

Estudo da encapsulação e liberação modificada de calcitonina em nanopartículas de ácido hialurônico oxidado

Luane de Araujo Silva*, Carla Giometti França, Daniel Pereira Sacomani, Maria Helena Andrade Santana

Resumo

O ácido hialurônico (AH) é um importante biopolímero que desempenha diversas funções no organismo humano, sendo muito utilizado em diversos tratamentos médicos. A molécula de AH possui sítios para modificações químicas que estabilizam a sua estrutura *in vivo*. Di-hidrazida adípica (ADH) é um agente de reticulação química capaz de ligar cadeias adjacentes de AH previamente oxidado. Os hidrogéis assim formados são capazes de encapsular fármacos ou outras moléculas bioativas. Neste trabalho foi estudada a síntese de hidrogéis nanoparticulados de AH-ADH e a sua capacidade para encapsulação de calcitonina de salmão, um hormônio usado no tratamento de osteoporose.

Palavras-chave:

Ácido hialurônico, calcitonina de salmão, nanopartículas.

Introdução

O ácido hialurônico (AH) é um polímero natural que desempenha diversas funções no organismo humano. Sua versatilidade faz dele uma opção para aplicações biomédicas, entretanto, devido a reações enzimáticas e processos inflamatórios presentes no organismo humano, o AH é rapidamente degradado *in vivo*, fato que motiva a modificação dessa molécula para obter materiais com melhores propriedades mecânicas e biológicas¹⁻².

Na reação de oxidação do AH (oxi-AH) grupos aldeídos são introduzidos na cadeia do AH pela reação com periodato de sódio (NaIO₄), que oxida os grupos hidroxila proximais em dialdeídos, criando um enovelamento primário capaz de tornar a reticulação efetiva³. A partir da síntese do oxi-AH funcionalizado com di-hidrazida adípica (ADH) é possível obter hidrogéis estáveis capazes de encapsular fármacos e outras moléculas².

Neste trabalho foi estudada a síntese dos hidrogéis nanoparticulados de (oxi-AH)-ADH, para a encapsulação de calcitonina de salmão (sCT), hormônio utilizado no tratamento de osteoporose. A sCT possui pequeno tamanho molecular (10kDa), e a encapsulação em hidrogel de AH visa aumentar o seu tempo de retenção no espaço articular.

Resultados e Discussão

A preparação do oxi-AH foi baseada na patente de Lin *et al* (2011)³, com algumas modificações.

Estudos prévios do grupo do LDPB/UNICAMP apontaram para a proporção molar de NaIO₄/AH 2:1 devido ao alto rendimento (76,55%) e grau de oxidação satisfatório (32,35%). A Figura 1 apresenta o hidrogel de oxi-HA/ADH e a microscopia eletrônica de varredura (MEV) nesta condição.

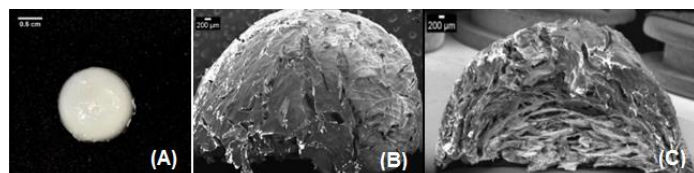


Figura 1. Imagens do hidrogel oxi-HA 2:1/ADH. (A) Fotografia, (B) MEV superficial e (C) MEV da fratura.

As nanopartículas de oxi-AH/ADH foram sintetizadas por nanoprecipitação conforme a Figura 2, em diferentes condições de pH e volume de etanol. A Tabela 1 apresenta os resultados obtidos.

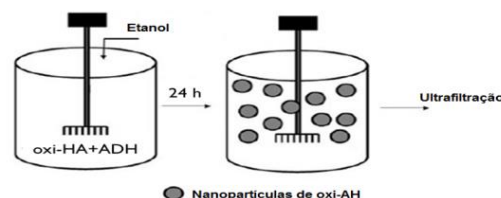


Figura 2. Metodologia de preparação das nanopartículas.

Tabela 1. Resultados da caracterização das nanopartículas.

pH	Etanol (mL)	Rendimento (%)	Diâmetro (nm)	Zeta (mV)
7	10,84	53,50±0,81	307±3	-9,3±1,3
7	26,75	55,15±2,56	235±24	-18,8±0,8
4	10,84	98,80±1,65	310±7	-17,8±1,9
4	26,75	97,71±0,58	171±15	-25,7±4,7

Observou-se a influência do pH no rendimento e nas propriedades das nanopartículas. O pH 4 corresponde a condição ótima para a reação AH-ADH. O volume de etanol influenciou o diâmetro médio das nanopartículas. Os valores de potencial zeta em pH 4 foram, em módulo, maiores comparados ao pH 7, indicando maior estabilidade eletrostática das nanopartículas em solução. Os hidrogéis formados são promissores para a encapsulação e liberação modificada da sCT.

Conclusões

O oxi-AH 2:1 obteve grau de oxidação de 32,35% e um rendimento de 76,55% no processo. As nanopartículas em pH 4 e 26,75 mL de etanol apresentaram a melhor condição para a síntese de nanopartículas estáveis de oxi-HA/ADH com alto rendimento.

Agradecimentos



¹ KOGAN, G.; SOLTÉS, L.; STERN, R.. *Biotechnol Lett*, v. 29, p. 17-25, 2007.

² TOMIHATA, K.; IKADA, Y. *J Biomed Mater Res*, v. 37, p. 243-251, 1997.

³ LIN, FENG-HUEL, ET AL. *Cross-linked oxidized hyaluronic acid for use as a vitreous substitute*. US 8,197,849 B2, 2011.