DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA TÓPICA PARA A INCORPORAÇÃO DE NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS CONTENDO TACROLIMUS

Rhuan de Oliveira Gaudêncio (PIBIC/ UEPG), Gabriela Ruva Fagundes (PG), Guilherme Camargo dos Anjos (Coorientador), Giovani Marino Favero (Orientador), e-mail: gmfavero@uepg.br

Departamento de Ciências Farmacêuticas/Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, Paraná

Palavras-Chave: *Nanocápsula, Farmacotécnica, Hidrogel, Caracterização, Citotoxicidade, Tecnologia Farmacêutica.*

Resumo

Tacrolimus (TAC), inibidor de calcineurina da bactéria *Streptomyces tsukubaensis*, é usado topicamente com poucos efeitos adversos. A meta é aprimorar sua absorção cutânea com nanocápsulas poliméricas para maior estabilidade e melhores propriedades ópticas.

Introdução

O Tacrolimus (TAC), um inibidor de calcineurina extraído da bactéria *Streptomyces tsukubaensis* e classificado como lactona macrolídea, é frequentemente usado como alternativa à ciclosporina. Sua principal ação ocorre nas células da pele e no sistema imunológico [1]. Sistema de liberação transdérmica podem aumentar a permeação cutânea, reduzindo a dose necessária. As nanopartículas, por sua alta biocompatibilidade e baixa toxicidade, surgem como solução tecnológica [2]. O uso de polímeros nanométricos melhora a permeação, estabilidade e tempo de ação [2]. Este trabalho visa desenvolver uma forma tópica de nanocápsulas poliméricas com TAC, aplicável em produção industrial para substituir a forma atual do fármaco.

Materiais e Métodos

O gel foi preparado com Poloxamer® 407 a 20%, em três formulações: 1% HPMC, 4% PVP, e 1% HPMC/4%PVP, todos eles foram feitos em agitação a frio e separados em triplicata. As nanocápsulas foram produzidas por deposição interfacial do polímero pré-formado, em triplicatas, com e sem (TAC). Utilizou-se uma fase aquosa (água destilada e Tween® 80) e uma fase orgânica (TAC, PCL, Span® 80, MCT e acetona), seguida de rotaevaporação. Testes de citotoxicidade (MTT) foram feitos com 8 soluções, na linhagem J774, em Progressão Geométrica r= 2 partindo de 0,39% a 100%[2]. Os testes de estabilidade foram realizados por 90 dias[3]. A densidade foi determinada por picnometria[4], viscosidade por viscosímetro de Ostwald[5], e a transição de gelificação com reômetro[6].

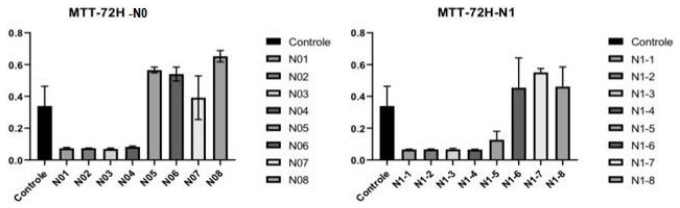
Resultados e Discussão

Na formulação dos géis, houve dificuldade de solubilização dos polímeros, com menor viscosidade em baixas temperaturas e maior em altas. A adição de HPMC e PVP formou película, sendo HPMC+PVP mais viscoso. O pH ficou estável e próximo de 7 durante todas as avaliações, com densidade similares entre si e viscosidade apenas superior para HPMC+PVP (Tabela 1). Na produção das nanocápsulas, a solução passou de transparente para branca, como se refere à literatura de Guilherme dos Anjos (2020). Testes de viabilidade celular mostraram baixa toxicidade das nanocápsulas, sendo N0 (sem medicamento) e N1 (com medicamento), sendo o eixo X a viabilidade celular e o eixo Y a concentração, seguindo a progressão geométrica citada anteriormente (Figura 2). Na análise reológica, os géis foram elásticos, com transição de gelificação em 26°C (HPMC, PVP) e 21°C (HPMC+PVP).

Tabela 1. Variação de pH, densidade e viscosidade durante 90 dias.

Formulação	Densidade (g/cm³)	Viscosidade (mPa.s)	Tempo (dias) e pH (média±desvio padrão)			
			0	30	60	90
Polaxamer 407	-		6,98±0,02	6,92±0,03	6,95±0,02	6,86±0,03
HPMC 1%	1,021±0,0009	707	6,92±0,01	6,88±0,01	6,83±0,02	6,74±0,05
PVP 4%	1,0502±0,001	658	7,02±0,04	6,92±0,01	6,82±0,01	6,72±0,02
HPMC 1%/PVP 4%	1,1019±0,0007	1052	6,96±0,01	6,84±0,02	6,89±0,04	6,82±0,03

Figura 2. Citotoxicidade da nanocápsula N0 e N1 por MTT.



Conclusão ou Conclusões

Os géis apresentaram caráter elástico, que diminui após a temperatura de transição, influenciando na espalhabilidade e fixação do medicamento. O pH foi neutro (~7) e estável por 90 dias. As nanocápsulas mostraram baixa toxicidade em doses usuais.

Agradecimentos

À UEPG, ao CLABMU, às técnicas de laboratório e aos meus orientadores.

[1]YU, K.; WANG, Y.; WAN, T.; ZHAI, Y.; CAO, S.; RUAN, W.; WU, C.; XU, Y. Tacrolimus nanoparticles based on chitosan combined with nicotinamide: Enhancing percutaneous delivery and treatment efficacy for atopic dermatitis and reducing dose. **International Journal of Nanomedicine**, [s. l.], 2018.

[2]KHAN, I.; SAEED, K.; KHAN, I. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. **Arabian Journal of Chemistry**, [s. l.], 2017.

ISSN 1676-0093