



AValiação DA ATIVIDADE ANTITUMORAL DA ISOTRETINOÍNA ENCAPSULADA EM LIPOSSOMAS E NANOCÁPSULAS DE PLA E PLGA

DINIZ, Danielle G A ¹; **RIBAS**, Patrícia Teixeira ²; **OLIVEIRA**, Fernanda Steger; ³; **VALADARES**, Marize Campos⁴; **LIMA**, Eliana Martins ⁵

Palavras-chave: Isotretinoína, Nanocápsulas, Leucemia.

1. INTRODUÇÃO (justificativa e objetivos)

O objetivo principal da pesquisa quimioterápica visa, principalmente, a descoberta de novos agentes capazes de inibir especificamente a multiplicação de células neoplásicas, sem afetar a divisão celular normal. A partir da década de 40, ocorreu enorme progresso na compreensão dos processos neoplásicos, havendo uma rápida expansão no arsenal de agentes citotóxicos disponíveis. Entretanto, o avanço no tratamento de tumores de ocorrência freqüente é ainda modesto. Somente no Brasil, estima-se a ocorrência de aproximadamente 90.000 óbitos por ano, chegando-se a mais de 4 milhões em todo o mundo (Stewart, Kleihues,2007).

Os tratamentos de primeira escolha atualmente empregados na terapia do câncer, a quimioterapia e a radioterapia são destituídos de toxicidade seletiva, provocando efeitos colaterais graves, dentre eles a inibição da resposta imunológica, crítica para a recuperação do paciente. O conceito de intensidade da dose, ou aumento da quantidade de quimioterapia aplicada por unidade de tempo, tem sido alvo de intensa investigação. Neste sentido o emprego de tecnologia farmacêutica de sistemas transportadores de fármacos vem ao encontro da necessidade de diminuição da dose com otimização dos efeitos terapêuticos, podendo assim, dentre outras vantagens, aumentar a seletividade do agente antitumoral, minimizar sua toxicidade e, elevar as taxas de cura em diferentes tipos de câncer. A nanoencapsulação constitui um importante campo para o desenvolvimento de novas formulações, uma vez que possibilita, de maneira racional e efetiva, aumentar a eficiência terapêutica de substâncias já utilizadas no tratamento de grande variedade de doenças, além disso, torna possível a utilização de fármacos potencialmente tóxicos, como é o caso de muitos antineoplásicos (Feng, Huang, 2001; Mu, Feng, 2003).

2. METODOLOGIA

2.1. PREPARO DOS LIPOSSOMAS

Os lipossomas foram preparados por hidratação do filme lipídico seco contendo o fármaco. Um tratamento posterior, por ultra-som, proporcionou à obtenção de vesículas unilamelares. A quantidade de fármaco encapsulado nas vesículas lipossômicas foi determinada pela técnica de cromatografia de exclusão em coluna. A fração de fármaco encapsulado foi determinada tratando-se a formulação com álcool

etílico P.A, promovendo desta forma a ruptura dos lipossomas e completa liberação do fármaco no meio aquoso circundante. Realizando-se posteriormente ensaio quantitativo por espectrofotometria de UV-VIS.

2.2. PREPARO DAS NANOCÁPSULAS

As nanocápsulas foram preparadas por deposição interfacial do polímero pré-formado utilizando ácido poli-(D,L-lático) e ácido poli-(D,L-lático-co-glicólideo). Nestes métodos, tem-se geralmente a formação de dispositivos tipo reservatório, sendo o tamanho da partícula diretamente dependente do diâmetro da fase interna e do controle da reação (Fessi,1989).

As nanocápsulas formadas foram avaliadas quanto à dimensão espalhamento de luz difusa. O conteúdo de fármaco encapsulado foi determinado por ensaio quantitativo por espectrofotometria de UV-VIS.

2.3. AVALIAÇÃO *in vitro* da ATIVIDADE ANTITUMORAL

A linhagem celular K-562 foi mantida em meio RPMI 1640 (Sigma) suplementado com soro bovino fetal (Cultilab) e 2 mM de L-glutamina e incubada com concentrações equimolares do fármaco em estudo, na sua forma livre e encapsulada, por um período de 24, 48 e 72 horas. A viabilidade celular foi avaliada pelo método de exclusão de azul de trypan.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O diâmetro médio apresentado pelos nanocarreadores foi de 88, 167 e 172 nm para os lipossomas, nanocápsulas de PLGA e nanocápsulas de PLA respectivamente. Ambos apresentaram alta homogeneidade, demonstrada pelo baixo valor do índice de polidispersabilidade obtido.

As nanocápsulas apresentaram maior eficiência de encapsulação do fármaco quando comparadas aos lipossomas conforme demonstrado na tabela 1.

Tabela 1: Eficiência de encapsulação da isotretinoína em cada formulação

| Nanocarreador | Eficiência de encapsulação (%) |
|----------------------|---------------------------------------|
| Lipossoma | 78 |
| Nanocápsula de PLA | 89 |
| Nanocápsula de PLGA | 97 |

A Citotoxicidade da isotretinoína encapsulada foi dose dependente (figura1), sendo possível se observar a redução do IC50 (figura 2) para a cultura de células em estudo. Além disso a nanoencapsulação promoveu um ganho no índice terapêutico da isotretinoína quando comparada a sua forma não encapsulada.

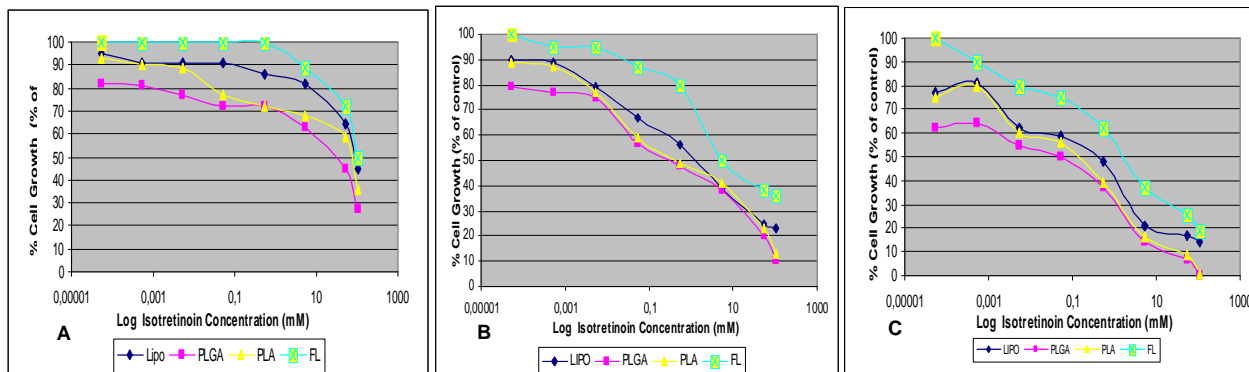


Figura 1: Atividade antitumoral da isotretinoína encapsulada em lipossomas e nanocapsulas em células leucêmicas da linhagem K-562 com 24 (A), 48 (B) e 72 (C) horas.

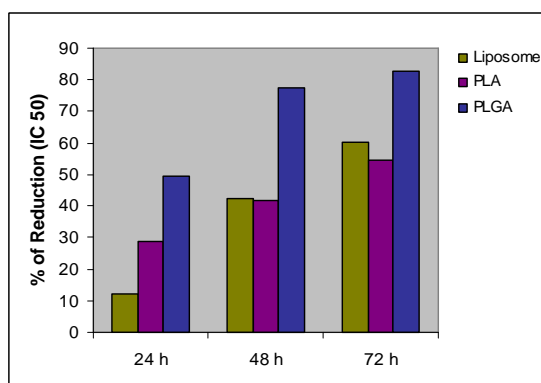


Figure 2: Redução do IC50 para células leucêmicas da linhagem K-562

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- STEWART, B.W., KLEIHUES, P. World Cancer Report. IARC Nonserial Publication. World Health Organization. International Agency for Research Cancer. 2007.
- FENG, S; HUANG, G. Effects of emulsifiers on the controlled release of paclitaxel (Taxol) from nanospheres of biodegradable polymers. *Journal Controlled Release*. v. 71, p. 53-69, 2001.
- MU, L; FENG, S.S. A novel controlled release formulation for the anticancer drug paclitaxel (Taxol): PLGA nanoparticles containing vitamin E TPGS. *Journal Controlled Release*. v. 86, p. 33-48, 2003.

FONTE DE FINANCIAMENTO . CNPq - FINEP

¹Aluna de Doutorado do Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde (UFG / UNB / UFMS). Faculdade de Farmácia - FARMATEC - Laboratório de Tecnologia Farmacêutica danielle@farmacia.ufg.br,
³Aluna PIVIC/ Faculdade de Farmácia - FARMATEC - Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
⁴Co-orientadora /Faculdade de Farmácia / UFG, marizecv@farmacia.ufg.br
⁵Orientadora /Faculdade de Farmácia / UFG, emlima@farmacia.ufg.br