

MICROESFERAS DE ALGINATO E QUITOSANA RETICULADAS COM EPICLORIDRINA PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACO ANTIMALÁRICO

Ranieri Sales de Souza Santos¹; Guilherme Augusto Magalhães Junior²

¹Discente do Curso de Licenciatura em Química do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Ceará – *Campus* de Quixadá.

E-mail: ranisales2@gmail.com

²Docente do Curso de Licenciatura em Química do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Ceará – *Campus* de Quixadá.

E-mail: guilhermejr1201@gmail.com

RESUMO

Entre as doenças que mais acometem as populações de baixo poder aquisitivo, a malária humana é uma das que mais possuem falhas em seu tratamento, assim o presente trabalho tem como objetivo a síntese e caracterização de microesferas para teste de liberação controlada de fármacos para o tratamento da malária. Microesferas de alginato (AL) e quitosana (QT) foram sintetizadas por complexação polieletrólítica e reticuladas com epiclorigidrina 2, 4 e 6%. Para a síntese das microesferas foi utilizado o método de gotejamento de AL em QT e feita sua caracterização por micrografia, granulometria e cinética de intumescimento. Os diâmetros das microesferas variaram e observou-se um aumento no diâmetro médio das partículas quando aumenta a concentração de epiclorigidrina nas microesferas. As esferas reticuladas tornaram-se insolúvel em meio ácido (pH 1,2). No intumescimento ocorreu absorção máxima de água em pH 1,2 e em pH 7,4 ocorreu uma diminuição desta absorção. Observou-se ainda que a cinética de intumescimento tem tendência de ser inversamente proporcional ao grau de reticulação das microesferas o que pode contribuir para ser um potencial dispositivo carregador de fármaco antimalárico.

Palavras-chave: Microesferas. Alginato. Quitosana. Complexo Polieletrólítico. Liberação de Fármaco.

INTRODUÇÃO

A malária humana, é uma doença parasitária que tem como agentes etiológicos quatro espécies de protozoários do gênero *Plasmodium*, e é transmitida ao homem através da picada de fêmeas do inseto do gênero *Anopheles* (NUNES e col., 2014). Essa doença está entre as principais doenças negligenciadas, apresentando um alto índice de mortalidade mundial. Valverde (2017) estima que diariamente três mil pessoas morrem vítimas dessas enfermidades, acarretando em mais de um milhão de mortes por ano.

A principal dificuldade apresentada pelos pacientes em tratamento é toxicidade dos medicamentos utilizados, que provocam reações indesejadas, tornando o uso do fármaco pouco eficiente e desestimulante (WINSTANLEY, 2001). Os problemas percebidos em relação a administração de fármacos usados na terapia da malária originaram as buscas por novas tecnologias neste ramo. Para que estes avanços pudessem se tornar possíveis, utilizou-se da ajuda de polímeros naturais, sendo eles o alginato e a quitosana, considerando que possuem a capacidade de transporte, principalmente se estiverem reticulados, o que auxilia no controle da sua liberação.

Temos por objetivo principal a síntese e caracterização de microesferas à base de alginato (AL) e quitosana (QT) reticuladas com epiclorigidrina para futuros teste na liberação controlada de cloroquina. Para alcançar esse objetivo realizou-se a síntese e caracterização das microesferas de alginato e quitosana via complexação polieletrólítica na razão de 2:1 de massa (AL/QT), reticulou-se as microesferas de alginato e quitosana na concentração de epiclorigidrina 2, 4 e 6% e estudou-se a cinética sequenciada de intumescimento das microesferas nos pHs 1,2 e 7,4, simulando o sistema gastrointestinal.

METODOLOGIA

Preparou-se soluções aquosas de AL 1% (m/v) e soluções de QT 1% (m/v) em ácido acético 2%. As soluções dos polissacarídeos foram deixadas sob agitação magnética por 24hs, para total solubilização. Em QT 1% adicionou-se uma solução de CaCl₂ 1% (m/v) e em seguida, sob agitação, foi gotejado 25 mL de AL

1% em 50 mL de QT 1% nessa nova solução. Utilizou-se uma seringa comum munida de uma agulha, para o processo de gotejamento. As microesferas ficaram em descanso por 24 hs e posteriormente secas em estufa a 40 C° por 2 hs. Esse processo formou microesferas de razão 2:1 (m/m) de AL e QT.

Para a etapa de reticulação, as esferas de AL/QT foram imersas em solução de epícloridrina 2, 4 e 6% na razão de 2 g por litro de solução do agente reticulante durante 1 h, a 40°C sob agitação magnética. Em seguida foram dispostas para secar a temperatura ambiente. As microesferas foram observadas em um microscópio óptico.

O estudo da cinética de intumescimento das microesferas foi realizado em pH 1,2 e em tampão fosfato com pH 7,4 no período de 2 hs em cada pH, sendo um intumescimento sequenciado, de forma a simular o sistema gastrointestinal, o grau de intumescimento dos complexos foi determinado pela razão entre a massa de água absorvida pelo complexo (m_{água}) menos a massa seca, pela massa do complexo seco (m_{seca}) em função do tempo (Eq. 01).

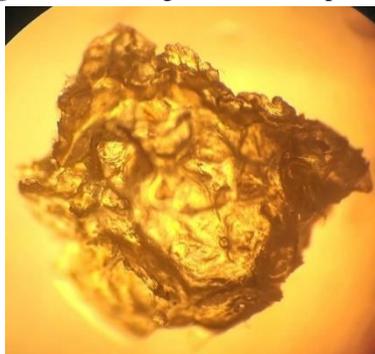
$$GI = (m_{\text{água}} - m_{\text{seca}}) / m_{\text{seca}} \quad (01)$$

Onde GI é o grau de intumescimento, m_{água} é a massa de água absorvida pelas microesferas e m_{seca} é a massa das microesferas secas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese das microesferas de AL/QT resultou na formação do complexo polieletrólítico, pois a adição de QT em meio ácido solubilizou a mesma e quando gotejado o AL nessa solução acabou ocorrendo a complexação polieletrólítica do AL e QT (STASIAK *et al.*, 2011). A Figura 1 mostra a micrografia da micropartícula. Verifica-se que as mesmas não tiveram formato esferoides, o que mostra que o método ainda tem que ser aprimorado.

Figura 1 – Micrografia da micropartícula



Fonte: Próprio Autor, 2018.

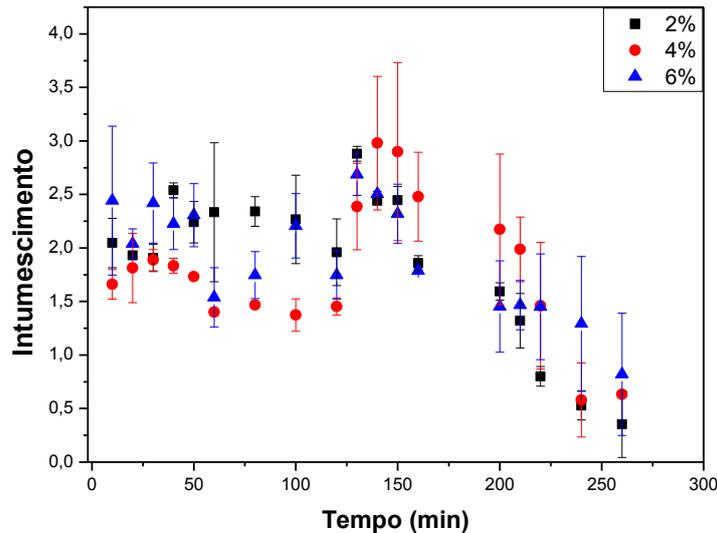
A Tabela 01 apresenta as medidas das microesferas (n=10) que foram analisadas no paquímetro automático. A análise da distribuição de tamanho das microesferas mostrou que há uma tendência de aumento no diâmetro médio das partículas quando aumenta a concentração de epícloridrina.

Tabela 1 – Análise granulométrica das microesferas de AL/QT

| AL/QT (% reticulante) | Tamanho (µm) |
|--------------------------|--------------|
| 2% | 1330 ± 43,8 |
| 4% | 1362 ± 98,4 |
| 6% | 1510 ± 83,2 |

Fonte: Próprio Autor, 2018.

A cinética de intumescimento foi realizada em pH 1,2 e 7,4 sequenciada simulando o trato gastrointestinal, conforme mostra a Fig. 02.

Figura 2 – Cinética de intumescimento das esferas de AL/QT 2:1 reticuladas com epiclоридrina

Fonte: Próprio Autor, 2018.

A cinética de intumescimento mostra que as partículas possuem um intumescimento considerável em pH 1,2 e em pH 7,4 elas desintumescem. O experimento também mostrou que depois de um determinado período em pH 7,4 as microesferas começam a dissolver, mostrando que a liberação de um fármaco incorporado nesse carreador também poderá ser liberado por vias de erosão.

A próxima etapa do projeto será realizar os testes de liberação controlada. O mesmo não foram feitos pois tivemos problemas durante a síntese e o equipamento para liberação se encontrava quebrado.

CONCLUSÕES

As microesferas foram sintetizadas via complexação polieletrólítica. As esferas se mostram insolúveis em meio ácido devido a reticulação com epiclоридrina. Os tamanhos médios das microesferas secas variam de 1330 a 1510 μm , onde notou-se aumento no diâmetro médio das partículas quando aumenta a concentração de epiclоридrina.

Na cinética de intumescimento, as microesferas reticuladas mostram que, a maior quantidade de água é adsorvida em pH 1,2 e que depois de um determinado tempo as microesferas dissolvem-se em pH 7,4. Isto mostra que as microesferas de AL/QT reticuladas nessas condições mostram-se potenciais carreadores de fármaco antimaláricos.

REFERÊNCIAS

NUNES, J. K.; WOODS, C.; CARTER T.; RAPHAEL, T.; MORIN, M. J.; DIALLO, D.; LEBoulleuxD, D.; JAINA, S.; LOUCQA, C.; KASLOWA, D. C.; BIRKETTA A. J.

Development of a transmission-blocking malaria vaccine: Progress, challenges, and the path forward.

Vaccine, v. 32, p. 5531-5539, 2014.

ROKHADE, A. P.; AGNIHOTRI, S. A.; PATIL, S. A.; MALLIKARJUNA, N. N., KULKARNI, P. V.; AMINABHAVI, T. M. Semi-interpenetrating polymer network microspheres of gelatin and sodium carboxymethyl cellulose for controlled release of ketorolac tromethamine. **Carbohydrate Polymers**, v.65, n. 3, p. 243-252, 2006.

STASIAK, J.; ZAFFORA, A.; COSTANTINO, M. L.; MOGGRIDGE, G. D. A real time SAXS study of oriented block copolymers during fast cyclical deformation, with potential application for prosthetic heart valves. **Soft Matter**, v. 7, p. 11475-11482, 2011.

VALVERDE, Ricardo. Doenças negligenciadas. **Agência Fiocruz de notícias**, Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/doen%C3%A7as-negligenciadas>>. Acesso em: 17 jul. 2017.

WEBER, D. **Suportes poliméricos à base de quitosana: preparação, caracterização e aplicações biocatalíticas na síntese de ésteres terpênicos**. 2016. 68 f. Relatório (Estágio Supervisionado II) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2016.

WINSTANLEY, P. Modern chemotherapeutic options for malária. **Malaria chemotherapy review**, v.8, p. 242-250, nov. 2001.