

Influência do pH, força iônica, osmolaridade e temperatura na encapsulação 5-Fluorouracil em nanopartículas de PLGA.

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, Nanopartículas

Introdução

O composto 5-Fluorouracil (2,4-dioxo-5-flúor pirimidina, 5-FU) é um fármaco hidrofílico, cuja solubilidade em água é 12,2mg/mL, sendo sintetizado a partir do aminoácido Uracil. É anti-metabólito que reduz o crescimento tumoral, incorporando-se ao RNA, inibindo a formação de timidina. É um dos agentes antineoplásicos mais usados para tratar tumores sólidos em adultos; porém, apresenta efeitos adversos sérios como leucopenia, trombocitopenia e anemia.^{1,2}

A inclusão deste fármaco em nanoesferas (NNP) de PLGA (ácido poli(lático-co-glicólico) pode trazer muitos benefícios: possibilidade de endereçamento seletivo ao local da patologia; aumento da eficácia e índice terapêuticos; redução da toxicidade e da intensidade de efeitos colaterais e adversos, entre outras.³

O objetivo deste trabalho é otimizar as condições do método de dupla emulsão para aumentar a Eficiência de Encapsulação (EE) do 5-FU, analisando a influência do meio em suas características.

Resultados e Discussão

O método utilizado para preparar NNP foi o da dupla emulsão (Figura 1). Para aumentar a EE, variou-se S1 e S2 através da mudança de pH, temperatura, osmolaridade e força iônica. Os ensaios estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Ensaios em diferentes meios (S1,S2)

Ensaio	S1	S2	Temperatura
1	H ₂ O	H ₂ O	25°C
2	pH 2	H ₂ O	25°C
3	H ₂ O	pH2	25°C
4	H ₂ O	H ₂ O	0°C
4a	H ₂ O	H ₂ O	10°C
4b	H ₂ O	H ₂ O	20°C
4c	H ₂ O	H ₂ O	25°C
4d	H ₂ O	H ₂ O	40°C
5	H ₂ O	pH 9	25°C
6	pH 9	Tampão fosfato salino	25°C
7	pH 9	Sacarose	25°C

Para caracterizar as partículas foram feitas medidas do diâmetro (D), polidispersidade (PDI) e potencial zeta (ξ) por Espalhamento Dinâmico de Luz, Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e cálculo do Rendimento (R) e EE.



Figura 1. Método de dupla emulsão: ilustração Os resultados obtidos estão na Tabela 2

Tabela 2. Resultados dos ensaios.

Ensaio	D (nm)	PDI	ξ (mV)	R (%)	EE (%)
1	122,7	0,137	-36,7±7,5	28,8	8,5
2	97,5	0,465	-23,6±5,7	20,6	--- ^a
3	931,4	0,849	-16,6±3,2	6,8	--- ^b
4a	79,84	0,218	-49,8±3,6	45,5	18,7
4b	67,98	0,309	-49,1 ± 4,4	41,1	19,4
4c	122,7	0,137	-36,7 ± 7,5	28,8	8,5
4d	112,3	0,199	-49,3 ± 5,8	31,7	9,1
4e	51,6	0,116	-32,0± 6,5	40,3	9,6
5	51,8	0,172	-48,9±4,9	39,5	9,9
6	158,1	0,322	-59,0±5,85	---	13,5
7	126,6	0,125	-45,8±4,45	---	5,3

^a; ^b: EE muito pequena

^{**} c; d: Não foi possível calcular o rendimento, pois continha sal e sacarose.

Conclusões

Bons resultados de EE são geralmente obtidos para fármacos hidrofóbicos. Como 5-FU é hidrofílico, tende a migrar para a fase aquosa da emulsão, havendo grande perda durante o processo. Variando pH, temperatura, osmolaridade e força iônica foi possível delimitar as condições para melhorar a EE deste fármaco em nanopartículas de PLGA; porém, ainda são necessários outros ensaios para otimizar este procedimento.

Agradecimentos

À Capes, pela bolsa de doutorado.

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

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

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