

## Análise fatorial 2x2x2x2 de componentes da formulação sobre o potencial zeta de de nanocápsulas contendo Quinina e óleo vegetal

Graziela S. Gomes<sup>1</sup>, Sandra E. Haas<sup>2</sup>

1. Acadêmica de Farmácia da Universidade Federal do Pampa\*

3. Professora da Universidade Federal do Pampa

Palavras Chave: nan cápsulas, quinina, óleo de *Curcuma longa*

### Introdução

A malária é responsável por 300 milhões de novos casos e pelo menos um milhão de mortes ao ano. Assim o tratamento antimalárico é de grande importância para a redução da mortalidade, visto que a estratégia atual visa o diagnóstico precoce e o tratamento adequado, dentre os fármacos utilizados, destaca-se a quinina (QN) que apesar da sua toxicidade, é utilizada em casos de resistência à outros fármacos antimaláricos. Ela é obtida de maneira natural, assim como a curcumina, presente no óleo de *Curcuma longa* (OC), que apresenta atividade antiparasitária, porém tem baixa solubilidade aquosa, fotoinstabilidade e baixa biodisponibilidade. Uma forma promissora para contornar as limitações de ambas as substâncias é a associação a carreadores coloidais, tais como nanocápsulas (NC). Estes sistemas podem aumentar a biodisponibilidade, a estabilidade em fluidos biológicos e durante a armazenagem, proteger a molécula de processos metabólicos e permitir a preparação de sistemas aquosos dispersíveis em fluidos biológicos, prevenindo a agregação de fármacos pouco solúveis em água. Trabalhos anteriores já demonstraram a eficácia de nanocápsulas contendo QN (Haas *et al*, 2009). Assim este trabalho visa avaliar através de análise fatorial a variação do potencial zeta de nanocápsulas de QN/OC.

### Resultados e Discussão

Para a análise fatorial, quatro fatores (respectivamente  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  e  $X_4$ ) em dois níveis foi aplicado para a avaliação do potencial zeta das nanoformulações. Foram avaliados diferentes polímeros (PCL e EUDRAGIT), tensoativos (Tween 80 e Poloxamer 188), concentração de OC e a presença ou não de QN. totalizando 16 formulações, preparadas em triplicata

Sobre o ajuste do fatorial aos valores experimentais, observa-se que o R-Sq e R-Sq(adj) foram 99,36% e 99,06% respectivamente.

A equação que descreve essa resposta é:

$$\text{Potencial Zeta} = 3,19167 - 0,01275 * X_1 + 22,6833 * X_2 + 6,91667 * X_3 - 0,06667 * X_4 + 0,00755051 * X_1 X_2 - 0,00883838 * X_1 X_3 - 0,0030556 * X_1 X_4 + 8,225 * X_2 X_3 - 0,625 * X_2 X_4 - 0,925 * X_3 X_4 - 0,00575758 * X_1 X_2 X_3 - 0,00199495 * X_1 X_2 X_4$$

A potencial zeta das suspensões de nanocápsulas tem sempre um papel crucial na estabilidade das suspensões. No caso das formulações estudadas, o potencial zeta foi influenciada pela natureza química dos polímeros utilizados. Todas as nanocápsulas com PCL mostraram uma potencial zeta negativo, que variou de  $-33.66 \pm 0.21$  mV a  $-21.06 \pm 1.38$  mV, provavelmente devido à disponibilidade superficial de grupos éter e carbonila. Já as formulações de Eudragit foram carregadas positivamente variando de  $13.1 \pm 0.57$  a  $39.43 \pm 1.7$  mV relacionado ao grupos amônio quaternário do polímero policatiônico. Nas formulações que continham o mesmo polímero e concentração do óleo, apenas variando o tensoativo

utilizado, as com Poloxamer 188 apresentaram-se mais negativas ( $-40.63 \pm 1.6$  a  $39.43 \pm 1.72$  mV) quando comparadas as que foram utilizadas Tween80 ( $-33.66 \pm 0.21$  a  $16.7 \pm 1.53$  mV), uma vez que a presença de Poloxamer 188 tende a reduzir o valor do potencial zeta devido a modificações no plano de cisalhamento na superfície das partículas. As formulações que possuíam a mesma quantidade de óleo/polímero/tensoativo, com a incorporação de quinina tornaram-se menos negativas (quando o polímero foi a PCL) ou mais positivas (quando com Eudragit), o que pode ser devido à ionização de grupamentos funcionais do fármaco localizadas na superfície das partículas.

Quando comparando as formulações com os mesmo componentes, um aumento na concentração de OC tornou o potencial zeta mais negativo, possivelmente pela presença de compostos fenólicos presentes no óleo de *Curcuma longa*.

### Conclusões

Através do delineamento fatorial, foi possível observar a influência dos parâmetros polímero, tensoativo, óleo e fármaco sobre o Potencial Zeta. Foram obtidos valores altos para todas as formulações, o que é desejável para a estabilidade das formulações. Foi o possível observar também que todos os componentes da formulação possuem influencia sobre o potencial zeta das mesmas.

### Agradecimentos

CNPQ, FAPÉRGs.

H. Eidi, O. Joubert, G. Attik, R.E. Duval, M.C. Bottin, A. Hamouia, P. Maincent, B.H. Rihn, Int. J. Pharm. 396 (2010) 156.

Nanocapsules prepared via nanoprecipitation and emulsification–diffusion methods: Comparative study Claudia Elizabeth Mora-Huertas, Olivier Garrigues, Hatem Fessi, Abdelhamid Elaissari

Development and characterization of lipid nanoparticles for dapson topical application Guilherme Soares dos Santos<sup>1</sup>; Gabriela Garrastazu Pereira<sup>1</sup>; Eduardo André Bender<sup>1</sup>; Letícia Marques Colomé<sup>1,2</sup>; Sílvia Stanisquaski Guterres<sup>1</sup>; Daniel Canema Manhães de Carvalho<sup>II</sup>; Gilberto Weissmüller<sup>II</sup>

Biocompatible stabilizers in the preparation of PLGA nanoparticles: a factorial design study J. Vandervoort \*, A. Ludwig

Haas, S. E., Bettonib, C. C., Laura Kausburg de Oliveira, L. K., Guterres, S. S., & Dalla Costa, T. (2009). Nanoencapsulation increases quinine antimalarial efficacy against Plasmodium berghei in vivo. *International Journal of*

*Antimicrobial Agents*, 6.