

G6 – Desenvolvimento de uma formulação tópica para o tratamento de infecções fúngicas recorrentes contendo nanopartículas poliméricas com miconazol.

Giovanna, Josilene, Larissa e Lucas

Itens	Nota obtida/(nota total)
Resumo	1,0/(1,5)
Introdução	1,5/(1,5)
Materiais e métodos	1,9/(1,5)
Resultados e discussão	2,0/(2,0)
Conclusão	1,0/(1,0)
Potencial da nanoestrutura	0,6/(1,0)
Referências	0,2/(0,5)
Adequação a formatação	0,5/(0,5)
Total	8,7

Resumo: parâmetros farmacotécnicos? É possível chamar assim as análises de DLS?

“Foram os aspectos mais avaliados” mas isso se refere às medidas que o DLS faz, logo, foram só eles os parâmetros avaliados, ou se no caso for incluir o aspecto visual, ainda assim não está claro.

Materiais e métodos: g.s.p. é colocado em formulações como um valor inexato, se trouxer o cálculo do quanto vai usar da matéria-prima, não precisam colocar g.s.p.

Padronizar se as massas pesadas serão em g ou mg ao invés de trazer as duas unidades para as mesmas matérias-primas.

Resultados e discussão: é estabilidade estérica e não histórica (erro do corretor?)

Talvez os ruídos obtidos na análise de potencial zeta seja por causa de problemas de solubilidade de algum ingrediente da formulação.

Referências: apenas duas? Não houve citação durante introdução, materiais e métodos e nem na discussão? Necessário ter um embasamento teórico mais consolidado.

Faltou o item “potencial da nanoestrutura”.

UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

PROJETO FARMACOTÉCNICA V

*Desenvolvimento de uma formulação tópica para o tratamento de infecções fúngicas
reincidentes contendo nanopartículas poliméricas com miconazol.*

Alunos: Giovanna Sampaio Duarte da Silva- 11953741

Josilene Alves Santo - 11838401

Larissa Perussi de Castro- 11787023

Lucas Alves Pereira - 11818451

Ribeirão Preto

2023

Sumário

1. Resumo.....	3
2. Introdução.....	3
3. Métodos Utilizados.....	4
4. Resultados & Discussão.....	6
5. Potencial Aplicação da Nanoestrutura.....	8
6. Conclusão.....	8
7. Referências.....	9

1. Resumo

Este projeto abordou um estudo em grupo a respeito da possibilidade do uso de nanotecnologia para o tratamento de infecções fúngicas contendo o fármaco miconazol. Foi desenvolvida uma formulação de nanopartículas polimérica, do tipo nanocápsula, por meio do método de nanoprecipitação, com o objetivo de melhorar a eficácia terapêutica. Por ser um fármaco frequentemente usado como formulação tópica, pode ocorrer baixa penetração na pele o que resulta em maiores dosagens para se alcançar a janela terapêutica, podendo resultar em mais efeitos adversos e possíveis irritações da pele.

Foram realizadas três formulações diferentes ajustando a quantidade de componentes para melhorar as características das nanopartículas. Parâmetros Farmacotécnicos, como análise do potencial zeta, DLS, tamanho da partícula e índice de polidispersão (PDI) foram os aspectos mais avaliados para a escolha da formulação com o melhor desempenho.

2. Introdução

As infecções fúngicas recorrentes são doenças de grande importância mundial devido a quantidade de pessoas afetadas e as graves implicações que podem gerar, infelizmente ainda são muito negligenciadas. Segundo o Fundo Global de Ações contra Infecções Fúngicas (GAFFI, da denominação em inglês Global Action Fund for Fungal Infections), mais de 300 milhões de pessoas de todas as idades sofrem de alguma infecção fúngica grave a cada ano no globo. No Brasil, em 2016, foi estimado que mais de 3,8 milhões de indivíduos sofram de alguma doença fúngica séria.

Mediante esse cenário, urge a necessidade de formulações de fármacos eficazes no tratamento dessas doenças, assim foi escolhido o princípio ativo miconazol, muito utilizado para tratamento de doenças fúngicas recorrentes, e foi realizada uma formulação de nanopartícula polimérica do tipo nanocápsula pelo método de nanoprecipitação para encapsular este princípio ativo, para ser utilizado pela via de administração tópica.

No mercado atualmente as formulações de liberação convencional, o miconazol penetra rapidamente na camada córnea da pele e menos de 1% do miconazol é absorvido na corrente sanguínea o que contribui muito para sua segurança, mas por ser um fármaco de uso

tópico pode ocorrer efeitos adversos como reações alérgica ao miconazol ou a algum outro componente da fórmula.

Tal formulação visa aumentar a atividade antifúngica tanto por superfície de contato quanto por ampliação da penetração do fármaco, que seria capaz de combater infecções já mais profundas. Bem como reduzir a quantidade a ser aplicada, assim como a dose/concentração de fármaco, devido ao aumento de eficácia e diminuir a quantidade de efeitos colaterais, associados em sua grande maioria à dose alta necessária em sistemas de liberação convencional e assim diminuindo efeitos adversos causados pelas formulações atualmente comercializadas.

3. Métodos Utilizados

As formulações das nanocápsulas poliméricas foram realizadas pelo método de nanoprecipitação seguindo o seguinte protocolo:

Fase orgânica: acetona, ácido oleico e PCL.

Fase aquosa: Tween 80 e água.

Béquer 1 (F.O.):

Adicionar um béquer: ácido oleico, PCL e acetona;

Manter sob agitação magnética ou banho de ultrassom até solubilizar o PCL (20 minutos em banho de ultrassom e 20 minutos sob agitação magnética);

Béquer 2 (F.A.):

Adicionar 20mL qsp de água em um béquer e Tween 80.

Deixar a solução sob agitação magnética até solubilizar por completo (deixamos o tempo que foi necessário para solubilizar o PCL, ou seja, 40 minutos).

Verter FO na FA:

Esperar 24 horas para evaporação total do solvente.

Tabela 1. Componentes da Formulação 1.

Quantidade	(%)
8mL de acetona	-
80mg de PCL (0,08g)	0,4%
20mL de água qsp	97,8%
200mg de Tween 80 (0,2g)	1%
160mg de ácido oleico (0,16g)	0,8%

Tabela 2. Componentes da Formulação 2.

Quantidade	(%)
8mL de acetona	-
30mg de PCL (0,08g)	0,15%
20mL de água qsp	98,05%
200mg de Tween 80 (0,2g)	1%
160mg de ácido oleico (0,16g)	0,8%

Tabela 3. Componentes da Formulação 3.

Quantidade	(%)
8mL de acetona	-
80mg de PCL (0,08g)	0,15%
20mL de água qsp	97,55%
200mg de Tween 80 (0,2g)	1,5%
160mg de ácido oleico (0,16g)	0,8%

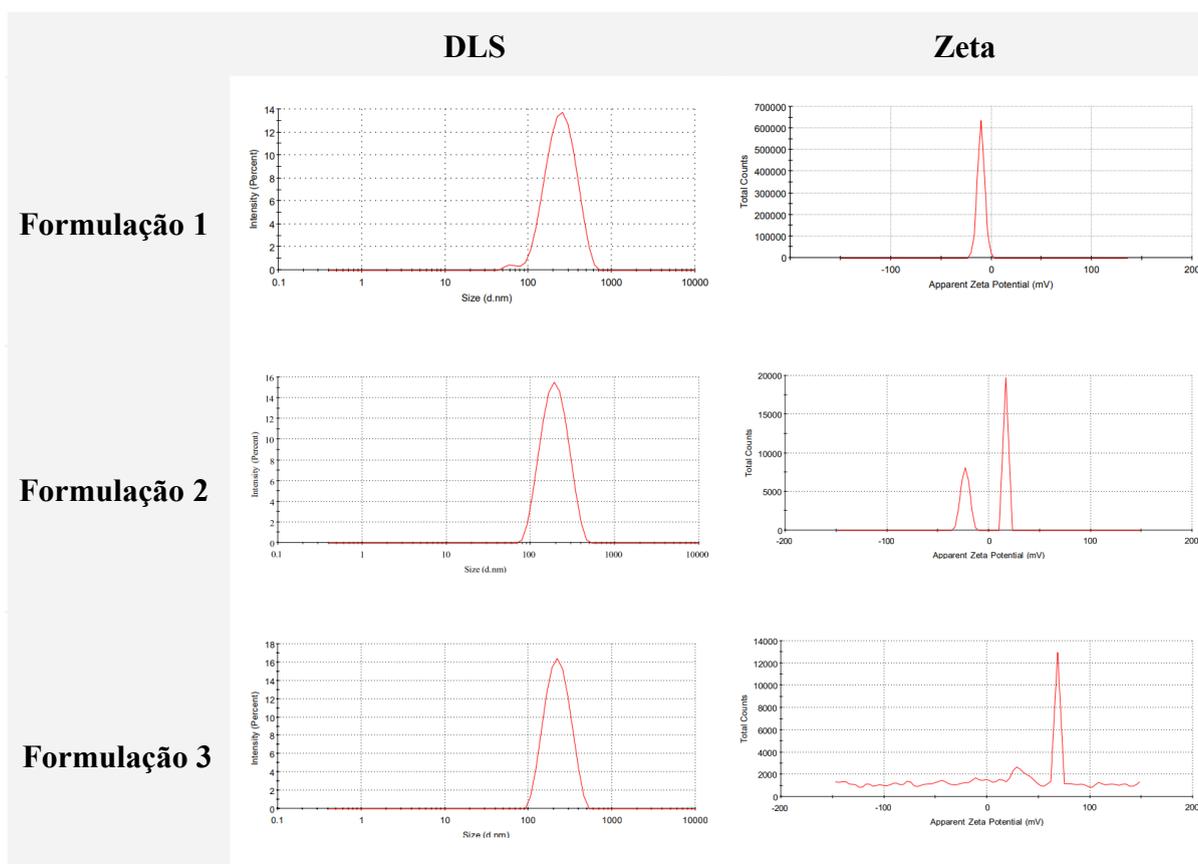
4. Resultados & Discussão

Tabela 4. Comparação dos parâmetros farmacotécnicos avaliados para as três formulações de nanopartículas poliméricas testadas.

	Formulação 1	Formulação 2	Formulação 3
Potencial Zeta (mV)	- 10,3	0,282	- 0,535
PdI	0,147	0,143	0,182
Tamanho (nm)	218,7	173,4	192,0

Na formulação 1 foi observado uma camada densa em cima da solução de nanopartículas e, com isso, foi necessário reduzir a quantidade de polímero na tentativa de removê-la, dando origem à formulação 2. Como o tamanho da partícula ainda estava maior que o esperado, foi adicionado tensoativo à formulação 2 na tentativa de reduzir o tamanho das partículas, dando origem à formulação 3.

Tabela 5. Gráficos obtidos pelo espalhamento de luz dinâmica (DLS) e pela análise do potencial zeta para as três formulações de nanopartículas poliméricas testadas.



Tomando-se como referência um tamanho de partícula desejado < 120 nm [1], $PdI < 0,3$ e potência zeta $> | 30 |$ mV (no caso de partículas com estabilidade elétrica e histórica,

como a NP polimérica, tal intervalo não se faz obrigatório) é possível avaliar os resultados. Pela análise da qualidade dos picos dos gráficos da tabela 2 em conjunto com os dados apresentados na tabela 1, foi possível avaliar e comparar as 3 formulações testadas.

A formulação 1 apresentou o melhor potencial zeta, tanto em valor absoluto quanto na qualidade gráfica dos resultados. O PDI também ficou dentro do esperado, embora seu tamanho de partícula tenha sido o maior registrado (218,7 nm), nenhuma formulação chegou de fato no intervalo desejado. O gráfico de DLS apresentou uma pequena oscilação, no entanto assim como os demais apresentou um ótimo pico.

A formulação 2 teve um valor de potencial zeta extremamente distante da referência de $| 30 |$ mV, embora a partícula tenha também estabilidade estérica, o gráfico também não se mostrou promissor, com mais de um pico significativo. O PDI se mostrou adequado, enquanto o tamanho da partícula foi intermediário ao das demais formulações, também não alcançando a redução de partícula desejada.

A formulação 3 teve, assim como a 2, um potencial zeta distante do esperado. O gráfico de zeta apresentou intensas oscilações, assim como um segundo pico expressivo indesejado. O PDI novamente foi adequado, sendo a formulação a com o menor tamanho de partícula (173,4 nm).

Dentre as três formulações testadas, pela qualidade dos gráficos tanto do DLS quanto do potencial zeta, assim como maior concordância dos parâmetros farmacotécnicos discutidos com seus valores de referência, a formulação 1 foi a que obteve melhor desempenho, sendo ela o ponto de partida para futuras pesquisas.

5. Potencial Aplicação da Nanoestrutura

A nanopartícula polimérica do tipo nanocápsula, desenvolvida pelo método de nanoprecipitação pode ser aplicada no encapsulamento do fármaco antifúngico miconazol administrado topicamente no combate de infecções fúngicas recorrentes, como é o caso da candidíase recorrente em mucosas da boca, pele e vagina.

Nas formulações de liberação convencional atuais, o miconazol está presente em cremes, loções, spray líquidos e, no caso de uso vaginal, até em supositórios. Todas essas alternativas compartilham os mesmos problemas, sendo eles uma baixa penetração da pele

que culmina na necessidade de maiores doses do fármaco para se alcançar a janela terapêutica, compensando a baixa permeabilidade. Com maiores doses, os riscos de irritação da região, inchaço, queimação e desidratação são maiores.

Com o nanoencapsulamento, o miconazol pode ser obtido em tamanhos de partícula menores, aumentando sua permeabilidade na pele. As altas doses não serão mais necessárias e o risco de efeitos adversos será reduzido. Ainda, uma maior penetração levará ao aumento da eficácia terapêutica.

6. Conclusão

Após realizar todas as formulações, construção dos gráficos e discussão em grupo, foi possível concluir que a formulação 1 foi a que obteve melhor desempenho quando analisamos os gráficos de DLS e potencial zeta obtidos. Esse estudo foi muito significativo visto que o desenvolvimento dessa nanoestrutura traria vários benefícios aos usuários do fármaco antifúngico miconazol e os dados obtidos podem ajudar em um possível desenvolvimento futuro.

7. Referências

Estudo sobre mecanismos de fisiologia e patogênese de infecções fúngicas. Disponível em: <<https://www.icc.fiocruz.br/labreg/estudo-sobre-mecanismos-de-fisiologia-e-patogenese-de-infecoes-fungicas/>>. Acesso em: 30 nov. 2023.

Rania S, Doaa A, Ahmed A et al. Polymeric versus lipid nanocapsules for miconazole nitrate enhanced topical delivery: in vitro and ex vivo evaluation. *J. Drug Deliv.* Vol. 29(1), 294-304 (2022).