

# AVALIAÇÃO *IN VIVO* DA TOXICIDADE PULMONAR DE SISTEMAS NANOESTRUTURADOS CONTENDO BECLOMETASONA

PIRES, C. C.<sup>1</sup>; GRÜNSPAN, L. D.<sup>1</sup>; CHASSOT, J. M.<sup>2</sup>; CRUZ, L.<sup>2</sup>; TASSO, L.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Universidade de Caxias do Sul, UCS; <sup>2</sup>Universidade Federal de Santa Maria, UFSM

## INTRODUÇÃO

A liberação pulmonar de princípios ativos para o tratamento de doenças locais permite a liberação de altas concentrações do fármaco diretamente no local da doença, o que proporciona uma rápida resposta clínica. Além disso, permite redução de dose por liberar o princípio ativo diretamente no seu local de ação e redução dos efeitos adversos oriundos de administração sistêmica [1-3]. O dipropionato de beclometasona (DB) é um corticoide que atua como agente anti-inflamatório, interrompendo o desenvolvimento da inflamação brônquica, além de apresentar ação profilática [4]. Entretanto o DB apresenta algumas complicações: lenta dissolução nas vias aéreas com duração de ação curta e reduzido efeito terapêutico, parte do fármaco inalado pode retornar pela faringe e ser deglutido, provocando efeitos adversos sistêmicos e no local da administração [5,6]. Para contornar os problemas associados à inalação do DB foi proposta a incorporação do fármaco em nanopartículas poliméricas, com o objetivo de controlar o transporte e liberação para sítios de ação específicos, com consequente aumento da eficácia terapêutica e redução dos efeitos adversos [7].

## OBJETIVO

Avaliar *in vivo* a toxicidade pulmonar de formulação com dipropionato de beclometasona

## METODOLOGIA

Para a avaliação *in vivo* da toxicidade pulmonar aguda foram empregados Ratos Wistar machos (n=7/grupo). Os animais foram anestesiados previamente aos experimentos empregando carbamato de etila (1,25 g/kg) e divididos em grupos/tratamentos conforme segue (administração intratraqueal): (G1), solução aquosa de dodecil sulfato de sódio 0,1% (SDS) (100 µL grupo controle-positivo); (G2), solução salina nas mesmas condições (grupo controle-negativo); (G3) dispersão aquosa de DB em polissorbato 80; (G4) nanocápsula de poli(ε-caprolactona) (PCL) contendo DB (NC-0.5P) e (G5) nanocápsula de PCL contendo formulação branca. A concentração de DB utilizada nas amostras foi de 0,5 mg/mL e foram administradas a uma dose de 0,3 mg/kg. Quatro horas após a administração os animais foram eutanasiados e os pulmões foram removidos para realizar a lavagem broncoalveolar (LBA) com 3 mL de solução salina fisiológica 0,9% (SF 0,9%) em triplicata. O fluido de LBA foi centrifugado (4000 rpm, 10 min, 4 ° C) e o sobrenadante foi analisado quanto à presença de marcadores de dano celular, como a enzima desidrogenase láctica (DHL) e conteúdo de proteínas totais através de kits comerciais, conforme visualizado na Figura 1.

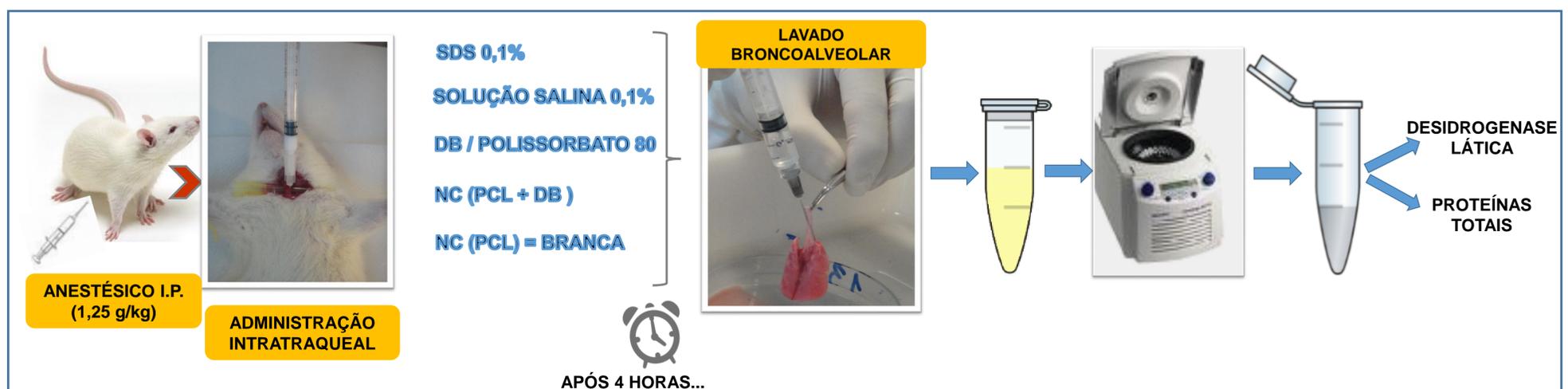


Figura 1. Esquema metodológico para determinação de dipropionato de beclometasona

## RESULTADOS

A formulação NC-0.5P apresentou níveis de DHL e proteínas totais significativamente menores em relação ao controle-positivo, SDS ( $p < 0,01$ ). A princípio seria avaliada apenas a toxicidade da formulação, além de sua formulação branca. Entretanto, como não foram encontrados registros na literatura sobre a avaliação da toxicidade pulmonar *in vivo* do DB, optou-se por avaliá-lo paralelamente. Da mesma forma como o observado para as nanocápsulas, o fármaco não induziu toxicidade nos modelos testados, confirmando que o DB apresenta baixa toxicidade pela via pulmonar.

## CONCLUSÃO

A avaliação *in vivo* da toxicidade pulmonar indicou que a formulação NC-0.5P não causou toxicidade aguda em ratos. Desta forma, os resultados sugerem que as nanocápsulas poliméricas são promissores carreadores para a liberação pulmonar do DB.

## REFERÊNCIAS

[1] BARRATT, G.M. Therapeutic applications of colloidal drug carriers. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, v. 3, n. 5, p. 163-171, 2000. [2] NIMESH, S.; MACHANDA, R.; KUMAR, R.; SAXENA, A.; CHAUDARY P.; YADAV, V.; MOZUNDAR, S.; CHANDRA, R. Preparation, characterization and *in vitro* drug release studies of novel polymeric nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 323, p. 146-152, 2006. [3] RAO, J.P.; GECKELER, K.E. Polymer nanoparticles: Preparation techniques and size-control parameters. *Progress in Polymer Science*, v. 36, p. 887-913, 2011. [4] ANTI, S. M. A.; GIORGI, R. D. N.; CHAHADE, W. H. Steroidal antiinflammatory drugs: glucocorticoid. *Einstein*, v. 6, n. 1, p.159-165, 2008. [5] JAAFAR-MAALEJ, C.; ANDRIEU, V.; ELAISSARI, A.; FESSI, A. Beclomethasone-loaded lipidic nanocarriers for pulmonary drug delivery: preparation, characterization and *in vitro* drug release. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, v. 11, p. 1841-1851, 2011. [6] SAARI, M.; VIDGREN, M.; KOSKINEN, M.; TURJANMAA, V.; NIEMINEN, M. Pulmonary distribution and clearance of two beclomethasone liposome formulations in healthy volunteers. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 181, p. 1-9, 1999. [7] KUMAR, M.N.V.R. Nano and Microparticles as controlled drug delivery devices. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 3, p. 234-258, 2000.