

Desenvolvimento e análise de estabilidade de formulação de nanopartículas lipídicas sólidas contendo associação de quinina e doxiciclina

Manoela Guerra Leal¹, Liberato Brum Jr.², Teresa Dalla Costa^{1,2}
 Universidade Federal do Rio Grande do Sul, ¹Faculdade de Farmácia,
²Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre /RS - Brasil
 (e-mail:nenelagl@hotmail.com)

Introdução

A malária é uma doença infecciosa febril aguda cujo agente etiológico é o protozoário do gênero *Plasmodium*. Atualmente é a doença parasitária que mais causa problemas sociais e econômicos no mundo. Afeta mais de 300 milhões de pessoas, matando cerca de um milhão de pessoas por ano¹. No Brasil são registrados cerca de 600.000 novos casos ao ano².

A utilização de fármacos antimaláricos em tratamentos seguros e eficazes são pressupostos básicos para a redução da mortalidade por malária. No entanto, o aparecimento e propagação de parasitas resistentes à maior parte dos antimaláricos disponíveis no mercado, no decorrer das últimas décadas, tem se revelado como o principal obstáculo a uma eficiente contenção da doença³.

Nesse contexto, alternativas terapêuticas devem ser desenvolvidas a fim de contornar este problema mundial. A associação de fármacos como quinina e doxiciclina (QN/DOX) tem sido muito utilizada no Brasil devido a elevada eficácia terapêutica para tratamento de malária resistente, bem como a possibilidade de administração parenteral⁴.

Além disso, a utilização de sistemas nanoparticulados como carreadores de fármacos, tais como as nanopartículas lipídicas sólidas (NLS), estão sendo amplamente estudados, uma vez que podem vetorizar e aumentar a estabilidade dos fármacos, aumentar a biodisponibilidade além de reduzir a toxicidade⁵. Nanopartículas poliméricas de QN, preparadas anteriormente pelo grupo, permitiram a redução da dose efetiva em 30% devido a duplicação da penetração do fármaco nas hemácias⁶.

Objetivo

Desenvolver uma formulação de nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) contendo a associação dos fármacos QN/DOX a fim de aumentar a eficácia terapêutica e avaliar a estabilidade dessa formulação.

Metodologia

Foram preparadas duas formulações de NLS com diferentes concentrações de DOX (2 mg/mL e 0,2 mg/mL) e concentração fixa de QN 2 mg/mL. Os componentes das formulações estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Composição das formulações NLS

	Formulação 1 (NLS-1)	Formulação 2 (NLS-2)
Fase Oleosa		
Palmitato de cetila (g)	10	10
Lipoid 40 (g)	6	6
BHT (g)	0,05	0,05
Quinina (mg)	200	200
Fase Aquosa		
Tween 80 (g)	1,8	1,8
Doxiciclina (mg)	200	20
Água Destilada	q.s.p. 100 mL	q.s.p. 100 mL
QN/DOX	1:1	10:1

A fase oleosa foi fundida a 80 °C e a fase aquosa, agitada e aquecida a 90 °C. Após a fusão, a fase oleosa foi vertida sobre a fase aquosa sob agitação em Ultraturrax® durante 10 min. A emulsão resultante foi submetida a 2 ciclos de homogeneização à alta pressão (500 bar). Após, a formulação foi resfriada à temperatura ambiente conforme esquematizado na Figura 1.

A estabilidade das formulações foi avaliada nos dias 0, 7, 14 e 21 pós preparo, através da determinação dos parâmetros de caracterização: pH, teor dos fármacos, taxa de encapsulação, potencial zeta, índice de polidispersão (IPD) e diâmetro de partícula.

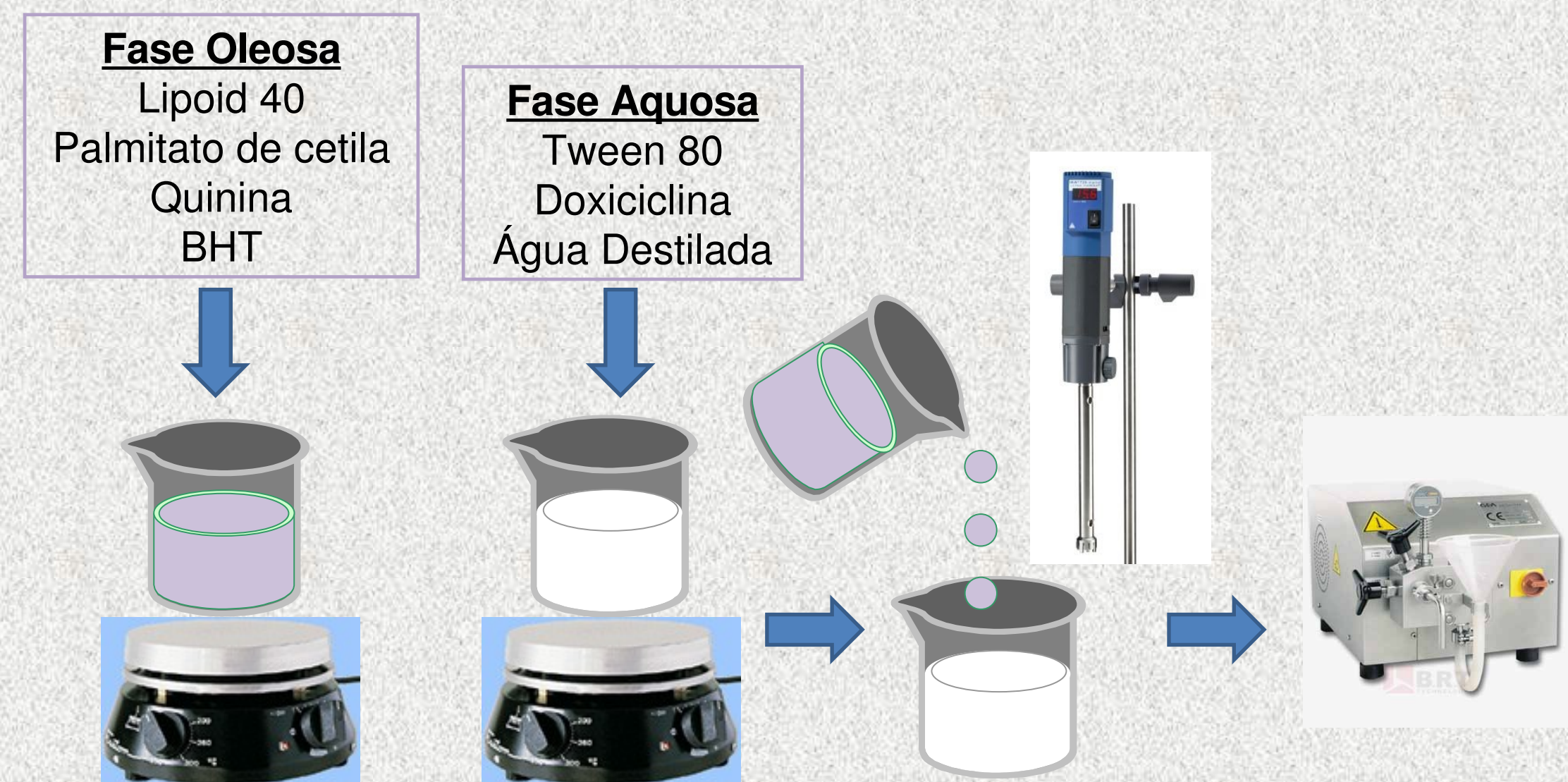


Figura 1. Esquema de preparo da formulação de NLS

Resultados

Tabela 2. Estabilidade das formulações NLS-1 e NLS-2 em relação às características físico-químicas

Formulação NLS-1				
Dia	0	7	14	21
pH	7,48 ± 0,01	6,76 ± 0,02	6,21 ± 0,02	5,93 ± 0,03
Teor QN (%)	97,2 ± 0,6	95,9 ± 1,1	96,5 ± 0,3	96,1 ± 0,7
Teor DOX (%)	96,5 ± 1,3	95,1 ± 0,5	94,2 ± 0,7	97,4 ± 0,4
Tx. Encapsul. QN (%)	94,3 ± 0,5	93,5 ± 1,4	92 ± 1,2	91,2 ± 1,0
Tx. Encapsul. DOX (%)	95,1 ± 0,4	93,2 ± 0,9	91,6 ± 1,6	92,7 ± 0,8
Potencial zeta (mV)	- 43,2 ± 1,6	- 43,2 ± 2,7	- 42,4 ± 1,4	- 42,8 ± 1,6
IPD	0,220 ± 0,019	0,262 ± 0,016	0,159 ± 0,021	0,163 ± 0,036
Diâmetro (nm)	150,3 ± 1,8	153,9 ± 2,1	152,6 ± 1,8	188,5 ± 0,7
Formulação NLS-2				
Dia	0	7	14	21
pH	6,08 ± 0,02	5,94 ± 0,01	5,57 ± 0,01	5,44 ± 0,02
Teor QN (%)	96,8 ± 0,6	98,4 ± 0,9	95,6 ± 1,4	95,2 ± 1,2
Teor DOX (%)	97,1 ± 1,1	97,7 ± 1,7	95,3 ± 0,8	96,8 ± 0,9
Tx. Encapsul. QN (%)	95,6 ± 0,7	96,2 ± 1,2	93,3 ± 0,6	93,8 ± 1,4
Tx. Encapsul. DOX (%)	96,8 ± 0,8	95,7 ± 0,3	95,4 ± 1,2	94,5 ± 1,0
Potencial zeta (mV)	- 46,5 ± 0,8	- 42,1 ± 1,2	- 39,7 ± 0,7	- 37,6 ± 0,6
IPD	0,204 ± 0,068	0,151 ± 0,016	0,174 ± 0,021	0,176 ± 0,036
Diâmetro (nm)	183,8 ± 1,1	182,1 ± 1,1	155,3 ± 0,8	153,7 ± 0,5

Conclusões

Através da análise dos parâmetros de estabilidade das duas formulações verifica-se que a formulação NLS-2 (QN/DOX 10:1) é a mais estável, podendo ser utilizada nas próximas etapas do trabalho, que compreendem a avaliação biológica.

Referências

- SUH, K. N.; KAIN, K. C.; KEYSTONE, J.S. Malaria. *Journal of the Canadian Medical Association*, v. 170, n. 11, p. 1693-702, 2004.
- BRAGA, E.M.; FONTES, C.J.F. *Plasmodium – Malária*. In: NEVES, D.P. Parasitologia Humana. 10ª ed. São Paulo: Atheneu, 2000.
- TRACY, J. W.; WEBSTER, L. T. Fármacos usados na quimioterapia das infecções por protozoários: Malária. In: HARDMAN, J. G., LIMBIRD, L. E. (Ed.) Goodman & Gilman: As bases Farmacológicas da terapêutica. 9 ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2003.
- LEAL, O.; LEAL, E.A.S.; JUNIOR, F.R.P.B.; PAEZ, M.L.T.; TEODOSIO, T.; TAVARES-NETO, J. Clinical-parasitological response to treatment with quinine associated to doxycycline in uncomplicated falciparum malaria. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 36, n. 6, p. 751-754, 2003.
- ALONSO, M.J. Nanomedicines for overcoming biological barriers. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 58, p. 168-172, 2004.
- HAAS, S.E.; Bettoni, C.C.; Oliveira, L.K.; Guterres, S.S.; Dalla Costa, T. Nanoencapsulation increases quinine antimalarial efficacy against *Plasmodium berghei* in vivo. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 34, p. 156-161, 2009.

Agradecimentos: PIBIC/CNPq, CNPq (Projeto 478838/2007-7)