

# Desenvolvimento, caracterização e avaliação farmacocinética de nanocápsulas auto-organizadas contendo quitosana como invólucro e clozapina como fármaco-modelo



**Cristiane de Andrade<sup>1</sup>, Sandra Haas<sup>2</sup>, Sílvia Guterres<sup>1,2</sup>, Teresa Dalla Costa<sup>1,2</sup>**  
 Universidade Federal do Rio Grande do Sul, <sup>1</sup>Faculdade de Farmácia,  
<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre /RS - Brasil  
 (deandrade.cristiane@gmail.com)



## Introdução

A quitosana (QTS) é um polímero catiônico, biodegradável, biocompatível, com baixa toxicidade e mucoadesivo, capaz de aumentar a absorção e a distribuição de fármacos<sup>1</sup>.

Neste estudo foi desenvolvida uma suspensão de nanocápsulas inovadoras formadas por auto-organização do sistema quitosana-lectina (Lipoid S45®), com núcleo oleoso, a fim de permitir a incorporação de diferentes fármacos.

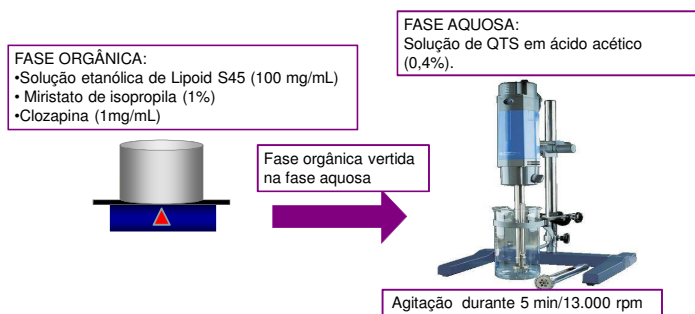
A clozapina (CZP), um fármaco antipsicótico atípico, apresenta baixa biodisponibilidade (BD) e alto efeito de primeira passagem, sendo portanto, escolhido como fármaco-modelo para avaliar a influência da nanocapsulação desse sistema inovador sobre os parâmetros farmacocinéticos<sup>2</sup>.

## Objetivos

Desenvolver uma suspensão de nanopartículas auto-organizadas contendo a clozapina como fármaco-modelo, caracterizá-la físico-quimicamente, avaliar a farmacocinética da suspensão em roedores e compará-la ao perfil plasmático obtido após a administração do fármaco na sua forma livre.

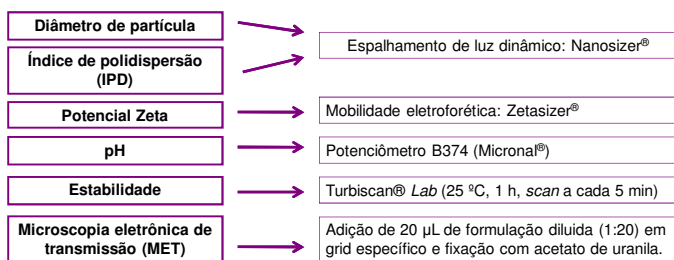
## Metodologia

1) A formulação contendo as nanocápsulas (NC) foi desenvolvida conforme esquema abaixo:

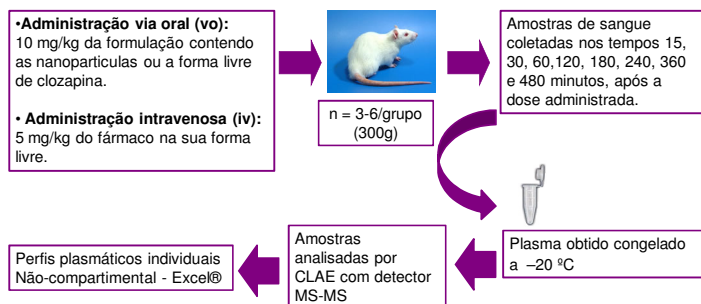


Foi preparada uma formulação branca (NC-BR), da mesma forma que a formulação contendo clozapina (NC-CZP), mas sem adição de fármaco.

2) A caracterização físico-química foi realizada pelas metodologias a seguir:



3) A avaliação farmacocinética ocorreu da seguinte forma:



Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa.

## Referências

- R.J. Freddo. Tese de Doutorado. PPG em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, 2009.
- Oluboka O, Stewart S, Landry S, Adams S. Does Therapeutic Equivalence Follow Bioequivalence? A Randomized Trial to Assess Clinical Effects After Switching From Clozaril to Generic Clozapine (Gen-Clozapine). The Journal of Clinical Pharmacology, 2010; 50: 531-535.
- OURIQUE, A.F., POHLMANN, A.R., GUTERRES, S.S., BECK, R.C. Tretinoin-loaded nanocapsules: Preparation, physicochemical characterization and photostability study. International Journal of Pharmaceutics, 2008; 352: 1-4.

## Resultados e Discussão

Quanto ao tamanho de partícula, ambas as formulações obtiveram diâmetros abaixo de 500 nm, com  $181 \pm 1$  nm para a NC-CZP e  $470 \pm 2$  nm para a NC-BR. O IPD foi menor de 0,3 para ambas as formulações. As suspensões de nanocápsulas apresentaram valor de pH ácido (3,75 e 3,67 para NC-BR e NC-CZP), devido a presença de quitosana, a qual necessita de meio ácido para se dissolver (ácido acético).

O potencial zeta mostrou-se positivo (48 e 42 mV para NC-BR e NC-CZP), e bastante diferente de zero, o que previne agregamento de partículas<sup>3</sup>.

A estabilidade estudada no equipamento Turbiscan® Lab demonstrou que as formulações não apresentaram alterações durante o tempo estudado (Figura 1). A MET mostrou nanopartículas esféricas e ovais em ambas as suspensões, como mostra a Figura 1.



Figura 1. Resultados das avaliações de Turbiscan Lab (coluna da esquerda) e de microscopia eletrônica de varredura (aumento de 100.000x) para as formulações NC-CZP e NC-BR.

Na avaliação farmacocinética da suspensão de NC-CZP em estudo, observou-se um aumento na área sob a curva (ASC) de cerca de 4 vezes, quando comparada com a solução do fármaco livre (Figura 2 e Gráfico 1). Enquanto a CZP em solução apresentou uma biodisponibilidade de 10%, a nanocapsulação do fármaco levou a um aumento de 4 vezes nesse parâmetro (41,3 %). Não foi observada alteração de  $K_e$  entre os diferentes grupos avaliados (Figura 2 e Tabela 1).

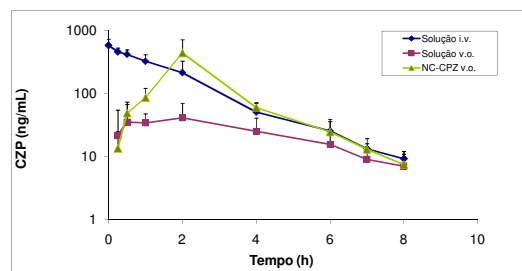


Figura 2. Perfil plasmático de clozapina após administração de solução i.v. (5mg/kg), solução oral (10 mg/kg) e NC-CZP oral.

Tabela 1. Parâmetros farmacocinéticos da clozapina obtidos por análise não-compartmental dos perfis plasmáticos.

Parâmetro/Grupo	Solução CZP IV (5 mg/kg) n = 6	Solução CZP Oral (10 mg/kg) n = 6	NC-CZP Oral (10 mg/kg) n = 3
$K_e$ ( $h^{-1}$ )	$0,567 \pm 0,124$	$0,453 \pm 0,149$	$0,532 \pm 0,294$
$t_{1/2}$ (h)	$1,3 \pm 0,3$	$1,8 \pm 1,05$	$1,6 \pm 0,91$
AUC <sub>0-∞</sub> (ng.h/mL)	$1074,2 \pm 302,9$	$216,6 \pm 84,8$	$888,2 \pm 394,5^*$
$T_{max}$ (h)	-	$1,7 \pm 1,2$	$2 \pm 0$
$C_{max}$ (ng/mL)	-	$62,9 \pm 32,4$	$440,9 \pm 271,3^*$
$F_{abs}$ (%)	-	10	41

\*Diferença significativa em relação à solução CZP oral ( $\alpha = 0,05$ )

## Conclusões

Foi possível a obtenção de um sistema nanoparticulado auto-organizado contendo clozapina na formulação desenvolvida, sendo que os parâmetros físico-químicos apresentaram-se adequados à formulação.

Os resultados demonstram o potencial das nanocápsulas auto-organizadas de quitosana em aumentar a BD de fármacos pela via oral.

Apoio: BIC FAPERGS