

Influência da liofilização/reconstituição sobre lipossomas contendo AnfB.

Déborah de Alencar Simoni^{1*} (PG) e Francisco B.T. Pessine¹ (PQ)

1. Instituto de Química - UNICAMP

*dsimoni@iqm.unicamp.br

Palavras chave: lipossoma, anfotericina B, liofilização/reconstituição, caracterização.

Introdução

A encapsulação de Anfotericina B (AnfB) em lipossomas proporciona vantagens, como redução de efeitos adversos e aumento da eficácia terapêutica devido ao maior tempo de residência e dos níveis plasmáticos de AnfB¹.

AmBisome[®] é uma formulação lipossomal contendo o antifúngico AnfB, comercialmente disponível desde 1989. Trata-se de um pó liofilizado que deve ser devidamente reconstituído imediatamente antes de sua administração. Juntamente com este medicamento é fornecida uma membrana com diâmetro de poro 5 µm, que deve ser utilizada para filtrar a formulação reconstituída, antes desta ser injetada no paciente. O fornecimento desta membrana sugere formação de aglomerados de AnfB após reconstituição da formulação liofilizada, que poderiam ser prejudiciais aos pacientes. Em vista disso, surgem algumas questões: quais as possíveis alterações ocorridas nos lipossomas submetidos à liofilização e, posteriormente, à reconstituição? Após esses processos, as características fundamentais dos lipossomas existentes antes da amostra ser liofilizada são preservadas?

Essas questões foram investigadas nesse estudo, para uma formulação lipossomal constituída de AnfB, colesterol, sacarose, um fosfolípido associado a uma cadeia de polietilenoglicol (DSPE-PEG₂₀₀₀) e um fosfolípido saturado (HSPC). Esta formulação foi preparada pelo método de hidratação do filme lipídico seco e caracterizada, antes e após sua liofilização/reconstituição, determinando a porcentagem de encapsulação de AnfB e a distribuição de tamanhos.

Resultados e Discussão

A Figura 1 mostra o aspecto visual da formulação lipossomal logo após sua reconstituição. AnfB é praticamente insolúvel em água, sendo possível observar, nesta Figura, que quantidade significativa deste fármaco extravasou das vesículas lipossomais, aglomerou e decantou.



Figura 1. Formulação lipossomal após reconstituição em água.

33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Tabela 1. Resultados da caracterização da formulação lipossomal antes e após sua liofilização/reconstituição (L/R).

Amostra	Teor AnfB (%) [*]	Diâmetro		
		Médio (nm)	Distribuição (nm)	PD ^{**}
Antes L/R	(89 ± 5)	155	201 (98%) 4800 (2%)	0,28
Após L/R	(16 ± 1)	2100	850 (100%)	0,42

^{*} razão % da massa de AnfB presente, em relação à massa de AnfB usada na preparo da formulação lipossomal.

^{**} PD: índice de polidispersidade de tamanhos da amostra.

Estes dados mostram claramente que, na liofilização/reconstituição, os lipossomas contendo AnfB sofrem perda significativa do fármaco encapsulado. Isso sugere que durante a liofilização, mesmo usando sacarose como crioprotetor, parte das vesículas são rompidas e, ao serem reconstituídas, a AnfB permanece não encapsulada. Com alta tendência à auto-agregação e baixa solubilidade em água, a AnfB forma aglomerados que decantam mediante reconstituição, (Figura 1). Daí a necessidade de filtrar a amostra antes dela ser administrada aos pacientes.

Na Tabela 1 constata-se, ainda, que as vesículas reconstituídas são mais polidispersas e com tamanhos cerca de 10 vezes maiores em relação aos lipossomas não liofilizados.

Conclusões

Neste estudo foi possível constatar que a liofilização/reconstituição da formulação lipossomal causa alterações significativas em duas características essenciais dos lipossomas.

Assim, manter uma formulação lipossomal de AnfB liofilizada, para posterior reconstituição, pode comprometer características fundamentais e desejáveis dos lipossomas e, conseqüentemente, prejudicar seu desempenho nos tratamentos clínicos, especialmente contra infecções fúngicas sistêmicas, profundas e severas nas quais este é o fármaco de escolha.

Agradecimentos

Ao FAEPEX/UNICAMP pelo apoio financeiro.

1. Scott, C.H. et al, *Pharm. Res.* **2001**, 9, 1305.