

## **Desenvolvimento de nanocápsulas poliméricas encapsulando paclitaxel**

Lívia Palmerston MENDES; Marilisa Pedroso Nogueira GAETI; Relton Romeis de OLIVEIRA; Eliana Martins LIMA

Laboratório de Nanotecnologia Farmacêutica e Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos – FarmaTec – Faculdade de Farmácia - UFG

livitaa@gmail.com, emlima@farmacia.ufg.br

Palavras-chave: nanocápsulas e paclitaxel

### 1. INTRODUÇÃO

As nanopartículas são dispositivos com diâmetro menor que  $1\mu\text{m}$ , podendo ser formadas por vários materiais biodegradáveis, como polímeros sintéticos ou naturais, lipídeos, fosfolipídeos e até metais. O fármaco pode estar integrado à matriz ou anexado à superfície (SAHOO et al, 2008). São sistemas de liberação de fármacos que oferecem inúmeras vantagens como proteção do fármaco contra degradação e direcionamento a sítios de ação específicos, podendo melhorar a biodisponibilidade de fármacos no seu sítio de ação e diminuir seus efeitos tóxicos (GALINDO-RODRIGUEZ et al, 2004).

Devido a essas vantagens, vários estudos envolvendo a veiculação de fármacos antineoplásicos em sistemas nanoestruturados vêm sendo conduzidos, a fim de melhorar a terapia antitumoral. Um desses fármacos é o paclitaxel, utilizado no tratamento de diversos tumores sólidos como carcinomas de mama, ovário, pulmão e bexiga (SOUZA, 2004). Seu mecanismo de atividade antitumoral envolve a inibição do crescimento celular por estabilização de microtúbulos formados através da ligação não covalente com tubulinas, impedindo a despolarização necessária a replicação celular, bloqueando assim o processo de divisão celular (FENG et al, 2007).

Como a solubilidade do paclitaxel em água é baixa, cerca de  $0,3\mu\text{g/mL}$  (LEE et al, 2007), sua formulação usual utiliza Cremofor EL (óleo polietoxilado) e etanol (1:1) como veículo. A quantidade necessária de Cremofor para veicular as doses requeridas de paclitaxel é significativamente alta e vários efeitos colaterais estão relacionados a esse veículo, como nefrotoxicidade, neurotoxicidade e reações de hipersensibilidade. (SINGLA et al, 2002).

Portanto, o propósito do trabalho é desenvolver uma nova formulação para o paclitaxel podendo eliminar esses problemas.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

As nanocápsulas de poli-ácido láctico (PLA), contendo paclitaxel (PTX) foram preparadas pelo método de emulsão-difusão. A fase orgânica era composta por PLA, triglicerídeo de ácido cáprico/caprílico, fosfatidilcolina e paclitaxel solubilizados em acetona. Essa fase foi vertida diretamente na fase aquosa composta por água e os tensoativos poloxamer F-68 e F-127.

As partículas obtidas foram caracterizadas com relação a tamanho e índice de polidispersão (Pdl) através da técnica de espalhamento dinâmico da luz. A separação do fármaco não encapsulado foi realizada por centrifugação a 2000 rpm durante 10 minutos. A quantificação do paclitaxel foi realizada em cromatógrafo líquido de alta eficiência (CLAE). Foi utilizada uma coluna C18 (50x3mm) 3 $\mu$ m e detector de UV a 227 nm. Como fase móvel foi utilizado ácido trifluoroacético 0,1 % e acetonitrila em gradiente que iniciava na proporção de 65:35 e fluxo de 0,5 mL/min.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As características físico-químicas das nanocápsulas contendo paclitaxel (NC-PTX) são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características físico-químicas das NC-PTX.

Parâmetros	Resultados
Tamanho (nm)	188,53 $\pm$ 8,50
Pdl	0,11 $\pm$ 0,03
PTX Encapsulado (mg/mL)	0,27 $\pm$ 0,05
Eficiência de encapsulação (%)	90,6 $\pm$ 0,15

Resultados expressos em média  $\pm$  DP (n=3).

O tamanho das nanocápsulas está relacionado a diversos fatores como a velocidade de agitação utilizada no processo de emulsificação, a composição da fase orgânica, a concentração e o tipo de polímero, o tipo e quantidade de tensoativo presente na formulação, dentre outros (MOINARD-CHÉCOT et al, 2008). Um tamanho reduzido dessas partículas pode permitir que elas permaneçam mais tempo na circulação sanguínea e apresentem uma liberação mais prolongada do

fármaco, uma vez que demoram mais a serem capturadas pelos macrófagos do que partículas grandes (FRÉZARD et al, 2005). O baixo Pdl apresentado indica homogeneidade na distribuição de tamanho das partículas, que se apresentam como um sistema monomodal. A eficiência de encapsulação foi alta, uma vez que as nanocápsulas apresentam boa capacidade para encapsular fármacos lipofílicos em seu núcleo oleoso (maior que 70%), enquanto que fármacos hidrofílicos costumam atingir valores máximos de 10% de encapsulação (MA et al, 2001; STELLA et al, 2007). Dentre fatores envolvidos na encapsulação dos fármacos podemos citar sua natureza química, polaridade e principalmente solubilidade no óleo utilizado na formulação (MORA-HUERTAS et al, 2011).

#### 4. CONCLUSÕES

Os resultados indicam que a encapsulação do paclitaxel em nanocápsulas pode ser obtida com boa eficiência (cerca de 90%) e tamanho de partículas (em torno de 190 nm), sendo, portanto, um potencial carreador para esse fármaco. Experimentos de liberação *in vitro* e toxicidade celular serão realizados em etapas futuras.

#### REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

FENG, S.; ZHAO, L.; ZHANG, Z.; BHAKTA, G.; WIN, K.; DONG, Y.; CHIEN, S. Chemotherapeutic engineering: Vitamin E TPGS-emulsified nanoparticles of biodegradable polymers realized sustainable paclitaxel chemotherapy for 168 h in vivo, **Chemical Engineering Science**, v.62, p.6641-6648, 2007.

FRÉZARD, F.; SCHETTINI, D. A.; ROCHA, O. G. F.; DEMICHELI, C. Lipossomas: propriedades físico-químicas e farmacológicas, aplicações na quimioterapia à base de antimônio. **Química Nova**, v. 18 (3), p. 511-518, 2005.

GALINDO-RODRIGUEZ, S.; ALLÉMAN, E.; FESSI, H.; DOELKER, E. Physicochemical Parameters Associated with Nanoparticle Formation in the Salting-out, Emulsification-Diffusion, and Nanoprecipitation Methods. **Pharmaceutical Research**, vol. 21 (8), p. 1428-1439, 2004.

LEE, S. C.; HUH, K. M.; LEE, J.; CHO, Y. W.; GALINSKY, R. E.; PARK, K. Hydrotropic Polymeric Micelles for Enhanced Paclitaxel Solubility: In Vitro and In Vivo Characterization. **Biomacromolecules**, v. 8, p. 202–208, 2007.

MA, J.; FENG, P.; YE, C.; WANG, Y.; FAN, Y. An improved interfacial coacervation technique to fabricate biodegradable nanocapsules of an aqueous peptide solution from polylactide and its block copolymers with poly(ethylene glycol). **Colloid Polymer Science**, v. 279, p. 387–392, 2001.

MOINARD-CHÉCOT, D.; CHEVALIER, Y.; BRIANÇON, S.; BENEY, L.; FESSI, H. Mechanism of nanocapsules formation by the emulsion-diffusion process. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 17 (2), p. 458-468, 2008.

MORA-HUERTAS, C. E.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 385, p. 113-142, 2011.

SAHOO, S. K.; DILNAWAZI, F.; KRISHNAKUMAR, S. Nanotechnology in ocular drug delivery. **Drug Discovery Today**, v. 13 (3-4), p. 144-151, 2008.

SINGLA, A. K.; GARG, A.; AGGARWAL, D. Paclitaxel and its formulations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 235, p. 179–192, 2002.

SOUZA, M. V. N. Novos produtos naturais capazes de atuar na estabilização de microtúbulos, um importante alvo no combate ao câncer. **Química Nova**, v. 27 (2), p. 308-312, 2004.

STELLA, B.; ARPICCO, S.; ROCCO, F.; MARSAUD, V.; RENOIR, J.M.; CATTEL, L.; COUVREUR, P. Encapsulation of gemcitabine lipophilic derivatives into polycyanoacrylate nanospheres and nanocápsulas. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 344, p. 71–77, 2007.