

Propriedades físico-químicas de uma nanoemulsão lipídica contendo miltefosine para tratamento da leishmaniose

José J. G. Bittencourt¹ (PG), Maria A. Santos^{1*} (IC), Ana S. Marques¹ (IC), Bruno C. Guerrieri¹ (IC), Claudete J. Valduga¹ (PQ).

¹Universidade Bandeirante de São Paulo (UNIBAN) - cyydha@yahoo.com.br.

Palavras Chave: miltefosine, leishmaniose, nanoemulsão lipídica.

Introdução

O Miltefosine (Fig. 1) é um fármaco antileishmaniose ativo por via oral [1], que teve seu uso aprovado em março de 2002 para o tratamento oral da leishmaniose visceral na Índia e, posteriormente, para uso na forma cutânea da doença [2].

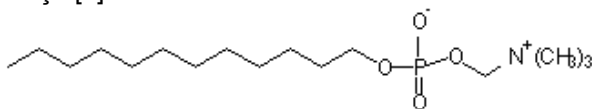


Figura 1. Estrutura do miltefosine.

Com o objetivo de desenvolver uma nanoemulsão lipídica contendo miltefosine, para tratamento da leishmaniose, foi estabelecida a melhor composição de excipientes e determinada a concentração ideal do fármaco a fim de se obter uma formulação com boas propriedades físico-químicas, para dar prosseguimento aos estudos farmacológicos.

Resultados e Discussão

As nanoemulsões foram preparadas em ultra-som (40W, 55±2°C, 10 min.) pela mistura de glicerina (1%), óleo de semente de algodão (1%), ácido oléico (1%), fosfatidilcolina (2%), Tween[®] 80 (1%), miltefosine (0,07- 4,0%) e água qsp 100%. A eficiência de incorporação do fármaco foi de 100%, independente da concentração, mas destacam-se as emulsões B-E, pelo aspecto translúcido (Fig.2).



Figura 2. Emulsões com diferentes concentrações de miltefosine, em mg/mL: 0 (Branco); 0,07 (A); 0,10 (B); 0,15 (C); 0,20 (D); 0,25 (E); 0,30 (F); 0,35 (G) e 0,40 mg/mL (H).

O aumento da concentração do fármaco diminui o tamanho da partícula até a concentração de 0,2mg/mL, depois volta a aumentar e estabiliza entre 0,35 e 0,4 mg/mL (Fig. 3). O maior tamanho de partícula é observado para a emulsão sem o fármaco.

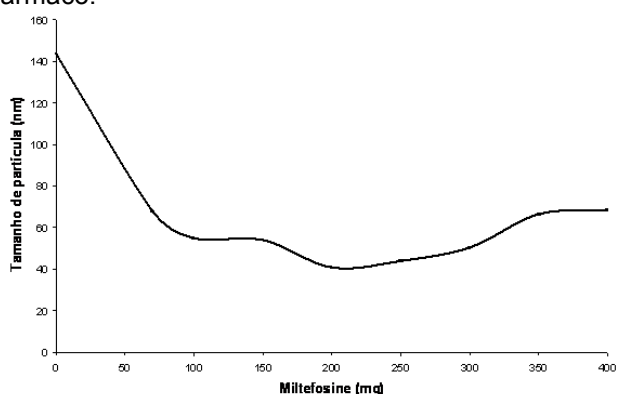


Figura 18. Variação do tamanho de partícula com o aumento da massa de miltefosine, em 10 mL de emulsão.

O miltefosine funciona como surfactante, devido as suas características estruturais. Isto deve favorecer a formação de partículas com menor polidispersidade até manter as características de emulsão, mas com o aumento da concentração, outros agregados supramoleculares podem ser formados, como emulsões duplas, ou ainda lipossomos. De fato, a partir de 0,20mg/mL a polidispersidade aumenta e se observa duas populações de partículas de diferentes tamanhos.

Conclusões

As formulações com melhores propriedades físico-químicas, como tamanho, polidispersidade, potencial zeta e estabilidade quanto à liberação do fármaco das partículas, degradação, hidrólise de triglicerídios e oxidação, foram as de concentração 0,1 e 0,15mg/mL de miltefosine.

Agradecimentos

INCT-FCx - Proc. N^o 573560/2008-0;
UNIBAN.FAPESP 2009/17077-0;

¹ Seifert, K, Matu, S. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2003**, 22, 380.

² Bhattacharya, SK, Sinha, PK. et. al. *J. Infect Dis*. **2007**, 196, 591.