

NANOEMULSÃO CONTENDO NICLOSAMIDA: PREPARAÇÃO, CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTICÂNCER *IN VITRO*

Sarah de Araújo Sprengel

Eduardo José Barbosa

Nádia Araci Bou-Chacra

Faculdade de Ciências Farmacêuticas / Universidade de São Paulo

sarahxsprengel@usp.br

Objetivos

Câncer é um grupo de mais de 200 doenças que se caracteriza pela divisão celular contínua e descontrolada, podendo se propagar e invadir outros órgãos. Essas neoplasias malignas foram responsáveis por 10 milhões de mortes em 2020 ^[1]. O câncer de colorretal é o segundo mais letal conhecido ^[2]. Por este motivo, é crescente a procura por novas formas de tratamento com maior eficácia e segurança. Uma das alternativas é o reposicionamento de fármacos, caracterizado pelo novo uso de uma molécula já utilizada em outras doenças. Para o câncer de colorretal, a niclosamida (medicamento utilizado desde a década de 60 para o tratamento de infecções helmínticas) apresenta-se como alternativa promissora. Esse fármaco apresenta ação inibidora em diversas vias oncogênicas ^[3]; o desafio, entretanto, é superar suas baixas solubilidade em água e absorção sistêmica ^[4]. Para tanto, a nanotecnologia surge como opção. Dentre as nanotecnologias, as nanoemulsões apresentam potencial para melhorar as características físico-químicas dos fármacos. O objetivo desse estudo foi o desenvolvimento e caracterização físico-química de nanoemulsão contendo niclosamida, para o tratamento de câncer de colorretal.

Métodos e Procedimentos

As nanoemulsões foram obtidas a partir do aquecimento e agitação das fases oleosas (contendo lipídio líquido e niclosamida) e aquosas (constituídas por água purificada e tensoativo) e posterior adição da fase aquosa à oleosa. As soluções formadas foram agitadas mecanicamente (Ultraturrax®) e posteriormente homogeneizadas a alta pressão (NanoDeBEE 45®). O lipídio líquido foi escolhido por meio de testes realizados no equipamento Crystal16®, que se basearam na medição da transmitância e na avaliação do aspecto visual das amostras. Aquela que apresentasse transmitância de 100% e aspecto visual límpido seria a melhor opção para a nanoemulsão. O mesmo aparelho serviu para definir a melhor proporção entre fármaco e lipídio. Os outros componentes e suas respectivas quantidades foram estabelecidos por meio do desenvolvimento de formulações teste propostas em discussões e em planejamentos fatoriais. Todas as fórmulas tiveram seus tamanhos médios de partícula e potenciais Zeta medidos pelo equipamento Zetasizer Nano ZS90®. Com a descoberta da melhor formulação (com tamanho de partícula < 200nm, PDI < 0,2 e sem formação de precipitado de fármaco), seriam realizados os testes para a determinação de eficiência de

encapsulação, caracterização por DSC e termogravimetria, caracterização morfológica e avaliação *in vitro* da atividade anticâncer sobre células provenientes de adenocarcinoma e carcinoma de cólon humano.

Resultados

A triagem de lipídios líquidos permitiu a seleção de um lipídio constituído por ácidos graxos de cadeia média como o melhor componente para a formulação, uma vez que a cada 1g dele, 10mg de niclosamida foram solubilizadas com sucesso. Nanoemulsões sem a adição do fármaco também foram preparadas e demonstraram que o melhor tensoativo para a fase aquosa é o Poloxamer 188. A partir dessa constituição básica, foram desenvolvidas 20 formulações de 50g totais cada com variações na proporção de lipídio, tensoativo e pressão de homogeneização. Após prontas, as fórmulas foram armazenadas em frascos de vidro e refrigeradas.



Figura 1: Nanoemulsões prontas.

Entretanto, com o passar dos dias, as nanoemulsões passaram a apresentar separação de suas fases e um precipitado amarelo constituído por niclosamida não encapsulada. Além disso, quando medidas, todas apresentaram tamanho médio de partícula maior que 200nm e PDI superior a 0,3. Desse modo, novas abordagens estatísticas e discussões serão realizadas de

forma a encontrar a constituição otimizada da nanoemulsão desejada para o projeto.

Conclusões

Os testes realizados permitiram concluir qual a constituição base para a nanoemulsão. Nas próximas etapas, serão escolhidos novos componentes capazes de otimizar a formulação e obter resultados com potencial para estabilidade físico-química. As novas formulações a serem obtidas serão constantemente monitoradas em relação aos seus tamanhos médios de partícula e aspectos visuais. Aquela que apresentar maior tempo de estabilidade, tamanho e PDI dentro dos parâmetros estabelecidos como meta para este projeto será a utilizada para o restante dos ensaios descritos anteriormente.

Referências Bibliográficas

- [1] PORTAL ONCOGUIA. Novos casos de câncer devem chegar a 19,3 milhões em 2020, diz levantamento. Disponível online. Acesso em 21 de agosto de 2021.
- [2] ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Folha informativa – Câncer. Disponível online. Acesso em 20 de agosto de 2021.
- [3] MOOK JR, R. et al. Identification of novel triazole inhibitors of Wnt/ β -catenin signaling based on the Niclosamide chemotype. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v.29, n.2, p.317-321, 2019
- [4] BARBOSA, E. et al. Niclosamide repositioning for treating cancer: Challenges and nano-based drug delivery opportunities. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.141, p.58-69, 2019.