

Síntese e estudo das propriedades farmacocinéticas de nanomateriais magnéticos como modelos para veiculação de fármacos de platina

Gustavo B. da Silva^{1,2} (PG), **Eduardo Sorolla-Lorente**² (IC), **Rocío Costo**² (PQ), **Marzia Marciello**² (PQ), **Lucía Gutiérrez**³ (PQ), **María P. Morales**² (PQ), **Carlos J. Serna**² (PQ), **Marina Tallei**³ (PQ), **Sonia Perez-Yagüe**³ (PQ), **Domingo F. Barber**³ (PQ), **María D. Vargas**^{1,*} (PQ), **Célia M. Ronconi**^{1,*} (PQ)

¹Instituto de Química, UFF, Campus do Valonguinho, Centro, 24020-150, Niterói-RJ, Brasil;

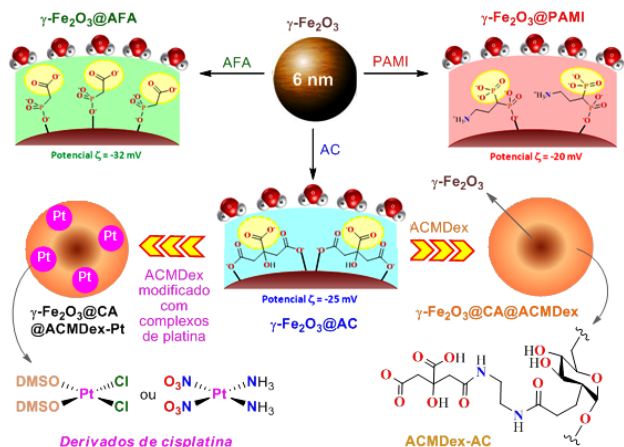
²Instituto de Ciencia de Materiales (ICMM)/CSIC, Cantoblanco, Madrid, 28049, Madrid, Espanha;

³Centro Nacional de Biotecnología (CNB)/CSIC, Cantoblanco, Madrid, 28049, Madrid, Espanha.

Palavras Chave: nanopartícula, óxido de ferro, superparamagnetismo, cisplatina, dextrana, nanomateriais

Introdução

Cisplatina é um dos fármacos mais utilizados no tratamento do câncer, porém seu uso resulta em diversos efeitos colaterais.¹ Nanocarreadores, como as nanopartículas (NPs) superparamagnéticas de óxido de ferro, vêm sendo utilizados para melhorar a sua eficiência,¹ pois podem atingir diferentes regiões do organismo, através da aplicação de um campo magnético externo.² Neste trabalho NPs de maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) foram sintetizadas e funcionalizadas com ácido fosfonoacético (AFA), ácido pamidrônico (PAMI) e ácido cítrico (AC)/ aminocarboximetildextrana (ACMDex) modificado com complexos de platina(II), Esquema 1.



Esquema 1. Obtenção dos nanomateriais.

Resultados e Discussão

As NPs de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, obtidas pelo método de coprecipitação com tratamento ácido, têm diâmetro de 6 nm (TEM) e são superparamagnéticas ($M_{\text{sat}} = 65 \text{ emu.g}^{-1}$). Entretanto são instáveis em pH 7,0 ($D_{\text{Hyd}} > 500 \text{ nm}$, potencial $\zeta = 2,5 \text{ mV}$). Foram funcionalizadas e os sistemas caracterizados por DRX, TEM, IV, ICP-OES, TG-DTA e medidas magnéticas. As propriedades coloidais das NPs modificadas foram moduladas em pH 7,0, são superparamagnéticas e possuem entre 10-70% de recobrimento.

Um screening inicial mostrou que $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@AC}$ e $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@AFA}$ não são citotóxicos. Portanto, as amostras foram administradas em ratos (C57BL/6, injeção de $100 \mu\text{L}$ de amostra. kg^{-1}) e após 24 h, tecidos de coração, fígado, pulmões, baço e rins foram coletados. As medidas de susceptibilidade magnética fora de fase (χ'') mostram que há maior acúmulo das NPs das duas amostras nos pulmões, fígado e no baço. Além disso, nas seções de tecidos de fígado (TEM), as NPs encontram-se dentro dos lisossomas e ao redor observa-se ferritina.

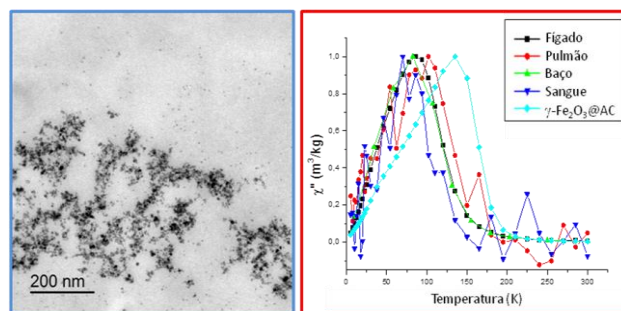


Figura 1. Imagem de MET de uma seção de tecido de fígado e medidas de susceptibilidade magnética fora de fase (χ'') da amostra $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@AC}$.

As NPs de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@AC}$ foram funcionalizadas com CMDex modificada com (*cis*-[Pt(NH₃)₂(NO₃)₂] e *cis*-[Pt(DMSO)₂Cl₂]), e suas propriedades coloidais, avaliadas. Estudos biológicos estão em andamento.

Conclusões

Nanomateriais superparamagnéticos biocompatíveis com potencial aplicação para veiculação de fármacos de platina foram obtidos e as suas propriedades farmacocinéticas, moduladas.

Agradecimentos

FAPERJ, CAPES (bolsa), CNPq/Ciência sem Fronteiras (Processo 249744/2013-9)

¹ Harper, B. W. et al *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7064.

² Costo, R. et al *Langmuir* **2012**, *28*, 178.