

## **Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas lipídicas contendo topotecano**

Leonardo Gomes Souza<sup>\*a</sup>, Emmanuelle de Jesus Silva<sup>a</sup>, Ricardo Neves Marreto<sup>a</sup>

\*farmaceutico.leo@gmail.com

<sup>a</sup> Farmatec – Laboratório de Nanotecnologia Farmacêutica e Sistemas de Liberação de Fármacos – Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Goiás

Palavras-chave: Diluição de microemulsão. Nanopartículas lipídicas sólidas. Carreadores lipídicos nanoestruturados. Cloridrato de topotecano. Fármacos hidrofílicos.

### **Introdução**

Apesar do constante desenvolvimento de novos agentes citotóxicos e regimes terapêuticos, o grau de sucesso clínico da terapia antineoplásica permanece insatisfatório (WONG et al., 2007). O fenômeno da resistência aos agentes citotóxicos, sua ampla biodistribuição e toxicidade elevada nos tecidos normais, representam algumas das principais limitações do uso desses agentes terapêuticos (BRIGGER et al., 2002).

A incorporação dos agentes citotóxicos em carreadores nanoestruturados é uma estratégia promissora para aumentar a eficácia e segurança do tratamento medicamentoso (WONG et al., 2007). O uso de nanocarreadores dificulta o reconhecimento do fármaco pela glicoproteína P (P-gp), intimamente ligada ao aparecimento do fenótipo de resistência a múltiplos fármacos (BRIGGER et al., 2002). Além disso, os nanocarreadores podem ser passivamente direcionados para a massa tumoral sólida com redução dos efeitos tóxicos do fármaco sobre os tecidos normais (BRIGGER et al., 2002; WONG et al., 2007).

O uso dos nanocarreadores no tratamento do câncer pode ainda resultar na diminuição da biotransformação do fármaco (BRIGGER et al., 2002), no aumento de sua estabilidade química e no controle de sua biodisponibilidade (FENG E CHIEN, 2003; MULLER et al., 2000).

O cloridrato de topotecano (TPT), derivado hidrofílico semi-sintético da camptotecina, é um potente agente citotóxico, cujo regime terapêutico para a via parenteral e oral já foi estabelecido (GERRITS et al., 1998; HAO et al., 2005). A incorporação do TPT em nanocarreadores pode melhorar seu desempenho clínico, devido à diminuição dos mecanismos de resistência descritos para esse fármaco, assim como pelo controle de sua variabilidade farmacocinética e, principalmente, pela redução de sua instabilidade química *in vivo* (GARCIA-CARBONERO e SUPKO, 2002).

## **Metodologia**

No presente trabalho foram produzidas nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) contendo TPT por três técnicas diferentes: homogeneização sob alta pressão a frio (HAPF), preparo de emulsão múltipla (PEMM) e diluição de microemulsão (DMM). Sistemas derivados das NLS, os carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) foram produzidos apenas por DMM.

## **Resultados e Discussão**

A temperatura mostrou-se como fator limitante na produção de nanopartículas contendo TPT, devendo ser rigorosamente controlada. As nanopartículas (NLS e CLN) produzidas por DMM apresentaram melhor eficiência de encapsulação (EE%), distribuição de tamanho de partícula e carga de fármaco. Essas nanopartículas apresentaram tamanho médio em torno de 150 nm, Pdl 0,2 e potencial zeta médio de -45 mV. Apesar da encapsulação de fármacos hidrofílicos em matrizes lipídicas ser tarefa difícil, as nanopartículas lipídicas contendo TPT apresentaram carga de fármaco em torno de 6% com EE% maior que 95%. A encapsulação do TPT em nanopartículas lipídicas prolongou sua liberação por 12 horas e protegeu o fármaco da degradação em pH 7,4 a 37°C. A nanoencapsulação do TPT também aumentou sua citotoxicidade em células leucêmicas K562 nos períodos de 2 e 24 horas. Não houve diferenças entre os CLN e as NLS nos estudos de liberação, citotoxicidade e estabilidade. A trealose foi um crioprotetor eficaz na liofilização dos CLN e das NLS contendo TPT. As NLS e os CLN liofilizados com 15% de trealose permaneceram estáveis por pelo menos 30 dias

## Conclusão

Os carreadores lipídicos nanoestruturados e as nanopartículas lipídicas sólidas contendo topotecano obtidos no presente trabalho apresentam potencial para melhorar a resposta clínica associada à administração parenteral deste importante fármaco citotóxico.

## Referências Bibliográficas

BRIGGER, I.; DUBERNET, C.; COUVREUR, P. Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, p.631-651, 2002.

FENG, SS; CHIEN, S. Chemotherapeutic engineering: Application and further development of chemical engineering principles for chemotherapy of cancer and other diseases. **Chemical Engineering Science**, v. 58, p. 4087-4114, 2003.

GARCÍA-FUENTES, M.; TORRES, D.; ALONSO, M.J. Design of lipid nanoparticles for the oral delivery of hydrophilic macromolecules. **Colloids and Surfaces B**, v. 27, p.159-168, 2002.

GERRITS, C. J. H.; BURRIS, H.; SCHELLENS, J. H. M.; PLANTING, A. S. T.; VAN DEN BURG, M. E. L.; RODRIGEZ, G. I., VAN BEURDEN, V; LOOS, W. J.; HUDSON, I.; FIELDS, S.; VERWEIJ, J.; VON HOFF, D. D. Five days of oral topotecan (Hycamtin®), a phase I and pharmacological study in adult patients with solid tumours. **European Journal of Cancer**, v. 34 (7), p. 1030-1035, 1998.

HAO, Y-L.; DENG, Y-L.; CHEN, Y.; WANG, K-Z.; HAO, A-J.; ZHANG, Y. In vitro cytotoxicity, in vivo biodistribution and anti-tumour effect of PEGylated liposomal topotecano. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 57, p. 1279-1287, 2005.

MÜLLER, R. H.; MADER, K.; GOHLA, S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery – a review of the state of the art. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, p. 161-177, 2000.

WONG, H.L.; BENDAYAN, R.; RAUTH, A. M.; LI, Y.; WU, X. Y. Chemotherapy with anticancer drugs encapsulated in solid lipid nanoparticles. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, p. 491-504, 2007.