



DESENVOLVIMENTO, PERFIL DE LIBERAÇÃO *IN VITRO* E AVALIAÇÃO DE CITOTOXICIDADE E GENOTOXICIDADE DE NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS CONTENDO NIFEDIPINO

Bárbara Felin Osmari, discente, Universidade Federal de Santa Maria
Giovana Aime Medeiros, discente, Universidade Federal de Santa Maria
Jéssica Brandão Reolon, discente, Universidade Federal de Santa Maria
Natália Brucker, docente, Universidade Federal de Santa Maria
Letícia Cruz, docente, Universidade Federal de Santa Maria

e-mail primeiro autor- barbara_osmari@hotmail.com

O nifedipino (NIFE) é um fármaco bloqueador dos canais de cálcio utilizado no tratamento de doenças cardiovasculares, angina e hipertensão. Entretanto, o NIFE pertence a classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, apresentando baixa solubilidade aquosa e alta permeabilidade intestinal. Além disso, o NIFE apresenta um curto tempo de meia-vida biológica e sofre intenso metabolismo de primeira passagem no fígado, acarretando baixa biodisponibilidade oral. Outra limitação característica do NIFE é a sensibilidade frente à luz, resultando na sua degradação em NIFE oxidado. A fim de contornar estas limitações, uma alternativa é a sua incorporação em sistemas nanoestruturados, como as nanocápsulas poliméricas (NCs). Tais estruturas são constituídas por um núcleo oleoso envolto por uma parede polimérica, as quais encontram-se em suspensão aquosa. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi desenvolver NCs contendo NIFE, avaliar o perfil de liberação *in vitro* e a segurança destas quanto à citotoxicidade e genotoxicidade. As suspensões de NCs foram preparadas em triplicata pelo método de deposição interfacial do polímero pré-formado, no qual uma fase orgânica, composta por triglicerídeos de cadeia média (0,300 g), Eudragit® RS100 (0,100 g), monooleato de sorbitano (0,077 g), NIFE (10 mg) e acetona (27,0 mL) foi mantida sob agitação magnética por 60 minutos à 40 °C. Posteriormente, com auxílio de um funil, essa fase orgânica foi injetada sob uma fase aquosa (53 mL) contendo polissorbato 80 (0,077 g). Após 10 minutos sob agitação magnética, a suspensão foi concentrada em evaporador rotatório a 40 °C para eliminação do solvente orgânico e ajuste do volume final (10 mL), correspondendo a concentração final de NIFE de 1,0 mg/mL. Também, foram preparadas formulações sem NIFE, denominadas NC-BR. Após o preparo, as NCs foram caracterizadas quanto ao tamanho de partícula e índice de polidispersão por espectroscopia de correlação de fótons e potencial zeta por eletroforese. Por sua vez, o teor de NIFE foi determinado por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e a eficiência de encapsulamento (EE%) após separação das nanoestruturas por ultrafiltração-centrifugação. Dando seguimento, o pH foi avaliado através de potenciômetro e o perfil de liberação *in vitro* foi analisado pela técnica de difusão por sacos de diálise. De modo preliminar, a segurança das NCs foi avaliada quanto à citotoxicidade e genotoxicidade utilizando modelo de *Allium cepa*. As formulações desenvolvidas apresentaram tamanho de partícula na faixa nanométrica (174 ± 5 nm para NC-BR e 176 ± 6 nm para NC-NIFE), o potencial zeta foi de +7,99 ± 1,3 mV e +10,26 ± 0,13 mV para NC-BR e NC-NIFE, respectivamente, o que confirmou o caráter catiônico do invólucro polimérico. O teor e a EE% de NIFE ficaram em torno de

100% e os valores de pH foram levemente ácidos (5,1 – 4,5). Em relação ao perfil de liberação, NC-NIFE apresentou uma menor quantidade liberada em comparação ao NIFE na sua forma livre ($p < 0,05$), evidenciando que a nanoencapsulação foi capaz de controlar a liberação do fármaco. Os resultados obtidos em modelo de *Allium cepa* demonstraram que a nanoencapsulação do NIFE reduziu a citotoxicidade quando comparada ao ativo em sua forma livre ($p < 0,05$), o que pode ser explicado pelo perfil de liberação controlada do NIFE quando nanoencapsulado. Além disso, não foram observadas alterações genotóxicas para as formulações desenvolvidas, bem como para o ativo livre. Assim, neste trabalho demonstrou-se a viabilidade do desenvolvimento de NCs contendo NIFE, as quais apresentaram características adequadas para sistemas nanoestruturados. A nanoencapsulação mostrou-se promissora no controle da liberação do ativo e na redução da citotoxicidade do NIFE. Também, não foram observados eventos genotóxicos para as formulações em estudo.

Agradecimentos: CAPES/Brasil.

Palavras-chave: Nanopartículas; Nifedipino; Liberação controlada; Modelos alternativos.