

INCORPORAÇÃO E AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DE PROMOTORES QUÍMICOS (URÉIA E ETANOL) EM MICROEMULSÕES DE ZIDOVUDINA

Ivana Pereira Santos Carvalho (ICV), André Luis Menezes Carvalho (Orientador Depto de Bioquímica e Farmacologia – UFPI).

Introdução

A Zidovudina foi o primeiro composto anti-HIV aprovado para uso clínico e ainda amplamente utilizado na terapia antiretroviral, sozinho ou combinado com outros agentes anti-HIV (SUWANPIDOKKUL, *et al.*, 2004). A manutenção sistêmica do fármaco dentro de níveis terapêuticos é uma das preocupações do uso de AZT. (PANCHAGNULA, 2005). Para evitar os efeitos colaterais e reduzir a toxicidade dose-dependente após a administração oral da zidovudina, surge a necessidade de administração do fármaco por uma via alternativa a oral.

A veiculação de fármacos pela via transdérmica possibilita manutenção de níveis terapêuticos adequados por um maior período de tempo, menor frequência de doses e maior adesão do paciente ao esquema terapêutico. Para aumentar o alcance de fármacos que podem ser liberados eficientemente pela pele têm sido utilizados promotores físicos ou químicos de permeação que interagem continuamente com a mesma para promover o fluxo do fármaco (CHORILL, 2007).

A maioria dos estudos com zidovudina foca o aumento da permeação cutânea, através da investigação de agentes permeantes, como carvacrol, timol, linalol e mentol (OJEWOLE *et al.*, 2008). A pesquisa teve como objetivo avaliar a estabilidade preliminar e acelerada de microemulsões de zidovudina com os promotores químicos: uréia e etanol p.a.

Metodologia

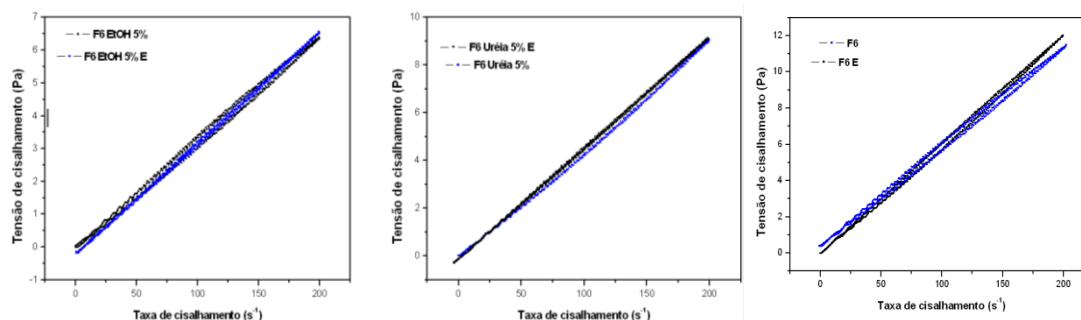
Elaborou-se microemulsões, contendo AZT como substância ativa nas quais foram incorporados os promotores químicos uréia e etanol, na proporção 5% (p/p). As amostras foram submetidas a ciclo gelo-degelo durante 12 dias. Estas foram analisadas no tempo inicial (T_0) e no 12º dia após estresse térmico (T_{ciclo}) quanto às características organolépticas (aspecto, cor e odor), teor, condutividade, densidade relativa, pH, comportamento reológico, índice de polidispersividade, potencial zeta e tamanho de partícula. Nos estudos de estabilidade acelerada as amostras foram submetidas a aquecimento (Estufa: $45^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ durante 90 dias: análises no 30º, 60º, 90º dias). Avaliaram-se as características organolépticas (aspecto, cor e odor), condutividade, pH, teor, densidade relativa.

Resultados e Discussão

As microemulsões de zidovudina com uréia e etanol foram diferentes após ciclo gelo-degelo quanto ao potencial zeta. Este foi maior com o uso do promotor uréia do que com etanol. A análise do diâmetro de partícula da formulação com etanol provou ser homogênea e monomodal, confirmada pelo baixo índice de polidispersividade. Enquanto que a formulação com uréia apresentou distribuição bimodal de partículas. O aumento da concentração de zidovudina e a diminuição do pH das microemulsões com promotores ocorreu pela perda de componentes voláteis que acentuaram o caráter ácido do fármaco.

Na análise do comportamento reológico pode-se observar que a tensão de cisalhamento é diretamente proporcional a taxa de cisalhamento, ou seja, a viscosidade relativa é constante e independe da força aplicada á formulação. Isto ocorre, pelo fato das microemulsões de zidovudina não apresentarem polímeros na composição. Com isso, as formulações são consideradas Newtonianas e não apresentam efeito tixotrópico. A tixotropia esta relacionada com a diminuição da viscosidade para uma taxa de cisalhamento constante, o que não é observado (CORRIAS, 2008).

Figura 6 - Avaliação do comportamento reológico de microemulsões de zidovudina antes e após estresse térmico. Teresina, 2011.



Fonte: Direta

Durante ciclo gelo – degelo, as formulações permaneceram amostras permaneceram límpidas, translúcidas e sem a presença de sedimentos e os promotores não perturbaram a estabilidade termodinâmica do sistema. Após 30 e 60 dias das amostras na estufa, as formulações com e sem promotor etanol apresentaram separação de fases. A amostra como uréia não teve mudança significativa no 30º dia, porem, apresentou mudança na coloração, tornando-se mais escura no 60º dia. Este fato pode ter ocorrido pela formação de dióxido de carbono oriundo da hidrólise de uréia, por aquecimento (PRESTES, 2009).

A condutividade da microemulsão com uréia aumentou com o tempo de aquecimento da formulação na estufa, enquanto que as demais se apresentaram constantes após 30 e 60 dias de aquecimento. Após 30 dias, a amostra com uréia não sofreu alteração significativas quanto ao pH, diferente das outras formulações que como no estresse térmico, apresentaram-se na faixa acida (4-5).

O valores de pH das formulações foram corrigidos com trietanolamina para que estivessem compatíveis como os das preparações tópicas de $\pm 6,0$, antes do estresse térmico. Após este, houve diminuição do pH das preparações, apresentando-se na faixa acida (4-5). O pH da microemulsão com uréia após 60 dias diminuiu apresentando-se na faixa acida (5-6). Esta alteração não foi significativa comparada ao T0 e as outras formulações. A uréia pode, devido ao aumento da temperatura, hidrolisar-se em dióxido de carbono e amônia. Isso explica o aumento de pH ocorrido nas formulações acrescidas de uréia expostas à temperatura superiores a $37^{\circ}\text{C} \pm 2$ (PRESTES, 2009).

Para um nível de confiança de 5%, a adição dos promotores uréia e/ou etanol nas microemulsões de zidovudina não alteraram a densidade das formulações, após ciclo gelo – degelo. A densidade das formulações não sofreu alterações significantes pela adição de uréia e/ou etanol após teste de estabilidade acelerada, apenas a formulação com o promotor: uréia

que apresentou aumento na sua densidade no 30º dia e redução no 60º dia de aquecimento, enquanto que a formulação com etanol demonstrou redução na sua densidade no 30º dia e aumento no 60º dia de aquecimento

Os dados obtidos por métodos espectrofotométricos demonstram que o doseamento ou teor de zidovudina (AZT) sofreu aumento em todas as microemulsões analisadas no ciclo gelo-desgelo e no 30º e 60º dia de aquecimento, o que indica que o estresse térmico gerou perdas de componentes voláteis da amostra concentrando a mesma. Os outros parâmetros não apresentaram diferenças significativas após estresse térmico para nível de confiança de 5%.

Conclusão

A incorporação dos promotores apresentou bom desempenho quando veiculado junto com a fase aquosa da microemulsão de zidovudina. O teste de estabilidade preliminar e acelerada demonstrou maior estabilidade da formulação com o promotor etanol. Podendo-se utilizar o etanol como promotor de sistemas microemulsionados de zidovudina para via transdérmica.

Apoio

Fapepi, UFPI, CNPq.

O presente trabalho foi apresentado no 8º Congresso Internacional de Ciências Farmacêuticas – CIFARP no período de 22 á 24 de agosto de 2011. Disponível em: <http://www.cifarp.com.br/cd2011/abstracts.htm>

Referências Bibliográficas

CHORILL M. et al. Aspectos gerais em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos. **Rev. Bras. Farm.** São Paulo, 88(1): 7-13, 2007.

CORRIAS, F. et al. Rheological Properties of Progesterone Microemulsions: Influence of Xanthan and Chitosan Biopolymer Concentration. **Journal of Applied Polymer Science**, Vol. 110, 1225–1235, 2008.

OJEWOLE, E. *et al.* Exploring the use of novel drug delivery systems for antiretroviral drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. Durban, vol .70. p. 697-710, 2008.

PANNCHAGNULA, R.; NARISHETTY, S. T. K. Transdermal delivery of zidovudine: effect of terpenes and their mechanism of action. Effect of L – menthol and 1, 8 cineole on phase behaviour and molecular organization of SC lipids and skin permeation of zidovudine. **Journal Controlled release**. Turin. v. 102, p. 59 – 70, 2005.

PRESTES, P.S. et al. Avaliação da estabilidade físico-química de emulsão acrescida de uréia dispersada, ou não, em propilenoglicol. **Rev Ciênc Farm Básica Aplicada**. São Paulo. v. 30, p. 38-44, 2009

SUWANPIDOKKUL, N.; THONGNOPNUA, P.; UMPRAYN, K. Transdermal delivery of Zidovudine (AZT): the effects of vehicles, enhancers, and polymers membranes on permeation across cadáver pig skin. **AAPS PharmaSciTech**. EUA. v.5 (3),48. p 01 – 08, 2004
Palavras-chave: Microemulsão. Zidovudina. Promotores de permeação.