

## FILME DE $\beta$ -CICLODEXTRINA/CURCUMINA COM POTENCIAL USO NO TRATAMENTO DE MELANOMA

MATHEUS GULARTE<sup>1</sup>; RAFAEL QUADRADO<sup>2</sup>; ANDRÉ FAJARDO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – omatheusgularte@gmail.com*

<sup>2</sup>*Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – rafaelnq33@gmail.com*

<sup>3</sup>*Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – drefajardo@hotmail.com*

### 1. INTRODUÇÃO

O melanoma é uma neoplasia bastante frequente, no qual se apresenta como um tipo agressivo de câncer de pele bastante mortal, com grande reincidência, mesmo com intervenção cirúrgica. Este tipo de câncer afeta diretamente os melanócitos e as células epiteliais, originando manchas características. Uma das estratégias para o tratamento do melanoma, além da cirurgia, é administração de agentes quimioterápicos que atuam na inibição do crescimento ou promovem a apoptose das células tumorais. Todavia, esses agentes apresentam diversos efeitos colaterais negativos no homem. Assim, atualmente, diversos trabalhos na literatura estudam alternativas menos tóxicas ao homem, mantendo-se a eficiência no tratamento LIAO et al. (2017).

A curcumina (CUR) é um polifenol obtido do açafrão da terra (curcuma) no qual possui propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, atividade antitumoral e anticancerígena contra vários tipos de câncer, entre eles, o melanoma. Além disso, a CUR suprime a proliferação e a metástase das células tumorais e, por conseguinte, induz a morte dessas células LIU et al. (2018). Todavia, a curcumina apresenta alguns contrapontos, como, por exemplo, ser extremamente hidrofóbica e, portanto, insolúvel em água AADINAT et al. (2016). Afim de contornar essas desvantagens, a CUR pode ser complexada em moléculas “host”, como, por exemplo, a  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD).

Segundo YALLAPU et al. (2010) a  $\beta$ -CD, é um oligossacarídeo cílico formado por 7 moléculas de glicose ligadas por ligações glicosídicas  $\alpha$ -(1,4). Essa molécula tem como característica sua disposição cilíndrica em meio aquoso, possuindo uma face externa hidrofílica e uma cavidade interna hidrofóbica. Assim, a CUR pode ser complexada no interior da cavidade hidrofóbica e, pela característica hidrofílica da camada externa da ciclodextrina, a solubilidade da CUR é aumentada.

Sistemas de entrega local de medicamentos garantem a ação local, não havendo, por exemplo, perda do fármaco pela ação redistribuição sistêmica. Assim, o intuito desse trabalho foi incorporar o complexo B-CD/CUR em uma matriz baseada em Poli Álcool Vinílico (PVA) e Amido Catiônico (CS) e por meio do método “Freeze-Thaw” obter uma matriz fisicamente reticulada, livre de reticulantes químicos, com grande atoxicidade e biodegradabilidade para futuramente aplicar no tratamento de melanoma. Além disso, o CS garante uma propriedade bactericida a matriz polimérica.

### 2. METODOLOGIA

O filme  $\beta$ -CD/CUR foi preparado pelo método de casting. Para isso, primeiramente, a  $\beta$ -CD (20 mg) foi dissolvida em água destilada (8 mL). Em paralelo, a CUR (1 mg) foi solubilizada completamente em acetona (500  $\mu$ L), sendo, posteriormente, adicionada na solução de  $\beta$ -CD. Essa solução foi mantida

sobre agitação mecânica constante por 48 h, obtendo-se, assim, o complexo  $\beta$ -CD/CUR. Em seguida, uma mistura aquosa (pH 5) contendo CS (0,35 m/v-%) e PVA (3,3 m/v-%) foi adicionada a solução contendo o complexo  $\beta$ -CD/CUR. A solução resultante foi vertida em uma placa de Petri de plástico e congelada a -10 °C durante 1 h e descongelada a temperatura ambiente por 30 min. Depois de 5 ciclos desse processo, o filme  $\beta$ -CD/CUR foi obtido. O filme contendo apenas  $\beta$ -CD também foi preparado em paralelo para fins comparativos com o filme  $\beta$ -CD/CUR.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os filmes obtidos foram caracterizados por meio de técnicas de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) e Difração de Raios-X (DRX). Essas análises foram realizadas para a verificação da morfologia do material, bem como, verificar as propriedades estruturais dos materiais obtidos.

Na Figura 1 é possível observar as imagens de MEV obtidas para os filmes  $\beta$ -CD e  $\beta$ -CD/CUR respectivamente onde ambos os filmes preparados apresentaram uma superfície homogênea. Figura 1b mostra que a incorporação do complexo de  $\beta$ -CD/CUR, causou pequenas alterações a morfologia do material, continuando homogêneo e aumentando levemente a rugosidade. Além disso, a ausência de agregados na superfície do filme indica boa dispersão do complexo na matriz polimérica.

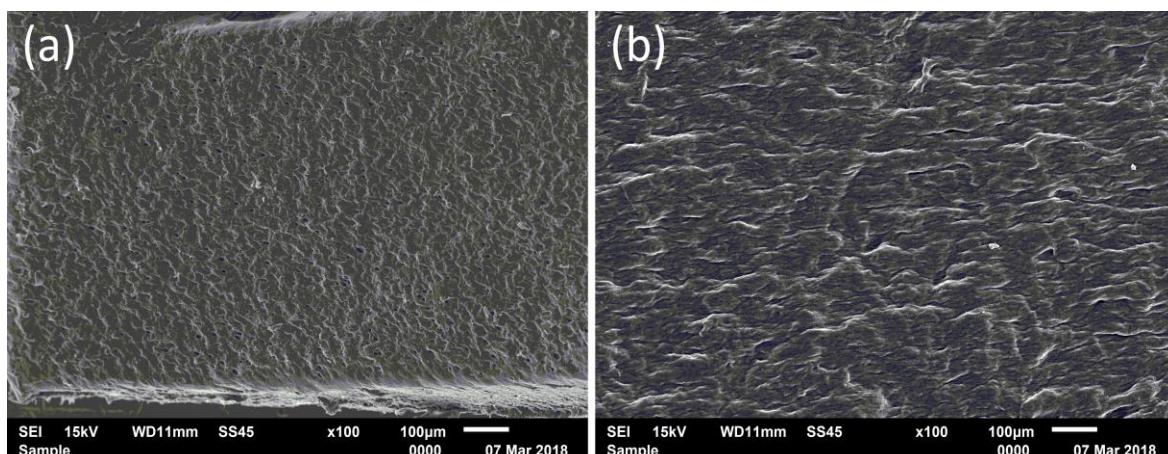
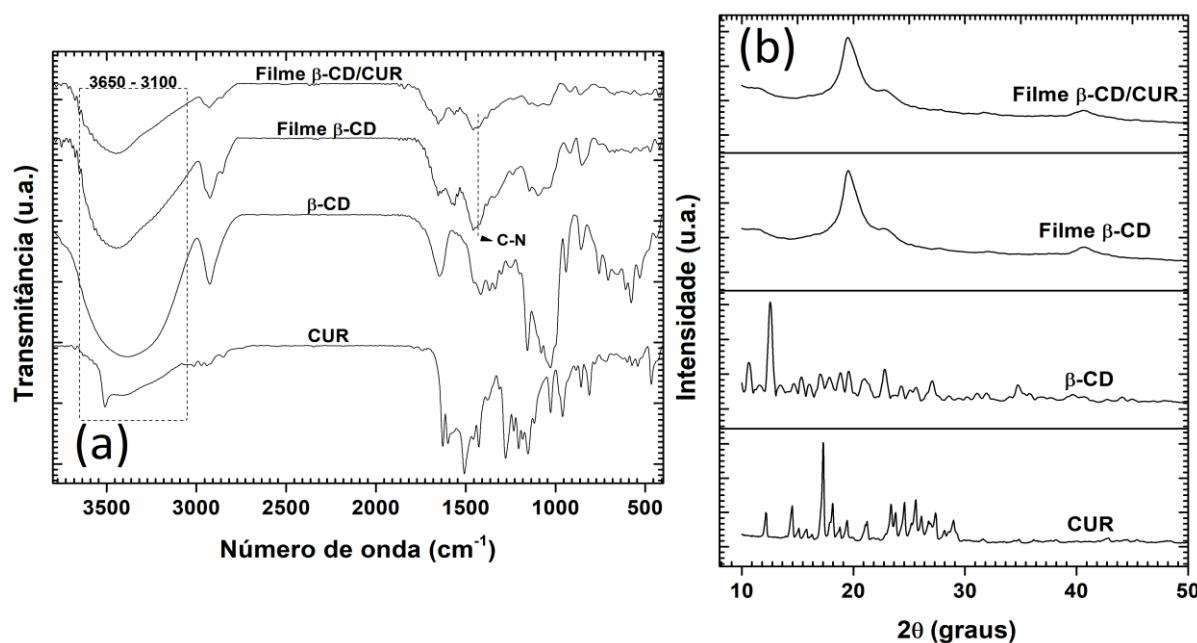


Figura 1. Imagens de MEV para (a) filme  $\beta$ -CD e (b) Filme  $\beta$ -CD/CUR

O espectro de FTIR (Figura 2a) foi utilizado para confirmar a formação do complexo  $\beta$ -CD/CUR. O espectro da CUR mostra uma banda de absorção na região de 3510  $\text{cm}^{-1}$  referente ao estiramento O-H dos grupos fenólicos, assim como bandas em 1605  $\text{cm}^{-1}$  (estiramento da ligação C-C de anel aromático) e 1502  $\text{cm}^{-1}$  atribuídas aos estiramentos das ligações C=O e C=C respectivamente. Além disso, são observadas bandas 1435  $\text{cm}^{-1}$  (C-H de olefinas), 1285  $\text{cm}^{-1}$  (C-O de aromáticos) e também 1024/840  $\text{cm}^{-1}$  referente as ligações C-O-C. O espectro para  $\beta$ -CD evidencia bandas características em 3200  $\text{cm}^{-1}$  e 2920  $\text{cm}^{-1}$  referente aos estiramentos O-H e C-H respectivamente, além de bandas em 1650  $\text{cm}^{-1}$ , 1150  $\text{cm}^{-1}$ , 1027  $\text{cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos H-O-H, C-O, C-O-C das unidades de glicose e C-O-C dos anéis de ciclodextrinas. Para os filmes preparados é possível observar uma banda em 1430  $\text{cm}^{-1}$  que caracteriza a ligação C-N do CS, bem como bandas características do PVA. O espectro referente ao filme contendo o complexo  $\beta$ -CD/CUR, não evidenciou bandas

referentes a curcumina, porém alguns grupos funcionais característicos tiverem deslocamentos para menor e maior comprimento de onda como, por exemplo, bandas em 3300-3310 cm<sup>-1</sup> e 1650-1630 cm<sup>-1</sup>.

Complexos envolvendo  $\beta$ -CD podem levar a alterações nos padrões de difração da ciclodextrina e da molécula “hóspede”, como a redução da cristalinidade e redução dos picos da ciclodextrina CAMPOS et al. (2018). Na Figura 2b, são apresentados os padrões de DRX obtidos para avaliar a complexação entre  $\beta$ -CD e CUR. O difratograma referente a CUR apresentou picos de difração distribuídos em nos ângulos 21.26°, 23,35° e 24,68° bem como a  $\beta$ -CD também apresentou picos cristalinos característicos. Para o filme preparado com o complexo  $\beta$ -CD/CUR observou apenas os picos característicos dos materiais precursores como, por exemplo, o pico referente ao PVA em 20°. Com a ausência dos picos de  $\beta$ -CD e CUR no difratograma final, pode-se inferir que a encapsulação no filme aconteceu com eficiência.



**Figura 2.** Espectro de FTIR (a) e DRX (B) para CUR,  $\beta$ -CD, filme  $\beta$ -CD e filme  $\beta$ -CD/CUR.

#### 4. CONCLUSÕES

Neste trabalho foram desenvolvidos filmes a base de PVA e CS pelo método “Freeze-Thaw” aonde foi incorporado complexo  $\beta$ -CD/CUR. Através das análises foi possível verificar que a incorporação do complexo na matriz do filme altera a morfologia do filme. A análise de FTIR confirma a incorporação do complexo na matriz por desaparecimento e deslocamentos de bandas características. A partir das análises de DRX é possível verificar a ausência dos picos da  $\beta$ -CD e CUR no filme final, o que sugere a formação do complexo. No presente momento, estudos adicionais estão sendo realizados para avaliar o potencial deste filme como dispositivo para o tratamento de melanoma.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

LIAO, W; XIANG, W; WANG, F; WANG, R; DING, Y. Curcumin inhibited growth of human melanoma A375 cells via inciting. **Biomedicine e pharmacotherapy**, v.95, p.1177-1186, 2017.

LIU, H; HO, Y. Anticancer effect of curcumin on breast cancer and stem cells. **Food Science and Human Wellness**, v.1, n.1, 2018.

AADINATH, W; BHUSHANI, A; ANANDHARAMAKRISHNAN, C. Synergistic radical scavenging potency of curcumin-in- $\beta$ -cyclodextrin-in-nanomagnetoliposomes. **Materials Science e Engineering**, 2016.

YALLAPU, M, M; JAGGI, M; CHAUHAN, S, C. B-Cyclodextrin-curcumin self-assembly enhances curcumin delivery in prostate cancer cells. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, n.79, p. 113-125, 2010.

CAMPOS, E. V. R.; PROENÇA, P. L. F.; OLIVEIRA, J. L.; MELVILLE, C. C.; DELLA VECHIA, J. F.; DE ANDRADE, D. J.; FRACETO, L. F. Chitosan nanoparticles functionalized with  $\beta$ -cyclodextrin: a promising carrier for botanical pesticides. **Scientific Reports**, 2018.