



Aspectos fundamentais no desenvolvimento de sistemas microemulsionados contendo anfotericina B para uso oftálmico

Walteçá Louis Lima Silveira¹; Bolivar Ponciano Goulart de Lima Damasceno²; Katty Gyselle Holanda Silva⁵; Anselmo Gomes Oliveira³; Eryvaldo Sócrates Tabosa Egito^{4,*}

¹Centro de Ciências da Saúde (CCS) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCSa)
Laboratório de Sistemas Dispersos (LaSiD) – Natal-RN-Brasil.

²Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS) – Departamento de Farmácia – Campina Grande-PB-Brasil.

³Grupo de Sistemas Biomiméticos – Fármacos - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade Estadual Paulista (UNESP) – Araraquara-SP-Brasil.

⁴Centro de Ciências da Saúde (CCS), Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCSa), Laboratório de Sistemas Dispersos, (LASID),
Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal-RN-Brasil.

⁵ Faculdade de Farmácia, Departamento de Medicamentos, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

RESUMO

A exemplo do que ocorre com outros fármacos, a biodisponibilidade da anfotericina B (AmB) através da via ocular representa um grande desafio para a pesquisa científica. Na verdade, a baixa biodisponibilidade apresentada por tal molécula é devido, principalmente, a presença das barreiras oculares que impedem a absorção deste fármaco para os tecidos internos. A toxicidade associada a este fármaco, assim como a sua baixa capacidade em permear a córnea íntegra também consiste em um problema associado ao seu uso clínico. Novos veículos seguros e eficazes para a liberação ocular da AmB são, portanto, necessários. As microemulsões (MEs) aparecem como um interessante sistema devido à sua transparência, estabilidade termodinâmica e favorável viscosidade. O conhecimento do processo de formação das MEs contendo AmB, assim como a compreensão de toda a sua caracterização físico-química correspondem a aspectos importantes para se determinar as condições favoráveis para que estes sistemas venham a ser empregados como colírios. Esta revisão tem como objetivo, portanto, abordar este tema enfatizando os principais aspectos relacionados com a utilização de MEs como sistemas de liberação para a AmB através da via tópica oftálmica.

Palavras-chaves: Anfotericina B. Microemulsões. Olho. Soluções Oftálmicas.

INTRODUÇÃO

As doenças oculares são principalmente tratadas topicamente através da aplicação de fármacos administrados por meio de colírios. Estas formas farmacêuticas convencionais correspondem a 90% das formulações oftalmológicas disponíveis, entretanto, a rápida perda pré corneana associada à drenagem nasolacrimal e a presença das lágrimas tornam este fato um dos maiores problemas associados à absorção de fármacos nos olhos (Carlfors et al., 1998). A nanotecnologia vem surgindo como promissora alternativa para o desenvolvimento de uma grande gama de sistemas de liberação de fármacos para tratamento de patologias por via ocular (Gaudana et al., 2009). Estes sistemas, denominados coloidais na sua maioria, podem substancialmente auxiliar na terapêutica atual em que emprega a via periocular como via de administração (Gaudana et al., 2009).

O tratamento de patologias, como as ceratites causadas por agentes infecciosos fúngicos, não foge ao contexto apresentado. Estas, que correspondem a infecções graves supurativas, levam às ulcerações nos tecidos envolvidos e possuem um prognóstico geralmente severo, sendo o seu tratamento dependente de um diagnóstico rápido e eficiente. Entretanto, além dos desafios gerados pela natureza anatômica do olho, o tratamento dessas patologias ainda gera incertezas quanto aos protocolos clínicos que devem ser estabelecidos (Chaumeil et al., 2007).

A anfotericina B (AmB) é um agente antifúngico poliênico, de amplo espectro de ação, que é bastante utilizado no tratamento de infecções fúngicas sistêmicas e oculares (Esposito et al., 2003; Wood et al., 1985). Este fármaco consiste em um pó amarelo-alaranjado que apresenta duas importantes propriedades físico-químicas: um comportamento anfífilo devido aos grupos polares e apolares do anel lactônico e um comportamento anfotérico

Autor correspondente: Eryvaldo Sócrates Tabosa do Egito - Centro de Ciências da Saúde (CCS) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCSa) - Laboratório de Sistemas Dispersos (LASID), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) - Av. Gal. Gustavo Cordeiro de Farias, S/N - Petrópolis - CEP.59010-180 - Natal-RN-Brasil
e-mail: socrates@ufnet.br

devido à presença de grupos aminas e carboxílicos ionizáveis. Devido a estas características, a AmB é uma molécula pouco solúvel em solventes aquosos e em muitos solventes orgânicos, sendo sua solubilidade em água, no pH fisiológico (pH 6-7), menor do que 1 mg/mL (Torrado et al., 2008).

A formulação atual de AmB (Fungizone®) contém desoxicolato de sódio (agente tensoativo necessário para promover a micelização da AmB) que provoca durante a instilação, fortes dores (irritabilidade) que levam a uma não adesão ao tratamento por parte do paciente e, conseqüentemente, ao agravamento dos sintomas (Morand et al., 2007). Esta toxicidade, associada à administração tópica ocular, pode desenvolver-se por meio de blefarites, ceratites e irites que, segundo a literatura, está relacionada a este tensoativo e pode ser bastante reduzida quando formulações lipídicas são usadas como veículos para a incorporação deste fármaco sem o uso desta substância (Kaji et al., 2009).

O objetivo deste artigo de revisão é, portanto, abordar os principais aspectos do desenvolvimento e da preparação de microemulsões (MEs) como sistemas de liberação para a AmB através da via de administração tópica ocular.

Desenvolvimento e preparação de microemulsões para uso ocular

Embora descoberta desde 1928, o potencial das MEs como sistemas de liberação de fármacos para via oftálmica tem sido explorado somente nos últimos vinte anos (Vandamme, 2002). Por outro lado, como mencionado anteriormente, o olho não é um órgão de fácil acessibilidade principalmente devido à presença da constante drenagem nasolacrimal e da barreira córnea. Neste contexto, as MEs apresentam-se como uma interessante alternativa terapêutica para a via oftálmica. De fato, MEs possuem grande capacidade de ação retardada baseada na adsorção das nano-gotículas que, por conseguinte, não serão eliminadas pela drenagem nasolacrimal. Na córnea tais sistemas irão atuar como reservatório de moléculas incrementando suas biodisponibilidades (Vandamme, 2002).

As MEs também correspondem a uma alternativa promissora para a diminuição dos efeitos adversos causados pela AmB (Brime et al., 2002; Moreno et al., 2001). Estes sistemas são compostos de dois líquidos imiscíveis, transparentes (isotropicamente translúcidos) e estáveis termodinamicamente por serem estabilizados por um filme interfacial de tensoativos localizados na interface óleo/água (Pestana et al., 2008). MEs possuem ainda vantagens adicionais como: facilidade na produção e esterilização, maior capacidade de incorporar tanto fármacos hidrofílicos como lipofílicos, pequeno tamanho de gotículas da fase interna, viscosidade adequada para a liberação de fármacos nos olhos, grande área superficial, ultra-baixa tensão interfacial, alta estabilidade e baixo preço (Gupta, 2008; Fialho & Silva-Cunha, 2004; Vandamme, 2002).

Para desenvolver e preparar esses sistemas, diversos fatores devem ser considerados de acordo com o tipo de ME pretendido, o que por sua vez é determinado durante o desenvolvimento de diagramas de fase pseudo-ternários (DFPT). Os fatores que levam a estabilidade

termodinâmica, os que influenciam a liberação dos fármacos da formulação, os requisitos acerca dos componentes adequados e os potenciais usos e limitações de um sistema microemulsionado pela via ocular devem ser, portanto, levados em consideração (Tenjarla, 1999).

No tocante aos ingredientes necessários, Vandamme (2002) descreveu o uso de várias substâncias consideradas biocompatíveis para serem utilizadas por esta via de administração, enfatizando suas principais características e finalidades, quanto a sua aplicação e sua utilização, especificamente às fases oleosas e aquosas (Vandamme, 2002). Neste artigo, há ainda a descrição sobre os principais agentes tensoativos que podem fazer parte das formulações, assim como suas restrições. Na verdade, em uma ME, os tensoativos servirão não somente para estabilizar termodinamicamente o sistema, mas também para favorecer a incorporação dos fármacos propostos. Do ponto de vista fisiológico, os tensoativos podem contribuir na absorção dos fármacos nos olhos através da córnea garantindo, com isso, uma maior homogeneização do sistema com as camadas celulares e um melhor contato com o epitélio, gerando uma maior absorção dos mesmos para os tecidos posteriores. Por outro lado, deve existir um equilíbrio para que altas concentrações de tensoativos não sejam utilizadas, evitando assim, a ocorrência de toxicidade local (Hasse & Keipert, 1997; Vandamme, 2002).

Do ponto de vista tecnológico, as MEs podem ser formuladas sob três tipos: óleo em água (O/A), água em óleo (A/O) ou sistemas bicontínuos (Damasceno et al., 2011). Para formar estes sistemas, especificamente, dois aspectos devem ser levados em consideração no momento da escolha dos componentes: o óleo e a sua quantidade na formulação e o equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL) dos tensoativos envolvidos (Cunha Júnior et al., 2003).

Para o desenvolvimento de um sistema microemulsionado simples, a confecção e o estudo de DFPT são extremamente necessários. Geralmente um DFPT é construído para determinar a composição das fases oleosa, aquosa e de tensoativos que farão parte da ME. Água, óleo e uma proporção de dois tensoativos são representados em cada vértice do diagrama, sendo os mesmos correspondentes a 100% dos componentes particulares. As proporções de cada componente são, portanto, descritos através destes diagramas e as mesmas devem ser combinadas para formar sistemas claros e transparentes, consistindo em uma importante característica para o emprego dessas formulações através do uso ocular (Tenjarla, 1999).

O processo de formação da ME requer, primeiramente, a determinação da região de ME no DFPT, pela qual pode ser observada através da visualização de várias misturas de tensoativos e das fases oleosa e aquosa utilizadas. Duas técnicas estão descritas na literatura: autoemulsificação e formação por fornecimento de energia (Vandamme, 2002).

O primeiro processo enfatiza a capacidade da ME em formar-se espontaneamente. Elas podem ser preparadas em um único passo por uma simples mistura dos componentes em suas proporções ideais. A ordem de adição dos componentes não é considerada como um fator crucial no processo de formação, mas pode influenciar no tempo necessário para a obtenção do equilíbrio (Vandamme, 2002).

No processo com fornecimento de energia, a ME não é formada espontaneamente. Neste processo, uma diminuição na quantidade dos tensoativos, às vezes necessária, resulta na necessidade de utilizar homogeneizadores de alta pressão na ordem de se obter as gotículas em um tamanho desejável, que constituem a fase interna, e de promover uma maior velocidade ao processo de formação (Vandamme, 2002).

No desenvolvimento de novos sistemas para uso ocular, o formulador deve considerar várias perspectivas. Além das barreiras fisiológicas impostas pelo olho e das deficiências das formas farmacêuticas convencionais em promover uma adequada absorção, vários fármacos também não possuem características favoráveis ao uso através desta via e devido a sua importância clínica no tratamento de diversas patologias, eles continuam sendo administrados por meio de condições adversas ao paciente. Sendo assim, após a escolha dos prováveis sistemas microemulsionados a partir do DFPT, há a necessidade de se caracterizar estes sistemas com e sem o fármaco a fim de se obter a formulação em que abranja todos os requisitos da via de administração ocular e que favoreçam os aspectos clínicos e tecnológicos necessários (Silveira, 2009). Um último aspecto a ser considerado no desenvolvimento de MEs para a via ocular consiste na sua segurança no tocante a irritabilidade ocular e eventual retenção pré-corneal. Alany et al. (2006) estudaram este aspecto e a hipótese que a transição de fase de uma ME, induzido pela presença de lágrimas, se transformando em cristais líquidos, poderia prolongar a retenção pré-corneal das moléculas. Eles chegaram à conclusão de que este fenômeno efetivamente pode ocorrer, mas que as MEs possuem, mesmo assim, um grande efeito protetor se comparadas com as soluções aquosas, podendo, portanto, serem usadas como carreadoras de princípios ativos hidrofílicos com alto poder irritante (Alany et al., 2006).

Incorporação da AmB

Muitos são os problemas relacionados à administração da AmB para se obter efeito local nos olhos. A administração intravenosa está frequentemente relacionada ao controle das infecções fúngicas no segmento posterior (endoftalmite), porém a grave toxicidade renal relacionada ao efeito sistêmico e a pequena penetração intraocular limita o seu uso em concentrações maiores (Thomas, 2003). A administração conjuntival da AmB causa severa necrose no local de aplicação, com isso seu uso não é indicado (Kaji et al., 2009). Por outro lado, a administração intravitreal da AmB está relacionada com eventual toxicidade da retina e seu possível deslocamento quando sua aplicação não for realizada exatamente no centro do humor vítreo (Thomas, 2003). Entretanto, a administração intracamerar da AmB tem se mostrado eficaz no tratamento de lesões posteriores com o aparecimento de mínimas reações de toxicidade, porém a eficácia deste modo de administração é dificultada devido à ausência de maiores estudos clínicos. Todas estas formas, comumente realizadas na clínica, trazem inconvenientes aos pacientes que delas necessitam e nem sempre os resultados se mostram satisfatórios (Kaushik et al., 2001; Kuriakose et al., 2002; Yilmaz et al., 2007; Yoon et al., 2007).

O uso de carreadores lipídicos para incorporar a AmB vem sendo descrito nos últimos anos por diversos grupos, porém nenhum deles atribuiu o emprego de ME à via ocular (Brime et al., 2002; Esposito et al., 2003; Moreno et al., 2001). As características físico-químicas das MEs, com o objetivo de carrear a AmB, podem ser adaptadas ao ponto de favorecer o seu emprego através desta via e consistir, futuramente, em um novo sistema apto a ser administrado através da aplicação de colírios (Silveira, 2009; Damasceno, 2012).

Apesar das características intrínsecas da AmB, a incorporação deste fármaco pode ser dificultada. Apesar de sua baixa solubilidade em água e em óleo (natureza anfotérica), em condições fisiológicas de pH, o uso de soluções alcalinas tem demonstrado favorecer a solubilização deste fármaco e podem ser facilmente utilizadas (Brime et al., 2002; Moreno et al., 2001; Pestana et al., 2008; Damasceno, 2012).

O teor da AmB em sistemas microemulsionados pode ser determinado por meio do uso de metodologias analíticas tais como a cromatografia líquida de alta eficiência por fase reversa e por espectrofotometria. Os resultados determinados por meio destas técnicas mostram que a AmB pode ser facilmente detectada quando incorporada às MEs, localizando-se na interface óleo-água ou até mesmo dentro da gotícula de óleo que forma a fase interna, apresentando, portanto uma taxa de encapsulação (incorporação) em torno de 100 % (Moreno et al., 1998; Damasceno, 2012).

Determinação das características físico-químicas

Aspectos macroscópicos ideais

A caracterização macroscópica permite enfatizar se estes sistemas possuem os requisitos de uma ME verdadeira e se a presença da AmB é ou não capaz de alterar as características intrínsecas necessárias a um sistema oftálmico apresentadas pelo sistema sem o fármaco. A limpidez, homogeneidade, ausência de material particulado, cremagem ou separação de fases, além da transparência e da estabilidade termodinâmica correspondem a fatores imprescindíveis das MEs que devem permanecer inalteradas mesmo após a adição do fármaco (Silveira, 2009).

A classificação proposta por Winsor em 1948, para sistemas dispersos, determina que sistemas de única fase, do tipo Winsor IV, são preferíveis como sistemas de liberação de fármacos. A transparência, limpidez e a homogeneidade das fases são características presentes em MEs e de extrema importância para a administração através da via ocular (Winsor, 1948).

Varição de pH

A AmB possui máxima atividade terapêutica na faixa de pH entre 6,0 e 7,5 (Kaur & Kakkar, 2010). Adicionalmente, esta faixa é bastante importante para promover o conforto necessário ao paciente quando a formulação for administrada nos olhos. Se o pH da formulação estiver fora desta faixa, uma eventual irritação ocular pode surgir, com possíveis danos aos tecidos, induzindo um maior lacrimejamento e, por conseguinte,

uma maior eliminação da AmB comprometendo sua biodisponibilidade e sua eficácia nos tecidos comprometidos (Ali & Lehmussaari, 2006). O uso de tampões como fase aquosa consiste em um fato bastante importante a fim de assegurar que não haverá variações na faixa de pH necessária, mantendo-se, assim, o conforto ao paciente no momento da administração e a atividade máxima da AmB nas MEs propostas (Vandamme, 2002).

Índice de refração e percentual de transmitância

A transparência é um fator bastante importante a ser observado, pois se deve evitar ao paciente a ocorrência de visão borrada e desconforto após a administração do sistema microemulsionado nos olhos. Este fato pode ser facilmente observado nas MEs, devido à proximidade dos seus valores ao índice de refração apresentado pelas lágrimas e pela córnea, consistindo assim em uma de suas principais vantagens para a sua utilização através da via ocular (Hasse & Keipert, 1997; Fialho & Silva-Cunha, 2004). O percentual de transmitância acima de 99 % corrobora com este parâmetro e juntos provam que o sistema obtido possui realmente transparência (Ghosh et al., 2006).

Recentemente foi demonstrado que a presença da AmB incorporada em uma ME é capaz de diminuir parcialmente esta transparência. Porém, tal alteração não influencia na estabilidade do sistema inicial e a característica homogênea e transparente descrita na classificação de Winsor IV é, portanto, mantida (Silveira, 2009; Damasceno, 2012).

Condutividade

MEs do tipo O/A tem sido propostas como veículos aquosos para a liberação de inúmeras moléculas de fármacos. A condutividade consiste em um parâmetro importante na caracterização das MEs, pois a mesma é capaz de determinar o tipo de ME formada a partir da combinação entre seus componentes. Este teste afirma se uma ME possui fase externa aquosa ou oleosa com base na capacidade do mesmo em conduzir corrente elétrica (Karasulu, 2008; Lawrence & Rees, 2000).

O uso de ME de fase externa aquosa é mais apropriado para a sua administração através da via ocular, pois durante sua aplicação, este sistema é capaz de se homogeneizar e de se distribuir com as lágrimas, mantendo a uniformidade das gotículas com a mesma e assegurando uma melhor liberação da AmB na córnea (Lawrence & Rees, 2000).

Tamanho de gotícula e índice de polidispersidade

A determinação do tamanho das gotículas e de sua distribuição corresponde a um dos parâmetros mais importantes para se avaliar a estabilidade dos sistemas microemulsionados e a influência da incorporação de fármacos pouco solúveis que poderiam causar uma instabilidade sobre o sistema (Charman et al., 1992). O pequeno tamanho, na ordem de 50 nanômetros, caracteriza a ME e o mesmo é devido à interação entre as moléculas do co-tensoativo com o filme de tensoativo sobre a fase interna, o que diminui o raio de curvatura das microgotículas,

proporcionando a formação dos sistemas transparentes (Tenjarla, 1999; Damasceno, 2012).

Alguns estudos descritos na literatura mostram que a incorporação da AmB aumenta o tamanho da gotícula originada inicialmente com a ME sem o fármaco. Isto se deve, provavelmente, as propriedades físico-químicas intrínsecas da molécula (anfotericidade e anfifilicidade) que levam o fármaco a se localizar dentro da gotícula ou até mesmo em sua região interfacial. Entretanto, este fato não é capaz de alterar a estabilidade do sistema e as propriedades isotrópicas são, portanto, mantidas (Pestana et al., 2008; Silveira, 2009; Damasceno, 2012).

Tensão de superfície

A grande maioria dos autores que desenvolvem sistemas microemulsionados afirma que é necessária a aplicação de uma energia livre negativa para que a formação espontânea seja otimizada. Este feito é acompanhado por meio de grandes reduções na tensão de superfície presentes entre a fase aquosa e oleosa. Para que isto possa ser proporcionado, altas concentrações de tensoativos devem ser utilizadas, aumentando-se, com isso, o risco de toxicidade (Lawrence & Rees, 2000).

Em alguns casos, faz-se necessário diminuir a quantidade dos tensoativos e de aumentar a proporção da fase aquosa para se obter um determinado sistema microemulsionado. Sendo assim, provavelmente a tensão de superfície mostrará variações e isso exigirá do formulador o uso de outras metodologias de formação do sistema, assim como o uso de outros artifícios para a incorporação de fármacos que necessitam de maiores concentrações destas substâncias para exercerem suas atividades (Vandamme, 2002).

A tensão de superfície, portanto, não deve ser influenciada pela adição do fármaco, sendo ela, primordial para a manutenção da estabilidade termodinâmica da ME antes e depois da incorporação, devendo-se manter a melhor proporção entre os componentes (Silveira, 2009).

Potencial zeta

A superfície da córnea humana é negativamente carregada, portanto, o uso de sistemas microemulsionados cuja fase interna apresente carga positiva pode influenciar diretamente na absorção da AmB através da via tópica. Os estudos mostraram que MEs positivamente carregadas são apropriadas para o uso através desta via. A atração eletrostática entre MEs positivamente carregadas com a superfície negativa da córnea gera uma bioaderência devido à ligação entre as cargas opostas, promovendo um aumento na absorção do fármaco. Portanto, o desenvolvimento de MEs com potenciais zeta positivos apropriados para a administração tópica atuariam aumentando o tempo de contato da AmB com a superfície corneana favorecendo sua absorção e, conseqüentemente, aumentando a biodisponibilidade nos tecidos posteriores do olho (Abdulrazik et al., 2001; Tamilvanan et al., 2001).

Isotonia

O uso de agentes isotonizantes deverá estar contido na fase aquosa, assim como o uso dos agentes tamponantes

descritos anteriormente. A necessidade de formular sistemas isotônicos para os olhos também está ligada ao conforto que a forma farmacêutica irá proporcionar ao paciente quando a mesma for administrada. Entretanto, deve-se ter muito cuidado, pois o uso de agentes salinizantes pode diminuir a temperatura de inversão de fases dos tensoativos ocasionando uma mudança na fase externa do sistema promovendo uma diminuição de sua estabilidade quando em uso concomitante com tensoativos iônicos (Vandamme, 2002).

Viscosidade e reologia

A terapia ocular com sistemas contendo AmB poderia ser significativamente melhorada se o tempo de contato pré-corneano for aumentado. O aumento no tempo de contato é capaz de proporcionar o aumento da absorção dos fármacos através da córnea e diminuir os efeitos adversos sistêmicos apresentados pelas formas farmacêuticas convencionais (Chan et al., 2007). Os valores de viscosidade esperados devem apresentar-se acima daqueles que são observados para as soluções oftalmológicas convencionais (aproximadamente 20 mPa) para poder proporcionar um maior tempo de retenção da AmB com a superfície da córnea e favorecer uma maior penetração deste fármaco no olho (Fialho & Silva-Cunha, 2004).

A determinação da viscosidade e do comportamento reológico em MEs é necessária para caracterizar fisicamente e controlar sua estabilidade (Brime et al., 2002). Levando em consideração a administração desse sistema através da via ocular, estes parâmetros se mostram mais uma vez importantes. A presença da AmB incorporada ao sistema não deve ocasionar mudanças no comportamento reológico, pois alterações ocasionais proporcionariam problemas no que diz respeito à administração ocular e a própria estabilidade do sistema. Verifica-se, também, que o sistema, dependendo do objetivo do formulador, pode apresentar vários comportamentos reológicos, sendo o mais importante o Newtoniano. Este comportamento assegura que as formulações não sofrerão alterações na viscosidade com o lacrimejamento e com a ação do piscar dos olhos.

Os valores da viscosidade devem permitir, ainda, que os sistemas possam ser esterilizados por filtração, fator este imprescindível no desenvolvimento de formas farmacêuticas para a administração ocular, pois garante a ausência de eventuais contaminações microbiológicas (Fialho & Silva-Cunha, 2004).

CONCLUSÃO

O desenvolvimento de novos sistemas carreadores para a AmB no sentido de melhorar a sua biodisponibilidade e de reduzir a sua toxicidade, assim como os inconvenientes apresentados com as formas de administração da apresentação farmacêutica convencional (Fungizone®), se faz necessário. No futuro próximo, ênfase deve ser dada para o tratamento das patologias oculares através de um sistema de liberação de moléculas não invasivo e que permita atingir todos os seguimentos do olho. Neste contexto, as MEs aparecem como sistemas promissores, uma vez que possuem características físico-químicas que

permitem o seu uso através da via ocular. MEs consistem ainda em sistemas aptos a incorporação de outros fármacos pouco solúveis, transformando-se em uma nova alternativa para o tratamento das infecções fúngicas superficiais e de outras patologias internas que acometem o olho. O uso de MEs contendo AmB (AmB-ME) deve ser capaz de manter a eficácia, melhorar a biodisponibilidade e reduzir a toxicidade observada para a AmB quando empregada através das vias intravenosa e ocular no controle de infecções fúngicas sistêmicas e oculares.

ABSTRACT

An overview of the development of microemulsion systems containing amphotericin B for ophthalmic use

As occurs with a number of drugs, the bioavailability of amphotericin B (AmB) used to treat fungal infections by the ocular route remains a great challenge to research scientists. In fact, the poor bioavailability of AmB is due mainly to the corneal barrier, which leads to a precorneal loss and consequent decrease in the absorption of this drug into the intraocular tissues. The toxicity associated with this molecule, together with its poor ability to penetrate the intact corneal epithelium, also represents a major drawback to its clinical use. New effective and safe drug vehicles for ocular delivery of AmB are therefore urgently needed. Microemulsions (MEs) seem to be an interesting system, owing to their transparent appearance, thermodynamic stability and favorable viscosity. Knowledge of the process of formation of AmB-containing MEs, as well as a good understanding of the physical chemistry of such systems, would provide reliable information on the best conditions for the use of these systems as eye drops. The goal of this research was thus to make an approach to this subject by reviewing the main studies on the use of MEs as delivery systems for AmB in topical eye treatment.

Keywords: Amphotericin B. Eye. Microemulsions. Ophthalmic Solutions.

REFERÊNCIAS

- Abdulrazik M, Tamilvanan S, Khoury K, Benita S. Ocular delivery of cyclosporin A II. Effect of submicron emulsion's surface charge on ocular distribution of topical cyclosporin A. *Stp Pharm Sci.* 2001;11(6):427-32.
- Alany RG, Rades T, Nicoll J, Tucker IG, Davies NM. W/O microemulsions for ocular delivery: Evaluation of ocular irritation and precorneal retention. *J Control Release.* 2006;111(1-2):145-52.
- Ali Y, Lehmuusaari K. Industrial perspective in ocular drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2006;58(11):1258-68.
- Brime B, Moreno MA, Frutos G, Ballesteros MP, Frutos P. Amphotericin B in oil-water lecithin-based microemulsions: formulation and toxicity evaluation. *J Pharm Sci.* 2002;91(4):1178-85.

- Carlfors J, Edsman K, Petersson R, Jornving, K. Rheological evaluation of Gelrite in situ gels for ophthalmic use. *Eur J Pharm Sci.* 1998;6(2):113-9.
- Chan J, Maghraby GM, Craig JP, Alany RG. Phase transition water-in-oil microemulsions as ocular drug delivery systems: in vitro and in vivo evaluation. *Int J Pharm.* 2007;328(1):65-71.
- Charman SA, Charman WN, Rogge MC, Wilson TD, Dutko FJ, Pouton CW. Self-emulsifying drug delivery systems: formulation and biopharmaceutical evaluation of an investigational lipophilic compound. *Pharm Res.* 1992;9(1):87-93.
- Chaumeil C, Bourcier T, Rostane H, Goldschmidt P, Nourry H, Dromer F, Zamfir O, Batellier L. Diagnosis and treatment of keratomycosis and fungal endophthalmitis. *J Mycol Med.* 2007;17:89-108.
- Cunha Júnior ASC, Fialho SL, Carneiro LB, Oréface F. Microemulsões como veiculos de drogas para administração ocular tópica. *Arq Bras Oftalmol.* 2003;66(3):385-91.
- Damasceno BPG, Silva JA, Oliveira EE, Silveira WLL, Araújo IB, Oliveira AG, Egito EST. Microemulsão: um promissor carreador para moléculas insolúveis. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2011;32(1):9-18.
- Damasceno BPG, Dominici VA, Urbano IA, Silva JA, Araújo IB, Santos-Magalhães NS, Silva AKA, Medeiros AC, Oliveira AG, Egito EST. Amphotericin B microemulsion reduces toxicity and maintains the efficacy as an antifungal product. *J Biomed Nanotech.* 2012;8(2):290-300.
- Esposito E, Bortolotti F, Menegatti E, Cortesi R. Amphiphilic association systems for Amphotericin B delivery. *Int J Pharm.* 2003;260(2):249-60.
- Fialho SL, da Silva-Cunha A. New vehicle based on a microemulsion for topical ocular administration of dexamethasone. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2004;32(6):626-32.
- Gaudana R, Jwala J, Boddu SHS, Mitra AK. Recent Perspectives in Ocular Drug Delivery. *Pharm Res.* 2009;26(5):1197-216. DOI: 10.1007/s11095-008-9694-0.
- Gupta S, Moulik SP. Biocompatible microemulsions and their prospective uses in drug delivery. *J Pharm Sci.* 2008;97(1):22-45.
- Ghosh PK, Majithiya RJ, Umrethia ML, Murthy RSR. Design and development of microemulsion drug delivery system of acyclovir for improvement of oral bioavailability. *AAPS PharmSciTech.* 2006;7(3): 7(3):E172-E177.
- Hasse A, Keipert S. Development and characterization of microemulsions for ocular application. *Eur J Pharm Biopharm.* 1997;43(2):179-83.
- Kaji Y, Yamamoto E, Hiraoka T, Oshika T. Toxicities and pharmacokinetics of subconjunctival injection of liposomal amphotericin B. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247(4):549-53.
- Kaur IP, Kakkar S. Topical delivery of antifungal agents. *Expert Opin Drug Deliv.* 2010;7(11):1303-27.
- Kaushik S, Ram J, Brar GS, Jain AK, Chakraborti A, Gupta A. Intracameral amphotericin B: initial experience in severe keratomycosis. *Cornea.* 2001;20(7):715-9.
- Karasulu HY. Microemulsions as novel drug carriers: the formation, stability, applications and toxicity. *Expert Opin Drug Deliv.* 2008;5(1):119-35.
- Kuriakose T, Kothari M, Paul P, Jacob P, Thomas R. Intracameral amphotericin B injection in the management of deep keratomycosis. *Cornea.* 2002;21(7):653-6.
- Lawrence MJ, Rees GD. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev.* 2000;45(1):89-121.
- Morand K, Bartoletti AC, Bochot A, Barratt G, Brandely ML, Chast F. Liposomal amphotericin B eye drops to treat fungal keratitis: physico-chemical and formulation stability. *Int J Pharm.* 2007;344(1-2):150-3.
- Moreno MA, Frutos P, Ballesteros MP. Extraction and liquid-chromatographic determination of amphotericin B in oil-in-water lecithin-based microemulsions. *Chromatographia.* 1998;48:803-6.
- Moreno MA, Frutos P, Ballesteros MP. Lyophilized lecithin based oil-water microemulsions as a new and low toxic delivery system for amphotericin B. *Pharm Res.* 2001;18(3):344-51.
- Pestana KC, Formariz TP, Franzini CM, Sarmento VH, Chiavacci LA, Scarpa MV, et al. Oil-in-water lecithin-based microemulsions as a potential delivery system for amphotericin B. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2008;66(2):253-9.
- Silveira WLL. Desenvolvimento e caracterização de um sistema microemulsionado contendo anfotericina B para uso oftálmico. [Dissertação]. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2009.
- Tamilvanan S, Khoury K, Gilhar D, Benita S. Ocular delivery of cyclosporin A I. Design and characterization of cyclosporin A-loaded positively-charged submicron emulsion. *Stp Pharm Sci.* 2001;11(6):421-6.
- Tenjarla S. Microemulsions: an overview and pharmaceutical applications. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 1999;16(5):461-521.
- Thomas PA. Current perspectives on ophthalmic mycoses. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(4):730-97.
- Torrado JJ, Espada R, Ballesteros MP, Torrado-Santiago S. Amphotericin B formulations and drug targeting. *J Pharm Sci.* 2008;97(7):2405-25.
- Vandamme TF. Microemulsions as ocular drug delivery systems: recent developments and future challenges. *Prog Retin Eye Res.* 2002;21(1):15-34.

Winsor PA. Hydrotropy, Solubilisation and Related Emulsification Processes .1. to .4. Trans Faraday Soc. 1948;44(6):376-98.

Wood TO, Tuberville AW, Monnett R. Keratomycosis and amphotericin B. Trans Am Ophthalmol Soc. 1985;83:397-409.

Yilmaz S, Ture M, Maden A. Efficacy of intracameral amphotericin B injection in the management of refractory keratomycosis and endophthalmitis. Cornea. 2007;26(4):398-402.

Yoon KC, Jeong IY, Im SK, Chae HJ, Yang SY. Therapeutic effect of intracameral amphotericin B injection in the treatment of fungal keratitis. Cornea. 2007;26(7):814-8.

Recebido em 26 de março de 2012

Aceito para publicação em 22 de outubro de 2012

