

Estudo da liberação controlada de fármacos por hipertermia magnética empregando compostos com o grupo funcional termolábil diazeno

Palavras-Chave: Hipertermia, Liberação Controlada, Nanoestruturação Hierárquica

Autores/as:

Hana Watanabe Hayakawa UNICAMP

Prof. Dr. Italo Odone Mazali (orientador) UNICAMP

INTRODUÇÃO:

Os sistemas hierarquicamente nanoestruturados por agregarem muitas funcionalidades, podem ser amplamente estudados e aplicados em diversas áreas. Uma das áreas de estudo, por exemplo, é a biomedicina. Sistemas caroço@casca representam um exemplo de sistema organizado hierarquicamente e, neste projeto, é constituído por magnetita@silica. O caroço de magnetita é de muito interesse pois apresenta propriedades magnéticas, o principal efeito explorado é a sua capacidade de responder à um campo magnético alternado. Em escala nanométrica, a magnetita apresenta propriedade superparamagnética, caracterizada por elevada magnetização, mas não possui magnetização residual, então não é necessário aplicar um campo magnético inverso para desmagnetizá-la. Quando aplicado o campo os momentos magnéticos se alinham ao campo, e quando esse campo é retirado, os momentos voltam a seu estado original, este fenômeno causa uma dissipação de energia em forma de calor.

A hipertermia é determinada pelo aumento da temperatura acima do nível fisiológico corporal, ou seja, acima de 38°C. A hipertermia magnética é a elevação da temperatura corporal obtida a partir de nanopartículas magnéticas. A hipertermia é usada para tratamento terapêuticos, principalmente em tratamentos de câncer e tumores. A elevada temperatura busca alcançar um ganho terapêutico, podendo resultar em enfraquecimento das células tumorais.

Aliado a hipertermia terapêutica, tem-se associado sistemas que carregam fármacos permitindo uma ação conjunta da terapia por hipertermia e farmacológica para combater tumores. Entretanto, o após o carregamento do fármaco, este pode ser liberado durante o transporte até atingir o alvo específico.

Neste trabalho, a casca de sílica da estrutura caroço-casca é utilizada para permitir os grupos silanóis da sílica atuarem como pontos para o ancoramento químico do fármaco de interesse modificado previamente com um grupo diazeno.

O grupo azo é composto por dois nitrogênios ligados por uma dupla ligação e cada nitrogênio está ligado a qualquer outro grupo de outra classe orgânica ($RN=N-R$). Os azo-alifáticos são termicamente instáveis, decompondo-se por aquecimento, formando dois radicais. A decomposição do grupo diazeno ocorre na faixa de temperatura em torno de 46°C.

O objetivo do projeto foi ligar quimicamente um fármaco à casca de sílica, por meio de um grupo funcional termolábil (grupo diazeno), de forma que o fármaco seja somente liberado num sítio específico quando o sistema caroço-casca for exposto ao campo magnético alternado pela ação da

hipertermia, ou seja, o calor gerado irá promover a ruptura da ligação do grupo diazeno liberando o fármaco unicamente no alvo, eliminando perdas durante o transporte.

METODOLOGIA:

Os objetivos principais no início do projeto foram os seguintes:

- 1 - Estratégia sintética: proposta para a obtenção do composto envolvendo o fármaco ligado ao grupo alcoxissilano através do grupo diazeno;
- 2 - Estudo da decomposição do grupo diazeno por ressonância magnética e UV-Vis à temperatura variável;
- 3 - Síntese do sistema caroço-casca $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$;
- 4 - Ancoragem do composto sintetizado na casca de sílica da nanopartícula caroço@casca de magnetita@sílica;
- 5 - Estudo da hipertermia magnética como forma de decompor o grupo diazeno para a liberação do fármaco.

Para a estratégia sintética, o fármaco de escolha para a testagem da liberação controlada foi o paracetamol, e está se seguindo a rota ilustrada na Figura 1.

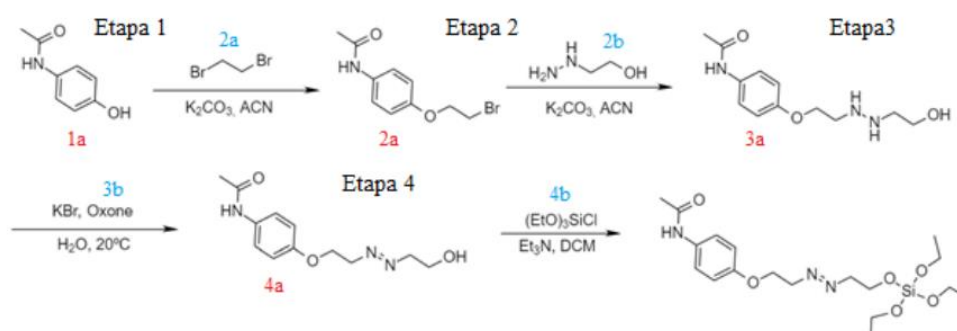


Figura 1. Síntese do Composto: Fármaco + Grupo diazeno + Grupo Alcoxissilano e as condições de reação.

A síntese do composto foi feita nas seguintes condições:

Etapa 1 – 1a (0,008 mol), 2a (0,008 mol), ACN (10ml) à 90°C por no mínimo 8 horas. Etapa 2 – 2b (0,006 mol), 2b (0,08mol), ACN (10ml) à 90°C por 8 horas. Etapa 3 – 3a (0,004 mol), 3b (0,005mol), água (10ml) à 20°C . Etapa 4 – 4^a (0,004mol), 4b (0,004mol), Et_3N (15ml) à 20°C por 8 horas.

Cada etapa da síntese é verificada, primeiramente por TLC. Em seguida, após passar por uma purificação do produto, seja por filtração, ou cromatografia em coluna, a amostra é levada para o espectrômetro de massas e de RMN.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Foram enfrentados diversos desafios neste projeto, e o principal deles foi a indisponibilidade de executar atividades presenciais devido à pandemia de Covid-19, o que atrasou a pesquisa, e afetou bastante a primeira etapa, já que ela depende totalmente em testar a rota sintética proposta.

Porém com os resultados que puderam ser obtidos notou-se que a Etapa 2 possui um certo problema de rendimento, pois a reação com a hidrazina pode ocorrer ligação pelos dois nitrogênios, o que consequentemente diminui o rendimento do produto desejado para a próxima etapa da síntese. Para a Etapa 2 se obteve os seguintes espectros de RMN e Massas:

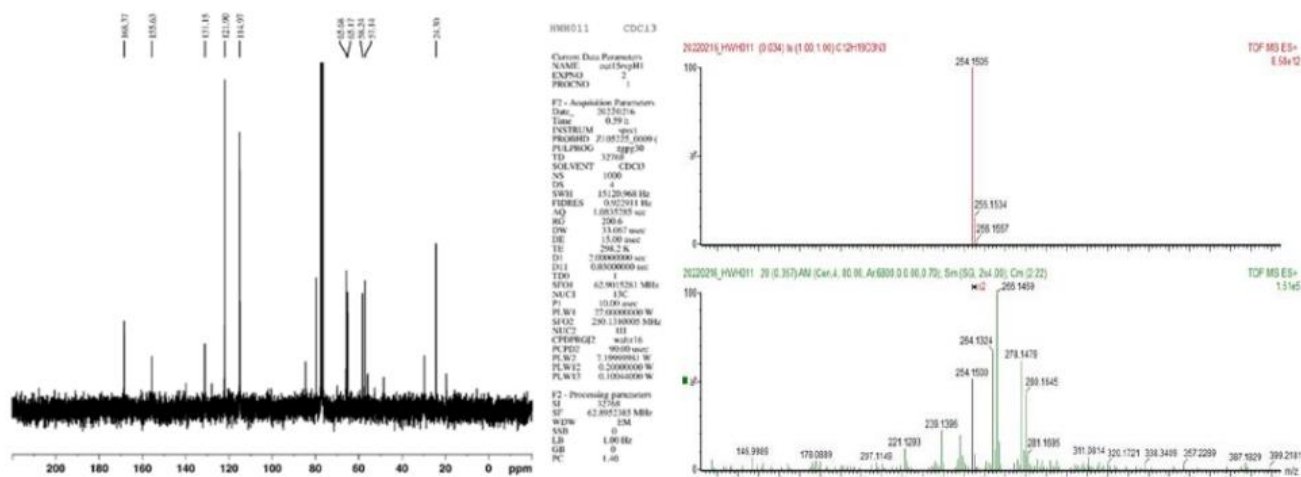


Figura 2. Espectro de RMN e Massa da Etapa 2 da Síntese

As etapas de síntese e ancoragem do sistema caroço@casca e o estudo da hipertermia ainda não foram concluídos e terão que ser executados em projetos futuros.

Outras rotas sintéticas foram testadas durante o período do projeto, envolvendo outra opção de fármaco, o ácido acetil ácido acetilsalicílico, porém a apresentada no tópico de Metodologia foi a que apresentou resultado ao monitorar a reação por TLC. Além de outros fatores que foram considerados para descartar as outras rotas, como o uso de reagentes que apresentavam maior risco para saúde e o meio ambiente e maior dificuldade para o descarte.

CONCLUSÕES:

A pesar de que não foi possível concluir todo o cronograma planejado, grande parte da síntese rota proposta para o composto envolvendo o grupo termolábil diazeno foi executada, mostrando-se uma alternativa do caminho para chegar no composto final desejado, utilizando o paracetamol como fármaco. Para outros fármacos seria necessário planejar outra rota sintética.

O estudo da liberação controlada, o drug delivery ainda é um desafio já que corpos biológicos podem reagir de diversas formas diferentes, além de que o carregamento do fármaco tem que ser feito de uma forma que haja o mínimo de desprendimento da casca até chegar no sítio desejado. Também a ancoragem de fármacos e outras substâncias e produtos à casca de sílica requer um procedimento/rota sintética diferente que não afete o efeito do fármaco.

O projeto pode ainda ser desenvolvido e possui um assunto muito pertinente, uma vez que permite explorar propriedades do material, não apenas do sistema caroço@casca, mas também

do grupo funcional diazeno e engloba uma gama de assuntos permitindo estudos diversos. Além de poder ser uma base para possíveis futuros estudos de tratamento de doenças.

BIBLIOGRAFIA

DANNENBERG, J.J., ROCKLIN, D. **A theoretical study of the mechanism of the thermal decomposition of azoalkanes and 1,1-diazenes.** J. Org. Chem. 1982, 47, 4529.

LIU X, ZHANG Y, WANG Y, ET AL. **Comprehensive understanding of magnetic hyperthermia for improving antitumor therapeutic efficacy.** Theranostics, 2020.

DE, M., GHOSH, P.S. AND ROTELLO, V.M., **Applications of Nanoparticles in Biology.** Adv. Mater., 20: 4225-4241, 2008.

OLGA A. INOZEMTSEVA, SERGEY V. GERMAN, NIKITA A. NAVOLOKIN, ALLA B. BUCHARSKAYA, GALINA N. MASLYAKOVA, DMITRY A. GORIN. **Chapter 6 - Encapsulated Magnetite Nanoparticles: Preparation and Application as Multifunctional Tool for Drug Delivery Systems.** In **Advanced Nanomaterials, Nanotechnology and Biosensors**, Elsevier, 2018

AKIRA ITO, MASASHIGE SHINKAI, HIROYUKI HONDA, TAKESHI KOBAYASHI, **Medical application of functionalized magnetic nanoparticles**, Journal of Bioscience and Bioengineering, Volume 100, Issue 1, 2005