



DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE NANOEMULSÕES CONTENDO O ANTIVIRAL ACICLOVIR

Anelise Russo Sanches (PROVIC/CNPq-UEPG), Hellen Karine Stulzer (Orientadora), e-mail: anelisesanches@hotmail.com

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Ciências Farmacêuticas.

Ciências da Saúde – Análise e Controle de Medicamentos

Palavras-chave: nanoemulsões, aciclovir, antiviral.

Resumo:

O aciclovir, um análogo sintético da 2 -desoxiguanosina, é o fármaco mais indicado para profilaxia e tratamento de infecções causadas pelo vírus herpético. Apresenta-se sob a forma de um pó cristalino branco, muito pouco solúvel em água, insolúvel em álcool e ligeiramente solúvel em soluções ácidas ou alcalinas diluídas, sendo solúvel em dimetilsulfóxido. Com a finalidade de melhorar características de solubilidade, absorção e liberação do fármaco, sem precisar realizar modificações moleculares, técnicas laboratoriais como os sistemas nanoemulsionados são uma alternativa tecnológica para tal. O objetivo foi investigar a viabilidade de desenvolvimento de uma nanoemulsão contendo o aciclovir e selecionar óleos vegetais nos quais o fármaco apresenta maior solubilidade visando a preparação de nanoemulsões por meio da técnica de nano precipitação com polímero pré-formado. Foram obtidas duas formulações (F1 e F2) utilizando o polímero policaprolactona (PCL) em diferentes concentrações. Para cada amostra foram realizados estudos de caracterização quanto ao tamanho de partícula, índice de polidispersibilidade, potencial zeta, pH, densidade, viscosidade e características sensoriais. Dentre os óleos testados verificou-se maior solubilidade no óleo de germen de trigo, sendo este selecionado para o desenvolvimento das nanoemulsões. Os resultados obtidos indicam a viabilidade de obtenção de uma nanoemulsão com características físicas aceitáveis.

Introdução

Doenças infecciosas virais são um importante problema de saúde no mundo. Embora a busca por novos fármacos antivirais seja intensa, os avanços são poucos, já que a maioria destes compostos possui aplicações limitadas, fazendo com que um baixo número deles seja aprovado pelas autoridades governamentais para uso clínico (VLIENTINCK e VANDEN, 1991; BARREIRO e FRAGA, 2002).



O aciclovir é um fármaco antiviral, com baixa toxicidade para células humanas. É um inibidor altamente efetivo da replicação de herpes simplex I e II e do vírus varicela Zoster e é amplamente utilizado em pacientes imunossuprimidos. (PACHECO et al, 2005).

Farmacocineticamente, quando é administrado por via oral, apenas 20% da dose são absorvidos e as concentrações plasmáticas máximas são atingidas em 1-2 horas. É rapidamente excretado na urina por filtração glomerular e secreção tubular e 60% a 90% da droga é excretada inalterada na urina, alcançando altas concentrações intratubulares. (RANG; DALE; RITTER, 2001; GOODMAN; GILMAN, 2004).

O aciclovir (2-amino 1-9 -dihidro-9-[(2-hidroxi)etoxi]metil]-6H-purina-6, apresenta-se sob a forma de um pó cristalino branco, muito pouco solúvel em água, insolúvel em álcool e ligeiramente solúvel em soluções ácidas ou alcalinas diluídas, sendo solúvel em dimetilsulfóxido (USP 30/NF 21, 2007).

Com a finalidade de melhorar características de solubilidade, absorção e liberação do fármaco, sem precisar realizar modificações moleculares, existem técnicas laboratoriais auxiliares. Dentre essas técnicas laboratoriais existem as nanoemulsões/nanopartículas. Nanoemulsões são geralmente constituídas de um núcleo oleoso (de origem natural ou semi-sintética) estabilizado por mistura binária de fosfolípidos e lípidos catiônicos. (PIMENTEL et al, 2007; MARTINI et al, 2007).

Entre as vantagens que os nanossistemas podem oferecer destacam-se: a proteção do fármaco no sistema terapêutico contra possíveis instabilidades no organismo, promovendo manutenção de níveis plasmáticos em concentração constante; o aumento da eficácia terapêutica; a liberação progressiva e controlada do fármaco pelo condicionamento a estímulos do meio em que se encontram (sensíveis a variação de pH ou de temperatura); a diminuição expressiva da toxicidade pela redução de picos plasmáticos de concentração máxima; a diminuição da instabilidade e decomposição de fármacos sensíveis; a possibilidade de direcionamento a alvos específicos (sítio-especificidade); a possibilidade de incorporação tanto de substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas nos dispositivos; a diminuição da dose terapêutica e do número de administrações e aumento da aceitação da terapia pelo paciente. Embora estas vantagens sejam significativas, alguns inconvenientes plausíveis não podem ser ignorados, como por exemplo, uma possível toxicidade, ausência de biocompatibilidade dos materiais utilizados e o elevado custo de obtenção dos nanossistemas comparados com as formulações farmacêuticas convencionais. (PIMENTEL et al, 2007; MARTINI et al, 2007).

Além disso, diversos parâmetros podem influenciar as propriedades físico-químicas das nanoemulsões obtidas, entre eles, as condições de emulsificação empregadas e a composição quali e quantitativa das formulações. Dá-se aí a necessidade e importância dos estudos da influência dos componentes na formulação.



Materiais e métodos

Estudo de solubilidade do aciclovir em diferentes óleos.

Pesou-se quantidade equivalente a 0,06 g de fármaco e dilui-se em 3 mL de diferentes óleos (semente de uva, soja, mamona, rícino, gergelim e gérmen de trigo), em seguida homogenizou-se via ultra-som e, então, as amostras foram submetidas à centrifugação em 2500 rpm por 10 minutos. Realizou-se a leitura do sobrenadante em espectrofotômetro UV/Vis em 254 nm.

Preparo das nanoemulsões.

A nanoemulsão foi obtida utilizando a técnica de nano precipitação com polímero pré-formado, através da mistura entre a fase aquosa (Pluronic 1%) e fase orgânica (aciclovir 10mg/mL, óleo de gérmen de trigo 300 μ L, PCL em acetona 30 mg/ml (F1: 2mL e F2: 1mL) e lecitina de soja 2,5 mg/mL diluídos em etanol/acetona 60:40). A fase orgânica foi vertida sobre a fase aquosa e homogeneizadas com auxílio de agitador magnético por 5 minutos, empregando-se agitação moderada. Em seguida, o solvente foi evaporado através de um processo de destilação à pressão reduzida, em evaporador rotatório, obtendo-se um volume final de 15 mL.

Determinação da viscosidade.

A viscosidade foi determinada empregando-se o viscosímetro capilar de Ostwald acoplado a banho cinemático.

Determinação da densidade

Esse parâmetro foi determinado utilizando o picnômetro.

Determinação do pH

Para a leitura do pH foi utilizado um potenciômetro (WTW pH 330i), o qual foi previamente calibrado com soluções tampão de pH 4,0 e 7,0.

Tamanho de partícula e Índice de Polidispersibilidade

O tamanho das partículas formadas foram determinadas por meio de espectroscopia de correlação de fótons, utilizando um nanosizer (Nanosizer ND4, Coultronics).

Potencial Zeta

A determinação desse parâmetro se deu por meio da mobilidade eletroforética utilizando um zetasizer (Malvern Instruments).

Características visuais

Tais características foram determinadas por observação visual das formulações.



Resultados e Discussão

Dentre os óleos testados verificou-se maior solubilidade no óleo de gérmen de trigo, sendo este selecionado para o desenvolvimento das nanoemulsões. A formulação F2 com menor concentração de PCL apresentou-se visualmente com maior transparência se comparada com a formulação F1, com maior concentração de polímero. Não houve variação significativa de densidade entre as formulações. O pH foi 9,975 para F1 e 8,95 para F2. A viscosidade de ambas foi de 105 cP. Em relação ao tamanho de partícula, F1 apresentou valor de 212 nm e a F2 de 202 nm. Os valores de potencial zeta foram 58,5 mV para F1 e 44,8 mV para F2. O potencial zeta elevado é importante para a estabilidade físico-química das emulsões uma vez que forças repulsivas tendem a evitar possíveis agregações da fase interna. Os índices de polidispersibilidade foram de 0,301 para F1 e 0,456 para F2, valores considerados satisfatórios para uma nanoemulsão.

Conclusões

Os resultados obtidos indicam a viabilidade de obtenção de uma nanoemulsão com características físicas aceitáveis.

Referências

GOODMAN, GILMAN. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 10^a Ed. Rio de Janeiro. 2004. P. 986-990, 1444.

MARTINI, E. et al . Adsorção de oligonucleotídeos em nanoemulsões obtidas por emulsificação espontânea. Quím. Nova, São Paulo, v. 30, n. 4, Aug. 2007.

PACHECO, L. R. et al. Insuficiência renal aguda associada ao uso de aciclovir endovenoso. Rev. Assoc. Med. Bras. [online]. 2005, vol.51, n.5 [citado 07-06-2009], pp. 275-278 .

PIMENTEL, L. F. et al . Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. Rev. Bras. Cienc. Farm., São Paulo, v. 43, n. 4, Dec. 2007.

RANG, H. P; DALE, M. M; RITTER, J. M. Farmacologia. 4^a Ed. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 597-600. 2001.

USP 30- The United States Pharmacopeia. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2007.