



Produção de Micropartículas de Alginato e Goma de Cajueiro para a Incorporação de Extrato de *Arrabidaea chica* visando Aplicações Terapêuticas

Palavras-Chave: liberação sustentada, polissacarídeos, *Arrabidaea chica*

Autores(as):

Eduardo Batista Maia, FEQ – Unicamp

Gabriel Assis de Azevedo, FEQ - Unicamp

Prof^a. Dr^a. Ângela Maria Moraes (orientadora), FEQ - Unicamp

INTRODUÇÃO:

Um biomaterial, é um produto ou substância que, por meio da engenharia, é utilizado sozinho ou como parte de um sistema complexo para direcionar o curso de um procedimento terapêutico ou diagnóstico, a partir do controle de suas interações com os componentes de um sistema vivo (BIOMATERIALS, 2020). Os biomateriais devem ser biocompatíveis, desempenhando as funções desejadas e induzindo as respostas apropriadas sem provocar riscos ao corpo. A biodegradabilidade dos biomateriais é intimamente associada às matérias-primas que os constituem, que podem ser de origens diversas, como metálica, cerâmica e polimérica, natural ou sintética, sendo a classe dos polímeros naturais uma das mais versáteis, por sua baixa toxicidade, facilidade de processamento e propriedades físico-químicas adaptáveis a diferentes necessidades (Kiran e Ramakrishna, 2021).

Nesse contexto, neste trabalho buscou-se contribuir neste tema, a partir da produção, em escala laboratorial, e posterior caracterização de micropartículas formadas a partir de dois polímeros naturais, o alginato, originário de algas, e a goma de cajueiro. Foi também analisada a capacidade das partículas de incorporar e liberar o extrato de *Arrabidaea chica*, uma planta amazônica com propriedades terapêuticas e aplicabilidade como cicatrizante para tratar lesões de pele e em mucosas.

O alginato é um polissacarídeo linear encontrado na matriz intracelular de algas marrons como a *Macrocystis pyrifera*, sendo formado por dois monômeros distintos, o β -D-manuronato (M) e o α -D-guluronato (G), o que o configura como um copolímero e lhe dá caráter polianiónico em pH acima dos pKas destes grupos. Esses dois monômeros podem se organizar em diferentes arranjos, criando uma matriz gelificada que possui várias propriedades que auxiliam na função da entrega de fármacos, como um ambiente aquoso relativamente inerte, um processo de encapsulação a temperatura ambiente e livre de solventes orgânicos, porosidade elevada e controlável por meio de revestimentos que podem propiciar o controle da taxa difusiva de macromoléculas, além de dissolução e biodegradabilidade em condições fisiológicas (Gombotz e Wee, 2012).

Já a goma de cajueiro consiste em um exsudato do caule da *Anacardium occidentale* L., uma árvore típica da região Nordeste produtora de cajus. Esta goma pode ser obtida por meio de incisões no tronco ou é naturalmente exsudada na forma de uma resina gomosa de coloração que varia desde o amarelado até o avermelhado. A exsudação é um mecanismo de defesa da planta, acionado quando o córtex é agredido fisicamente ou pela ação de microrganismos. A goma de cajueiro é compatível com diversos biopolímeros de uso farmacêutico, como o próprio alginato, e exibe propriedades relevantes, como adequado tempo de dissolução, biocompatibilidade, biodegradabilidade e atividade anti-inflamatória. Esta goma pode ser processada de diversas formas, por exemplo, bioadesivos micropartículas, géis e até cremes dentários. A goma também tem ação antimicrobiana, além de possuir efeito anticâncer, anti-inflamatório e gastroprotetor (Azevedo, Heinrichs e Moraes, 2022).

Como último componente das principais matérias-primas envolvidas nesse estudo, destaca-se o agente bioativo utilizado, o extrato de *Arrabidaea chica*, uma planta amazônica popularmente conhecida como crajiru, carajuru, chica, cipó-cruz entre outros nomes, bastante utilizada em tinturas, devido ao seu extrato originar um corante vermelho-escuro, e com fins terapêuticos (Corrêa, 1984).

METODOLOGIA:

Para obter as micropartículas desejadas e estudar sua capacidade de incorporação e de liberação, a goma foi purificada a partir da resina extraída da árvore utilizando a metodologia adaptada de Azevedo (2022). A goma de cajueiro utilizada foi gentilmente doada pela Empresa Brasileira de Pesquisa e Agropecuária (Embrapa) do estado do Ceará.

As partículas foram produzidas pelo método de solidificação de gotas seguido de reticulação iônica. Empregou-se inicialmente uma solução de alginato de média viscosidade (Sigma-Aldrich) e goma de cajueiro com proporções de 1:1 com 3% em massa de polissacarídeos empregando água como solvente, variando-se a vazão de injeção e a altura de gotejamento na solução reticulante de cloreto de cálcio a 2% para determinar condições que favorecessem a formação de partículas de alta esfericidade e homogêneas quanto à distribuição de tamanhos. O gotejamento foi feito empregando uma bomba peristáltica (modelo Minipuls 3, Gilson), um suporte com garra e o corpo de uma seringa hipodérmica de 1 mL acoplado à tubulação da bomba, conforme indicado na Figura 1.



Figura 1: Montagem do sistema experimental utilizado para a produção das partículas.

Após isso, foram realizados ensaios mantendo-se constantes a concentração total da solução aquosa de polissacarídeos (2%), a vazão de injeção (0,3918 g/min), a altura de gotejamento em relação ao nível do líquido (20 cm), mas testando-se duas diferentes soluções reticulantes (CaCl_2 e SrCl_2 a 2%) e variando-se as proporções entre os polímeros, a fim de determinar sua influência no tamanho e homogeneidade das partículas. Em cada ensaio, foram gotejados 0,7 mL de solução em 25 mL de solução reticulante a 25°C sob agitação de 100 rpm e esperado um tempo de reticulação das partículas de 30 min. Após a cura, as partículas foram filtradas, lavadas com água destilada e armazenadas em uma solução 0,2% de reticulante a 4°C.

Foi utilizada uma câmera de telefone celular para fotografar as partículas e as fotos foram analisadas por meio do software *ImageJ*, no qual é possível ampliar imagens e medir tamanhos a partir de um referencial conhecido (barra de escala de 0,77 cm estabelecida pelo uso de um escalímetro).

O tamanho das partículas obtidas foi calculado medindo-se os diâmetros verticais e horizontais de 30 partículas produzidas em cada condição e determinando-se a média entre estes valores. Para a incorporação do extrato de *A. chica* nas partículas, 5% em massa do extrato (em relação aos polissacarídeos) foi adicionado a uma solução com proporção de 3:1 de goma de cajueiro e alginato. A solução foi agitada a 100 rpm e então gotejada para a formação de partículas com extrato.

Para testar a eficiência da liberação do extrato das partículas, foram aliqüotados 8 grupos com com 10 partículas cada, sendo 4 com partículas sem extrato e as demais com extrato. O material de cada grupo foi pesado e exposto a 5 ou 10 mL de tampão fosfato salino (PBS), ou a uma mistura de 8 mL de PBS e 2 mL de etanol e outra de 4 mL de PBS e 1 mL de etanol, para favorecer a solubilização da *A. chica*. As absorvâncias a 470 nm foram medidas em espectrofotômetro modelo UV-1900 (Shimadzu) após 8 h. Os ensaios foram feitos tanto para partículas reticuladas com íons Ca^{2+} quanto com íons Sr^{2+} . Para determinar as concentrações de extrato, foram levantadas curvas analíticas do extrato solubilizado tanto em PBS quanto na mistura de PBS e etanol 4:1.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

O aspecto típico da goma *in natura*, mostrado na Figura 2a, é o de um material rígido e de coloração avermelhada. Após a extração e purificação a goma é convertida em um pó branco, como indicado na Figura 2b. Obteve-se um rendimento de 65,43% na purificação, possivelmente devido às impurezas presentes na goma *in natura*, como fragmentos de galhos e folhas.

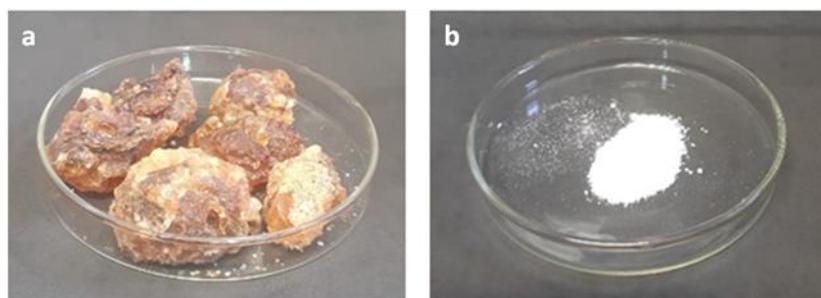


Figura 2: Aspecto visual da goma de cajueiro *in natura* (a) e após a purificação.

Nos primeiros ensaios realizados, nos quais se explorou a variação da altura e vazão de gotejamento, não se observou divergências significativas nos resultados. Nos ensaios seguintes, optou-se por reduzir a proporção de polissacarídeos em solução de 3% para 2%, visto que a alta viscosidade da solução demandava muito esforço da bomba. Os diâmetros das partículas formadas sob variação da proporção entre os polímeros e do íon reticulante foram medidos. Os resultados estão listados na Tabela 1. O aspecto das partículas está ilustrado na Figura 3.

Formulação	Diâmetro médio das micropartículas sem extrato (cm)	
	Solução de reticulante: CaCl ₂	Solução de reticulante: SrCl ₂
3A :1 GC	0,221	0,224
2A :1 GC	0,214	0,217
1A :1 GC	0,232	0,229
2GC :1 A	0,218	0,212
3GC :1 A	0,214	0,211

Tabela 1 – Diâmetro médio das partículas obtidas pelo uso de formulações com diferentes proporções dos polissacarídeos alginato (A) e goma de cajueiro (GC) e diferentes composições de soluções reticulantes.

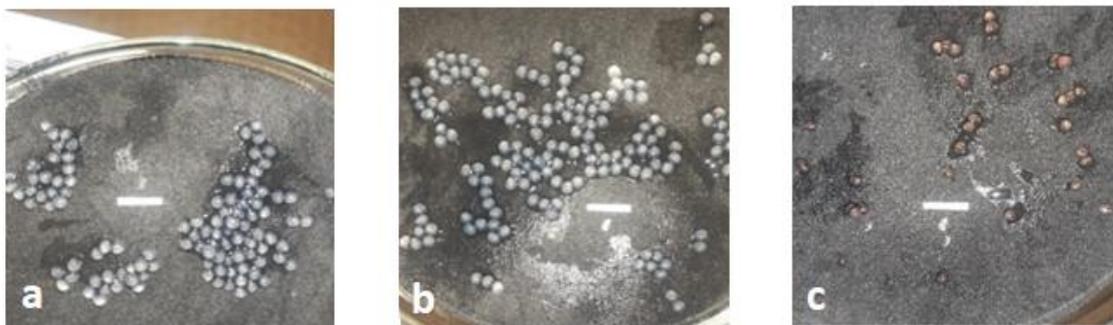


Figura 3: Aspecto típico das partículas de alginato e goma de cajueiro produzidas em proporção de 1:1 reticuladas com Ca²⁺ (a) ou Sr²⁺ (b) não incorporando o extrato e de partículas com a mesma proporção de polissacarídeos contendo o extrato e reticuladas com Sr²⁺ (c).

Observa-se que as partículas sem extrato têm elevada esfericidade e que são similares entre si, independentemente do reticulante. Contudo, as partículas formadas com extrato de *A. chica*, embora possuam tamanho semelhante às sem extrato, são mais heterogêneas (vide Figura 3c).

Os resultados obtidos para a análise da liberação de extrato nas diferentes soluções estão indicados na Tabela 2.

Reticulante	Solução de liberação	Concentração de extrato em 8 h (µg/mL)	Massa total liberada de extrato (µg)
Ca ⁺⁺	PBS 10mL	1,8	18,0
Ca ⁺⁺	PBS 8mL+2mL Etanol	26,8	268,0
Ca ⁺⁺	PBS 5mL	0,9	4,5
Ca ⁺⁺	PBS 4mL + 1mL Etanol	29,7	148,8
Sr ⁺⁺	PBS 10mL	0,8	8,0
Sr ⁺⁺	PBS 8mL+2mL Etanol	Não detectável	Não detectável
Sr ⁺⁺	PBS 5mL	3,8	19,0
Sr ⁺⁺	PBS 4mL + 1mL Etanol	Não detectável	Não detectável

Tabela 2– Valores de concentração de extrato liberadas com alíquotas de 10 partículas 3GC:1A.

Observa-se que em no caso das partículas reticuladas com íons cálcio a liberação foi mais efetiva, enquanto as partículas estabilizadas com estrôncio foram capazes de liberar quantidades muito baixas do extrato ou mesmo indetectáveis. No caso das partículas reticuladas com cálcio a adição do etanol favoreceu a adicionalmente a remoção do extrato. A maior massa de extrato liberada nas soluções de maior volume é provavelmente associada à diferença na condição de equilíbrio, que aumenta o gradiente e também contribui para a migração do extrato para a solução.

CONCLUSÕES:

Diante do exposto, conclui-se que a produção das partículas com a blenda de alginato e goma de cajueiro apresentou resultado satisfatório, visto que, além de serem formadas com sucesso a partir do método de solidificação de gotas, as partículas apresentaram aspecto homogêneo e seu tamanho permaneceu próximo a 2 mm quando livres do extrato de *A. chica*. As variáveis do processo produtivo, como altura, vazão de gotejamento, íon reticulante e proporção entre os polímeros aparentam não exercer grande influência na distribuição de tamanhos e homogeneidade das partículas. A presença de extrato de *A. chica* também parece não influenciar no tamanho das partículas, mas afeta sua morfologia. As partículas reticuladas com alginato são capazes de liberar maior quantidade do extrato após 8 h de exposição às soluções de captura, e a adição do etanol aumenta a eficiência de liberação.

AGRADECIMENTOS:

Os autores agradecem a Embrapa do Ceará pela doação da goma de cajueiro *in natura*, à Profa. Mary Ann Foglio pela cessão do extrato de *A. chica*, ao SAE/UNICAMP e ao CNPq pelo apoio financeiro ao projeto.

BIBLIOGRAFIA

- AZEVEDO, G. A. **Avaliação da influência da formulação nas propriedades de filmes polissacarídicos contendo extrato de *Arrabidaea chica* para uso em lesões de mucosa oral.** Dissertação (mestrado) - UNICAMP, Faculdade de Engenharia Química, Campinas, SP, 2022.
- AZEVEDO, G. A.; HEINRICHS, M. C.; MORAES, Â. M. Cashew tree gum for biomaterials engineering: A versatile raw material in consolidation. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 139, n. 27, 2022.
- BIOMATERIALS. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/journal/biomaterials>. Acesso em 31/07/2023.
- CORRÊA, M. P. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas.** Ministério da Agricultura, Rio de Janeiro, v. 2, p. 31-33 e 219-222, 1984.
- GOMBOTZ, W. R.; WEE, S. F. Protein release from alginate matrices. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, p. 194-205, 2012.
- KIRAN, A. S. K.; RAMAKRISHNA, S. CHAPTER 4: Biomaterials: Basic principles. **An Introduction to Biomaterials Science and Engineering**, p. 82-93, 2021.