DESENVOLVIMENTO DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS CONTENDO ÁCIDOS GRAXOS PARA TRATAMENTO DE PARASITOSES

Jaqueline Mioduski (BIC/Fundação Araucária/UEPG), Priscileila Colerato Ferrari (Orientadora), e-mail: priscileila@hotmail.com

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Ciências Farmacêuticas.

Área: Farmácia. Sub-área: Farmacotecnia.

Palavras-chave: ácido oleico, esquistossomose, estrongiloidose, poli(ε-caprolactona), Eudragit L.

Resumo

A esquistossomose mansônica e a estrongiloidose são parasitoses negligenciadas, de alta prevalência e ampla distribuição no Brasil. Assim, a busca por diferentes alternativas terapêuticas se faz necessária. O projeto buscou a obtenção de nanopartículas poliméricas como alternativa de tratamento para essas parasitoses, contendo ácido oleico devido a sua capacidade de destruição do tegumento dos parasitas. As nanopartículas foram obtidas pela técnica de nanoprecipitação utilizando os polímeros PCL e Eudragit L. Em estudos de caracterização, apresentaram tamanho médio variando de 222 a 287 nm, índice de polidispersão menor que 0,3 e potencial zeta negativo de -30 a -38 mV, indicando tamanho adequado, homogeneidade e estabilidade. Na microscopia eletrônica de varredura por efeito de campo, observou-se que as nanopartículas apresentaram forma esférica e superfície lisa. A espectroscopia na região do infravermelho mostrou alargamento das bandas características do ácido oleico e dos polímeros. , indicando a necessidade de mais estudos para se avaliar a compatibilidade dos componentes da formulação.

Introdução

A esquistossomose mansônica e a estrongiloidose são infecções parasitárias negligenciadas frequentes em regiões tropicais e subtropicais de países em desenvolvimento, com grande importância socioeconômica e na saúde, em virtude da alta morbidade e mortalidade (OLSEN et al., 2009). Considerando a prevalência e a distribuição dessas doenças em nosso país, se faz necessário a busca por novas alternativas de tratamento. Estudos tem demonstrado a atividade dos ácidos oleico e linoleico em *Schistosoma mansoni* contra a penetração do parasita na fase de cercaria e pela inibição de enzimas presentes nas cercarias e vermes adultos, responsáveis pelo desenvolvimento do parasita (RESSUREIÇÃO et al., 2015).
Assim, o trabalho buscou a obtenção de nanopartículas poliméricas contendo ácido oleico. Os sistemas de liberação controlada de fármacos tem sido um setor promissor para a área farmacêutica, pois apresentam vantagens com relação aos sistemas convencionais. Avaliou-se o uso de poli(ε-caprolactona) (PCL) e Eudragit L como polímeros. Com esse sistema, visa-se o aumento da biodisponibilidade do ácido oleico nas veias mesentéricas, habitat do *S. mansoni* e do *S. stercoralis*, respectivamente, no corpo humano.

Materiais e Métodos

Obtenção das nanopartículas

As nanopartículas foram obtidas através da técnica de nanoprecipitação, onde se preparou uma fase orgânica, que foi gotejada lentamente sob uma fase aquosa, mantida em agitação magnética, conforme descrito na Tabela 1. Formularam-se quatro amostras, variando-se a concentração dos polímeros PCL e Eudragit L. Após o gotejamento as suspensões foram mantidas sob agitação magnética por dez minutos.

Tabela 1 – Composição das formulações desenvolvidas.

	Fase Orgânica					Fase Aquosa	
Amostras	PCL (g)	Eudragit (g)	Ácido oleico (g)	Span 60 (g)	Acetona (mL)	Tween 80 (g)	Água (mL)
NP_PCL0.05	0,05	-	0,1	0,077	27	0,077	53
NP_PCL0.1	0,1	-	0,1	0,077	27	0,077	53
NP_EUD0.05	-	0,05	0,1	0,077	27	0,077	53
NP_EUD0.1	-	0,1	0,1	0,077	27	0,077	53

Caracterização das nanopartículas

Avaliou-se o tamanho de partícula, o índice de polidispersão (PDI) e o potencial zeta das nanopartículas através de espectroscopia de correlação de fótons. As amostras foram preparadas em triplicatas e diluídas em água destilada na proporção 1:10, e levadas ao equipamento para obtenção dos dados.

Também, observou-se a morfologia das nanopartículas através do microscópio eletrônico de varredura por efeito de campo (MEV-FEG). As amostras não diluídas e diluídas em água destilada na proporção 1:100, foram fixadas em suporte metálico e secas em estufa a 37°C. Em seguida, as amostras foram metalizadas com ouro por um minuto e levadas ao MEV-FEG, com voltagens de aceleração de 10 e 15 kV e observadas em diferentes aumentos.

Para análise das nanopartículas por espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) as amostras obtidas em suspensão passaram por secagem em estufa a 37°C, adicionando as nanopartículas em placas de Petri até secagem completa. O material obtido após a raspagem das placas foi misturado em KBr para formação de pastilhas e analisados em comprimento de onda de 400 cm^{-1} a 4000 cm^{-1}, com resolução de 4 cm^{-1} e 32 scans/min.

Resultados e Discussão

Consideram-se como nanopartículas, partículas com diâmetro médio de até 1000 nm. A espectroscopia de correlação de fótons é capaz de avaliar o tamanho de partícula através do seu raio hidrodinâmico. Os valores obtidos das triplicatas de cada amostra estão listados na Tabela 2.

Tabela 2 – Resultados obtidos pela espectroscopia de correlação de fótons.

Amostras	**Tamanho de partícula (nm)**	**Índice de Polidispersão (PDI)**	**Potencial Zeta (mV)**
NP_PCL0.05	222,60±21,4	0,220±0,020	- 30,6±0,89

NP_PCL0.1	287,10±34,39	0,245±0,001	- 37,03±4,70
NP_EUD0.05	243,56±24,33	0,256±0,020	- 38,53±2,05
NP_EUD0.1	236,56±23,76	0,318±0,030	- 34,63±3,82

Valores representados em média entre as triplicatas ± DP (Desvio Padrão).

Com os valores obtidos, pode-se inferir que a quantidade de polímero necessária para a preparação das nanopartículas é diferente de acordo com o tipo de polímero utilizado. As partículas apresentaram tamanhos adequados para utilização como sistema carreador de fármaco.

O PDI é importante para determinar o grau de homogeneidade quanto ao tamanho de partícula. Valores menores que 0,3 indicam homogeneidade. Os valores obtidos variaram de 0,220 a 0,318, mostrando que as nanopartículas apresentam homogeneidade de tamanho.

O potencial zeta indica a carga elétrica da superfície da nanopartícula. O valor obtido foi negativo, devido às características dos polímeros utilizados. Os valores ideais são acima de +30 mV ou -30 mV, indicando a estabilidade elétrica das nanopartículas e a capacidade de evitar a aglomeração entre elas. Os resultados obtidos variaram de -30 a -38 mV.

O MEV-FEG produz imagens de alta resolução da superfície de uma amostra. Essas imagens possuem aparência tridimensional e são importantes para avaliar a estrutura superficial de qualquer tipo de amostra (CASTRO, 2010). As imagens obtidas pelo MEV-FEG mostraram nanopartículas com forma esférica e superfície lisa.

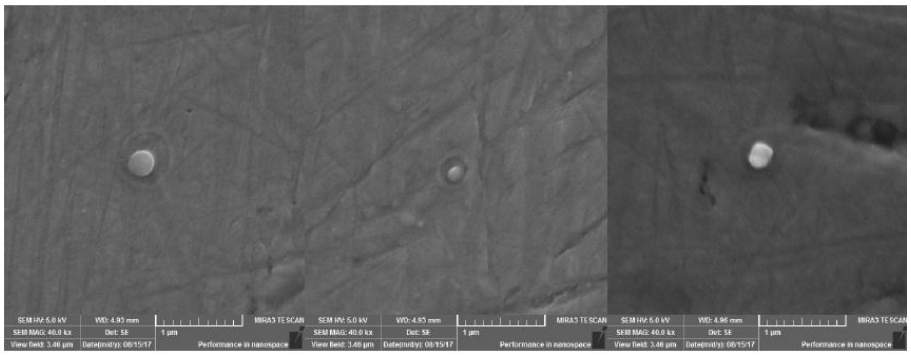


Figura 1 – Imagens representativas das nanopartículas obtidas pelo FEG.

A análise de FTIR identifica grupos funcionais presentes na amostra através da vibração molecular característica desses grupos na região do infravermelho do espectro eletromagnético, sendo importante na verificação de interações entre os componentes da formulação.

Em (a), na Figura 2 é apresentado o espectro de infravermelho referente às amostras preparadas com PCL. As bandas características do ácido oleico são: 3004 cm^{-1}: ligação O-H e dupla ligação da cadeia graxa; 2924 e 2853 cm^{-1}: ligações CH2; 1713 cm^{-1}: grupo carboxílico. As bandas características do PCL: 2960 cm^{-1}: estiramento da ligação CH2 assimétrica; 2865 cm^{-1}: estiramento da ligação CH2 simétrica; 1725 cm^{-1} estiramento da carbonila (C=O). Em (b) observa-se o espectro de infravermelho obtido das amostras com Eudragit L. As bandas características são: 3500 cm^{-1}: OH presente na molécula; 2998 e 2955 cm^{-1}: ligação CH; 1725 cm^{-1}: ligação C=O na estrutura do polímero.

As nanopartículas apresentaram os picos característicos do polímero e do ácido oleico, porém esses picos se apresentaram com alargamento ou com sobreposição, indicando interação química entre os componentes da formulação.

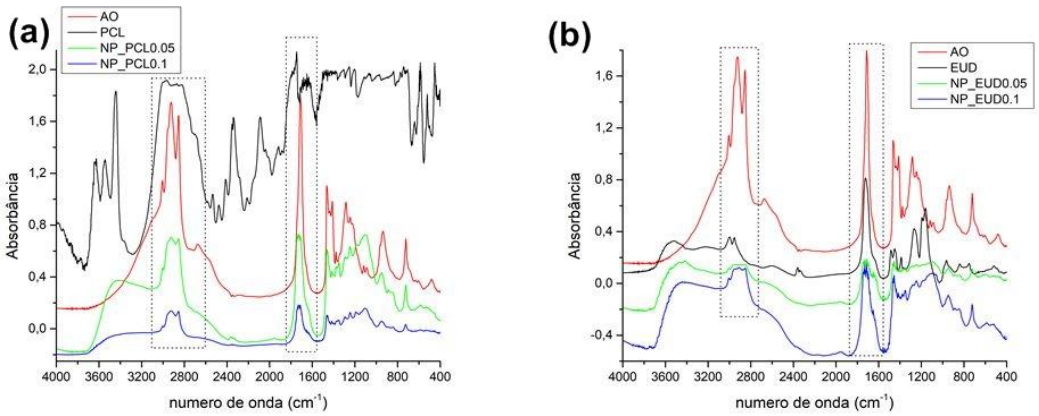


Figura 2 – Espectro de infravermelho referente às amostras de PCL (a), e Eudragit L (b).

Conclusões

As nanopartículas foram satisfatoriamente obtidas, e apresentaram tamanho adequado, reprodutibilidade, homogeneidade de tamanho e estabilidade. Além disso, apresentaram formato esférico e superfície lisa. O estudo por espectroscopia na região do infravermelho mostrou alargamento das bandas características do polímero e do ácido oleico das nanopartículas, necessitando de um estudo de caracterização mais aprofundado.

Agradecimentos

Á Fundação Araucária pelo financiamento para realização do projeto através da bolsa concedida, e ao Complexo de Laboratórios Multiusuários por disponibilizar os equipamentos e materiais utilizados na caracterização das amostras.

Referências

CASTRO, M. A. de. **Caracterização de Nanopartículas Lipídicas e Poliméricas por Microscopia Eletrônica**. Relatório (Graduação em Engenharia de Materiais) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2010.

DURÁN, N.; MATTOSO, L. H. C.; MORAIS, P. C. Nanotecnologia: introdução, preparação e caracterização de nanomateriais e exemplos de aplicação. **Art Liber**, São Paulo. 2006.

OLSEN, A. et al. **Strongyloidiasis-the most neglected of the neglected tropical diseases? Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.103, p. 967-972, 2009.

RESSUREIÇÃO, M. et al. **Sensory Protein Kinase Signaling in Schistosoma mansoni Cercariae: Host Location and Invasion**. The Journal of Infectious Diseases, v. 212, p.1787–1797, 2015.