

# ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DE FORMULAÇÕES CONTENDO NANOPARTÍCULAS DE FLUCONAZOL

Maíra N. Pereira<sup>1\*</sup>, Thaiene A. Reis<sup>2</sup>, Guilherme M. Gelfuso<sup>3</sup>.

1. Graduanda e aluna de iniciação científica da Universidade de Brasília - UnB; \*E-mail: mainunesp@gmail.com;

2. Doutoranda em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília – UnB;

3. Professor Doutor da Universidade de Brasília – UnB.

Palavras Chave: Fluconazol, Nanopartículas, Quitosana.

## Introdução

Candidíase vulvovaginal (CVV) é uma infecção fúngica da vulva e da vagina, causada pelas várias espécies de *Candida sp.* Entre 80% e 90% dos casos relatados de CVV são ocasionados pela espécie *Candida albicans*. Para o tratamento de CVV têm sido empregados agentes imidazólicos, sendo o fluconazol (FLU) o mais utilizado. Apesar da via de administração tópica ser mais vantajosa do que a oral, uma vez que se reduz custo e efeitos adversos e tóxicos do medicamento, a penetração do fármaco aplicado topicamente na mucosa ocorre em concentrações limítrofes à faixa terapêutica do FLU. Desta forma, a paciente teria o inconveniente de aplicar a formulação várias vezes ao dia. O presente estudo, portanto, propõe o desenvolvimento e caracterização de uma formulação líquida contendo nanopartículas mucoadesivas de FLU (FLU-NP), bem como a avaliação *in vitro* de sua atividade antifúngica frente a cepas de *Candida albicans*.

## Resultados e Discussão

As FLU-NP foram preparadas pela técnica de geleificação ionotrópica<sup>1</sup> utilizando soluções com quitosana, posteriormente precipitadas na forma de nanopartículas usando tripolifosfato. As FLU-NP foram caracterizadas quanto ao seu tamanho, índice de polidispersividade (PDI) e potencial zeta com o auxílio de um equipamento Zetasizer Nano. A eficiência de encapsulação (EE) do fármaco foi determinada após centrifugação da dispersão de FLU-NP, avaliando-se a quantidade de fármaco presente no sobrenadante em relação ao total de FLU adicionado durante o preparo. Por fim, a atividade antifúngica da formulação contendo as FLU-NP foi avaliada *in vitro* em comparação ao fármaco livre e às nanopartículas sem a presença do fármaco (NP-QS). Para isso, diluições seriadas de cada uma das formulações foram incubadas por 24 h com inóculos de *Candida albicans*. A concentração inibitória mínima (MIC) do FLU para cada formulação testada foi então calculada com base na viabilidade celular.

A presença do FLU não alterou significativamente as características das nanopartículas de quitosana, uma vez que as NP-QS tiveram tamanho médio de  $272 \pm 59$  nm e PDI = 0,34, enquanto as NP-FLU apresentaram tamanho de  $266 \pm 82$  nm e PDI = 0,31. Todas as

partículas apresentaram valores de potencial zeta positivos, o que é um indicativo da mucoadesividade do sistema. Após 24 h de incubação da cepa de *C. albicans* com as formulações, o MIC do FLU livre foi calculado como sendo 0,21 µg/mL, um valor consistente com a literatura, que indica MIC de 0,25-1,0 µg/mL para FLU<sup>2</sup>. Foi observado que as FLU-NP apresentaram MIC = 0,43 µg/mL, não muito distante à do fármaco livre. Este aumento do MIC deve-se ao fato de que somente 60,9% da concentração de FLU estavam inicialmente livre no sistema nanoencapsulado (EE =  $39,1 \pm 1,7\%$ ). Além disso, observou-se que as NP-QS sem o fármaco apresentaram MIC igual a 109,38 µg/mL de quitosana, evidenciando o poder sinérgico do polímero no combate ao fungo.

## Conclusões

As NP-FLU desenvolvidas com o polímero quitosana apresentaram-se com potencial para permanecer no ambiente vaginal por períodos mais longos e sustentar a liberação do agente antifúngico FLU<sup>2</sup>, aumentando eficácia da terapia tópica da candidíase. Os testes *in vitro* realizados nesse trabalho demonstraram a efetividade da formulação desenvolvida, além de verificarem que existe um efeito sinérgico da formulação com o fármaco na eliminação das cepas de *Candida albicans*.

## Agradecimentos



## Referências

- CALVO, P.; REMUÑÁN-LÓPEZ, C.; VILA-JATO, J. L.; ALONSO, M. J. Novel hydrophilic chitosan-polyethylene oxide nanoparticles as protein carriers. *J Appl Polym Sci.* v.63, p.125-132, 1997.
- REIS, T. A. Desenvolvimento de uma formulação tópica contendo fluconazol nanoencapsulado para o tratamento de candidíase vulvovaginal. 2014. Tese (Mestrado). Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. 2014.