AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DAS PROPRIEDADES INTERFACIAIS DE FILMES MOLECULARES DE CARVACROL E FOSFOLÍPÍDEOS

G.H.R.C. SILVA¹, F.S. ROCHA¹, M.D.L. OLIVEIRA¹ e C.A.S. ANDRADE¹

¹ Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Biológicas, Departamento de Bioquímica

E-mail para contato: gustavocodeceira@hotmail.com

RESUMO – *A nanotecnologia farmacêutica vem se consolidando como alternativa aos tratamentos tradicionais devido às vantagens terapêuticas apresentadas. A técnica de Langmuir é eficiente para a análise de filmes monomoleculares interfaciais fornecendo subsídios para o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada efêtivos. Dentre as drogas conhecidas o carvacrol é um bioativo com grande utilidade terapêutica devido a suas propriedades antimicrobianas, antioxidantes e anti-inflamatórias, no entanto, seu uso é limitado devido sobretudo à insolubilidade aquosa e baixa biodisponibilidade, sendo uma alternativa sua inclusão em lipossomas, que são capazes de carrear drogas polares e apolares, potencializar a farmacocinética e farmacodinâmica e minimizar os efeitos colaterais. O presente trabalho buscou avaliar a estabilidade das monocamadas mistas compostas por carvacrol e os fosfolípidos DPPE, DPPG e DPPC utilizando-se o método de Langmuir para mensuração das propriedades físico-químicas. As isotermas sugeriram uma melhor interação às composições envolvendo carvacrol/DPPC devido particularmente às rápidas transições para filmes em estado sólido em baixas pressões e através dos resultados dos parâmetros termodinâmicos foi possível determinar que as composições de carvacrol/DPPC apresentaram maior atratividade intermolecular, logo, sugere-se que tal composição é a mais indicada para a confecção de nanocarreadores dentre os fosfolípeos estudados.*

Palavras-chave: Langmuir, Filmes interfaciais, carvacrol

1. INTRODUÇÃO

O interesse para o desenvolvimento de novas drogas vem aumentando com o passar dos anos em decorrência da disponibilidade de novas tecnologias. Uma das finalidades é maximizar os efeitos terapêuticos e minimizar efeitos colaterais, como também aumentar biodisponibilidade. No entanto, a produção esbarra no alto custo, no andamento lento e geralmente apresenta prognóstico indeterminado, sendo uma alternativa o uso de drogas preexistentes em sistemas com a mesma finalidade, como em sistemas de liberação controlada, exemplificando, temos os nanocarreadores lipossomais. O carvacrol é um bioativo com grande utilidade terapêutica devido a suas propriedades antimicrobianas, antioxidantes e anti-inflamatórias, no entanto, seu uso é limitado devido sobretudo à

insolubilidade aquosa e baixa biodisponibilidade, sendo uma alternativa sua inclusão em lipossomas, pois são biodegradáveis, compostos por moléculas anfífilas, portanto, capazes de transportar compostos polares e apolares. Ademais, oferece proteção ao fármaco, adesão a tecidos e mantém constante a liberação do bioativo, maximizando efeitos terapêuticos e minimizando efeitos colaterais (AKBARZADEH et al, 2013).

A estabilidade do lipossoma depende de suas propriedades físico-químicas e estas podem ser determinadas pelos parâmetros termodinâmicos, tais como energia livre de Gibbs e energia livre de mistura (NASCIMENTO-FILHO et al, 2010). O presente trabalho buscou avaliar a estabilidade das monocamadas mistas compostas por carvacrol e os fosfolípidios DPPE, DPPG e DPPC utilizando-se o método de Langmuir para mensuração das propriedades físico-químicas.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O carvacrol (1,2-benzopirona) e os fosfolípidios Dipalmitoilfostatidilglicerol (DPPG), Dipalmitoilfosfatidiletanolamina (DPPE) e Dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) foram adquiridos da Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA). Foram preparadas soluções estoque de cumarina/lipídios em diferentes frações molares ($\times = 0.25, 0.375, 0.5, 0.675, 0.75$ e 0.875) diluídas em clorofórmio na concentração de 1 mg.mL^{-1} . Posteriormente, foram dispersos $10 \mu\text{L}$ dessas frações com o auxílio de uma micropipeta (Hamilton 701n), em uma subfase contendo 20 mL de água deionizada (Millipore-Synergy) apresentando resistividade de $18.2 \text{ M}\Omega.\text{cm}$ e pH 7.0 . Depois de 15 minutos de espera, para garantir a evaporação do solvente, a compressão foi iniciada com o deslocamento simétrico das barreiras em velocidade constante de 20 mm/min na temperatura de $23 \pm 0.2^\circ\text{C}$. As medidas de pressão de superfície (π) foram realizadas utilizando uma cuba de Langmuir (KIBRON, Finlândia) equipada com um sistema de medida pelo método da placa de Wilhelmy, com mensuração da pressão de superfície apresentando acurácia de $\pm 0,1 \text{ mN/m}$. Os resultados foram coletados usando o software FilmWare X da KIBRON (LUNA et al., 2011; ANDRADE, 2006).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Figura 1. Pressão de superfície dos filmes mistos de carvacrol e fosfolípidios.

O sistema envolvendo carvacrol/DPPG apresentou um perfil expandido em baixas pressões, observando-se uma transição para uma fase sólida apenas em pressões maiores que 10 mN.m^{-1} , para as frações estudadas. Após a interação do carvacrol com o DPPE é observado um perfil similar ao ocorrido com o fosfolípido anterior, em baixas pressões, com característica de filme expandido onde, em seguida, houve uma transição para um filme sólido, exceto a fração de 0.87 , que apresentou rápida transição em baixa pressão. Por outro

lado, o filme misto de carvacrol/DPPC apresentou de início, rápida transição para um filme sólido a partir da fração 0.25, sendo mais evidentemente notado a partir da fração 0.67 (Fig. 1).

Figura 2. Energia livre de Gibbs dos filmes mistos de carvacrol e fosfolipídios.

Figura 3. Energia livre de mistura dos filmes mistos de carvacrol e fosfolipídios.

Verificou-se nos estudos termodinâmicos de energia livre de Gibbs e de mistura interação favorável em diferentes graus entre carvacrol e os demais lipídios nas proporções estudadas.

Porém, nas monocamadas mistas de carvacrol/DPPG, notou-se que, independente da pressão de superfície estudada, as interações intermoleculares foram menos significativas devido às interferências das regiões polares entre o agrupamento hidroxila do carvacrol ($\text{OH}^\cdot$) e a região polar do DPPG ($\text{OH}^\cdot$)₂. Soma-se a isso, a formação de agregados de carvacrol em proporções maiores de droga devido às interações desfavoráveis com o DPPG no sistema, indicadas pela resultante positiva da entalpia. Logo, as moléculas das composições de carvacrol/DPPG apresentaram caráter repulsivo, especialmente em pressões maiores que 1mN.m^{-1} , causando aumento da entropia e repulsão no sistema. No entanto, nos filmes compostos por carvacrol/DPPC e carvacrol/DPPE observou-se um comportamento atrativo, sobretudo com maior proporção de droga em pressões abaixo de 5mN.m^{-1} ,

supostamente em consequência da região polar protonada (N^+ e NH_3^+ de DPPC e DPPE respectivamente) apresentada pelos fosfolipídios DPPE e DPPC, tendo este último uma grande área molecular, favorecendo uma maior interação com o carvacrol e uma diminuta formação de agregados. Portanto, os estudos sinalizaram um sistema estável devido à baixa entropia e quando há uma elevada proporção de droga no sistema. Dentre as misturas favoráveis estudadas, o filme composto por carvacrol/DPPC na fração de $X_{Ca}=0.87$ mostrou-se como a melhor composição, particularmente quando submetida a uma baixa pressão ($\pi=5\text{mN.m}^{-1}$), resultado de uma baixa entropia e melhor interação molecular (Figs. 2 e 3).

4. CONCLUSÃO

Conforme os resultados de variação de energia livre de Gibbs e energia livre de mistura, os filmes compostos por cumarina/DPPG e carvacrol/DPPC na fração de ($X=0.87$) mostraram uma maior estabilidade em relação as demais composições estudadas. Logo, sugere-se que estas composições são as mais indicadas para a construção de nanocarreadores, visando uma maior eficiência no tratamento terapêutico.

5. REFERÊNCIAS

- AKBARZADEH, A; REZAEI-SADABADY, R; DAVARAN, S. Liposome: classification, preparation, and applications. **Nanoscale Research Letters**. 2013;8(1):102
- NASCIMENTO-FILHO, J. M.; DE MELO, C. P.; SANTOS-MAGALHÃES, V. R.; MACIEL, M. A. M.; ANDRADE, C. A. S.; **Colloids Surf., A**. 2010, 358, 42.
- LUNA, D.M.N; FALCAO E.P.S.; MELO S.J.; ANDRADE C.A.S. Interfacial properties of a novel pyrimidine derivative and poly(ethylene glycol)-grafted phospholipid floating monolayers. **Coll Surf A**. 2011;373:22–8
- ANDRADE, C.A.S.; SANTOS-MAGALHAES, N.S.; MELO, C.P.D. Thermodynamic characterization of the prevailing molecular interactions in mixed floating monolayers of phospholipids and usnic acid. **J. Colloid Interface Sci.**, 298 (2006), pp. 145–153

6. AGRADECIMENTOS

À Facepe – Fundação de amparo a ciência e tecnologia do estado de Pernambuco.