



## MATRIZES MAGNÉTICAS À BASE DE AZUL DE METILENO E CURCUMINA COM POTENCIAL USO NA TERAPIA FOTODINÂMICA

Maurício F. S. Filho<sup>1</sup>; Maria E. R. Lira<sup>2</sup>; Amandha H. A. Lima<sup>3</sup>; Thallys M. Silva<sup>3</sup>; Mariana P. Cabrera<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Química Fundamental, Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Universidade Federal de Pernambuco, Recife - PE, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Engenharia Biomédica, Centro de Tecnologia e Geociências, Universidade Federal de Pernambuco, Recife - PE, Brasil.

<sup>3</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciência de Materiais, Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Universidade Federal de Pernambuco, Recife - PE, Brasil.

**Palavras-Chave:** Nanopartícula, Fotossensibilizador, Nanomedicina.

### Introdução

Nanopartículas magnéticas são um grupo de materiais de impacto significativo no estudo e no desenvolvimento de novas matrizes com as mais variadas utilidades. Elas contêm, por definição, metais ou óxidos metálicos com magnetismo, tais como ferromagnetismo, ferrimagnetismo e superparamagnetismo (KRITIKA, 2022). Entre tais materiais, encontra-se o dióxido de cromo ( $\text{CrO}_2$ ), a ferrita de cobalto ( $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ ), e como notório destaque a magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) ou maghemita ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) (DONGSAR et al., 2023).

A magnetita, enquanto na escala nanométrica, é denominada na literatura como “Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles” (SPION), em estudos, ela vem sendo sintetizada em conjunto a outros componentes com objetivando a produção de materiais com pontuais características desejadas, ao exemplo propriedades ópticas, eletrônicas, energéticas e/ou fotônicas específicas (TANDON, 2021). Para alcançar fotossensibilidade almejada, as SPIONs podem ser conjugadas com substâncias químicas como porfirinas, fenotiazinas e a curcumina (PIAZZA et al., 2020). Além disso, esses materiais conferem uma propriedade adicional de direcionamento magnético, que junto à fotossensibilidade, as tornam interessantes para a terapia fotodinâmica (MITTAL, 2022; BHANDARI et al., 2016).

Nesse contexto, a fim de agregar propriedades ópticas nas SPION, a adição de curcumina e de azul de metileno convém em uma possibilidade de síntese atrativa. A curcumina ( $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6$ ), é um composto natural com efeitos farmacológicos bem documentados, no qual ativação fotoquímica induz a formação de espécies reativas de oxigênio, aplicáveis na terapia fotodinâmica (LAW, 2024; SUBRAMANI et al., 2017). Por outro lado, o azul de metileno ( $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{S}$ ), é um corante e um fotossensibilizador que demonstrou resultados potenciais no tratamento de câncer e infecções bacterianas, possuindo absorção de luz que o torna apto a atuar como fotocatalisador em terapias fotodinâmicas (SUBRAMANI et al., 2017).



O objetivo principal deste trabalho é a investigação de metodologias de síntese na preparação de matrizes magnéticas fotossensíveis, a partir das SPION, conjugadas a azul de metileno (AM) e a curcumina (CUR). Dessa forma, espera-se que esta abordagem de síntese permita desenvolver um nanossistema com desempenho aprimorado para atuar como potencial fotossensibilizador em terapia fotodinâmica.

### **Material e Métodos**

Para a síntese das SPIONs foi aplicado o método de co-precipitação química dos íons  $\text{Fe}^{3+}$  e  $\text{Fe}^{2+}$  em meio alcalino (Cabrera et al, 2017). Brevemente, soluções aquosas de  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  ( $4 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) e de  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  ( $2,7 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) foram misturadas num béquer contendo água ultrapura. O sistema foi mantido sob agitação magnética por alguns minutos e a temperatura ambiente. Em seguida foi adicionado  $\text{NH}_4\text{OH}$  gota-a-gota à suspensão, sob vigorosa agitação. O sistema magnético foi colocado banho de ultrassom por trinta minutos a  $60^\circ\text{C}$ . As nanopartículas obtidas foram lavadas algumas vezes, com água ultra pura e com o auxílio de um super ímã de neodímio. O material magnético resultante foi armazenado a  $4^\circ\text{C}$  até posterior uso.

A síntese do sistema SPION-CUR, foi realizada seguindo um processo semelhante ao anteriormente citado para as SPIONs, com o adicional da solução etanólica de CUR, feita a base de amostra natural, em diferentes concentrações (5 - 20% m/v).

A preparação do sistema SPION-AM, consistiu primeiramente na funcionalização das nanopartículas magnéticas com o poli (4-estireno sulfonato de sódio) (PS3). Este procedimento é realizado ao diluir as SPION (5 - 20 vezes) recebendo o tratamento com o PS3 (0,5 e 1% m/v) sob agitação por seis horas, seguido por lavagem com água ultrapura. Obtendo-se os sistemas SPION-PS3, utilizados para promover posteriormente a absorção do AM via adsorção.

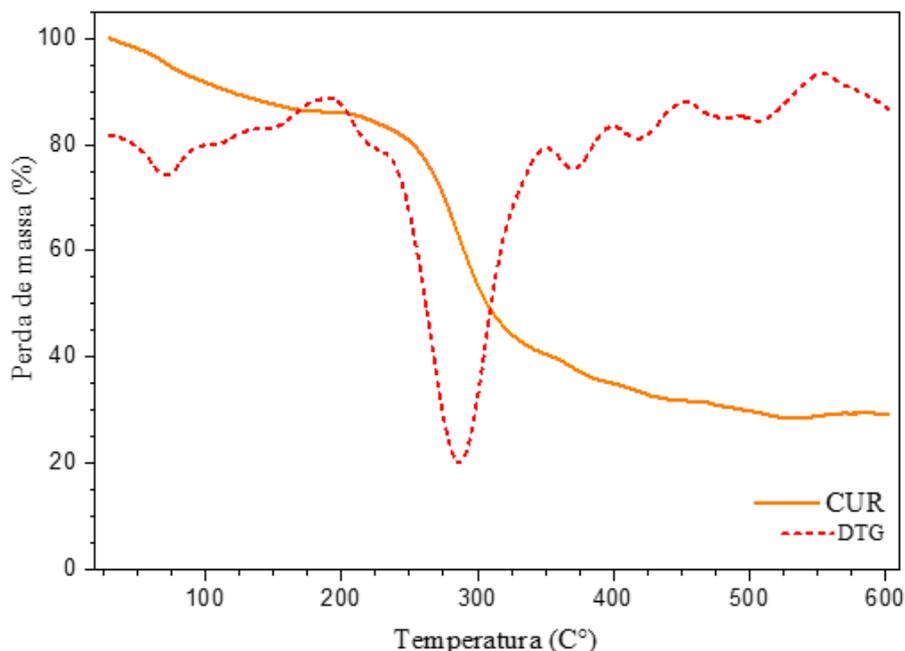
Preparadas soluções de AM, em PBS (pH 7,2), as mesmas são adicionadas nas suspensões contendo os sistemas de SPION modificados (SPION-PS3), em quantidades volumétricas proporcionais de 2 e 4 para o AM e 1 para o SPION-PS3. Estes componentes são conjugados sob agitação, em um período de seis horas, onde em seguida é realizada a separação magnética e lavagem com tampão PBS, obtendo os sistemas SPION-AM (2:1) e SPION-AM (4:1). A concentração final de fotossensibilizador AM é de  $45 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  em ambas as amostras.

Para a caracterização dos sistemas, foram realizadas análises de potencial zeta, no departamento de ciências farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) em equipamento Malvern Zetasizer Nano ZS Zen 3690, análise termogravimétrica (TGA), no Laboratório de Terras Raras da UFPE no analisador térmico Shimadzu, modelo DTG-60H, sob taxa de aquecimento de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  sob uma atmosfera de nitrogênio, e espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), realizado na central analítica do departamento de química fundamental da UFPE, em equipamento PERKIN ELMER modelo Spectrum 400, com preparação de amostras em pastilhas de KBr.

## Resultados e Discussão

Foi adotado o TGA na matriz natural de CUR, utilizada nas sínteses, a fim de melhor descrevê-la, conforme apontado na Figura 1.

Figura 1 – Análise termogravimétrica da matriz natural de CUR

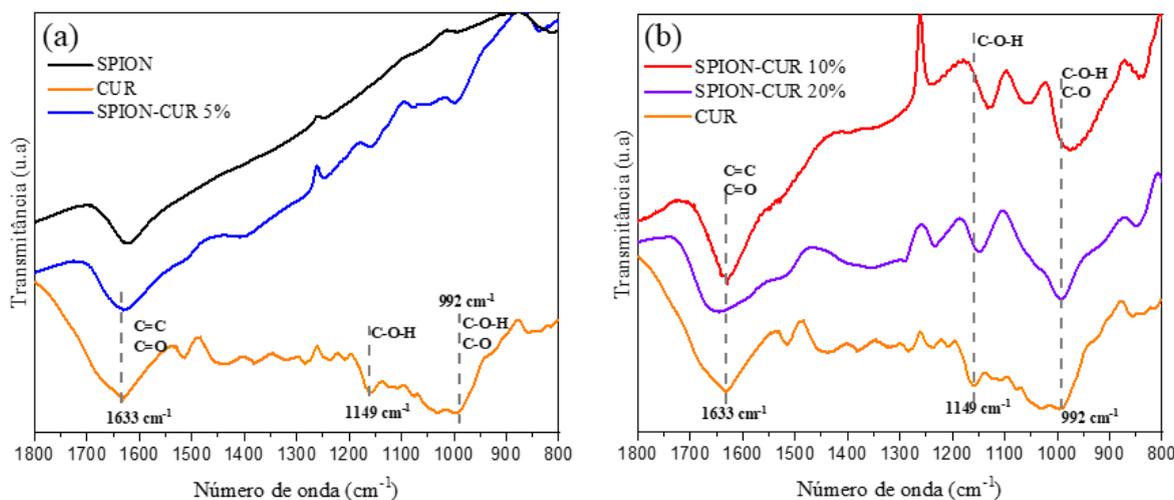


Fonte: elaborado pelo autor (2024)

A perda de massa inicial, até os 100 °C, é atribuída à perda de água (BHANDARI, 2016). Também, é evidenciada diminuições em outros dois intervalos, o primeiro a partir de 194 °C, característico da perda de peso da CUR, a partir do seu ponto de fusão normal (~180 °C) até 350 °C, isto devido à evaporação dos grupos substituintes de baixo peso molecular (SANTANA, 2020). O decaimento na faixa de 350 a 500 °C, é atribuído a perda de produtos maiores, e a partir de 500 °C é observado o resíduo final (BHANDARI, 2016). Todas as faixas de perda de massa corroboram com a literatura, e mediante comparação concluiu-se que a matriz natural de CUR não possui pureza elevada.

Os sistemas SPION-CUR sintetizados usando porcentagens de 5, 10 e 20% de CUR foram caracterizados via FTIR. Os resultados da análise são apresentados na Figura 2.

Figura 2 – Análise por FTIR, (a) matriz natural de CUR, SPION e sistema SPION-CUR 5%, (b) CUR e sistemas SPION-CUR 10 e 20%



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

A principal evidência de conjugação de CUR na matriz magnética (SPIONs) é pela possível ligação coordenada dos grupos carbonila e do oxigênio no enol, grupos presentes na estrutura da CUR, aos átomos de ferro na superfície da SPION (SANTANA, 2020). Esta interação pode ser descrita no intervalo de FTIR entre 1800 a 900  $\text{cm}^{-1}$ , no qual exibiu modificações substanciais de bandas vibracionais correspondentes aos grupos enol e carbonila. Pode ser observada a formação de novas bandas, referente ao grupo enol ( $\sim 990 \text{ cm}^{-1}$ ) e carbonil ( $\sim 1600 \text{ cm}^{-1}$ ), mais definidas à medida que a porcentagem de CUR ofertada aumenta (DEL PRADO-AUDELO, 2018; BHANDARI, 2016). Dessa forma, é possível inferir que os ensaios utilizando concentrações maiores de CUR (10 e 20%) foram mais efetivos nesta conjugação.

Medidas de potencial zeta foram também realizadas nas amostras magnéticas tratadas com o PSSS e posteriormente conjugadas ao AM. Esta análise permitiu evidenciar qual condição de modificação de superfície foi a mais eficiente. A Tabela 1 mostra os resultados obtidos para amostras com diferentes diluições das SPIONs e concentrações de PS3.

Tabela 1 - Valores de Potencial Zeta, aferidos em ensaios de síntese de SPION-PS3 sob variados parâmetros

Fator de Diluição das SPIONs	Quantidade de PS3 oferecidas (% m/v)	Potencial Zeta (mV)
1:5	0,5	-25,5
1:10	0,5	-21,3
1:20	0,5	-25,5
1:5	1	-25,6
1:10	1	-25,9
1:20	1	-19,9

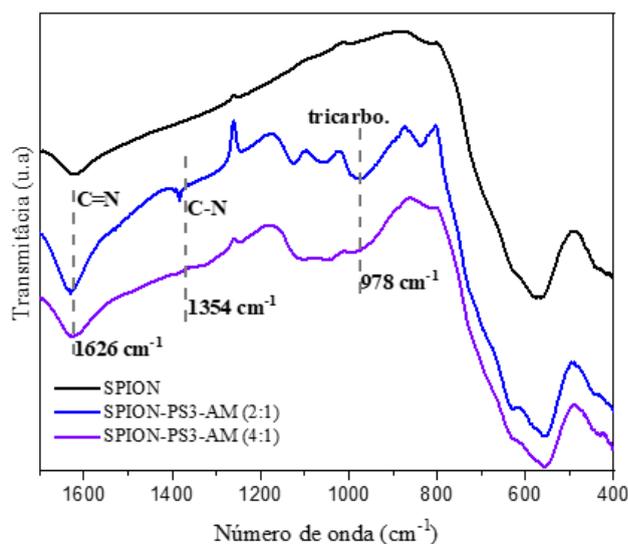
Fonte: elaborado pelo autor (2024)

O valor de potencial zeta medido experimentalmente para as SPIONs não funcionalizadas foi de 22 mV (CABRERA, 2017). Devido à influência da conjugação do PS3 (potencial zeta teórico igual a -47 mV) à matriz magnética, valores mais negativos são

preferíveis para as SPION-PSSS (SILVA, 2022). Assim, a metodologia de 1% de PS3, sob fator de diluição das SPIONS de 1:10, foi avaliada como mais promissora e será usada como base para síntese do sistema SPION-PS3-AM.

A Figura 3 apresenta os espectros de FTIR das amostras magnéticas de SPION-PSSS-AM.

Figura 3 – Análise por FTIR comparativa, SPION pura sistemas SPION-AM sob proporção de 2:1 e 4:1



Fonte: elaborado pelo autor (2024)

A interação de adsorção do AM pode ser descrita no intervalo de FTIR entre 1600 a 400  $\text{cm}^{-1}$ , faixa que exibe bandas vibracionais correspondentes aos grupos amina do AM, que pode inferir sua conjugação. Em ambas as proporções volumétricas usadas são observadas bandas em 1600  $\text{cm}^{-1}$ , estas são atribuídas à vibração C=N do AM, em 1300  $\text{cm}^{-1}$ , interpretadas como a vibração C-N da amina aromática e em 900  $\text{cm}^{-1}$ , que sugere a vibração do grupo tricarbonílico (CABRERA, 2011). A análise por FTIR sugere que o AM pode ser identificado, evidenciando uma boa trajetória de síntese que ainda necessita de aprimoramentos.

Ressalta-se que os resultados apresentados são iniciais, considerando que os materiais sintetizados e as rotas de síntese apresentados mostrara-se promessa para a obtenção dos sistemas SPION-AM e SPION-CUR.

## Conclusões

As análises de TGA juntamente com os resultados da análise por FITRs demonstraram que a matriz de CUR foi hábil para o desenvolvimento do material de estudo. As análises por FTIR, tanto para os materiais conjugados a CUR quanto com AM, demonstraram sucesso nas metodologias de síntese propostas, onde suportaram os grupos funcionais característicos dos fotossensibilizadores na estrutura das nanopartículas magnéticas. Como perspectiva, estudos posteriores deverão incluir a otimização do processo de síntese dos materiais, assim como a junção dos nanocompósitos produzidos.



## Agradecimentos

Meus sinceros agradecimentos à Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo incentivo ao aprimoramento pessoal e à pesquisa.

## Referências

- BHANDARI, R. et al. Single step synthesis, characterization and applications of curcumin functionalized iron oxide magnetic nanoparticles. *Materials Science and Engineering: C*, v. 67, p. 59–64, out. 2016.
- CABRERA, L. I. et al. One single-step synthesis of multifunctional methylene blue-coated magnetite nanoparticles. *Journal of Nanoparticle Research*, v. 13, n. 12, p. 6931–6939, 19 out. 2011.
- CABRERA, M. P. et al. Highly fluorescent and superparamagnetic nanosystem for biomedical applications. *Nanotechnology*, v. 28, n. 28, 23 jun. 2017.
- DEL PRADO-AUDELO, M. L. et al. Formulations of Curcumin Nanoparticles for Brain Diseases. *Biomolecules*, v. 9, n. 2, p. 56, 1 fev. 2019.
- DONGSAR, T. T. et al. Emerging application of magnetic nanoparticles for breast cancer therapy. *European Polymer Journal*, v. 187, p. 111898, abr. 2023.
- KRITIKA; ROY, I. Therapeutic applications of magnetic nanoparticles: recent advances. *Materials Advances*, 2022.
- LAW, Siu Kan; WING, A.; XU, C. Photodynamic Action of Curcumin and Methylene Blue against Bacteria and SARS-CoV-2—A Review. *Pharmaceuticals*, v. 17, n. 1, p. 34–34, 25 dez. 2023.
- MITTAL, A.; ROY, I.; GANDHI, S. Magnetic Nanoparticles: An Overview for Biomedical Applications. *Magnetochemistry*, v. 8, n. 9, p. 107, 17 set. 2022.
- PIAZZA, R. D. et al. PEGlatyon-SPION surface functionalization with folic acid for magnetic hyperthermia applications. *Materials Research Express*, v. 7, n. 1, p. 015078, 21 jan. 2020.
- SANTANA, W. M. et al. Conjugation of superparamagnetic iron oxide nanoparticles and curcumin photosensitizer to assist in photodynamic therapy. *Colloids and Surfaces B Biointerfaces*, v. 196, p. 111297–111297, 1 dez. 2020.
- SILVA, S. B. M. Preparação de matriz magnética com potencial aplicação em terapia fotodinâmica. *Ufpe.br*, 8 dez. 2022.
- SUBRAMANI, Parasuraman Aiya et al. Nanostructures for Curcumin Delivery: Possibilities and Challenges. Elsevier eBooks, p. 393–418, 1 jan. 2017.
- TANDON, R.; TANDON, N.; PATIL, S. M. Overview on magnetically recyclable ferrite nanoparticles: synthesis and their applications in coupling and multicomponent reactions. *RSC Advances*, v. 11, n. 47, p. 29333–29353, 2021.