DESENVOLVIMENTO DE UM HIDROGEL DE ACICLOVIR CONTENDO OS POLÍMEROS MUCOADESIVOS POLOXAMER E CARBÔMERO

Chazyany Rodrigues de Araújo[1*] (IC), Tabita Cristie Sousa Santos[1] (IC), Lorena Maione Silva[2] (PQ), Marco Júnio Peres Filho[2] (PQ)

[1]Graduanda do curso de Farmácia, Universidade Estadual de Goiás, Câmpus Itumbiara. E-mail: chazyrodrigues@gmail.com.

[2]Professor e orientador, Universidade Estadual de Goiás, Câmpus Itumbiara.

Dentre os principais sistemas de liberação prolongada de fármacos atualmente disponíveis estão os sistemas mucoadesivos, seu principal local de administração são as membranas mucosas. Os polímeros poloxamer e carbômero são adesivos, possuem propriedades de formação de hidrogel, que são necessárias para mucoadesão. Pretendeu-se desenvolver, caracterizar e realizar estudos de estabilidade de um hidrogel contendo o fármaco aciclovir e estes polímeros. Foram avaliadas as suas características organolépticas, pH, condutividade, densidade, teor do fármaco, além dos estudos de estabilidade: testes de centrifugação, ciclo gela-desgela, armazenamento a 4°C e 50°C por até 120 dias. No teste de centrifugação não se constatou instabilidades nas amostras. Nos testes de estresse térmico não houve alterações nos parâmetros organolépticos. O pH e a condutividade foram alterados na presença do fármaco em comparação com a formulação branca devido à presença de grupos ionizáveis no aciclovir. O teor de fármaco presente na amostra foi 93,33% após 90 dias de armazenamento a 50°C. Durante os 120 dias de análise as formulações mantiveram a sua estabilidade, particularmente a partir do tempo 15 dias, quanto aos parâmetros aspecto, pH e condutividade apresentaram poucas variações tanto a 4°C quanto a 50°C.

Palavras-chave: Mucoadesão. Aciclovir. Carbômero 980. Poloxamer 407. Estabilidade.

Introdução

A descoberta e o desenvolvimento de novos sistemas de liberação possibilitam que o efeito de um medicamento seja melhorado. Um dos principais sistemas de liberação prolongada de fármacos atualmente disponíveis são os sistemas bioadesivos (PEPPAS; LITTLE; HUANG, 2000). A membrana mucosa é o principal local de administração para os sistemas bioadesivos (CARVALHO; CHORILLI; GREMIÃO, 2014). Os polímeros poloxamer e os derivados de ácido acrílico com elevada massa molecular como o carbopol possuem propriedades de formação de

hidrogel, que são necessários para mucoadesão (REPKA; MCGINITY, 2001). A via de administração vaginal é constituída de mucosa e uma das infecções que podem ocorrer nesta via é pelo vírus da Herpes simples do tipo HSV-2 que pode provocar lesões genitais que causa muito incômodo as pacientes (BRASIL, 2015). Com isso, considerando as características da mucosa vaginal e as vantagens apresentadas pelos sistemas bioadesivos, o desenvolvimento de um hidrogel mucoadesivo vaginal aparenta ser uma opção relevante para o tratamento do HSV-2 através da veiculação do fármaco aciclovir nesse sistema de liberação prolongada (DAL PIZZOL, 2009).

Material e Métodos

Foram preparados hidrogéis, compostos por carbopol 980 (0,2%) e poloxamer 407 (15%) brancos ou contendo aciclovir (0,1%). Os hidrogéis foram avaliados quanto às suas características organolépticas, características microscópicas, pH, condutividade, densidade e teor de aciclovir. Nas formulações foram realizados testes de estabilidade preliminar (centrifugação e ciclo gela-desgela) e acelerada (armazenamento em estufa 50°C e geladeira 4°C por 120 dias). As amostras brancas e com fármaco foram analisadas nos tempos 15, 30, 60, 90 e 120 dias em relação ao aspecto, pH, condutividade, densidade e teor de fármaco.

Resultados e Discussão

Após a realização de testes com diferentes sistemas solventes, foi obtido um hidrogel (branco) de carbopol 980 0,2% e poloxamer 407 15% e outro hidrogel (fármaco) com os mesmos polímeros mais o aciclovir 0,1%, com veículo aquoso. As avaliações no microscópio óptico demonstraram que havia cristais de fármaco nas amostras, indicando que a formulação é uma suspensão. As amostras apresentaram aspecto homogêneo, cor translúcida acinzentada e com odor característico. Produtos para uso genital devem ter o pH ácido, variando entre 4,2 a 5,6 (FEBRASGO, 2009). Sendo assim, o pH da formulação com fármaco esteve dentro das especificações para uso vaginal. Pôde-se observar que nos hidrogéis contendo o fármaco houve um

aumento da condutividade em comparação com a formulação branca ($p<0,05$), possivelmente devido ao comportamento anfótero do aciclovir, que pode estar em uma condição mais ou menos ionizável sendo dependente do pH do meio em que está inserido (CAMILO, 2007). A densidade aumenta em relação ao branco ($p<0,01$), porém verificou-se que a incorporação do aciclovir, não afeta visualmente a viscosidade do hidrogel. Após o teste de centrifugação não foram constatadas instabilidades. Após o ciclo gela-desgela na formulação contendo o fármaco houve aumento da condutividade. Isso pode ser justificado devido às interações que podem ocorrer entre carbômero e aciclovir (ZEPON et al., 2013). Os valores de densidade se mantiveram próximos a 1,0 g/mL em todas as amostras. Durante os 120 dias de armazenamento, tanto em temperatura baixa (4°C) quanto em temperatura alta (50°C) as amostras analisadas dos hidrogéis contendo o fármaco, apesar de algumas pequenas variações, mantiveram-se dentro dos valores aceitáveis de pH para a via de administração vaginal oscilando entre 5,2 a 5,6, indicando que o hidrogel pode ser aplicado na via vaginal sem causar danos a saúde íntima da mulher. A partir do tempo 15 dias, em comparação com os tempos analisados a seguir: 30, 60 e 120 dias, tanto para as amostras armazenadas a 4°C quanto a 50°C, a condutividade e o pH permaneceram estatisticamente iguais. Isso sugere que o sistema se estabilizou entre 0 e 15 dias, e permaneceu com as mesmas características até 120 dias. A manutenção da condutividade ao longo do tempo sugere que, em termos físico-químicos, o gel permanece estável (HOSSEINZADEH et al., 2016). Não foram observadas alterações no que se refere ao aspecto, cor e odor, também não houve separação de fases nas formulações, permanecendo durante os 120 dias com o aspecto homogêneo, cor translúcida acinzentada e com odor característico. Após 90 dias de armazenamento na estufa foi verificado o teor de 93,33% de fármaco presente na amostra, dentro do que determinam as especificações da Farmacopeia Brasileira.

Considerações Finais

Foi possível desenvolver um hidrogel mucoadesivo contendo a combinação dos polímeros carbopol 940 e poloxamer P407, além do fármaco aciclovir. Após os testes

de estresse, por centrifugação e alternância de temperaturas, pôde-se observar que a concentração utilizada de carbopol não interferiu na propriedade termorreversível do poloxamer, que manteve a transição sol-gel. Durante os 120 dias (estabilidade acelerada) os hidrogéis mantiveram suas características, independentemente da temperatura de armazenamento, 4°C ou 50°C. Poucas alterações foram observadas na formulação de escolha, no que se refere a pH, condutividade e densidade, particularmente no sistema que continha o aciclovir. O doseamento de aciclovir nas amostras mantidas em estufa mostrou estar dentro das especificações em 90 dias. Ao final desse estudo conclui-se que os hidrogéis podem ser uma forma farmacêutica promissora para entrega de fármacos na mucosa vaginal, mesmo quando as amostras foram submetidas ao estresse de temperatura alta, 50°C.

Referências

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Infecções Sexualmente Transmissíveis**. Brasília, DF, 2015. 103 p.

CAMILO, K. F. B. **Complexo pectina/caseína: aspectos básicos e aplicados**. 2007. 147 f. Tese (doutorado em Farmácia)- Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

CARVALHO, F.C.; CHORILLI, M.; GREMIÃO, M.P.D. Plataformas Bio (Muco) Adesivas Poliméricas Baseadas em Nanotecnologia para Liberação Controlada de Fármacos- Propriedades, Metodologias e Aplicações. **Polímeros**. São Paulo, v. 24, n. 2, p. 203-213, 2014.

DAL PIZZOL, C. **Desenvolvimento de comprimidos mucoadesivos contendo extrato de Achyrocline satureioides (lam.) D. C. – marcela**. 2009. 123 f. Dissertação (mestrado em Farmácia)- Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2009.

FEBRASCO. **Guia prático de condutas sobre higiene genital feminin**a. São Paulo, 2009.

HOSSEINZADEH, S. et al. Nanofibrous hydrogel with stable electrical conductivity for biological applications. **Polymer**, v. 97, p. 205-216, 2016.

PEPPAS, N.A.; LITTLE, M.D.; HUANG, Y. Bioadhesive Controlled Release Systems. In: WISE, D. L. **Handbook of pharmaceutical controlled release technology**. New York: Marcel Dekker, 2000. cap. 12

REPKA, M.A.; MCGINITY, J.W. Bioadhesive properties of hydroxypropylcellulose topical films produced by hot-melt extrusion. **Journal of Controlled Release**, v.70, p.341–351, 2001.

ZEPON, K.M. et al. Influência do pH nas propriedades físico-químicas, térmicas e mecânicas de filmes de poli(vinil álcool)/poli(ácido acrílico)/aciclovir. **Química Nova**, v.36, n.2, 2013.