

## Preparação e caracterização de micropartículas de quitosana/carboximetil amido como sistemas de liberação controlada de compostos bioativos

Rafael Fonseca Neves Quadrado<sup>1</sup>; André Ricardo Fajardo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UFPel – rafaelnq33@gmail.com

<sup>2</sup>UFPel – drefajardo@hotmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

Sistemas de liberação controlada (SLC) aumentam a segurança e eficácia da administração de um composto bioativo, uma vez que controlam a taxa, tempo e local de liberação (GOMBOTZ e WEE, 2012). Materiais poliméricos preparados a partir de biopolímeros e seus derivados apresentam diversas propriedades como, por exemplo, baixo custo, atoxicidade e biodegradabilidade controlada. Todas essas propriedades são interessantes para sua utilização como sistemas de liberação controlada (GOMBOTZ; WEE, 2012). Atualmente, o desenvolvimento de novos tipos de SLC é o foco de vários estudos descritos na literatura (ASSAAD et al., 2011; GOMBOTZ e WEE, 2012; SARIKA e JAMES, 2016).

Dentre os materiais polímeros utilizados para essa finalidade, destacam-se os complexos polieletrolíticos, os quais são formados a partir da complexação entre polímeros de carga oposta (poliânião e policátion). Geralmente, essa complexação ocorre em um meio aquoso, onde interações eletrostáticas, ligações de hidrogênio, forças de van der Waals, interações hidrofóbicas e dipolo-dipolo são responsáveis pela forte interação entre as cadeias poliméricas e, por conseguinte, na precipitação do complexo (ASSAAD et al., 2011). Esses complexos apresentam propriedades que são dependentes do pH e, assim, podem controlar a liberação de diversos tipos de drogas, proteínas e genes. Além disso, o protocolo de formação desses complexos é simples e não envolve solventes e reagentes químicos potencialmente tóxicos (ASSAAD et al., 2011).

Assim, nesse contexto, esse trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de um SLC, na forma de micropartículas, baseado em um complexo polieletrolítico entre quitosana (QT) e carboximetil amido (CMA). A quitosana é um polímero, obtido a partir da desacetilação do biopolímero quitina, que possui, ao longo de sua estrutura, grupos amino passíveis de protonação ( $-\text{NH}_3^+$ ), enquanto que o carboximetilamido é um dos principais derivados do amido (SARIKA e JAMES, 2016). O CMA é obtido pela carboximetilação dos grupos hidroxila ( $-\text{OH}$ ) presentes na estrutura do amido. Neste trabalho, a albumina foi utilizada como proteína terapêutica modelo. Proteínas terapêuticas podem ser usadas para o tratamento de diversos tipos de enfermidades gástricas, como, por exemplo, úlcera gástrica. Ademais, essas proteínas são utilizadas na regeneração de tecidos e na terapia de tumores (ZHANG et al., 2016).

### 2. METODOLOGIA

As micropartículas foram preparadas pela complexação polieletrolítica entre QT e CMA. Para isso, QT foi solubilizada em uma solução de ácido acético (1 m/v-%) e a solução resultante (3 m/v-%, pH 5) foi transferida para uma seringa de plástico. Em seguida, a solução de QT foi gotejada na solução de CMA (4 m/v-%, pH 8.5) contendo TPP (0.1 m/v-%), um agente reticulante auxiliar da QT. As micropartículas formadas foram mantidas sobre agitação mecânica durante 1 h para maturação. Posteriormente, as micropartículas QT/CMA foram recuperadas,

purificadas em água destilada e secas no dessecador a vácuo (temperatura ambiente). Micropartículas ionicamente reticuladas com TPP (QT/TPP) foram preparadas em paralelo para fins comparativos com as micropartículas QT/CMA.

As micropartículas contendo albumina (Alb) foram preparadas utilizando o procedimento descrito anteriormente, porém, adicionando a Alb na solução de QT, previamente ao gotejamento na solução reticulante (CMA ou TPP), sendo nomeadas de QT/CMA-Alb e QT/TPP-Alb. As micropartículas foram caracterizadas por FTIR e MEV. Além disso, a liberação de Alb das micropartículas foi estudada em fluido gástrico simulado (pH 1.2) e fluido intestinal simulado (pH 6.8), ambos sem a presença de enzimas (PEREIRA et al., 2013).

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1. FTIR

O espectro de FTIR das micropartículas QT/TPP (Fig. 1a) apresenta as bandas características da QT e uma nova banda em  $1216\text{ cm}^{-1}$  associada com o estiramento vibracional da ligação P=O dos grupos  $\text{PO}_4^{3-}$  do TPP. Ademais, a banda em  $1543\text{ cm}^{-1}$  é associada aos grupos amino protonados ( $-\text{NH}_3^+$ ) da QT. A presença dessas bandas confirmam a reticulação iônica entre a QT e o TPP (MARTINS et al., 2012). Em comparação com as micropartículas QT/TPP, o espectro das micropartículas QT/CMA (Fig. 1a) apresentou pequenas discrepâncias. As principais mudanças são relacionadas ao aparecimento de uma banda tipo ombro em  $1635\text{ cm}^{-1}$  relacionada ao estiramento vibracional dos grupos carboxila ( $-\text{COO}^-$ ) do CMA e em  $1560\text{ cm}^{-1}$  relacionada aos grupos  $-\text{NH}_3^+$  da QT que interagem com o CMA (MARTINS et al., 2012). O espectro da micropartículas contendo Alb (Fig. 1b), comparado com as micropartículas sem Alb, apresentaram as bandas características da QT, do estiramento da ligação C=O e dos grupos  $-\text{NH}_3^+$  em comprimentos de onda menor, provavelmente por conta da interação da Alb com esses grupos.

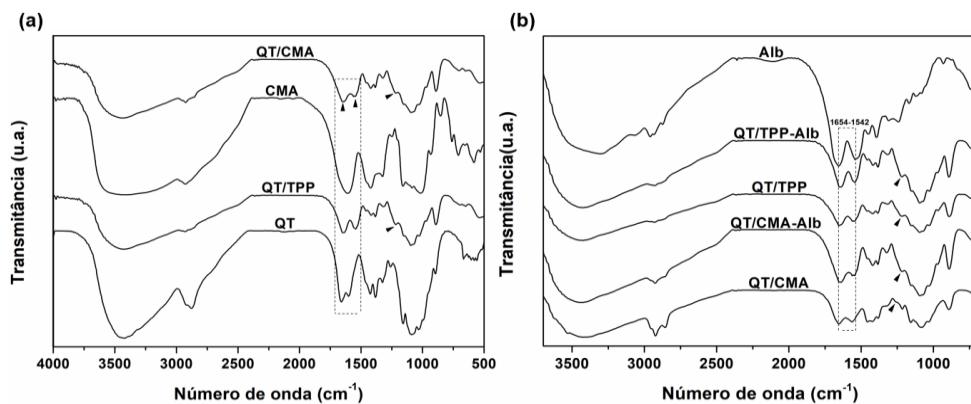


Figura 1. Espectros de FTIR das micropartículas sem Alb e dos polímeros utilizados nas suas sínteses (a) e das micropartículas carregadas com Alb (b).

#### 3.2. MEV

As micropartículas QT/TPP e QT/CMA apresentaram morfologias discrepantes (Fig. 2) que podem ser explicadas pelas diferentes interações dos grupos  $-\text{NH}_3^+$  da QT com os grupos  $-\text{COO}^-$  do CMA e os grupos  $-\text{PO}_4^{3-}$  do TPP. As micropartículas QT/CMA possuem uma superfície rugosa e irregular, enquanto

que a superfície das micropartículas QT/TPP é lisa. As micropartículas contendo Alb possuem morfologias distintas em relação às micropartículas sem Alb (Fig. 2). As micropartículas QT/CMA-BSA possuem uma superfície densa, com ausência de poros. Já as micropartículas QT/TPP-BSA apresentam uma superfície mais irregular e rugosa. Essas diferenças, portanto, sugerem uma maior compatibilidade entre a Alb e as micropartículas QT/CMA, por conta da maior interação da proteína com a matriz polimérica que apresenta mais grupos funcionais devido à presença do CMA.

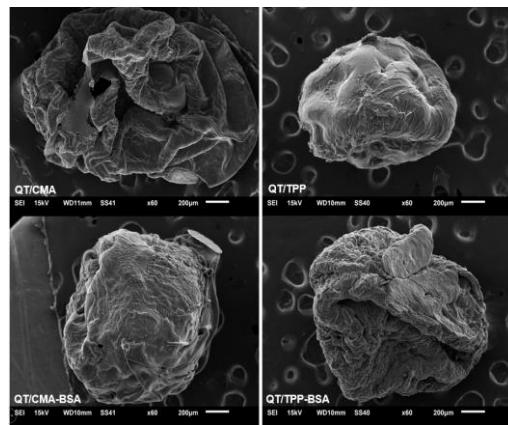


Figura 2. Imagens obtidas por MEV das micropartículas preparadas.

### 3.3. Liberação da Alb

A liberação da Alb das micropartículas QT/TPP-Alb e QT/CMA-Alb (Fig. 3) foi estudada em fluido gástrico simulado (FGS) e em fluido intestinal simulado (FIS). Para ambas micropartículas, a liberação de Alb foi mais acentuada em FGS, uma vez que, nesse meio, os grupos amino livre da QT são protonados e, consequentemente, por conta da repulsão eletrostática, a matriz polimérica expande, facilitando a absorção de água (ASSAAD et al., 2011). Ademais, é possível notar para as micropartículas QT/TPP-Alb um efeito “burst” em FIS. Em contrapartida, esse efeito não é observado para as micropartículas QT/CMA-Alb no mesmo meio. A rápida liberação (efeito “burst”) está relacionada à dessorção de Alb presente na superfície da micropartícula. A ausência desse efeito nas micropartículas QT/CMA-Alb pode estar relacionada à encapsulação eficiente da proteína na matriz composta de QT e CMA, como sugerido pelo MEV.

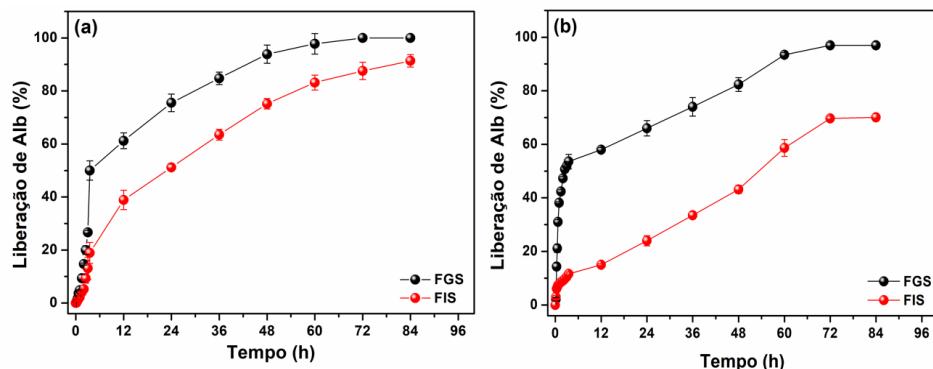


Figura 3. Liberação de Alb das micropartículas QT/TPP-Alb (a) e QT/CMA-Alb (b).

## 4. CONCLUSÕES

Neste trabalho, micropartículas baseadas na complexação polieletrolítica entre QT e CMA foram preparadas. As análises de caracterização mostraram que o material encapsulou eficientemente a albumina, uma proteína terapêutica modelo. Além disso, as imagens de MEV e a curva de liberação de Alb em diferentes meios (FGS e FIS) sugerem uma maior compatibilidade entre a proteína e as micropartículas QT/CMA que, portanto, podem atuar como eficientes SLC.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSAAD, E.; WANG, J. Y.; ZHU, X.; MATEESCU, M. Polyelectrolyte complex of carboxymethyl starch and chitosan as drug carrier for oral administration. **Carbohydr. Polym.**, v. 84, 1399-1407, 2011.

GOMBOTZ, W.; WEE, S. Protein release from alginate matrices. **Adv. Drug. Deliv. Rev.**, v. 64, 194-205, 2012.

MARTINS, A. F.; DE OLIVEIRA, D. M.; RUBIRA, A.; MUNIZ, E. C. Chitosan/TPP microparticles obtained by microemulsion method applied in controlled release of heparin. **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 51, 1127-1133, 2012.

PEREIRA, A.; FAJARDO, A. R.; NOCCHI, S.; NAKAMURA, C.; RUBIRA, A.; MUNIZ, E. C. Starch-based microspheres for sustained release of curcumin: preparation and cytotoxic effect on tumor cells. **Carbohydr. Polym.**, v. 98, 711-720, 2013.

SARIKA, P.; JAMES, R. Polyelectrolyte complex nanoparticles from cationised gelatin and sodium alginate for curcumin delivery. **Carbohydr. Polym.**, v. 148, 354-361, 2016.

ZHANG, P.; CHEN, F.; ZHANG, R.; ZOU, L.; MCCLEMENTS, J. Encapsulation of pancreatic lipase in hydrogel beads with self-regulating internal pH microenvironments: retention of lipase activity after exposure to gastric conditions. **J. Agric. Food Chem.**, v. 64, 9616-9623, 2016.