

OBTENÇÃO TECNOLÓGICA E AVALIAÇÃO DA LIBERAÇÃO *IN VITRO* DE MICROEMULSÕES TRANSDÉRMICAS DE ZIDOVUDINA

Clemilton Pereira da Cunha (Iniciação Científica Voluntária – UFPI), André Luis Menezes Carvalho (Orientador, Depto de Bioquímica e Farmacologia – UFPI)

INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é a manifestação clínica da infecção pelo vírus HIV que, no Brasil e no mundo tem acometido milhões de pessoas e se tornado um grande problema de saúde pública, com crescentes taxas de mortalidade. A Zidovudina (3'-azido-3'-dexotimidina, AZT) foi o primeiro composto anti-HIV aprovado para uso clínico e ainda amplamente utilizado na terapia antiretroviral, no entanto essa substância apresenta algumas dificuldades em manter níveis sistêmicos do fármaco dentro de níveis terapêuticos no decorrer do tratamento após administração oral (curto tempo de meia-vida, baixa biodisponibilidade, repetição frequentes de doses) além de efeitos colaterais e toxicidade dose-dependente. A via transdérmica mostra-se como uma alternativa para veiculação de fármacos com baixa biodisponibilidade oral e possibilita manutenção de níveis terapêuticos adequados por um maior período de tempo, apresentando, menos complicações, menor frequência de doses e maior adesão do paciente ao esquema terapêutico. Este trabalho teve por objetivo obter, caracterizar e avaliar a liberação *in vitro* de sistema microemulsionado de zidovudina para via transdérmica.

METODOLOGIA

As microemulsões foram preparadas através da construção de diagramas de fase pseudo-ternário utilizando-se o método de titulação com água. Os diagramas de fase foram inicialmente compostos pelos seguintes componentes: tensoativos não-iônicos, álcool de cadeia curta e óleo. Os tensoativos utilizados foram combinados na razão de 1:1, 2:1, 3:1 e 4:1 misturados e deixados em equilíbrio durante o período de 12 horas. A partir da análise dos diagramas de fases, escolheu-se três formulações para o estudo: formulação F1 (9% de Plurol Oleique; 36% de Labrasol; 5% de Miristato de Isopropila; 50% de Água purificada); formulação F6 (10% de Plurol Oleique; 30% de Labrasol; 10% de Miristato de Isopropila; 50% de Água purificada); e formulação F10 (17,6% de

Plurol Oleique; 35,3% de Labrasol; 5,9% de Miristato de Isopropila; 41,2% de Água purificada). Foram realizadas as caracterizações físico-químicas (pH, densidade relativa, índice de refração, resistência a centrifugação, determinação do potencial zeta, tamanho e distribuição de tamanho das gotículas pela técnica do espalhamento de luz) e cinética de liberação *in vitro* utilizando células de difusão de Franz com membrana artificial de celulose (0,45µm) no intervalo de 6h, obtendo-se coletas nos seguintes tempos: 0,15; 0,30; 0,45; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 4,0 e 6,0 horas; das formulações selecionadas .

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação dos diagramas de fases possibilitou a obtenção de três formulações de microemulsões com proporções diferentes de tensoativos: co-tensoativo (2:1, 3:1, 4:1). Tanto os placebos de microemulsões quanto as formulações contendo zidovudina (2,5%) permaneceram límpidas, translúcidas e sem a presença de sedimentos mostrando que o AZT possui boa compatibilidade com o sistema previamente obtido e foi mantida a estabilidade termodinâmica do sistema. As amostras mostraram-se resistentes aos testes de centrifugação (rotação de 3200rpm, por 30 minutos). O pH final das formulações foi compatível com preparações tópicas em torno de 6,0. As formulações apresentaram baixos valores de potencial zeta atribuíveis à presença do surfactante não-iónico que aumentaram após a adição do fármaco sugerindo a ocorrência de alguma associação do fármaco na interface das gotículas (GHOSH, 2006; SCHAFFAZICK, 2003). Os índices de polidispersão apresentaram-se baixos compatíveis com o tamanho das gotículas (diâmetro médio entre 100 e 300nm), estas sofreram aumentos expressivos nos seus diâmetros com a adição de zidovudina provavelmente causado por alguma interação na interface das gotículas. No entanto, as gotículas mantiveram uma distribuição unimodal e homogênea, evidenciado pelos baixos índices de polidispersão. As densidades das formulações não sofreram alterações significantes pela adição da zidovudina. Os índices de refração dos sistemas em estudo apresentaram-se semelhantes ao índice de refração da água (1,333) corroborando para estimar que as formulações avaliadas são sistemas translúcidos, transparentes e isotrópicos. No ensaio da cinética de liberação *in vitro* o fármaco incorporado na formulação F10 não conseguiu alcançar o compartimento receptor da célula tipo Franz, não sendo detectado ao final das 6 horas de experimento. As formulações F1 e F6 conseguiram ultrapassar a membrana de celulose (conforme figura 2). Entretanto, a formulação F6 obteve melhor desempenho

entre as preparações avaliadas, possivelmente, devido a grande concentração de água na fase externa desta preparação (60%) e alta concentração de miristato de isopropila que além de compor a fase oleosa da microemulsão, atua como promotor de permeação.

A formulação F10, por reter o fármaco e impedir quase que completamente sua liberação ao compartimento receptor, poderá ser viabilizada como uma alternativa para aplicação estritamente tópica de fármacos.

Através dos resultados obtidos, pode-se declarar que a formulação F6 foi também uma formulação que apresentou um desempenho satisfatório no seu perfil de liberação. Com isso, pode-se obter sistemas de alta permeabilidade cutânea para a zidovudina, viabilizando uma rota alternativa de administração para os usuários portadores do vírus HIV.

CONCLUSÃO

De acordo com as metodologias utilizadas e os resultados obtidos, pode-se concluir que as caracterizações físico-químicas permitiram avaliar a obtenção de sistemas microemulsionados límpidos, transparentes e de baixos diâmetro de partícula para veiculação cutânea da zidovudina. As preparações permaneceram estáveis e homogêneas, durante a realização do experimento e a técnica de preparo foi considerada de fácil execução e aplicável a rotina laboratorial. A partir da investigação do perfil de liberação *in vitro*, a formulação F6 obteve melhor desempenho entre as preparações avaliadas, sugerindo alta permeabilidade cutânea para a zidovudina. Essas características os qualificam como sistemas promissores para a veiculação transdérmica do fármaco em estudo. Por isso, faz – se necessário maiores investigações sobre a permeabilidade cutânea de formulação F6, com o auxílio de promotores de permeação cutânea. Estas atividades continuarão a ser realizadas no ICV 2010/2011.

APOIO

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Piauí (FAPEPI). Recursos oriundos de aprovação Edital de Fluxo contínuo FAPEPI 01/2008.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GHOSH, P. K et al. **Design and Development of Microemulsion Drug Delivery System of Acyclovir for Improvement of Oral Bioavailability**. AAPS PharmSciTech; 7 (3) Article 77, 2006.

SCHAFFAZICK, S. R. **Caracterização e Estabilidade Físico-Química de Sistemas Poliméricos Nanoparticulados para Administração de Fármacos**. *Quim. Nova*, Vol. 26, No. 5, 726-737, 2003

Palavras-chave: Microemulsões, Zidovudina, liberação *in vitro*.