COENCAPSULAÇÃO DE ÁLCOOL PERÍLICO E TEMOZOLOMIDA EM NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS

Jessica Lourenço Cardoso (CNPq/UNICENTRO), Samila Peczek, Rubiana Mara Mainardes (Orientador), e-mail: mainardes@unicentro.br

Universidade Estadual do Centro-Oeste do Paraná/ Departamento de Farmácia

Área 4.03.00.00-5 Farmácia e Subárea 4.03.01.00-1 Farmacotecnia

Palavras-Chave: *glioblastoma, nanotecnologia, quimioterápico*

Introdução

O Glioblastoma Multiforme (GBM) se desenvolve nas células gliais e é a forma mais mortal de câncer cerebral em humanos. O protocolo de tratamento contra o GBM é a ressecção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia, geralmente através do pró-fármaco Temozolomida (TMZ). Este agente quimioterápico é um alquilante oral, capaz de danificar o DNA das células tumorais através da metilação, resultando no desencadeamento da apoptose celular (QUINONES et al., 2021).

Diversos estudos *in vivo* passaram a validar a potência anticancerígena do terpeno monocíclico Álcool Perílico (POH) em pacientes com glioma. Trata-se de um composto natural encontrado nos óleos essenciais de frutas cítricas e de lavanda, por exemplo. O impacto deste lipídio líquido é considerado pleiotrópico, uma vez que é capaz de induzir apoptose e de inibir a migração das linhagens celulares de glioblastomas.

Problema

Apesar das favoráveis perspectivas medicamentosas, a Barreira Hematoencefálica (BHE) continua sendo um dos grandes desafios para a entrada eficaz ao cérebro da maioria dos agentes terapêuticos. A utilização de agentes nano-direcionados passa a ganhar destaque nestes casos, visto que promete aumentar não somente a concentração de drogas hidrofóbicas no sangue e concentrá-las em órgãos específicos, como também prolongar a sua meia-vida e reduzir a frequência de suas administrações (LI et al, 2020).

Solução e Benefícios

As nanopartículas apresentam diversas vantagens farmacocinéticas, por suas características de tamanho, área superficial e carga. O seu direcionamento para o cérebro pode ser obtido através da endocitose mediada por receptores na BHE. Neste projeto objetivou-se desenvolver nanopartículas lipídicas para carrear TMZ e POH como uma proposta para aumentar o direcionamento cerebral dos fármacos. As nanopartículas lipídicas de POH e TMZ foram obtidas com sucesso pelo método de ultrasonicação à quente Os resultados físico-químicos foram: diâmetro médio (203,17±20,67nm), Índice de Polidispersão (IP) (0,245±0,027), Potencial Zeta (-9,98± 0,24 mV), Eficiência de Encapsulação (EE) do POH (99,68±0,0003%) e do TMZ (28,16±0,01%).

O poder de difusão de partículas na mucosa diminui quando o diâmetro médio é maior que 400 nm e valores inferiores a 100 nm geralmente não apresentam seus componentes encapsulados de maneira eficiente (CONE, 2009), o que indica que a nanopartícula lipídica de POH e TMZ apresentou um diâmetro médio na faixa de maior interesse. O IP obtido constatou uma monodispersividade, o que garante uma maior homogeneidade das amostras. Os valores das EEs indicam que o TMZ foi encapsulado medianamente e o POH eficientemente. O Potencial Zeta sinalizou uma carga negativa fora da faixa de maior estabilidade (valores maiores ao módulo de 30 mV).

Com base nas imagens produzidas por microscopia eletrônica de varredura observou-se partículas não-esféricas com algumas imperfeições em sua estrutura tridimensional . O perfil de liberação *in vitro* resultou em uma liberação mais rápida para o TMZ e prolongadapara o POH..

Potencial de Mercado e Diferencial Competitivo

O diferencial encontra-se em um produto nanotecnológico capaz de encapsular concomitantemente dois fármacos antitumorais visando um possível tratamento alternativo contra GBMs.

Considerações Finais

Este projeto desenvolveu uma formulação de um nanocarreador lipídico coencapsulado com POH e TMZ, carregado negativamente, de tamanho apropriado (diâmetro médio entre 100 nm e 400 nm), de baixa polidispersividade (índice menor que 0,4) e de estrutura tridimensional α e β'. Somado a isso, a encapsulação mediana do quimioterápico TMZ e eficientemente pelo terpeno POH foi constatada por seus perfis de liberação in vitro. As nanopartículas lipídicas são promissoras para administração por diferentes vias de administração. Estudos posteriores serão necessários para verificar o seu direcionamento cerebral.

Estágio de Desenvolvimento da Tecnologia

(X) Laboratório ( ) Mercado
( ) *Scale-up* (mudança de escala) ( ) Protótipo

Agradecimentos

Agradeço à CNPq pela bolsa concedida.

Contato Institucional

Universidade Estadual do Centro-Oeste/ Departamento de Farmácia; email: departamentodefarmaciadefar@gmail.com; telefone: (42) 3629-8137.