



POLIFOSFATO DE SÓDIO COMO FONTE MINERAL EM SISTEMAS EMULSIONADOS VOLTADOS PARA NUTRIÇÃO PARENTERAL 3 EM 1: ESTUDO DA OSMOLARIDADE

Débora Nascimento^{1*}, Cláudio Rodrigues¹, Rebeca Gomes¹, Juliana Falcão², Dijannah Machado³, Adriana Fontes³, Beate Santos¹

¹Departamento de Ciências Farmacêuticas, UFPE; ² Curso de Farmácia, Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande;

³Departamento de Biofísica e Radiobiologia, UFPE

*dcsilvanascimento@gmail.com

INTRODUÇÃO

A nutrição parenteral total (NPT) consiste em uma formulação que contém macronutrientes como glicose, lipídios e aminoácidos, além de água, eletrólitos e micronutrientes, incluindo vitaminas e minerais. Este tipo de suporte nutricional é indicado sempre que houver incapacidade de absorção de nutrientes pelo sistema gastrointestinal, seja em decorrência de causas anatômicas, infecciosas ou metabólicas, como também fazendo parte da terapêutica em certas doenças que necessitem de repouso intestinal ou pancreático.

A complexidade de componentes resulta em soluções hiperosmolares, sendo crucial o conhecimento dos valores finais de osmolaridade das formulações, uma vez que determinam a via de acesso intravenosa utilizada. Uma solução de nutrição parenteral de alta osmolaridade quando infundida em veia periférica requer frequentes mudanças no local de aplicação a fim de diminuir os riscos de tromboflebite. Muitos fatores estão envolvidos no desenvolvimento dessa complicação, especificamente o papel do pH e osmolaridade têm sido descritos (VALERO *et al.*, 2015).

Conforme as diretrizes ESPEN (PITTIRUTI, *et al.*, 2009) e ASPEN (BOULLATA, *et al.*, 2014), a osmolaridade recomendada é <850 - 900 mOsm/L para acesso periférico com o propósito de evitar complicações associadas. Formulações de baixa osmolaridade são mais propensas a produzir incompatibilidade ou precipitação entre o cálcio como o sal gluconato e o fosfato inorgânico, como os sais de sódio ou potássio, podendo levar a resultados potencialmente letais (JOY, *et al.*, 2009).

Uma das dificuldades enfrentadas nesses tipos de preparações é a falta de informações imediatas sobre a estabilidade de um componente quando associado à formulação (WAITZBERG, 2009). As mais importantes instabilidades físico-químicas da nutrição parenteral são: separação de fases da emulsão lipídica; degradação por processos oxidativos; e formação de precipitados entre íons cálcio (Ca²⁺) e fosfato (PO₄³⁻).

As emulsões são constituídas de micelas formadas pela ação do agente emulsificante, no caso das preparações para nutrição parenteral a lecitina de ovo. São dois os mecanismos de atuação: (i) formação de uma barreira mecânica que impede estericamente a aproximação entre as micelas, devido à interface formada em cada gotícula lipídica (ANTUNES, 2004); (ii) a separação entre as micelas também é mantida em virtude da repulsão das cargas negativas dos fosfolipídios, que apresentam grupos fosfato ionizados, formando uma barreira eletrostática (HERNANDO, *et al.*, 2003). Um aumento na concentração de contra-íons reduz o

potencial zeta das gotículas oleosas e conseqüentemente a força de repulsão entre elas (AULTON, 2005).

Os componentes da nutrição parenteral susceptíveis à degradação por processos oxidativos são as vitaminas, os aminoácidos e a emulsão lipídica. Estudos relatam que a luz visível é indutora de fotodegradação das vitaminas A, D, E, K, C e complexo B presentes nessas preparações, sendo o retinol e a riboflavina as mais sensíveis à fotodegradação (ALLWOOD & KEARNEY, 1998).

As concentrações finais de íons cálcio e fosfato na nutrição exercem influência direta sobre a formação de precipitados de fosfato de cálcio, assim como o pH final e a própria osmolaridade da mistura. Outros fatores influenciam de forma indireta, sendo estes: a temperatura, tempo de estocagem e administração, concentração final e composição final de aminoácidos, concentrações finais de glicose e magnésio, ordem de adição dos componentes na nutrição parenteral e tipo de sais de cálcio e fosfato utilizados (ALLWOOD & KEARNEY, 1998; FALGAS *et al.*, 2002; RONCHERA-OMS *et al.*, 1995; TRISSEL & CANADA, 2001; WAITZBERG, 2002).

Em substituição aos sais inorgânicos de fosfato, podem ser utilizados sais de fosfatos orgânicos. No entanto, a tecnologia industrial de obtenção desses sais torna-os economicamente pouco viáveis quanto ao uso em nutrição parenteral, elevando significativamente o custo final das preparações (ALLWOOD & KEARNEY, 1998; RONCHERA-OMS *et al.*, 1996).

Diante das diversas variáveis que podem influenciar na precipitação de fosfato de cálcio, estudos comprovam a viabilidade de aplicação do polifosfato de sódio (PolIP) - [NaPO₃]_n -, como fonte mineral alternativa de fósforo, através da avaliação físico-química do mesmo e de sua interação com cálcio e outros componentes presentes na nutrição parenteral (PEREIRA, 2007).

O uso de um composto com capacidade aglutinante como a albumina é ideal para aumentar a densidade do sistema (FALCÃO, 2017), isto porque apresenta elevado peso molecular, é compatível com a via de administração das nutrições parenterais e com o PolIP.

A instabilidade de natureza físico-química e/ou microbiológica inerente ao processo de formulação atual inspira a busca de composições alternativas, bem como apresentações alternativas da formulação mais estáveis, compactas, de forma que possam ser armazenadas em frasco âmbar, minimizando a fotodegradação dos componentes fotossensíveis (AZEVEDO FILHO, 2012).

Este estudo propõe o desenvolvimento de uma nova formulação, na qual seja capaz de englobar todos os nutrientes de uma nutrição parenteral clássica, trazendo assim uma alternativa ao problema

inerente a estocagem com segurança das formulações clássicas preparadas em ambiente industrial, estável em seus padrões físico-químicos e com potencial prazo de validade prolongado.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os sistemas inicialmente obtidos foram preparados seguindo três etapas: obtenção de uma solução do sistema matricial, obtenção de uma solução do polifosfato de sódio e das emulsões lipídicas em concentrações padronizadas.

1. Obtenção das emulsões lipídicas

A base da emulsão lipídica foi preparada utilizando temperatura ambiente, vigorosa agitação e concentrações padronizadas de: óleo de soja 10% (m/m), lecitina 2,4% (m/m), oleato de sódio 0,06% (m/m), Tween 80 0,5% (m/m), Tween 20 0,375% (m/m), glicerol 1,125% (m/m) e água q.s.p., combinada a uma solução de albumina de ovo liofilizada (0,5%, Acácia Manipulação®) e solução de PolIP (0,5%, Sigma Aldrich®).

2. Incorporação do sistema matricial

Três condições experimentais foram avaliadas: (A) na fase oleosa, (B) na solução de polifosfato de sódio e (C) depois de finalizada a emulsão lipídica.

3. Distribuição do tamanho das gotículas e potencial zeta:

Os sistemas previamente preparados foram caracterizados utilizando as técnicas de espalhamento de luz dinâmico (DLS) e potencial da carga superficial das gotículas, conforme metodologia proposta ROLAND *et al.* (2003). As amostras foram diluídas e inseridas em cubeta de acrílico específica (célula microeletroforética DTS 0012 ou DTS1060), sendo analisadas utilizando o equipamento Zetasizer Nano ZS90 (Malvern®).

4. Avaliação da osmolaridade:

A osmolaridade das emulsões lipídicas foi obtida utilizando o equipamento SEMI-MICRO OSMOMETER K7400 (KNAUER®), calibrado com água deionizada e soluções #Y1241 e #Y1248 (KNAUER®). Para tais medidas foram utilizados 150µL da amostra em tubo plástico #A0720 (KNAUER®)

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A nutrição parenteral (NP) consiste numa microemulsão destinada à administração intravenosa em pacientes desnutridos ou não, no qual o trato gastrointestinal encontra-se debilitado, sendo o mesmo inviável para a alimentação. Dessa forma, o tamanho máximo das gotículas presentes nessa microemulsão não devem ser superiores a 5 µm, visto que gotículas maiores podem causar embolia. Além disso, o pH deve ser próximo ao pH sanguíneo (7,4). Com isso, a determinação das características físico-químicas como a análise de distribuição do tamanho de gotícula, bem como o potencial da carga superficial das gotículas e o pH final da formulação são cruciais para determinar qual a melhor formulação. Para todas as formulações foram necessárias correções do pH para 7,0 pela adição de hidróxido de sódio concentrado. Analisando-se as condições experimentais de inserção do composto aglutinante, foram obtidos os resultados conforme descritos na Tabela 1.

Os gráficos obtidos da análise do DLS e potencial zeta, mostram que, ao comparar a emulsão lipídica sem o polímero com as formulações (A), (B) e (C) houve um aumento na polidispersão (Pdl), bem como uma redução significativa no diâmetro das gotículas. Contudo, após adição do polímero, as gotículas permanecem dentro do limite esperado para uma microemulsão destinada à administração intravenosa.

Tabela 1. Consolidação dos resultados obtidos nas formulações.

Piloto	Tamanho	Zeta	Pdl	Desvio Padrão
A	451,06	0,019	0,552	4,22
B	808,76	0,01	0,43	52,78
C	684,53	-0,275	0,57	94,11
Emulsão Lipídica (EL) sem polímero	2064,33	-50,73	0,21	475,80

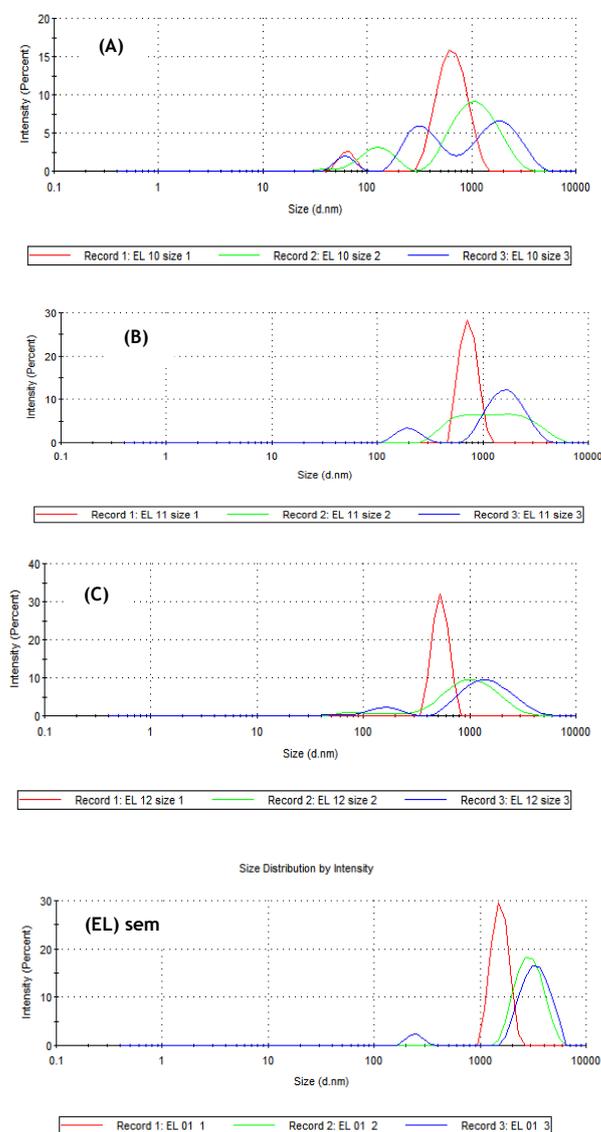


Figura 1. Resultados obtidos para a determinação do tamanho de gotícula das emulsões lipídicas preparadas (Fonte: Autor)

Os valores do potencial zeta das formulações desenvolvidas apresentaram redução considerável quando associadas aos polímeros. O potencial zeta reflete a medida indireta da superfície das partículas, o qual é influenciado pelas mudanças na interface com o meio dispersante, em razão da dissociação de grupos funcionais na superfície da partícula ou da adsorção de espécies iônicas presentes no meio aquoso de dispersão (MAGENHEIM & BENITA, 1991; MOSQUEIRA, *et al.*, 2000). A lecitina e os polímeros constituintes das formulações são os principais componentes presentes capazes de influenciar o potencial zeta.

Um valor de potencial zeta relativamente alto é importante para uma boa estabilidade físico-química da suspensão coloidal, pois grandes forças repulsivas tendem a evitar a agregação em função das colisões ocasionadas por partículas adjacentes (SCHAFFAZICK, *et al.*, 2003). Quando o valor em módulo do potencial zeta é suficientemente baixo, a energia de atração excede a de repulsão e a dispersão pode se colapsar, formar agregados maiores e se precipitar.

Este potencial é sensível a fatores como: concentração de sais no meio, pH da solução, concentração de surfactantes, além de outras formas de estabilização de sistemas. Tanto a lecitina quanto os polímeros presentes na formulação colaboraram para valores de potencial zeta próximos a zero, entretanto a estabilidade foi mantida em pelo menos 48h com ausência de separação de fases.

Tabela 2. Consolidação dos resultados de osmolaridade obtidos para as formulações.

Piloto	Osmolaridade (mOsm/L)
Emulsão lipídica sem PoliP	180,0
Emulsão lipídica com PoliP	160,0

Cada 1% de lipídio contribui com apenas 1,7 mOsm. Devido ao seu efeito venoprotetor, a osmolaridade total das soluções com lipídios podem ser um pouco maiores sem causar risco de tromboflebite. JOY, *et al.* (2009), sugere que formulações de baixa osmolaridade são mais propensas a incompatibilidades ou precipitações entre o cálcio e o fosfato inorgânico. Retoma-se assim, o conhecimento já descrito anteriormente em relação à influência direta sobre a formação de precipitados de fosfato de cálcio em decorrência das concentrações finais desses íons, bem como o tipo de sais de cálcio e fosfato utilizado (ALLWOOD & KEARNEY, 1998; FALGAS *et al.*, 2002; RONCHERA-OMS *et al.*, 1995; TRISSEL & CANADA, 2001; WAITZBERG, 2002).

Em substituição aos sais inorgânicos de fosfato comumente utilizados nessas formulações, há os sais de fosfatos orgânicos. Entretanto, devido à tecnologia industrial tornar a obtenção desses sais economicamente pouco viáveis (ALLWOOD & KEARNEY, 1998; RONCHERA-OMS *et al.*, 1996), PEREIRA (2007) demonstra-se a viabilidade de aplicação do PoliP como fonte mineral alternativa através de avaliações físico-químicas e a própria interação com o cálcio.

Analisando-se os dados obtidos referentes à osmolaridade das formulações, ainda que apresente redução na osmolaridade o que segundo autores contribui para incompatibilidades, quando combinadas a ambos os polímeros, PoliP e albumina, manteve estabilidade com ausência de separação de fases.

CONCLUSÕES

Conclui-se que o polifosfato pode ser utilizado como fonte mineral alternativa em sistemas emulsionados, bem como quando associado à albumina é capaz de reduzir significativamente o tamanho das gotículas e força de repulsão existente entre elas. Em contrapartida, a etapa de inserção da albumina não tem influência direta com tal efeito. A osmolaridade das emulsões lipídicas atingiu valores dentro da faixa esperada para administração por veia periférica sem risco de causar danos, assim como a ausência de indícios de formação de precipitados. Parâmetros como tempo e velocidade de agitação sugerem ser fatores críticos para obtenção de formulações com uma maior janela de estabilidade.

REFERÊNCIAS

ALLWOOD, M. C.; KEARNEY, M.C. **Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures.** *Nutrition*, v.14, n. 9, p. 697 - 706, set. 1998.
 ANTUNES, M.S. **Estudo à microscopia eletrônica da estabilidade física de emulsões lipídicas em soluções nutritivas parenterais.** *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 85, n. 3, p. 121-127, 2004.

AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas.** 2 ed. Porto Alegre: Artmed Editora Ltda., 2005. 677p.
 AZEVEDO FILHO, CLAYTON ANDERSON. **Estudo da Fotoestabilidade de Vitaminas em Formulações para Nutrição Parenteral.** 2012. 109f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife 2012.
 Boullata JI, Gilbert K, Sacks G, Labossiere RJ, Crill C, Goday P et al. **A.S.P.E.N. clinical guidelines: parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labeling, and dispensing.** *JPEN* 2014;38:334-377.
 FALCÃO, J. S. A. **Desenvolvimento e estabilidade físico-química de emulsões lipídicas secas utilizadas para a nutrição parenteral.** 2017. 22 f. Pesquisa de Pós-doutorado (Não publicado) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2017.
 FALGAS, J. B. *et al.* **Planificación, organización, gestión y funciones.** Farmácia Hospitalaria. Tomo 1. 3 ed., Sociedad Española de Farmácia Hospitalaria, 2002.
 HERNANDO, V. *et al.* **Evidence for lipids - calcium ions interactions using fluorescent probing in pediatric nutrition admixtures.** *Talanta*, v. 60, n. 2, p. 543 - 554, 2003.
 Joy, J., Silvestri, A. P., Franke, R., Bistran, B. R., Nehne, J., Newton, D. W., & Driscoll, D. F. (2009). **Calcium and Phosphate Compatibility in Low-Osmolarity Parenteral Nutrition Admixtures Intended for Peripheral Vein Administration.** *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 34(1), 46-54.
 Magenheim, B.; Benita, S.; S.T.P. *Pharma Sci.* 1991, 1, 221
 Mosqueira, V. C. F.; Legrand, P.; Pinto-Alphandary, H.; Puisieux, F.; Barratt, G.; *J. Pharm. Sci.* 2000, 89, 614.
 PEREIRA, J. C. B. **Estudo físico-químico do polifosfato de sódio visando sua aplicação em formulações para nutrição parenteral.** Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas, Recife, 2007.
 PEREIRA, J. C. B. *et al.* Short chain polyphosphates as a strategic colloidal source of phosphate for parenteral admixtures. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v.558, p.242 - 249, 2018.
 Pittiruti, M., Hamilton, H., Biffi, R., MacFie, J., & Pertkiewicz, M. (2009). **ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Central Venous Catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications).** *Clinical Nutrition*, 28(4), 365-377.
 ROLAND, I.; PIEL, G.; DELATTRE, L.; EVRARD, B. **Systematic characterization of oil-in-water emulsions for formulation design.** *Int. J. Pharm.* 16(263), 85-94, 2003.
 RONCHERA - OMS, C. L.; ALWOOD, M. C.; HARDY, G. **Organic phosphates in parenteral nutrition: pouring fresh water into an old bucket.** *Nutrition*, v. 12, n. 5, p. 388 - 389, 1996.
 RONCHERA - OMS, C. L.; JIMENEZ, N. V.; PEIDRO, J. **Stability of parenteral nutrition admixtures containing organic phosphates.** *Clinical Nutrition*, v. 14, p. 373 - 380, 1995.
 SCHAFFAZICK, S. R., GUTERRES, S. S., FREITAS, L. L., & POHLMANN, A. R. **Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos.** *Química nova*, 26(5), p. 726 - 737, 2003.
 TRISSEL, L. A.; CANADA, T. **Calcium and Phosphate Compatibility in Parenteral Nutrition.** Houston: TriPharma Communications, 2001. 176 p.
 VALERO ZANUY, M.A., PABLOS BRAVO, S., LAZARO CEBAS, A., GARCIA SANCHEZ, J., GOMIS MUÑOZ, P., MORENO VILLARES, J. M., LEON SANZ, M. **Agreement between different equations to estimate osmolarity of parenteral nutrition solutions.** *Nutrición hospitalaria.* Madrid, 2015.
 WAITZBERG, D. L. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica.** São Paulo, Brasil: Atheneu, 2009.

WAITZBERG, D. L. **Nutrição oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica.** 3 ed. V. 1. São Paulo: Atheneu, 2002. 982p.