

## Produção de micropartículas polissacarídicas contendo ácido gálico visando o uso no tratamento de lesões em tecidos cartilagosos

Núbia M. Kanashiro\*, Cecília B. Westin, Ângela M. Moraes

### Resumo

A osteoartrite é uma doença que afeta mais de 250 milhões de pessoas e alternativas para a entrega e liberação de fármacos para seu tratamento são alvo de intenso estudo. Nesse contexto, foram produzidas micropartículas (MP) polissacarídicas de alginato contendo o fármaco ácido gálico (AG) em diferentes concentrações. As MP foram analisadas quanto à morfologia, diâmetro médio, distribuição de tamanhos e eficiência de incorporação do AG. Foram obtidas partículas com boa esfericidade, adequados tamanhos médios e distribuição de diâmetros relativamente estreita, apropriadas para a terapia por injeção direta na lesão, mas a incorporação do fármaco não foi satisfatória.

### Palavras-chave:

Micropartículas, Alginato, Ácido Gálico.

### Introdução

A osteoartrite é uma doença caracterizada por lesões no tecido cartilaginoso que causam dor intensa, sendo agravada pela baixa capacidade regenerativa da cartilagem. Os tratamentos usuais não são eficazes, de forma que a busca por alternativas terapêuticas se tem intensificado. Uma opção é a injeção intra-articular de micropartículas contendo fármacos encapsulados, como o ácido gálico (AG), que apresenta ação anti-inflamatória.

Apesar do  $\text{Ca}^{2+}$  ser o íon mais comumente usado como reticulante do alginato, este pode agravar as lesões, de forma que neste trabalho foi substituído por íons  $\text{Sr}^{2+}$ , que estimulam a formação de matriz extracelular pelos condrócitos<sup>1</sup>.

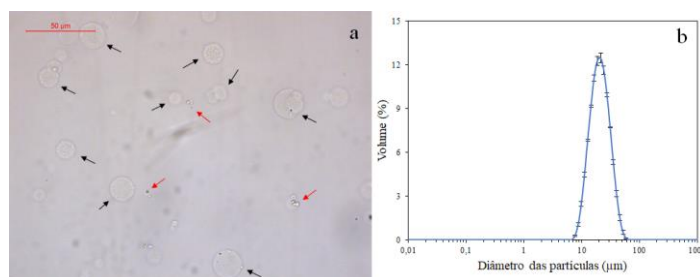
Frente ao exposto, neste projeto visou-se à produção de micropartículas de alginato contendo AG para o tratamento da osteoartrite. Explorou-se também o efeito do  $\text{SrCl}_2$  como agente reticulante e analisou-se o efeito da taxa de agitação e da concentração de AG nas características das partículas.

### Resultados e Discussão

Inicialmente, produziu-se partículas sem fármaco, pelo método de emulsão seguida de gelificação iônica<sup>2</sup>, e variou-se o grau de agitação utilizado (2000, 6000 e 10000 rpm). As partículas foram analisadas quanto à morfologia por microscopia óptica e ao tamanho, por espalhamento de laser.

O nível de agitação que apresentou melhores resultados foi o de 2.000 rpm, através do qual foram obtidas partículas esféricas e com pouco óleo residual. Nos demais níveis de agitação observou-se aglomeração. Uma possível explicação para isso é que maiores graus de agitação geram partículas de menor diâmetro, facilitando a difusão de íons estrôncio e dificultando a dispersão de núcleos gelificantes, favorecendo a agregação<sup>3</sup>.

Em todas as situações foram obtidas MP com tamanho inferior ao diâmetro interno de agulhas usadas em tratamentos de articulações (0,51 mm para joelhos e 0,26 mm para as demais). As MP produzidas a 2.000 rpm apresentaram-se apenas ligeiramente acima da faixa recomendada de tamanho, de 5 a 10  $\mu\text{m}$ , e em relação à distribuição de tamanhos, apresentaram um único pico e baixo desvio padrão (Figura 1).



**Figura 1.** (a) Morfologia das MP (as setas pretas indicam partículas e as vermelhas, óleo residual); distribuição de tamanho das partículas obtidas a 2000 rpm (b).

Após a padronização da produção das micropartículas, incorporou-se ácido gálico nas proporções de 600, 1000 e 3000  $\mu\text{mol/L}$  de solução de alginato a 3,5%. Todavia, os valores obtidos para a eficiência de incorporação por espectrofotometria de absorção de luz não se mostraram conclusivos devido à elevada interferência das MP na análise. A análise alternativa realizada por HPLC não mostrou a ocorrência do pico correspondente ao ácido gálico. Supõe-se que houve perda apreciável do mesmo ao longo das etapas de preparação, particularmente durante a obtenção da emulsão e as lavagens para remoção da fase oleosa.

### Conclusões

Com as devidas alterações na metodologia, íons estrôncio podem ser usados com sucesso como agente reticulante para a produção de MP de alginato. O nível de agitação que apresentou adequadas morfologia e distribuição de tamanhos foi o de 2000 rpm. A incorporação de AG não se mostrou eficiente.

### Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer o CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pelo apoio financeiro.

<sup>1</sup> Ma, F.B.; Liu, N.; Hu, N.; Wen, C.Y.; Tang, B.; Carbohydrate Polymers, 170:217-225, 2017.

<sup>2</sup> Rodrigues, A.P.; Hirsch, D.; Figueiredo, H.C.P.; Logatto, P.V.R.; Moraes, A.M. Process Biochemistry., 41:638-643, 2006.

<sup>3</sup> Leong, J.Y.; Lam, W.H.; Ho, K.W.; Voo, W.P.; Lee, M.F.X.; Lim, H.P.; Lim, S.L.; Tey, B.T.; Poncet, D.; Chan, E.S., Particuology, 24:44-60, 2016.