

ATORVASTATINA CO-ENCAPSULADA COM ÓLEOS DE SEMENTE DE UVA OU GENGIBRE EM NANOCÁPSULAS DE PCL

Gabriel Pedroso Vicozzi¹

Luiz Torres Neto²

Letícia Marques Colomé³

Riceli Moreira de Moraes⁴

Eduardo Andre Bender⁵

Resumo:

As doenças cardiovasculares são uma das principais causas de morte em todo o mundo. Estima-se que 17,7 milhões de pessoas morreram por doenças cardiovasculares em 2015, representando 31% de todas as mortes em nível global. Desses óbitos, estima-se que 7,4 milhões ocorrem devido às doenças cardiovasculares e 6,7 milhões devido a acidentes vasculares cerebrais (AVCs). Entre as principais opções de tratamento farmacológico para a hipercolesterolêmica são os fármacos derivados das estatinas. Dentre as estatinas a Atorvastatina (AT). O gengibre (*Zingiber officinale*) é utilizado no tratamento de dislipidemias e como hipoglicemiante a muito tempo. Assim como o óleo de semente de uva (*Vitis vinífera*) é outro exemplo do uso de plantas medicinais. Outra importante ferramenta que vem sendo utilizada na vetorização e aprimoramento no transporte de fármacos e melhora de seus efeitos terapêuticos é o uso da nanotecnologia. Muitos destes possíveis benefícios associados à nanotecnologia estão ligados ao tamanho reduzido dessas formulações e sua capacidade de incorporar fármacos tanto lipossolúveis como hidrossolúveis. Sendo assim, como objetivo do trabalho visamos à incorporação da atorvastatina co-encapsulada com óleos de semente de uva ou gengibre e suas respectivas caracterizações físico-químicas. As nanocápsulas contendo atorvastatina e os dois óleos vegetais (NCAG e NCAU) foram preparadas usando o método de precipitação do polímero pré-formado. As nanocápsulas foram avaliadas quanto ao tamanho de partícula, polidispersão (SPAN) e índice de dispersão (PDI) por meio das técnicas de difratometria de laser e de espalhamento de luz dinâmico. O pH das formulações foi medido através de potenciômetro Hanna® previamente calibrado. Como resultado do tamanho de partícula das formulações NCAG e NCAU pela técnica de difratometria de laser obtemos valores de 364nm e 280nm respectivamente. Já os resultados das formulações brancas NCG e NCU pela mesma técnica obtivemos tamanhos de 320nm e 232nm respectivamente. Pela técnica de espalhamento de luz dinâmico os resultados foram de 332nm e 242nm para NCAG e NCAU respectivamente. E 300nm e 220nm para NCG e NCU. O pH das formulações NCAG e NCAU e os mesmos foram 5,79 e 5,60, respectivamente.

Acreditamos que esta diferença de pH se dá justamente pela característica mais ácida da AT. No entanto, esta diferença não foi tão evidente com relação aos diferentes óleos usados. Observamos que somente para as formulações brancas os resultados de pH foram para NCG e NCU, 6,4 e 6,3, respectivamente. Acreditamos que a ausência da AT pode ser o fator predominante para o maior valor de pH nas formulações brancas.

Palavras-chave: Atorvastatina, Uva, Gengibre, Nanocápsulas

Modalidade de Participação: Pós-Graduação

ATORVASTATINA CO-ENCAPSULADA COM ÓLEOS DE SEMENTE DE UVA OU GENGIBRE EM NANOCÁPSULAS DE PCL

¹ Aluno de pós-graduação. gabrie.vicozzi@gmail.com. Autor principal

² Aluno de Pós-Graduação. torresneto1995@gmail.com. Co-autor

³ Docente. lecolome@gmail.com. Co-autor

⁴ Aluna de Graduação. Ricielimoreira@gmail.com. Co-autor

⁵ Docente. eduardobender@unipampa.edu.br. Orientador

ATORVASTATINA CO-ENCAPSULADA COM ÓLEOS DE SEMENTE DE UVA OU GENGIBRE EM NANOCÁPSULAS DE POLI-EPSILON CAPROLACTONA (PCL)

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são uma das principais causas de morte em todo o mundo. Estima-se que 17,7 milhões de pessoas morreram por doenças cardiovasculares em 2015, representando 31% de todas as mortes em nível global. Desses óbitos, estima-se que 7,4 milhões ocorrem devido às doenças cardiovasculares e 6,7 milhões devido a acidentes vasculares cerebrais (AVCs). Entre as principais opções de tratamento farmacológico para a hipercolesterolêmica são os fármacos derivados das estatinas. Dentre as estatinas a Atorvastatina (AT) é muito utilizada, porém seu uso causa alguns efeitos adversos indesejados como: mialgias musculares e risco de diabetes (Del Re *et al.* 2017). Além de que a mesma apresenta baixa biodisponibilidade e baixa solubilidade aquosa. Outro importante fator a ser ressaltado é o uso de plantas medicinais no tratamento dislipidemias. Muitas vezes seu uso é empírico e associado à terapia medicamentosa como um complemento (Bahmani *et al.* 2017). O gengibre (*Zingiber officinale*) é utilizado no tratamento de dislipidemias e como hipoglicemiante a muito tempo. Assim como o óleo de semente de uva (*Vitis vinífera*) é outro exemplo do uso de plantas medicinais. Estudos apontam que sua eficácia terapêutica se dá por ambos vegetais apresentarem óleos voláteis ricos em antioxidantes. E no caso específico da uva a presença do resveratrol um importante composto natural no combate a doenças cardiovasculares (Ma and Zhang 2017). Outra importante ferramenta que vem sendo utilizada na vetorização e aprimoramento no transporte de fármacos e melhora de seus efeitos terapêuticos é o uso da nanotecnologia (Mora-Huertas, Fessi et al., 2010). Muitos destes possíveis benefícios associados à nanotecnologia estão ligados ao tamanho reduzido dessas formulações e sua capacidade de incorporar fármacos tanto lipossolúveis como hidrossolúveis (Vargas *et al.* 2008). Sendo assim, como objetivo do trabalho visamos à incorporação da atorvastatina co-encapsulada com óleos de semente de uva ou gengibre e suas respectivas caracterizações físico-químicas.

2 METODOLOGIA

As nanocápsulas contendo atorvastatina e os dois óleos vegetais (NCAG e NCAU) foram preparadas usando o método de precipitação do polímero pré-formado, de acordo com Fessi e colaboradores (1988). A técnica consiste na preparação de duas fases, uma orgânica contendo acetona, o polímero poli-epsilon caprolactona (PCL), monoestearato de sorbitano (SPAN 60), óleo de semente de Uva (*Vitis vinífera L.*) ou de Gengibre (*Zingiber officinale*) e o fármaco Atorvastatina. A fase aquosa é formada por água e polissorbato 80 (Tween 80). Após a solubilização total dos compostos da formulação, a fase orgânica foi vertida sob a aquosa através de um estreito funil. Após isso, utilizando um evaporador rotatório, o solvente orgânico e parte da aquosa foi evaporada até um volume final de 10 mL. Também foram preparadas formulações de nanocápsulas contendo somente os óleos de uva (NCU) e gengibre (NCG). As quantidades específicas dos constituintes das formulações estão descritas na tabela 1.

Tabela 1- Composição das Formulações

Composição (g/mL)	NCG	NCU	NCAG	NCAU
SPAN® 60	0,04	0,04	0,04	0,04
PCL	0,08	0,08	0,08	0,08
Óleo de semente de Uva	-	0,14	-	0,14
Óleo de Gengibre	0,14	-	0,14	-
Tween® 80	0,08	0,08	0,08	0,08
Água	50	50	50	50
Acetona	35	35	35	35

As nanocápsulas foram avaliadas quanto ao tamanho de partícula, polidispersão (SPAN) e índice de dispersão (PDI) por meio das técnicas de difratometria de laser (Mastersizer 2000, Malvern®) e de espalhamento de luz dinâmico (NanoBrook® 90Plus Zeta - Brookhaven Instruments). Onde a comparação do tamanho entre as duas técnicas foi avaliado com o intuito de avaliar diferença entre o tamanho das partículas nas duas técnicas.

O pH das formulações foi medido através de potenciômetro Hanna® previamente calibrado.

3 RESULTADOS e DISCUSSÃO

Os resultados de distribuição do tamanho médio de partículas das formulações para a técnica de difratometria de laser (DLS) e espalhamento de luz dinâmico (PCS) estão descritos na tabela 2.

Tabela. 2 Tamanho médio das formulações avaliadas por DLS e PCS.

Tamanho (nm)	NCG	NCU	NCAG	NCAU
DLS	320	232	364	280
PCS	300	220	332	242
SPAN	1,79	1,52	1,04	1,72
PDI	0,06	0,06	0,06	0,07

Estes resultados demostram-se adequados, já que estão em uma faixa nanométrica adequada e com distribuição de partículas também adequada. Isso demonstra que mesmo a encapsulação em escala nanométrica, permitiu a encapsulação do fármaco. E o comparativo das duas técnicas demonstra que o resultado foi semelhante entre si, pois o tamanho não variou tanto de uma técnica para outra. Sendo assim a co-encapsulação da atorvastatina com os dois óleos mostrou-se promissora para futuros testes de caracterização. Pretende-se avaliar ainda a o perfil de liberação do fármaco por método de diálise e dosear o teor de AT nas formulações. As diferenças em relação ao tamanho médio de partículas entre NCG e NCU em relação a NCAG e NCAU pode estar relacionada a presença da AT e sua interação com o núcleo oleoso ou a matriz polimérica.

Na sequência foi avaliada o pH das formulações NCAG e NCAU e os mesmos foram 5,79 e 5,60, respectivamente. Acreditamos que esta diferença de pH se da justamente pela

característica mais ácida da AT. No entanto, esta diferença não foi tão evidente com relação aos diferentes óleos usados. Observamos que somente para as formulações brancas os resultados de pH foram para NCG e NCU, 6,4 e 6,3, respectivamente. Acreditamos que a ausência da AT pode ser o fator predominante para o maior valor de pH nas formulações brancas.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o presente trabalho foi possível se obter nanocápsulas de atorvastatina com os dois óleos vegetais. Com tamanho médio e distribuição de partículas adequadas. Mostrando assim que foi efetiva a co-encapsulação. Além de que o comparativo das duas técnicas confirmou este tamanho nanométrico sendo assim possível seguir com mais testes de caracterização. O pH das formulações é um importante resultado, já que conhecendo o pH é possível prever a liberação do fármaco e adequar o meio mais propício para sua melhor efetividade. Como perspectivas futuras se tem a validação de uma metodologia analítica das formulações para realizar o doseamento do fármaco. E também realizar o teste de liberação do fármaco por método de diálise.

5 AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a CAPES, ao Programa de Auxílio à Pós-Graduação (PAPG/UNIPAMPA) e ao Programa de Desenvolvimento Acadêmico da UNIPAMPA (PDA 2018) pelo fornecimento das Bolsas de Estudo.

REFERÊNCIAS

- Arrigoni, E., M. Del Re, L. Fidilio, S. Fogli, R. Danesi and A. Di Paolo (2017). "Pharmacogenetic Foundations of Therapeutic Efficacy and Adverse Events of Statins." Int J Mol Sci **18**(1).
- Gaumet, M., A. Vargas, R. Gurny and F. Delie (2008). "Nanoparticles for drug delivery: the need for precision in reporting particle size parameters." Eur J Pharm Biopharm **69**(1): 1-9.
- Ma, Z. F. and H. Zhang (2017). "Phytochemical Constituents, Health Benefits, and Industrial Applications of Grape Seeds: A Mini-Review." Antioxidants (Basel) **6**(3).
- Mora-Huertas, C. E., H. Fessi and A. Elaissari (2010). "Polymer-based nanocapsules for drug delivery." Int J Pharm **385**(1-2): 113-142.
- Sedighi, M., M. Bahmani, S. Asgary, F. Beyranvand and M. Rafieian-Kopaei (2017). "A review of plant-based compounds and medicinal plants effective on atherosclerosis." J Res Med Sci **22**: 30.