

# **AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DOS PROMOTORES QUÍMICOS (UREIA E ETANOL P.A) INCORPORADOS EM MICROEMULSÕES DE ZIDOVUDINA, UTILIZANDO BIOMEMBRANA DE PELE DE COBRA (*BOA CONSTRICTOR*).**

*José Alves Terceiro Neto (ICV), André Luis Menezes Carvalho (Orientador Depto de Bioquímica e Farmacologia – UFPI).*

## **Introdução**

Vários estudos tem demonstrado que a aplicação transdérmica pode ser uma alternativa adequada para a rota oral na administração de drogas com atividade sistêmica. Entretanto, o sucesso de um sistema de liberação transdérmico depende da habilidade de penetração da droga na pele em quantidade suficiente para manter um nível terapêutico (NUNES, 2009). A principal limitação para a liberação transdérmica de drogas e a pele em si, sendo a camada mais externa do organismo humano, separando o ambiente interno do ambiente externo, a pele comporta-se como uma barreira bidirecional, i.e. prevenindo o ingresso de moléculas estranhas e o egresso de substâncias endógenas. (WILLIAMS & BARRY, 2004; MARJUKKA, 1999). A principal barreira para a penetração de matéria através da pele e provida por uma camada superficial da pele, o estrato córneo (SC) e sua estrutura compacta, (MARJUKKA, 1999), sendo a camada fina mais externa da pele, que é compreendida de uma série regular de células ricas em proteínas que estão encravadas em um domínio multilamelar de lipídios. (WILLIAMS & BARRY, 2004).

A eficiência do estrato córneo como uma barreira para o transporte de drogas tem levado ao desenvolvimento de várias estratégias para superar a baixa permeabilidade de drogas através da pele e aumentar a aplicação de drogas de liberação transdérmica (NUNES, 2009). Entre essas abordagens está o uso de promotores de permeação, que são compostos farmacologicamente inativos, mas podem se difundir dentro e interagir com constituintes do estrato córneo quando incorporados dentro de uma formulação transdérmica, reduzindo, assim, a resistência cutânea a difusão da droga (MARJUKKA, 1999).

Um promotor de permeação deve incrementar a atividade termodinâmica do fármaco, resultando aumento do seu fluxo. Um modo de promover a permeação de fármacos através da pele e a alteração reversível da sua função barreira. A ação dos promotores “convencionais” (tais como, álcool e ácidos graxos) na bicamada lipídica deve envolver interações nos grupos das cabeças polares dos lipídios e nas cadeias hidrofóbicas da bicamada. Assim, resulta o incremento da fluidez da membrana (MARTINS, 2002). Por isso, o desenvolvimento de um sistema microemulsionado para via transdérmica é uma alternativa para alcançar o plexo vascular da derme e conseqüentemente a circulação sistêmica.

## **Metodologia**

O desenvolvimento da formulação envolveu a elaboração de uma microemulsão, baseada em preparações desenvolvidas previamente por CUNHA *et al*, 2010, contendo AZT como substância ativa. Composição quali/quantitativa (%p/p): Plurol 10%; Labrasol 30%; Miristato de Isopropila 10%;

Água qsp. Nessa formulação foram incorporados os promotores químicos ureia e etanol nas proporções de 1 e 5% (p/p) para ambos.

As amostras de biomembranas foram preparadas utilizando-se porções dorsais de pele de muda de Jiboia (*Boa constrictor*), que foram cortadas com tesoura e lavadas com água destilada corrente a temperatura ambiente. As amostras de pele permaneceram imersas em água destilada por um período de 24 horas para reidratação. Após este período, foram secas entre folhas de papel de filtro quantitativo, sob leve compressão, e transferidas para beckers onde permaneceram imersas com as microemulsões contendo promotores de permeação, separadamente, por um período de 24 horas. Decorrido o tempo indicado, as amostras foram retiradas e secas entre papéis de filtro quantitativo, sob leve compressão. As amostras foram prensadas entre duas lamínas para microscopia e permaneceram armazenadas em dessecador até o momento do uso. As amostras foram utilizadas para os experimentos com espectroscopia FTIR/ATR e análise térmica.

### **Resultados e Discussão**

Assim como disposto na literatura, podemos constatar que, o etanol foi capaz de desestruturar o arranjo da camada lipídica do estrato córneo, como indicado pelo decréscimo na intensidade dos picos responsáveis pela vibração de estiramento dos grupos C-H, primariamente originados pela cadeia alquil de lipídios nos espaços intracelular do estrato córneo. (MARJUKKA, 1999). Pois, de acordo com, WILLIAMS & BARRY, 2004, o etanol pode exercer sua atividade promotora de permeação através de vários mecanismos. Primeiramente, como um solvente, ele pode aumentar a solubilidade do fármaco no veículo, através da propriedade de fluxo. A permeação do etanol no estrato córneo pode alterar as propriedades de solubilidade do tecido, com consequente melhoria da partição do fármaco dentro da membrana. Em adição, etanol como um solvente volátil pode extrair alguma fração de lipídios do extrato córneo.

Segundo MARJUKKA, 1999, a água, devido a sua natureza polar, provavelmente interage com grupos polares da bicamada, perturbando, assim, a organização no plano polar. O aumento do conteúdo de água no tecido pode resultar no inchaço de domínios hidrofílicos disponibilizando uma grande fração do volume de água livre para a difusão de solutos polares. Entretanto, evidências de estudos de difração com raios-x indicam que o inchaço de estruturas da bicamada não ocorre na hidratação do tecido, indicando que, se presente, apenas pequena quantidade de água está localizada em regiões de grupos polares, que pode induzir um aumento na mobilidade de cadeias alquil, induzindo uma possível desordem envolvendo uma pequena população de lipídios do estrato córneo. Em conclusão grande quantidade de água está ou absorvida nos corneócitos ou formando uma separação de fase na região intercelular do estrato córneo.

Assim, alteração na absorção de infravermelho na região associada às amidas I e II, provavelmente foi causada pela hidratação do estrato córneo promovida pela ureia, pois, a atividade promotora um pouco modesta da ureia provavelmente resulta de uma combinação do aumento do conteúdo hídrico do estrato córneo e através da atividade queratolítica. (AMMAR, *et al*, 2006; AMMAR, *et al*, 2007; WILLIAMS & BARRY, 2004).

### **Conclusão**

Com este estudo concluímos que o etanol e a ureia podem atuar com promotores de permeação em sistemas microemulsionados de zidovudina, uma vez que os espectros de absorção no infravermelho de pele de cobra (espécie *Boa constrictor*), tratadas com microemulsões contendo 1% ou 5% dos promotores de permeação apresentaram alterações significativas na estrutura do estrato córneo.

### **Apoio**

Fapepi, UFPI, CNPq.

### **Referências Bibliográficas**

AMMAR, H. O.; GHORAB, M.; EL-NAHHAS, S. *et al.* Design of a transdermal delivery system for aspirin as an antithrombotic drug. **Int. J. Pharm.**, 2006, 327: 81-88.

AMMAR, H. O.; GHORAB, M.; EL-NAHHAS.; S. KAMEL, R. Enhancement of transdermal permeation of aspirin. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**. 2007, 2 (3): 96-105.

CUNHA, C. P. Relatório Final do Programa de Iniciação Científica Voluntária da Universidade Federal do Piauí. Título: Obtenção tecnológica e avaliação da liberação *in vitro* de microemulsões transdérmicas de zidovudina. 2010.

MARJUKKA T.S. *et al.*; Chemical enhancers of percutaneous absorption in relation to stratum corneum structural alterations. **Journal of Controlled Release**. 59 (1999) 149 – 161.

MARTINS, M. R. F. M.; VEIGA, F. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. Portugal.vol. 38, n. 1, 2002.

NUNES R. S. *et. al.*; The action modes of *Lippia sidoides* (Cahm) essential oil as penetration enhancers on snake skin. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. Vol. 97 (2009) 1, 323 – 327.

WILLIAMS, A.C. BARRY, B.W. Permeations Enhancers **Advanced Drug Delivery Reviews** 56 (2004) 603 – 618

Palavras-chave: Microemulsão. Zidovudina. Promotores de permeação.