

**Viabilidade da administração oral em pré-formulação composta por ganciclovir com NaCl por TGA/DTGA e DSC****Viability of oral administration in pre-formulation composed of ganciclovir with NaCl by TGA/DTGA and DSC**

DOI:10.34117/bjdv6n12-516

Recebimento dos originais: 23/11/2020

Aceitação para publicação: 20/12/2020

**Bruna de Araújo Costa**

Doutora em Química pela Universidade Federal de Goiás (2020). Goiânia. Goiás. Brasil  
E-mail: brunaquimica@live.com

**Camila Cíntia Sousa Melo Brito**

Doutoranda em Química pela Universidade Federal de Goiás. Goiânia. Goiás. Brasil  
E-mail: camilacintia1@hotmail.com

**Lucyene Nascimento Matos**

Doutoranda em Química pela Universidade Federal de Goiás. Goiânia. Goiás. Brasil  
E-mail: quimicadalu@gmail.com

**Almir Custodio Batista Junior**

Graduando em bacharelado em Química pela Universidade Federal de Goiás. Goiânia. Goiás. Brasil  
E-mail: almir\_custodio@hotmail.com

**Larissa Garcia Velasco**

Graduanda em bacharelado em Química pela Universidade Federal de Goiás. Goiânia. Goiás. Brasil  
E-mail: larissavelasco2012@gmail.com

**Maria Inês Gonçalves Leles**

Doutora em Química pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho UNESP-Araraquara (1995), Pós doutora em Huddersfeld University, Huddersfield, Reino Unido. É professora titular da Universidade Federal de Goiás

Endereço: Lames - Laboratório de Métodos e Extração e Separação - Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, Av. Esperança s/n. Campus Universitário, 74690-900, Goiânia, GO - Brasil

E-mail: leles@ufg.br

**RESUMO**

O Ganciclovir (GCV) é um fármaco amplamente utilizado por inibir a replicação viral das infecções causadas por Citomegalovírus e no tratamento contra o Vírus Herpes Simples. Atualmente, tem sido bastante reportado a sua administração por via intra-ocular e intravenosa, ainda que demanda por cuidados de preparação e manipulação e alto custo, respectivamente. A administração oral é uma alternativa mais conveniente e segura, entretanto, é necessária a utilização de excipiente que melhore a biodisponibilidade do GCV nesta via, como o cloreto de sódio (NaCl). O NaCl é um excelente agente osmótico que auxilia na modificação e tempo de liberação do medicamento. Além de atuar como agente

dessecante em comprimidos. Após a escolha do excipiente em pré-formulações, é necessário verificar o comportamento das misturas binárias para assegurar a estabilidade, viabilidade, segurança e eficácia do medicamento. Sendo assim, este trabalho tem como objetivo avaliar a compatibilidade e a degradação das misturas binárias de GCV e NaCl a partir das técnicas de análise térmica. Este trabalho revelou que os eventos térmicos das misturas binárias, antes e após a submissão do estresse (60°C, 75% de umidade relativa e de exposição à luz UVA/UVB) apresentaram-se semelhantes ao do fármaco isolado. E por isso, indica que não há indícios de interação farmacêutica e nem degradação. Sendo assim viável a formulação composta por GCV e NaCl.

**Palavras-chave:** Ganciclovir, cloreto de sódio, mistura binária, degradação forçada, análise térmica, administração oral.

## ABSTRACT

Ganciclovir Sodium (GCV) is a drug widely used to inhibit the viral replication of infections caused by Cytomegalovirus and in the treatment against Simple Herpes Virus. Nowadays, it has been broadly reported its intraocular and intravenous administration, even that it demands for caution of preparation and manipulation and high costs, respectively. The oral administration is more convenient and safe alternative, however, it is necessary the use of excipients which improve GCV biodisponibility orally, as sodium chloride (NaCl). NaCl is an osmotic agent excipient that assists in modification and time of the medicine release and still can act as desiccant agent in pills. After choosing the excipients in preformulations, it is required to verify the behavior of the binary mixtures to ensure the medicine stability, viability, safety and efficacy. Therefore, this study aims to evaluate the compatibility and the degradation of binary mixtures of GCV and NaCl by means of thermal analysis techniques. This study revealed that the thermal events of the binary mixtures, before and after the stress submission (60°C, 75% of relative humidity and exposition to UVA/UVB light) show similar to the pure drug. For this reason, it indicates that there is no evidence of pharmaceutical interaction and neither degradation. Thus, the formulation between GCV and NaCl is viable.

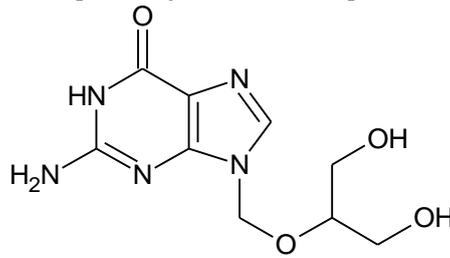
**Keywords:** Ganciclovir, sodium chloride, binary mixture, forced degradation, thermal analysis, oral administration.

## 1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos antivirais mais comumente usados no tratamento contra o Vírus Herpes Simples (HSV) e o Citomegalovírus (CMV) são os aciclovir (ACV), ganciclovir (GCV) e valganciclovir (VGCV). Entretanto, o GCV é mais eficaz que o ACV (CHUCHKOV et al., 2020; LEE-YOSHIMOTO et al., 2018).

O GCV **Figura 1** é um análogo acíclico da guanossina e possui relação estrutural com o ACV. A ação do GCV consiste primeiramente na conversão em GCV monofosfato por meio de uma timidina quinase codificada pelo genoma viral ou uma proteína quinase. Na sequência as enzimas celulares fosforilam o GCV monofosfato para trifosfato, que por sua vez, impede a replicação do DNA viral. Sendo assim, o GCV age como inibidor competitivo e um substrato para a DNA polimerase viral (AGUILAR-GUISADO et al., 2020).

Figura 1 - Representação da estrutura química do GCV.



Este fármaco é indicado principalmente para o tratamento de infecções por CMV em pacientes imunocomprometidos e imunossuprimidos (CHUCHKOV et al., 2020; KRÄMER, FEDERICI, 2018). Pacientes imunossuprimidos, incluem aqueles com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), transplante de órgãos sólidos (SOT) e transplante de células-tronco hematopoiéticas (SCT) (BAGHBAN, MALINIS, 2020).

O GCV, assim como o ACV, possui baixa biodisponibilidade (CHUCHKOV et al., 2020). E, com o intuito de melhorar essa característica, utilizam o VGCV em substituição. Entretanto, Huchkov et al (2020) realizaram a adição de um éster de valina para produzir o pró-fármaco VGCV e avaliaram a atividade antiviral in vitro contra Vírus Herpes Simples tipo 1 (HSV-1) e tipo 2 (HSV-2). Os resultados obtidos mostraram que a modificação testada não melhorou a biodisponibilidade do GCV.

A administração do GCV por via intra-ocular e intravenosa tem sido bastante citada como alto padrão para o tratamento de infecções por CMV. Entretanto, países de baixa e média renda frequentemente usam a administração intra-ocular, motivada estritamente pelo custo (MURRAY et al., 2020).

Com relação a administração intravenosa, deve-se realizar previamente a diluição do GCV em solução para perfusão de cloreto de sódio a 0,9%. As infusões do GCV requerem condições assépticas durante a manipulação e preparação. Esses cuidados tem o intuito de prevenir a exposição ocupacional e assegurar a esterilidade das soluções de infusão prontas para serem administradas (KRÄMER, FEDERICI, 2018).

Sendo assim, a administração oral do GCV torna-se uma via alternativa mais conveniente e segura. Entretanto, é necessária a utilização de excipiente que melhore a biodisponibilidade do GCV nesta via, como o cloreto de sódio (NaCl) e, conseqüentemente, o estudo de interação farmacêutica e degradação das misturas binárias compostas por eles.

## **2 EXCIPIENTE CLORETO DE SÓDIO (NaCl)**

Excipientes farmacêuticos são as substâncias farmacologicamente inativas que podem ser utilizadas como ingredientes em formulações farmacêuticas, tais como: solventes, detergentes, agentes aromatizantes, corantes e sais simples como o NaCl (KUMAR, BHATIA, RAWAL, 2018).

Embora os excipientes sejam substâncias farmacologicamente inativas, suas quantidades, pureza e nível de concentração são de suma importância na determinação da farmacocinética, na estabilidade e biodisponibilidade do fármaco e no processo de transformação em forma de dosagem farmacêutica (sólida, semi-sólida e líquida) (KUMAR, BHATIA, RAWAL, 2018).

Entre os diversos excipientes usados pela indústria farmacêutica, o NaCl apresenta inúmeras propriedades atraentes como hidrofiliabilidade e permite controle sobre o perfil de dissolução dos medicamentos (KRKOBABIĆ et al., 2019). Além disso, melhora a absorção do fármaco e apresenta alta capacidade de retenção de água que é potencialmente útil como dessecante interno do comprimido (TANAKA, 2018; VERONICA, LIEW, HENG, 2020). Sendo assim, o NaCl em uma formulação pode mitigar a má disponibilidade de água e limitar o impacto degradante em formulações sensíveis à umidade (VERONICA, LIEW, HENG, 2020).

## **3 ANÁLISE TÉRMICA NO ESTUDO DE INTERAÇÃO E DEGRADAÇÃO EM PRÉ-FORMULAÇÕES**

O desenvolvimento de uma nova forma de dosagem sólida farmacêutica requer estudos preliminares realizados no estágio de pré-formulação, o qual inclui caracterização da amostra, estudos de interação farmacêutica e testes de degradação entre o fármaco e excipiente (DE OLIVEIRA et al., 2017; LOPES et al., 2020). Este estudo é necessário, uma vez que as interações físicas e químicas podem afetar propriedades do fármaco, tais como solubilidade, taxa de dissolução, biodisponibilidade, estabilidade e, conseqüentemente, a sua segurança e eficácia terapêutica (ROJEK, WESOLOWSKI, 2017; DING et al., 2017).

Normalmente, o estudo de interação farmacêutica é realizado em misturas binárias (fármaco e excipiente) com proporção de massa de 1:1 para maximizar a possibilidade de ocorrer interações (LOPES et al., 2020).

Atualmente, este estudo é realizado utilizando as técnicas de análise térmica, e as motivações decorrem do uso de pequenas quantidades de amostras e pouco tempo de caracterização (DE OLIVEIRA et al., 2017; LOPES et al., 2020; DING et al., 2017).

A análise térmica é um conjunto de técnicas que possibilita medir as propriedades físico-químicas de uma substância em função do tempo e/ou temperatura. Dentre as técnicas, pode-se citar: Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Termogravimetria/Termogravimetria Derivada (TGA/DTGA) (DA SILVEIRA et al., 2018).

A DSC é usada para medir as diferenças no fluxo de calor entre a amostra e um material de referência em função de um aquecimento controlado (DA SILVEIRA et al., 2018). Assim, o DSC permite a caracterização do fármaco, excipiente e misturas, por meio da comparação dos valores de entalpia, faixa de temperatura dos eventos térmicos (endotérmicos e exotérmicos), mudança no ponto de fusão e aparecimento, desaparecimento ou alterações de picos. E, a partir da interpretação dos resultados detectarem indícios de potenciais excipientes inviáveis às pré-formulações (LOPES et al., 2020; DING et al., 2017; DA SILVEIRA et al., 2018).

A TGA/DTGA consiste na análise das mudanças de massas (ganho ou perda) ao longo de uma variação de temperatura. As informações obtidas a partir desta técnica são correlacionadas a eventos químicos, como: decomposição, desidratação e oxirredução (LOPES, 2020; ROJEK, 2017) e que podem auxiliar na interpretação das curvas DSC (LOPES et al., 2020).

#### 4 MATERIAIS E MÉTODOS

As amostras de GCV, NaCl e quatro misturas binárias 1:1 (m/m) foram fornecidas pela Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A..

As misturas binárias possuem condições diferentes, sendo uma realizada antes da submissão da condição de estresse, ou seja, avaliada a temperatura ambiente. As demais sofreram três testes de estresse, durante dez dias: UVA/UVB na câmara de fotoestabilidade (Zem®); e umidade relativa (75 %  $\pm$  1 %) e temperatura (60,0 °C  $\pm$  0,3 °C) na câmara climática modular Climus.

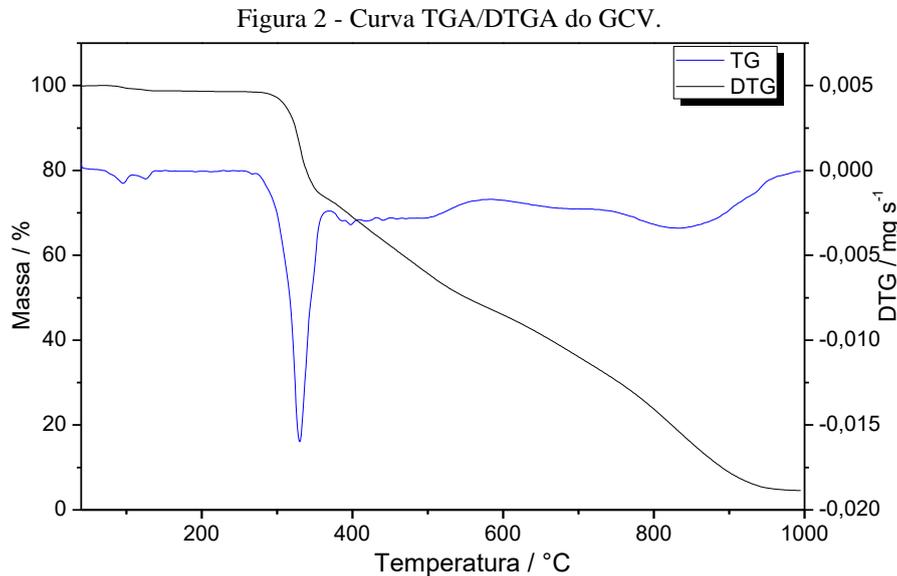
As curvas TGA/DTGA do GCV e do NaCl foram analisadas em cadinho de  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, no equipamento TG/SDTA/851<sup>e</sup>, com variação de temperatura de 25-1000 °C para o fármaco e até 400 °C para o excipiente.

Nas curvas DSC de todas as amostras utilizou-se cadinho de alumínio com tampa perfurada, de 25-300 °C, no equipamento DSC822<sup>e</sup>. Exceto para o excipiente, que a curva DSC foi realizada na faixa de temperatura entre 25-400 °C.

Tanto as curvas TGA/DTGA quanto as curvas DSC foram realizadas em equipamentos da Mettler Toledo, em atmosfera de N<sub>2</sub> com vazão de 50,0 mL min<sup>-1</sup> e razão de aquecimento de 20 °C min<sup>-1</sup>.

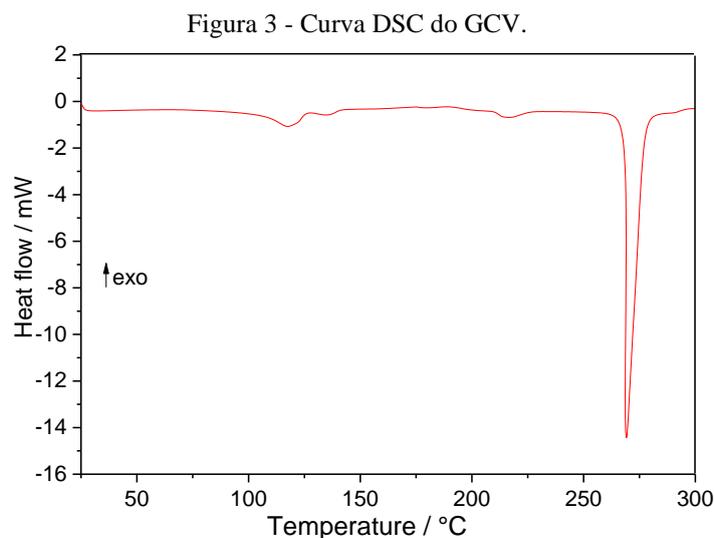
## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A curva TGA apresenta quatro etapas de perdas de massa para o GCV em atmosfera de  $N_2$ , **Figura 2.**



A primeira etapa de perda de massa foi observada entre 25-155 °C em que ocorre a variação de massa igual a 1,25 %. As demais etapas de perda de massa ocorreram entre 250-370 °C, 370-590 °C e 590-1000 °C, respectivamente, associados a variação de massa equivalente a 94,17%. Na curva DTGA são visualizadas duas etapas consecutivas e sobrepostas na região em que apresenta a primeira etapa da curva TGA.

A curva DSC do GCV segue **Figura 3.**



A curva DSC apresenta endotermas entre 68-145 °C e um pico endotérmico em torno de 269 °C, que em concordância com as interpretações da curva TGA-DTGA, são referentes ao evento de desidratação térmica e fusão seguida de decomposição, respectivamente. Os dados termoanalíticos sugerem que o GCV se apresenta hidratado no estado sólido.

As curvas TGA/DTGA e DSC do NaCl não exibem eventos térmicos nas condições estudadas até 400 °C, **Figura 4 e 5**. Estes dados sugerem que a substância é termicamente estável.

Figura 4 - Curva TGA/DTGA do NaCl.

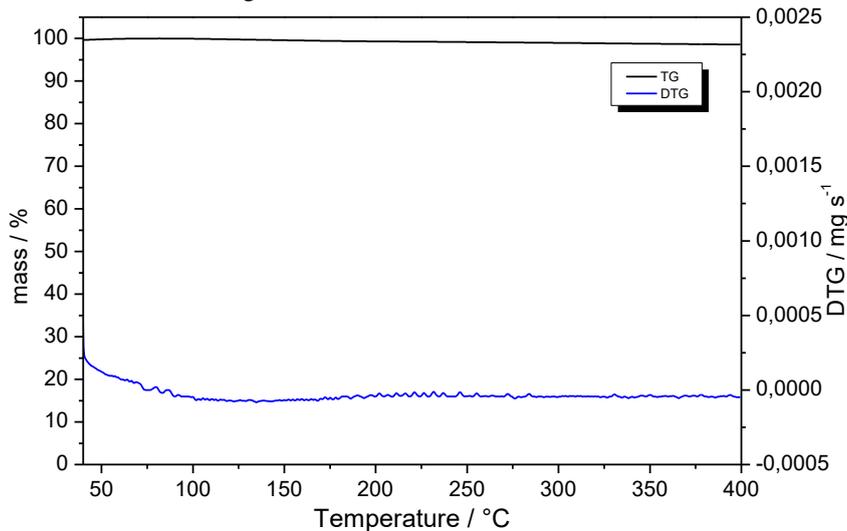
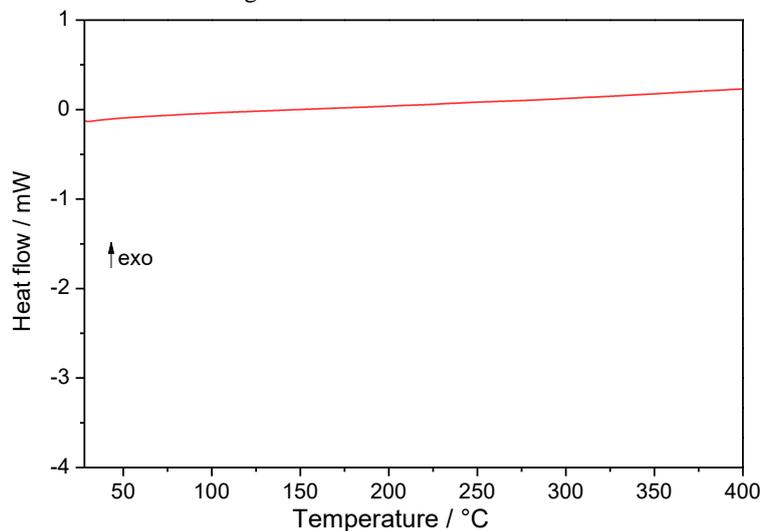
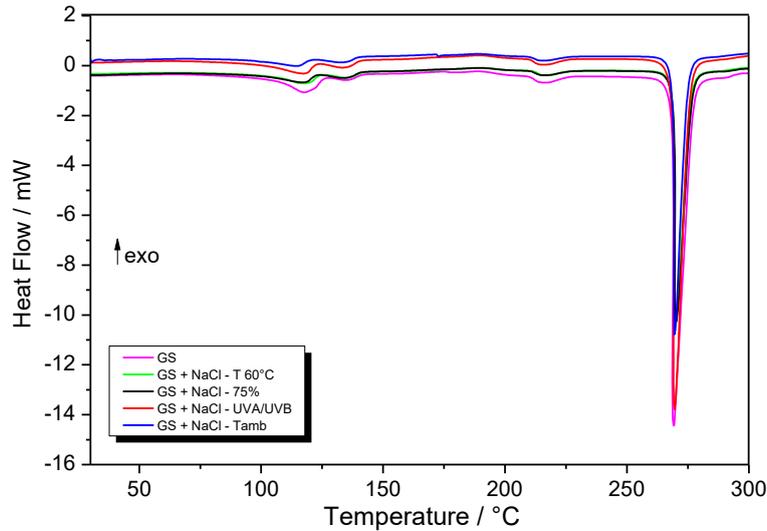


Figura 5 - Curva DSC do NaCl.



As curvas DSC do GCV e das misturas binárias entre eles antes e após a submissão de estresse estão apresentadas na **Figura 6**.

Figura 6 - Curvas DSC juntas: GCV, NaCl e misturas binárias à temperatura ambiente e após submetida ao estresse de 60 °C, 75 % de umidade relativa e de exposição à luz UVA/UVB.



A curva DSC da mistura binária entre GCV e NaCl em temperatura ambiente apresentou semelhança com as curvas das misturas após teste de degradação em temperatura igual a 60 °C, 75 % de umidade relativa e de exposição à luz UVA/UVB.

Além disso, todas as curvas DSC das misturas binárias mostraram eventos térmicos semelhantes ao da curva DSC do GCV isolado, em que o pico endotérmico referente ao processo de fusão ocorre 269 °C.

Sendo assim, os dados termoanalíticos sugerem que a utilização do NaCl não provocou deslocamento na temperatura e/ou desaparecimento do evento de fusão do GCV.

## 6 CONCLUSÃO

A partir dos resultados de análise térmica, conclui-se que o excipiente NaCl não altera a temperatura onde ocorre a fusão do GCV, mesmo quando em condições de estresse. Isto indica que não há indícios de interação farmacêutica e nem degradação das misturas binárias. Sendo assim, é viável a possibilidade de pré-formulação composta por GCV e NaCl no estado sólido para administração oral.

**REFERÊNCIAS**

AGUILAR-GUISADO, M. et al. In vitro co-infection by cytomegalovirus improves the antiviral activity of ganciclovir against human adenovirus. *International Journal of Antimicrobial Agents*. v. 56 (2), 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106046>.

BAGHBAN, A.; MALINIS, M. Ganciclovir and foscarnet dual-therapy for cytomegalovirus encephalitis: A case report and review of the literature. *Journal of the Neurological Sciences*. v. 388, p 28-36, 2020.

CHUCHKOV, K. et al. Modifications on the heterocyclic base of ganciclovir, penciclovir, acyclovir - syntheses and antiviral properties. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic acids*. v. 39 (7), p. 979-990, 2020.

DA SILVEIRA, L. M. et al. Drug-excipient compatibility assessment of solid formulations containing Meloxicam. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 112, p. 146-151, 2018.

DE OLIVEIRA, G. G. G. et al. Compatibility study of paracetamol, chlorpheniramine maleate and phenylephrine hydrochloride in physical mixtures. *Saudi Pharmaceutical Journal*. v. 25, p. 99-103, 2017.

DING, T. et al. Compatibility study of rivaroxaban and its pharmaceutical Excipients. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 130, p. 1569-1573, 2017.

KRÄMER, I.; FEDERICI, M. Implementation and microbiological stability of dosebanded ganciclovir infusion bags prepared in series by a robotic system. *European Journal of Hospital Pharmacy*. v. 0, p 1-17, 2018.

KRKOBABIĆ, M. et al. Hydrophilic excipients in digital light processing (DLP) printing of sustained release tablets: impact on internal structure and drug dissolution rate. *International Journal of Pharmaceutics*. v. 572, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118790>.

KUMAR, M.; BHATIA, R.; RAWAL, R, K. Applications of Various Analytical Techniques in Quality Control of Pharmaceutical Excipients. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. v.157, p. 122-136, 2018.

LEE-YOSHIMOTO, M. et al. Congenital Cytomegalovirus Pneumonitis and Treatment Response Evaluation Using Viral Load during Ganciclovir Therapy: a Case Report. *Japanese journal of infectious diseases*. v. 71, p 309-311, 2018.

LOPES, M. S. et al. Ketoconazole: compatibility with pharmaceutical excipients using DSC and TG techniques. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 141, p. 1371-1378, 2020.

MURRAY, J. et al. Treating HIV-associated cytomegalovirus retinitis with oral valganciclovir and intraocular ganciclovir by primary HIV clinicians in southern Myanmar: a retrospective analysis of routinely collected data. Murray et al. *BMC Infectious Diseases*. v. 20, p 842-850, 2020.

ROJEK, B. WESOLOWSKI, M. Compatibility studies of hydrocortisone with excipients using thermogravimetric analysis supported by multivariate statistical analysis. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. v. 127, p. 543-553, 2017.

TANAKA, A. Optimization of Nasal Drug Absorption from Powder Formulations: The Feasibility of Controlling Drug Absorption by the Use of Pharmaceutical Excipients. *Yakugaku Zasshi*, v. 138 (12), p.146-1472, 2018.

VERONICA, N.; LIEW, C. V.; HENG, P. W. S. Insights on the role of excipients and tablet matrix porosity on aspirin stability. *International Journal of Pharmaceutics*. v. 580, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119218>.