DESENVOLVIMENTO DE MICROPARTÍCULAS UTILIZANDO CARRAGENANA PARA INCORPORAÇÃO DE ATIVOS NO TRATAMENTO DE FERIDAS CRÔNICAS

Maria Guadalupe De Sousa Fernandes[1]
Antônia Marília Sales Souza [2]
Giselly Amorim Dias[3]
Vivianne Cortez Sombra Vandesmet[4]
Raquel Petrilli Eloy[5]

RESUMO

Feridas são lesões na pele causadas por fatores físicos, químicos ou por condições subjacentes, como insuficiência venosa, diabetes, pressão prolongada em áreas específicas, ou comprometimentos no sistema imunológico. Embora normalmente cicatrizem, distúrbios fisiológicos podem levar à formação de feridas crônicas, caracterizadas por hiper-inflamação, que impede o reparo tecidual. Essas feridas podem causar complicações sérias, como infecções e amputações, especialmente em diabéticos. O tratamento dessas feridas é desafiador e, frequentemente, envolve uma combinação de terapias, como limpeza mecânica, uso de antibióticos e curativos especiais. No entanto, métodos tradicionais muitas vezes não são suficientes para promover a cicatrização completa, o que levou à pesquisa de novos materiais e terapias, como a encapsulação de medicamentos em micropartículas (MPs), que possibilita uma liberação prolongada e controlada, aumentando a eficácia do tratamento e diminuindo os efeitos colaterais. Esses sistemas utilizam matrizes poliméricas para dispersar o fármaco de maneira uniforme e podem ser aplicados diretamente no local necessário, liberando o medicamento de forma gradual e constante. Elas melhoram a solubilidade e a biodisponibilidade dos medicamentos, permitindo uma liberação controlada e direcionada ao local de ação. Além disso, facilitam a penetração em células e tecidos, aumentando a eficácia dos tratamentos e reduzindo efeitos colaterais por meio de uma dosagem mais precisa. Este projeto desenvolveu e caracterizou micropartículas de carragenana. Elas foram analisadas quanto ao tamanho das partículas, o potencial zeta e o índice de polidispersão, com o objetivo de, futuramente, incorporar ativos para o tratamento de feridas crônicas. Foi realizado um planejamento fatorial para otimizar as formulações, analisando as variáveis, a quantidade de carragenana e o tempo de agitação em relação às características físico-químicas das partículas. Micropartículas foram obtidas e os resultados demonstraram boa estabilidade. Esses sistemas mostraram-se uma alternativa promissora para a entrega de fármacos em locais-alvo, oferecendo segurança, eficácia, e uma liberação controlada, além de um ciclo de vida prolongado. Dessa forma, as micropartículas representam uma abordagem viável para otimizar a administração de medicamentos, especialmente em terapias que exigem uma dosagem precisa e efeitos prolongados.

Palavras-chave: Inovação; Micropartículas; Carragenana; Feridas crônicas.

Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Instituto de Ciências da Saúde, Discente, guadalupe.fernandes2002@gmail.com[1]
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Instituto de Ciências da Saúde, Discente, mariliasalles@aluno.unilab.edu.br[2]
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Instituto de Ciências da Saúde, Discente, amorimgiselly6@gmail.com[3]
Universidade Federal do Ceará, Instituto de Ciências da Saúde, Discente, vivandesmet@gmail.com[4]
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Instituto de Ciências da Saúde, Docente, petrilliraquel@unilab.edu.br[5]

ISSN: 2447-6161

INTRODUÇÃO

De acordo com Webber (2010), as algas vermelhas vermelhas, Solieria filiformis, possuem polissacarídeos, como as carragenanas, que em sua estrutura, possuem duas cadeias com repetições compostas por dímeros de galactose com diferentes níveis de sulfatação. A partir dessas variações, existem três formas distintas conhecidas como κ-carragenana (kappa), ι-carragenana (iota) e λ-carragenana (lambda). Esses subtipos apresentam propriedades espessantes, estabilizantes e gelificantes, características que os tornam insumos de grande interesse para a produção de MPs. Além disso, atualmente, há uma crescente demanda por biopolímeros, como a carragenana devido à sua natureza renovável, biocompatibilidade, biodegradabilidade e propriedades físico-químicas singulares (GAGLIARDI et al., 2021).

Micropartículas (MPs) são amplamente exploradas em aplicações biomédicas, como liberação de medicamentos e engenharia de tecidos, sendo usadas para liberação prolongada e precisa de fármacos. Elas são eficazes em terapias que exigem maior penetração, como no tratamento de feridas crônicas (YANG et al., 2012). A encapsulação de fármacos em micropartículas, utilizando matrizes poliméricas, melhora o controle da liberação do princípio ativo, reduzindo efeitos colaterais e custos. Esses Sistemas de Liberação de Fármacos (SLF) podem ser aplicados diretamente no local desejado, promovendo liberação lenta e contínua (FROTA, 2018).

De acordo com Razdan et. al (2022), feridas são lesões que rompem a barreira da pele. O corpo inicia imediatamente um processo complexo de cicatrização, envolvendo diversas respostas fisiológicas. Feridas agudas cicatrizam normalmente, enquanto as crônicas possuem uma dificuldade não só na cicatrização, devido a complicações, como inflamação persistente e resposta prejudicada do organismo, criando um ciclo que dificulta a recuperação. Portanto, é crucial adotar tratamentos eficazes, rápidos e acessíveis para promover a cicatrização adequada (YEGAPPAN et al., 2018). A caracterização detalhada das partículas poliméricas é essencial para garantir a eficácia das terapias, especialmente no tratamento de feridas crônicas.

Essa caracterização está diretamente relacionada à interação das partículas com o ambiente biológico, sendo crucial para assegurar a confiabilidade dos dados obtidos. Fatores como tamanho e carga superficial desempenham papéis fundamentais na determinação dos efeitos biológicos, incluindo absorção celular, toxicidade e liberação de medicamentos. Portanto, a investigação desses parâmetros é vital para o desenvolvimento de sistemas eficazes de entrega de medicamentos, particularmente no contexto das feridas crônicas (BHATTACHARJEE, 2016).

Dessa forma, o presente trabalho tem o objetivo principal de desenvolver micropartículas poliméricas à base de iota-carragenana e a caracterização dessas em relação ao tamanho, potencial zeta e índice de polidispersão para futura incorporação de ativos no tratamento de feridas crônicas.

METODOLOGIA

2.1 Aplicação de estratégia de planejamento fatorial

Para otimizar as formulação de MPs à base de ι-carragenana (CAR), foi empregado o método de superfície de resposta (MSR) aplicado através do planejamento fatorial com dois fatores e três níveis (32) utilizando o software estatístico MiniTab® 16.0 (SUDHAKAR; KRISHNA; MURTHY, 2016; SAHOO et al., 2017). Como variáveis independentes, foram adotados os teores de CAR (X1) e tempo de agitação (X2) utilizados, estudados nos níveis baixo, médio e alto, como mostram as Tabelas 1 e 2.

ISSN: 2447-6161

Tabela 1. Variáveis independentes em seus respectivos níveis.

Variáveis Independentes	Baixo (-1)	Médio (0)	Alto (+1)
X1 - Teor de CAR (mg)	75	150	220
X2 - Tempo de agitação (min)	30	60	90

Tabela 2. Níveis de carragenana (CAR) e tempo de agitação empregados em cada um dos 9 ensaios.

Formulação	CAR (X1)	Tempo de Agitação (X2)
MP1	-1	30 min
MP2	-1	60 min
MP3	-1	90 min
MP4	0	30 min
MP5	0	60 min
MP6	0	90 min
MP7	+1	30 min
MP8	+1	60 min
MP9	+1	90 min

FIGURA 1 - Metodologia para a produção de micropartículas de carragenana

Fonte: Autoria própria, 2024.

2.2 Protocolo para o desenvolvimento de micropartículas de carragenana

As micropartículas poliméricas de carragenana foram obtidas pelo método descrito por Nogueira et. al. (NOGUEIRA et al., 2022), com modificações (Figura 1). Para isso, a carragenana foi dissolvida em 50 mL de solução de NaCl 0,5 M à 65ºC. Em seguida, a solução foi adicionada de 10 mL de etanol e mantida sob agitação por 30 min. As dispersões foram então resfriadas sob agitação por 1h e então submetidas à centrifugação a 5.500 rpm por 2 min para separação das partículas.

2.3 Caracterização das micropartículas poliméricas por tamanho, PdI e potencial zeta

O tamanho de partícula, o índice de polidispersividade (PdI) e o potencial zeta das micropartículas foram avaliados usando a técnica de espalhamento dinâmico da luz (DLS) no equipamento Zetasizer NS 90 (Malvern Instruments) usando laser 10-mW HeNe operando em 633 nm com um ângulo de incidência de 90° e temperatura a 25°C. As análises foram realizadas no modo automático, com amostras diluídas 10 vezes em água ultrapura e os resultados (n=3) expressos na forma de média ± desvio padrão (SD).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

ISSN: 2447-6161

4.1 Análises do tamanho de partícula, Índice de Polidispersão (PDI) e Potencial Zeta

Foram realizadas as formulações e as análises descritas na Tabela 3, utilizando o equipamento Zetasizer®. No total, foram conduzidos 9 experimentos, conforme o planejamento fatorial apresentado na Tabela 1.

Tabela 3 - Médias dos Tamanho de partículas, PDI e Potencial Zeta

Formulação	Tamanho de Partícula (nm)	PDI	Potencial Zeta (mV)
MP1	2505 ± 550,41	0,604 ± 0,0319	-54,3 ± 2,381
MP2	4085 ± 1.251,23	0,647 ± 0,22	-52,2 ± 0,87
MP3	5536 ± 408,36	1	-40,86 ± 3,973
MP4	6613 ± 1815,75	0,627 ± 0,189	-33,8 ± 2,303
MP5	27.360 ± 13.445,80	0,746 ± 0,22	-31,433 ± 3,11
MP6	8.639 ± 2.002,681	0,858 ± 0,146	-17,067 ± 0,551
MP7	10.616 ± 2.119,5	0,826 ± 0,162	-20,1 ± 5,632
MP8	15.175 ± 13.077,7	0,724 ± 0,103	-20,3 ± 2,3
MP9	7.520 ± 1.360,313	0,869 ± 0,227	-19,33 ± 0,874

As formulações foram organizadas em três grupos distintos. No primeiro grupo, composto pelas formulações MP1, MP2 e MP3, foi mantida uma quantidade de 75 mg de polímero, variando apenas o tempo de agitação: MP1 foi agitada por 30 minutos, MP2 por 60 minutos e MP3 por 90 minutos. No segundo grupo, que inclui as formulações MP4, MP5 e MP6, a quantidade de carragenana foi aumentada para 150 mg, mantendo os mesmos tempos de agitação: MP4 por 30 minutos, MP5 por 60 minutos e MP6 por 90 minutos. Por fim, no terceiro grupo, que abrange as formulações MP7, MP8 e MP9, a quantidade de polímero foi elevada para 220 mg, com os tempos de agitação sendo novamente de 30 minutos para MP7, 60 minutos para MP8 e 90 minutos para MP9.

Nogueira et al. (2022) observaram que o tamanho das nanopartículas (NPs) variou de acordo com a quantidade de carragenana utilizada nas preparações. Ao testar duas quantidades diferentes de κ-Carr, notaram que partículas menores foram obtidas com uma menor quantidade desse polímero. Comparando com os resultados do presente experimento, as menores partículas correspondem a MP1, MP2 e MP3, evidenciando uma relação diretamente proporcional entre o aumento do tamanho das partículas e a quantidade de carragenana empregada, com os maiores tamanhos observados nas MPs que continham mais polímero.

A comparação das MPs com mesma quantidade de polissacarídeos, mas diferentes tempos de agitação, revelou que o tamanho das partículas aumentou com o tempo de agitação. A MP3 foi a maior, seguida pela MP2 e MP1, todas com a mesma quantidade de polímero. O mesmo padrão foi observado nas MPs com 150 mg de carragenana, onde a MP5 foi maior que a MP4, e nas MPs com 220 mg de polímero, a MP8 se apresentou maior que a MP7. Desse modo, de acordo com Chellathurai et. al (2023), o aumento dos complexos ocorre pela interação coulombiana entre os contra-íons dos polieletrólitos, levando à condensação iônica e ao aumento da entropia. A agitação prolongada favorece o contato com o agente de reticulação, formando complexos maiores.

Danaei et al. (2018) definem polidispersidade como a falta de uniformidade na distribuição do tamanho das partículas, também chamada de índice de heterogeneidade (PDI). Esse índice, obtido por meio da análise de cumulantes, é adimensional e indica a uniformidade da distribuição: valores abaixo de 0,05 sinalizam uma distribuição altamente uniforme (monodispersa), enquanto valores acima de 0,7 indicam uma distribuição

ISSN: 2447-6161

diversa em tamanho (polidispersa), tornando a amostra inadequada para análise por Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS). Nos resultados obtidos, as MPs MP1, MP2 e MP4 apresentaram PDIs inferiores a 0,7, enquanto as demais tiveram PDIs superiores a 0,7, com o MP3 sendo o mais polidisperso, com um PDI de 1. Portanto, um terço das formulações exibiu baixa uniformidade de tamanhos.

Além dos parâmetros mencionados, o Potencial Zeta (ZP) é crucial para compreender a estabilidade coloidal e as interações entre partículas e o meio circundante. Ele representa o potencial elétrico nas proximidades de partículas coloidais em movimento, refletindo a diferença de potencial entre a dupla camada elétrica das partículas e o líquido dispersante ao seu redor (BHATTACHARJEE, 2016). Valores de potencial zeta superiores a 30 mV em módulo, são considerados ideais, pois indicam dispersões coloidais altamente estáveis e pouco suscetíveis à agregação (NOGUEIRA et al. 2022). Em valores absolutos, os resultados obtidos foram em maioria maiores que 30 mV, o que é interessante, pois isto é sugestivo de estabilidade e baixa probabilidade de formação de agregados. Entretanto, as formulações MP1, MP2, MP3, MP4 e MP5 apresentaram valores maiores que -30mV, o que sinaliza para uma formulação estável.

Em resumo, todas as formulações tiveram tamanhos micrométricos. A MP1 apresentou os menores valores em tamanho, PDI e ZP, padrão que não se repetiu nas outras. A MP2 teve os segundo menores valores, mas o terceiro menor em PDI, não foi a MP3, embora tenha sido a terceira menor em tamanho e ZP, foi a maior em PDI das 9 formulações. Em geral, o aumento da quantidade de polímero levou ao aumento do tamanho das partículas. No entanto, a MP5, com 150 mg de carragenana e 60 minutos de agitação, teve o maior tamanho, superando a MP9, que tinha maior quantidade de polímero e tempo de agitação.

Neste sentido, as micropartículas são bastante interessantes e utilizadas para a veiculação de fármacos para o tratamento de feridas crônicas. Kállai-Szambó (2024) confirma que as micropartículas oferecem diversas vantagens na formulação de medicamentos, como maior segurança e eficácia. Elas possuem alta qualidade e um design flexível, o que proporciona um ciclo de vida prolongado para os fármacos, facilitando dosagens simplificadas e a deglutição para fármacos orais. Outro exemplo é a produção de micropartículas secas por pulverização, encapsuladas com extrato de cúrcuma e formuladas com quitosana e manitol, que apresentaram perfis de liberação superiores em comparação ao extrato de cúrcuma isolado, mantendo ainda sua atividade na eliminação de radicais livres (YUPANQUI et al.,2024).

CONCLUSÕES

As formulações produzidas na pesquisa enfrentaram desafios relacionados às características físico-químicas, apresentando tamanho de partícula superior a 500 nm e um alto índice de polidispersão, classificando-se como micropartículas. Esses resultados indicam a necessidade de aprimorar as técnicas empregadas, como a utilização de diferentes polímeros e técnicas de preparo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Unilab pelo financiamento da pesquisa intitulada PVS1879-2023 - Desenvolvimento de micropartículas utilizando carragenana para incorporação de ativos no tratamento de feridas crônicas. Executada entre 01/10/2023 e 30/09/2024, através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (Pibic) e Tecnológica (Pibiti).

REFERÊNCIAS

ISSN: 2447-6161

BHATTACHARJEE, Sourav. DLS e potencial zeta – o que são e o que não são?. Revista de liberação controlada , v. 235, pág. 337-351, 2016.
CHELLATHURAI, Melbha Starlin et al. Nanopartículas orais de quitosana-insulina automontadas - Uma revisão de perspectiva crítica. Jornal internacional de macromoléculas biológicas , p. 125125, 2023.
CRUCHO, Carina IC; BARROS, Maria Teresa. Nanopartículas poliméricas: Um estudo sobre as variáveis de preparação e métodos de caracterização. Ciência e Engenharia de Materiais: C , v. 80, p. 771-784, 2017.
DANAEI, M. et al. Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems. Pharmaceutics, v. 10, n. 2, p. 57, 2018.
DASTIDAR, Debabrata Ghosh; GHOSH, Dipanjan; DAS, Amlan. Desenvolvimentos recentes em nanotransportadores para quimioterapia do câncer. OpenNano , pág. 100080, 2022.
FROTA, Hilana et al. Preparação, caracterização físico-química e liberação controlada de micropartículas de galactomanana contendo alantoína. Química Nova, v. 41, p. 544-549, 2018.
GAGLIARDI, Agnese et al. Nanopartículas poliméricas biodegradáveis para liberação de fármacos em tumores sólidos. Fronteiras em farmacologia, v. 12, p. 601626, 2021.
KÁLLAI-SZABÓ, Nikolett et al. Microparticles and multi-unit systems for advanced drug delivery. European Journal of Pharmaceutical Sciences, p. 106704, 2024.
NOGUEIRA, L. F. B. et al. Curcumin-loaded carrageenan nanoparticles: Fabrication, characterization, and assessment of the effects on osteoblasts mineralization. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, v. 217, n. June, p. 112622, 2022.
RAZDAN, K., Garcia-Lara, J., Sinha, V. R., Singh, K. K., & Pharm, B. (2022). Pharmaceutical strategies for the treatment of bacterial biofilms in chronic wounds. REVIEWS KEYNOTE, 27.
SILVA, Kaique Carvalho da et al. CAFÉ COM QUIMIOMETRIA: UMA APLICAÇÃO DO PLANEJAMENTO FATORIAL FRACIONÁRIO 2 5-1. Química Nova, v. 46, p. 98-107, 2023.
WEBBER. V. EXTRAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE CARRAGENANAOBTIDA DE Kappaphycus alvarezii. 2010. (Mestrado em Ciência dos alimentos) – Ciência dos Alimentos do Centro de Ciências Agrárias, Universidade Federal de Santa Catarina, Fortaleza, 2010.
YANG, Chih-Hui et al. Microfluidic-assisted synthesis of hemispherical and discoidal chitosan microparticles at an oil/water interface. Electrophoresis, v. 33, n. 21, p. 3173-3180, 2012.
YEGAPPAN, R., Selvaprithiviraj, V., Amirthalingam, S., & Jayakumar, R. (2018). Carrageenan based hydrogels for drug delivery, tissue engineering and wound healing. Carbohydrate Polymers, 198, 385–400.
YUPANQUI, Chutha Takahashi et al. Spray-dried microparticles of turmeric extract for improved delivery and low toxicity. Pharmacia, v. 71, p. 1-10, 2024.

ISSN: 2447-6161