

Nanomateriais à base de sais básicos lamelares para carregamento de curcumina

Verônica Costa Biselli

Colaboradores: Dr. Carolina Ferreira Torres

Prof. Dr. Vera Regina Leopoldo Constantino

Instituto de Química (IQ) da Universidade de São Paulo (USP)

veronicabiselli@usp.br

Objetivos

O principal objetivo deste projeto é utilizar nanomateriais multifuncionais contendo ácido cinâmico (CIN, Fig. 1) intercalado em sal básico lamelar de zinco (*layered zinc hydroxide*, LZH, Fig. 1) como carregador de curcumina (CUR, Fig. 1). A curcumina possui atividade antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante, anticâncer e ação regenerativa na estimulação da cicatrização e regeneração de lesões [1,2]. Porém, sua baixa solubilidade em meio aquoso e baixa biodisponibilidade são desafios para seu uso terapêutico. Para tanto, foi aprimorado o processo de síntese do material LZH-CIN e, posteriormente, foram avaliados parâmetros experimentais como concentração, solvente(s), tempo de contato e temperatura para a incorporação de curcumina na matriz LZH-CIN, gerando o material LZH-CIN-CUR.

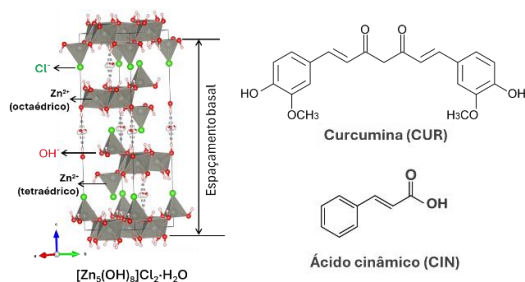


Figura 1. Estrutura de LZH de cloreto (a), ácido cinâmico (b) e curcumina (c).

Os ensaios realizados visaram a obtenção de valores significativos de eficiência de encapsulamento (*encapsulation efficiency*, EE) e capacidade de encapsulamento (*loading capacity*, LC) do ativo orgânico intercalado entre as lamelas ou adsorvido nas superfícies hidrofóbicas do carregador. O êxito na preparação dos nanomateriais foi confirmado pela caracterização por difratometria de raios X

(DRX), análise termogravimétrica (TGA), espectroscopia vibracional no infravermelho e Raman por transformada de Fourier (FTIR e FT-Raman, respectivamente), análise química e estabilidade térmica da curcumina em condições ambientais controladas antes e após a imobilização. A influência do carregador LZH-CIN na liberação de CUR foi investigada após o desenvolvimento de um método cromatográfico para quantificação de CUR e CIN em meio fisiológico simulado visando a aplicação tópica na pele. As curvas de liberação dos orgânicos foram tratadas segundo modelos matemáticos de cinética de liberação de fármacos.

Métodos e Procedimentos

A metodologia desenvolvida neste trabalho envolveu as etapas: (1) síntese do material LZH-CIN por precipitação em pH constante, conforme metodologia aplicada para a obtenção de híbrido orgânico-LZH [3], seguido de lavagem e secagem por liofilização; (2) adsorção de curcumina em LZH-CIN, variando-se o tempo de contato, concentração da solução do bioativo e proporção água/solvente orgânico, com posterior centrifugação e secagem até obtenção do material com curcumina (LZH-CIN-CUR); (3) caracterização dos materiais LZH-CIN e LZH-CIN-CUR por análise química elementar por combustão (CHN), DRX, TGA, FTIR com reflexão total atenuada (ATR), avaliação de estabilidade térmica; (4) desenvolvimento e validação de método para quantificação de CIN e CUR por cromatografia líquida de alta performance (HPLC); (5) obtenção dos perfis de liberação de CIN e CUR *in vitro* em forma de pastilha a partir do pó prensado, em meio fisiológico simulado sob condições que mimetizam a pele humana; aplicação de modelos matemáticos de cinética de fármacos;

Resultados

Foi possível obter LZH-CIN via precipitação, validado pelo padrão de DRX que evidenciou intercalação de CIN em arranjos mono- e bicamada. Os espaçamentos basais para cada fase foram de 18,2 Å e 23,8 Å, respectivamente. O método mais eficiente de adsorção foi em solução etanólica de CUR 0,01 mol L⁻¹ durante 24 h, resultando em um LZH-CIN-CUR com LC de 26% em de curcumina, em massa. A EE foi de 70,5%.

A análise espectroscópica indicou a presença de bandas atribuídas ao grupo COO⁻ do CIN (1528 cm⁻¹ por exemplo), indicando que ocorre sua desprotonação na intercalação. Observam-se bandas características da CUR, indicando sua presença sem degradação no LZH-CIN-CUR (1124 cm⁻¹ atribuída a vibrações do grupo O-CH₃)[4].

O teste de estabilidade feito por 15 dias a 50°C, não indicou nenhuma alteração nos espectros vibracionais, padrão de DRX ou características organolépticas dos materiais, que são estáveis nestas condições.

Os ensaios de liberação *in vitro* demonstraram que a intercalação de CIN retardou em 50 % o tempo para atingir a liberação máxima em relação ao CIN não intercalado; simultaneamente, a presença de CIN promoveu maior liberação de CUR em comparação ao sistema sem CIN intercalado na matriz.

Os modelos cinéticos aplicados com maior concordância formam os de Higuchi e Korsmeyer–Peppas, e indicam que a liberação de CIN é controlada por difusão superficial e intrapartículas, com troca iônica com fosfatos em solução. Os dados de ICP indicaram baixa lixiviação da matriz em pH 5.5, apenas 0,86% da massa de zinco da pastilha é liberada

Em relação a CUR nenhum modelo descreve satisfatoriamente a cinética de liberação do LZH-CIN-CUR. Porém foi possível observar que ela é liberada em duas fases, como observa-se na **Fig.2**. Sugere-se que até 24h acompanha a desintercalação do CIN e, a partir de 24h, passa a ser impulsionada por hidrotropia e interações

moleculares

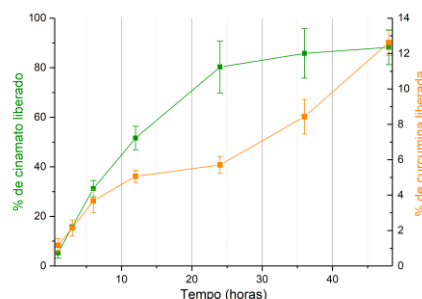


Figura 1: Teste de liberação *in-vitro* de LZH-CIN-CUR

Conclusões

Este trabalho demonstrou a síntese e caracterização bem-sucedidas de LZH intercalados com CIN e carregados com CUR, via método otimizado. Os ensaios de liberação revelaram um perfil retardado de liberação dos ativos.

Estudos futuros devem concentrar-se em testes sob condições de aplicação cutânea e em ensaios biológicos para validar a eficácia, dessa plataforma inovadora de *drug delivery*.

As autoras declaram não haver conflito de interesses. V.C.B. realizou a coleta e análise dos dados, aplicou os modelos matemáticos e participou da redação e revisão final do resumo. C.T.F. sintetizou o LZH-CIN e auxiliou nas caracterizações. V.R.L.C. é responsável pela conceitualização, supervisão, análise de dados, redação e revisão final do resumo. Todas as autoras aprovaram a versão final do resumo.

Agradecimentos

Agradecemos a CNPq pela bolsa de IC.

Referências

1. L. Vollono, M. Falconi, R. Gaziano, F. Iacovelli, E. Dika, C. Terracciano, L. Bianchi, E. Campione, Nutrients 11 (2019) 2169.
2. C. Mohanty, S. K. Sahoo, Drug Discovery Today 22 (2017) 1582.
3. D. Eulálio, Tese de Doutorado, IQ-USP, 2024
4. Kolev, T.M., Velcheva, E.A., Stamboliyska, (2005) J. Quantum Chem., 102: 1069-1079.