

Hidrogel nanoestruturado para liberação controlada de derivados curcuminóides: ensaios *in vitro* de compatibilidade biológica e atividade fotodinâmica

Camila F Amantino^{1*}; Fernando L Primo²; Antonio C Tedesco³

1. Estudante de IC da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto(FFCLRP)/Universidade de São Paulo-USP. camila.amantino@gmail.com*
2. Professor Doutor da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara/Universidade Estadual Paulista- UNESP.
3. Professor Titular do Departamento de Química da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto(FFCLRP)/Universidade de São Paulo-USP.

Palavras chaves: *Curcumina-Hidrogel, Nanotecnologia, Terapia Fotodinâmica*

Introdução

Hidrogéis são redes poliméricas tridimensionais capazes de absorver grandes quantidades de água, possuindo dimensão micro ou nanoestruturada, e são formados à base de copolímeros da classe dos poloxamers, os quais possuem grande potencial como biomateriais em aplicações tais como dispositivos de liberação de fármacos[1]. Este trabalho de pesquisa tem como objetivo principal, desenvolver e caracterizar, do ponto de vista físico-químico e fotobiológico, hidrogéis a base de copolímeros da classe dos *poloxamers* (polipropileno glicóis), para liberação controlada de derivados curcuminóides, buscando a aplicação tópica em protocolos clínicos de tratamento de neoplasias utilizando-se a Terapia Fotodinâmica. Realizaram-se ensaios *in vitro* para avaliação da compatibilidade biológica e aplicação do laser terapêutico, após incubação com a formulação em cultura de fibroblastos da linhagem 3T3-NIH e de melanoma de murino da linhagem B16-F10 utilizando-se o teste MTT para viabilidade celular.

Resultados e Discussão

O fármaco incorporado ao hidrogel foi um derivado curcuminóide comercial (Sigma-Aldrich Co.) de origem natural (curcumina) [2]. A formulação foi obtida utilizando a técnica de ultra homogeneização a baixa temperatura utilizando-se um homogeneizador do tipo ultra-turrax. A formulação final foi avaliada empregando-se a técnica de espalhamento dinâmico de luz (DLS) e a espectroscopia de absorção e emissão no UV-visível, obtendo-se os principais parâmetros fotofísicos e físico-químicos da formulação nanoestruturada. Os resultados de caracterização por DLS para os hidrogéis demonstraram um tamanho de partículas médio de 115,6 nm e potencial zeta de -22,3 mV, com Pdl < 0,2. A associação do ativo não alterou suas propriedades fotofísicas no estado estacionário, mantendo o perfil de absorção e emissão de fluorescência característicos do composto, com bandas em 410 nm (EtOH) e 415 nm (Nanogel). Foram realizados estudos *in vitro* para determinação da compatibilidade biológica do nanomaterial e também a avaliação da eficiência do laser semicondutor terapêutico. A formulação foi incubada por 3 horas, em cultura de B16-F10, e a viabilidade celular foi determinada utilizando-se o método colorimétrico de MTT [3], resultando em um perfil de biocompatibilidade para concentrações molares < 15 $\mu\text{mol/L}$ de curcumina nanoestruturada (Figura 1). Na Figura 2 temos os resultados para o ensaio *in vitro* de MTT demonstrando o efeito da fotoinativação em cultura de células de melanoma.

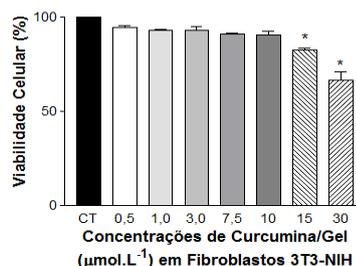


Figura 1 - Ensaio de compatibilidade biológica com fibroblastos 3T3-NIH nas concentrações de 0,5; 1; 3; 7,5; 10; 15 e 30 $\mu\text{mol/L}$ de nanogel de curcumina. O efeito estatístico foi observado empregando ANOVA e o pós-teste *Tukey* para múltiplas comparações (* $p < 0,05$).

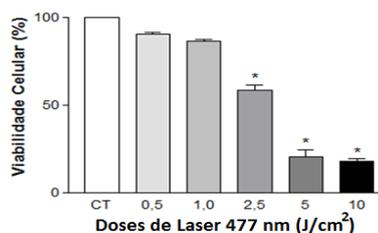


Figura 2 - Ensaio biológico *in vitro* em melanoma de murino da linhagem B16-F10 incubando-se a formulação de curcumina/hidrogel a 10 $\mu\text{mol/L}$ por 3 horas e aplicando-se o laser terapêutico de 477 nm nas doses de 0,5 a 10 J/cm^2 . O efeito estatístico foi observado empregando One-ANOVA e pós-teste *Tukey* para múltiplas comparações ($p < 0,05$).

Conclusões

Foi possível obter uma formulação nanoestruturada com potencial para liberação tópica e controlada de curcumina. Os resultados dos ensaios biológicos demonstraram um efeito foto-terapêutico pronunciado para as doses acima de 2,5 J/cm^2 , resultando na inativação do modelo neoplásico para as doses de 5 e 10 J/cm^2 (viabilidade celular reduzida para 20 e 18 %, respectivamente).

Agradecimentos

Agradecimento ao CNPq pela bolsa de iniciação científica. A Universidade de São Paulo - USP (Pró-reitora de Pesquisa) por custear a viagem e inscrição do congresso.

[1] MELO,CS; JUNIOR, ASC; FIALHO,SL; Formas farmacêuticas poliméricas para a administração de peptídeos e proteínas terapêuticas, 2012.

[2] NAWAZ, A; KHAN, GM; AKHLAQ M; ZEB, A; KHAN, A ;HUSSAIN, A, DAYO ,A; Formulation and In-vitro Evaluation of Topically Applied Curcumin Hydrogel. Latin American Journal of Pharmacy 31 (5): 671-7 (2012)

[3] MOSMANN T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. Journal of immunological methods. 1983;65(1):55-63.