

FILME CATIÔNICO DERIVADO DE AMIDO IONCORPORADO COM UM COMPLEXO DE INCLUSÃO B-CICLODEXTRINA/CURCUMINA PARA O TRATAMENTO DE MELANOMA

NICOLAS MAILAHN¹; MATHEUS S. GULARTE²; RAFAEL F.N. QUADRADO³;
ANDRÉ R. FAJARDO⁴

¹Universidade Federal de Pelotas (UFPe) – nicolasperle0@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas (UFPe) – omatheusgualarte@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas (UFPe) – rafaelnq33@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas (UFPe) – andre.fajardo@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

O melanoma é uma neoplasia agressiva e recorrente, que afeta melanócitos e células epiteliais, resultando em manchas características. Além da cirurgia, a quimioterapia é uma abordagem frequente, embora possa ocasionar efeitos colaterais adversos (LIAO et al., 2017). Esse tipo de câncer é geralmente tratado com abordagens semelhantes, incluindo cirurgia para remover tumores, radioterapia e quimioterapia (DEV, 2016). No entanto, essas terapias ainda não garantem a eliminação eficaz das células cancerígenas, permitindo, em alguns casos, a recorrência do câncer. Além disso, os tratamentos tradicionais frequentemente afetam negativamente as células saudáveis devido à sua ação não específica (GUO, 2018). Portanto, são necessárias pesquisas para desenvolver medicamentos menos tóxicos e tratamentos mais eficazes contra o melanoma.

A curcumina (CUR), um polifenol extraído do açafrão-da-terra, exibe notáveis propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antitumorais contra vários tipos de câncer, incluindo o melanoma suprimindo tanto a proliferação quanto a metástase das células tumorais, resultando na morte dessas células (GUO et al., 2018). No entanto, sua hidrofobicidade limita sua solubilidade em água, prejudicando sua aplicação terapêutica. (GUO et al., 2018).

A β -CD, um oligossacarídeo cíclico composto por sete moléculas de glicose ligadas por ligações glicosídicas α -(1,4), possui uma disposição cilíndrica em meio aquoso. Essa configuração confere uma face externa hidrofílica e uma cavidade interna hidrofóbica. A curcumina (CUR) pode ser inserida na parte interna hidrofóbica da molécula de β -ciclodextrina (β -CD), tornando-se mais solúvel devido à camada externa da β -CD ser hidrofílica. Essa combinação melhora a solubilidade e a eficácia terapêutica da CUR, como mencionado por YALLAPU et al. (2010). Os complexos β -CD/CUR podem ser incorporados em estruturas poliméricas e aplicados em locais específicos, possibilitando a liberação controlada e direcionada da CUR.

Este estudo propõe incorporar o complexo β -CD/CUR em uma matriz de poli(álcool vinílico) (PVA) e amido catiônico (CS), utilizando o método "freeze-thaw" (congelamento-descongelamento), para obter um material na forma de filme, reticulado, atóxico e biodegradável. O propósito é desenvolver um sistema de liberação local que possa ser aplicado no tratamento de melanoma, oferecendo eficácia terapêutica melhorada, minimizando efeitos colaterais e proporcionando propriedades bactericidas através do CS.

2. METODOLOGIA

Preparo dos filmes β -CD e β -CD/CUR: Inicialmente, a β -CD (20 mg) foi dissolvida em 8 mL de água destilada. Separadamente, a CUR (1 mg) foi completamente solubilizada em 500 μ L de acetona e então adicionada à solução de β -CD. A mistura resultante foi agitada constantemente por 48 h para formar o complexo β -CD/CUR. Posteriormente, uma solução aquosa contendo CS (0,35 m/v-%) e PVA (3,3 m/v-%) com pH 5 foi combinada com a solução do complexo β -CD/CUR. A solução resultante foi colocada em uma placa de Petri de plástico, congelada a -10 °C por 1 h e descongelada à temperatura ambiente por 30 min. Após repetir esse processo por 5 ciclos, o filme β -CD/CUR foi obtido. Um filme contendo apenas β -CD também foi produzido simultaneamente para fins de comparação com o filme β -CD/CUR.

Caracterização: Os compostos precursores e os filmes obtidos foram caracterizados pelas técnicas de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) e Difração de Raios-X (DRX). A liberação da CUR a partir do filme preparado também foi avaliada utilizando uma solução de etanol/tampão PBS (pH 7,4) a 37 °C.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir das imagens obtidas no MEV para os filmes β -CD e β -CD/CUR, respectivamente contidas na Figura 1, observa-se que ambos os filmes demonstraram uma superfície homogênea. A Figura 1b mostra que a incorporação do complexo de β -CD/CUR, causou pequenas alterações na morfologia do material, aumento a rugosidade de sua superfície. Além disso, o filme indica boa dispersão do complexo em sua matriz, visto a ausência de agregados na sua superfície.

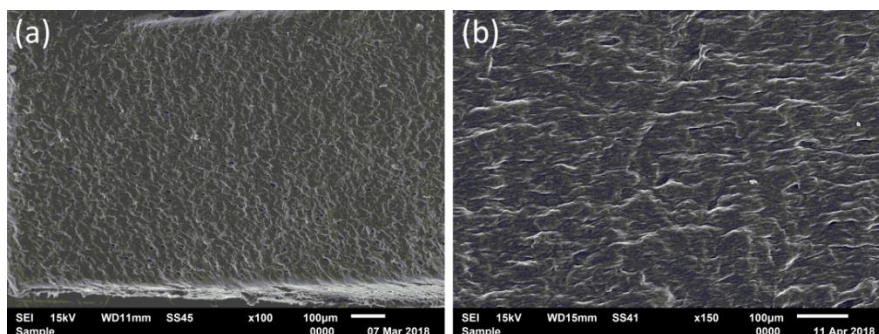


Figura 1. Imagens de MEV das superfícies dos filmes (a) β -CD e (b) β -CD/CUR.

Na figura 2, são analisados os padrões de FTIR a fim de avaliar a complexação entre β -CD e CUR. O espectro de FTIR (Figura 2a) foi empregado para confirmar a formação do complexo β -CD/CUR. No espectro da CUR, foi observada uma banda em torno de 3510 cm^{-1} , que corresponde ao estiramento O-H dos grupos fenólicos. Além disso, foram identificadas bandas em 1605 cm^{-1} (estiramento da ligação C-C de anel aromático) e 1502 cm^{-1} , associadas aos estiramentos das ligações C=O e C=C, respectivamente. Outras características do espectro incluem bandas em 1435 cm^{-1} (C-H de olefinas), 1285 cm^{-1} (C-O de aromáticos) e também 1024/840 cm^{-1} , que estão relacionadas às vibrações C-O-C. O espectro da β -CD revelou bandas características em 3200 cm^{-1} e 2920 cm^{-1} , correspondentes aos estiramentos O-H e C-H, bem como bandas em 1650 cm^{-1} , 1150 cm^{-1} e 1027 cm^{-1} , que são atribuídas aos estiramentos H-O-H, C-O e C-O-C.

das unidades de glicose, assim como C-O-C dos anéis de ciclodextrinas. Nos filmes preparados, foi observada uma banda em 1430 cm^{-1} , que caracteriza a ligação C-N do amido catiônico, juntamente com bandas características do PVA. No espectro referente ao filme que continha o complexo β -CD/CUR, não foram detectadas bandas relacionadas à curcumina. No entanto, alguns grupos funcionais apresentaram deslocamentos para frequências mais baixas e mais altas, como evidenciado pelas bandas em $3300\text{-}3310\text{ cm}^{-1}$ e $1650\text{-}1630\text{ cm}^{-1}$.

Na Figura 2b, são apresentados os padrões de DRX obtidos para avaliar a complexação entre β -CD e CUR. No difratograma da CUR, foram identificados picos de difração nos ângulos 2θ de $21,26^\circ$, $23,35^\circ$ e $24,68^\circ$, enquanto a β -CD apresentou seus próprios picos cristalinos característicos. Quando ocorre a formação de complexos envolvendo β -CD, é comum que isso cause alterações no grau de difração tanto na ciclodextrina quanto na molécula 'hóspede', resultando em um material mais amorfo. Ao analisar o filme preparado com o complexo β -CD/CUR, notou-se que apenas os picos característicos dos materiais precursores foram observados, incluindo o pico relacionado ao PVA a um ângulo de 20° . A ausência dos picos correspondentes à β -CD e CUR no difratograma final sugere que a encapsulação no filme ocorreu com eficiência, ou seja, as moléculas de β -CD e CUR estão presentes no filme, mas sua organização cristalina foi significativamente alterada devido à complexação, resultando em um filme mais amorfo.

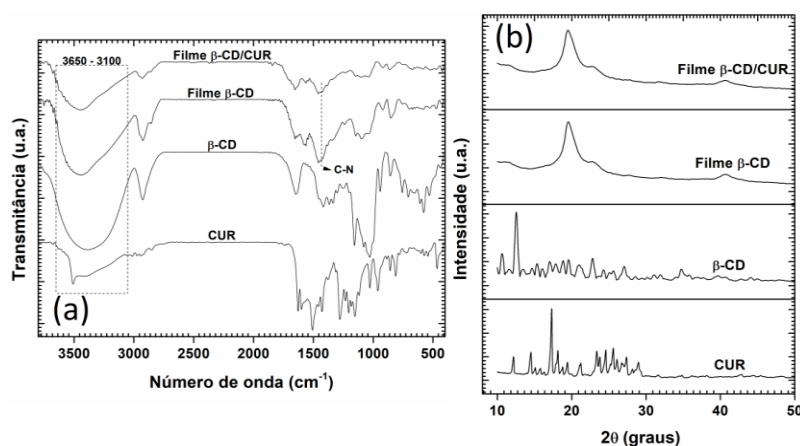


Figura 2. (a) Espectros de FTIR e (b) padrões de DRX (B) para CUR, β -CD, filme β -CD e filme β -CD/CUR.

Para avaliar a eficiência da filme β -CD/CUR@MBN como um sistema de liberação local de fármacos, foi realizada análise de liberação de CUR em uma solução de etanol-PBS (pH 7,4) a 37°C . O uso desse meio foi essencial para induzir a dissociação da CUR do complexo β -CD/CUR. O gráfico na Figura 3 mostra a liberação cumulativa de CUR do β -CD/CUR@MBN ao longo do tempo. Em comparação, o CUR livre é liberado rapidamente, atingindo 100% antes de 3 horas. Em contrapartida, o β -CD/CUR@MBN evidenciou uma liberação controlada de CUR, liberando 20% após um período de 6 h e atingindo a liberação máxima após 36 h. Cerca de 85% do CUR foram liberados no final do experimento, após aproximadamente 36 h. Esse perfil de liberação controlada é vantajoso no contexto do tratamento do melanoma, pois aprimora a eficácia terapêutica, proporcionando uma ação mais específica do fármaco e minimizando a toxicidade local ou sistêmica. A liberação de CUR do β -CD está relacionada à hidrofiliabilidade e inchaço da matriz polimérica, que favorecem a liberação do complexo β -CD/CUR.

Os resultados deste estudo indicam uma possível ação específica do CUR, orientada pela membrana polimérica, sugerindo que este novo biomaterial, β -CD/CUR@MBN, possui um potencial promissor para atuar como um sistema de liberação local de drogas direcionado ao tratamento do câncer, particularmente em tratamentos como o do melanoma.

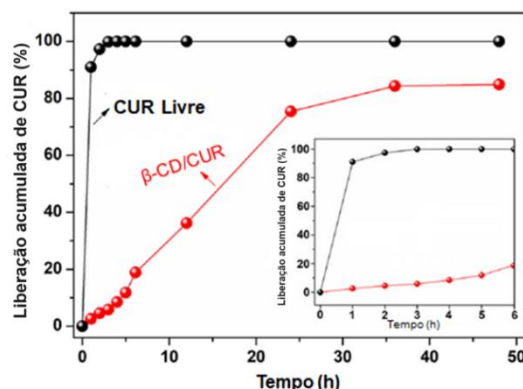


Figura 3. Liberação cumulativa de CUR da membrana β -CD/CUR@MBN em solução de etanol-PBS (pH 7,4) a 37 °C.

4. CONCLUSÕES

Neste estudo, desenvolvemos filmes com PVA pelo método "freeze-thaw" e incorporamos o complexo β -CD/CUR. A análise mostrou que a incorporação do complexo altera a morfologia do filme. O FTIR confirmou a presença do complexo na matriz, por meio do desaparecimento e deslocamento de bandas características. A análise de DRX indicou a formação do complexo, pois os picos da β -CD e CUR não foram observados no filme final. A análise de liberação controlada revelou que o filme foi capaz de promover uma liberação controlada de CUR, evitando uma liberação inicial durante as primeiras horas do experimento. A liberação cumulativa de CUR do filme carregado ocorreu de forma gradativa ao longo de 36 h, liberando 20% após um período de 6 h e ao final do experimento uma liberação total de 85% sugerindo um perfil de liberação sustentada. Vale ressaltar, que os resultados aqui apresentados fazem parte de um estudo que já foi publicado em uma revista científica da área.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DEV, A.; SRIVASTAVA, A.K.; CHOUDHURY, S.R.; KARMAKAR, S. Nano-curcumin influences blue light photodynamic therapy for restraining glioblastoma stem cells growth. **RSC Adv**, v.6, p.95165-95168, 2016.
- GUO, M.Y.; ZHOU, G.Q.; LIU, Z.; LIU, J.; TANG, J.L.; XIAO, Y.T.; XU, W.S.; LIU, Y.; CHEN, C.Y. Direct site-specific treatment of skin cancer using doxorubicin-loaded nanofibrous membranes. **Sci. Bull**, v.63, p.92-100, 2018.
- YALLAPU, M.M.; & JAGGI M.; CHAUHAN, S.C. Beta-cyclodextrin-curcumin self-assembly enhances curcumin delivery in prostate cancer cells. **Colloid Surface B**, v.79, p.113-125, 2010.