CURCUMIN

Curcumin, an orange-ish yellow phytochemical compound obtained from the rhizome of the saffron plant (*Curcuma longa*), which grows naturally in India and other parts of Southeast Asia, is well known for having low solubility in water. “Its solubility is limited to common organic media, such as ethanol and vegetable oils, which makes it difficult to prepare conventional liquid formulations.”

Curcumin has been widely studied for its fungistatic, antimicrobial, healing characteristics. “Different studies

A curcumina vem sendo amplamente estudada por suas características antifúngica, antimicrobiana, cicatrizante. “Diferentes estudos têm demonstrado sua baixa toxicidade intrínseca e ampla variedade de efeitos terapêuticos”, cita Alves, na pesquisa.

Apesar dos diversos efeitos terapêuticos, a utilização clínica de curcumina é restringida por baixa biodisponibilidade oral, devido à baixa solubilidade em água, instabilidade em valores de pH neutro e alcalino, metabolismo extensivo e rápida eliminação.

ETAPAS

“Logo que eu entrei no mestrado, a gente conseguiu adquirir o material antes, via projeto. Então, acho que uns quatro ou cinco meses, eu trabalhei só com as dispersões sólidas da curcumina. Foi a primeira etapa do trabalho”, conta Alves. A dispersão sólida são formulações farmacêuticas utilizadas com o objetivo de melhorar a solubilidade de compostos pouco solúveis em água. Nessa parte da pesquisa, Alves trabalhou com 18 amostras e obteve resultados favoráveis em três delas.

Depois dessa etapa, Alves começou a pesquisar e analisar o preparo dos hidrogéis termorresponsivos (que têm alguma alteração conforme variação da temperatura), sem a adição da curcumina. Nessa etapa, que durou cerca de sete meses, ela pesquisou e testou oito amostras. Duas delas tiveram resultado satisfatório e foram, depois, testadas com a adição de curcumina na etapa seguinte.

Só depois de testados e caracterizados esses hidrogéis que melhor se encaixariam na amostra de curcumina é que Alves passou a testar 12 amostras de hidrogéis adicionados com a curcumina. Foram mais seis meses avaliando os hidrogéis com a curcumina.

HIDROGEL TERMORRESPONSIVO

Uma das grandes dificuldades de Alves foi modular a temperatura de um hidrogel para que ele passasse do estado líquido (na temperatura ambiente) para o estado de gel, com viscosidade e aderência corretas para que aquele composto ficasse aderido à parede da vagina e liberasse gradativamente a curcumina no ferimento.

“Hidrogéis termicamente sensíveis ou termorresponsivos têm sido foco de estudos devido à sua praticidade na aplicação e baixos efeitos indesejáveis. Em concentrações adequadas apresentam transição de fase líquida para gel (Tsol-gel), próxima ou igual à temperatura corpórea. Essa transição Tsol-gel pode ser modulada de acordo com a concentração do polímero ou associação com outros polímeros e agentes reticulantes. Geralmente, as temperaturas de gelificação são consideradas



Alves developed a curcumin-based hydrogel

have shown their low intrinsic toxicity and wide range of therapeutic effects,” as mentioned by Alves in her research.

Despite the many therapeutic effects, the clinical usage of curcumin is restricted by low oral bioavailability, due to its low water solubility, instability regarding neutral and alkaline pH values, extensive metabolism, and rapid elimination.

STAGES

“As soon as I began my Master’s, we already had the research material, acquired for the project. So, for four or five months, I worked only with solid dispersions of curcumin. It was the first stage of my work,” Alves says. Solid dispersions are pharmaceutical formulations used for the purpose of improving the solubility of poorly water-soluble compounds. In this phase of the research, Alves worked with 18 samples, obtaining favorable results with three of them.

Alves desenvolveu um hidrogel à base de curcumina

adequadas na faixa de 25 – 37°C”, explica Alves, em sua pesquisa.

“Esse hidrogel termorresponsivo tem característica líquida na temperatura ambiente, que é o que vai permitir a gente colocá-lo na seringa e fazer a administração vaginal. Quando ele atinge uma temperatura, ele se transforma em gel. E isso faz com que ele fique todo na parede vaginal e fique aderido, sem escorrer. Então, eu trabalhei em todo o mestrado para conseguir modular essa temperatura. O que seria modular? É exatamente descobrir em que ponto ocorria essa transição Tsol-gel, que é a transição de solúvel para gelificado, então, é trabalhar nesse ponto.”

Mas encontrar o ponto de transição não foi o único trabalho dela ao longo dos anos pesquisando esse tema. Dentre os inúmeros testes feitos a cada etapa da pesquisa, Alves também fez o teste de viscosidade do hidrogel termorresponsivo. Ela explica que “na aplicação de

After this stage, Alves started to research and analyze the preparation of temperature-responsive hydrogels (which present changes according to temperature variation), without the addition of curcumin. Throughout this stage, which lasted for about seven months, she researched and tested eight samples. Two of them had satisfactory results and were then tested with the addition of curcumin.

Only after testing and characterizing these hydrogels that would best fit the curcumin sample, Alves went on to test 12 samples of hydrogels with curcumin added to them. Then, there were another six months for the evaluation of the hydrogels with curcumin.

TEMPERATURE-RESPONSIVE HYDROGEL

One of Alves’ great difficulties was to modulate the temperature of a hydrogel so it would go from liquid state (at room temperature) to the state of a gel, with proper viscosity and adherence, so that the compound would adhere to the vaginal canal and release curcumin into the wound gradually.

“Thermally sensitive or temperature-responsive hydrogels have been the focus of studies because of their practical application and low level of undesirable side effects. At suitable concentrations they change from liquid state to gel, at temperatures that are close or equal to body temperature. Such transition can be modulated according to the polymer concentration or the association with other polymers and crosslinking agents. Usually, gelation temperatures are considered suitable within the range of 25–37° C (77–98° F),” Alves explains in her research.

“This temperature-responsive hydrogel has a liquid characteristic at room temperature, which is what will allow us to pour it into the syringe and perform the vaginal administration. When it reaches a certain temperature, it turns into gel. And this makes it stay all over the vaginal canal, adhered, without flowing out. So, throughout my Master’s, I worked to modulate that temperature. What does modulating mean? It means reaching that point in which the transition from soluble to gel would happen.”

But finding this transition point was not her only job throughout the years researching this topic. Among the many tests performed at each stage of the research, Alves also performed the temperature-responsive hydrogel viscosity test. She explains that “regarding the application of topical products on the vaginal canal, viscosity and mucoadhesion contribute to fix the formula on the epithelial mucosa. This property also contributes

produtos tópicos na cavidade vaginal, a viscosidade e a mucoadesão contribuem para fixar a formulação sobre a mucosa epitelial. Esta propriedade também contribui para controlar a liberação de fármaco e melhorar a adesão ao tratamento com produtos nas formas farmacêuticas de gel, creme ou pomada.”

Outro teste avaliado é a propriedade mecânica do hidrogel, para que o composto não escape e coloque a perder o tratamento. “As redes poliméricas dos hidrogéis devem possuir propriedades mecânicas capazes de resistir a estresses físicos e químicos e, ao mesmo tempo, proporcionar um contato íntimo e prolongado com a superfície da mucosa. O tempo de permanência do hidrogel no local de aplicação é influenciado pela renovação do fluido vaginal (transudato e muco vaginal) e pela reticulação dos polímeros. O equilíbrio entre o efeito do fluido vaginal e a resistência mecânica dos polímeros pode ser medido pela dureza, coesividade, compressibilidade, adesividade e mucoadesão do hidrogel termorresponsivo”, explica Alves na dissertação.

RESULTADOS SATISFATÓRIOS

Alves ficou feliz com os resultados encontrados. Ela diz que, apesar de serem necessárias novas pesquisas para que efetivamente um produto seja feito a partir dos resultados obtidos em sua pesquisa e chegue às prateleiras das farmácias, seus estudos mostraram que é possível produzir um composto à base de hidrogel com curcumina para o tratamento vaginal.

“Com os resultados que a gente obteve no estudo, o sistema apresenta potencial para a veiculação da curcumina. O sistema em si apresenta potencial também para a veiculação vaginal, ou seja, o sistema é eficaz tanto para a veiculação e transporte dessa curcumina até o local de ação, quanto o mecanismo de ação que ele vai ter dentro da cavidade vaginal. Ele consegue formar esse filme na temperatura corpórea. Então, o grande desafio foi aumentar essa solubilidade da curcumina e conseguir sua veiculação no meu hidrogel e criar um hidrogel que fosse capaz de ter essa transição líquido-gelificada dentro da cavidade vaginal. Então, enquanto um estudo de desenvolvimento e avaliação do sistema, a gente teve resultados promissores para uma futura análise em animais e, quem sabe, em humanos”.

Com base na dissertação “Desenvolvimento e avaliação de hidrogéis termorresponsivos para administração vaginal e veiculação de curcumina”, do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba (Uniso), com orientação do professor doutor Marco Vinícius Chaud e aprovada em 2016.

to the control of drug release, and to the continuity of treatment, with products presented in the pharmaceutical forms of gel, cream, or ointment.”

Another test performed concerned the hydrogel’s mechanical property, so that the compound will not escape and jeopardize the treatment. “Hidrogels’ polymer networks must possess mechanical properties capable of withstanding physical and chemical stresses, at the same time providing close and prolonged contact with the surface of the mucosa. The time during which the hydrogel will stay on the applied region is influenced by the renewal of vaginal fluid (transudate and vaginal mucus) and the crosslinking of polymers. The balance between the effect of vaginal fluid and the polymers’ mechanical strength can be measured by the hardness, cohesiveness, compressibility, adhesiveness, and mucoadhesion of the temperature-responsive hydrogels,” explains Alves in her thesis.

SATISFACTORY RESULTS

Alves was happy about the results. She says that even though further research is needed in order to effectively turn the results of her research into a product that could reach pharmacy shelves, her studies have shown that it is possible to produce a compound based on hydrogel with curcumin for vaginal treatment.

“Considering the results obtained through the study, the system has potential for the delivery of curcumin. The system itself has potential for vaginal delivery also, which means it is effective when it comes to delivering and transporting curcumin to the site of action, as well as a mechanism of action within the vaginal canal. It manages to create this membrane at body temperature. So the great challenge was to increase the solubility of curcumin, making it possible for my hydrogel to deliver it, and also to create a hydrogel capable of transitioning from liquid to gel state inside the vaginal canal. So, as a study concerned with system development and evaluation, we had promising results for a future analysis in animals and, perhaps, in humans.”

Acesse o texto completo da pesquisa em português:

Follow the link to access the full text of the original research (in Portuguese):



Vista do câmpus a partir da área em que está instalado o Hospital Veterinário Universitário
View of the campus from the university’s Veterinary Hospital area

Foto/Photo: Paulo Ribeiro