ÁREA DE SUBMISSÃO: PRODUTOS NATURAIS E QUÍMICA MEDICINAL –
PNQM26

DESENVOLVIMENTO DE HIDROGÉIS PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE ANTIBIÓTICOS NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES

J. E. S. NOGUEIRA¹, A. G. SILVA JUNIOR^{1,2}, M. D. L. OLIVEIRA^{1,2} e C.A.S. ANDRADE^{1,2}.

¹ Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife/PE

² Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica, UFPE, Recife/PE

E-mail para contato: jonathas20168@gmail.com

RESUMO – *A resistência a antimicrobianos é um problema atual e recorrente em todo mundo. Apesar da existência de diversos métodos terapêuticos utilizados no tratamento de infecções, novas abordagens são necessárias, visando não apenas a redução de custos, mas principalmente a de apresentar uma atividade mais efetiva. O alginato de sódio é um polímero natural obtido a partir de algas marrons, o qual quando em contato com cátions divalentes como o CaCl_2 , produz hidrogéis o qual é possível inserir agentes ativos como antibióticos, visando uma liberação mais prolongada. O presente trabalho desenvolveu hidrogéis de alginato homogêneos, com o antibiótico eritromicina encapsulado visando uma avaliação da melhor síntese: com ou sem o cloreto de cálcio. Os resultados obtidos evidenciaram uma liberação crescente e prolongada do antibiótico realizada pelo hidrogel contendo o CaCl_2 , atingindo um pico de liberação em 7 dias. O hidrogel produzido pode ser considerado uma alternativa inovadora no tratamento de infecções tópicas, utilizando a menor quantidade de agente antimicrobiano possível.*

Palavras-chave: Alginato; Eritromicina; Hidrogel.

ABSTRACT – *Antimicrobial resistance is a recurring problem in worldwide level. New approaches are necessary aiming the effective infection treatment, using innovative procedures. Sodium alginate is a natural polymer obtained from brown algae that produces hydrogels when in contact with divalent cations such as CaCl_2 . These hydrogels can be used to encapsulate active agents such as antibiotics for a longer release. The present work developed homogeneous erythromycin encapsulated alginate hydrogels, aiming evaluating which hydrogel present better release: with or without calcium chloride. Obtained results showed an increasing and prolonged release of erythromycin presented by CaCl_2 added hydrogel. Produced hydrogels are an innovative alternative in topical infections treatment, using small amounts of antibiotic agent.*

Keywords: Alginate; Erythromycin; Hydrogel.

1. INTRODUÇÃO

Infecções associadas a microrganismos em ferimentos como os ocasionados por úlceras e acidentes físicos apresentam como primeira escolha o uso de antibióticos. Entretanto, devido ao uso indiscriminado e sem uma terapêutica correta desses agentes, transformaram a resistência a antimicrobianos um problema global (MOTA et al., 2005). Logo, buscaram-se novas formas e estratégias para minimizar os danos e gastos desnecessários, visando melhorar sua farmacocinética e eficácia utilizando materiais inovadores, assim propiciando um aprimoramento na janela terapêutica concomitante com a diminuição dos quadros de resistência (SILVEIRA et al., 2006).

Polímeros naturais têm ganhado atenção na medicina devido às suas diversas aplicações, como na engenharia de tecidos e no desenvolvimento de materiais para a liberação controlada de fármacos (BHATIA, 2016). Um exemplo de polímero é o polissacarídeo alginato, obtido a partir de algas marrons (Fig. 1 a). Em comparação com polímeros sintéticos, o alginato é conhecido pela sua biocompatibilidade, biodegradabilidade, baixo custo e capacidade de formação de filmes e hidrogéis (Fig. 1 b) (MANJANNA, RAJESH e SHIVAKUMAR, 2013). Pode-se classificar os hidrogéis como agentes poliméricos altamente absorventes que possuem uma estrutura tridimensional distinta. Classificam-se ainda haja vista sua origem (natural ou sintética) e sua interação com o organismo (degradáveis ou não-degradáveis) (KOPEČEK e YANG, 2007). Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de hidrogéis baseados em alginato de sódio para a liberação prolongada e controlada de eritromicina, visando controle na atividade antimicrobiana no tratamento de infecções, favorecendo indiretamente na redução dos índices de intoxicação causada por agentes antimicrobianos.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Alginato de sódio, eritromicina, cloreto de cálcio (CaCl_2) e água deionizada ultrapura foram utilizados no processo de produção do hidrogel. 200mg/mL de alginato de sódio é adicionado a um béquer de 100mL, seguido da aplicação do solvente e agitação mecânica durante o tempo de cinco minutos. Em seguida, concentrações específicas de eritromicina foram adicionadas ao hidrogel pré-preparado, seguido novamente por agitação mecânica. A nível de comparação, nova amostra de hidrogel com antibiótico foi preparada com adição de CaCl_2 (180mM). Em seguida o hidrogel é imerso em um béquer com 15 mL de solvente para retirada de 2mL do sobrenadante, havendo reposição de 2mL de solvente puro logo em seguida. As análises foram realizadas em espectrofotômetro de duplo feixe (LABOMED, USA).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a confecção dos hidrogéis com o antibiótico eritromicina, foi feito o perfil de liberação dos mesmos em períodos de 24 horas durante um intervalo de até 12 dias, havendo a avaliação do hidrogel com e sem a adição de cloreto de cálcio como agente de ligação cruzada (cross-linking).

Figura 1 – Alginato de sódio em pó (a) e o hidrogel de alginato produzido (b).

A eritromicina apresentou uma liberação de forma gradual e crescente, atingindo seu pico após 5 dias, mantendo-se constante durante 7 dias (Fig. 2 a).

Em contrapartida, visando uma liberação mais prolongada devido à maior reticulação da rede de hidrogel, houve a aplicação do cloreto de cálcio. Os resultados obtidos denotaram um prolongamento notável na liberação do antibiótico, atingindo sua maior quota em 7 dias, perpetuando a liberação de forma constante por até 11 dias (Fig. 2 b)

Figura 2 – Hidrogel com eritromicina sem adição de CaCl_2 , e o gráfico (B) com a adição de CaCl_2 .

Na formação do hidrogel de alginato no método de ligação cruzada iônica, quando os blocos de manuronato e guluronato entram em contato com cátions divalentes como o Ca^{2+} , permite a sua ligação formando uma estrutura tridimensional em rede

chamada *egg-box*, o qual permite a incorporação de agentes antimicrobianos como o antibiótico eritromicina, onde as redes poliméricas agem como carreadores para um sistema de liberação controlada. Sua aplicação permite uma maior rigidez na malha polimérica, permitindo a liberação de moléculas como as do antibiótico de forma mais lenta e prolongada (ZHAO et al., 2014). A liberação de drogas com uma dosagem apropriada para um determinado intervalo de tempo é de extrema importância na eficácia do tratamento do paciente, principalmente no caso de antibióticos, o qual doses menores podem culminar na resistência dos microrganismos aos antimicrobianos aplicados e doses maiores acarretam em intoxicação (LEE et al., 2012).

4. CONCLUSÃO

O presente trabalho demonstrou o desenvolvimento de hidrogéis homogêneos para a encapsulação dos antibióticos. A cinética de liberação apresentou uma liberação crescente até 5 dias e contínua após 7 dias para o hidrogel com eritromicina, enquanto que o hidrogel na presença de cloreto de cálcio apresentou ampliação na liberação, atingindo seu ápice em 7 e liberação constante em até 11 dias. O sistema obtido se apresenta como excelente alternativa para uso tópico de ferimentos, visando cicatrização acelerada e redução da colonização por microrganismos.

5. REFERÊNCIAS

- BHATIA, Saurabh. Natural Polymers vs Synthetic Polymer. In: **Natural Polymer Drug Delivery Systems**. Springer International Publishing, 2016. p. 95-118.
- KOPEČEK, Jindřich; YANG, Jiyuan. Hydrogels as smart biomaterials. *Polymer International*, v. 56, n. 9, p. 1078-1098, 2007.
- LEE, Kuen Yong; MOONEY, David J. Alginate: properties and biomedical applications. **Progress in polymer science**, v. 37, n. 1, p. 106-126, 2012.
- MANJANNA, K. M.; RAJESH, K. S.; SHIVAKUMAR, B. Formulation and optimization of natural polysaccharide hydrogel microbeads of aceclofenac sodium for oral controlled drug delivery. **American Journal of Medical Sciences and Medicine**, v. 1, n. 1, p. 5-17, 2013
- MOTA, Rinaldo Aparecido, et al. "Utilização indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição a multirresistência bacteriana." *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science* 42.6 (2005): 465-470
- SILVEIRA, Gustavo Pozza, et al. "Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana." *Química Nova* 29.4 (2006): 844.
- ZHAO, Yu et al. In situ cross-linked polysaccharide hydrogel as extracellular matrix mimics for antibiotics delivery. **Carbohydrate polymers**, v. 105, p. 63-69, 2014.

6. AGRADECIMENTOS

Agradeço ao CNPq o fomento em pesquisa.