

## Uso de nanoemulsão baseada em lipídeos como veículo para a 1,5-bis(4-oleil-3-metoxifenil)-penta-1,4-dien-3-ona

Maria A. Santos<sup>1\*</sup> (IC), Oseraldo V. Rocha<sup>1</sup> (PG), Susana Dinis<sup>1</sup> (PQ), Ítalo Adélk<sup>1</sup> (PG), Claudete J. Valduga<sup>1</sup> (PQ)

<sup>1</sup>Universidade Bandeirante de São Paulo (UNIBAN) - [cyydha@yahoo.com.br](mailto:cyydha@yahoo.com.br)

Palavras Chave: 1,5-bis(4-oleil-3-metoxifenil)-penta-1,4-dien-3-ona, nanoemulsão lipídica, citotoxicidade.

### Introdução

Problemas de solubilidade são bastante comuns quando se trata da descoberta de novas substâncias com atividade biológica. Tais problemas podem ser solucionados pelo uso de sistemas nanoparticulados, baseados em emulsões que, além de possibilitar a administração destas substâncias, ainda aumenta sua concentração em tecidos com elevada taxa de proliferação celular, como tecidos tumorais, minimizando os efeitos tóxicos aos órgãos e tecidos saudáveis.

A 1,5-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-penta-1,4-dien-3-ona (**1**) possui estrutura semelhante à curcumina, substância natural com uma grande variedade de efeitos biológicos [1]. O composto **1** tem uma boa atividade antitumoral e baixa toxicidade animal [2,3], porém não é solúvel em água. Por isso, o objetivo deste trabalho foi sintetizar um derivado do composto **1**, mais lipofílico, e desenvolver uma formulação para injeção intravenosa baseada em emulsão e avaliar a estabilidade da formulação e a sua citotoxicidade frente linhagem de célula tumoral.

### Resultados e Discussão

A 1,5-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-penta-1,4-dien-3-ona (**1**) [2] foi transformada na 1,5-bis(4-oleil-3-metoxifenil)-penta-1,4-dien-3-ona (**2**) (Figura 1), através da reação de esterificação do ácido oleico, utilizando DCC e DMAP como catalisadores e diclorometano como solvente, obtendo-se rendimento de 100 %.

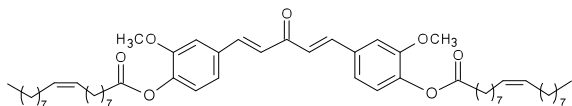


Figura 1. 1,5-bis(4-oleil-3-metoxifenil)-penta-1,4-dien-3-ona (**2**).

O coeficiente de partição, realizado através do método clássico *n*-octanol/água, foi de 3,12 para o composto **1** e 2,95 para **2**, portanto não houve aumento da lipofilicidade pela introdução dos dois grupos oleila. Porém, a eficiência de incorporação em partículas de emulsão lipídica de **2** foi em média 98 %, enquanto que para **1**, não ultrapassou 30 %, indicando que além da lipofilicidade, outros fatores, como interações intermoleculares e arranjos moleculares, interferem na eficiência da incorporação.

34<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

As formulações contendo os compostos **1** e **2** foram preparadas através de homogeneização a alta pressão e são compostas de óleo de algodão, fosfatidilcolina,  $\beta$ -caroteno, colesterol e Tween 20. Devido a baixa eficiência de incorporação do composto **1**, os estudos de estabilidade e citotoxicidade foram conduzidos apenas para a nanoemulsão lipídica contendo o composto **2**. As análises mostraram que a formulação se manteve estável pelo período de análise de 6 meses; não houve alterações visíveis macroscopicamente, como formação de agregados ou precipitados e alteração de cor. As análises de peróxidos e pH mostraram que não houve peroxidação lipídica, porém o pH reduziu de 5,3 para 4,47, indicando que houve um pouco de hidrólise dos triglicerídeos, o tamanho médio das partículas se manteve em torno de 100 nm, com polidispersidade de 0,2. Nos experimentos de cinética *in vitro*, através de diálise contra plasma, a liberação do composto **2** das partículas de emulsão e transferência para o plasma, foi em torno de 30 %, acontecendo principalmente na primeira uma hora de diálise. Os resultados de citotoxicidade, contra células de melanoma murino (B16F10) utilizando o método MTT, mostraram que o composto **2** incorporado em nanoemulsão lipídica teve ação citotóxica em torno de cinco vezes menor que seu precursor, composto **1**, na forma livre, dissolvido em DMSO.

### Conclusões

A formulação desenvolvida para o composto **2** é bastante viável e possui boa estabilidade e, além disso, tem a grande vantagem de evitar o uso de solventes orgânicos tóxicos, o que deverá reduzir a toxicidade *in vivo*. A redução da citotoxicidade de **2** incorporado em nanoemulsão lipídica era esperada, pois as emulsões lipídicas, utilizadas com veículos para quimioterápicos, normalmente reduzem a toxicidade *in vitro* e *in vivo*.

### Agradecimentos

FAPESP – Proc. N<sup>o</sup> 06/61533-2 e 2009/17077-0; INCT-FCx - Proc. N<sup>o</sup> 573560/2008-0; Universidade Bandeirante de São Paulo.

<sup>1</sup> Anand, P.; Thomas, S. G.; et. Al. *Biochem. Pharmacol.* **2008**, 76, 1590.

<sup>2</sup> Suárez, J. A. P. Q.; Peseke, K.; et. al. **2002**, PI0207141-0.

<sup>3</sup> Suárez, J. A. Q.; Maria, D. A.; **2008**, PI0803375-7.