

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE CRISTAIS LÍQUIDOS SEM FOTOSSENSIBILIZANTE CONTENDO DERIVADOS DE FOSFATIDILCOLINA

Welton Felipe Nogueira Menezes¹

Jéssica Roberta Martins²

Raissa Camelo Rodrigues³

Josimar De Oliveira Eloy⁴

Raquel Petrilli⁵

RESUMO

Os nanocarreadores são sistemas bem organizados utilizados para liberar medicamentos, melhorando sua biodisponibilidade e solubilidade. Dentro dessa categoria, encontramos os cristais líquidos, que se destacam na entrega de substâncias devido à sua habilidade de encapsular medicamentos sensíveis à luz. Eles são especialmente úteis para transportar medicamentos para a pele, pois conseguem desarranjar o estrato córneo, permitindo uma melhor penetração cutânea. A composição desses cristais líquidos inclui uma parte oleosa composta por tensoativos e lipídeos, e outra parte aquosa com tensoativos hidrofílicos em uma solução tampão. O propósito deste estudo é desenvolver, caracterizar e avaliar cristais líquidos e suas nanodispersões como formulações inovadoras e possíveis alternativas para a entrega de medicamentos no tratamento do câncer de pele. A princípio o método se baseou no planejamento das formulações usando dois diagramas ternários contendo óleo de girassol refinado ou ácido oleico e PHOSAL 53 MCT para a fase oleosa e Poloxamer solubilizado em tampão PBS para a fase aquosa. Foram escolhidas as composições com 70% ou mais de fase aquosa, totalizando 9 amostras diferentes de cada diagrama, com concentrações variadas. As avaliações macroscópicas foram realizadas após 24 horas da manipulação para observar se houve floculação, formação de gel ou separação de fases. Também foi realizada uma análise microscópica com um microscópio de luz polarizada para identificar fases líquido-cristalinas anisotrópicas. As nanodispersões de cristais líquidos foram produzidas por meio de sonicação em ultrassom de haste, marca QSonica 500 W, 20 kHz, por 3 min e amplitude de 20%, com base em estudos anteriores. O tamanho das partículas, a polidispersividade (PDI) e o potencial zeta das nanodispersões de cristais líquidos foram avaliados usando espalhamento dinâmico de luz (DLS) com um aparelho Zetasizer NS 90 (Malvern Instruments) operando em 633 nm, ângulo de incidência de 90° e temperatura a 25°C. As análises foram feitas no modo automático, com amostras diluídas 10 vezes em água e os resultados (n=3) expressos em média $\pm$ desvio padrão. Foi constatada a formação de cristais líquidos em todas as amostras, evidenciada pela anisotropia na microscopia de luz polarizada. Observaram-se estruturas lamelares como cruzeiros de malta e outras semelhantes às fases nemáticas e esmécticas mencionadas previamente na literatura. As análises mostraram tamanhos de partículas variando de $117 \pm 0,608$ a $217,86 \pm 4,52$ nm, PDI de $0,163 \pm 0,006$ a $0,325 \pm 0,018$ e potencial zeta negativo de $-17 \pm 0,656$ mV a $-26 \pm 1,114$ mV. Conclui-se que esses resultados são bastante promissores e que a confirmação das fases líquido-cristalinas propostas deve ser feita por meio de análises de difração de raios-x de baixo ângulo para aplicação das formulações em estudos in vitro e in vivo.

Palavras-chave: Nanocarreadores; Cristal Líquido; Câncer de pele.

UNILAB, ICS, Discente, welton.evolet@gmail.com¹

UFC, CEDEFAR, Discente, jessica.r160@gmail.com²

UFC, Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Discente, raissarodrigues1503@gmail.com³

UFC, CEDEFAR, Docente, josimar.eloy@gmail.com⁴

UNILAB, ICS, Docente, petrilliraquel@unilab.edu.br⁵



INTRODUÇÃO

O gradual aumento na incidência do câncer de pele não melanoma no Brasil e no mundo, associado à inclusão de pessoas cada vez mais jovens nos registros de diagnóstico de carcinoma basocelular, principalmente, e de carcinoma espinocelular (BRASIL, 2022), aponta para um cenário epidemiológico onde as opções terapêuticas ainda são escassas ou, muitas vezes, incapazes de promover a remissão total do câncer, ou ainda, que demandam acesso à investimentos técnicos e operacionais onerosos ou a consecução de tratamentos com efeitos colaterais indesejáveis (WILD, WEIDERPASS, STEWART, 2020). Nesse contexto, o método mais utilizado atualmente para o tratamento de câncer de pele não melanoma, é a excisão cirúrgica, que consiste na retirada total ou parcial do tumor, podem resultar em cicatrizes e perda de função do tecido (PETRILLI, 2018).

O número de produtos no mercado que são fabricados utilizando nanocarreadores lipídicos está aumentando em conjunto à crescente conscientização pública sobre os benefícios de tais produtos para a saúde. Esses produtos são principalmente na área de cosméticos, alimentos/nutrição, nutracêuticos e farmacêuticos. Os sistemas de veiculação à base de lipídios estão entre as tecnologias mais promissoras empregadas na distribuição de medicamentos e na liberação sustentada de compostos bioativos (DANAEI et al. 2018).

De forma mais ampla, existem várias estratégias que podem ser utilizadas para facilitar a absorção de substâncias através da pele. A criação de sistemas nanocarreadores é uma opção altamente promissora e benéfica. Entre as diversas formas de liberação disponíveis na atualidade, os cristais líquidos e suas nanodispersões são especialmente notáveis para o transporte de medicamentos, pois têm a capacidade de envolver moléculas sensíveis à luz. Além disso, essas formulações são inovadoras e compatíveis com o organismo humano (PETRILLI et al., 2013; FONSECA-SANTOS et al., 2016).

Os mecanismos envolvidos nas aplicações de liberação tópica de fármacos dependem da formulação dos nanocarreadores; em particular, fatores como composição química, carga superficial, número de lamelas e tamanho de partícula devem ser cuidadosamente considerados (DANAEI et al., 2018).

Os cristais líquidos são um estado especial ou intermediário da matéria que combina as propriedades dos estados líquido e sólido. Os cristais líquidos possuem diferentes arquiteturas, desde hexagonal, cúbica, hexagonal reversa e lamelar. O sistema geralmente pode ser formado usando surfactantes ou lipídios automontados em meio aquoso como uma emulsão óleo em água (o/a). Os cristais líquidos tem atraído a atenção de muitos pesquisadores farmacêuticos e cosméticos devido às suas microestruturas e propriedades físico-químicas únicas (TEERANACHAIDEEKUL et al., 2023).

O objetivo geral do presente trabalho é desenvolver, caracterizar e avaliar cristais líquidos e suas nanodispersões, visando obter formulações inovadoras capazes de incorporar fotossensibilizantes modelo promissoras para o tratamento do câncer de pele.

METODOLOGIA

A princípio o método se baseou no planejamento das formulações usando dois diagramas ternários contendo um óleo de girassol refinado e o outro ácido oleico e PHOSAL 53 MCT para a fase oleosa e Poloxamer solubilizado em tampão PBS para a fase aquosa. Foram escolhidas as composições com 70% ou mais de fase aquosa, totalizando 18 amostras sendo 9 amostras diferentes de cada diagrama, com concentrações variadas. As avaliações macroscópicas foram realizadas após 24 horas da manipulação para observar se houve floculação, formação de gel ou separação de fases. Também foi realizada uma análise microscópica com um microscópio de luz polarizada para identificar fases líquido-cristalinas anisotrópicas. As nanodispersões de



cristais líquidos foram produzidas por meio de sonicação em ultrassom de haste, marca QSonica 500 W, 20 kHz, por 3 min e amplitude de 20%, com base em estudos anteriores. O tamanho das partículas, a polidispersividade (PdI) e o potencial zeta das nanodispersões de cristais líquidos foram avaliados usando espalhamento dinâmico de luz (DLS) com um aparelho Zetasizer NS 90 (Malvern Instruments) operando em 633 nm, ângulo de incidência de 90° e temperatura a 25°C. As análises foram feitas no modo automático, com amostras diluídas 10 vezes em água e os resultados (n=3) expressos em média $\pm$ desvio padrão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi constatada a formação de cristais líquidos em grande parte das amostras, sendo 9 amostras do protocolo de óleo de girassol e 2 amostras do protocolo de ácido oleico, evidenciada pela anisotropia na microscopia de luz polarizada. Observaram-se estruturas lamelares como cruzes de malta e outras semelhantes às fases nemáticas e esmécticas mencionadas previamente na literatura. As análises utilizando o diagrama de óleo de girassol mostraram tamanhos de partículas variando de $117 \pm 0,608$ a $217,86 \pm 4,52$ nm, PdI de $0,163 \pm 0,006$ a $0,325 \pm 0,018$ e potencial zeta negativo de $-17 \pm 0,656$ mV a $-26 \pm 1,114$ mV. Em contrapartida as amostras de ácido oleico demonstraram valores diferentes, no caso, $150,6 \pm 6,67$ a $361,26 \pm 10,93$ nm, PdI de $0,278 \pm 0,049$ a $0,549 \pm 0,022$ e potencial zeta negativo de $-14,2 \pm 0,451$ a $-37,8 \pm 0,611$ mV.

Segundo Danaei et al., 2018, o tamanho da partícula é um atributo muito crítico dos nanocarreadores lipídicos, que afeta a estabilidade, a eficiência do encapsulamento, o perfil de liberação do fármaco, a biodistribuição, a mucoadesão e a absorção celular. A absorção ou internalização celular é um dos critérios físico-químicos mais importantes a serem considerados antes das aplicações in vivo. A captação de pequenas moléculas e partículas por qualquer célula depende principalmente da endocitose entre todos os outros mecanismos. A endocitose é o processo de transporte ativo de materiais para dentro da célula, englobando-os com sua bicamada fosfolipídica usando energia na forma de ATP. O tamanho de partícula e o PDI dos sistemas nanocarreadores são os principais atributos físico-químicos que influenciam a captação celular dependente de endocitose.

CONCLUSÕES

Conclui-se que esses resultados são bastante promissores e que a confirmação das fases líquido-cristalinas propostas devem ser feitas por meio de análises de difração de raios-x de baixo ângulo para aplicação das formulações em estudos in vitro e in vivo posteriormente.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à FUNCAP pelo financiamento da pesquisa intitulada PVS1690 - Cristais líquidos contendo derivados de fosfatidilcolina para aplicação tópica no tratamento do câncer de pele, através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (Pibic) da Unilab.

REFERÊNCIAS

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022.



DANAEI, M. et al. Impact of Particle Size and Polydispersity Index on the Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems. *Pharmaceutics*, v. 10, n. 2, p. 57, 18 maio 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10020057>.

FONSECA-SANTOS, B. et al. Design, characterization, and biological evaluation of curcumin-loaded surfactant-based systems for topical drug delivery. *International Journal of Nanomedicine*, v. 11, p. 4553-4562, 2016.

PETRILLI, R. et al. Nanoparticles of Lyotropic Liquid Crystals: A Novel Strategy for the Topical Delivery of a Chlorin Derivative for Photodynamic Therapy of Skin Cancer. *Current Nanoscience*, v. 9, n. 4, p. 434-441, 2013a. Disponível em: .

PETRILLI, R., Eloy, J. O., Saggioro, F. P., Chesca, D. L., de Souza, M. C., Dias, M. V. S., daSilva, L. L. P., Lee, R. J., & Lopez, R. F. V. (2018). Skin cancer treatment effectiveness is improved by iontophoresis of EGFR-targeted liposomes containing 5-FU compared with subcutaneous injection. *Journal of Controlled Release*, 283(December 2017), 151-162. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.05.038>

Teeranachaideekul, V., Soontaranon, S., Sukhasem, S. et al. Influence of the emulsifier on nanostructure and clinical application of liquid crystalline emulsions. *Sci Rep* 13, 4185 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31329-w>

WILD, C. P.; WEIDERPASS, E.; STEWART, B. W. (ed.) World cancer report: cancer research for cancer prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020. Disponível em: <http://publications.iarc.fr/586>. Acesso em: 22 ago. 2023.