

SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS DE ALGINATO PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE DOXORRUBICINA (DOX) PARA TERAPIA DO CÂNCER

DUARTE, G.R¹; SILVA, A.T²; FARIA, D.M³; NUNES, E⁴; MORETO, J.A⁵

¹Estudante de Iniciação Científica – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano – Campus Rio Verde – GO, gustavosuthyl@hotmail.com; ²Estudante de Iniciação Científica – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano – Campus Rio Verde – GO, alinetorresrosa@gmail.com; ³Mestranda em Agroquímica – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano – Campus Rio Verde – GO, dany.macedo.faria@gmail.com; ⁴Docente – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano – Câmpus Rio Verde – GO, eloiza.nunes@ifgoiano.edu.br; ⁵Orientador – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano – Câmpus Rio Verde – GO, jeferson.moreto@ifgoiano.edu.br

RESUMO: A doxorubicina (DOX) é um fármaco antineoplásico indicado no tratamento de vários tipos de câncer, incluindo linfomas de Hodgkins e não Hodgkins, mielomas múltiplos, sarcoma de ovário, pulmão, estômago e seio, além de cânceres no ovário e cervical, malignidades hematológicas. A fim de minimizar os efeitos colaterais e evitar os diversos incômodos que a administração intravenosa que este fármaco provoca, torna-se importante estudar formas de liberação controlada adequada. A liberação controlada é realizada por meio de estruturas compostas por polímeros biodegradáveis os quais não apresentam efeitos citotóxicos quando comparados aos polímeros sintéticos. O uso de partículas poliméricas contribui para proteger as moléculas bioativas da degradação rápida, aumentando a duração do efeito terapêutico, e facilitando o transporte da droga para o local de ação, reduzindo assim os efeitos diversos em tecidos normais. Os polímeros naturais mais utilizados para o sistema de entrega controlada é a quitosana e o alginato. O objetivo geral deste trabalho é apresentar a metodologia que será utilizada para a obtenção de nanopartículas de alginato para a liberação controlada de DOX no tratamento do câncer.

Palavras-chave: Nanotecnologia. Oncologia. Polímeros biodegradáveis. Liberação controlada.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) o câncer é definido como um crescimento celular desordenado e descontrolado que ocorre a partir de uma célula mutada. Tal crescimento e proliferação pode afetar quase qualquer parte do corpo. Os crescimentos muitas vezes invadem tecidos adjacentes, transcendem a matriz extracelular, caem na corrente sanguínea e se implantam em locais distantes, gerando assim, novos focos tumorais, ou metástases. (WHO, 2011).

A evolução nos métodos de síntese e no entendimento das propriedades das nanopartículas tem possibilitado o desenvolvimento de sistemas exatos de diagnóstico e de terapia do câncer, como a entrega da droga diretamente na célula cancerosa (*drug delivery systems*), diminuindo os efeitos colaterais e potencializando a ação do princípio ativo (Jain, 2008). Segundo Medeiros (2011), a liberação controlada é realizada geralmente por meio de estruturas, em geral compostas por polímeros biodegradáveis. Os polímeros biodegradáveis naturais ganharam considerável interesse nas últimas décadas por não apresentarem efeitos citotóxicos quando comparados com alguns polímeros sintéticos. O

uso de partículas poliméricas contribui para proteger as moléculas bioativas da degradação rápida, aumenta a duração do efeito terapêutico, e facilita o transporte da droga para o local de ação, reduzindo assim os efeitos adversos em tecidos normais. A quitosana e o alginato são os polímeros naturais mais utilizados para o sistema de entrega controlada (Yang *et. al*, 2011; Ye *et. al*, 2005; Pawar e Edgar, 2012).

Os alginatos são polímeros polianiónicos extraídos de algas marrons, que ao entrarem em contato com alguns cátions divalentes (por exemplo, Ca^{2+}) e polímeros catiónicos causam uma gelificação ionotrópica, formando junções intercadeias e gerando nanopartículas.

A doxorubicina (DOX) é um fármaco antineoplásico indicado no tratamento de vários tipos de câncer, incluindo linfomas de Hodgkins e não Hodgkins, mielomas múltiplos, sarcoma de ovário, pulmão, estômago e seio, além de cânceres no ovário e cervical, malignidades hematológicas (Doroshov *et al*, 2001).

O objetivo geral deste trabalho é a síntese de nanopartículas de alginato para a liberação controlada de DOX para aplicações biomédicas.

MATERIAL E MÉTODOS

Os materiais necessários para o desenvolvimento deste projeto são: alginato de sódio, carbonato de cálcio, parafina líquida, *Span* 80, ácido acético, acetato de sódio, tampão de fosfato de sódio (PBS) e DOX.

As nanopartículas serão obtidas via emulsificação seguida por gelificação interna conforme proposto por Poncelet et al. (1992). Medidas de potencial Zeta, diâmetro hidrodinâmico e distribuição de tamanhos serão determinados pela técnica de DLS (*Dynamic Light Scattering*). As nanopartículas de alginato serão caracterizadas via microscopia eletrônica de varredura (MEV) e microscopia de força atômica (AFM).

A composição das nanopartículas obtidas e as interações entre a DOX e as cadeias de alginato serão estudadas através da técnica de espectroscopia na região do infravermelho. A eficiência de encapsulação será avaliada incubando-se 30 mg de nanopartículas em tampão de citrato de sódio/fosfato a pH 7,4 por 1 h. Após a dissolução das partículas a solução será centrifugada e o sobrenadante analisado pela absorbância em 485 nm utilizando um espectrofotômetro UV-vis Lambda 750 PerkinElmer. A eficiência de encapsulamento em (%) será determinada pelo percentual de doxorrubicina na solução em relação à quantidade inicial.

Para o estudo de liberação de DOX 10 mg de nanopartículas de alginato-DOX serão imersas em 20 mL de solução PBS em banho de agitação a 37°C. A intervalos de tempo predeterminados, alíquotas de 4 mL do meio serão retiradas e substituídas pela mesma quantidade de PBS. A concentração de DOX será determinada pela absorbância em 485 nm em um espectrofotômetro UV-VIS Lambda 750 PerkinElmer.

RESULTADOS ESPERADOS

Em consequência da realização deste projeto, pretende-se desenvolver (preparar e caracterizar) um sistema para liberação controlada do fármaco antineoplásico DOX. A importância do presente trabalho reside na evolução dos métodos de síntese e no entendimento das propriedades das nanopartículas para o desenvolvimento de sistemas exatos de diagnóstico e terapia do câncer, como a entrega da droga diretamente na célula cancerosa (*Drug Delivery Systems*), diminuindo os efeitos colaterais e potencializando a ação do princípio ativo, como apresentado pela Figura 1.

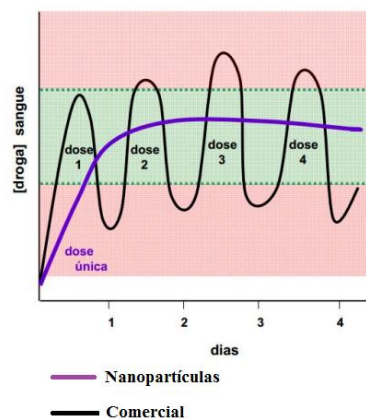


Figura 1. Representação esquemática dos níveis plasmáticos de fármaco comparando-se um sistema de liberação controlada nanoparticulado e aplicações de doses convencionais.

Fonte: Adaptado de Bartira (2008)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- WHO. World Health Organization. World cancer day. <http://www.who.int/en/> Acesso em: 20 de agosto de 2011.
- Jain, K. K. Handbook of Nanomedicine. In: *Nanomolar Diagnostic and Nano-Oncology*. Ed. Humana Press. Estados Unidos, 2008.
- Yang, J. S., Xie, Y. J., He, W. *Research progress on chemical modification of alginate: a review*. Carbohydr Polym 84:33–9, 2011.
- Ye S, Wang C, Liu X, Tong Z. *Multilayer nanocapsules of polysaccharide chitosan and alginate through layer-by-layer assembly directly on PS nanoparticles for release*. J Biomater Sci Polym Ed 16(7):909–923, 2005.
- Pawar, S. N., Edgar, K. J. *Alginate derivatization: a review of chemistry, properties and applications*. Biomaterials, 33:3279–305, 2012.
- Agnihotri, S. A., Nadagouda, N., Mallikarjuna, M. Aminabhavi, L. Recent advances on chitosan-based-micro- and nanoparticles in drug delivery. *Journal of Controlled Release*, v. 100, p. 5-28, 2004.
- Doroshov, J. H., Synold, T. W., Somlo, G., Akman, S. A., Gajewski, E. *Oxidative DNA base modifications in peripheral blood mononuclear cells of patients treated with high-dose infusional doxorubicin*. Blood, v. 97, p. 2839-2845, 2001.
- Poncelet, D. et al. Production of alginate beads by emulsification/internal gelation. I. Methodology. *Applied Microbiology and Biotechnology*. v. 38, p. 39-40, 1992.
- Bartira, R. B. *Introdução a nano biotecnologia*. Workshop: Avanços em engenharia de proteínas e síntese de peptídeos. FIOCRUZ, RJ, 2008.