

## **DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS NANOESTRUTURADOS PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS EMPREGANDO FOSFATIDILCOLINA DE SOJA.**

Daniele Silveira Landgraf, Maria Palmira Daflon Gremião, Mariana Dias Leal de Queiroz, Maria Cristina Cocenza Urban, Leila Aparecida Chiavacci. – Farmácia - Farmácia Bioquímica - Departamento de Fármacos e Medicamentos - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus de Araraquara.

A introdução de um novo fármaco no mercado além de levar vários anos de pesquisa envolve custos altíssimos. A alternativa encontrada para contornar os altos custos da introdução de novos fármacos, bem como atender os preceitos dos estudos de biodisponibilidade, é o desenvolvimento de sistema de liberação controlada de fármaco. Estes sistemas têm permitido o aumento da eficiência de fármacos utilizados na terapêutica atual, a re-introdução de outros anteriormente descartados por suas propriedades indesejáveis e o aprimoramento de novos fármacos antes que sejam utilizados na terapêutica.

A nanotecnologia tem representado um importante avanço no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármaco. Estes sistemas se caracterizam pelo tamanho reduzido das partículas e a compartimentalização de fármacos em ambientes restritos, podendo, com isso, alterar as propriedades do fármaco e direcioná-lo para regiões específicas favorecendo a interação com sistemas biológicos.

Atualmente, as pesquisas nesta área estão direcionadas a melhorar o tratamento de doenças que apresentam grande incidência e complexidade, como o câncer, infecções parasitárias (esquistossomose e leishmaniose), fúngicas e por vírus (MAINARDES et al., 2005, MOURÃO et. al. 2005).

A composição e estrutura desses novos sistemas possibilitam a incorporação de grandes quantidades de fármacos, pois podem aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis em água. Podem agir como sistemas reservatórios, que permitem uma liberação lenta do fármaco proporcionando um efeito prolongado. Apresentam outras vantagens como aumento da estabilidade termodinâmica e transporte facilitado de fármacos (PARK e KIM, 1999; BAROLI et al., 2000). Diferentes fases oleosas podem formar estruturas diferentes que podem levar à comportamentos de liberação de fármacos diferentes. As formas polimórficas formadas, que incluem emulsões, microemulsões e mesofases liotrópicas, como lamelares, hexagonais e cúbicas, estão intimamente relacionadas com a proporção dos componentes que as constituem.

O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito da fosfatidilcolina de soja (FS) na estruturação de sistemas coloidais obtidos a partir da mistura de álcool cetílico etoxilado e propoxilado (PRO) e água, empregando o estudo do comportamento reológico e microscopia de luz polarizada.

O diagrama de fases foi construído a partir da variação das concentrações dos constituintes da mistura, sendo que a viscosidade e os tipos de sistemas formados foram analisados visualmente durante os processos.

Os resultados mostraram que pequenas concentrações de tensoativo já possibilitaram a estabilização de sistemas viscosos translúcidos e com concentrações acima de 30% sistemas viscosos transparentes e microemulsões são formados (Figura 1).

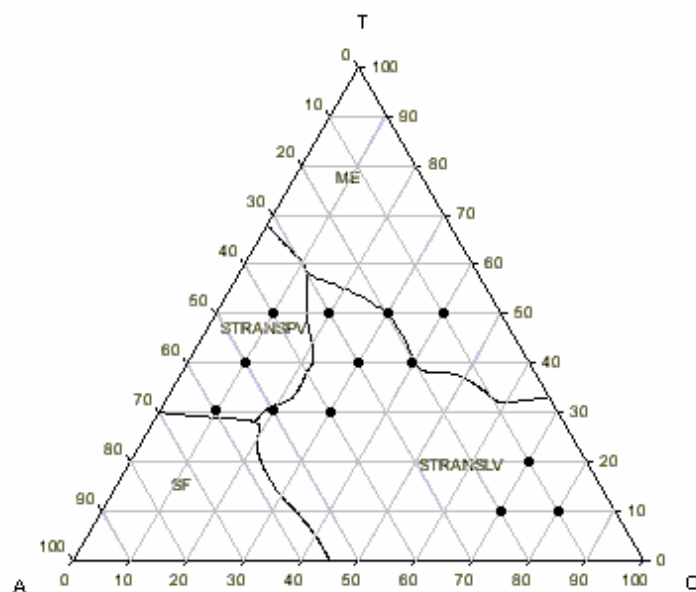
De acordo como o comportamento reológico e a microscopia de luz polarizada, as amostras (Tabela 1) puderam ser divididas em formulações que se comportaram como líquido Newtoniano e isotrópico (Figuras 2 e 3), típico de dispersões líquidas compostas de micelas coloidais e as formulações com comportamento plástico e pseudoplástico e anisotrópico (Figuras 2 e 3). Estas técnicas permitiram definir o tipo de estruturação de cada sistema.

As microemulsões foram caracterizadas como sistemas isotrópicos com baixa viscosidade. Os sistemas anisotrópicos com viscosidade intermediária e com viscosidade semelhante à de um gel foram definidos como sistemas lamelares e hexagonais, devido à presença de “cruzes de Malta” e estrias, respectivamente. As microemulsões apresentaram comportamento Newtoniano enquanto que as mesofases líquido-cristalinas se comportaram como sistemas plásticos ou pseudoplásticos. Comparando com os sistemas contendo miristato de isopropila (URBAN, 2005), a utilização de fosfatidilcolina de soja ampliou

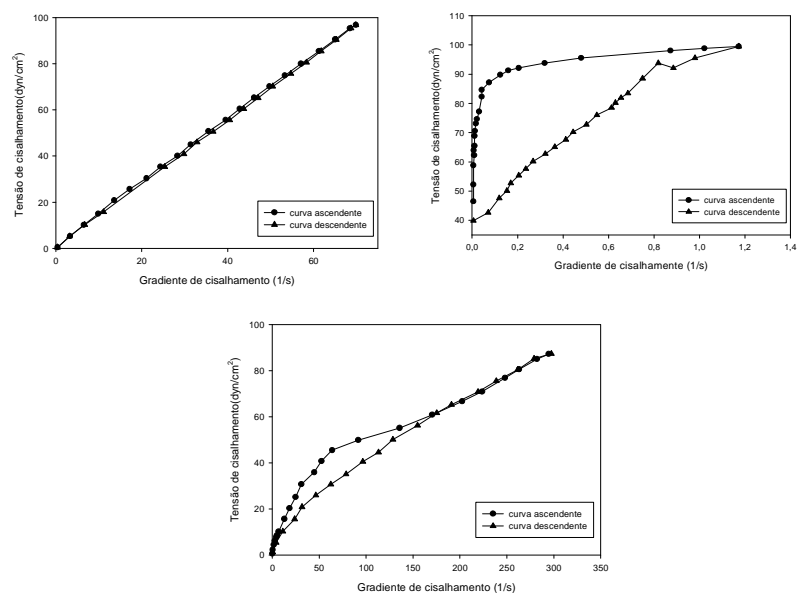
as regiões de microemulsão e cristal líquido do diagrama de fase e possibilitou a preparação de sistemas nanoestruturados com concentrações menores de tensoativos.

**Tabela 1.** Formulações selecionadas para o estudo do comportamento reológico e a microscopia polarizada.

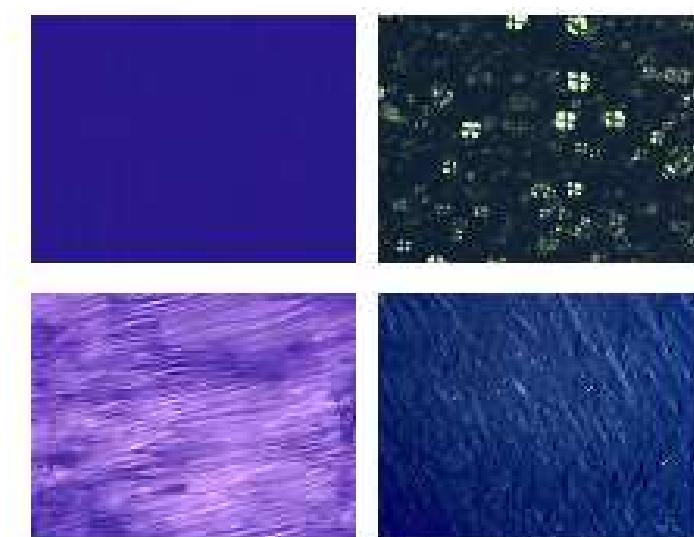
Composição	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	L	M	N
PRO	50,0	50,0	50,0	50,0	40,0	40,0	40,0	30,0	30,0	30,0	20,0	10,0	10,0
FS	10,0	20,0	30,0	40,0	10,0	30,0	40,0	10,0	20,0	30,0	70,0	70,0	80,0
Água destilada	40,0	30,0	20,0	10,0	50,0	30,0	20,0	60,0	50,0	40,0	10,0	20,0	10,0



**Figura 1.** Diagrama de fases para o sistema estabilizado com álcool cetílico etoxilado 20 OE e propoxilado 5 OP como tensoativo, fase oleosa (fosfatidilcolina de soja) e água destilada. As áreas delimitadas representam: **ME** – microemulsão, **SVTRANSP** – sistema viscoso transparente, **SVTRANSL** – sistema viscoso translúcido e **SF** – separação de fases. Os pontos assinalados representam os sistemas estudados.



**Figura 2.** Comportamento reológico das formulações: Newtoniano (B, C e D), plástico (E, H, I, J, L, M e N) e pseudoplástico (F e G), respectivamente.



**Figura 3.** Fotomicrografias representativas dos sistemas isotrópicos e anisotrópicos: campo escuro (C, D e G), fase lamelar (B, F, J, L, M e N), fase hexagonal (A) e coexistência de fase lamelar + hexagonal (E, H e I), respectivamente.

## Referências Bibliográficas

- BAROLI, B.; LÓPEZ-QUINTELA, M.A.; DELGADO-CHARRO, M.B.; FADDA, A.M.; BLANCO-MÉNDEZ, J. Microemulsions for topical delivery of 8-methoxsalen. **J. Control. Rel.**, 69, p. 209-218, 2000.
- MAINARDES, R.M.; URBAN, M.C.C.; CINTO, P.O.; CHAUD, M.V.; EVANGELISTA, R.C.; GREMIÃO, M.P.D. Colloidal Carriers for Ophthalmic Drug Delivery. **CURRENT DRUG TARGETS**, v. 6, n. 2, p. 363-371, 2005.
- MOURÃO, S.C.; COSTA, P.I.; SALGADO, H.R.M.; GREMIÃO, M.P.D. Improvement of antischistosomal activity of praziquantel by incorporation into phosphatidylcholine-containing liposomes. **Int. J. Pharm.**, v. 295, p. 157-162, 2005.
- PARK, K.-M.; KIM, C.-K. Preparation and evaluation of flurbiprofen-loaded microemulsion for parenteral delivery. **Int. J. Pharm.**, 181, p. 173-179, 1999.
- URBAN, M.C.; GREMIÃO, M.P.D.; LANDGRAF, D.S.; SARMENTO, V.H.V.; CHIAVACCI, L.A. Structural study of liquid crystals and microemulsions using creep experiments and polarizing light microscopy. CIFARP, 2005, Ribeirão Preto. **Revista Brasileira de Ciencias Farmaceuticas**.

**Bolsa:** CNPq/PIBIC