

Desenvolvimento de materiais bio/adsorventes para recuperação de íons de metais nobres e terras-raras e preparação de partículas de blenda polimérica de sericina e alginato para aplicação farmacêutica

Palavras-Chave: [Bio/adsorção], [Incorporação de Fármacos], [Blendas Poliméricas]

Autores/as:

Nariany A. da Silva [FEQ/UNICAMP]

Leandro L. dos Santos Junior [FEQ/UNICAMP]

Wedja T. Vieira [FEQ/UNICAMP]

Giani de V. Brião [FEQ/UNICAMP]

Talles B. da Costa [FEQ/UNICAMP]

Thiago L. da Silva [FEQ/UNICAMP]

Prof.^a Dr.^a Meuris G. C. da Silva [FEQ/UNICAMP]

Prof.^a Dr.^a Melissa G. A. Vieira (orientadora) [FEQ/UNICAMP]

INTRODUÇÃO:

Os materiais poliméricos tem uma vasta aplicação nas áreas médica e nas diversas engenharias. Na área ambiental, tem sido empregados como material adsorvente para remoção de diversos contaminantes, dentre os quais estão os metais. No campo farmacêutico, os biopolímeros tem sido utilizados na composição de formas farmacêuticas orais sólidas com vistas a obter uma modificação do perfil farmacocinético como a modulação e local de entrega do insumo farmacêutico ativo para diminuir as limitações identificadas nas formulações de liberação convencional, como repetição de dosagem, picos de concentração e possíveis efeitos colaterais (KAVIANINIA et al., 2016). Ainda na área ambiental, as argilas, dentre elas a vermiculita tem sido estudada para adsorção de contaminantes de diferentes naturezas tais como: remoção de corantes, contaminantes emergentes e metais (WANG et al., 2018).

Assim, o objetivo deste projeto é estudar o processo de bio/adsorção de metais nobres e terras raras em bio/adsorventes alternativos, sendo eles vermiculita expandida e blenda de sericina e alginato, como também estudar a incorporação de fármacos em matrizes constituídas de polímeros como a sericina e a k-carragenina.

METODOLOGIA:

BIO/ADSORÇÃO DE METAIS NOBRES E TERRAS-RARAS

Preparação das partículas de sericina/alginato reticuladas com álcool polivinílico (SAPVA) e éter polietilenoglicol diglicidílico (SAPEG) e vermiculita expandida (VE)

As etapas para a obtenção das partículas bioadsorvente foram executadas de acordo com a metodologia proposta por SILVA *et al.* (2016). As partículas de sericina/alginato alginato reticuladas foram produzidos a partir da blenda entre sericina (25,0 g/L) e alginato (20,0 g/L), além da adição dos agentes reticulantes: PVA (5,0 g/L) e PEG (5,0 g/L), em lotes distintos. A vermiculita expandida foi utilizada em sua forma bruta, com diâmetro médio de partícula de 0,855 mm.

Ensaio de equilíbrio de bio/adsorção

Os ensaios de equilíbrio de bio/adsorção foram realizados empregando a dosagem de 10,0 g/L de partículas de SAPVA e SAPEG e 12.8 g/L de vermiculita expandida. As concentrações iniciais das terras-raras lantânio e disprósio e do metal nobre paládio foram variadas entre 0,05 a 11 mmol/L. Os sistemas foram mantidos sob agitação de 200 rpm por 24 h em Shaker e as temperaturas avaliadas foram de 25, 35, 45 e 55 °C. O pH foi ajustado e mantido em 2,5, 5,0 e 3,5 para os sistemas SAPEG/Pd, SAPVA/La e VE/Dy, respectivamente. A concentração dos íons metálicos nas amostras foi medida por Espectrofotômetro de Absorção Atômica (Shimadzu, 7000 AA, Japan). A quantidade de íon metálico bio/adsorvido no equilíbrio (q_e , mmol/g) foi calculada pela Equação 1.

$$q_e = \frac{(C_0 - C_e)}{m} \cdot V \quad (1)$$

Em que C_0 é a concentração inicial do íon metálico na solução (mmol/L), C_e é a concentração do íon metálico na solução no equilíbrio (mmol/L), V é o volume da solução e m é a massa de bioadsorvente (g).

INCORPORAÇÃO E CARREGAMENTO DE IFA

Preparo das partículas de sericina, κ -carragenina e insumo farmacêutico ativo (IFA)

A sericina foi ressolubilizada em autoclave e ajustou-se sua concentração para 3,0 % (m/V) pelo método das massas, conforme descrição de SILVA *et al.* (2016). A κ -carragenina foi dissolvida em água destilada e aquecida em banho termostático a 70 °C sob agitação de 200 rpm, durante 1h. Após o tempo, os polímeros foram misturados numa razão de volume necessário para alcançar as concentrações do planejamento experimental completo 2^3 (sericina 1.2 e 1.6 % m/V; κ -carragenina 0.90 e 0.95 % m/V; Insumo farmacêutico ativo (IFA) 2 e 3 g) e foram homogeneizados em Ultraturrax® a 4000 rpm, durante 10 minutos. A quantidade de IFA estabelecida no planejamento foi adicionada à mistura de sericina/ κ -carragenina e foi agitado à 8000 rpm durante 30 minutos. As partículas foram obtidas pelo método de gelificação iônica, no qual a mistura polímeros/IFA foi através de bombeada (bomba peristáltica Masterflex LS-1; taxa de fluxo de 6 mL.min⁻¹; L/S 14) e gotejada numa solução aquosa de cloreto de potássio 5 % (m/V). As esferas foram coletadas e transferidas para uma nova solução de KCl 5 % (m/V) e mantidas sob agitação durante 30 minutos.

Em seguida foram lavadas com água deionizada e secas à temperatura ambiente espalhadas em bandejas.

Eficiência de incorporação e carregamento do IFA

A eficiência de incorporação da indometacina na blenda de sericina e k-carragenina foi determinada pesando-se 0,01 g das partículas que foram colocadas num erlenmeyer contendo 50 mL de solução tampão fosfato pH 6,8 com Tween 80 (0,5 % v/v). As amostras foram colocadas na incubadora Shaker a 37 °C, 150 rpm durante 24h para extração completa da indometacina das partículas. Após 24 h, as amostras foram colocadas no sonicador por 10 minutos, filtradas (0,22 µm) e a concentração foi determinada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) (Shimadzu, Japão). O método de HPLC utilizou um fluxo de 1,2 mL/min, coluna analítica C18 (150 mm × 4,6 mm, 5,0 µm), temperatura da coluna de 25 °C, volume de injeção de 20 µL, detecção no comprimento de onda de 240 nm e fase móvel acetonitrila/ácido fosfórico 0,2 % na proporção 50:50 (v/v) (NOVÁKOVÁ et al., 2005). A eficiência da incorporação (E_i , %) foi calculada pela Equação 2.

$$E_i = \frac{C_E}{C_T} \cdot 100 \quad (2)$$

Em que C_E é a concentração experimental obtida por HPLC e C_T é a concentração teórica considerando a fração de IFA na partícula. A eficiência do carregamento do fármaco (E_c , % m/m) foi determinada pela Equação 3.

$$E_c = \frac{m_f}{m_p} \cdot 100 \quad (3)$$

Em que m_f é a massa de fármaco na partícula e m_p é a massa das partículas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

BIO/ADSORÇÃO DE METAIS TERRAS RARAS

As relações entre as capacidades de bio/adsorção das partículas de SAPEG, SAPVA e VE no equilíbrio e a concentração de equilíbrio de Pd, La e Dy na fase fluida foram investigadas a partir de três isotermas de bio/adsorção nas temperaturas de 25, 35, 45 e 55 °C (Figura 1).

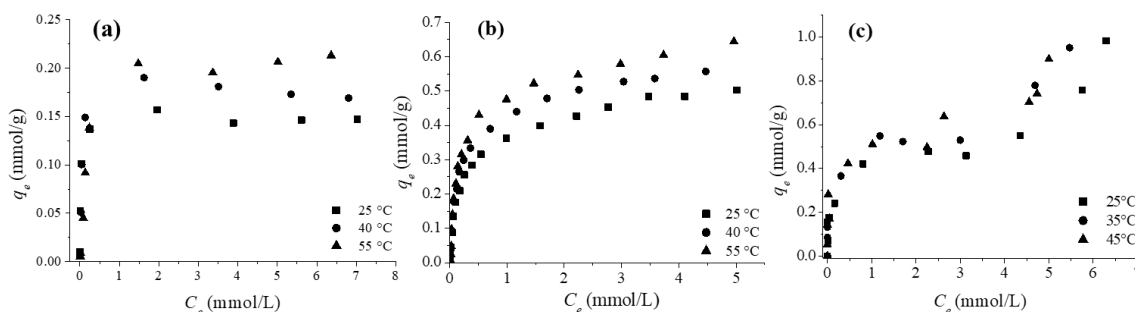


Figura 1 – Isotermas de bio/adsorção para os sistemas SAPEG/Pd (a) SAPVA/La (b) e VE/Dy.

A partir da Figura 1, nota-se que as isotermas apresentaram um comportamento favorável para os sistemas SAPEG/Pd e SAPVA/La. Para o sistema VE/Dy houve a saturação da primeira camada e a precipitação superficial para concentrações muito altas. Estes comportamentos indicam que uma alta quantidade de íons metálicos foi bio/adsorvida para uma baixa concentração de

equilíbrio na fase fluida para todas as temperaturas avaliadas. Além disso, é observado que as capacidades máximas de bio/adsorção dos sistemas SAPEG/Pd e SAPVA/La aumentaram com o aumento da temperatura e os valores máximos atingidos foram de 0,25 e 0,64 mmol/g a 55 °C, respectivamente. Este comportamento é típico de processos endotérmicos e sugere que interações químicas estejam presentes no processo de bioadsorção de Pd e La pelas partículas biossorbente reticuladas. Em relação ao sistema VE/Dy, as capacidades máximas de adsorção da primeira camada foram 0.48, 0.56, 0.54 mmol/g, para as temperaturas de 25, 35 e 45°C, indicando que a temperatura também influencia positivamente a capacidade de adsorção do material.

INCORPORAÇÃO E CARREGAMENTO DE IFA

O método de gelificação iônica foi satisfatório para a obtenção de partículas de sericina/k-carragenina/IFA nas diferentes concentrações de polímero e quantidade de IFA estabelecidas no planejamento. As partículas apresentaram forma esférica que se tornam mais definidas conforme aumentou a concentração dos polímeros e a massa de IFA nas formulações (Figura 2). Observou-se que concentrações de k-carragenina inferiores a 0,90 % (m/v) formaram partículas disformes devido à baixa reticulação das cadeias. Enquanto as concentrações acima de 0,95 % (m/v) formavam partículas elipsoides ou causavam o entupimento do sistema de gotejamento, impedindo assim a formação de partículas. Dessa forma, não foi possível avaliar o desempenho da k-carragenina num amplo intervalo de concentração deste polímero.

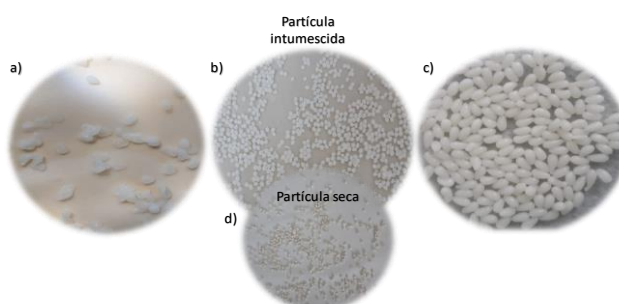


Figura 2 - Partículas de sericina/k-carragenina/ indometacina a) partículas sem forma definida obtida com baixa concentração de k-carragenina (0,80 % m/v); b) partícula de sericina/k-carragenina/ indometacina na forma esférica bem definida (0,90 % m/v de k-car); c) partícula de sericina/k-carragenina/ indometacina com concentração de k-car 1,0 % (m/v); d) partícula de sericina/k-carragenina/ indometacina seca.

As concentrações de polímero avaliadas resultaram em alta eficiência de incorporação e carregamento. Observou-se que a variação do fator concentração não alterou significativamente a resposta do planejamento, pois as eficiências obtidas foram 96.7 – 100 % (Figura 3). Entretanto, o aumento da quantidade de IFA na formulação diminuiu o carregamento. Esse comportamento está associado a razão polímero/IFA, como também ao aumento da viscosidade da emulsão, pois emulsões com altas viscosas diminuem a lixiviação do IFA no momento de reticulação (DUAN et al., 2016; VIDART et al., 2018).

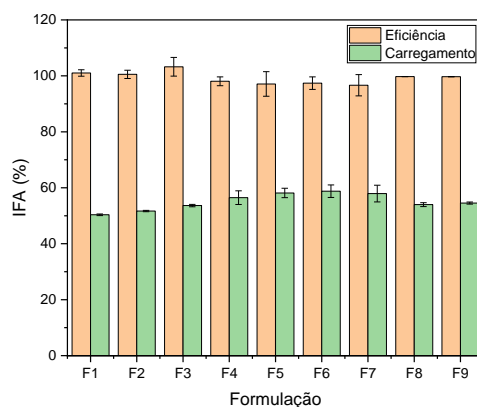


Figura 3 - Eficiência de incorporação e carregamento de indometacina em blenda de sericina e k-carragenina.

CONCLUSÕES:

O presente estudo mostrou que as partículas sericina/alginato reticuladas com PVA e PEG e a vermiculita expandida são bio/adsorventes que apresentam potencial para a captura de Pd, La e Dy em meio aquoso. As capacidades máximas de adsorção desses metais foram de 0,25 e 0,64 mmol/g a 55 °C para os sistemas SAPEG/Pd e SAPVA/La, respectivamente. Em relação ao sistema VE/Dy, a capacidade máxima obtida foi de 0,56 mmol/g a 35 °C. Quanto à blenda entre sericina/k-carragenina, a mistura de polímeros se mostrou promissora para a formação de partículas esféricas e rígidas com eficiência de incorporação de IFA de ~100 % e carregamento de até 58.8 %.

AGRADECIMENTOS:

Os autores agradecem ao CNPq pela concessão da bolsa através do programa PIBIC-EM, à CAPES e à FAPESP (Proc. 2019/11353-8 e 2017/18236-1) pelo apoio financeiro. Os autores agradecem às empresas BRATAC e Dolomil pelo fornecimento dos casulos do bicho-da-seda e da vermiculita, respectivamente.

REFERÊNCIAS

- DUAN, H. et al. Mucoadhesive microparticulates based on polysaccharide for target dual drug delivery of 5-aminosalicylic acid and curcumin to inflamed colon. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 145, p. 510–519, 1 set. 2016.
- KAVIANINIA, I, PLIEGER, PG, CAVE, NJ, GOPAKUMAR, G, DUNOWSKA, M, KANDILE, NG, HARDING, DRK. Design and evaluation of a novel chitosan-based system for colon-specific drug delivery. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 85, p. 539-546, 2016.
- NOVÁKOVÁ, L. et al. **Development and validation of HPLC method for determination of indomethacin and its two degradation products in topical gel**. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. **Anais...Elsevier**, 29 abr. 2005
- SILVA, TL, SILVA JUNIOR, AC, VIEIRA, MGA, GIMENES, ML, SILVA, MGC. Biosorption study of copper and zinc by particles produced from silk sericin – alginate blend: evaluation of blend proportion and thermal cross-linking process in particles production. **Journal of Cleaner Production**, v. 137, p. 1470-1478, 2016.
- VIDART, J. M. M. et al. Development of sericin/alginate particles by ionic gelation technique for the controlled release of diclofenac sodium. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 135, n. 12, p. 1–12, 2018.
- WANG, J, GAO, M, SHEN, T, YU, M, XIANG, Y, LIU, J. Insights into the efficient adsorption of rhodamine B on tunable organo-vermiculites. **Journal of Hazardous Materials**, v. 366, p. 501–511, 2018.