

Estudo da influência do solvente a obtenção de nanoesferas de PLGA com 5-Fluorouracil utilizando TPGS como surfatante.

Adriana Calderini (PG) *, Francisco B. T. Pessine (PQ)

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas - SP, CEP 13083-970

*acalderini@iqm.unicamp.br

Palavras Chave: 5-Fluorouracil, PLGA, Nanoesferas, TPGS

Introdução

O fármaco 5-Fluorouracil (2,4-dioxo-5-fluor pirimidina, 5-FU) é um anti-metabólito, derivado fluorado da base Uracil, que reduz o crescimento tumoral incorporando-se ao RNA, inibindo a formação de timidina e, portanto, inibindo a síntese de proteínas. É um dos mais usados no tratamento de tumores sólidos em adultos, especificamente carcinomas do trato gastro-intestinal e da mama; porém, apresenta efeitos adversos sérios como leucopenia, trombocitopenia, anemia, entre outros.^{1,2}

As principais vantagens na utilização de nanoesferas (NNP) de PLGA (ácido poli(lático-co-glicólico)) são a possibilidade de endereçamento seletivo de fármacos ao local do distúrbio; o aumento da eficácia e índice terapêuticos; a redução da toxicidade e da intensidade de efeitos colaterais e adversos, entre outras.³

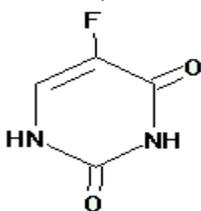


Figura 1. Estrutura molecular do 5-FU.

O objetivo deste trabalho é obter NNP de PLGA contendo 5-FU, utilizando TPGS (D- α -tocoferil polietileno glicol 1000 succinato)^{4,5} como surfatante, analisando a influência do solvente nas suas características.

Resultados e Discussão

O método utilizado para preparar as NNP foi o da dupla emulsão. Resumidamente, 0,5mL solução aquosa de 5-FU 12mg/mL foi adicionada a 150mg de PLGA RG502 em 10mL de acetato de etila (AT), acetona (AC) ou diclorometano (DC), colocando a solução resultante no Ultrassom por 10min. Esta emulsão foi gotejada lentamente a 40mL de TPGS 0,03% (m/v), sob agitação, no dispersor Ultra-Túrrax® T18 a 14000rpm por 10 min. Por último, a solução foi agitada durante 24 h para evaporar o solvente orgânico. Os solventes foram saturados para preparar as soluções.

Em seguida, as NNP foram lavadas três vezes com água deionizada, centrifugando-as a velocidade de 15000rpm por 30 min a 4°C.

Para caracterizar estas partículas foi feita a análise de tamanho (D) e medida do potencial zeta (Z) por Espalhamento Dinâmico de Luz, Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e o cálculo do

conteúdo do ativo encapsulado (CD). As micrografias e os resultados obtidos foram:

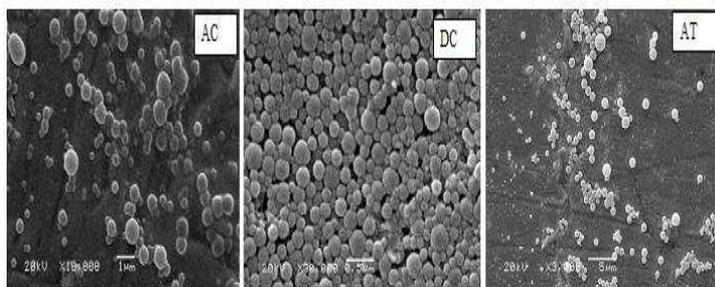


Figura 2. Micrografia das NNP.

Tabela 1. Resultados das medidas de D, PDI, Z e CD para cada ensaio.

NNP	D (nm)	PDI	Z (mV)	CD (%)
AC	145 \pm 3	0,09 \pm 0,003	-27 \pm 7	2,2 \pm 0,1
AT	258 \pm 8	0,4 \pm 0,03	-30 \pm 9	2,6 \pm 0,3
DC	192 \pm 3	0,1 \pm 0,06	-37 \pm 6	2,6 \pm 0,4

Estes resultados permitem concluir que o pior solvente para dentre os três é o AT e que é possível substituir o DC por AC. Pode-se também observar que o solvente não interfere no conteúdo do fármaco nas NNP.

Conclusões

Foram encontradas na literatura apenas referências utilizando DC como solvente orgânico utilizando TPGS como surfatante. Todavia, este é um solvente orgânico da Classe 2 e pode restar traços do mesmo nas NNP. Assim, buscou-se encontrar outro solvente, menos tóxico, para utilizar na preparação de NNP, como a acetona e acetato de etila (ambos pertencentes à Classe 3). A acetona foi o melhor solvente para preparar estas NNP, reduzindo a sua toxicidade.

Agradecimentos

À Capes, pelo suporte financeiro.

¹Rudy, B.C.; Senkowski, B.Z.; Fluorouracil. In: Analytical Profiles of Drug Substances 2, 221, ed. K. Florey, Academic Press, 1973, 2, 221;

²Bayomi, S.M.; Al-Badr, A. A.; (1989) Fluorouracil. In: Analytical Profiles of Drug Substances 18, 599, ed. K. Florey, Academic Press, 1989, 18, 599.

³Rieux, A.; Fievez, V.; Garinot, M.; Schneider, Y. J.; Pr at, V.; J. Control. Release., 2006, 116, 1.

⁴Mu, L.; Feng, S. S.; J. Control. Releas., 2002, 80, 129.

⁵Ke, W.; Lin, S.; Ho, H.; Sheu, M.; J. Control. Release 2005, 102, 489-507.