

Robson Antunes Dias

## MICROPARTÍCULAS DE QUELATO PEPTÍDEO-FERRO PARA LIBERAÇÃO INTESTINAL: DESENVOLVIMENTO, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA PERMEAÇÃO INTESTINAL

### RESUMO

O ferro é um micronutriente essencial envolvido em diversos processos fisiológicos, incluindo o transporte de oxigênio e a síntese de neurotransmissores como serotonina, dopamina e noradrenalina. Sua deficiência está associada à anemia ferropriva e a alterações neuropsiquiátricas, especialmente em populações vulneráveis. No entanto, os sais de ferro mais utilizados apresentam limitações relacionadas à baixa biodisponibilidade e efeitos adversos gastrointestinais, o que compromete a adesão terapêutica. Nesse contexto, este estudo teve como objetivo desenvolver e caracterizar micropartículas mucoadesivas contendo quelato peptídeo-ferro (MQP-Fe), visando otimizar a biodisponibilidade oral de ferro não-heme por meio de um sistema de liberação controlada. O delineamento experimental compreendeu a obtenção do quelato peptídeo-ferro (QP-Fe) por coprecipitação de caseína hidrolisada com cloreto férrico, seguida de liofilização. As micropartículas foram produzidas por gelificação eletrolítica utilizando quitosana e tripolifosfato de sódio. A caracterização incluiu análises por espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), calorimetria exploratória diferencial (DSC), microscopia eletrônica de varredura (MEV), ensaio mecânico de compressão uniaxial e quantificação por espectroscopia UV-Vis. Adicionalmente, foram realizados estudos de liberação *in vitro* por membrana de diálise e avaliação da permeação intestinal *ex vivo* utilizando modelo de saco intestinal invertido de *Rattus norvegicus*. O QP-Fe apresentou teor de ferro de 42,63% (m/m), indicando elevada incorporação do metal à matriz peptídica. As micropartículas exibiram eficiência de encapsulação de 73,7%, demonstrando efetividade do método de gelificação. As análises de FTIR confirmaram a formação de interações entre o ferro e os grupamentos funcionais, enquanto o DSC evidenciou matriz amorfa com estabilidade térmica de aproximadamente 220 °C. As micropartículas apresentaram morfologia esférica, superfície homogênea e resistência mecânica adequada. O perfil de liberação *in vitro* demonstrou comportamento sustentado, com liberação acumulada de aproximadamente 93% do ferro em 32 horas, incluindo efeito *burst* inicial nas primeiras horas. No ensaio *ex vivo*, a permeação intestinal variou entre 26% e 35%, indicando difusão eficiente do ferro através do epitélio intestinal. Os resultados demonstram que o sistema MQP-Fe apresenta potencial como estratégia promissora para liberação controlada e aumento da biodisponibilidade de ferro não-heme, podendo contribuir para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas no manejo da deficiência de ferro.

**Palavras-chave:** quelato peptídeo-ferro; liberação controlada; permeabilidade intestinal.

## **ABSTRACT**

Iron is an essential micronutrient involved in several physiological processes, including oxygen transport and the synthesis of neurotransmitters such as serotonin, dopamine, and norepinephrine. Its deficiency is associated with iron deficiency anemia and neuropsychiatric disorders, particularly in vulnerable populations. However, the most commonly used iron salts present limitations related to low bioavailability and gastrointestinal adverse effects, which compromise therapeutic adherence. In this context, this study aimed to develop and characterize mucoadhesive microparticles containing iron–peptide chelate (MQP-Fe), in order to optimize the oral bioavailability of non-heme iron through a controlled release system. The experimental design included the synthesis of iron–peptide chelate (QP-Fe) by co-precipitation of hydrolyzed casein with ferric chloride, followed by lyophilization. The microparticles were produced by ionic gelation using chitosan and sodium tripolyphosphate. Characterization was performed using Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), differential scanning calorimetry (DSC), scanning electron microscopy (SEM), uniaxial compression mechanical testing, and quantification by UV–Vis spectroscopy. Additionally, *in vitro* release studies were conducted using a dialysis membrane, and intestinal permeation was evaluated *ex vivo* using the everted gut sac model from *Rattus norvegicus*. The QP-Fe exhibited an iron content of 42.63% (w/w), indicating high incorporation of the metal into the peptide matrix. The microparticles showed an encapsulation efficiency of 73.7%, demonstrating the effectiveness of the ionic gelation method. FTIR analysis confirmed interactions between iron ions and functional groups, while DSC revealed an amorphous matrix with thermal stability up to approximately 220 °C. The microparticles exhibited spherical morphology, homogeneous surface, and adequate mechanical strength. The *in vitro* release profile demonstrated sustained behavior, with cumulative release of approximately 93% of iron over 32 hours, including an initial burst effect. In the *ex vivo* assay, intestinal permeation ranged from 26% to 35%, indicating efficient diffusion across the intestinal epithelium. These findings demonstrate that the MQP-Fe system represents a promising strategy for controlled release and enhanced bioavailability of non-heme iron, with potential application in the therapeutic management of iron deficiency.

**Keywords:** peptide–iron chelate; controlled release; intestinal permeability.