

Estudo da incorporação de flavonóides em lipossomos e aplicação em ensaios de atividade antialérgica.

Mariana B. Oliveira^{1,2*} (PG), Renata Z. Rodrigues^{1,2} (IC), Maria P. F. M. Del Lama^{1,2} (TC), Ana Paula L. Librandi¹ (PQ), Yara M. L. Valim¹ (PQ), Rose Mary Z. G. Naal^{1,2} (PQ). e-mail: rmzgnaal@fcrfp.usp.br

¹Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo;

²Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Bioanalítica.

Palavras Chave: Lipossomos, flavonóides, bioensaios, alergias, β -hexosaminidase.

Introdução

Os flavonoides¹ são substâncias naturais com ampla propriedade farmacológica tais como atividades anti-inflamatória, antioxidante, e antialérgica. No entanto, a aplicação terapêutica de tais compostos é comprometida pela baixa solubilidade em água e pela instabilidade química, em solução, decorrente de foto-oxidação ou fotodegradação. A incorporação destas substâncias em carreadores, tais como lipossomos, pode amenizar os problemas mencionados, aumentar a biodisponibilidade dos fármacos e melhorar a eficiência na terapia de doenças diversas, incluindo as doenças alérgicas que são de nosso interesse. Assim, este trabalho tem como objetivo estudar a incorporação dos flavonóides quercetina (Qc) e mangiferina (Mf) em lipossomos de dimiristoil- α -fosfatidilcolina (DMPC) e avaliar tais sistemas no estudo comparativo de atividade antialérgica.

Resultados e Discussão

Os lipossomos foram preparados pelo método da injeção etanólica em diferentes proporções de DMPC:colesterol (1:0; 2:1; 3:1; 5:1 e 9:1), em dois meios distintos (NaCl 0,9% e tampão de Tyrode pH 7,4). A estabilidade foi monitorada por medidas de tamanho de partículas (Zetasizer) e a eficiência de incorporação (EI) dos flavonóides, nas diferentes condições, foi determinada por absorciometria. A ativação do sistema imunológico pelos lipossomos foi investigada pelas vias clássica e alternativa do Sistema Complemento humano (SC), o principal mediador humoral dos processos inflamatórios. A atividade antialérgica dos flavonóides foi avaliada pelo modelo biossensor baseado em mastócitos o qual usa a liberação da enzima β -hexosaminidase como marcador da atividade antialérgica². A Tabela 1 mostra que os lipossomos de DMPC contendo os flavonóides mantiveram-se estáveis por uma semana; no entanto, a maior estabilidade foi observada em tampão de Tyrode (maior força iônica em relação à NaCl 0,9%) sugerindo que o maior potencial de superfície diminui a velocidade de fusão lipossomal e forma agregados mais estáveis. A EI para a Qc aumentou muito pouco na presença de colesterol (72,4% e 78,6% para DMPC e DMPC:col

9:1, respectivamente); contudo, para a Mf, foi observado um aumento considerável (EI = 4,06% - ausência e 51,4% - presença de colesterol na proporção lipídio:col 9:1).

Tabela 1. Tamanho de partícula (nm) e índice de polidispersividade (IP)* dos lipossomos.

	NaCl 0,9%		Tampão de Tyrode	
	DMPC+Qc	DMPC+Mf	DMPC+Qc	DMPC+Mf
0	159(0,135)	121(0,177)	94,7(0,121)	57,2(0,142)
24 h	224(0,147)	184(0,181)	95,0(0,126)	58,2(0,154)
48 h	237(0,181)	210(0,199)	95,2(0,129)	58,0(0,168)
72 h	247(0,179)	231(0,203)	95,8(0,128)	58,2(0,178)
96 h	254(0,180)	249(0,209)	96,1(0,131)	58,9(0,181)

*Valores entre parenteses representam o IP. Soluções são consideradas homogêneas para IP<0,5.

A menor ativação do SC ocorreu para os lipossomos de DMPC e DMPC:col (9:1). A incorporação da Mf (em DMPC:col 9:1) promoveu uma pequena redução da ativação de ambas as vias do SC; para a Qc, houve um aumento na ativação da via alternativa, embora não seja significativo. Os ensaios biológicos mostraram aumento das atividades antialérgicas da Qc e Mf quando incorporadas, respectivamente, em lipossomos de DMPC e DMPC:col 9:1. Na concentração de 50 μ M, foi observado um aumento na atividade biológica igual a 90% para Qc e 40% para Mf.

Conclusões

A menor ativação do sistema imune ocorreu para os lipossomos de DMPC e DMPC:col (9:1) os quais promoveram as maiores eficiências de incorporação da quercetina e mangiferina, respectivamente. A utilização desses veículos carreadores levou a um aumento da atividade antialérgica da quercetina e mangiferina o que abre perspectivas de futuras aplicações farmacêuticas na terapia de doenças alérgicas.

Agradecimentos

FCFRP-USP, Fapesp, CNPq, INCT-Bioanalítica

¹Midleton, E.; Kandaswami, C. and Theoharides, T.C. *Pharmacol. Rev.*, **2000**, 52, 673.

²Curtis, T.; Naal, R.M.Z.G.; Batt, C.; Tabb, J. and Holowka, D. *Biosens. Bioelectronic.* **2008**, 23, 1024.