

MATERIAIS HÍBRIDOS MESOPOROSOS COMO SISTEMA PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS ANTICÂNCERÍGENOS

Ariane Yuri Unten Takahashi (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Adley Forti Rubira (Co-Orientador), Edvani Curti Muniz (Orientador), e-mail: ecmuniz@uem.br

Universidade Estadual de Maringá/Centro de Ciências Exatas/Maringá, PR.

Ciências Exatas e da Terra/Química

Palavras-chave: Nanopartículas mesoporosas, liberação sustentada, fármacos anticancerígenos.

Resumo:

Em geral, os tratamentos convencionais contra o câncer, como a radioterapia e a quimioterapia apresentam limitações na sua eficácia por conta dos efeitos colaterais indesejáveis e o ataque tanto a células tumorais quanto a células saudáveis. Por conta disso, tem surgido tecnologias alternativas, como a liberação sustentada e controlada de fármacos utilizando nanopartículas de sílica mesoporosa (e.g. KCC-1), que atuam como um meio de transporte até as células cancerígenas. Neste trabalho, nanopartículas de sílica foram sintetizadas e funcionalizadas separadamente com grupamentos metila, amina e diamina. Em seguida, fármacos como a vitamina B12 e berberina foram adsorvidos aos materiais, que foram submetidos a ensaios de liberação em meios simulando o fluido gástrico (pH 1,2) e intestinal (pH 7,4), a temperatura de 37 °C. Os materiais sintetizados foram caracterizados por análises de MET, MEV, adsorção/dessorção de N₂, FTIR, DLS, e potencial zeta. As análises realizadas evidenciaram que as nanopartículas foram modificadas quimicamente com os grupamentos orgânicos citados acima. Os ensaios de liberação demonstraram que as nanopartículas apresentaram características de liberação sustentada desejáveis, sendo potencialmente aplicáveis no tratamento contra o câncer.

Introdução

Durante o tratamento do câncer, utiliza-se um ou mais fármacos anticancerígenos que atacam as células afetadas. No entanto, esses medicamentos podem também atacar as células saudáveis, provocando assim efeitos colaterais, como a redução da produção de leucócitos, inflamações na mucosa do trato gastrointestinal, entre outros (Dawidczyk, C. M.; et al., 2014). Além disso, a maioria dos fármacos utilizados são hidrofóbicos, dificultando a sua administração e absorção. Portanto, técnicas alternativas estão sendo estudadas para tornar os tratamentos mais eficazes. Dentre

elas, o uso de nanopartículas inorgânicas têm se destacado, devido a estabilidade, biocompatibilidade e resistência física e química do material. As nanopartículas de sílica mesoporosas (MSNs) têm chamado atenção por possibilitarem a entrega direcionada de compostos hidrofóbicos, devido a funcionalização com diferentes grupos orgânicos após a sua síntese. Além disso, por apresentarem grande volume de poros e área de superfície, MSNs permitem encapsular maior quantidade de fármacos, bem como direcioná-los em um alvo específico (Rosenholm, J.; Sahlgren, C.; Lindén, M.; 2010).

Para estudar a aplicabilidade dos materiais sintetizados, foram selecionados dois fármacos, a vitamina B12, um composto hidrofílico e a berberina, um fármaco anticancerígeno hidrofóbico. A vitamina B12 foi utilizada com o intuito de averiguar a aplicabilidade do sistema para o uso de fármacos hidrofílicos, visto que a mesma é amplamente utilizada em nosso grupo de pesquisa e o acesso a ela é facilitado. A berberina foi utilizada por tratar-se de um fármaco hidrofóbico e anticancerígeno, a qual vem se destacando em pesquisas científicas.

Materiais e métodos

Para a síntese da KCC-1, preparou-se duas soluções (A e B). A solução A continha ortosilicato de tetraetila (TEOS) dissolvida em ciclohexano e butanol. Já a solução B foi preparada pela dissolução de brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB) e ureia em água. As soluções A e B, foram misturadas e agitadas. Posteriormente, a mistura foi autoclavada e resfriada à temperatura ambiente. A sílica formada foi separada e secada em ar seco. Por fim, o material sintetizado foi calcinado e denominado de KCC-1. Então, as nanopartículas sintetizadas foram funcionalizadas interna e externamente com grupos metilas, amina e diamina, utilizando hexametildisilazano (HDMS), 3-aminopropil-trimetoxisilano (APTS) e aminoetilamina, respectivamente. Após a funcionalização do material, foi feita a adsorção da vitamina B12 e da berberina, utilizando etanol como solvente. A liberação dos fármacos foi realizada em shaker termostático à 37 °C, em pH 1,2 e pH 7,4, utilizando membranas de celulose com tamanho de poro de 12 kDa.

Resultados e Discussão

As imagens obtidas pela microscopia eletrônica de varredura estão apresentadas na **figura 1** e evidenciam a funcionalização do material. Por meio dessas imagens, observa-se a presença de algumas esferas com superfície lisa, sugerindo que os grupos obstruíram os poros dessas nanopartículas, ou seja, a funcionalização dos materiais foi efetiva. Observa-se, ainda, que as nanopartículas de KCC-1 apresentaram estruturas porosas dendríticas e poros grandes, o que pode permitir a entrada de um grande número de moléculas bioativas, como é o caso da berberina e vitamina B12.

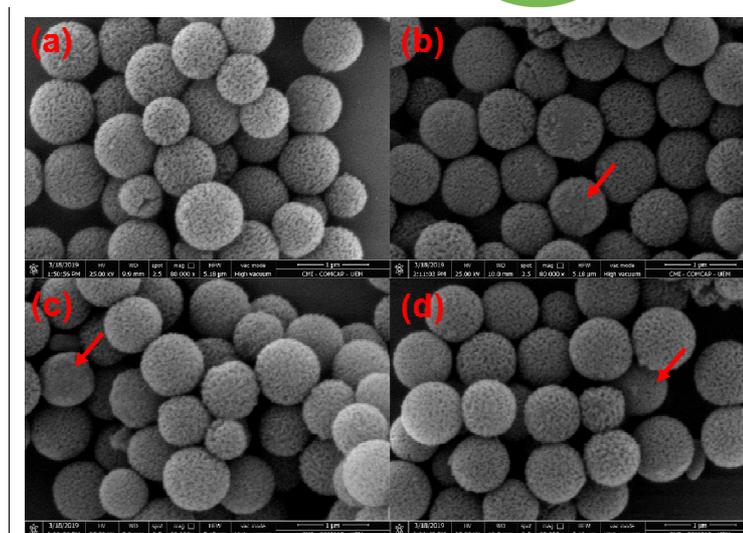


Figura 1– Microscopia eletrônica de varredura das nanopartículas de (a) KCC-1/pura, (b) KCC-1/metil, (c) KCC-1/amina, (d) KCC-1/diamina.

Através do espalhamento de luz dinâmico (DLS) obteve-se a distribuição de tamanho das partículas. As nanopartículas de sílica mesoporosas não funcionalizadas (KCC-1/pura) apresentaram um tamanho médio de 504,2 nm, cujo valor encontra-se em acordo com o valor descrito por Huang e colaboradores (2014). Para as demais amostras, obteve-se um tamanho de partícula de 663 nm, 1071 nm e 955,7 nm para KCC-1/metil, KCC-1/amina e KCC-1/diamina respectivamente. Esses valores evidenciam a funcionalização das nanopartículas de sílica pura com os grupamentos funcionais, devido ao aumento da distribuição de tamanho após a sua funcionalização.

A liberação da berberina em PBS (pH 7,4) e FSG (pH 1,2) é apresentada na **figura 2**. Observa-se que o material não apresenta diferenças significativas entre a sílica modificada e a sílica pura. Porém, o meio em que o fármaco se encontra influencia a liberação do mesmo, devido as interações existentes entre os materiais e o fármaco. Em pH 7,4 a taxa de liberação foi mais efetiva, liberando aproximadamente 100% do fármaco, no entanto, em pH 1,2 houve pouca liberação da berberina, cerca de 22%.

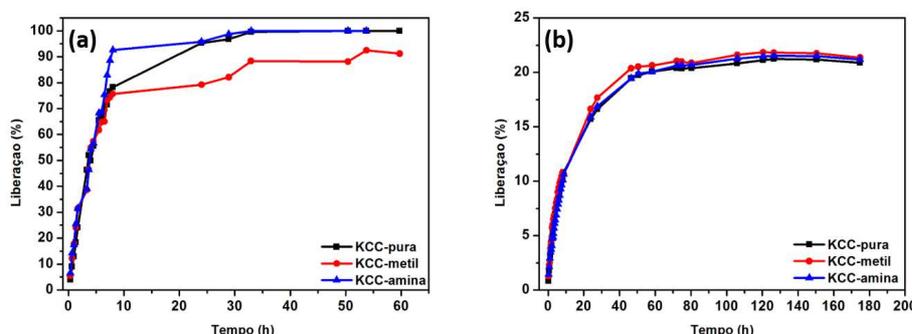


Figura 2-Perfil de liberação da berberina em (a) PBS e (b) FSG.

Já a taxa de liberação da vitamina B12 tanto em PBS quanto em FSG foi semelhante, liberando aproximadamente 35% para a sílica pura, 15% para a sílica funcionalizada com grupos amina e cerca de 11% para o sistema contendo grupos diamina. Estes resultados são condizentes com a eficiência da encapsulação do composto.

Conclusões

Nanopartículas de sílica foram obtidas e funcionalizadas com grupamentos metila, amina e diamina, e as funcionalizações foram confirmadas por técnicas convencionais de análises como MEV e DLS. Em seguida, a vitamina B12 e a berberina foram encapsuladas no material, para que posteriormente houvesse a liberação dos mesmos em pH 1,2 e 7,4. Observou-se que a liberação da vitamina B12 em ambos os meios foi semelhante. Já a berberina apresentou maior taxa de liberação em pH 7,4, porém, não houve diferenças significativas entre os materiais. Através dos dados obtidos, verifica-se que os nanomateriais sintetizados podem atuar como um meio promissor para o tratamento de doenças como o câncer e, também, podem ser utilizados como veículos de entrega de outros tipos de fármacos, afim de aumentar a biodisponibilidade e eficácia dos mesmos.

Agradecimentos

À Universidade Estadual de Maringá, ao Grupo GMPC-UEM e à CAPES, Fundação Araucária e CNPq pela bolsa e apoio a iniciação científica.

Referências

DAWIDCZYK, C. M.; et al. State-of-the-art in design rules for drug delivery platforms: Lessons learned from FDA-approved nanomedicines. **Journal of Controlled Release**, v. 187, p. 133–144, 2014.

HUANG, X.; et al. Dendritic Silica Nanomaterials (KCC-1) with Fibrous Pore Structure Possess High DNA Adsorption Capacity and Effectively Deliver Genes In Vitro. **Langmuir**, v.30, p.10886–10898, 2014.

ROSENHOLM, J.; SAHLGREN, C.; LINDÉN, M. Towards multifunctional, targeted drug delivery systems using mesoporous silica nanoparticles – opportunities & challenges. **Nanoscale**, v. 2, n.10, p. 1870, 2010.