

INFLUÊNCIA DE COLESTEROL NA ESTRUTURA DE SISTEMAS NANOPARTICULADOS COMPOSTOS DE ÁLCOOL CETÍLICO ETOXILADO E PROPOXILADO E MIRISTATO DE ISOPROPILA.

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

Nos últimos anos, o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos tem permitido tornar o arsenal terapêutico mais eficiente a partir dos fármacos já existentes. Dentre os novos sistemas de liberação de fármacos, os cristais líquidos e microemulsões têm merecido especial atenção, graças às vantagens relacionadas com aumento de solubilidade, estabilidade, diminuição de toxicidade de fármacos e alteração da disponibilidade de fármacos dependendo da forma de interação entre fármaco e sistema, entre outras. Estes sistemas coloidais têm sido pesquisados para a administração de vários fármacos por diferentes vias (FORMARIZ et al., 2005; URBAN, 2004; MAINARDES et. al., 2005; MAINARDES et al., 2006). A capacidade solubilizante e a liberação do fármaco a partir desses sistemas podem ser alteradas pelos tipos de estruturas formadas e também pelo comportamento reológico do sistema (NORLING et al., 1992; THEVENIN et al., 1996;). Essas formas polimórficas podem também alterar o mecanismo de liberação do fármaco devido à alteração na direção do movimento das moléculas do fármaco. Além disto, esses sistemas podem aumentar a solubilidade do fármaco, em função das regiões de diferentes polaridades existentes nesses sistemas (FARKAS et al., 2001).

Nos sistemas coloidais formados por tensoativo-água, o comportamento de fase torna-se mais estruturado quando um material oleoso é adicionado e, dependendo da natureza e da concentração do material oleoso, diferentes fases podem ser formadas como emulsões, microemulsões e mesofases liotrópicas de diferentes geometrias, como fases lamelares, hexagonais e cúbicas (EZRAHI et al., 1999). Esses sistemas, geralmente formados pela presença de tensoativos da classe dos polioxietilenos e alguns lipídeos, podem, dependendo da concentração e do empacotamento dessas moléculas, apresentar agregados com diferentes estruturas e propriedades.

Nosso grupo de pesquisa tem mostrado que a mistura do tensoativo álcool cetílico etoxilado 20 OE e propoxilado 5 OP (pertencente à da classe dos polioxietilenos) e miristato de isopropila, quando em contato com água, aumenta a viscosidade e resulta numa gama de diferentes tipos de fases líquido cristalinas, as quais podem coexistir com excesso de água (URBAN et al., 2004).

O objetivo deste trabalho foi avaliar a influência do colesterol na estruturação de sistemas compostos de miristato de isopropila, álcool cetílico etoxilado e propoxilado e água, empregando o estudo do comportamento reológico e a microscopia de luz polarizada.

O diagrama de fase foi construído variando as concentrações dos componentes da mistura, de modo que todas as formulações continham 2% de colesterol. A viscosidade e os tipos de sistemas formados foram analisados visualmente durante os processos.

Com o aumento da quantidade de tensoativo nas misturas, sistemas emulsionados vão sendo formados, e quando a concentração do tensoativo atinge cerca de 30%, microemulsões, sistemas viscosos transparentes e sistemas translúcidos são formados, ocupando uma vasta área do diagrama (Figura 1).

O comportamento reológico e microscopia de luz polarizada permitiram o estudo da evolução estrutural dos sistemas. As microemulsões se comportaram como líquido Newtoniano e isotrópico (Figuras 2 e 3), típico de dispersões líquidas compostas de micelas coloidais enquanto que as mesofases líquido-cristalinas se comportaram como sistemas não-Newtonianos e anisotrópicos (Figuras 2 e 3).

A incorporação do colesterol nestes sistemas ampliou as regiões de microemulsão e de mesofases líquidas cristalinas e possibilitou a preparação de sistemas nanoestruturados com concentrações menores de tensoativos, quando comparados com os sistemas que não continham colesterol em sua fase oleosa (Figura 4).

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

Formulas % CO + MIP								
Composição	A	B	C	D	E	F	G	H
PRO	60,0	60,0	60,0	50,0	40,0	40,0	30,0	30,0
CO + MIP	10,0	20,0	30,0	20,0	20,0	40,0	20,0	40,0
Água destilada	30,0	20,0	10,0	30,0	40,0	20,0	50,0	30,0

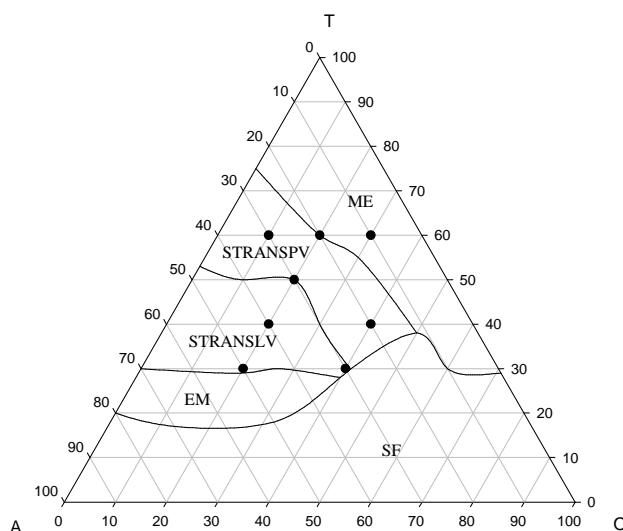


Figura 1. Diagrama de fases para o sistema estabilizado com álcool cetílico etoxilado 20 OE e propoxilado 5 OP como tensoativo, fase oleosa colesterol com miristato de isopropila e água destilada. As áreas delimitadas representam: **ME** – microemulsão, **SVTRANSP** – sistema viscoso transparente, **SVTANSL**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

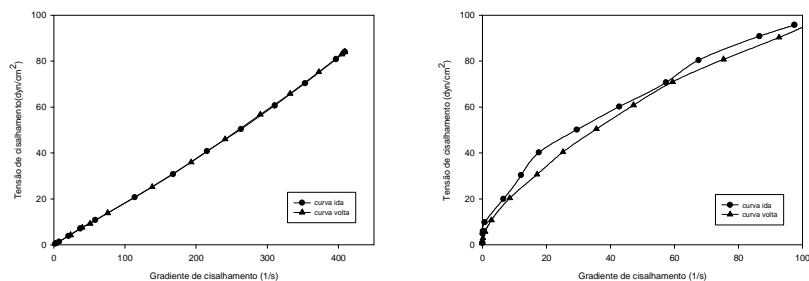


Figura 2. Comportamento reológico das formulações: Newtoniano (C) e pseudoplástico (B), respectivamente.

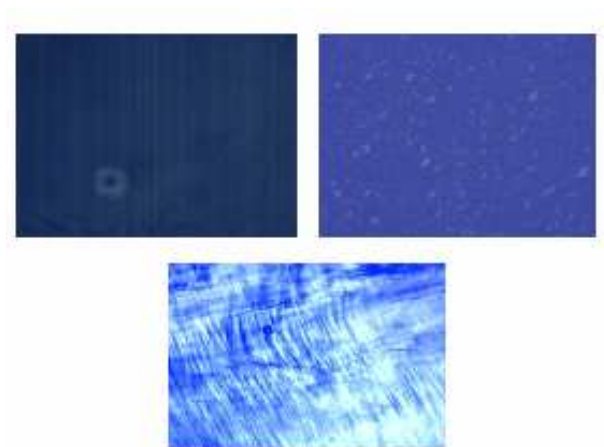


Figura 3. Fotomicrografias representativas dos sistemas isotrópicos e anisotrópicos: campo escuro (C, E e G), fase lamelar (B), fase hexagonal (A, D, F e H), respectivamente.

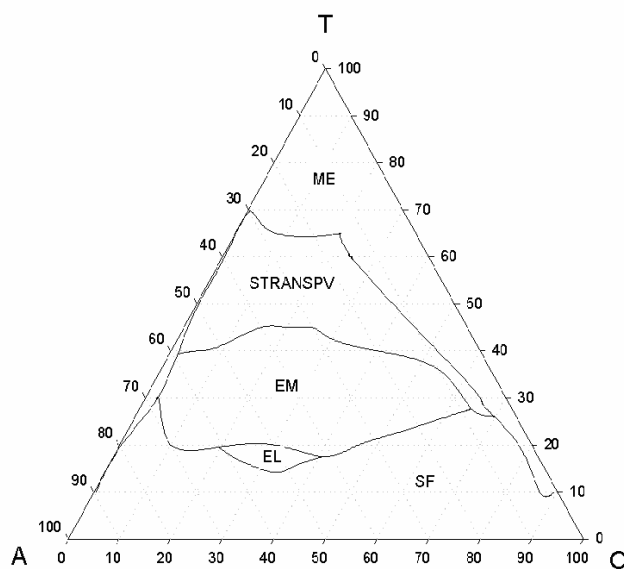


Figura 4. Diagrama de fases para o sistema estabilizado com álcool cetílico etoxilado 20 OE e propoxilado 5 OP como tensoativo, fase oleosa (miristato de isopropila) e água destilada. As áreas delimitadas representam: **ME** – microemulsão, **SVTRANSP** – sistema viscoso transparente, **EM** – emulsão viscosa, **EL** – emulsão líquida e **SF** – separação de fases.

Referências Bibliográficas

- EZRAHI, S.; ASERIN, A.; GARTI, N. Aggregation behavior in one-phase (Winsor IV) microemulsion systems. In: KUMAR, P.; MITTAL, K.L. (Ed) **Handbook of Microemulsion Science and Technology**. ed. New York: Marcel Dekker, 1999. cap. 7, p. 195-240.
- FARKAS, E.; ZELKÓ, R.; TÖRÖK, Gy.; RÁCZ, I.; MARTON S. Influence of chlorhexidine species on the liquid crystalline structure of vehicle. *Int. J. Pharm.* v.213, p.1-5, 2001.
- FORMARIZ, T.P. ;URBAN, M.C.C.; JUNIOR, A.A.S.; GREMIÃO, M.P.D.; OLIVEIRA, A.G. Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v.41, no.3, p.301-313, 2005
- MAINARDES, R.M.; URBAN, M.C.C.; CINTO P.O.; CHAUD, M.V.; EVANGELISTA, R.C.; GREMIÃO, M.P.D. Liposomes and Micro/Nanoparticles as Colloidal Carriers for Nasal Drug Delivery. **Current Drug Delivery**, 3, p.275-285, 2006.
- MAINARDES, R.M.; URBAN, M.C.C.; CINTO, P.O.; KHALIL, N.M.; CHAUD, M.V.; EVANGELISTA, R.C.; GREMIÃO, M.P.D. Colloidal carriers for ophthalmic drug delivery. **Current Drug Targets**, v.6(2), p. 363-371, 2005.
- NORLING, T.; LADING, P.; ENGSTROM, S.; LARSSON, N.K.; NISSEN, S.S. Formulation of a drug on a mixture of monoglycerides and triglycerides for use in the treatment of periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 19, p. 687-692, 1992.
- THEVENIN, M.A.; GROSSIORD, J.L.; POELMAN, M.C. Sucrose esters/cosurfactant microemulsion systems for transdermal delivery: assessment of bicontinuous structures. *Int. J. Pharm.*, 137, p. 177-186, 1996.
- URBAN, M. C. C. Desenvolvimento de Sistemas de Liberação Micro e Nanoestruturados para Administração Cutânea do Acetato de Dexametasona. Tese (Mestrado em ciências farmacêuticas) – Faculdade de farmácia – Departamento de Fármacos e Medicamentos, Universidade Estadual paulista, Araraquara – SP, 2004.