

Modificação do perfil de liberação de nanoesferas de ácido poli(lático-co-glicólico) (PLGA) contendo 5-Fluorouracil, através do acoplamento de quitosana e ácido fólico.

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, Perfil de Liberação

Introdução

5-Fluorouracil é um dos fármacos mais utilizados no tratamento de tumores sólidos; porém apresenta tempo de meia vida de apenas 10-20min e sérios efeitos adversos¹. A inclusão deste fármaco em nanoesferas de PLGA (NP) pode trazer benefícios como aumento da eficácia e índice terapêuticos, redução da toxicidade e da intensidade de efeitos colaterais/adversos, entre outras. A modificação da superfície permite ainda melhorar as propriedades das NPs: a maioria dos tumores apresenta alta quantidade de receptor de folato; assim, espera-se que a ligação de ácido fólico (FOL) aos carreadores aumente seu endereçamento. Por outro lado, quitosana (QTS) age como ponte entre a superfície das NPs e o ácido fólico, ligado à QTS, confere propriedades como bioadesividade e aumento da permeação.²

Resultados e Discussão

NPs de 5-FU foram preparadas pelo método de emulsificação espontânea. QTS foi purificada e, em seguida, ligada ao ácido fólico (QTSFOL). Tanto QTS como QTSFOL foi adsorvida à superfície das NPs a 0,5% (m/v). O perfil de liberação foi feito em tampão fosfato pH 7,4 a 37°C. O esquema está na Figura 1.

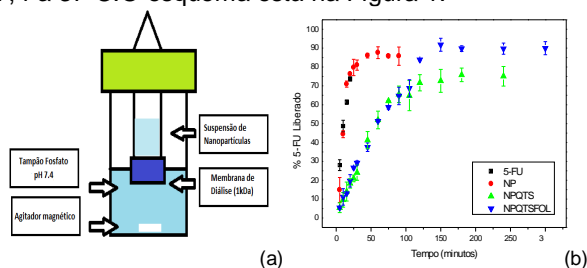


Figura 1. (a) Esquema do experimento de diálise. **(b)** Perfil de liberação de NPs de 5-FU em tampão fosfato a 37°C.

A liberação depende tanto da difusão do fármaco quanto da absorção de água pela matriz polimérica, sendo caracterizada por um "burst" inicial devido à difusão do 5-FU distribuído perto ou na superfície das NPs. Os perfis de liberação foram obtidos e analisados por diferentes modelos matemáticos (Tabela 1).³

Tabela 1. Ajuste dos modelos matemáticos para liberação "in vitro".

Modelo	Dados	5-FU	NP	NP QTS	NP QTSFOL
Ordem Zero $Q_t = \kappa_0 * t$	χ^2	19,750	71,220	4,946	504,391
	R	0,922	0,811	0,997	0,981
	κ_0	3,241±0,536	3,579±0,962	0,805±0,015	0,714±0,030
Primeira Ordem $\ln Q_t = \kappa_1 * t$	χ^2	n/a	0,272	0,106	0,355
	R	n/a	0,609	0,874	0,774
	κ_1	n/a	0,031±0,013	0,014±0,002	0,007±0,001
Higuchi $Q_t = \kappa_H * t^{1/2}$	χ^2	n/a	135,890	98,789	98,111
	R	n/a	0,922	0,975	0,990
	κ_H	n/a	29,831±4,944	9,087±0,489	8,903±0,255
Peppas-Korsmeyer $\ln M_t/M_0 = \ln \kappa_{PK} + n \ln t$	χ^2	n/a	0,021	0,006	0,117
	R	n/a	0,929	0,994	0,988
	n	n/a	-1,572 ± 0,172	-1,907 ± 0,033	-1,845 ± 0,047
	n^{**}	n/a	1,113 ± 0,151	0,898 ± 0,022	0,866 ± 0,032

* $Q_t = 100 * M_t/M_0$ ** n= expoente da difusão que indica o mecanismo de liberação ***n/a = não aplicável

Observa-se que o perfil de liberação de primeira ordem é confirmado pelo ajuste de Peppas-Korsmeyer, onde $n > 0,5$ (difusão não-fickiana). Para todos os modelos ajustados a liberação de 5-FU das NP exibe, na parte inicial, praticamente a mesma constante (κ) que o fármaco livre. Para NPQTS e NPQTSFOL os valores de κ são menores, sendo que para a última formulação a liberação é ainda mais lenta.

Conclusões

O acoplamento de QTS e QTSFOL foi eficiente em reduzir a velocidade de liberação de 5-FU encapsulado, possivelmente porque a camada de QTS e QTSFOL na superfície das NPs dificulta a absorção de água pela matriz polimérica e a difusão do fármaco para o meio receptor.

Agradecimentos

À Capes, pelo suporte financeiro.

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

²Nahar M.; Dutta T.; Murugesan S.; Asthana A. Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 2006, 23, 259.

³Siepmann J.; Siepmann F. Int. J. Pharm. 2008, 364, 328.