



Fundação Universidade Federal do ABC
Pró reitoria de pesquisa

**Caracterização físico-química de sistemas injetáveis a base de poloxamer
contendo vidros bioativos com incorporações de ferritas de cobalto visando
aplicação no tratamento de câncer por hipertermia**

Projeto de Iniciação Científica submetido
para avaliação como possível candidato a
bolsa no EDITAL N° 4/2022 – PROPES.

Área do conhecimento do projeto: Engenharia de materiais, biomateriais,
cerâmicas.

Resumo

Vidros bioativos incorporados com nanopartículas magnéticas podem ser aplicados no tratamento de câncer por hipertermia magnética, uma terapia baseada na geração de calor. Nanocompósitos baseados em vidros bioativos do sistema $58\text{SiO}_2\text{-}33\text{-CaO-}9\text{P}_2\text{O}_5$ com incorporações de ferritas de cobalto ($\text{Co}_x\text{Fe}_{3-x}\text{O}_4$) foram sintetizados pelo método sol-gel em projeto anterior, visando alinhar as propriedades regenerativas da matriz vítrea com a capacidade das nanopartículas de aquecer a região onde estão depositadas. Neste projeto, os nanocompósitos desenvolvidos serão dispersos em polímero termorreversível a base de Poloxamer 407, um hidrogel com propriedades adequadas como sistemas injetáveis. Os materiais serão caracterizados por calorimetria de varredura diferencial (DSC), reologia e determinação da taxa de absorção específica (SAR).

Palavras-chave do projeto: vidros bioativos, nanopartículas magnéticas, hidrogel, sistemas injetáveis, hipertermia magnética.

Sumário

1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	3
3. Metodologia	4
4. Viabilidade	5
5. Cronograma de atividades.....	6
6. Referências.....	7

1. Introdução

Pode-se dizer que o desenvolvimento do inovador 45S5 Bioglass por Larry L. Hench, em 1969, foi o pioneiro de grande importância para a notoriedade do uso dos vidros bioativos. Constituído por um sistema contendo $\text{SiO}_2\text{-CaO-Na}_2\text{O-P}_2\text{O}_5$, abriu novos e intrigantes caminhos no campo da regeneração óssea, principalmente por suas excelentes propriedades osteocondutora e osteoindutora (ALI et al, 2014; BELLUCCI et al, 2020; HENCH, 2006). Os vidros bioativos têm recebido muita atenção em virtude das suas propriedades de capacidade de ligação ao osso e de interação com os tecidos vivos (BELLUCCI et al, 2020; HENCH, 2006). A capacidade de ligação ao osso dos vidros bioativos pode ser medida pela formação de hidroxycarbonato apatita (HCA) semelhante ao osso na superfície, quando está em contato com fluidos fisiológicos. Por terem estrutura química semelhantes, a deposição do HCA na superfície do biomaterial é a etapa inicial que leva a formação de uma ligação estável com o tecido vivo (ALI et al, 2014; BELLUCCI et al, 2020; SERGI et al 2020).

Esses biomateriais são amplamente empregados em diversas aplicações clínicas na medicina regenerativa, engenharia de tecidos e odontologia, para pequenos implantes ósseos, reconstruções ortopédicas e periodontais, scaffolds e revestimentos. Muitos trabalhos de pesquisa têm sido realizados como uma forma de aperfeiçoar a utilidade dos vidros bioativos, aumentando sua biocompatibilidade e bioatividade e/ou induzindo uma resposta específica no hospedeiro. Pode-se investigar as propriedades dos vidros sintetizados com a adição de nanopartículas, visando propriedades específicas de resposta celular e favorecendo processos regenerativos (JONES et al, 2013; SERGI et al, 2020). Uma das respostas específicas de vidros bioativos incorporados de nanopartículas é relacionada ao tratamento de câncer por hipertermia magnética, que é o foco deste trabalho.

A hipertermia é uma terapia com uma abordagem de tratamento em que a temperatura em uma determinada região do corpo é elevada a ponto de atingir um efeito terapêutico, e desde então tem sido estudada como tratamento para o câncer. Um aumento de temperatura local efetiva para impactar negativamente o crescimento do câncer é aproximadamente entre 40 e 44°C (ALMEIDA et al, 2020; MAHMOUDI et al, 2018; PÉRIGO et al, 2015). Já a hipertermia magnética é uma terapia baseada nos princípios da hipertermia, utilizando nanopartículas magnéticas

e incorporando um campo magnético alternado para gerar calor. Nesta forma de tratamento, o calor é produzido assim que as nanopartículas são depositadas no local e o campo magnético alternado é aplicado, com o objetivo de causar a ruptura das células cancerosas (ALMEIDA et al, 2020; MAHMOUDI et al, 2018; PÉRIGO et al, 2015). É uma abordagem bastante promissora porque está associada a menos efeitos colaterais em comparação à quimioterapia e radioterapia, além de poder ser realizada em conjunto com outras formas convencionais de tratamento.

As nanopartículas de ferritas (Fe_2O_4) estão sendo estudadas como opções interessantes e com uma melhor potencialidade de aplicação. As ferritas são um grupo de materiais magnéticos extremamente bem estabelecidos que podem fornecer propriedades magnéticas melhoradas, boa biocompatibilidade e estabilidade (FABRIS et al, 2020; SIMEONIDIS et al, 2020). O aquecimento feito através do vidro bioativo incorporado com essas nanopartículas pode ser uma abordagem terapêutica útil no tratamento pela possibilidade de oferecer a vantagem de uma hipertermia altamente localizada e previsível (LUDERER et al, 2021). As ferritas de cobalto, em específico, têm ganhado maior representatividade científica e tecnológica por sua dureza mecânica, estabilidade térmica, resistência ao desgaste, alta permeabilidade, grande coercividade (H_c), alta temperatura de Curie (T_c) (cerca de 793 K), perda de histerese relativamente grande e estabilidade química (AMIRI et al, 2013; GONÇALVES, 2011; PIZZATTO et al, 2014; SRINIVASAN et al, 2018).

A aplicação desses nanocompósitos pode ser facilitada a partir do uso de sistemas injetáveis, não invasivos, que são capazes de entregar as nanopartículas no local desejado. Esta estratégia pode ser realizada através da dispersão dos nanocompósitos em uma matriz de hidrogel, como o Poloxamer 407 (PL). O PL é um polímero termo-responsivo com comportamento de viscosidade diferente de acordo com a temperatura da solução e concentração final do polímero: abaixo da micelização, a solução de PL é líquida; entre a temperatura de micelização e a transição sol-gel, o PL é um soft-gel; e acima da transição sol-gel, seu comportamento é como um hard-gel, conferindo propriedades de hidrogel (BODRATTI et al, 2018; ZARRINTAJ et al, 2020; BORGES et al, 2021).

Os poloxâmeros pertencem a uma classe única de copolímeros sintéticos tri-bloco contendo cadeias hidrofóbicas centrais de poli(óxido de propileno) intercaladas entre duas cadeias hidrofílicas de poli(óxido de etileno). A microestrutura,

bioatividade e propriedades mecânicas dos poloxâmeros podem ser adaptadas para imitar o comportamento de vários tipos de tecidos. Além disso, sua natureza anfifílica e o potencial de auto-montagem nas micelas os tornam portadores promissores de nanocompósitos, e, a utilização de nanocompósitos como sistemas injetáveis, torna-se menos invasivo e menos traumático para os pacientes (ZAMBANINI, T. et al, 2021).

A formação de micelas ocorre na temperatura crítica de micelização como resultado da desidratação do bloco de poli(óxido de propileno). Com o aumento da temperatura, a micelização se torna mais importante e, em um ponto definido, as micelas entram em contato e não se movem mais. O poloxâmer 407 gela a uma concentração que é menor que a dos outros membros da série poloxâmeros, dependendo de outras condições físico-químicas, como pH e força iônica. À temperatura ambiente ($<25^{\circ}\text{C}$), a solução se comporta como um líquido viscoso móvel, que se transforma em um gel semi-sólido transparente à temperatura corporal (37°C). Dados preliminares de toxicidade indicam que este copolímero é bem tolerado, sua termorreversibilidade favorece seu uso como sistemas injetáveis, pois são líquidos abaixo da temperatura fisiológica e gelificam acima dela, formando formulações de depósito (BODRATTI et al, 2018; ZARRINTAJ et al, 2020; BORGES et al, 2021).

Nesse contexto, este trabalho visa desenvolver composições injetáveis que armazenam os nanocompósitos e suas propriedades para aplicação no tratamento do câncer, podendo atuar como materiais regenerativos simultaneamente.

2. Objetivos

O presente projeto tem como objetivo realizar a caracterização físico-química de composições injetáveis à base de vidro bioativo incorporado de nanopartículas de ferrita produzido pelo método sol-gel e dispersos no hidrogel visando aplicação no tratamento de câncer por hipertermia com a finalidade de identificar uma possível maior estabilidade e melhor controle de temperatura no tratamento. É previsto também compreender as técnicas de caracterização de sistemas injetáveis a partir de uma revisão de literatura.

3. Metodologia

Este projeto será realizado em duas partes. A primeira parte compreende um estudo teórico das principais técnicas de caracterização dos sistemas injetáveis, a partir de uma revisão de literatura, utilizando-se consultas às bases de dados Science Direct, SciELO e PubMed. A segunda parte, experimental, visa caracterizar os sistemas injetáveis a partir das técnicas estudadas durante a etapa de revisão bibliográfica.

Para este estudo, será utilizada uma composição de vidro bioativo baseado no sistema $58\text{SiO}_2\text{-}33\text{-CaO-}9\text{P}_2\text{O}_5$ incorporados com diferentes composições de nanopartículas de ferritas ($\text{Co}_x\text{Fe}_{3-x}\text{O}_4$) produzidas em colaboração com o grupo de pesquisa parceiro. As nanopartículas foram inseridas no vidro bioativo seguindo os protocolos já desenvolvidos pelo grupo de pesquisa em projeto de Iniciação Científica anterior.

Neste projeto, propõe-se que as amostras produzidas serão dispersas em poloxamer 407. Será associado 50mg de nanocompósito contendo 5mg de nanopartículas em 1ml de PL, de acordo com metodologia desenvolvida pelo grupo de pesquisa, envolvendo agitação magnética e banho de gelo.

Os materiais desenvolvidos serão caracterizados quanto aos seus aspectos estruturais. A análise estrutural das composições injetáveis sintetizadas será feita por calorimetria de varredura diferencial (DSC), uma técnica que mede as temperaturas e o fluxo de calor associado com as transições dos materiais em função do tempo. A partir de tais medidas será possível identificar informações qualitativas e quantitativas sobre mudanças físicas e químicas que envolvem processos endotérmicos (absorção de calor), exotérmicos (liberação de calor) ou mudanças de capacidade calorífica, associando mudanças com as temperaturas de formação de micelas e de gelificação dos sistemas.

Serão realizadas análises reológicas do material para determinação da temperatura de transição sol-gel a partir da determinação dos módulos elásticos (G') e viscoso (G''), assim como das viscosidades dos sistemas em temperaturas específicas (10, 25 e 37 °C), visando aplicação futura injetável.

A caracterização magnética será avaliada através da determinação da taxa de absorção específica (SAR) utilizando o equipamento nanoScale Biomagnetics (Série DM100), em que é possível obter a variação de temperatura em um tempo

determinado sob um campo magnético aplicado. Todas as técnicas serão realizadas de acordo com protocolos prévios adotados pelo grupo de pesquisa.

4. Viabilidade

Este projeto está vinculado a um contexto maior de projeto de pesquisa desenvolvido pelo orientador com a participação de alunos da graduação e da pós-graduação. No entanto, tem o intuito de dar continuidade a um projeto de pesquisa realizado pelo aluno. A infraestrutura do laboratório de pesquisa a ser utilizado para realização deste projeto de pesquisa é adequada em termos de reagentes, vidrarias e equipamentos e conta com o apoio da Central Experimental Multiusuário da UFABC.

5. Cronograma de atividades

O presente projeto será desenvolvido de acordo com o cronograma apresentado na Tabela 1.

Tabela 1: cronograma de atividades previstas

Etapas	Mês					
	set/22 e out/22	nov/22 e dez/22	jan/23 e fev/23	mar/23 e abr/23	mai/23 e jun/23	jul/23 e ago/23
<i>Revisão bibliográfica das técnicas de caracterização dos sistemas injetáveis</i>	X	X				
<i>Desenvolvimento dos sistemas injetáveis</i>		X	X			
<i>Caracterização estrutural por DSC</i>			X	X		
<i>Caracterização reológica</i>				X		
<i>Caracterização magnética por SAR</i>				X	X	
<i>Análise dos resultados</i>	X	X	X	X	X	X
<i>Escrita e entrega dos relatórios parcial e final</i>			X			X

6. Referências

ALI, S.; FAROOQ, I.; IQBAL, K. A review of the effect of various ions on the properties and the clinical applications of novel bioactive glasses in medicine and dentistry. *The Saudi Dental Journal*, v. 26, n. 1, p. 1–5, jan. 2014.

ALMEIDA, A. et al. Magnetic Hyperthermia Experiments with Magnetic Nanoparticles in Clarified Butter Oil and Paraffin: A Thermodynamic Analysis. *The Journal of Physical Chemistry*, 2020.

AMIRI, S.; SHOKROLLAHI, H. The role of cobalt ferrite magnetic nanoparticles in medical science. *Materials Science and Engineering: C*, v. 33, n. 1, p. 1–8, jan. 2013.

BELLUCCI, D. et al. On the in Vitro Biocompatibility Testing of Bioactive Glasses. *Materials*, v. 13, n. 8, p. 1816, 12 abr. 2020.

BODRATTI, A.; ALEXANDRIDIS, P. Formulation of Poloxamers for Drug Delivery. *Journal of Functional Biomaterials*, v. 9, n. 1, p. 11, 18 jan. 2018.

BORGES, R. et al. Bioactive glass/poloxamer 407 hydrogel composite as a drug delivery system: The interplay between glass dissolution and drug release kinetics. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 206, p. 111934, out. 2021.

FABRIS, F. et al. Adjusting the Néel relaxation time of $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Zn}_x\text{Co}_{1-x}\text{Fe}_2\text{O}_4$ core/shell nanoparticles for optimal heat generation in magnetic hyperthermia. *Nanotechnology*, v. 32, n. 6, p. 065703, 19 nov. 2020.

GONÇALVES, NIZOMAR DE SOUSA. Síntese e caracterização de nanopartículas de ferritas de níquel e de colbalto preparadas pelo método sol-gel proteico. *Repositorio.ufc.br*, 2011.

HENCH, L. L. The story of Bioglass®. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, v. 17, n. 11, p. 967–978, nov. 2006.

JONES, J. R. Review of bioactive glass: From Hench to hybrids. *Acta Biomaterialia*, v. 9, n. 1, p. 4457–4486, jan. 2013.

LUDERER AA;BORRELLI NF;PANZARINO JN;MANSFIELD GR;HESS DM;BROWN JL;BARNETT EH;HAHN EW. Glass-ceramic-mediated, magnetic-field-induced localized hyperthermia: response of a murine mammary carcinoma. *Radiation research*, v. 94, n. 1, 2021.

MAHMOUDI K, BOURAS A, BOZEC D, IVKOV R AND HADJIPANAYIS.; Magnetic hyperthermia therapy for the treatment of glioblastoma: a review of the therapy's history, efficacy and application in humans *Int. J. Hyperth.* 2018.

PÉRIGO, E. A. et al. Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia. *Applied Physics Reviews*, v. 2, n. 4, p. 041302, dez. 2015.

PIZZATTO, C. et al. Aspectos físicos e biológicos de nanopartículas de ferritas magnéticas. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 35, n. 4, 2014.

SERGI, R.; BELLUCCI, D.; CANNILLO, V. A Review of Bioactive Glass/Natural Polymer Composites: State of the Art. *Materials*, v. 13, n. 23, p. 5560, 6 dez. 2020.

SERGI, R. et al. A Novel Bioactive Glass Containing Therapeutic Ions with Enhanced Biocompatibility. *Materials*, v. 13, n. 20, p. 4600, 15 out. 2020.

SIMEONIDIS, K. et al. Controlling magnetization reversal and hyperthermia efficiency in core-shell iron-iron oxide magnetic nanoparticles by tuning the interphase coupling *ACS Appl. Nano Mater.* 2020.

SRINIVASAN, S. Y. et al. Applications of cobalt ferrite nanoparticles in biomedical nanotechnology. *Nanomedicine*, v. 13, n. 10, p. 1221–1238, maio 2018.

ZAMBANINI, T. et al. Holmium-Containing Bioactive Glasses Dispersed in Poloxamer 407 Hydrogel as a Theragenerative Composite for Bone Cancer Treatment. *Materials*, v. 14, n. 6, p. 1459, 17 mar. 2021.

ZARRINTAJ, P. et al. Poloxamer: A versatile tri-block copolymer for biomedical applications. *Acta Biomaterialia*, v. 110, p. 37–67, jul. 2020.