

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS – UNISO

**TRABALHO COMPLETO CONTENDO ARTIGOS CIENTÍFICOS. AGUARDANDO A PUBLICAÇÃO DOS RESULTADOS.*

Título: DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS CRISTALINAS LÍQUIDAS, LIOTRÓPICAS, PARA VEICULAÇÃO E LIBERAÇÃO DE CURCUMINA.

Autora: Juliana Ferreira de Souza

Orientador: Prof. Dr. Marco Vinicius Chaud

RESUMO

INTRODUÇÃO: Nanopartículas cristalinas líquidas liotrópicas (NCLL) são nanoestruturas biomiméticas, com fase intermediária entre o sólido cristalino e o líquido isotrópico (ordenada e não-ordenada). As NCLL apresentam diferentes arquiteturas formadas pela auto-organização de lipídios em meio aquoso e morfologicamente apresentam estruturas lamelar (cruz de malta), cúbica ou hexagonal. Os sistemas emulsionados precursores de NCLL favorecem a veiculação e liberação de fármacos lipofílicos, anfifílicos e hidrofílicos. A curcumina (CUR) é um composto fitoquímico e polifenólico, e tem propriedades físico-químicas com potencial terapêutico. **OBJETIVO:** Desenvolver e avaliar sistemas emulsionados precursores de NCLL para veiculação e liberação de CUR. **MÉTODOS:** Neste estudo, o lipídio utilizado foi a monoleína (Myverol18-92K), como surfactantes e os hidrótropos foram monoestearato de sorbitano (Span 60®), monolaurato de polioxiétileno sorbitano (Tween 20®), lauril sulfato de sódio (LSS) e poloxamer 407 (P407), e CUR como fármaco modelo. As NCLL foram preparadas pela mistura de monoleína, surfactantes ou hidrótropos e água, mantidas em agitação e com controle de temperatura. A CUR foi adicionada nas formulações previamente selecionadas e dispersa nos sistemas emulsionados precursores de NCLL. As formulações foram avaliadas quanto avaliação macroscópica, ensaio de centrifugação (EC), ensaio de variação térmica (EVT), potencial zeta (PZ), diâmetro de partículas (DP), índice de polidispersidade (IPD), potencial hidrogeniônico (pH), microscopia de luz polarizada (MLP), microscopia confocal a laser (MCL), condutividade iônica (CIFT), calorimetria exploratória diferencial (DSC), espectroscopia de infravermelho (FTIR), propriedades mecânicas (dureza, compressibilidade, adesividade, coesividade e mucoadesão), teor da CUR e perfil de dissolução e liberação da CUR. **RESULTADOS:** Os sistemas emulsionados precursores de NCLL foram obtidos por diferentes técnicas de preparação com variação da adição da água, temperatura e agitação, as quais, foram importantes para seleção das formulações e das melhores condições experimentais para NCLL. Após avaliação da estabilidade físico-química e caracterização estrutural as melhores formulações selecionadas foram: F1A50°C, F6, DFA-F6, DFB-F6, e nas três últimas a CUR foi incorporada. Todas essas formulações apresentaram NCLL no formato de cruz de malta. O maior percentual de teor da CUR foi observado na formulação DFA-F6 (70%) e no estudo de dissolução e liberação da CUR, a liberação máxima de CUR foi observada após 28h para formulação DFB-F6 (30%). Além disso, as curvas de DSC mostraram mudança no estado cristalino da CUR. As curvas obtidas por FTIR mostraram que os estiramentos dos grupamentos químicos da CUR permaneceram inalterados, e as propriedades mecânicas foram consideradas úteis para o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas e vias de administração. **CONCLUSÃO:** Desta forma, as condições experimentais empregadas possibilitaram obter sistemas precursores de NCLL no formato de cruz de malta, com potencial para veiculação da CUR. **Palavras-chave:** Sistemas biomiméticos. Cristal líquido liotrópico. Curcumina. Sistemas de liberação de fármacos. Carreadores de fármacos.

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS – UNISO

**TRABALHO COMPLETO CONTENDO ARTIGOS CIENTÍFICOS. AGUARDANDO A PUBLICAÇÃO DOS RESULTADOS.*

ABSTRACT

INTRODUCTION: Lyotropic liquid crystalline nanoparticles (LLCN) are biomimetic nanostructures with an intermediate phase between the crystalline solid and the isotropic liquid (ordered and unordered). The LLCN have different architectures formed by the self-organization of lipids in aqueous medium and morphologically the LLCN have a lamellar (maltese cross), cubic or hexagonal structure. The LLCN precursor emulsified systems favor the delivery and release of lipophilic, amphiphilic and hydrophilic drugs. Curcumin (CUR) is a phytochemical and polyphenolic compound, that has physical-chemical properties with therapeutic potential. **OBJECTIVE:** To develop and evaluate LLCN precursor emulsified systems to CUR delivery and release. **METHODS:** In this study, the lipid used was monoolein (Myverol 18-92K), as surfactants and as hydrotropes were sorbitan monostearate (Span 60®), polyoxyethylene sorbitan monolaurate (Tween 20®), sodium lauryl sulfate (LSS), poloxamer 407 (P407) and CUR as the model drug. The LLCN were prepared by the mixture of monoolein, surfactant or hydrotropes and water, kept under agitation and under controlled temperature. The CUR was added in the formulations previously selected and dispersed in the LLCN precursor emulsified systems. The formulations were evaluated for macroscopic evaluation, centrifugation essay (CE), thermal variation essay (VTE), zeta potential (ZP), particle diameter (PD), polydispersity index (PDI), hydrogenionic potential (pH), polarized light microscopy (PLM), laser confocal microscopy (LCM), ion conductivity (IC), differential scanning calorimetry (DSC), infrared spectroscopy with Fourier transform (FTIR), mechanical properties (hardness, compressibility, adhesiveness, cohesiveness and mucoadhesion), percentage and dissolution and release profile of CUR. **RESULTS:** The LLCN precursor emulsified systems were obtained by different preparation techniques with variation of water addition, temperature and agitation, in which were important to selection of formulations and better experimental conditions for LLCN. After physical-chemical stability evaluation and structural characterization, the best formulations were selected: F1A50°C, F6, DFA-F6, DFB-F6, these later three ones were incorporated to CUR. All these formulations presented LLCN in the format of maltese cross. The highest percentage of CUR content was observed in the DFA-F6 formulation (70%) and in the dissolution and release study of CUR, the maximum release of CUR was observed after 28h for DFB-F6 formulation (30%). Furthermore, the DSC curves showed a change in the crystalline state of CUR. The curves obtained by FTIR showed that the stretches of the CUR chemical groups remained unchanged, and the mechanical properties were considered useful to the development of new pharmaceutical forms and routes of administration. **CONCLUSION:** Thus, the experimental conditions applied allowed obtaining the LLCN precursor emulsified systems in the maltese cross shaped and with potential for the use of CUR.

Keywords: Biomimetic systems. Lyotropic liquid crystals. Curcumin. Drug delivery systems. Drug carriers.