

PREPARAÇÃO DE NANOCÁPSULAS DE ALGINATO OXIDADO CONTENDO EUGENOL.

(PREPARATION OF OXIDIZED ALGINATE NANOCAPSULES CONTAINING EUGENOL).

Francisco T. B. Silva^{1*}, Livia A. Filgueiras², Samara D. C. da Silva³, Anderson N. Mendes⁴

1,3 – Departamento de Ciência e Engenharia de Materiais, Centro de Tecnologia - Universidade Federal do Piauí, Campus Petrônio Portela, Teresina, PI – Brasil

2,4 – Laboratório de Inovação em Ciência e Tecnologia – LACITEC, Departamento de Biofísica e Fisiologia, Universidade Federal do Piauí, Campus Petrônio Portela, Teresina, PI – Brasil

franciscothiago19@ufpi.edu.br

ABSTRACT

Oxidized alginate nanocapsules containing eugenol essential oil were prepared by the o/w nanoemulsification and polymer crosslinking method, adapting the techniques described by Lertsutthiwong *et al.* (2008). That method consist in the preparation of an aqueous phase (containing oxidized alginate) and an organic phase (containing eugenol), both phases were mixed in the presence of a surfactant forming an emulsion and the crosslinker calcium chloride was added dropwise. Conductivity during the reaction was analyzed, as well as measurements of particle size and polydispersion. Conductivity measurements showed the occurrence of a change from macroemulsion to microemulsion by shearing in an ultrasonic bath. Additionally, the initial variation occurred significantly during the dripping of calcium chloride (CaCl₂), indicating the occurrence of an ionic cross-linking process of the alginate. Particle size data, using dynamic light scattering (DLS) technique, showed a particle profile on the nanoscale with a low polydispersion index (PI).

Key words: Oxidized alginate, Eugenol, Nanocapsules, Nanoemulsification, Conductivity.

INTRODUÇÃO

A tecnologia de entrega de drogas (drug delivery) pode ser definido como o grupo de abordagens, em que uma droga ou agente farmacologicamente ativo pode ser transportado para a célula alvo para tratar uma doença ou problema de saúde (YUN *et al.*, 2015). Porém, essa tecnologia apresenta certas limitações, como instabilidade, risco de deslocamento, liberação descontrolada, efeitos colaterais como irritação e dor, absorção lenta e deterioração enzimática. Para tanto, a incorporação do fármaco em um nanocarreador é um dos métodos eficientes para se obter uma entrega direcionada e sustentada do fármaco (SULTANA *et al.*, 2022).

Em meio a tal desenvolvimento, as aplicações associadas à tecnologia de nanopartículas (NPs), em destaque as nanocápsulas biopoliméricas, proporcionam benefícios de degradação, biocompatibilidade, biodisponibilidade e liberação do fármaco com padrão de controle no local alvo. Além de proporcionarem um revestimento a droga em seu interior formando um núcleo ou “core”, protegendo a mesma de condições que a afetariam

negativamente (LERTSUTTHIWONG *et al.*, 2008). Desse modo, substâncias oleosas podem ser encapsuladas por métodos de baixo custo, como a nanoemulsão, formando como resultado nanocápsulas. Entre os óleos essenciais usados para promover a saúde, o eugenol se destaca como um importante fármaco para tratar atividades inflamatórias (BARBOZA *et al.*, 2018).

Para tanto, o presente trabalho tem como objetivo a integração e preparação com sucesso de um biomaterial que consiste na encapsulação do eugenol em nanocápsulas de alginato, um polímero biodegradável, biocompatível e atóxico, como uma ferramenta terapêutica para o tratamento de miopatias inflamatórias. Tal estudo proporciona, além de um fármaco com potencial terapêutico, um enriquecimento na literatura científica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Materiais

Para o presente projeto foram utilizados Eugenol comercial da marca Sigma-Aldrich, com teor de pureza de 98%; Alginato de Sódio P.A. da marca Dinâmica Química Contemporânea Ltda; Cloreto de Cálcio da marca Confiança CRQ, com teor de pureza de 90% e Álcool Etílico P.A. ACS da marca Sal-R como materiais base para a realização da síntese.

Síntese das NPs de alginato

As nanopartículas de alginato carregadas com eugenol foram feitas por método de nanoemulsificação óleo/água e reticulação do polímero. De forma resumida, ocorreu a preparação de duas soluções, sendo estas, o eugenol diluído em etanol (fase orgânica) e o alginato oxidado (AO) diluído em água a uma temperatura de 50°C (fase aquosa). Assim, ambas as fases foram misturadas sob agitação magnética e posteriormente foi gotejado o agente reticulante cloreto de cálcio, gota a gota, enquanto a solução era sonicada em banho ultrassônico (Ultrasonic Cleaner do modelo EEQ9031C–D) em uma frequência de 40 kHz. A síntese permaneceu em agitação por 24h em um agitador magnético.

Medidas de condutividade

As medições da condutividade foram feitas usando um condutivímetro da marca MS Tecnopon mCA-150 modelo de bancada portátil. As medidas foram feitas e analisadas durante o processo de reticulação e a agitação magnética de 24h.

Medidas de tamanho e índice de polidispersão

A técnica de espalhamento dinâmico de luz (DLS) foi utilizada para determinar o tamanho e a distribuição de tamanho das nanopartículas preparadas. Os diâmetros médios das nanopartículas foram medidos através do equipamento da marca Horiba modelo SZ-100 e com base nas flutuações de intensidade da luz espalhada em ângulo de 90°.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A preparação de nanocápsulas de alginato contendo eugenol foi realizada usando um processo consistindo em etapas de emulsificação óleo/água, gelificação e remoção de solvente. Valores da condutividade em função do tempo estão expressas no Fig. 01, onde por meio de um grande aumento inicial dos seus valores, podemos notar que o sistema sofreu cisalhamento com a implementação da agitação no banho ultrassônico, saindo de uma condição de macroemulsão para uma microemulsão. Tal hipótese é discutida por Kahlweit *et al.* (1993 apud LAGUES *et al.*, 1978), no qual sugeriu um modelo no qual o aumento da condutividade é assumido como sendo causado pela formação de aglomerados de gotículas aquosas que permitem o transporte de carga por salto das moléculas de surfactante (iônicas) entre as camadas interfaciais das gotas, sendo que a presença de menores aglomerados provoca um maior aumento de condutividade. Após o fim do gotejamento no tempo de 240 min, a condutividade levou 60 min para se estabilizar com um valor de 185,9 $\mu\text{S}/\text{cm}$, indicando que ocorreu a saturação do sistema e o fim da reticulação iônica.

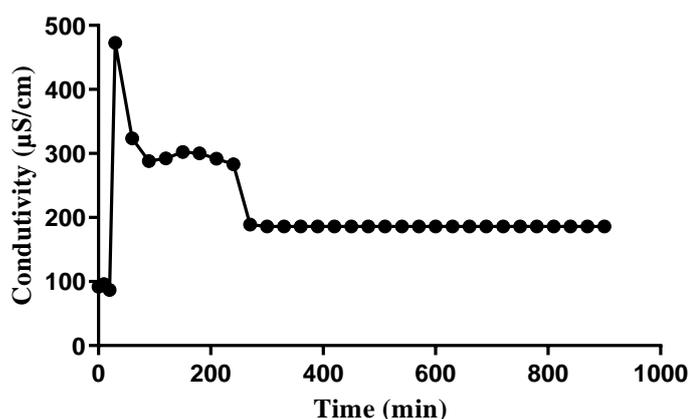


Figura 1: Condutividade ($\mu\text{S}/\text{cm}$) por tempo (min) medida durante o gotejamento de cloreto de cálcio.

A Tab. 01 fornece informações do tamanho de partícula analisada no DLS, com a proporção de diluição da síntese em água, bem como seus desvios padrões. Podemos notar que diluições na proporção de 1:15 a 1:25 apresentaram um grande desvio e grande tamanho de partícula, sendo a presença de uma diluição muito concentrada uma hipótese para tal, assim levando a dados distorcidos. Já na diluição da proporção 1:35 e 1:45 apresentaram um desvio muito pequeno, bem como um menor tamanho de partícula.

Tabela 1: Tamanho de partícula (μm) por proporção de diluição em água (1:15, 1:25, 1:35, 1:45).

Diluição	Tamanho de partícula (μm)	Índice de polidispersão (PI)
1-15	1.2416 ± 0.6	1.81 ± 0.89
1-25	0.9103 ± 1.1	3.24 ± 3.05
1-35	$0,5795 \pm 0,1$	$0,207 \pm 0,04$
1-45	0.4898 ± 0.2	0.179 ± 0.07

Avaliando o índice de polidispersão (PI) de cada diluição, podemos notar que as três primeiras diluições apresentam o maior PI da testagem, podendo ser causada por uma aglomeração das partículas, já a diluição de 1:35 e 1:45 apresentaram os menores PI, dando força a hipótese apresentada. Segundo Danaei *et al.* (2018), o PI é dimensionado de tal forma que valores menores que 0,05 são vistos como padrões altamente monodispersos e valores de PI maiores que 0,7 indicam que a amostra tem uma distribuição de tamanho de partícula muito ampla e provavelmente não é adequada para ser analisada pela técnica de DLS.

CONCLUSÕES

Partindo de uma análise da condutividade durante a reação de reticulação, notou-se um aumento da condutividade durante o gotejamento e agitação, indicando uma cisalhamento da emulsão formando uma microemulsão. Além disso, verificou-se que não existe a necessidade de um tempo de 24h de agitação para a formação das partículas. Uma análise da curva de diluição mostrou um material com boa faixa de tamanho e bom índice de dispersão nas diluições de 1:35 e 1:45.

REFERÊNCIAS

BARBOZA, J. N.; FILHO, C. S. M. B.; SILVA, R. O.; MEDEIROS, J. V. R.; SOUSA, D. P.. An Overview on the Anti-inflammatory Potential and Antioxidant Profile of Eugenol. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018. DOI: 10.1155/2018/3957262.

DANAEI, M.; DEHGHANKHOLD, M.; ATAEI, S.; DAVARANI, F. H.; JAVANMARD, R.; DOKHANI, A.; KHORASANI, S.; MOZAFARI, M. R. Impact of Particle Size and Polydispersity Index on the Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems. *Pharmaceutics*. v. 10, n. 2, p. 57. Jun 2018.

KAHLWEIT, M.; BUSSE, G.; WINKLER, J. Electric conductivity in microemulsions. *The journal of chemical physics*, v. 99, 1993. DOI: 10.1063/1.465953.

LERTSUTTHIWONG, P.; NOOMUN, K.; JONGAROONNGAMASANG, N.; ROJSITTHISAK, P.; NIMMANNIT, U. Preparation of alginate nanocapsules containing turmeric oil. *Carbohydrate Polymers*, v. 74, n. 2, p. 209–214, 16 out. 2008.

SULTANA, A.; ZARE, M.; THOMAS, V.; KUMAR, T. S. S.; RAMAKRISHNA, S. Nano-based drug delivery systems: Conventional drug delivery routes, recent developments and future prospects. *Medicine in Drug Discovery*, v. 15, p. 100-134, 2022. DOI: 10.1016/j.medidd.2022.100134.

YUN, Y. H.; LEE, B. K.; PARK, K. Controlled Drug Delivery: Historical perspective for the next generation. *J Control Release*, v. 219, 2015. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.10.005.