

FORMULAÇÕES DERMATOLÓGICAS FOTOATIVAS DE EXTRATOS NATURAIS DE CÚRCUMA E SPIRULINA VISANDO TRATAMENTO DE FERIDAS

Isabella Cazelatto da Silva (PIBIC/FA/UEM), Katieli da Silva Souza Campanholi (Co-orientadora), Vagner Roberto Batistela (Orientador) e-mail: ra103087@uem.br

Universidade Estadual de Maringá/Centro de Ciências Exatas/Maringá, PR

Área e subárea: Química e Físico-química.

Palavras-chave: Spirulina, polímeros gelificantes, terapia fotodinâmica.

Resumo:

Produtos naturais são importantes fontes sustentáveis de fotossensibilizadores para o desenvolvimento de medicamentos. Neste trabalho, o objetivo foi a elaboração e caracterização de formulações poliméricas contendo extratos naturais de spirulina e açafrão-da-terra, visando tratamento de feridas por Terapia Fotodinâmica. Inicialmente, foram obtidos extratos em solventes orgânicos, mas os formulados foram preparados com a spirulina em pó. Os extratos de spirulina apresentam boa atividade fotodinâmica química enquanto que os de açafrão apresentaram efeitos bastante complexos. Para obtenção da plataforma dermatológica variou-se as concentrações dos polímeros A de 0,0 % a 3,0 % m/m e B de 0,0 % a 4,0 % m/m na presença de extrato de spirulina a 0,5 % m/m. A plataforma otimizada apresentou propriedades bioadesivas, termorresponsivas, pseudoplásticas e viscoelásticas, sendo potencial candidata para aplicação em tratamento fotodinâmico de feridas.

Introdução

Extratos naturais são opções bastante interessantes para o desenvolvimento de medicamentos, uma vez que apresentam princípios ativos na sua forma biossintetizada em um recurso renovável. Por isso, favorecem a obtenção de medicamentos de baixo custo, garantindo a sustentabilidade. Para Terapia Fotodinâmica (TFD), adicionalmente, extratos naturais podem apresentar diversos corantes naturais fotossensibilizadores (FS), inclusive para aplicações dermatológicas e câncer (MANSOORI et al., 2019; MARRELLI et al., 2014). Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi desenvolver formulados contendo extratos naturais de açafrão-da-terra (AÇ) e spirulina (SP) visando possível tratamento de feridas por TFD.

Materiais e métodos

Obtenção dos extratos e AFQ: Inicialmente, o extrato da spirulina (ESP) foi obtido em mistura de éter de petróleo/metanol 1:2 (v/v) e o extrato de

açafrão (EAÇ) obtido em etanol p.a., sendo os solventes removidos por rotaevaporação. Os extratos foram submetidos à avaliação da atividade fotodinâmica química (AFQ) usando um espectrofotômetro (Varian Cary-50), por meio da fotodegradação do ácido (AU) por espécies reativas de oxigênio com LED branco quente ($\lambda_{\text{máx}} = 593 \text{ nm}$), a temperatura ambiente. Os resultados obtidos atuaram como critério para seleção do extrato com maior potencial fotodinâmico, facilidade de manuseio e caracterização.

Preparo de formulados: Estudos preliminares foram realizados dispersando o copolímero C em concentrações de 0 % a 0,20 % m/m em água em combinações com o polímero A em concentrações de 2,0 % e 3,0 % m/m. As misturas foram agitadas até a homogeneidade e o pH neutralizado com trietanolamina. Seguindo a mesma metodologia, preparou-se hidrogéis com 0,50 % m/m de SP na mistura de polímero A a 2,0 % m/m, polímero B a 4,0 % m/m e C de 0,0 % a 0,20 % m/m.

Análises reológicas e mecânicas: A viscosidade aparente, propriedades viscoelásticas e termorresponsivas dos formulados foram analisados em reômetro Thermo Scientific. O perfil de textura (TPA) foi obtido em texturômetro TAXTplus. As análises foram realizadas a 25,0 °C e a 37,0 °C, em triplicata para cada amostra. Os parâmetros de compressibilidade, dureza, coesão, elasticidade e adesividade foram obtidos.

Resultados e Discussão

A extração da curcumina do açafrão com etanol apresentou rendimento médio de 7,0% \pm 0,5%. No entanto, o extrato pode conter impurezas pois a extração não é seletiva ao fotossensibilizador, uma vez que a composição química do açafrão é variada, e a massa seca dos rizomas apresenta curcuminoides em 3 a 5% (SANTIAGO et al.,2015).

Ao realizar a extração da spirulina com mistura metanol e éter de petróleo observou-se que o processo de transferência de massa foi lento e a filtração ineficaz. Assim, com a finalidade de simplicidade e redução de custo do produto final, decidiu-se não realizar a extração e realizar a etapa de formulação usando diretamente a spirulina em pó comercial.

Os espectros do AÇ na presença de AU mostraram redução da banda na região de 294 nm (relativa ao mesmo) com o tempo. Essa redução ocorreu na presença e ausência de irradiação com LED branco quente, indicando tratar-se predominantemente de efeitos de complexação (Figuras 1A e 1B). Diferentemente, o espectro de SP mostrou queda na absorvância da banda do AU preferencialmente na presença de luz (Figura 1C), indicando considerável ação fotodinâmica.

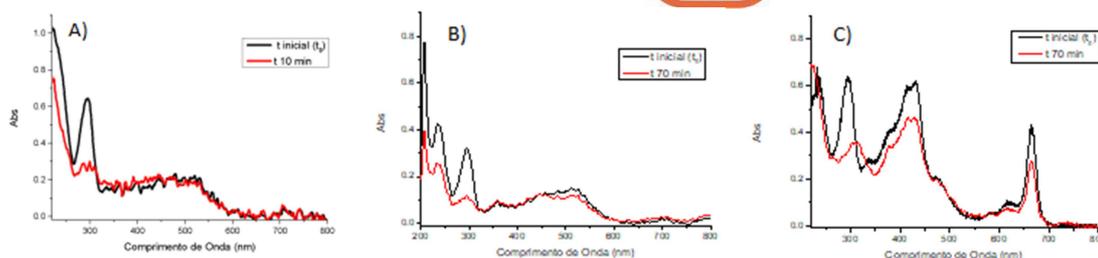


Figura 1. Espectros inicial e a 10 minutos do AÇ em etanol (7,0 g/L) na ausência de iluminação (A); Espectros inicial e a 70 minutos do AÇ em etanol (7,0 g/L) (B) e SP em etanol (4,0 g/L) (C), irradiados com LED (λ máximo = 593 nm). Todas amostras na presença de ácido úrico ($2,90 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em temperatura ambiente.

O decaimento percentual de AU para o açafão foi de 60,3 % após 10 minutos sem irradiação (Fig. 1A). Quando iluminado, a redução foi de 15,5 % após 10 minutos e após 70 minutos foi de 62,5 % (Fig. 1B). Já para SP na presença do LED as reduções foram de 25,6 % e 50,4 %, para os tempos de 10 e 70 minutos (Fig. 1C), respectivamente, enquanto que na ausência de iluminação foi de apenas 6,0 %. A maior degradação do AU foi vinculada a formação de espécies reativas de oxigênio por processos foto-físicos e foto-químicos. Este resultado indica a considerável atividade fotodinâmica da SP, potencial candidato para aplicações em TFD. Com isso, optou-se por selecionar somente extratos de spirulina para obtenção de plataformas dermatológicas otimizadas.

Inicialmente, géis preliminares compostos por 2,0 e 3,0 % m/m de A e C variando de 0 a 0,20 % m/m foram obtidos. As propriedades texturais mostraram valores de adesividade que variaram de 0,3 a 0,6 N. mm para os géis compostos por 3,0 % m/m de A em todas as porcentagens estudadas de C. As formulações constituídas por 2,0 % de A não se mostraram adesivas, porém sua menor consistência na temperatura ambiente (em torno de 0,05 N) indicou maior facilidade para administrações cutâneas e manipulação (dados não mostrados). Diante do exposto, as formulações compostas por 2,0 % m/m de A foram aprimoradas pela incorporação de 4,0 % m/m de B, copolímero micelar adicionado visando a monomerização das clorofilas hidrofóbicas contidas na spirulina. A adição de SP elevou a adesividade do sistema para 0,11 N, conferindo à formulação CPC3sp maior potencial.

Os gráficos de módulo elástico (G') e o módulo viscoso (G'') em função da temperatura permitem caracterizar reologicamente as propriedades termorresponsivas do sistema. A presença da SP resultou em reforço das interações intermoleculares e tornou a plataforma dermatológica mais consistente, elevando a temperatura de mudança de fase ($T_{\text{gel/sol}}$) a 35 °C, cerca de 10 °C superior à formulação sem a SP.

Além disso, verificou-se comportamento pseudoplástico para os sistemas CPC3 e CPC3sp nas temperaturas de 25 e 37 °C. A pseudoplasticidade dos sistemas é resultante da redução da viscosidade em função do ordenamento das cadeias poliméricas com a tensão de cisalhamento. A semelhança da viscosidade adquirida após a mudança de

estado para CPC3 e CPC3sp está relacionada ao processo de liquefação dirigido pela menor interação intermolecular entre as cadeias polímero/polímero e polímero/fármaco.

Análises de reologia de fluxo oscilatório a 25 °C e 37 °C mostraram valores de G' e G'' superiores para CPC3sp com o aumento da frequência oscilatória. Em todos os casos, verificou-se que $G' > G''$ o que configura propriedades viscoelásticas para as formulações.

Conclusões

A spirulina pode ser utilizada sem a extração clássica e para utilizar a curcumina do açafão faz-se extração com etanol p.a. Nos estudos de AFQ, o AÇ degradou o ácido úrico na presença e ausência de iluminação, predominando efeitos de complexação, enquanto que a SP mostrou capacidade de gerar espécies reativas de oxigênio. Na produção dos formulados, a spirulina pode ser utilizada sem a extração clássica, facilitando o procedimento experimental. A incorporação da SP nos hidrogéis aumentou a estruturação do gel, que mostrou propriedades pseudoplásticas e viscoelástica. A plataforma otimizada apresentou propriedades favoráveis tornando-se potencial candidata para aplicação em tratamento fotodinâmico de feridas.

Agradecimentos

Ao programa PIBIC / FA pela bolsa concedida e à COMCAP.

Referências

MANSOORI, B.; MOHAMMADI, A.; DOUSTVANDI, M. A.; MOHAMMADNEJAD, F.; KAMARI, F.; GJERSTORFF, M. F.; BARADARAN, B.; HAMBLIN, M. R. Photodynamic therapy for cancer: Role of natural products. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 26, p. 395-404. 2019.

MARRELLI, M.; MENICHINI, G.; PROVENZANO, E.; CONFORTI, F. Applications of Natural Compounds in the Photodynamic Therapy of Skin Cancer. **Current Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 12, p. 1371-1390. 2014.

SANTIAGO, V. S.; SILVA, G. P. M.; RICARDO, D. D.; LIMA, M. E. F. Curcumina, o Pó Dourado do Açafão-da-Terra: Introspecções Sobre Química e Atividades Biológicas. **Química Nova**, v. 38, n. 4, p. 538-552. 2015.