

## APRIMORAMENTO DO PROCESSO SINTÉTICO DE FÁRMACOS FOTOATIVOS FOTOQUIMIOTERAPÊUTICOS DA CLASSE DAS FTALOCIANINAS

Karina Uchoa de Sales (PIBIC/CNPq/FA/Uem);  
Bruno Toschi Valeze(PIBIC/CNPq/FA/Uem);  
Katieli Silva Souza Campanholi; Ranulfo Combuca da Silva Junior,  
Renato Sonchini Gonçalves (Coorientador); Wilker Caetano (Orientador),  
e-mail: [wcaetano@uem.br](mailto:wcaetano@uem.br).

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

**Área de avaliação:** Química, Físico-Química.

**Palavras-chave:** Ftalocianina (AIPcCl), síntese, nanopartículas lipídicas, fotoquimioterapia, terapia fotodinâmica.

### Resumo:

O presente projeto teve como objeto de estudo o aprimoramento da síntese do fármaco fotoativo ftalocianina de alumínio cloro (AIPcCl), e também a otimização de uma plataforma nanoestruturada adequada para seu biotransporte e liberação controlada deste fármaco. O fármaco foi desenvolvido afim de explorar as propriedades fotoativas antimicrobianas e antitumorais através da terapia fotodinâmica. A TFD (terapia fotodinâmica) é uma modalidade clínica utilizada para tratar diversas doenças, incluindo o câncer. A TFD ocorre através da excitação do composto com luz de comprimento de onda específico que geram espécies reativas de oxigênio. A síntese da Ftalocianina de alumínio cloro foi avaliada e em seguida foi avaliada também a capacidade da plataforma nanoestruturada AM-01, para incorporação deste fármaco para seu biotransporte e liberação. A síntese se mostrou eficaz no preparo do fotoativo AIPcCl, suportada pelas técnicas espectroscópicas de RMN e FTIR. As plataformas nanoestruturadas foram obtidas monitorando-se diferentes parâmetros físico-químicos, como por exemplo, a razão entre a concentração de Ftalocianina efetivamente encapsulada na plataforma AM-01, as razões óleo/polímero na mesma, processamentos envolvendo cavitação, etc.

### Introdução

As ftalocianinas possuem uma absorção intensa na região do espectro correspondente ao vermelho, sendo o máximo entre 670 – 780 nm, (DETTY et al., 2004). Por absorver tão forte na região do vermelho, essa classe de compostos apresenta um importante papel na TFD como fotossensibilizador, pois esta região do vermelho tem maior capacidade de penetração na pele. Porém um grande limitador do uso das ftalocianinas na TFD é sua baixa solubilidade em água, gerando espécies moleculares

autoagregadas. Assim, instigados pelas propriedades das ftalocianinas em especial a ftalocianina de alumínio cloro (AIPcCl) foi proposto o preparo de uma formulação bioativa afim de ser utilizada como uma plataforma nanoestruturada adequada para o biotransporte e liberação de fármaco. O arcabouço nanoestruturado será formado pela combinação do óleo bioativo BT obtido na região amazônica, do polímero RG e o agente fotoativo será encapsulado nessa estrutura denominada AM-01. Assim teremos a solubilização da AIPcCl no respectivo óleo e polímero, gerando a nanoemulsão, na qual o fármaco é solubilizado, tornando viável a aplicação da AIPcCl como fotossensibilizador na TFD. Na TFD o composto fotoativo após excitação com luz de um comprimento de onda específico interage com o oxigênio molecular e assim gera espécies reativas de oxigênio que causam a morte das células alvos. Atualmente a TFD vem sendo utilizada como tratamento de doenças como a degeneração macular de retina, doenças dentárias, acne, entre outras (SINGH et al, 2015; KARIMINEZHAD et al., 2015).

## Materiais e métodos

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  foram obtidos no espectrômetro de RMN Bruker, modelo AVANCE III HD 300 MHz, frequência do núcleo  $^1\text{H}$  a 300 MHz. O solvente utilizado foi DMSO- $d_6$  e como referência interna foi utilizado o TMS.

Os espectros de FTIR foram obtidos no espectrômetro Thermo Fisher Scientific (modelo Nicolet IZ10). Obtidos em temperatura ambiente, perfazendo 80 scans com resolução espectral de  $4\text{ cm}^{-1}$ .

### *Síntese Ftalocianina alumínio-cloro*

Em um tubo de vidro selado, preenchido com argônio, foram colocados ftalonitrila e cloreto de alumínio. Em seguida foram submetidos a um aquecimento de  $280\text{ }^\circ\text{C}$  durante 3h. Posteriormente a Ftalonitrila residual foi sublimada e os cristais lavados com Clorofórmio e Éter. A Ftalocianina AIPcCl foi caracterizada por espectroscopia de RMN, FTIR, absorção eletrônica e emissão de fluorescência.

### *Preparo das nanoemulsões*

Para a obtenção das nanoemulsões elaboramos diferentes protocolos, e cada um consistiu de séries com 6 tubos de ensaio. Primeiramente preparou-se a solução do Polímero RG 4%, em água ultrapura Milli-Q conforme os valores de volume apresentados na **Tabela 1**. Por último, adicionou-se a mesma concentração do óleo BT nos tubos das respectivas séries. A formação da nanoemulsão se deu através de processamento específico utilizando-se de ultrassom e variação térmica.

**Tabela 1:** Volume em (mL) de água e solução de Polímero RG utilizados, concentração final de cada tubo

	Volume (mL) Polímero RG 4% m/m	Volume (mL) Água (Milli-Q)	Concentração final Polímero RG v/v
Tubo 1	20,00	-	4,00%
Tubo 2	10,00	10,00	2,00%
Tubo 3	5,00	15,00	1,00%
Tubo 4	2,50	17,50	0,50%
Tubo 5	0,50	19,50	0,10%
Tubo 6	0,25	19,75	0,05%

### **Preparo nanoemulsão na presença de AIPcCl**

Para o preparo das nanopartículas lipídicas com a AIPcCl solubilizada em óleo BT, foram seguidos os mesmos procedimentos ao do preparo das nanoemulsões, porém com AIPcCl solubilizada nos sistemas mais promissores.

### **Resultados e Discussão**

A síntese da AIPcCl foi confirmada através de espectroscopias RMN e FTIR. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  foi possível observar os picos característicos da AIPcCl, através dos deslocamentos observados em  $\delta_{\text{H}}$  9,7261 e em  $\delta_{\text{H}}$  8,5155. Os picos que foram observados em  $\delta_{\text{H}}$  2,5000 e 3,5000 são provenientes do uso do DMSO- $d_6$  como solvente.

Já o espectro de FTIR apresenta os números de onda característicos da AIPcCl, como por exemplo em  $728\text{ cm}^{-1}$  e  $903\text{ cm}^{-1}$ . Em  $1332\text{ cm}^{-1}$  temos o sinal do isoindol. O sinal em  $1073\text{ cm}^{-1}$  característico do anel pirrólico também estava presente confirmando assim a estrutura da AIPcCl.

As várias nanoemulsões obtidas utilizando-se da **Tabela 1** e diferentes quantidades de óleo BT foram avaliadas, e como resultado, os sistemas com concentração de 0,5%, 1%, 2% e 4% v/v de polímero RG e 400  $\mu\text{L}$  e 800  $\mu\text{L}$  de óleo BT foram os que apresentaram as melhores características físico-químicas, e portanto os escolhidos para o preparo da nanoemulsão na presença de AIPcCl.

Com essa informação e o após o preparo da nanoemulsão na presença de AIPcCl, determinou-se a concentração de AIPcCl presente no sistema, para isso foi feita uma curva de calibração da AIPcCl pura em etanol utilizando-se da técnica de espectroscopia de emissão de fluorescência. Em seguida alíquotas das nanoplateformas obtidas foram analisadas obtendo-se as concentrações de AIPcCl efetivamente encapsulada nos sistemas obtidos.

O sistema nanoestruturado mais efetivo para o encapsulamento de AIPcCl foi o de 0,5% de polímero RG e 800  $\mu\text{L}$  de óleo BT. Os valores de

fármaco nanoencapsulado foram de 9,9  $\mu\text{mol/L}$  e 7,0  $\mu\text{mol/L}$  para o preparo sob ultrassonicação na temperatura ambiente e sob aquecimento, respectivamente..

Por sua vez, os resultados oriundos do processo de nanoencapsulamento da AIPcCl nas nanopartículas lipídicas demonstraram-se menos eficientes, para os sistemas com as concentrações de 1%, 2% e 4% de polímero RG inserido no sistema.

### Conclusões

A caracterização espectroscópica inferiu sobre a estrutura molecular da AIPcCl, confirmando o sucesso no processo de síntese da mesma. Os sistemas com concentração polimérica RG de 0,5% v/v apresentaram os melhores resultados de incorporação otimizada de AIPcCl e estabilidade térmica. Os demais sistemas apresentaram resultados inferiores de rendimento de encapsulamento de fármaco, e subsequentes estudos irão viabilizar ou não as mesmas como plataformas promissoras de transporte e entrega de fármaco antitumoral.

### Agradecimentos

CNPq, CAPES, PIBIC, Fundação Araucária/PR

### Referências

DETTY, M. R.; GIBSON, S. L.; WAGNER, S. J. Current clinical and preclinical photosensitizers for use in photodynamic therapy. **Journal of medicinal chemistry**, v. 47, n. 16, p. 3897-3915, 2004.

SINGH, S.; AGGARWAL, A; BHUPATHIRAJU, N.V.S.D.; ARIANA, G.; TIWARI, K.; DRAIN, C.M. Glycosylated porphyrins, phthalocyanines, and other porphyrinoids for diagnostics and therapeutics. **Chemical reviews**, 115, 10261-10306 2015.