

# Avaliação da Farmacocinética Oral em Roedores da Associação Antimalárica Quinina/Doxiciclina Incorporada em Nanopartículas Lipídicas Sólidas



GALVES, Fernanda R.<sup>1</sup>, BRUM JÚNIOR, Liberato <sup>2</sup>, GUTERRES, Sílvia S. <sup>1,2</sup>, DALLA COSTA, Teresa <sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup> Faculdade de Farmácia da UFRGS, <sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS  
 (nandagalves@hotmail.com)



## INTRODUÇÃO

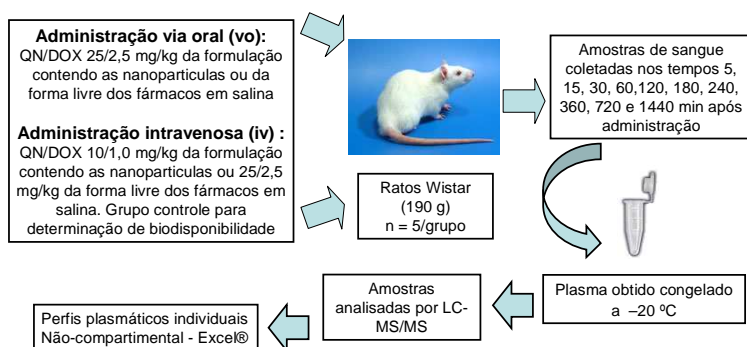
A malária, cujo agente etiológico é o protozoário do gênero *Plasmodium*, é uma das doenças mais importantes do mundo em desenvolvimento, matando cerca de 3 milhões de pessoas e infectando em torno de 500 milhões por ano (GARCIA, 2010). Devido à alta incidência de resistência aos fármacos antimaláricos, a associação de fármacos com mecanismos de ação diferentes tem sido utilizada. A associação entre quinina (QN), um antimalárico, e doxiciclina (DOX), um antibiótico, tem sido utilizada no Brasil (RASHEED & SAEED, 2008). O uso de sistemas nanoparticulados visando aumentar a eficácia e diminuir os efeitos adversos causados pela QN tem sido investigado em nosso grupo de pesquisa. Previamente, foram desenvolvidas nanocápsulas poliméricas de QN que aumentaram o efeito do fármaco em 35% devido ao incremento na sua penetração nos eritrócitos (HAAS *et al.*, 2009). Atualmente o grupo investiga o potencial terapêutico de nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) preparadas com a associação DOX/QN na proporção 1:10, que é a proporção utilizada clinicamente.

## OBJETIVO

Avaliar comparativamente a farmacocinética (PK) oral em roedores da associação entre QN/DOX na forma livre e encapsulada em NLS previamente desenvolvida e caracterizada.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Delineamento do experimento PK em ratos saudáveis



Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFRGS (2008131).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os parâmetros farmacocinéticos estimados pela abordagem não-compartmental para o fármaco livre e nanoencapsulado estão descritos na Tabela 1.

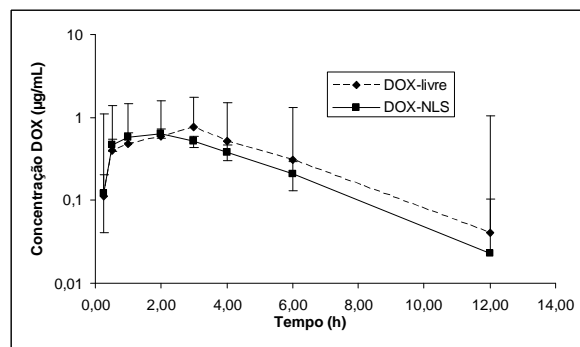
**Tabela 1.** Parâmetros farmacocinéticos após administração de dose oral de QN/DOX livre ou nanoencapsulada em ratos saudáveis.

Parâmetros*	QN livre (25 mg/kg)	QN NLS (25 mg/kg)	DOX livre (2,5 mg/kg)	DOX NLS (2,5 mg/kg)
ke (h <sup>-1</sup> )	0,13 ± 0,03	0,15 ± 0,04	0,34 ± 0,11	0,35 ± 0,09
t <sub>1/2</sub> (h)	5,32 ± 1,09	5,03 ± 1,46	2,21 ± 0,64	2,07 ± 0,58
AUC <sub>0-∞</sub> (µg.h/mL)	4,38 ± 1,18	1,83 ± 0,60	4,11 ± 1,72	3,26 ± 2,02
C <sub>máx</sub> (µg/mL)	1,07 ± 0,74	1,00 ± 0,65	0,76 ± 0,45	0,64 ± 0,55
t <sub>máx</sub> (h)	1,00	1,00	3,00	2,00
MRT (h)	4,97 ± 0,85	3,09 ± 0,71	5,30 ± 1,08	4,75 ± 0,81
CL (L/h/kg)	2,51 ± 0,76	3,17 ± 0,92	0,27 ± 0,11	0,30 ± 0,16
F <sub>abs</sub>	0,41	0,22	0,35	0,30

\*n = 5/grupo; ke, constante de velocidade de eliminação; t<sub>1/2</sub>, meia-vida; MRT, tempo de residência média; C<sub>máx</sub>, concentração máxima plasmática; t<sub>máx</sub>, tempo para concentração máxima; CL, clearance total; AUC<sub>0-∞</sub>, área sob a curva; F<sub>abs</sub>, biodisponibilidade absoluta. Teste "t" de Student (α = 0,05).

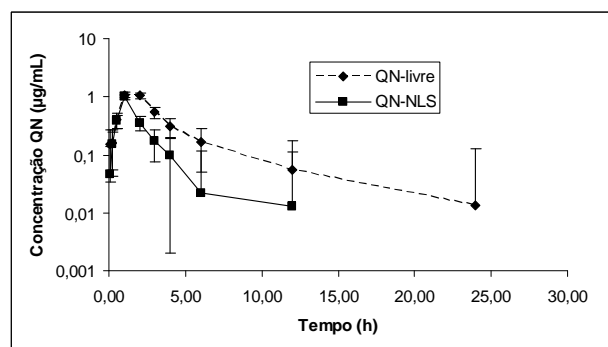
Os perfis de concentração plasmática por tempo da DOX e QN observados após administração dos fármacos livres ou nas NLS podem ser observados nas Figuras 1 e 2, respectivamente.

Pode-se observar pelos dados da Tabela 1 e pela Figura 1 que não houve diferença significativa nos parâmetros determinados para DOX livre e incorporada na NLS, mantendo uma F<sub>abs</sub> em torno de 30%, t<sub>1/2</sub> de 2 h e CL em torno de 0,30 L/h/kg.



**Figura 1.** Perfil plasmático de DOX livre ou DOX-NLS após administração de dose oral (2,5 mg/kg) do fármaco livre e nanoencapsulado em ratos saudáveis (n = 5/grupo) (média ± EP).

Na Figura 2 o perfil plasmático da QN livre e nanoencapsulada demonstra a diminuição na área sob a curva. A QN livre e incorporada em NLS apresentou diferença significativa na biodisponibilidade, ocorrendo uma diminuição de 41% para 22% devido a encapsulação, o t<sub>1/2</sub> manteve-se em 5 h e houve uma tendência de aumento no CL de 2,51 para 3,17 L/h/kg, que justifica a diminuição da biodisponibilidade.



**Figura 2.** Perfil plasmático de QN livre ou QN-NLS após administração de dose oral (25 mg/kg) do fármaco livre e nanoencapsulado em ratos saudáveis (n = 5/grupo) (média ± EP).

## CONCLUSÕES

A absorção da DOX a partir da NLS é mais rápida que a absorção do fármaco na forma livre, não sendo a extensão de absorção influenciado pelas nanopartículas. Para a QN, a extensão de absorção foi reduzida.

A partir da avaliação não-compartmental dos perfis plasmáticos de QN e DOX livre e incorporadas em NLS pode-se sugerir que a farmacocinética da DOX não é afetada pela nanoencapsulação enquanto a QN tem sua biodisponibilidade oral diminuída.

## REFERÊNCIAS

- GARCIA, L.S. Malaria. *Clin Lab Med*, v. 30, p. 93-129, 2010.
- RASHEED, A.; SAEED, S. *In vivo* efficacy and safety of quinine- doxycycline combination in acute *plasmodium falciparum* malaria. *J. Pak. Med. Assoc.*, v. 24, n. 5, p. 684-688, 2008.
- RAVICHANDRAN, R. Nanotechnology-based drug delivery systems. *Nanobiotechnol.*, v. 5, p. 17-33, 2009.
- HAAS, S.E.; BETTONI, C.C.; OLIVEIRA, L.K. et al. Nanoencapsulation increases quinine antimalarial efficacy against *Plasmodium berghei* in vivo. *Int. J. Antimicrob. Agents*, v. 34, p. 156-161, 2009.