



5º Congresso Científico Têxtil e Moda

24 a 28 de abril de 2017
Centro Universitário FEI - Campus São Paulo

ENCAPSULAÇÃO DE FÁRMACO COAGULANTE VIA GELIFICAÇÃO IÔNICA

Gabriela Maestri⁽¹⁾; Rafael Luís Boemo⁽²⁾; Rafaela Bohaczuk Venturelli⁽³⁾; Ana Paula Serafini Immich⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Estudante; Universidade Federal de Santa Catarina; Blumenau, SC;
gabrielamaestri4@gmail.com

⁽²⁾ Otorrinolaringologista; Centro Otorrinolaringológico de Florianópolis; Florianópolis, SC;
rafaelboemo@yahoo.com.br

⁽³⁾ Professor; Centro Universitário de Brusque; Brusque, SC; rafa.venturelli@gmail.com

⁽⁴⁾ Professor; Universidade Federal de Santa Catarina; Blumenau, SC; ana.immich@ufsc.br

Resumo

Juntamente com o crescimento da tecnologia e inovação em diversos setores mundiais, o setor de têxteis técnicos se apresenta como um nicho de grande relevância, pois possuem características desejadas em diversas áreas, como leveza, flexibilidade e capacidade de incorporação de aditivos funcionais. Um dos problemas médico-hospitalares frequentes são os casos de sangramentos intensos, que na maioria das vezes, necessitam de uma intervenção cirúrgica. O presente artigo apresenta a produção de cápsulas de alginato de sódio contendo em seu núcleo um fármaco coagulante, a fim de serem incorporadas à têxteis técnicos para uso na área da saúde. O objetivo deste estudo foi avaliar a cinética de liberação de fármaco antifibrinolítico (coagulante) ácido aminocapróico disperso em óleo de jojoba encapsulado por gelificação iônica em microcápsulas de alginato de sódio. A liberação do fármaco foi analisada em três diferentes métodos de secagem, em estufa, em temperatura ambiente após repouso *overnight* e em temperatura ambiente sem repouso. As cápsulas apresentaram forma uniforme e regular, obtendo maior percentual de liberação em torno de 30 %, na amostra seca em temperatura ambiente. O estudo mostrou viabilidade de produção das cápsulas de alginato por gelificação iônica e as análises comprovam a liberação do medicamento, permitindo sua posterior incorporação em substratos têxteis para uso na área médica.

Palavras-chave: Cápsulas. Fármaco. Têxteis técnicos.

Área Temática: Tecnologia Têxtil

ENCAPSULATION OF COAGULANT DRUG BY IONIC GELATION

Abstract

Along with the growth of technology and innovation in several sectors worldwide, the technical textile sector is a great niche because it has desired characteristics in several areas, such as lightness, flexibility and capability to incorporate functional additives. One of the frequent medical and hospital problems is the case of intense bleeding, which, most of the time, requires surgical intervention. The present article presents the production of sodium alginate capsules containing in their core a coagulant drug in order to be incorporated into technical textiles for use in the health area. The objective of this study was to evaluate the kinetics of release of the antifibrinolytic drug aminocaproic acid dispersed in jojoba oil encapsulated by ionic gelation in microcapsules of sodium alginate. The capsules presented a uniform and regular shape and their release was analyzed in three different drying methods,



5º Congresso Científico Têxtil e Moda

24 a 28 de abril de 2017
Centro Universitário FEI - Campus São Paulo

obtaining a greater percentage of release around 30 % in the dry sample at room temperature. The study showed the feasibility of production of alginate capsules by ionic gelation and the analysis confirm the release of the drug, allowing its subsequent incorporation into textile substrates for use in the medical area.

Key words: *Capsules. Drug. Technical teextiles.*

1. Introdução

Na última década, avanços nos padrões de vida humana exigiram que os têxteis apresentassem funções além da usual proteção, conforto e estética, conhecidos como têxteis técnicos (LU et. al, 2016). Estes são definidos como materiais que necessitem de performance bem determinada, visando praticidade e segurança, abrangendo áreas como transporte, esporte, aquicultura, filtração, roupas de segurança e saúde, que podem ser de diferentes estruturas, tecidos ou não tecidos (ABINT, 2016). Os têxteis técnicos nunca constituíram um único setor industrial, e estão se desenvolvendo em diversas direções, como por exemplo no setor médico-hospitalar, atuando como curativos, pacotes de esterilização, suturas, almofadas ortopédicas, substituição de pele, entre outros (HORROCKS et. al, 2000).

Na indústria têxtil médico-hospitalar, tecnologias avançadas são usadas para melhorar o desempenho e a funcionalidade do produto, bem como a incorporação de partículas antimicrobianas, a criação e implantação de dispositivos *wearables* capazes de corrigir posturas e movimentos, e a incorporação de microcápsulas para liberação de óleos, medicamentos ou fragrâncias. Cápsulas são feitas e incorporadas para atuar como pequenos recipientes que transportem substâncias, em sua maioria, líquidas, que são liberadas quando estimuladas. O estímulo depende da aplicação e da característica do material que está revestindo a cápsula, e pode ser de diversas maneiras, tal como libertação por atrito, pressão física, difusão, dissolução do material da parede e biodegradação. Alguns parâmetros como tamanho e dureza das cápsulas podem ser ajustados durante sua produção, a fim de melhorar a funcionalidade pretendida (QIN, 2015).

A produção de cápsulas com revestimentos biopoliméricos são altamente utilizadas em diversas aplicações em biotecnologia, como por exemplo sistemas de entrega de fármacos



5º Congresso Científico Têxtil e Moda

24 a 28 de abril de 2017
Centro Universitário FEI - Campus São Paulo

(GUPTA et. al, 2012). Dentre os muitos biopolímeros utilizados para a formação de cápsulas para serem incorporadas em têxteis médico-hospitalares, o alginato de sódio, polissacarídeo proveniente das algas marinhas, é o mais utilizado devido ao seu baixo custo, boa solubilidade e biocompatibilidade (WANG et. al, 2010).

Um dos mecanismos de produção de cápsulas de alginato de sódio é a gelificação iônica, uma técnica simples anteriormente conhecida como “gelificação induzida por íons”, onde polissacarídeos são submetidos a um processo de gotejamento em meio salino e precipitam pelo fato de que as espécies possuem cargas opostas, formando microesferas (RACOVITĂ et. al, 2009).

2. Problema de Pesquisa e Objetivo

Sangramentos intensos ocorrem quando se têm a ruptura de veias e/ou artérias. Na maioria das vezes, é necessário envolver algum procedimento cirúrgico para obstruir a saída do sangue, tal como a cauterização de veias. A motivação deste estudo é produzir cápsulas que liberem um medicamento coagulante em situações de hemorragias e interrompam a saída do sangue sem a necessidade de um procedimento cirúrgico.

O objetivo maior deste artigo é avaliar a cinética de liberação de fármaco antifibrinolítico ácido aminocapróico, de nome comercial Ipsilon, disperso em óleo de jojoba, encapsulado por gelificação iônica com alginato de sódio e ainda, comparar a liberação do medicamento em três diferentes métodos de secagem das cápsulas.

Este trabalho foi desenvolvido com o intuito posterior de aplicação das cápsulas em têxteis médico-hospitalares para uso em momentos de sangramentos intensos, a fim de que as cápsulas liberem o medicamento coagulante, obstruindo a saída do sangue e assim, interrompendo o sangramento.

3. Revisão Bibliográfica

Os têxteis técnicos estão cada vez mais sendo usados na área médica, sendo conhecidos como têxteis médicos devido às diversas características que podem ter, possibilitando o uso de diferentes fios, acabamentos e diferentes métodos de produção, como os têxteis espaçadores



5º Congresso Científico Têxtil e Moda

24 a 28 de abril de 2017
Centro Universitário FEI - Campus São Paulo

ou têxteis eletrofiados (SILL et. al, 2008). Os têxteis médicos são alvo de pesquisa e utilizados em clínicas e hospitais, auxiliando em forma de curativos, suturas, materiais de compressão, colchões adequados para pacientes com feridas e/ou acamados, dispositivos de entrega de medicamentos, entre outros (ROTARU et. al, 2013).

Os dispositivos de liberação controlada de medicamento são muito utilizados quando em hidrogéis ou cápsulas, de forma que possam transportar algum material protegendo-o, aumentando sua vida útil, e age de forma que este entre em contato apenas com o meio desejado (ARANHA, 2015). As cápsulas poliméricas emergiram como sistemas de administração de fármacos, e consistem tipicamente em uma estrutura núcleo-casca, e apresentam funções responsivas de liberação direcionada e/ou controlada (KOKER et. al, 2012).

Um medicamento interessante para uso em liberação controlada é o ácido aminocaprílico de nome comercial Ipsilon, um fármaco coagulante indicado para o tratamento de hemorragias em geral, pré e pós-operatório, e em casos de cirurgia que sabidamente causará grande perda de sangue. Em geral, a absorção do fármaco no corpo humano adulto é rápida, com índice de absorção de 5,2 g/h. A ação antifibrinolítica ocorre inibindo os ativadores de plasminogênio, impedindo sua ligação com a fibrina. Dessa forma, promove o coágulo e controla o sangramento (BULA IPSILON, 2017).

Diferentes métodos de encapsulação podem ser aderidos, bem como coacervação complexa ou gelificação iônica. O segundo, por sua vez, é interessante e escolhido devido a sua simplicidade e versatilidade. A gelificação iônica é um método químico baseado em interações entre cargas opostas, ou, entre um polímero e um polycation ou poliânion (AGUILAR et. al, 2015). O polímero mais escolhido para a produção de cápsulas por gelificação iônica é o alginato de sódio. A formação das cápsulas por este método resulta de um procedimento onde uma emulsão do material de núcleo é formada e adicionada a solução de alginato (BENAVIDES et. al, 2016).

A gelificação iônica é escolhida principalmente quando na encapsulação de óleos. O óleo de jojoba se mostra interessante em aplicações na área médica, uma vez que se conhece sua capacidade cicatrizante, reduz inflamações na pele, possui efeito anti-inflamatório, além de ser um óleo naturalmente encontrado na natureza e utilizado como lubrificantes, plastificantes, cosméticos e farmacêuticos (SANTOS et. al, 2015).



5º Congresso Científico Têxtil e Moda

24 a 28 de abril de 2017
Centro Universitário FEI - Campus São Paulo

4. Metodologia

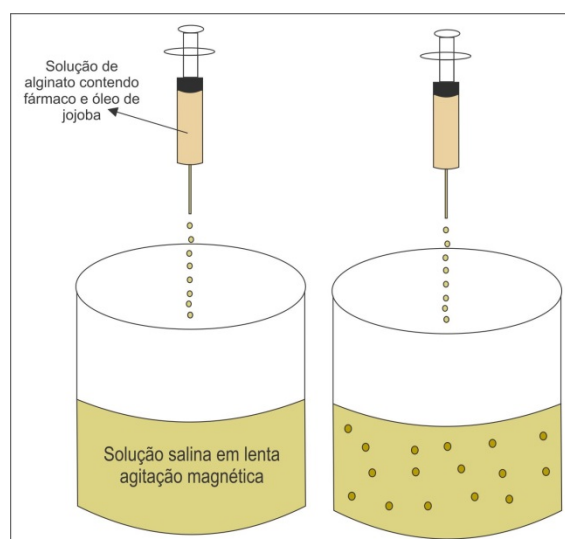
O material utilizado para a produção das cápsulas foi o alginato de sódio, oferecido pela VETEC. O fármaco antifibrinolítico em uso neste estudo foi o ácido aminocapróico de nome comercial Ipsilon, adquirido em farmácia. Todos os materiais foram utilizados sem tratamentos prévios.

Uma solução salina foi preparada em meio aquoso contendo 0,1 Molar de cloreto de cálcio (CaCl_2), a temperatura ambiente e agitação magnética lenta.

O alginato de sódio foi dissolvido em água destilada durante constante agitação magnética à 50 °C na concentração de 2 % até sua completa solubilização. Após a solubilização do alginato, adicionou-se 1 % de dodecilsulfato de sódio (SDS) como surfactante à solução. O medicamento Ipsilon foi disperso e solubilizado em óleo de jojoba extra virgem com concentração de 2 % a temperatura ambiente e agitação magnética constante. Após a completa solubilização dos materiais, a solução contendo o medicamento foi adicionada à solução de alginato de sódio e mantida em forte agitação magnética a temperatura ambiente por 5 minutos.

Em seguida, esta solução foi inserida em uma seringa convencional com agulha de galga 22 e foi gotejada lentamente na solução contendo CaCl_2 , para a formação das cápsulas. Durante o gotejamento, a distância entre a ponta da agulha e a solução salina foi de 6,0 cm e a agitação desta solução, muito lenta, para que não formasse uma espécie de cauda nas microcápsulas, efeito indesejado. Uma imagem ilustrativa é apresentada a seguir para melhor entendimento do processo de gelificação iônica.

Figura 1 – Processo de formação das cápsulas por gelificação iônica.

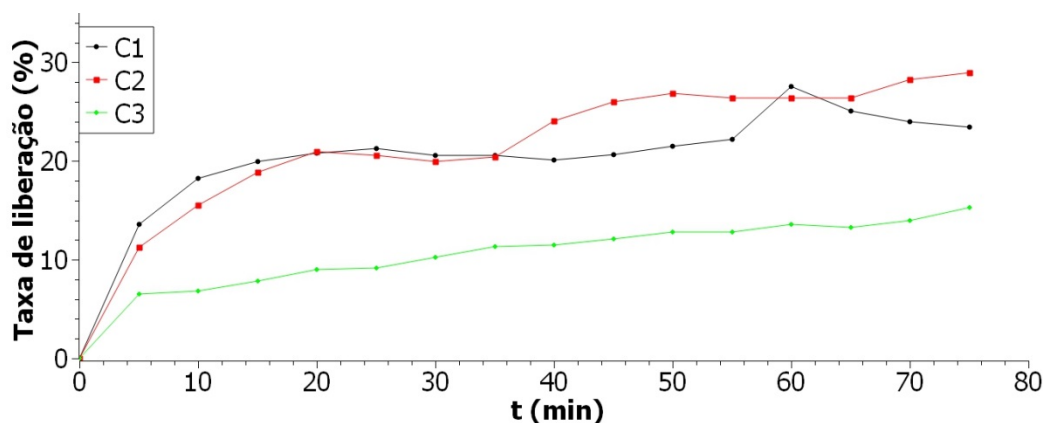


As cápsulas se formam no mesmo instante em que entram em contato com a solução em agitação, por coagulação salina. Após a completa formação das cápsulas, estas foram mantidas na solução salina por 10 minutos e em seguida lavadas com água destilada para completa remoção de sal. Após lavagem, as cápsulas foram submetidas a três distintos métodos de secagem. As amostras foram chamadas pelo autor de C1, C2 e C3. Em C1, as cápsulas foram secas em forno estufa à 80 °C por 10 minutos. Em C2, as microcápsulas não foram submetidas a secagem e o processo de liberação do fármaco foi feito imediatamente após a formação das cápsulas. Em C3, as cápsulas foram mantidas em papel filtro à temperatura ambiente por 10 h para secagem. Os testes de liberação do medicamento foram feitos em solução aquosa a 36 °C, e as medições de absorbância foram realizadas em espectrofotômetro de UV-vis AJX-1900 no comprimento de onda de 250 nm. A morfologia das cápsulas foi analisada em um estereomicroscópio binocular com base diascópica, marca Nova Optical System, com ampliação de 5x e as medições de diâmetro foram feitas com auxílio do software ImageJ versão 1.5v.

5. Análise dos Resultados

Os resultados da cinética de liberação do fármaco encapsulado via gelificação iônica são apresentados na Figura 2.

Figura 2 – Percentual de liberação do fármaco encapsulado via gelificação iônica em solução aquosa.

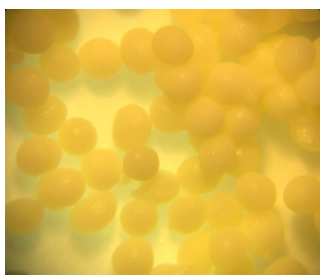


O gráfico da Fig. 2 mostra que a curva C1, cuja amostra foi seca em estufa, apresentou uma taxa de liberação inicial mais rápida do que as demais, e isto se justifica devido ao aumento da temperatura da estufa que pode ter provocado poros na parede das cápsulas, facilitando a liberação do fármaco. A curva C2 se assemelha com a curva C1, pois, como as cápsulas não foram secas, é possível que parte do fármaco disperso em óleo de jojoba também estivesse nas paredes externas da cápsula. A curva C3 apresentou uma liberação lenta e gradual. A amostra C2 apresentou um maior percentual de liberação, onde aproximadamente 30 % do fármaco disperso em óleo de jojoba foi liberado. O que se espera dessas cápsulas é que tenham uma alta taxa de liberação no início do processo para que estancamento do sangue seja eficiente e rápido.

As cápsulas apresentaram forma circular regular sem a presença de caudas, cor amarelada, ausência de odor e baixa porosidade, e seu tamanho médio foi de $4,40 \pm 0,1$ mm. A Fig. 3 apresenta as imagens das cápsulas.

Figura 3 – Morfologia das cápsulas contendo fármaco e óleo de jojoba com ampliação de

5x.





5º Congresso Científico Têxtil e Moda

24 a 28 de abril de 2017
Centro Universitário FEI - Campus São Paulo

Algumas cápsulas apresentaram o efeito “cachos de uva”, ficando juntas após sua formação. Isto se dá, pois durante a produção das cápsulas por gotejamento, ao mesmo tempo em que estão sendo levemente agitadas, uma cápsula pode ter sido gotejada em cima ou muito próxima a outra. No entanto, as cápsulas se soltam uma das outras com facilidade, o que não traz maiores complicações para o processo posterior de incorporação em têxteis médico-hospitalares.

6. Conclusão

O presente artigo mostrou a viabilidade de produção de cápsulas de alginato de sódio produzidas por gelificação iônica encapsulando fármaco antifibrinolítico disperso em óleo de jojoba. As análises apresentaram liberação gradativa em meio aquoso, com um percentual de liberação de até 30 % mostrando efetividade na liberação controlada de medicamento coagulante em diversos métodos de secagem. As cápsulas se mostraram uniformes e circulares como o esperado. Assim, percebe-se que as cápsulas produzidas podem ser incorporadas à substratos de têxteis técnicos para uso em áreas da saúde, auxiliando em episódios de sangramentos intensos.

7. Referências

ABINT; Associação Brasileira das Indústrias de Não tecidos e Tecidos Técnicos. O que são os têxteis técnicos. São Paulo, 2016.

AGUILAR, Karla Córdova; TELLO, Fernando; BIERHALZ, Andrea C. K.; ROMO Ma.G. Garnica; FLORES, Héctor E. Martínez Flores; GROSSO, Carlos R. F.; Protein adsorption onto alginate-pectin microparticles and films produced by ionic gelation. **Journal of Food Engineering**, p. 17-24, 2 jan. 2015.

ARANHA, Caroline Pereira Moura. Microencapsulação por gelificação iônica e interação eletrostática do corante de buriti. **Tese de doutorado**. São José do Rio Preto, 2015.

BENAVIDES, Sergio; CORTÉS, Pablo; PARADA, Javier; FRANCO, Wendy. Development of alginate microspheres containing thyme essential oil using ionic gelation. *Food Chemistry*, p. 77-83, 16 fev. 2016.

BULA IPSILON. Medicina Net. Disponível em <<http://www.medicinanet.com.br/bula/2860/ipsilon.htm>> acesso em janeiro de 2017.



5º Congresso Científico Têxtil e Moda

24 a 28 de abril de 2017
Centro Universitário FEI - Campus São Paulo

HORROCKS, Richard; ANAND, Subhash. HANDBOOK OF TECHNICAL TEXTILES. Woodhead Publishing Limited, England, 2000.

GUPTA, Apoorv; TERREL, Jessica L.; FERNANDES, Rohan; DOWLING, Matthew B.; KOKER, Stefaan de; HOOGENBOOM, Richard; GEEST, Bruno G. De. Polymeric Multilayer capsules drug delivery. **Nanomedicine themed issue**, p. 2867-2884, 2012.

LU, Xiaoma; SUN, Yitin; CHEN, Zhang; GAO, Yanfeng. A multi-functional textile that combines self-cleaning, water-proofing, and VO₂-based temperature-responsive thermoregulating. **Solar Energy Materials & Solar Cells**, Shanghai, p. 102-111, 14 set. 2016.

PAYNE, Gregory F.; RAGHAVAN, Srinivasa R.; BENTLEY, William E.. Encapsulated fusion protein confers “Sense and Respond” activity to chitosan-alginate capsules to manipulate bacterial quorum sensing. **Biotechnology and Bioengineering**, Maryland, v. 110, n 2, 18 set. 2012.

QIN, Yimin. MEDICAL TEXTILE MATERIALS. Woodhead Publishing, Cambridge, 2015.

RACOVITĂ, Stefania; VASILIU, Silvia; POPA, Marcel; LUCA, Cornelia. Polysaccharides based on micro- and nanoparticles obtained by ionic gelation and their applications as drug delivery systems. **Revue Roumane de Chimie**, p. 709-718, 2009.

ROTARU, G. M.; PILLE, D.; LEHMEIER, F. K.; STAMPFLI, R.; SCHEEL-SAILER, A.; ROSSI, R. M.; DERLER, S. Friction between human skin and medical textiles for decubitus prevention. **Tribology Internacional**, p. 91-96, 19 fev. 2013.

SANTOS, Everton P.; DUTRA, Achilles J. B.; OLIVEIRA, José Farias. The effect of jojoba oil on the surface properties of calcite and apatite aiming at their selective flotation. **Internacional Journal of Mineral Processing**, p. 34-38, 24 ago. 2015.

SILL, Travis J.; RECUM, Horst A.; Electrospinning: Applications in drug delivery and tissue engineering. **Biomaterials**, p. 1989-2006, 20 fev. 2008.

WANG, Ji-Yun; JIN, Yao; XIE, Rui; LIU, Jie-Yi; JU, Xiao-Jie; MENG, Tao; CHU, Liang-Yin. Novel calcium-alginate capsules with aqueous core and thermos-responsive membrane. **Journal of Colloid and Interface Science**, Sichuan, p. 61-68, 18 set. 2010.

8. Agradecimentos

Agradecemos ao Laboratório de Fenômenos de Transporte da Universidade Federal de Santa Catarina, campus Blumenau.