

Influência do Parâmetro de Equilíbrio Hidrofílico- Hidrofóbico (HLB) dos Polímeros F98 e F127 na eficácia da formação de nanopartículas de ouro e encapsulamento do fármaco capecitabina para tratamento de câncer de estômago

Influence of Hydrophilic-Lipophilic Balance (HLB) parameter of F98 and F127 polymers on the effectiveness of the formation of gold nanoparticles and encapsulation of the drug capecitabine for the treatment of stomach cancer

Influencia del parámetro de Equilibrio Hidrofílico- Hidrofóbico (HLB) de los polímeros F98 y F127 en la efectividad de la formación de nanopartículas de oro y encapsulación del fármaco capecitabina para el tratamiento del cáncer de estómago

Recebido: 06/09/2022 | Revisado: 18/09/2022 | Aceitado: 20/09/2022 | Publicado: 27/09/2022

Daniela Macedo Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9935-177X>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: dm8687@gmail.com

Jean Pereira Macedo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0514-6004>
Faculdade Estácio, Brasil
E-mail: jeanepereira753@gmail.com

Ademir Macedo Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5678-2740>
Universidade de Pernambuco, Brasil
E-mail: admir.2104@gmail.com

Resumo

O Pluronic F98 e F127 possui maior porcentagem hidrofílica (70 wt%), no caso do Pluronic F127 e 80% no caso do F98. O artigo consiste na comparação do parâmetro HLB e da sua influência na formação das Nanopartículas de Ouro. São escolhidas essas nanopartículas, por apresentarem baixa toxicidade, como também ser eficaz em aplicação medicinal. O câncer de estômago exibe alta incidência. Há a formação dos compostos com um núcleo hidrofóbico de polióxido de propileno (PPO) e uma coroa hidrofílica de polióxido de etileno (PEO). O objetivo do trabalho é sintetizar um sistema Pluronic-Nanopartícula que irá liberar gradualmente a Capecitabina no organismo dos pacientes, para menor toxicidade e maior eficácia do tratamento. As metodologias empregadas nesta primeira fase são as fontes bibliográficas e levantamento das mesmas e utilização das principais bases de dados para esta finalidade.

Palavras-chave: Nanopartícula de ouro; Pluronic F127; Pluronic F98; Câncer de estômago.

Abstract

Pluronic F98 and F127 have a higher hydrophilic percentage (70 wt%), in the case of Pluronic F127 and 80% in the case of F98. The article consists of a comparison of the LBL parameter and its influence on the formation of Gold Nanoparticles. These nanoparticles are chosen because they have low toxicity, as well as being effective in medicinal application. Stomach cancer has a high incidence. There is the formation of compounds with a hydrophobic core of polypropylene oxide (PPO) and a hydrophilic crown of polyethylene oxide (PEO). The Pluronic-Nanoparticle system will be gradually released in the patient's body, for less toxicity and greater treatment efficacy. The methodologies used in this first phase are the bibliographic sources and their survey and the use of the main databases for this purpose.

Keywords: Golden nanoparticle; Pluronic F127; Pluronic F98; Stomach cancer.

Resumen

Pluronic F98 y F127 óxido de polietileno (PEO), teniendo un mayor porcentaje hidrofílico (70% en peso), en el caso de Pluronic F127 y 80% en el caso de F98. El artículo consiste en comparar el parámetro HLB y su influencia en la formación de Nanopartículas de Oro, se escogen estas nanopartículas por presentar baja toxicidad, además de ser efectivas en aplicación medicinal. El cáncer de estómago es uno de los cánceres más comunes. La formación de compuestos por un núcleo hidrofóbico de óxido de polipropileno (PPO) y una corona hidrofílica de óxido de

polietileno (PEO). El sistema Pluronic-Nanopartículas se liberará gradualmente en el cuerpo del paciente, para una menor toxicidad y una mayor eficacia del tratamiento. para una menor toxicidad y una mayor eficacia del tratamiento. Las metodologías utilizadas en esta primera fase son las fuentes bibliográficas y su levantamiento y el uso de las principales bases de datos para tal fin.

Palabras clave: Nanopartícula de oro; Pluronic F127; Plutonio F98; Cáncer de estómago.

1. Introdução

As nanopartículas de ouro exibem tamanho entre 1 e 100 nanômetros ($1 \times 10^{-9} \text{m}$), possuem tamanho similar a moléculas presentes no corpo humano, como enzimas e anticorpos, apresentam diversas aplicações na área médica, sendo empregados em diagnósticos e tratamento de câncer, terapia, sensores, destacando-se sua utilização no desenvolvimento de sistemas de encapsulamento e liberação controlada de fármacos, cujas pesquisas têm se intensificado nos últimos anos, devido as nanopartículas de ouro apresentarem conjugação com biomoléculas e polímeros, o que aprimora o encapsulamento do fármaco em sua estrutura (Duncan, et al., 2010, Duncan, et al., 2018).

As nanopartículas de ouro do tipo poliméricas, sistema representado pelo ouro ligado ao polímero, exibem vantagens frente a outros métodos de obtenção com aplicação em sistemas carreadores de fármaco, são estes a biocompatibilidade, o que favorece a conjugação e posterior encapsulamento do fármaco, biodegradabilidade, elevada estabilidade e baixa toxicidade (Gu et al. 2009, Duncan, et al., 2018).

Um dos precursores mais utilizados na obtenção das nanopartículas poliméricas é o Pluronic, este caracteriza-se como um copolímero tribloco, cuja estrutura é composta pelo polióxido de etileno (PEO) e polióxido de propileno (PPO), apresenta vantagens em relação a outros precursores devido as suas propriedades inerentes, destacando-se o processo de formação de micelas, que é responsável pela liberação gradual de fármaco no organismo, que resulta em um menor número de doses administrados do fármaco, diminuição da toxicidade do tratamento e o parâmetro HLB que determina ao apresentar valor mais elevado, que o Pluronic exhibe alto potencial redutor, gerando nanopartículas de menores tamanhos (Alexandridis, 1996).

O câncer de estômago é o quarto tipo de câncer com maior incidência na população, exhibe alguns fatores de risco como o sedentarismo, ingestão de alimentos defumados e dieta com baixo consumo de frutas, é classificado em três tipos, destacando-se a adenocarcinoma que se caracteriza como de origem epitelial. A Capecitabina é caracterizada como um fármaco, administrada via oral, utilizada em diversos tipos de tratamento de câncer, dentre eles o de estômago, apresentando bons resultados em sua utilização, sendo promissora sua aplicação na área de carreadores de fármacos para o tratamento deste tipo de câncer (Alexandridis & Hatton, 1995; Alexandridis & Tsianou).

1.1 Polímero Tribloco: Pluronic F98 e F127

O Pluronic exhibe aplicações distintas, como, por exemplo, utilização na área farmacêutica e biomédica, destacando-se como carreador de fármaco (Alexandridis & Hatton, 1995; Alexandridis & Tsianou, 2011 Duncan, et al., 2018).

Apresenta propriedades inerentes, dentre elas propriedades de redução e estabilização, ao ser aplicado na síntese de nanopartículas de ouro e a formação de micelas, que consiste na diferença de afinidade de cada espécie do copolímero referente ao solvente utilizado (Alexandridis, 1996; Alexandridis & Tsianou, 2011).

Sua estrutura possui propriedades polares e apolares simultaneamente, na qual o segmento hidrofóbico representado pelo polióxido de propileno (PPO), que é apolar forma o núcleo da micela e o segmento hidrofílico, designado pelo polióxido de etileno (PEO) que é polar, forma a coroa micelar, sendo que este sistema é responsável pela liberação gradual de fármacos no organismo. (Alexandridis, 1996; Alexandridis & Tsianou, 2011, Duncan, et al., 2018).

O processo de formação de micelas depende de dois parâmetros que devem ser alcançados: a temperatura e a concentração micelar crítica, que ao serem atingidas, formam as micelas, cujo fator é dependente de propriedades do

copolímero, como o peso molecular da porção hidrofóbica, sendo que quando apresenta elevado peso molecular, determina um menor valor de concentração micelar crítica (Almeira et al., 2012).

A nomenclatura do Pluronic inicia com a letra que representa a forma da micela, que variam em L, P e F, definidas como as formas líquida, em pasta e flocos respectivamente, os dois primeiros números no caso do Pluronic F127 e o primeiro número no caso do Pluronic F98 ao ser multiplicado por 300, constitui a massa molar média do polióxido de propileno o último número ao multiplicar seu valor por 10, caracteriza a porcentagem hidrofílica do Pluronic (Anov, et al., 2002).

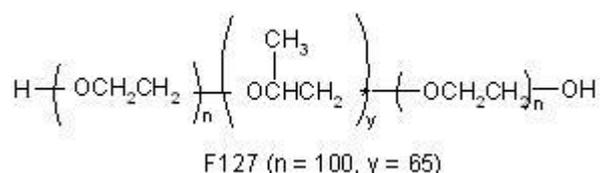
O Pluronic F127 possui características inerentes, destacando-se (Anov, et al., 2002):

- Massa molar média de 12600 g/mol
- Porcentagem de 70% de PEO
- Maior predominância hidrofílica caracterizada pelo seu parâmetro HLB: 22, cujo fator indica a razão do

balanço hidrofílico/hidrofóbico, ao possuir maiores valores é caracterizado como hidrofílico.

A estrutura do Pluronic é expressa abaixo, cuja forma é:

Figura 1: Estrutura química do Pluronic F127/F98



Fonte: Autores.

O Pluronic é constituído de dois tipos de monômeros o PEO (Polióxido de Etileno) e o PPO (Polióxido de Propileno), apresentam propriedades redutora e estabilizadora respectivamente, ambos os Pluronic exibem maior porcentagem hidrofílica, evidenciado por maior proporção do Polióxido de Etileno.

O Pluronic F98 exibe determinadas propriedades, cabendo destacar (Anov, et al., 2002):

- Massa molar média de 13000 g/mol
- Porcentagem de 80% de PEO
- Maior porcentagem hidrofílica, determinado pelo seu parâmetro HLB, que apresenta valores superiores a 24.

Biomoléculas são facilmente encapsuladas na forma de microfibras e formam nanocápsulas altamente permeáveis, exibem respostas a temperatura que resulta nas biomoléculas sendo liberadas de forma controlada. Destacam-se alguns grupos de pesquisas que realizaram estudos em relação à utilização dos Pluronic F127 e F98 na obtenção de nanopartículas de ouro, no ano de 2011 Alexandridis e colaboradores prepararam nanopartículas de ouro usando polímero tribloco (PEO-PPO-PEO) como redutor e estabilizador do $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ em solução aquosa, a temperatura ambiente, sem redutor ou energia adicional (Mishra, et al., 2010).

Em 2012 o grupo de pesquisa de Simon empregou o Pluronic F127 no processo de síntese das nanopartículas de ouro, em seguida utilizaram o polímero para encapsular o azul de metileno, no ano de 2013 Badry e colaboradores usaram o Pluronic F98 em uma mistura binária com a nimesulida, com aplicação na área de carreador de fármaco (Badry et al, 2013).

No ano de 2015 Prasad e colaboradores estudaram o uso do Pluronic F98 em conjunto com o Pluronic F98 empregados em uma mistura binária com aplicação em carreador de fármaco (Badry et al, 2013).

1.2 Nanopartículas de Ouro

As nanopartículas de ouro exibem aplicações na área médica, destacando-se em imagem celular, sensores e na área de carreadores de fármacos para tratamento de câncer e síntese de medicamentos antitumorais (Bae et al, 2006).

A nanotecnologia possui algumas áreas de aplicação específicas como, por exemplo, na área diagnóstica, terapêutica, podendo ser utilizado em sua forma original, como também funcionalizado, o que lhe atribui novas características, como biocompatibilidade, maior tempo de circulação no organismo e alta sensibilidade.

Polímeros conjugados com Aunps exibem propriedades que o levam a ser utilizados com atividade antitumoral, que pode penetrar no tumor e ser empregado em aparelhos de alta performance de imagem dos tumores.

Possui propriedades que atribui a elas conjugação com biomoléculas e polímeros, resultando em sua síntese com aplicação na área de carreadores de fármacos, cujas características nesta área são maior eficiência no encapsulamento de um fármaco e liberação controlada do mesmo, resultando em um menor número de doses administradas e baixa toxicidade do tratamento e por apresentarem estruturas pequenas, estas podem ser injetadas diretamente no sistema circulatório ou ingeridas por outras vias como a oral e a nasal (Bae et al, 2006).

Quando sintetizadas para serem aplicadas em sistemas carreadores de fármaco, as nanopartículas são classificadas em dois tipos: nanoesferas e nanocápsulas poliméricas, exibem diferenças em suas estruturas, com implicações na forma em que o fármaco será incorporado em sua composição, sendo que a nanocápsula polimérica é caracterizada por apresenta uma cavidade em sua composição, onde o fármaco pode ser encapsulado e posteriormente estabilizado pelo polímero e na nanoesfera o fármaco é incorporado ao sistema, após ser solubilizado (Bae et al, 2006).

O primeiro relato de sua utilização na área médica foi para aplicação no tratamento de artrite, apresenta propriedades e características distintas destacando-se (Cabral et al. 2016).

Superfície Plasmônica de Ressonância: O ouro possui forte absorção na região do visível, apresenta diferentes cores de sua solução, a depender do tamanho da nanopartícula obtida, essa superfície é resultante da oscilação dos elétrons através de interação com a radiação eletromagnética, apresenta variação em sua posição e intensidade do sinal, cujo fator depende do tamanho e forma da nanopartícula sintetizada, representada no intervalo de 500 a 550 nanômetros.

- Potencial Zeta: Parâmetro calculado por eletroforese, no qual um valor elevado caracteriza que as estruturas das nanopartículas de ouro estão estabilizadas.
- As nanopartículas de ouro exibem métodos de síntese característicos, cujos precursores devem possuir duas características fundamentais: propriedade redutora, para um menor tamanho de nanopartícula gerada e propriedade estabilizante cuja função é prevenir a agregação, cabendo destacar (Camargo, et al., 2013):
 - O método de Turkeviche (1951) utilizou o citrato como agente redutor e resulta numa suspensão coloidal de cor violeta, cujo tamanho varia de 16 a 150 nanômetros, Frens (1973) variou as concentrações de ouro e do citrato, obtendo como resultado nanopartículas de tamanho de 16 a 20 nanômetros (Cabral et al. 2016).
 - Brust Schiffrin (1994) usou como agente redutor o boro hidreto de sódio e obteve nanopartículas com tamanho que variaram de 1,6 a 5 nanômetros e a síntese por polímeros apresenta vantagens frente aos outros métodos, como maior estabilidade e biocompatibilidade, sendo que o polímero atua como um agente de nucleação, cujo efeito é aumentar a proporção de nanopartículas obtidas e exibe propriedade estabilizadora que previne sua aglomeração (Camargo, et al., 2013).
 - As nanopartículas de ouro exibem parâmetros que podem ser variados em sua metodologia como o agente redutor e estabilizador, concentração, temperatura e solvente utilizado que influencia no tamanho e forma da nanopartícula obtida, a sua morfologia é classificada em elipsoide, cônica e cilíndrica que depende do método de síntese a ser efetuado (Camargo, et al., 2013).

- Alguns grupos de pesquisa destacam-se na síntese de nanopartículas de ouro, cabendo destacar no ano de 2007 KUMAR e colaboradores cujo método de síntese é caracterizado pela utilização do citrato, em que percebeu que maior concentração do citrato, estabiliza nanopartículas de ouro mais rapidamente e de menores tamanhos (Camargo, et al., 2013).
- PUNTES e colaboradores em 2010 utilizaram o citrato como estabilizador das nanopartículas de ouro, D₂O como solvente, resultando em partículas menores, em 2013 Santos e colaboradores realizaram um estudo cuja síntese foi realizada com o precursor ácido tioglicólico para liberação da Berberina, composto com algumas aplicações, destacando-se no tratamento de doenças cardiovasculares (Camargo, et al., 2013).
- Em 2015 Silva e colaboradores estudaram o uso de nanopartículas de ouro no diagnóstico e tratamento do câncer e no ano de 2016 o grupo de pesquisa de Teixeira realizou a síntese de nanopartículas de ouro, utilizando como precursores o citrato de sódio e o cloreto de poli (1 vinil-3-N-carboximetilimidazólio), para obtenção de nanopartículas com aplicação em sensores (DAI et al., 2017).

1.3 Capecitabina e Câncer de estômago

O câncer de estômago é um dos tipos de câncer com maior incidência e de causa de óbitos no mundo, sendo caracterizado como a segunda causa de morte por câncer, apresenta alguns fatores de risco como a genética, indivíduos de sexo masculino apresentam maior risco e devido à alimentação rica em sal, gorduras, conservantes e com resquício de agrotóxicos, além do sedentarismo e tabagismo (Alexandridis, Hatton, 1995).

O câncer de estômago apresenta maior incidência em pessoas mais jovens como é mostrado na pesquisa de Dong e colaboradores, exibindo alguns sintomas característicos desta enfermidade, como por exemplo: náusea, fadiga, dispneia, insônia, perda de apetite e queda de cabelo.

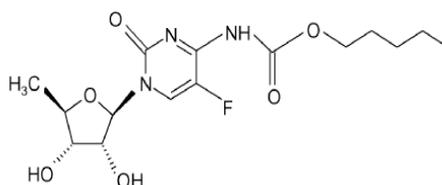
Avanços na quimioterapia e oncologia tem sido empregue para o tratamento de câncer de estômago, que acumula casos, todos os anos e é o segundo tipo de câncer com maior incidência, sendo mais comum em homens.

Classifica-se em adenocarcinoma, linfoma, sendo que o adenocarcinoma apresenta maior quantidade de casos, cuja origem é epitelial, é responsável por 95% dos casos de câncer de estômago, a adenocarcinoma divide-se em intestinal ou de células coesas e em difuso ou de células não coesas, o tipo intestinal contem células que formam glândulas que ulceram, ocorre mais frequentemente em indivíduos idosos do sexo masculino, apresenta influência de fatores ambientais e o difuso apresenta-se mais frequentemente em indivíduos abaixo dos 50 anos do sangue tipo A, ocorre através da infiltração da parede do estômago (Alexandridis, 1997).

A capecitabina caracteriza-se por ser uma *fluoromipiridina*, que é metabolizada a 5 Fluoroacil devido a fatores angiogênicos associados ao tumor, é um fármaco administrado via oral, utilizado no tratamento de diversos tipos de câncer, como o de mama, pâncreas e o de estômago, com bons índices em sua utilização, cuja estrutura é dada por (Alexandridis, Hatton, 1995)

A estrutura da Capecitabina exibe algumas características, como mostrado abaixo:

Figura 2: Estrutura química da Capecitabina.



Fonte: Autores.

A Capecitabina é um fármaco empregado em aplicações farmacêuticas, cabendo destacar no tratamento do câncer e sua estrutura exibe grupos funcionais que são importantes para suas propriedades inerentes, destacando-se os grupos hidroxila que podem formar ligações de Hidrogênio intermoleculares, os grupos Amina, Amida e o Flúor justificado por ser uma Fluoromipiridina.

Nesse contexto o projeto consiste na formação de nanopartículas de ouro utilizando os Pluronic F98 e F127 como precursores e variando-se dois parâmetros: concentração dos Pluronic e temperatura do sistema ouro-pluronic, com posterior análise destes parâmetros e do HLB na obtenção das nanopartículas de ouro e seus efeitos resultantes no tamanho, forma e estabilidade dessas estruturas, para posterior aplicação como carreador de fármaco na área da oncologia, no tratamento de câncer de estômago.

Exibe como objetivos: Estudar a influência dos parâmetros: concentração dos Pluronic, temperatura do sistema ouro-pluronic e HLB dos precursores Pluronic F98 e F127 na formação das nanopartículas de ouro e posterior aplicação farmacêutica, encapsular a capecitabina na nanopartícula obtida para tratamento de câncer de estômago. Sintetizar as nanopartículas, utilizando como precursores os Pluronic F98 e F127 separadamente, variando a concentração dos Pluronic e a temperatura do sistema ouro-pluronic. Encapsular a capecitabina ao sistema ouro-pluronic. Avaliação da atividade antitumoral da capecitabina.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão da literatura dos anos 2017 a 2022 sobre os temas:

- 1) Nanopartícula de Ouro
- 2) Pluronic F127 e Pluronic F98
- 3) Capecitabina
- 4) Câncer de estômago

A metodologia para a pesquisa bibliográfica foi composta de duas vertentes:

- Fontes bibliográficas: Artigos, Trabalhos acadêmicos e Revistas Científicas
- Fases do levantamento bibliográfico: Filtragem das variáveis e palavras chave, Pesquisa, Levantamento das Principais Obras e Análise das Revistas e Artigos, como segue no Fluxograma abaixo:

Para esta revisão da literatura foram utilizadas duas bases de dados: Periódicos Capes e Science Direct, utilizando como variáveis as palavras-chave mencionadas acima como os temas, restringiu o ano de busca de 2017 até 2022 e foram empregados em sua maioria artigos e trabalhos em Inglês.

Artigos Selecionados

- Alexandridis, P. (1996). Amphiphilic Copolymers and their applications. *Current Opinion in Colloid and Interface Science*. 1, 490-501.
- Alexandridis, P. (1997). Poly (ethylene oxide) /Poly (propylene oxide) block copolymer surfactants. *Current Opinion in Colloid and Interface Science*. 2, 478-489.
- Alexandridis, P.; & Hatton, A. T. (1995). Poly (ethylene oxide)- poly (propylene oxide)- poly (ethylene oxide) block copolymer surfactants in aqueous solutions and at interfaces: thermodynamics, structure, dynamics, and modeling. *Colloids and Surfaces*. 96, 1-46.
- Alexandridis, P.; & Tsianou, M. (2011). Block copolymer-directed metal nanoparticle morphogenesis and

organization. *Eur. Polym. J.* 47, 569-583.

- Almeida, H., & Anaral, L. H.; & Lobao, P.; & Loibo, J. M. S. (2012). Pluronic F127 and Pluronic Lecithin Organo Gel (PLO) Main Features and their application in Topical and Transdermal Administration of drugs. *J. Pharm Pharmaceut Sci.* 15, (falta as paginas)
- Anova, V.; & Batrakova, E. V.; & Alakhov, V. Y. (2002). Pluronic block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery. *Journal of Controlled Release.* 82, 189-212.
- Aziz, D.; & Sally, M.; & Saadia, T.; & Amal, M. (2022). Implementing polymeric pseudorotaxanes for boosting corneal permeability and antiaspergillus activity of tolnaftate: formulation development, statistical optimization, ex vivo permeation and in vivo assessment. *Drug Delivery.* 29, 2162–2170.
- Badry, M. E.; & Hassan, M. A.; & Ibrahim, M. A.; & Elsaghir, H. (2013). Performance of poloxamer 407 as hydrophilic carrier on the binary mixtures with nimesulide. *Farmacia.* 61, 1137- 1150.
- Bae, K. H.; & Choi, S. H.; & Park, S. Y.; & Lee, Y.; & Park, T. G. (2006). Thermosensitive Pluronic Micelles Stabilized by Shell Cross-Linking with Gold Nanoparticles. *Langmuir.* 22, 6380-6384.
- Cabral, P. G.; & Moura, K. M.; & Teixeira, M. C. A.; & Fernandes, G. S. (2016). Resposta completa e duradoura em câncer gástrico metastático HER2-positivo. *Revista de Saúde da Faciplac.* 3, 28- 32.
- Camargo, Z. T.; & Gimenez, I. F.; & Camargo, E. C. (2013). Nanopartículas de ouro estabilizadas com Pluronic F127 Funcionalizado: Preparação, Caracterização e utilização para incorporação da Baicaleína. Projeto de Pesquisa Científica (PVB1007-2013).
- Dai, X.; & Chen, X.; & Zhao, J.; & Zhao, Y.; & Guo, Q.; & Zhang, T.; & Chu, C.; & Zhang, X.; & Li, C. (2017). Structure–Activity Relationship of Membrane-Targeting Cationic Ligands on a Silver Nanoparticle Surface in an Antibiotic-Resistant Antibacterial and Antibiofilm Activity Assay *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 9, 13837–13848.
- Dong, S. A.; & Ahn, J.; & Ahn, S. (2020). Are the elderly patient’s changes in the health-related quality of life one year after gastrectomy for stomach cancer different from those in young patients. *Annals of Surgical Treatment and Research.* 100, 8-17.
- Duncan, B.; & Kim, C.; & Rotello, V. M. (2018). Gold nanoparticle platforms as drug and biomacromolecule delivery systems. *Chemical Engineering Journal.* 340, 81–90.
- Ezzy, M.; & Heinz, P.; & Kraus, T. W.; & Elshafei, M. (2021). Incarcerated hiatal hernia – A rare postoperative complication following gastrectomy for stomach cancer. A case report and literature reviews. 79, 219–226.
- Gu, Y. J.; & Cheng, J.; & Lin, C.; & Lam, Y. W.; & Cheng, S. H.; Wong, W. (2009). T. Nuclear penetration of surface functionalized gold nanoparticles. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 237, 196–204.
- Hsuang, S, K.; & Leeb, Y.; & Hua, C. C.; & Chiua, T. C. (2018) Gold-nanoparticle-based fluorescent “turn-on” sensor for selective and sensitive detection of dimethoate. *Food Chemistry.* 260, 51–65.
- Kabanov, A. V.; & Batrakova, E. V.; & Alakhov, V, Y. (2002). Pluronic block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery. *Journal of Controlled Release.* 82, 189-212.
- Kassa, S. B.; & Taslimi, P.; & Ozel, S.; & Gür, B.; & Gülçin, I.; & Onganer, Y. (2022). Effects of some phenolic compounds on the inhibition of α -glycosidase enzyme-immobilized on Pluronic®F127 micelles: An in vitro and in silico study. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects.* 632(falta paginas)
- Kazmirczak, A.; & Karlinski, M. (2016). Contribuições da assistência farmacêutica para o paciente oncológico. Dissertação de mestrado em oncologia da Universidade Regional do Noroeste do Rio Grande do Sul.

- Mishra, B.; & Bhavesh, B. P.; & Sanjay, T. (2010). Colloidal Nanocarrier: a review on formulation technology, types and applications toward targeted drug delivery. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 6, 9-24.

Após este levantamento foi realizado etapa por etapa este artigo qualitativo, que demonstra também as formas de síntese e encapsulamento do fármaco.

2.1 Síntese de Nanopartículas de Ouro utilizando os Pluronic F127 e F98

As nanopartículas de ouro são obtidas pela dissolução do Pluronic na solução do H_{Au}Cl₄, variando-se as concentrações em 0,5, 1 e 2 mmol dos Pluronic separadamente e as temperaturas do sistema ouro-pluronic em ambiente, 50 e 100°C e a solução de H_{Au}Cl₄ situada em uma solução estoque de 1,5 mmol, pode ser empregado o volume de 1 mL dessa solução e o restante do volume cuja totalidade será de 10 mL, emprega-se água deionizada.

A Caracterização das nanopartículas de ouro é realizada por Espectroscopia de Absorção no UV-Vis nas amostras através da realização de diluição de 1:5, para a observação da existência da banda plasmônica, utilizando uma cubeta de quartzo de caminho ótico de 1 cm, na região de 400-800 nm.

2.2 Caracterização por Microscopia eletrônica de transmissão

As micrografias das nanopartículas são obtidas por microscopia eletrônica de transmissão (TEM) microscópio Carl Zeiss CEM902, operando a 80kV. A preparação da amostra através da deposição de uma gota da suspensão de nanopartículas sobre um grid de cobre (400 mesh), contendo filme depositado de Formvar/carbono. Após 2 minutos, o excesso de fase aquosa pode ser removido por capilaridade usando um papel de filtro. Em seguida 1 gota de acetato de uranila 1% previamente filtrado pode ser adicionado e o excesso removido após o período de 1 minuto (Dai et al., 2017).

Microscopia eletrônica de varredura

A análise morfológica das nanopartículas é realizada pela técnica de microscopia eletrônica de varredura por emissão de campo (Jeol JSM-7500F), após lavagem das partículas por método de diálise (Aziz et al. 2022). Os diâmetros médios das nanopartículas serão determinados pela técnica de DLS e o potencial zeta através da mobilidade eletroforética (AZIZ et al. 2022).

2.3 Encapsulamento da capecitabina ao sistema ouro-pluronic

A adição da capecitabina é realizada após a preparação do sistema de nanopartículas de ouro e Pluronic F127 e nanopartículas de ouro e Pluronic F98, cuja quantidade utilizada é avaliada, de acordo com sua solubilização nesse sistema (AZIZ et al. 2022).

3. Resultados e Discussão

O projeto exibe como objetivo a síntese de um sistema carreador de fármaco com impacto promissor na atividade antitumoral e na área da saúde, devido ao câncer de estômago ser responsável por diversas mortes, este sistema é de grande importância para a área médica, possui como objetivo após testes, ser empregado em hospitais para combate ao câncer de estômago no estado de Sergipe.

Apresenta contribuição na formação de recursos humanos, com participação de alunos de iniciação científica e pós-graduação para o desenvolvimento do projeto, com apresentação de trabalhos, produção de relatórios e monografias e submissão de

artigos em revistas.

4. Conclusão

O sistema ouro-pluronic exibe alta aplicabilidade como carreador de fármaco, como observado na literatura e o encapsulamento da Capecitabina é de aplicação promissora para o tratamento com menor toxicidade do câncer de estômago. Após o teste em animais autorizado previamente e a observação da inexistência de graves efeitos colaterais, como próxima etapa: a finalização do produto e o trabalho de marketing e divulgação em sites, jornais da área farmacêutica, com ênfase na área oncológica, para a venda com o público-alvo.

O aprimoramento por meio de uma ampla faixa de hospitais, clínicas, sendo simulado o uso deste sistema em animais, assim mostrando sua eficácia e pôr fim a venda para o tratamento dos enfermos em pequena, média e grande escala, abrangendo hospitais, clínicas e assinatura de compra de lotes do medicamento.

Referências

- Alexandridis, P. (1996). Amphiphilic Copolymers and their applications. *Current Opinion in Colloid and Interface Science*. 1, 490-501.
- Alexandridis, P. (1997). Poly (ethylene oxide) /Poly (propylene oxide) block copolymer surfactants. *Current Opinion in Colloid and Interface Science*. 2, 478-489.
- Alexandridis, P., & Hatton, A. T. (1995). Poly (ethylene oxide)- poly (propylene oxide)- poly (ethylene oxide) block copolymer surfactants in aqueous solutions and at interfaces: thermodynamics, structure, dynamics, and modeling. *Colloids and Surfaces*. 96, 1-46.
- Alexandridis, P., & Tsiangou, M. (2011). Block copolymer-directed metal nanoparticle morphogenesis and organization. *Eur. Polym. J.* 47, 569-583.
- Almeida, H., Anaral, L. H., Lobao, P., & Loibo, J. M. S. (2012). Pluronic F127 and Pluronic Lecithin Organo Gel (PLO) Main Features and their application in Topical and Transdermal Administration of drugs. *J. Pharm Pharmaceut Sci.* 15,592-605.
- Anova, V., Batrakova, E. V., & Alakhov, V. Y. (2002). Pluronic block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery. *Journal of Controlled Release*. 82, 189-212.
- Aziz, D., Sally, M., Saadia, T., & Amal, M. (2022). Implementing polymeric pseudotaxanes for boosting corneal permeability and anti-aspergillus activity of tolnaftate: formulation development, statistical optimization, ex vivo permeation and in vivo assessment. *Drug Delivery*. 29, 2162–2170.
- Badry, M. E., Hassan, M. A., Ibrahim, M. A., & Elshahir, H. (2013). Performance of poloxamer 407 as hydrophilic carrier on the binary mixtures with nimesulide. *Farmacia*. 61, 1137- 1150.
- Bae, K. H., Choi, S. H., Park, S. Y., Lee, Y., & Park, T. G. (2006). Thermosensitive Pluronic Micelles Stabilized by Shell Cross-Linking with Gold Nanoparticles. *Langmuir*. 22, 6380-6384.
- Cabral, P. G., Moura, K. M., Teixeira, M. C. A., & Fernandes, G. S. (2016). Resposta completa e duradoura em câncer gástrico metastático HER2-positivo. *Revista de Saúde da Fiaciplac*. 3, 28- 32.
- Camargo, Z. T., Gimenez, I. F., & Camargo, E. C. (2013). Nanopartículas de ouro estabilizadas com Pluronic F127 Funcionalizado: Preparação, Caracterização e utilização para incorporação da Baicaleína. Projeto de Pesquisa Científica (PVB1007-2013).
- Dai, X., Chen, X., Zhao, J., Zhao, Y., Guo, Q., Zhang, T., Chu, C., Zhang, X., & Li, C. (2017). Structure–Activity Relationship of Membrane-Targeting Cationic Ligands on a Silver Nanoparticle Surface in an Antibiotic-Resistant Antibacterial and Antibiofilm Activity Assay *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 9, 13837–13848.
- Dong, S. A., Ahn, J., & Ahn, S. (2020). Are the elderly patient’s changes in the health-related quality of life one year after gastrectomy for stomach cancer different from those in young patients. *Annals of Surgical Treatment and Research*. 100, 8-17.
- Duncan, B., Kim, C., & Rotello, V. M. (2018). Gold nanoparticle platforms as drug and biomacromolecule delivery systems. *Chemical Engineering Journal*. 340, 81–90.
- Ezzy, M., Heinz, P., Kraus, T. W., & Elshafei, M. (2021). Incarcerated hiatal hernia – A rare postoperative complication following gastrectomy for stomach cancer. A case report and literature reviews. 79, 219–226.
- Gu, Y. J., Cheng, J., Lin, C., Lam, Y. W., Cheng, S. H., & Wong, W. (2009). T. Nuclear penetration of surface functionalized gold nanoparticles. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 237, 196–204.
- Hsuang, S. K., Leeb, Y., Hua, C. C., & Chiua, T. C. (2018) Gold-nanoparticle-based fluorescent “turn-on” sensor for selective and sensitive detection of dimethoate. *Food Chemistry*. 260, 51–65.
- Kabanov, A. V., Batrakova, E. V., & Alakhov, V. Y. (2002). Pluronic block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery. *Journal of Controlled Release*. 82, 189-212.

Kassa, S. B., Taslimi, P., Ozel, S., Gür, B., Gülçin, I., & Onganer, Y. (2022). Effects of some phenolic compounds on the inhibition of α -glycosidase enzyme-immobilized on Pluronic®F127 micelles: An in vitro and in silico study. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 632,127839.

Kazmirczak, A., & Karlinski, M. (2016). Contribuições da assistência farmacêutica para o paciente oncológico. Dissertação de mestrado em oncologia da Universidade Regional do Noroeste do Rio Grande do Sul.

Mishra, B., Bhavesh, B. P., & Sanjay, T. (2010). Colloidal Nanocarrier: a review on formulation technology, types and applications toward targeted drug delivery. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 6, 9-24.