



Fundação Universidade Federal do ABC/ Pró reitoria de pesquisa

Av. dos Estados, 5001, Santa Terezinha, Santo André/SP,
CEP 09210-580 Bloco L, 3ºAndar, Fone (11) 3356-7617

Desenvolvimento de formulação de filme fino usando Terbinafina e Itraconazol para o tratamento tópico de Onicomicoses.

Projeto de Iniciação Científica submetido para
avaliação no Edital: 04/2022

Palavras-chave do projeto: Filme fino, Onicomicoses, Terbinafina e Itraconazol.

Área do conhecimento do projeto: Química/Bioquímica

Sumário

1 Resumo.....	2
2 Introdução e Justificativa	2
3 Objetivos.....	4
4 Metodologia.....	5
5 Viabilidade (Opcional).....	6
6 Cronograma de atividades.....	7
7 Referências.....	8

1. Resumo

Tendo em vista o grande número de pessoas acometidas com onicomicose, popularmente conhecida como micose de unha, o presente projeto tem como objetivo pesquisar parâmetros de formulação para um filme fino multicamadas que venha substituir os tratamentos de escolha, no caso esmaltes e cremes antifúngicos. É sabido que a taxa de adesão ao tratamento tópico é muito baixa, devido ao longo período de tratamento e à frequência diária de aplicação das formulações medicamentosas, necessária em casos de infecção únguea. O uso de um filme de fácil aplicação e durabilidade prolongada (2-5 dias), favorece a continuidade do tratamento e aumentaria sensivelmente a taxa de cura da doença. A proposta inicial é utilizar polímeros biocompatíveis, de fontes naturais e biodegradáveis (sericina, ácido hialurônico e colágeno), de modo a minimizar o impacto ambiental da formulação cosmecêutica.

Outro desafio do projeto é desenvolver uma metodologia para a produção dos filmes finos, empregando a técnica de *blade coating*, criando assim filmes homogêneos e com validação em termos de reprodutibilidade; algo difícil de se obter usando as técnicas de *silk screen e spinning coating*.

2. Introdução e Justificativa

Onicopatía é o nome dado a doenças ou deformidades nas unhas. A onicomicose, definida como infecção fúngica da lâmina da unha (ungueal), representa até 40% dos casos de onicopatias e causam sérios impactos na qualidade de vida e saúde da população. Casos emergentes de

onicomicose têm se tornado mais preocupantes, por conta do crescente número de casos clínicos e pelas condições dos tratamentos (ARAÚJO et. al, 2003).

Em sua maioria, as onicomicoses são causadas por agentes dermatófitos, especialmente pelos fungos *trichophyton rubrum* e *trichophyton mentagrophytes* (ARAÚJO et. al, 2003). Por esse motivo, os profissionais da saúde enfrentam problemas quanto aos métodos sistêmicos (via oral) de tratamento da doença, já que os medicamentos usados em casos de infecções fúngicas apresentam sérios riscos à saúde do paciente, podendo causar efeitos adversos como náuseas, dores abdominais, vômitos, diarreias e até modificações das funções hepáticas (BERGOLD et. al, 2004).

Dentre os pacientes acometidos pela doença, estão listadas como grupo de risco pessoas acima dos 40 anos, que já tiveram problemas relacionados a infecções fúngicas, sistema imune debilitado, histórico familiar da doença, má circulação sanguínea periférica e pessoas que fazem uso constante de antibióticos (VARELLA, 2018). É importante frisar que a doença atinge cerca de 10% da população mundial, 20% da população acima de 40 anos de idade e cerca de 50% das pessoas idosas sofrem com a onicomicose devido a baixa imunidade e uso frequente de antibióticos (MENEZES, 2012).

Considerando os efeitos adversos causados pelo tratamento sistêmico da doença (via oral), autores como (LEELAVATHI, 2014). indicam o tratamento tópico, o qual se caracteriza pela aplicação de medicamentos diretamente na infecção fúngica na parte externa do membro afetado. E autores como (DA SILVA et. al, 2021) ressaltam que os tratamentos tópicos, embora sejam frequentemente abandonados pelos pacientes por conta das tecnologias atualmente usadas, ainda representam maior eficiência nas terapias e menor taxa de risco.

Com base nos dados apresentados e nos efeitos da onicomicose na saúde da população, especialmente em relação aos efeitos adversos dos tratamentos que usam a administração de medicamentos por via oral, o presente trabalho tem por finalidade estudar e desenvolver novas formulações de produtos farmacêuticos baseados na tecnologia de filmes finos, visando seu uso em tratamento tópico para pacientes acometidos pela onicomicose em estado avançado e inicial.

As vantagens do uso de filmes finos para o tratamento tópico da onicomicose estão, principalmente na estratégia de evitar os efeitos colaterais do tratamento sistêmico, na alta eficácia do tratamento tópico em relação ao tratamento sistêmico e na facilidade e conforto do uso de filmes finos para a terapia. Espera-se que as vantagens permitam o crescimento da taxa de cura clínica, assim como a diminuição no índice de pessoas que abandonam o tratamento da doença.

3. Objetivos

O objetivo geral desse projeto é estudar diferentes formulações e processos a fim de se obter um protótipo de matriz polimérica para aplicação cosmecêutica, visando o tratamento de onicomicose. Diferentemente de outras formulações no mercado, este projeto irá empregar a técnica de *blade coating* (deposição por lâmina) para preparar filmes finos poliméricos (multicamadas), de modo a otimizar a liberação dos medicamentos antimicóticos.

Para isso, os objetivos específicos incluem:

- preparar os filmes finos multicamadas, a base de sericina, ácido hialurônico e colágeno, utilizando a técnica de *blade coating*;
- testar e estabelecer uma superfície de deposição do filme, de modo que não ocorram retrações ou escorrimento do filme ao longo do processo;
- otimizar os processos de produção utilizando diferentes técnicas de secagem e reticulação como radiação UV, aquecimento e/ou empregando fluxo de nitrogênio;
- avaliar a estabilidade físico-química dos sistemas em função das diferentes condições de armazenamento (temperatura, tempo, fotoestabilidade);
- avaliar a estabilidade do filme-base na presença dos medicamentos antimicóticos e a estabilidade dos ativos após formulação;
- avaliar a liberação dos ativos, empregando técnicas quantificação e análise de liberação/permeação dos medicamentos através de membranas, usando Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) para determinar a concentração de fármaco e célula de Franz, respectivamente.
- desenvolver métodos analíticos adequados para determinar e comparar a eficiência da liberação/permeação dos medicamentos dos filmes que serão preparados.

4. METODOLOGIA:

4.1 Os filmes utilizados nesta proposta serão compostos de associações entre os componentes sericina (SER, Mw 30 kDa, 99 % de pureza), ácido hialurônico (AH, Mw 150 kDa, 99 % de pureza) e gelatina (GEL, Tipo A, pureza de 99 %).

Inicialmente, a SER (2 %) será dispersa em água ultrapura e mantida sob agitação (24h, 25 °C) até completa dissolução. Separadamente, uma solução de AH 1%, em água ultra-pura, será preparada e mantida em agitação por 3 h a 25 °C, até a obtenção de transparência. Simultaneamente, a solução de GEL (0,5 %) será preparada em água ultrapura aquecida a 60 °C até completa dissolução. Em seguida, as três soluções serão acondicionadas no tanque de estocagem onde serão, separadamente, dispostas pela técnica de *blade coating* na seguinte ordem: SER submetida a secagem por luz UV; AH e GEL, ambos submetidos a secagem por fluxo de nitrogênio. Para a avaliação dos filmes, serão preparadas matrizes com diferentes proporções poliméricas como (25:50:25; 50:25:25; 25:25:50 %, SER:AH:GEL, % m/m).

4.2 - Os filmes serão caracterizados quanto à:

- a) espessura: avaliada em cinco diferentes pontos da amostra, utilizando um paquímetro digital;
- b) tensão e deformação: amostras de 10 x 20 x 0,2 mm serão fixadas pelas extremidades e o comportamento de tensão-deformação será avaliado mediante tração do material (pelas extremidades em direções opostas) com a velocidade 5 mm/min até rompimento do material. Os resultados são expressos em tensão (mPa) versus deformação (%);
- c) permeabilidade ao vapor de água e intumescimento: amostras de 3 cm² serão fixadas em suportes de vidro contendo solução salina (5 mL) e mantidas em dessecador com sílica. Em diferentes intervalos de tempo, as amostras dos filmes serão pesadas e a permeabilidade à água avaliada utilizando-se um sensor de umidade relativa. Os resultados serão expressos em porcentagem de permeabilidade (em relação ao filme seco, recém preparado) e taxa de intumescimento por área da amostra;

4.3 - Teste de diferentes superfícies para a deposição dos filmes. Vidro, acrílico, acetato (folhas de transparência), papel plastificado, dentre outros.

4.4 - Uma vez estabelecida uma formulação adequada para o filme multicamadas e uma superfície adequada para deposição, à solução polimérica serão adicionados os medicamentos de escolha para o tratamento de onicomicose: tioconazol e itraconazol; nas concentrações de 1, 2 e 5% m/m.

Serão feitas formulações para cada um dos medicamentos, independente. Todas as condições testadas com o filme controle, serão avaliadas nos filmes contendo os medicamentos.

4.5 - Para a quantificação do teor de tioconazol e itraconazol em solução, será desenvolvido para cada ativo, um método analítico para HPLC.

4.6 - Os ensaios de permeação *in vitro* serão realizados em células de difusão vertical do tipo Franz (sistema automatizado Microette Plus, Hanson Research®) com área de permeação de 1,7 cm². O esquema apresentado na Figura 1 representa um experimento para análise de permeação em pele e com base nele, será desenvolvida e validada uma metodologia para unha. Os filmes multicamadas serão depositados em uma membrana polimérica e os ativos serão quantificados no compartimento receptor, em intervalos de tempo pré-estabelecidos. Cada amostra será analisada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), a fim de determinar a concentração de fármaco e assim avaliar a formulação do filme.

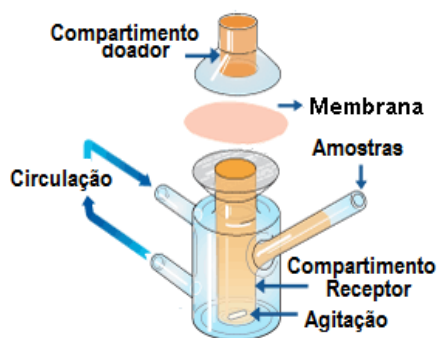


Figura 1. Representação esquemática das células de difusão vertical (célula de Franz), em um experimento validado para permeação em pele

5. Viabilidade

Todos os equipamentos que serão utilizados no desenvolvimento do presente projeto estão disponíveis e operando nos laboratórios da UFABC

- Cromatografo Líquido de Alta Eficiência (CLAE), Thermo Scientific ULTIMATE 3000, com detector DAD
- Microette Plus, Hanson Research

- Equipamento para produção de filmes por *autocoating*, AUTOCOAT EQUIPAMENTOS E PROCESSOS DE DEPOSIÇÃO LTDA

6. Cronograma de atividades

1. Etapa 1

a. Etapa 1.a.

Formulação dos filmes finos, testando diferentes concentrações dos polímeros

b. Etapa 1.b.

Teste de diferentes superfícies de deposição dos filmes finos multicamadas, preparados através de *blade coating*. Nesta etapa será feita apenas uma análise visual de estabilidade, observando a retração/escorrimento do filme. Em caso de não conformidade, volta-se para a etapa 1a

c. Etapa 1.c.

Estando em conformidade visual, os filmes finos multicamadas serão avaliados em relação à espessura, tensão e deformação e permeabilidade ao vapor d'água. Em caso de não conformidade, volta-se à etapa 1a.

2. Etapa 2

a. Etapa 2.a.

Uma vez estabelecida uma formulação para o filme base, serão adicionados os medicamentos à composição polimérica de uma das camadas do filme. Serão utilizados o tioconazol e o itraconazol,

b. Etapa 2.b.

Estando em conformidade visual, os filmes finos multicamadas contendo os medicamentos, serão avaliados em relação à espessura, tensão e deformação e permeabilidade ao vapor d'água. Em caso de não conformidade, volta-se a etapa 2a.

3. Etapa 3

Desenvolvimento de metodologia analítica para CLAE, para fins de quantificar os medicamentos em solução aquosa.

4. Etapa 4

a. Etapa 4.a.

Ensaio de liberação e permeação dos medicamentos através de membrana de nitrocelulose, empregando células de Franz hifenadas à um equipamento de CLAE

b. Etapa 4.b

Avaliação dos dados colhidos na Etapa 4a. e em caso de propriedades farmacocinéticas inadequadas, volta-se à etapa 2a.7

5 . Etapa 5

a. Etapa 5.a

Redação do relatório

b. Etapa 5.b

Redação do manuscrito

Tabela 1. Cronograma de atividades previstas

etapa	mes											
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
1a	x	x	x	x								
1b	x	x	x	x								

1c					x	x						
2a						x	x					
2b							x	x				
3	x	x	x									
4a								x	x	x		
4b									x	x	x	
5a					x	x						
5b											x	x

7. Referências

LEELAVATHI, M.; et al. Onicomicose pregada. Malásia: Revista Reveja, 2014.

LEUG, A. KC.; et al. Onicomicose: uma revisão atualizada. Canadá: revisa Bentham Science, 2019.

ARAÚJO, Adauto José Gonçalves de et al. Onicomicoses por fungos emergentes: análise clínica, diagnóstico laboratorial e revisão. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 78, p. 445-455, 2003.

ARAÚJO, Adauto José Gonçalves de et al. Ocorrência de onicomicose em pacientes atendidos em consultórios dermatológicos da cidade do Rio de Janeiro, Brasil. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 78, p. 299-308, 2003.

BERGOLD, Ana Maria; GEORGIADIS, Sofia. Novidades em fármacos antifúngicos: uma revisão. **Visão acadêmica**, v. 5, n. 2, 2004.

DA SILVA, Esdras Lima; CORDEIRO, Cleyton Pinheiro; TREVISAN, Marcio. A onicomicose e a importância da atenção farmacêutica no tratamento da patologia Onychomycosis and the importance of pharmaceutical care in the treatment of pathology. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 10, p. 96362-96373, 2021.

<https://drauziovarella.uol.com.br/doencas-e-sintomas/onicomicose-micose-de-unha/amp/> -

Infecção sintomas, riscos e tratamentos (Drauzio varella), acessado em junho de 2022.

<https://www.microbiologia.ufri.br/portal/index.php/en/destaques/novidades-sobre-a-micro/297-saiba-mais-sobre-as-micoses-de-unha> - Causas, público, sintomas e informações gerais, acessado em junho de 2022.