



DESENVOLVIMENTO DE CRISTAIS LÍQUIDOS CONTENDO ALCLPC

Antonio Lucas Lima Da Silva¹
Welton Felipe Nogueira Menezes²
Jessica Roberta Pereira Martins³
Josimar De Oliveira Eloy⁴
Raquel Petrilli Eloy⁵

RESUMO

O tratamento para o câncer de pele é principalmente através de cirurgia. Quando o tratamento cirúrgico não é possível, a radioterapia pode ser utilizada como opção, principalmente no carcinoma basocelular (CBC), alcançando altas taxas de cura. No entanto, efeitos colaterais como necrose e atrofia tecidual foram relatados. Nesse sentido, o tratamento tópico surge como uma alternativa para a entrega de medicamentos. As terapias tópicas geralmente são utilizadas quando a área a ser tratada é grande, com presença de múltiplas lesões ou lesões que demoram mais para cicatrizar. Sendo assim, diferentes estratégias podem ser empregadas para facilitar a penetração de substâncias na pele. O desenvolvimento de sistemas nanocarreadores é uma alternativa bastante promissora e vantajosa. Dentre os diferentes sistemas de liberação disponíveis, os cristais líquidos e suas nanodispersões possuem destaque para a veiculação de fármacos devido a possibilidade de encapsular moléculas fotossensibilizantes, além do aspecto inovador e biocompatível destas formulações. A escolha dos componentes das formulações deve ser bastante criteriosa e considerar diversos aspectos da formulação e da incorporação do fármaco ao sistema. Desta forma, o objetivo geral do presente projeto foi desenvolver, caracterizar e avaliar cristais líquidos e suas nanodispersões com formulações inovadoras. Para isso foram utilizados diagramas ternários para avaliar o efeito da composição das formulações na formação de cristais líquidos. As formulações obtidas foram caracterizadas macroscopicamente e microscopicamente sob luz polarizada para visualização das fases líquido cristalinas. As formulações que permitiram a formação de cristais líquidos foram então nanodispersas e estudos de incorporação do fotossensibilizante cloroalúminio ftalocianina foram realizados. Espera-se que este trabalho possa gerar formulações inéditas com possibilidade de submissão de patente e publicação de artigos.

Palavras-chave: Câncer; Cristais Líquidos; Nanotecnologia.

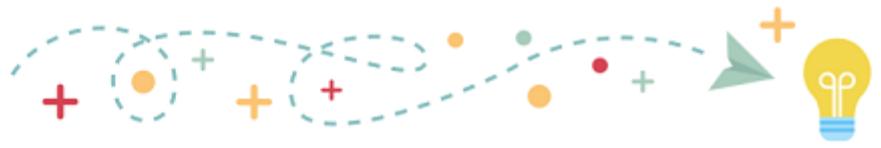
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Instituto de Ciências da Saúde, Discente,
lucas.lima@aluno.unilab.edu.br¹

Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Instituto de Ciências da Saúde, Discente,
welton.evolet@gmail.com²

Universidade Federal do Ceará, Departamento de Engenharia Química, Discente, jessica.r160@gmail.com³

Universidade Federal do Ceará, Instituto de Ciências da Saúde, Docente, josimar.eloy@gmail.com⁴

Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Instituto de Ciências da Saúde, Docente,
petrilliraquel@unilab.edu.br⁵



INTRODUÇÃO

O câncer de pele não melanoma é um problema de saúde pública em todo o mundo. De acordo com o relatório estatístico mais atual, cerca de 5,4 milhões de casos de carcinoma basocelular e espinocelular são diagnosticados anualmente nos Estados Unidos, são diagnosticados cerca de 3,3 milhões de pacientes (SOUTO et al., 2022). O Carcinoma Basocelular (CBC) é o câncer de pele com uma maior prevalência e sua manifestação ocorre nas células basais do epitélio que geralmente sucede-se pelo desenvolvimento de mutações nos genes p53 ou PTCH1, nos quais é possível realizar uma detecção em 60% ou 70% dos casos, respectivamente. O carcinoma espinocelular (CEC) é uma manifestação clínica que está presente em células escamosas da epiderme e mucosas, apresenta uma forma biológica mais agressiva que o carcinoma basocelular da pele, com características metastáticas em aproximadamente 5 a 12% dos casos (Keohane et al., 2020; Raquel Petrilli et al., 2018).

A terapia fotodinâmica (PDT, do inglês photodynamic therapy) tem avançado nos últimos anos como uma nova modalidade de tratamento clínico de várias patologias cutâneas. O PDT é um método de tratamento combinado altamente eficaz que utiliza um fotossensibilizador (PS), luz de comprimento de onda específico e oxigênio para destruir células cancerígenas, O PS é aplicado topicamente na área afetada e, após a absorção, a área é exposta à luz de comprimento de onda específico. Isso faz com que o PS reaja com o oxigênio dos tecidos circundantes, criando uma reação poderosa que destrói as células tumorais (Dushkin 2023). Essa terapia envolve a administração de um fármaco fotossensibilizante (FS) atóxico, seja por via sistêmica, local ou tópica, a um paciente que apresenta uma lesão, como um tumor. Em seguida, a área é iluminada com luz visível em comprimento de onda adequado, a presença de oxigênio durante a exposição à luz visível de comprimento de onda adequado leva à geração de espécies citotóxicas, resultando na morte celular e destruição tecidual por meio de processos de apoptose ou necrose.(PRACA et al., 2012; PETRILLI et al., 2013a).

Moléculas como a AICIPc, no entanto, são altamente hidrofóbicas, o que impede a administração destas diretamente devido à tendência à agregação em meio aquoso que reduz a eficácia fotodinâmica (JAYME et al., 2016). Diante disso, uma alternativa proposta para solucionar essas limitações é a administração do fotossensibilizador in vivo utilizando sistemas de liberação de fármacos para uso clínico. Essa abordagem de terceira geração de fotossensibilizadores é composta por um fotossensibilizador de segunda geração conjugado ou encapsulado em nanopartículas. O fotossensibilizador de terceira geração apresenta uma maior eficiência quando administração injetável ou oralmente, pois essa combinação aumenta a capacidade das nanopartículas de atravessar barreiras biológicas (membranas lipoprotéicas) e entregar o medicamento à célula-alvo específicas. Além disso, o fotossensibilizador de terceira geração é capaz de promover: (i) liberação sustentada do fármaco, (ii) menor doseamento do fármaco, (iii) rápida excreção do organismo e (iv) maior estabilidade sustentada em meios de degradações, como pH, calor e/ou fotodegradação (LUIZA BERTOLDO STEFANELLO et al., MFOVO-TYNGA, DE, EBAN, BAER, GUERRINI 2022).

Os cristais líquidos são definidos como o quarto estado da matéria que se forma entre sólido e líquido existente entre as fases cristalina e líquida, não são tóxicos e podem ser preparados sem o uso de materiais tóxicos. Eles são capazes de proteger as moléculas da droga contra a degradação e fornecer um padrão de liberação sustentada (VALLAMKONDU et al., 2018). Nessas duas condições, forma-se uma fase distinta de material condensado, assim, os cristais líquidos compartilham características de um cristal e de um líquido, ou seja, com ordem/desordem parcial das espécies atômicas (HYDE, 2001). Dessa forma, podemos inferir que os Cristais líquidos liotrópicos (LLCs) são mesofases automontadas que exibem propriedades de líquidos sólidos ordenados e isotrópicos. Os cristais líquidos liotrópicos são anfílicos, o que significa que consistem



em uma cabeça hidrofílica e uma cauda hidrofóbica na mesma macromolécula, o que ajuda a manter a orientação e suas propriedades em solventes polares e apolares (RÜYA ATLIBATUR et al., 2023)

METODOLOGIA

A primeira etapa para a execução do projeto ocorreu pelo planejamento de formulações e seleção de reagentes para manipulação de cristais líquidos com base em estudos previamente realizados. Para este plano de trabalho, definiu-se que seriam tratados um único lipídio, o qual foi escolhido o Óleo de Oliva extra virgem. Além disso, para a fase oleosa foi utilizado o Phosal 53 MCT e para a fase aquosa o poloxamer foi dissolvido em PBS. Com todos os componentes definidos, iniciaram-se os estudos com diagrama de fases ternário, seguindo-se o esquema de trabalho anteriormente definido.

Na fase subsequente do projeto de pesquisa conduzido pelo estudante, foi realizado um estudo com base nos dados obtidos pelas amostras coletadas pelo discente. Posteriormente, algumas amostras foram selecionadas para encapsular o fármaco fotossensibilizante (ALCIPc) proposto no projeto. Essas amostras foram escolhidas com base em estudos anteriores realizados por PETRILLI et al em 2022. Um total de sete amostras foram avaliadas e escolhidas para futura encapsulação, levando em conta análises físico-químicas. Nanodispersões de cristais foram avaliadas quanto ao tamanho de partícula, polidispersão (PDI), condutividade e potencial zeta a um ângulo de incidência de 90° e temperatura de 25°C em Nanosizer ZS90 (Malvern Instruments). A análise foi realizada no modo automático, as amostras foram diluídas 10 vezes em água e os resultados (n=3) serão expressos como média \pm desvio padrão (DP).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram realizadas entre Outubro de 2022 e Setembro de 2023, pesquisa bibliográfica, preparação de seminários no grupo de pesquisa em encontros semanais, atividades experimentais em laboratório mediante a realização de protocolos previamente padronizados. Esses protocolos permitiram a produção de 9 formulações teste usando como lipídios o Phosal 53 MCT e o Óleo de Oliva. Uma vez obtida cada a formulação, as propriedades macroscópicas foram avaliadas e analisadas por um microscópio de luz polarizada para verificar a formação de fases de cristal líquido, por fim seguiu-se com as demais caracterizações das formulações.

A análise das imagens produzidas pela microscopia de luz polarizada permitiu identificar a formação de cristais líquidos em todas as amostras. É possível observar a presença de diversas cruzes de malta, indicando fase lamelar, estruturas características da fase colestérica e estruturas ovais em forma de leque, que são indicativos de fase nemática, entre outras. Essas estruturas indicam fases líquido-cristalinas que devem ser confirmados por difração de raios X de baixo ângulo.

Ademais, podemos inferir que as amostras apresentaram um tamanho de partícula adequado para o estudo realizado pelo aluno, mantendo-se abaixo de 300 nm, indicando que evidenciam uma potencial aplicação para o tratamento do câncer de pele. Ao analisar os valores do PDI, podemos concluir que eles também se mantiveram abaixo de 1, indicando que as amostras mantêm uma homogeneidade no tamanho das partículas.

CONCLUSÕES



Face ao exposto apresentado, conclui-se que a pesquisa desenvolvida traz dados positivos e promissores, com potenciais aplicações futuras no tratamento do câncer de pele. A análise dos resultados das formulações mostrou que o tamanho de partícula, Zeta e PdI foram satisfatórios para a abordagem e aplicabilidade no foco da pesquisa pela via tópica. Além disso, ao estudar os resultados obtidos na eficiência de encapsulação do fármaco, observou-se que eles foram consistentes em comparação com estudos prévios realizados por Petrilli.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo financiamento da pesquisa intitulada PVS1690 - Cristais líquidos contendo derivados de fosfatidilcolina para aplicação tópica no tratamento do câncer de pele executada entre 01/09/2022 e 30/10/2023, através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (Pibic) e Tecnológica (Pibiti), da Unilab.

REFERÊNCIAS

HYDE, S. T. (2001). Identification of Lyotropic Liquid Crystalline Mesophases. In Krister Holmberg (Ed.), Handbook of Applied Surface and Colloid Chemistry. John Wiley & Sons, Ltd.

JAYME, C. C.; Calori, I.R, Tedesco, A.C. Spectroscopic analysis of aluminum chloride phthalocyanine in binary water/ethanol systems for the design of a new drug delivery system for photodynamic therapy cancer treatment. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. 153 , p. 178-183, 2016.

LUIZA BERTOLDO STEFANELLO et al. Carbohydrate-based block copolymer nanoparticles: Novel nanocarrier for delivery of chlorine-aluminum phthalocyanine for use in photodynamic therapy. Journal of Molecular Liquids, v. 367, p. 120415-120415, 1 dez. 2022.

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: [lume=9&issue=4&spage=434>](#).

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, 2013b.

PETRILLI, R. et al. Liquid Crystalline Nanodispersions Functionalized with Cell-Penetrating Peptides for Topical Delivery of Short-Interfering RNAs: A Proposal for Silencing a Pro-Inflammatory Cytokine in Cutaneous Diseases. Journal of Biomedical Nanotechnology, v. 12, n. 5, p. 1063-1075, 1 maio 2016a. Disponível em: [issue=5&spage=1063>](#).



PETRILLI, R. et al. Liquid Crystalline Nanodispersions Functionalized with Cell-Penetrating Peptides for Topical Delivery of Short-Interfering RNAs: A Proposal for Silencing a Pro-Inflammatory Cytokine in Cutaneous Diseases. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, v. 12, n. 5, p. 1063-1075, 1 maio 2016b. Disponível em: [issue=5&spage=1063>](#).

PETRILLI, R., Eloy, J. O., Saggiaro, 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>

PRAÇA, F. S. . et al. Liquid Crystal Nanodispersions Enable the Cutaneous Delivery of Photosensitizer for Topical PDT: Fluorescence Microscopy Study of Skin Penetration. *Current Nanoscience*, v. 8, n. November 2015, p. 535-540, 2012.

PRAÇA, F. S. G. et al. Liquid crystal nanodispersions enable the cutaneous delivery of photosensitizer for topical PDT: Fluorescence microscopy study of skin penetration. *Current Nanoscience*, v. 8, n. 4, 2012.

RÜYA ATLIBATUR et al. Preparation and characterization of glyceryl dibehenate and glyceryl monostearate - based lyotropic liquid crystal nanoparticles as carriers for hydrophobic drugs. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 87, p. 104821-104821, 1 set. 2023.

SOUTO, E. B. et al. Non-melanoma skin cancers: physio-pathology and role of lipid delivery systems in new chemotherapeutic treatments. *Neoplasia*, v. 30, p. 100810-100810, 1 ago. 2022.

VALLAMKONDU, J. et al. Liquid crystals: A novel approach for cancer detection and treatment. *Cancers*, v. 10, n. 11, 2018.