

## FILMES POLIMÉRICOS CONTENDO NANOCÁPSULAS DE 3,3'-DIINDOLMETANO E ÓLEO DE ROMÃ PARA O TRATAMENTO DO MELANOMA CUTÂNEO

Bárbara Felin Osmari, discente de pós-graduação, Universidade Federal de Santa Maria, Campus Santa Maria

Jéssica Brandão Reolon, docente, Universidade Estadual do Centro-Oeste do Paraná, Campus Guarapuava

Camila Parcianello Saccol, discente de pós-graduação, Universidade Federal de Santa Maria, Campus Santa Maria

Daiane Britto de Oliveira, Discente de graduação, Universidade Federal de Santa Maria, Campus Santa Maria

Vinícius Costa Prado, discente de pós-graduação, Universidade Federal de Santa Maria, Campus Santa Maria

Letícia Cruz, docente, Universidade Federal de Santa Maria.

e-mail primeiro autor- [barbara\\_osmari@hotmail.com](mailto:barbara_osmari@hotmail.com)

O melanoma cutâneo é um câncer de pele com origem nos melanócitos causado principalmente pela exposição excessiva à radiação solar. Devido ao elevado grau de gravidade, é interessante a busca por alternativas que proporcionem sua cura. O 3,3'-diindolmetano (DIM) é um fitoquímico originado a partir de vegetais crucíferos (gênero *Brassica*), o qual apresenta efeitos benéficos como redução do estresse oxidativo e processo inflamatório, além de inibir a invasão de células neoplásicas e a formação de novos vasos sanguíneos em áreas metastatizadas. O óleo de romã (OR) é obtido a partir das sementes do fruto da romazeira (*Punica Granatum*) e apresenta atividade antioxidante, anti-inflamatória, antitumoral e fotoproteção cutânea. Nanocápsulas poliméricas (NCs) são sistemas promissores para a utilização de óleos vegetais e bioativos sobre a pele, pois podem modular a permeação, a absorção e a retenção de substâncias. No entanto, as NCs são obtidas na forma de suspensão aquosa, dificultando sua aplicação e permanência sobre a pele. Assim, as NCs podem ser incorporadas em filmes poliméricos, que são formas farmacêuticas sólidas, nos quais gomas naturais podem ser empregadas. Dentre as gomas naturais, destaca-se a goma karaia que é obtida de lesões exsudativas em árvores *Sterculia urens*, apresentando propriedades espessante, filmógena e bioadesiva. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi desenvolver NCs de OR contendo DIM e incorporar em filmes poliméricos de goma karaia, e avaliar as propriedades mecânicas, bioadesivas, perfil de liberação *in vitro* e permeação cutânea, bem como o grau de irritação das formulações. As suspensões de NCs foram preparadas pelo método de deposição interfacial do polímero pré-formado, utilizando etilcelulose como material polimérico e OR como núcleo oleoso. Para obtenção dos filmes poliméricos foi feita a dispersão das NCs (1 mg/mL) em goma karaia (0,1875 g). Após, o plastificante glicerol (0,25 g) foi adicionado sob as mesmas condições. Na sequência, as dispersões foram vertidas em placas de *Petri* sobre um filme de goma gelana (0,1875 g) e glicerol (0,75 g), e levadas a estufa

para evaporação do solvente. Para fins comparativos, foram preparados filmes poliméricos de NCs com ou sem DIM (F-NCORD e F-NCOR, respectivamente), filmes sem NCs (F-V) e filmes contendo DIM livre (F-D). Os filmes foram caracterizados quanto ao tamanho de partícula e índice de polidispersão por espectroscopia de correlação de fótons. A homogeneidade do teor de DIM foi avaliada por cromatografia líquida de alta eficiência. As propriedades mecânicas em termos de resistência à tração e deformação foram determinadas em máquina de ensaio universal. O ensaio de bioadesão foi conduzido em um equilíbrio físico de dois braços, empregando pele humana como membrana biológica (CAAE: 27168719.4.0000.5346). O perfil de liberação *in vitro* e a permeação/retenção do DIM nas camadas da pele foram analisados em células de difusão de *Franz*. Ainda, o potencial de irritação foi determinado através do método da membrana corioalantóide (HET-CAM) (CEUA nº 5428271020). Como resultados, os filmes apresentaram tamanho médio de partícula na faixa nanométrica ( $326 \pm 51$  nm e  $326 \pm 43$  nm para F-NCOR e F-NCORD, respectivamente) e homogeneidade de teor de DIM ( $105,6 \pm 1,6$   $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  e  $101,5 \pm 1,8$   $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  para F-NCORD e F-D, respectivamente). As formulações apresentaram valores de deformação semelhantes entre si, com exceção do F-DIM, o qual apresentou menor valor de tensão máxima e módulo de Young, sendo isso relacionado ao excesso de plastificante que foi inserido na formulação, resultando em filmes mais frágeis do que os filmes constituídos por NCs ( $p < 0,05$ ). Os resultados da avaliação de bioadesão demonstraram que os filmes apresentaram um maior poder bioadesivo seletivo apenas na face de karaia, sendo semelhantes entre si ( $p > 0,05$ ). Em relação à liberação foi observado que o filme contendo as NCs foi capaz de controlar a liberação do bioativo ( $p < 0,05$ ), o que somado ao potencial bioadesivo pode resultar em efeito local prolongado. Apesar da liberação sustentada, o F-NCORD apresentou capacidade elevada de permeação de DIM nas diferentes camadas da pele, sendo os valores semelhantes ao F-D ( $p > 0,05$ ). Por fim, os filmes desenvolvidos mostraram-se não irritantes pelo ensaio do HET-CAM. Como conclusões do estudo, os filmes contendo NCs de OR e DIM demonstraram ser promissores com propriedades mecânicas adequadas para aplicação cutânea e ausência de potencial irritativo. Além disso, a nanoencapsulação foi capaz de controlar a liberação do DIM sem prejuízo dos níveis de permeação cutânea nas diferentes camadas da pele, o que somado ao potencial bioadesivo, pode resultar em efeito prolongado. Assim, os filmes poliméricos podem representar formulações farmacêuticas promissoras para o emprego na terapia local do melanoma cutâneo.

**Agradecimentos:** CAPES. FAPERGS.

**Palavras-chave:** Nanopartículas. Indol-3-carbinol. Filmes poliméricos. Câncer. Terapia tópica.