

Efeito do pH e temperatura na estabilidade de Docetaxel livre e encapsulado em nanopartículas lipídicas sólidas

Milene H. Martins (PQ)^{1*}, Francisco B.T. Pessine (PQ)¹

(1) Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas-SP, CEP 13083-970.

* milene@iqm.unicamp.br

Palavras Chave: Docetaxel, nanopartículas lipídicas sólidas, estabilidade, encapsulação.

Introdução

Docetaxel (DOC) é antineoplásico que exerce seu efeito via interação com microtúbulos, inibe mitose e divisão celular, causando apoptose. Indicado para tratar pacientes com câncer de mama, ovário, próstata, pulmão, etc.¹ Este tratamento oferece vários benefícios, mas a instabilidade de DOC com o pH, efeitos adversos severos, desenvolvimento de resistência ao fármaco e uso de excipiente alergênico afetam sua ação. A encapsulação de DOC em carreadores nano estruturados pode reduzir estes problemas e aumentar sua eficácia terapêutica.²

Foi avaliada a influência da temperatura e do pH na estabilidade de DOC, livre e encapsulado em nanopartículas lipídicas sólidas (NPLS).

Resultados e Discussão

Soluções com DOC (40 μ mol/L; 1:1 v:v de tampão 10mmol/L:metanol) em pH 5 (tampão acetato), 7,4 (fosfato) e 9 (Tris) foram mantidas por 7 dias a 8 $^{\circ}$ C ou 25 $^{\circ}$ C.

NPLS: lipídio (1% m/m de Cutina GMS) e DOC foram fundidos, homogeneizados, resfriados e, em seguida, adicionados à solução de Tween 80 a 80 $^{\circ}$ C (pH 5 ou água deionizada-AD). A mistura foi agitada em Turrax a 18000rpm/5min e resfriada em banho de gelo. Parte das amostras foi sonicada (2min) e filtrada. Amostras foram mantidas por 7 dias a 8 e 25 $^{\circ}$ C. Medidas de tamanho/potencial Zeta foram feitas no Zetasizer Nano (Malvern) e determinadas, via HPLC, as porcentagens de encapsulação (%EE).

A solução de DOC em pH 5 e 8 $^{\circ}$ C teve menor degradação (Figura 1), sendo este pH escolhido para preparar NPLS.

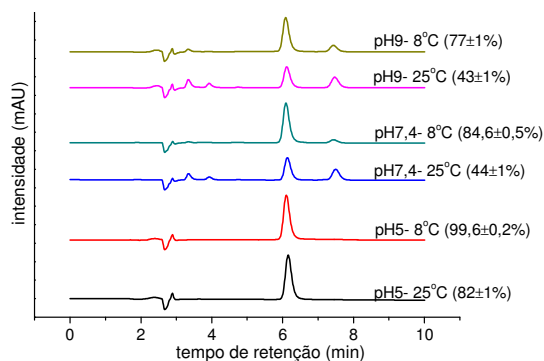


Figura 1. Cromatogramas de soluções de DOC (pH 5; 7,4; 9), após 7 dias a 8 $^{\circ}$ C ou 25 $^{\circ}$ C.

NPLS foram preparadas em AD e em tampão acetato (pH 5). O diâmetro médio (\emptyset) e o índice de polidispersidade (IP) das partículas foram menores e o potencial Zeta maior em AD que em pH 5. A %EE não variou (Tabela 1). A sonicção diminuiu \emptyset e aumentou IP. Nas suspensões mantidas a 25 $^{\circ}$ C houve aumento de \emptyset e IP; mas a encapsulação diminuiu a degradação de DOC, mesmo nesta temperatura (Figura 2). Os valores da %EE mostraram que a encapsulação de DOC foi eficiente em NPLS.

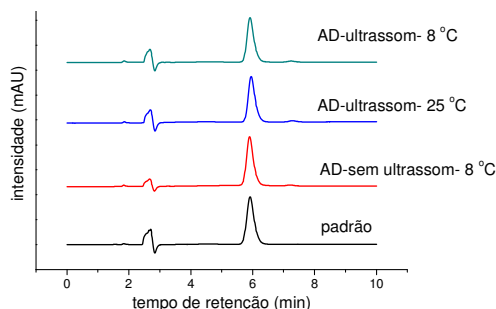


Figura 2. Cromatogramas de DOC em NPLS (AD).

Tabela 1. Análise de NPLS contendo DOC, preparadas em AD e tampão acetato (pH 5).

NPLS	\emptyset (nm)	IP	Zeta (mV)	%EE	
AD	Sem US*8 $^{\circ}$ C	187 \pm 10	0,29 \pm 0,08	-28 \pm 4	96 \pm 1
	US*8 $^{\circ}$ C	126 \pm 17	0,35 \pm 0,02	---	88 \pm 1
	US/25 $^{\circ}$ C	201 \pm 21	0,39 \pm 0,03	---	89 \pm 1
pH 5	Sem US/8 $^{\circ}$ C	877 \pm 48	0,6 \pm 0,2	-18 \pm 3	97 \pm 1
	US/8 $^{\circ}$ C	542 \pm 76	0,42 \pm 0,07	---	91 \pm 1
	US/25 $^{\circ}$ C	785 \pm 90	0,53 \pm 0,03	---	90 \pm 1

*Sem US: amostra sem sonicção; US: amostra com sonicção.

Conclusões

As soluções de DOC devem ser mantidas à 8 $^{\circ}$ C e meio ácido (pH 5). A encapsulação deste fármaco em NPLS foi ~ 90% e diminuiu sua degradação a 25 $^{\circ}$ C. A acidez, temperatura e o tempo de sonicção influenciaram o tamanho, IP e o potencial Zeta das NPLS.

Agradecimentos

CAPES, Cognis, Croda e Quiral Química do Brasil.

¹ Pazdur, R.; Kudelka A. P.; et al. *Cancer Treat. Rev.* **1993**, *19*, 351.

² Zhang, P.; Chen, L.; et al. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2010**, *10*, 7541.