

Desenvolvimento de suspensões de nanocápsulas contendo MTX e seu derivado esterificado com potencial aplicação na terapêutica

Catiuscia P. Oliveira¹(PG), Cristina G. Venturini¹(PG), Cassia Detoni¹(PG), Silvia Guterres¹(PQ), Adriana R. Pohlmann^{1,2}(PQ).

¹ Faculdade de Farmácia – UFRGS, Av. Ipiranga 2752, Porto Alegre/RS, Brazil; ² Instituto de Química – UFRGS, CEP 91501-970, PBOX 15003, Porto Alegre/RS, Brazil – cássia.detoni@gmail.com

Palavras Chave: nanocápsulas, metotrexato, esterificação.

Introdução

Metotrexato (MTX) é um fármaco utilizado no tratamento de diferentes tipos de tumores, artrite reumatóide e psoríase. Com o uso contínuo pode causar vários efeitos colaterais, além de desenvolver o efeito de resistência. Considerando que formulações nanoencapsuladas podem reduzir a dose terapêutica e que sistemas nanoparticulados extravasam para tecidos inflamados^{1,2}, a obtenção de formulações nanoestruturadas contendo metotrexato podem diminuir potencialmente os efeitos colaterais do fármaco, maximizando seus efeitos terapêuticos. Entretanto, o MTX apresenta baixa lipossolubilidade, apresentando, assim, baixa incorporação em suspensões de nanocápsulas (NC). Com a finalidade de aumentar o encapsulamento desse fármaco suspensões aquosas de nanocápsulas de núcleo lipídico foi sintetizado um derivado esterificado.

Resultados e Discussão

O éster dietílico de metotrexato (MTX(OEt)₂) (Figura 1) sintetizado conforme Kalgutkar e col. (2000) com rendimento de 65%.

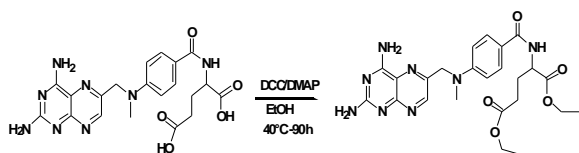


Figura 1. Reação de esterificação do éster dietílico de metotrexato.

Após a obtenção do éster foram preparadas suspensões aquosas de nanocápsulas⁴ contendo 0,25 mg de MTX/mL de formulação (NC1) e 0,5 mg de MTX(OEt)₂/mL de formulação (NC2) (Figura 2).

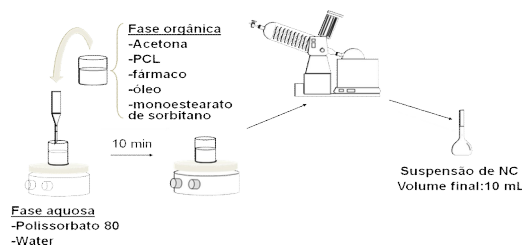


Figura 2. Preparação das suspensões de nanocápsulas.

Após a preparação as formulações foram analisadas por difração de laser obtendo-se diâmetro médio (D[4,3]) de 170 ± 18 e 190 ± 33 para NC1 e NC2, respectivamente e SPAN de $1,5 \pm 0,3$ para NC1 e $1,6 \pm 0,1$ para NC2. O teor e o percentual de encapsulamento, quantificados por HPLC foram de $0,24 \pm 0,01$ e 18 ± 3 para NC1 e de $0,52 \pm 0,02$ e 62 ± 3 para NC2. Com isso demonstra-se que a esterificação do MTX possibilitou o aumento no percentual de encapsulamento de 44%, além de uma maior concentração de fármaco poder ser adicionado nas suspensões de NC mantendo-a nanotecnológica.

Conclusões

A estratégia de aumento da lipofilia do MXT através de sua derivatização, formando o éster dietílico propiciou a diminuição de sua solubilidade em água com aumento de sua solubilidade na fase dispersa da suspensão de nanocápsulas de núcleo lipídico, propiciando maior associação do fármaco com as nanocápsulas.

Agradecimentos

CNPq/MCT

¹ Guterres, S. S.; Alves, M. P.; Pohlmann, A. R.. *Drugs Target Insights*. 2007, 2, 147.

² Schaffazick, S. R.; Guterres, S. S.; Freitas, L. L.; Pohlmann, A. R.. *Química Nova*. 2003, 26, 726.

³ Kalgutkar, A. S.; Marnett, A. B.; Crews, B. C.; Rimmel, R. P. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 2860.

⁴ Venturini, C. G.; Jager, E.; Oliveira, C. P.; Bernardi, A.; Battastini, A. M.O.; Guterres, S. S.; Pohlmann, A. R. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng.* 2011, 375, 200.