

Sistema de liberação controlada de drogas para ganciclovir, utilizando-se hidrogel de pva reticulado com raios γ

EDJANE MARIA VASCONCELOS FALCÃO¹, MAURO CÉSAR TERENCE², WEDJA DE ALMEIDA SPARINGER¹

¹-Centro de Referência e Treinamento - DST/AIDS

²-Professor da Escola de Engenharia da Universidade Presbiteriana Mackenzie

2-Doutorando-Programa de Pós-Graduação IPEN/CNEN-Universidade de São Paulo

e-mail mterence@usp.br

1 - INTRODUÇÃO

O interesse sobre os sistemas de liberação controlada de drogas tem crescido, nos últimos anos, tanto no que diz respeito à elaboração da estrutura química, como também com relação à avaliação farmacodinâmica desses sistemas [1].

Existem diversos tipos de sistemas liberadores de drogas, que variam com o tipo de aplicação, como por exemplo:

a) *Implantes*: podem ser intra-ocular, colocados em músculos ou de forma subcutânea, onde a liberação da droga ocorre por difusão ou degradação do polímero [2]. Esses implantes podem ser cilíndricos, esféricos, filmes ou pequenas placas dependendo da sua aplicação [3]

b) *Micropartículas*: microesferas ou cápsulas, introduzidas no paciente, vias intramuscular, intraperitoneal ou endovenosa, onde sua mobilidade dependerá do local da injeção [2].

c) *Pré-drogas macromoleculares*: formadas pela ligação covalente das drogas com transportadores macromoleculares solúveis [2], a qual pode cindir.

d) *Agregados macromoleculares*: são substâncias dispersas em água que podem formar pontos hidrófobos, onde drogas lipofílicas podem ser capturadas temporariamente [2].

A escolha do polímero para o implante depende de vários fatores, tais como: compatibilidade com a droga, biocompatibilidade e grau de intumescimento. Por isso, inicialmente, será empregado o poli(vinil álcool) (PVA), que já foi utilizado em implantes intra-oculares.

Um outro parâmetro importante é quanto à reticulação do polímero, ou seja, quanto maior for o grau de reticulação do polímero menor será o grau de equilíbrio de intumescimento e, como

resultado, uma pequena quantidade de droga será absorvida pelo polímero. No caso, o PVA que é compatível com o DHPG, viabiliza o implante de PVA reticulado por radiação γ , para utilização em pacientes que possuem retinite necrosante.

O coeficiente de difusão da droga no polímero diminuirá com o aumento da densidade de reticulação [4]. Anderson et al. [5] estudaram o sistema de liberação PHEMA/hidrocortisona e encontraram um decréscimo linear na difusão com o aumento na porcentagem em massa do agente reticulante.

Neste caso, o controle da reticulação no hidrogel será feito com a variação da dose de radiação γ [6]. É importante ressaltar que o polímero não fica radioativo e não são necessários agentes reticulantes que possam ser tóxicos ao paciente.

A irradiação de polímeros pode ser importante para a síntese de hidrogéis e modificação de materiais poliméricos, utilizados na imobilização de substâncias biologicamente ativas, formando os sistemas de liberação controlada de droga [19].

Existem muitas vantagens em se utilizar a radiação γ para obter materiais de utilização biomédica [19]:

a) A polimerização pode ser feita a temperatura ambiente, devido à baixa energia de ativação necessária para iniciar a reação. Com este método, a porosidade do polímero é facilmente controlada.

b) Devido à não utilização de iniciadores químicos, o polímero terá menor probabilidade de ser tóxico ao ser humano.

O PVA reticulado com raios γ foi o polímero escolhido para a obtenção do implante intra-ocular, isso devido à sua grande utilização em próteses oftálmicas e também baixo custo.

Os sistemas liberadores de drogas podem liberar drogas hidrofílicas e hidrófobas. É interessante ressaltar que, para isso, deve-se observar a difusão da droga, através do polímero, que é controlada pela porosidade do polímero e tamanho da molécula da droga utilizada [7,8], bem como a interação da droga com o polímero. A constante de difusão decresce com o aumento da massa molar, ou seja, o transporte da droga será proporcional à sua massa molar, sendo que a maioria tem massa molar entre 200 e 500 [9]. É claro que algumas drogas importantes possuem massas molares maiores, tais como a digoxina 781 e a anfotericina 924 [9].

Algumas vantagens dos sistemas de liberação de droga são: aumento da duração e dos níveis dos agentes ativos que se degradam ou são metabolizados rapidamente, controle da liberação do agente ativo, economia no caso de medicamentos de alto custo, redução da toxicidade de drogas muito tóxicas, já que a droga não atingirá todo o organismo e ficará concentrada na região do implante [3, 10]. Além disso, podemos citar a comodidade para pacientes debilitados de não precisarem ir diariamente ao hospital, trazendo, também desta maneira, redução de custos, tanto para o paciente, como para o hospital.

2 - AS INFECÇÕES CAUSADAS POR CITOMEGALOVÍRUS [11].

A família dos herpes vírus é formada por mais de 25 vírus e alguns deles, como o vírus da herpes simples, tipos 1 e 2 (VHS-1 e VHS-2), o vírus varicela-zóster, o vírus Epstein-Barr e o CMV podem causar enfermidades infecciosas graves no homem [12,13].

Nos países desenvolvidos, aproximadamente 50 % dos adultos estão infectados pelo CMV, enquanto que em alguns setores da população (por exemplo os homens homossexuais) e em alguns países asiáticos e nações subdesenvolvidas, mais de 90 % dos adultos são portadores do CMV [13,14,15].

Para indivíduos com imunidade normal, a infecção por CMV representa uma leve ameaça. A maioria tem uma infecção primária assintomática. As infecções por CMV são relevantes em pessoas com deficiência imunológica, tais como os pacientes submetidos à transplantes que recebem tratamento imunossupressor e pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS).

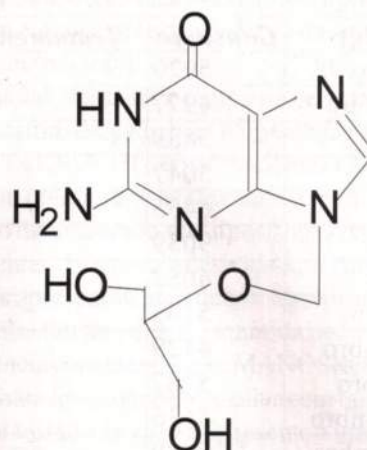
A pneumonite por CMV é uma das causas mais comuns de morte nos receptores de transplantes de medula óssea, tendo um risco de mortalidade de 90 % [10]. De 20 a 40 % dos pacientes com infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) avançada, com contagem de células de defesa (CD4) menores que 100/mm³, apresentam doença por CMV [16]. A forma clínica mais comum é a retinite necrosante que, sem tratamento, evolui quase que invariavelmente para cegueira. Ainda que qualquer órgão possa ser afetado, as manifestações mais frequentes são a colite, a esofagite, a encefalite e a polirradiculopatia por CMV [17].

2.1 - Tratamento das infecções virais com Ganciclovir [11].

O tratamento das infecções virais sempre encontrou obstáculos, pela estreita relação metabólica entre o vírus invasor e a célula hospedeira. Muitos compostos antivirais resultaram em compostos extremamente tóxicos [18].

A Roche S.A. desenvolveu um nucleosídeo acíclico aná-

logo da guanina, a 9-(1,3-dihidroxi-2-propoximetil) guanina (DHPG), cuja estrutura é:



Este agente, que recebeu o nome genérico de ganciclovir, tem atividade significativa contra todos os membros da família dos herpes vírus e, particularmente, contra o CMV. A toxicidade do ganciclovir é alta e pode ser aumentada, devido a um elevado nível plasmático. Injeções intramusculares ou subcutâneas podem causar irritações graves dos tecidos, devido ao elevado pH (≈ 11) das soluções. Foram constatados em testes pré-clínicos mutagenicidade, teratogenicidade e carcinogenicidade. Foram também observadas neutropenia, anemia e trombocitopenia em pacientes tratados com ganciclovir, além de alterações nos sistemas digestivo e renal [11].

O ganciclovir não é compatível com outros medicamentos, tais como zidovudina (AZT ou ZDV), vincristina, vimblastina, combinações de trimetoprima/sulfas, entre outros, que são importantes nos tratamentos das pessoas afetadas por CMV e pelas doenças relacionadas aos medicamentos citados.

Devido às complicações observadas nas aplicações intramuscular, subcutânea e intravenosa e também devido ao elevado número de pessoas portadoras do vírus, no mundo, mostra-se importante a obtenção de implantes intra-oculares, já que testes clínicos mostraram boa retenção do medicamento no nervo óptico [11].

A Figura 1, obtida da Tabela 1, mostra um levantamento feito junto ao Centro de Referência e Treinamento-DST Aids, e informa a quantidade de Ganciclovir consumida por pacientes, bem como o número de tratamentos efetuados na rede pública, no Estado de São Paulo, no período de janeiro de 1998 até maio de 1999.

Figura 1- Consumo de Ganciclovir no Estado de São Paulo - Janeiro de 1998 até maio de 1999

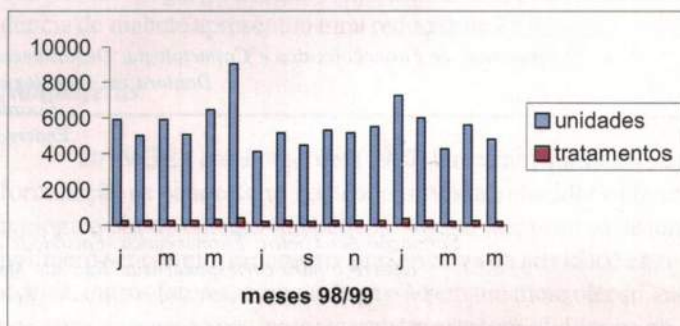


Tabela 1- Consumo e custo de Ganciclovir para a rede pública no Estado de São Paulo [20].

Mês	Consumo	Tratamento
Janeiro/98	5920	269
Fevereiro	4977	226
Março	5889	268
Abril	5047	229
Mai	6455	293
Junho	9059	412
Julho	4082	186
Agosto	5163	235
Setembro	4429	201
Outubro	5282	240
Novembro	5136	233
Dezembro	5489	250
Custo no ano de 1998 R\$ 2,208,624.00		
Janeiro/99	7235	329
Fevereiro	6014	273
Março	4239	193
Abril	5582	254
Mai	4822	219
Custo no ano de 1999 R\$ 920,436.00		

Como se pode observar, existe um consumo relativamente alto de Ganciclovir, no Estado. Isto reforça a importância do estudo de novas formas de administração, desde medicamento, formas estas que devem ser mais econômicas para a rede pública, bem como para o paciente, assim como, também, mais confortáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] LYMAN, D.L.; New Synthetic Membranes for Extracorporeal Hemodialysis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **146**: 113-118, 1968.
- [2] VERT, M. Design and Synthesis of Bioresorbable Polymers for the Controlled Release of Drugs. In: ILLUM, L.; DAVIS, S.S. *Polymers in Controlled Drug Delivery*, London, The Bath Press, 117-130, 1987.

- [3] SZYCHER, M. editor, *High Performance Biomaterials: A comprehensive Guide to Medical and pharmaceutical applications*, Technomic, 1991.
- [4] REINHART, C.T., KORSMEYER, R.W., and PEPPAS, N.A., Macromolecular network structure and its effects on drug and protein diffusion, *Int. J. Pharm. Technol. Prod. Mfr.*, **2**, 9, 1981.
- [5] ANDERSON, J.M., KOINIS, T., NELSON, T., HORST, M., and LAVE, D.S., The slow release of hydrocortisone sodium succinate from poly(2-hydroxymethyl methacrylate, in *Hydrogels for Medical and Related Applications*, Ed. American Chemical Society, Washington, D.C., 1976.
- [6] FARHATAZIZ; RODGERS M.A.J. *Radiation Chemistry*, New York, N. Y.:VHC, 1987.
- [7] Peppas, N. A., Editor, *Hydrogels in Medicine and Pharmacy*, vol. III, 1985.
- [8] KOSTELNIK, R.J., *Polymeric Delivery Systems*. New York, N.Y.: Gordon and Breach Science Publishers, inc, 1978.
- [9] WISE, D.L.; *Biopolymeric controlled release systems*. Florida, USA. CRC Press, 1984
- [10] BOULIEU, R., BASTIEN, O., BLEYZAC, N., Drugs for AIDS and associated infections. *Med. Lett. Drugs Ther*; 33:95-102; 1991.
- [11] ROCHE; Cymevene, Monografia; 1996.
- [12] ANAND B.S., YOFFE B. & YOUNG J.B.: Ganciclovir treatment of active hepatitis B virus infection in a heart transplant patient. *J. Clin. Gastroenterol*; 22: 144-146; 1996.
- [13] ANAND R., NIGHTINGALE S.D., FISH R.H. :Control of Cytomegalovirus retinitis using sustained release of intraocular ganciclovir. *Arch. Ophthalmol*; 111: 223-227; 1993.
- [14] BERMAM, S.M., KIM, R.C., ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am. J. Hosp. Pharm.*; 47: 1033-1049; 1990.
- [15] BIRON, K.K., STANAT, S.C., SORREL, J.B., Collaborative DHPG Treatment Study Group: Treatment of serious cytomegalovirus infection with 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guaninein patients with AIDS and other immunodeficiencies. *N. Engl. J. Med.* 314: 801-805; 1986.
- [16] FDC Reports: Roche cytovene capsules no more effective than placebo in prevention CMV - The Pink Sheet, September 25, T&G8; 1995.
- [17] KEAY, S. BISSET, J., Intravenous versus oral ganciclovir: european/australian comparative study of efficacy and safety in the prevention of cytomegalovirus retinitis recurrence in patients with AIDS. *AIDS*; 9:471-477; 1995.
- [18] Studies of the ocular complications of AIDS Research Group, in collaboration with the AIDS Clinical Trial Group: Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet. *N. Engl. J. Med.* 326:213-220; 1992.
- [19] CARENZA, M. Recent Concepts of Radiation Processing. *Radiat. Phys. Chem.*, (31) 887-896, 1988
- [20] Informativo CRT-DST/AIDS