



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA – CCET
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE QUÍMICA BACHARELADO

Paulo Henrique Pereira Rocha

Nitreto de Boro como “drug delivery”: Uma revisão bibliográfica

São Luís – MA
2018



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA – CCET
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE QUÍMICA BACHARELADO

Paulo Henrique Pereira Rocha

Nitreto de Boro como “drug delivery”: Uma revisão bibliográfica

Trabalho apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Química pela Universidade Federal do Maranhão-(UFMA) sob orientação do prof.Dr. Jaldyr de Jesus Gomes Varela Junior

São Luís – MA
2018



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA – CCET

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

CURSO DE QUÍMICA BACHARELADO

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

PEREIRA ROCHA, PAULO HENRIQUE.

NITRETO DE BORO COMO "DRUG DELIVERY" UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA / PAULO HENRIQUE PEREIRA ROCHA. - 2018.
58 f.

Orientador(a): JALDYR DE JESUS GOMES VARELA JÚNIOR.
Monografia (Graduação) - Curso de Química, Universidade
Federal do Maranhão, UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO,
2018.

1. DRUG DELIVERY. 2. MEDICAMENTO. 3. NANOCIÊNCIA. 4.
NEOPLASIA. 5. NITRETO DE BORO. I. DE JESUS GOMES VARELA
JÚNIOR, JALDYR. II. Título.



Paulo Henrique Pereira Rocha

Nitreto de Boro como “drug delivery”: Uma revisão bibliográfica

Trabalho apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Química pela Universidade Federal do Maranhão-(UFMA) sob orientação do prof. Dr. Jaldyr de Jesus Gomes Varela Junior

Aprovado: 03/07/18

Primeiro Orientador

Nome: prof. Dr. Jaldyr De Jesus Gomes Varela Junior

Instituição:UFMA

Primeiro examinador

Nome:prof. Me.Adilson Luís Pereira Silva

Instituição:UEMA

Segundo examinador

Nome:prof. Dr. Roberto Batista de Lima

Instituição:UFMA

São Luís – MA
2018



DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, fonte de sabedoria e fidelidade, pois sem ele todos os planos seriam apenas planos.

A minha querida, amada esposa Lígia Raquel, companheira de todo as horas que tem sido paciente e compreensiva comigo durante todos esses anos, pessoa que me acompanha e me ajuda em todos os meus projetos.

Aos meus filhos, Lucas Gabriel e Isabela Raquel que sempre me incetivaram em seus desenhos, brincadeiras e sorrisos. Obrigado por vocês existirem em minha vida.

Aos meus pais, Físico e Matemático Paulo Noletto e doutora em ciências do lar Maria do Carmo, seus incetivos sempre serão para mim combustíveis para novos desafios.

Aos meus irmãos, Naruna, Gabriele e João, vocês são para mim modelos de vida, mesmo sendo mais velho, aprendo muito com todos vocês.

Aos meus sogros, Maria dos Remédios e José Raimundo, pessoas que dedicam a vida para ajudar outras vidas.

Ao meu tio e amigo Mardônio Ramos, foste tu a fonte de interesse e escolha do tema dessa pesquisa.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA – CCET
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE QUÍMICA BACHARELADO

AGRADECIMENTO

Ao Laboratório de Química Quântica Computacional da Ufma, que forneceu apoio para o desenvolvimento do projeto.

Ao amigo, companheiro de profissão e professor Dr. Jaldyr de Jesus Gomes Varela Junior, quem me auxiliou durante todo o processo de escrita deste trabalho.



RESUMO

Nanotecnologia é o ramo da ciência que projeta e estuda o desenvolvimento de partículas nano. Os produtos desenvolvidos variam de alimentos a medicamentos. Vários produtos produzidos através da nanotecnologia química já estão circulando no mercado, protetores solares que possuem nanopartículas de óxido de zinco, dióxido de titânio e nitreto de boro que são utilizados para proteger a pele dos raios ultravioletas e infravermelhos, as embalagens com nanopartículas de prata para alimentos a vácuo também é outra tecnologia nano, pois protege os alimentos de bactérias. Carreadores de drogas produzidos a partir de compostos de Nitreto de Boro são apresentados como fonte de esperança para o melhoramento de entrega de fármacos para tratamentos de câncer e consequentemente redução de efeitos adversos. Sobre este último componente, o Nitreto de Boro, devido sua grande versatilidade, tem se despendido grandes esforços em estudá-lo melhor pois sua aplicação se torna cada vez mais ampla devido sua forma de estruturação no espaço. O nitreto de boro é um composto inorgânico, classificado como sal de Arrhenius, binário que apresenta fórmula molecular (BN), composto então somente de boro e nitrogênio. Semelhantemente como o carbono, possui quatro estruturas cristalinas diferentes: hexagonal (h-BN), romboédrico (r-BN), wurtzite (w-BN) e cúbico (c-BN). Cada uma dessas estruturas possui características e propriedades bastante diferentes possibilitando a produção de ferramentas de corte a medicamentos. O presente trabalho tem como objetivo revisar, analisar e discutir as possibilidades de aplicações desse composto, o Nitreto de Boro, como “Drug delivery” a fim de contribuir de alguma forma para a ciência e o desenvolvimento da sociedade, melhorando assim a vida dos seres humanos.

Palavras-chave: Nitreto de Boro; drug delivery; medicamento; indústria; nanociência, fármaco, neoplasia.



ABSTRACT

Nanotechnology is the branch of science that designs and studies the development of nano particles. The developed products range from food to medicines. Several products produced through chemical nanotechnology are already circulating in the market, sunscreens containing nanoparticles of zinc oxide, titanium dioxide and boron nitride that are used to protect the skin from ultraviolet and infrared rays, silver nanoparticle packaging for Vacuum food is also another nano technology because it protects food from bacteria. Drug carriers produced from compounds of Boron Nitride are presented as a source of hope for the improvement of delivery of drugs for cancer treatments and consequently reduction of adverse effects. On this latter component, Boron Nitride, due to its great versatility, great efforts have been made to study it better because its application becomes more and more ample due to its form of structuring in the space. Boron nitride is an inorganic compound, classified as Arrhenius salt, a binary that has a molecular formula (BN), composed only of boron and nitrogen. Similar to carbon, it has four different crystalline structures: hexagonal (h-BN), rhombohedral (r-BN), wurtzite (w-BN) and cubic (c-BN). Each of these structures has quite different characteristics and properties, making it possible to produce cutting tools for medicines. The present work aims to review, analyze and discuss the possibilities of applications of this compound, Boron Nitride, as "Drug delivery" in order to contribute in some way to the science and development of society, thus improving the life of beings humans.

Keywords: Boron nitride; drug delivery; medication; industry, nanoscience, drug, neoplasia.



LISTA DE IMAGENS

Figura 1-Tabela Periódica

Figura 2-Estrutura cristalina c-BN

Figura 3-Estrutura cristalina r-BN

Figura 4-Estrutura cristalina w-BN

Figura 5-Estrutura cristalina h-BN

Figura 6- Processo de obtenção do BN-rota 1

Figura 7- Processo de obtenção do BN-rota 2

Figura 8- Processo de obtenção do BN-rota 3

Figura 9-Diagrama de orbitais moleculares

Figura 10-Estrutura do DNA

Figura 11-Células normais neoplásicas

Figura 12-Molécula do DNA e Bases Nitrogenadas

Figura 13-Mecloretamida

Figura 14-Formação do íon-cátion Aziridínico

Figura 15-Mecanismo de formação de ligação cruzada

Figura 16-Representação interna do Dendrímero

Figura 17- Representação externa do Dendrímero

Figura 18- Representação de ação do Dendrímero

Figura 19-Dendrímero G1

Figura 20-Dendrímero G4 PAMAM

Figura 21-Interação BNNT e Fármaco

Figura 22-Espectro de FTIR

Figura 23-Interação BNNT e célula neoplásica



TABELAS

Tabela 1-Incidência de casos de câncer entre homens e mulheres

Tabela 2-Relação Fase e Fármaco

Tabela 3-Quimioterápico e neoplasia

Tabela 4-Droga conjugada a PAMAM



SIGLAS E ABREVIATURAS

UFMA- Universidade Federal do Maranhão

BNNT- Nanotubos de Nitreto de Boro

BN- Nitreto de Boro

c-BN-Nitreto de Boro cúbico

w-BN- Nitreto de Boro wurtzite

r-BN- Nitreto de Boro romboédrico

h-BN- Nitreto de Boro hexagonal

SBA-15- SBA-15- Santa Bárbara Amorphous

BNO – Precursor de Nitreto de Boro

IUPAC- International Union of Pure and Applied Chemistry

IV / IR – Infravermelha

UVA - Ultravioleta A

UVB – Ultravioleta B

UVC – Ultravioleta C

DNA- Ácido dexossiribonucleico

A- Adenina

T-Timina

C- Citosina

G- Guanina

GC –Glicol-quitosana

CH- Quitosana

PAMAM- Poliamidaamina

FTIR- Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier

NASA- National Aeronautics and Space Administration

Hela- Carcinoma epitelial humano



SUMÁRIO

Resumo	6
Abstract	7
Lista de imagens	8
Tabelas	9
Siglas e abreviaturas	10
Sumário	11
Introdução	12
Capítulo 1- Nitretos	15
1.0-Nitretos	15
1.1 Propriedades físicas e químicas	16
1.2 Tipos de Nitretos de Boro	17
1.3 Rotas de produção de BN	19
Capítulo 2- Utilização dos compostos de BN como fármacos	25
2.0- Filtros solares	25
2.1-h-BN e radiações solares	27
2.2- BN nanoestruturados	28
Capítulo 3-BN como carreador de fármaco antineoplásico	29
3.0 Definição de câncer e suas causas	29
3.1-Mecanismo de ação dos fármacos antineoplásicos	30
3.2- Ação farmacológica dos antineoplásicos	33
Capítulo 4- Nanocarreadores de fármacos	41
4.0- Drug deliverys	41
4.1- Estrutura dos Drug deliverys	42



4.2- Interação entre carreadores e drogas	45
4.3- Entrada dos carreadores nas células	45
Capítulo 5- Nanocarreadores de compostos de BN	47
5.0-BNNT's como carreadores	47
5.1-Funcionalização dos compostos BNNT's com GC	47
5.2- Funcionalização dos compostos BNNT's com CH	47
5.3- Caracterização das amostras	49
5.4-BNNT's aplicados na eletroporação irreversível	50
Conclusão	52
Referência	53
Anexo	56



INTRODUÇÃO

O nitreto de boro é um composto químico inorgânico, binário que apresenta fórmula molecular (BN), composto exclusivamente de boro e nitrogênio ligados por ligações covalentes. Assemelhando-se ao carbono, elemento que devido suas características particulares dá origem a um ramo grandioso na química, a química orgânica, o nitreto de boro possui quatro estruturas cristalinas diferentes,: hexagonal (h-BN), romboédrico (r-BN), wurtzite (w-BN) e cúbico (c-BN). Cada uma dessas estruturas possui características e propriedades bastante diferentes (HUANG, 2000),(LAU et.al , 2003).

O (h-BN) e o (r-BN) são fases compostas de ligação com hibridização (sp^2) e (w-BN) juntamente com o (c-BN), de ligação com hibridização (sp^3). Sua versatilidade conformacional é muito interessante e gera grande interesse em compreender cada fase cristalina separadamente.

O nitreto de boro cúbico (c-BN) tem síntese relatada desde 1957 e apresenta propriedades interessantes devido à sua dureza, inércia química e alto ponto de fusão.

Apesar de ser um material com dureza um pouco menor do que o diamante apresenta significativa importância para aplicações tecnológicas devido apresentar uma estabilidade muito maior (VEL, 1991). Em processos de usinagem de metais ferrosos de elevada dureza, é possível substituir o diamante pelo (c-BN) uma vez que este é mais resistente à oxidação provocada pelo ferro sob altas temperaturas em torno de 700°C (JÚNIOR et. al, 2006). É usado também para preparação de roupas protetoras para instrumentos ópticos (RIVIERE, 1993). Geralmente, c-BN pode ser obtido convertendo h-BN em altas temperaturas e altas pressões (1200 °C-2000° C, 2,5- 7,5 Gpa), na presença de catalisadores (RAO, 1994).

O nitreto de boro romboédrico (r-BN) apresenta-se como a variedade mais interessante do nitreto de boro. Isso se dá devido ao fato de que dependendo de condições de temperatura e pressão o (r-BN) pode se convertido nas outras três fases. A sua estrutura é semelhante ao (h-BN) e consiste em camadas de hexagonos sp^2 . O que difere uma fase da outra é sua disposição em planos. O nitreto de boro romboédrico é o polimorfo menos estudado dos quatro (LEGODEC, 2000).

Para obtermos o nitreto de boro wurtzite (w-BN) é necessária condições especiais como baixas temperaturas e pressões acima de 12 Gpa. Considerada uma cerâmica dura com



propriedades semelhantes ao cBN e também com aplicações em ferramentas cortantes (WILLS, 1985). A característica principal dos seus cristais é a regularidade de forma que cada tipo apresenta. Para cada tipo de cristal, ou seja, para cada cristalização formada ocorre então uma estruturação diversa.

O nitreto de boro hexagonal (h-BN) é um material que se apresenta como um pó fino, branco e macio disposto em camadas altamente deslizante, parecido com a grafite.

O (h-BN) apresenta uma estrutura hexagonal e é tida como única em propriedades físicas e químicas, como, por exemplo, baixa densidade, alto ponto de fusão, alta condutividade térmica, e resistência à oxidação (GAO et.al, 2003).

Um atrativo nas pesquisas dos h-BN para a indústria farmacêutica são as propriedades que ele apresenta como inércia química, atoxicidade e capacidade de encapsular substâncias. Seu uso está relacionado com sua estrutura cristalina porque as suas moléculas se dispõem em camadas, que deslizam umas sobre as outras, assim como a grafite conferindo lubrificidade. Atualmente, existem diversas empresas que fabricam esse material como, por exemplo, a General Eletric GE. O pó de h-BN é usado comercialmente na área de farmacêutica medicamentosa e em um ramo em plena expansão, o ramo dos cosméticos, neste o (h-BN) é utilizado para fabricação de batons, pós-faciais, olhos e sombras, tudo isso devido ao poder de manipulação de tamanhos de partículas, características de superfície e forma é um material muito estudado e compatível em diversas formulações empregadas em cosmetologia.

Atualmente, o nitreto de boro é objeto de pesquisas que buscam utilizá-lo como um “drug delivery”. Podemos definir o termo “drug delivery” como um novo procedimento que consiste em facilitar o caminho para que determinadas substâncias, medicamentos ou produtos de beleza consigam penetrar no organismo de forma direcionada e eficaz

Quimicamente um “drug delivery” age no organismo associando-se ao composto principal e agindo na quebra de barreiras energéticas ou mesmo forças intermoleculares e de ligações para deste modo facilitar a “entrega do fármaco de forma mais rápida e eficaz, diminuindo assim até seus efeitos colaterais que podem vir a serem causados.

Esta pesquisa tem como objetivo uma revisão bibliográfica de estudo químico dos compostos de nitreto de boro, em especial o h-BN, como foco de utilização na industria farmacêutica na forma de “drug delivery”.



A química em tudo que se vê e até em muitas coisas que não dá para ser vistas, ou seja, a Química está não só em nosso planeta, mas sim em todo o universo. A importância da Química é cada vez mais crescente para o meio ambiente e bem-estar humano.

Observando que nossas atividades diárias também dependem da química, como por exemplo ao escovarmos os dentes, nos alimentos, quando utilizamos um meio de transporte e até quando necessitamos de algum medicamento

Os medicamentos são substâncias ou preparações que se utilizam como remédio, elaborados em farmácias ou indústrias farmacêuticas e atendendo especificações técnicas legais. Remédio é, na verdade, um termo amplo, aplicado a todos os recursos terapêuticos para combater doenças ou sintomas: repouso, psicoterapia, fisioterapia, acupuntura, cirurgia, etc. Deste modo, na medida em que as pesquisas acerca dos “drug delivery’s” avançam, avançam assim o bem estar humano e a química, como ciência, conjunto organizado de conhecimento cumpre seu papel acima de tudo social.



CAPÍTULO 1

1.0 NITRETOS

Nitretos são compostos químicos que possuem nitrogênio na sua composição, sendo o Nitrogênio um dos elementos mais abundantes no Universo. Na Terra está em sua maior parte, em estado gasoso, chegando a preencher 78% do volume do ar atmosférico. Pertencente ao Grupo 15 (Família 5A) da Tabela Periódica, simbolizado pela letra N, possui número atômico 7 e é classificado como não-metal. Naturalmente, é encontrado como gás (N_2) na atmosfera terrestre. Ademais, é incolor, inodoro e insípido. Condensa a 77 K (-196 °C) e solidifica-se a 63 K (-210 °C).

Está presente nos meteoritos, gases de vulcões, minas, no Sol e demais estrelas. Na Terra, pode ser encontrado na atmosfera, na chuva, no solo, no guano e nas proteínas, que constituem os organismos vivos.

O nitrogênio líquido é produzido a partir da destilação do ar, ou pelo enriquecimento de filtros moleculares e se condensa à 196 °C.

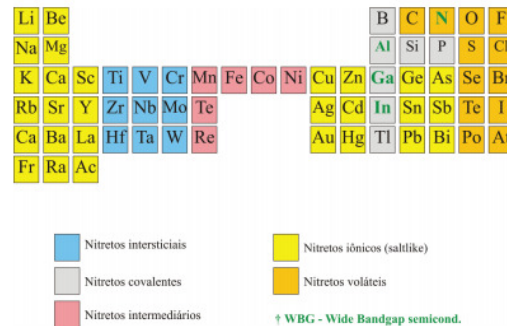
Quando combinado com outros elementos têm uma vasta gama de propriedades e aplicações. Entre estas podemos citar:

- refratários,
- lubrificantes - BN,
- ferramentas de corte – Si_3N_4
- isolantes - BN, Si_3N_4 .
- semicondutores - GaN, AlN
- tratamento de metais(metal coatings) - TiN, Fe_2N
- células de combustíveis, Li_3N .

O grupo dos Nitretos possuem o nitrogênio efetuando ligações com elementos que possuem eletronegatividade menor ou igual. Dependendo do elemento ligante os nitretos formados podem ser classificados em 05 categorias que dependendo da sua estrutura eletrônica e do tipo de ligação podem ser em:

- Intersticiais, • Covalentes, • Intermediários, • Iônicos (saltlike) • Voláteis.

Figura (1) Classificação periódica dos elementos e a formação de nitretos



Adaptade de WBG.(Adaptado de Handbook of refractory carbide and nitrides)

1.1- PROPRIEDADES FÍSICAS E QUÍMICAS DOS NITRETOS

As propriedades físicas e químicas dos nitretos estão diretamente relacionadas com:

- i - diferença de eletronegatividade entre os elementos formadores;
- ii - diferença de raio atômico;
- iii - natureza da ligação química.

Os nitretos formados a partir dos metais alcalinos têm características puramente iônicas.

O nitrogênio quando combinado com metais, de tal forma que a diferença de eletronegatividade e raio atômico sejam suficientemente grandes, tende a acomodar-se nos interstícios da rede metálica.

Os metais de transição, Grupo VIIB e VIIIB, formam os nitretos intermediários que se decompõem rapidamente e são quimicamente instáveis (Co, Mn, Fe e Ni).

Quando a diferença entre a eletronegatividade e o raio ligante é pequena em relação ao nitrogênio, o nitreto formado é essencialmente covalente, nesta incluem-se os do Grupo IIIA (B, Al, Ga, In e Tl), e os não metálicos.

Os nitretos covalentes grupo III-A, (BN, AlN, GaN, InN) e suas ligas ternárias e quaternárias se enquadram nos chamados semicondutores de gap largo (wide bandgap semiconductor - WBG) e como o nome sugere, o alto gap de energia implica em comprimentos de onda de emissão/absorção que são compatíveis com dispositivos ópticos. Semicondutores típicos desta

classe, emitem/absorvem comprimentos de onda na faixa do visível, verde/azul e comprimentos ainda mais curtos como na faixa do violeta ao infravermelho

De particular interesse devido às suas implicações tecnológicas, o nitreto de boro de fórmula molecular (**BN**) pode ser obtido por várias rotas e possui inúmeras aplicações devido sua grande versatilidade ainda pouco estudada.

Assim como o carbono, o (BN) possui quatro estruturas cristalinas diferentes: hexagonal (h-BN), romboédrico (r-BN), wurtzite (w-BN) e cúbico (c-BN). Cada uma dessas estruturas possui características e propriedades bastante diferentes (HUANG, 2000),(LAU et.al , 2003). As primeiras duas fases são compostas da ligação sp^2 e as outras, de ligação sp^3 . Sua versatilidade nos inspira e analisarmos cada fase do modo individual e despertando cada vez mais para suas possíveis aplicações.

1.2-TIPOS DE BN

O NITRETO DE BORO CÚBICO (c-BN) tem sua síntese relatada desde 1957 e conseqüentemente uma série de rotas já foram propostas.

A fase cúbica apresenta propriedades bastantes interessantes devido à sua dureza, inércia química e alto ponto de fusão. É também um material duro e parecido com o diamante e a fase cúbica apresenta significativa importância para aplicações tecnológicas, porque esse material possui uma dureza inferior ao diamante, mas uma estabilidade muito maior (VEL, 1991). Substitui o diamante em processos de usinagem de metais ferrosos de elevada dureza. Sendo mais resistente à oxidação provocada pelo ferro sob altas temperaturas em torno de 700°C (JÚNIOR et. al, 2006). É usado também para preparação de roupas protetoras para instrumentos ópticos (RIVIERE, 1993). Geralmente, c-BN pode ser obtido convertendo h-BN em altas temperaturas e altas pressões (1200 °C-2000° C, 2,5- 7,5 Gpa), na presença de catalisadores (RAO, 1994).

Figura(2) estrutura cristalina de CBN

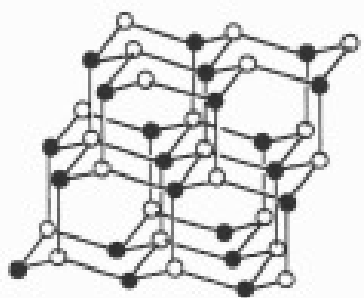


Figura adaptada de Ishigami et.al , 2004.

O NITRETO DE BORO ROMBOÉDRICO (r-BN) –Variedade mais interessante do BN pois, dependendo de condições de temperatura e pressão pode ser convertido nas outras três fases. Sua estrutura é semelhante ao h-BN e consiste em camadas de hexagonos com hibridização sp^2 . O que difere uma fase da outra é sua disposição em planos. O nitreto de boro romboédrico é o polimorfo menos estudado dos quatro (LEGODEC, 2000).

Figura(3) estrutura cristalina de rBN

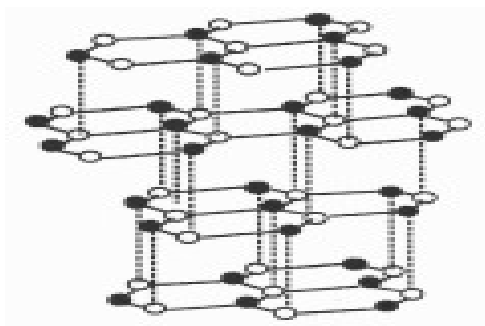


Figura adaptada de Ishigami et.al , 2004.

O NITRETO DE BORO WURTZITE (w-BN) é formado em baixas temperaturas e acima de 12 Gpa de pressão. Apresenta-se como uma cerâmica dura com propriedades semelhantes ao c-BN e também com aplicações em ferramentas cortantes (WILLS, 1985). A característica principal dos seus cristais é a regularidade de forma que cada tipo apresenta. Para cada tipo de cristal, ou seja, para cada cristalização formada ocorre então uma estruturação diversa.

Figura(4) estrutura cristalina de w-BN

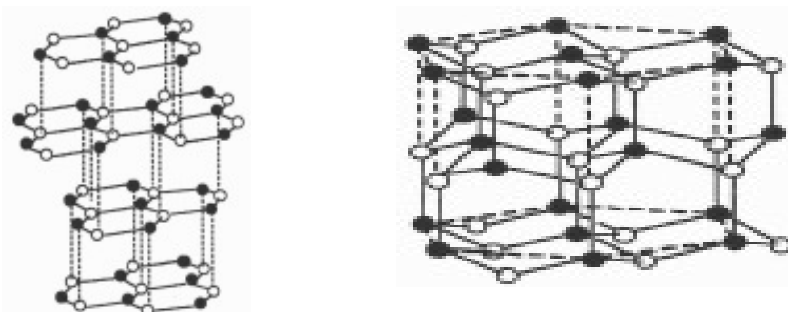


Figura adaptada de Ishigami et.al , 2004.

O NITRETO DE BORO HEXAGONAL (h-BN) é um pó fino, macio e branco disposto em camadas altamente deslizante, parecido com a grafite. A estrutura hexagonal é tida como única em propriedades físicas e químicas, como, por exemplo, baixa densidade, alto ponto de fusão, alta condutividade térmica, e resistência à oxidação (GAO et.al, 2003).

Para a aplicação como fármaco possui propriedades importantes como inércia química, atoxicidade e capacidade de encapsular substâncias. O uso do (h-BN) está relacionado com sua estrutura cristalina pois as suas moléculas se dispõem em camadas, que deslizam umas sobre as outras, assemelhando-se a grafite conferindo lubrificidade. Melhora o sensorial, a aparência e o processo de mistura das formulações promovendo uma sensação de maciez e sedosidade.

Atualmente diversas empresas fabricam esse material como, por exemplo, a General Eletric GE. Esses pós são usados comercialmente na área de cosméticos, tais com em batons, pós-faciais, olhos e sombras. Devido ao poder de manipulação de tamanhos de partículas, características de superfície e forma é um material muito estudado e compatível em diversas formulações empregadas em farmacologia.

Figura(5) estrutura cristalina de h-BN

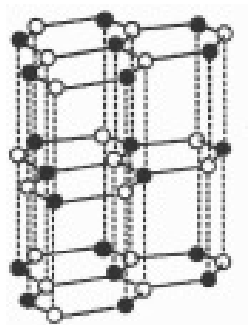


Figura adaptada de Ishigami et.al , 2004.

1.3-ROTAS DE PRODUÇÃO DE NITRETOS DE BORO

Materiais nano estruturados apresentam dimensões na ordem de poucos nanômetro, sendo caracterizado estruturalmente por uma grande fração volumétrica de contornos de grãos ou interfaces, as quais podem alterar significativamente uma variedades de propriedades físicas e químicas. estes materiais apresentam-se como inovadores quando comparado com os convencionais e isso faz com que tenham novas aplicações em diversas áreas da ciência



como aerospacial [SMITH, 2009], na física dos semicondutores [GOLBERG, 2007], e na área médica [CIOFANI, 2009].

Sua obtenção pode ser feita por muitos caminhos como o “top down” e “bottom up” [DREXER, 1989].no modelo “topdown” a idéia é partir de escalas maiores e reduzir o material até escala nano fazendo isso com ferramentas de controle.O processo descrito esbarra em limitações físicas e acaba por dificultar a obtenção perfeita dos objetivos.

O método bottom up vale-se do principio da auto-organização, modo operante mais próximo a idéia de nanotecnologia, pois neste caso os átomos, moléculas, ligações e interações químicas sofrem rearranjo dando forma a estrutura desejada. O processo bottom up se mostra mais eficiente e mais barato em relação ao anterior já citado.

Com advento da produção de nanotubos de carbono e descoberta de suas propriedades físicas e químicas a comunidade científica despertou grande interesse na síntese e produção de nanotubos de outros materiais como como titânio [MACAK, 2005], alumina [DINIZ, 2006], sílica [CHEN, 2005].

Com o intuito de ampliar as propriedades do h-BN através da formação de nanoestruturas inorgânicas unidimensionais, foram realizadas muitas pesquisas até que os primeiros nanotubos de nitreto de boro foram sintetizados [CHOPRA, 1995] a partir de uma técnica aparentemente similar à utilizada para a produção de fulerenos.

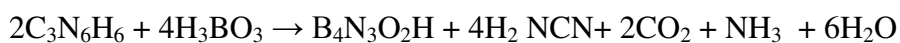
Nas décadas seguintes vários foram os métodos de sínteses propostos com o objetivo de aperfeiçoar a técnica inicial [LOISEAU, 1996], [TERRONES, 1996]. Devido ao fato de que a geometria e o formato das estruturas de BN obtidas em um processo de síntese estão diretamente ligados aos materiais de partida, aos métodos utilizados e às condições de preparação, diversos tipos de nanoestruturas de BN foram descobertos, entre eles: cones, fios (*wires*), varas (*rods*), fibras, esferas e tubos. As nanoestruturas de BN possuem propriedades similares; entretanto, os nanotubos se sobressaem em relação a algumas propriedades específicas e ao maior potencial de aplicação

MÉTODOS DE OBTENÇÃO DE BN

ROTA 1-MELANINA E ÁCIDO BÓRICO

A primeira rota de obtenção do nitreto de boro nanoestruturado segue a síntese proposta por Sato (SATO et al. 2001), com algumas modificações. A síntese inicia com a formação de um precursor denominado BNO ($B_4N_3O_2H$) preparado a partir do ácido

bórico e melanina, conforme reação 1 abaixo:



Síntese do precursor BNO

Inicialmente, 12,36g de ácido bórico (H_3BO_3 , Merck) serão dissolvidos em 400 mL de água destilada a uma temperatura de 100°C . Após a dissolução, 12,60g de melanina ($\text{C}_3\text{N}_6\text{H}_6$, Merck) deverá ser adicionados vagarosamente ao meio sob agitação.

Observa-se a formação de um precipitado, logo no início da reação, e a quantidade de precipitado aumentará à medida que a reação ocorra.

O precipitado deverá ser deixado então em repouso por 48 horas em temperatura ambiente. Após esse tempo, o produto será filtrado

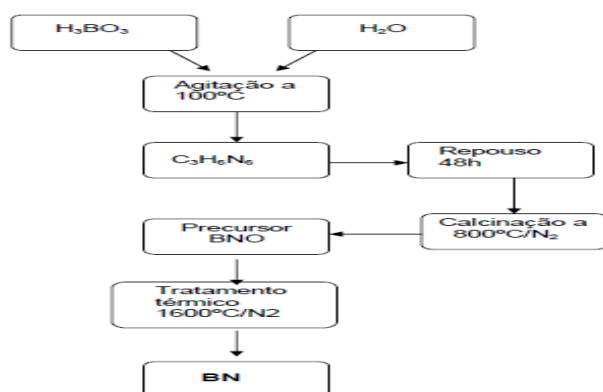
e o pó branco seco em uma estufa a uma temperatura de 37°C . Após secagem, o material deverá ser aquecido ao ar durante 3 horas a 500°C , seguido de N_2 , por 1 hora a 800°C ($5^\circ\text{C}/\text{min}$). O produto obtido, $\text{B}_4\text{N}_3\text{O}_2\text{H}$, será o precursor para obtenção do BN, e será chamado a partir de então de BNO.

SÍNTESE DO NITRETO DE BORO - BN

O precursor BNO será colocado em um cadinho de alumina e tratado termicamente em diferentes temperaturas (1200°C a 1600°C). O melhor tratamento foi observado após a calcinação do precursor a 1600°C a uma taxa de aquecimento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$. Para essa síntese deverá ser feita uma purga na amostra inicialmente por 2 horas com N_2 , para minimização da formação do óxido de boro, devido à presença de oxigênio na amostra.

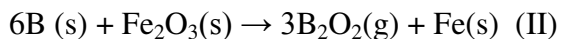
O Fluxograma 1 ilustra o processo de preparação do BN pela rota 1.

Figura (6) Processo de obtenção do BN – rota 1



ROTA 2- BORO E ÓXIDO DE FERRO III

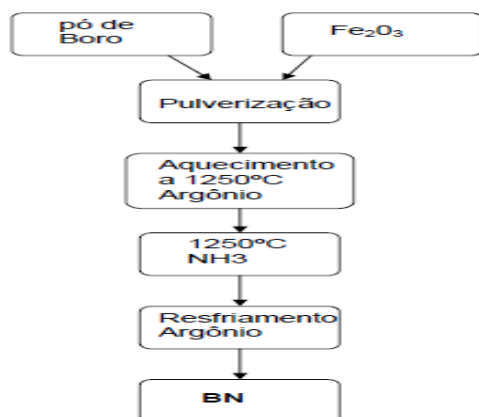
A formação do nitreto de boro nesta síntese é descrita por meio das reações (II) e (III), onde o óxido de ferro foi utilizado como catalisador:



A descrição do mecanismo de síntese do Nitreto de boro (BN) segue um roteiro muito bem descrito.

Homogeneizar em um grau de ágata, 2,0 g de pó de Boro (Merk) e 133 mg de óxido de ferro ($Fe_2O_3(s)$). O material deverá ser levado ao forno tubular e colocado na zona central dentro de um tubo de alumina. Durante o processo será usado o gás argônio para gerar uma atmosfera inerte. Feito um aquecimento à $1250^\circ C$, sendo que nessa temperatura será introduzido o gás amônia ($NH_3(g)$), doador de nitrogênio na síntese, que circulará por 1 hora. Finalmente será introduzido novamente o gás argônio, para manter a amostra sobre atmosfera inerte até o esfriamento completo da amostra. A taxa de aquecimento utilizada foi de $10^\circ C/min$. O Fluxograma 2 ilustra o processo de preparação do BN pela rota 2.

Figura (7)– Processo de obtenção do BN – rota 2.



ROTA 3 - SÍLICA SBA-15 E PRECURSOR BNO

Síntese SBA-15

A sílica mesoporosa SBA-15 será sintetizada de acordo com Zhao (ZHAO et al., 1998). Para a formação da estrutura ordenada, 4 g de um copolímero tribloco, o Pluronic P123 [poli(etileno glicol)-bloco-poli(propileno glicol)-bloco-poli(etileno glicol) $M_{av}=5800$, Sigma-Aldrich], responsável pela formação ordenada do material, deverá ser solubilizados em água



deionizada e em meio fortemente ácido (solução de HCl a 37%) a uma temperatura mantida constante de 37°C. Depois de completa solubilização, serão adicionados 8,2 g do precursor da sílica, tetraetilortosilicato (TEOS, Sigma-Aldrich), sob agitação. Essa solução deverá ser mantida sob agitação em temperatura controlada de 37°C em banho-maria de vaselina líquida por 24 horas em um recipiente de Teflon® hermeticamente fechado. Após esse tempo, o material será envelhecido a 100 °C por 24 horas em uma estufa (FANEM, controlador modelo A-HI), e depois filtrada e seca a 40°C. A extração do surfactante será feita por um processo de calcinação a 550° C, sob fluxo de nitrogênio por 2h em um forno tubular (Lindberg).

Compósito SBA-15- BN

O nitreto de boro será obtido a partir do precursor BNO formado na rota de síntese 1 dentro dos canais da sílica com estrutura hexagonal ordenada, conforme ilustrado no Fluxograma 2. Para a produção do BN final, 1,00 g de BNO será impregnado com 2,00g de sílica SBA-15 e colocando em um agitador por 15 minutos, juntamente com 20mL

de tolueno (Synth). Posteriormente será realizada a filtração. Em seguida será adicionado ao filtrado mais 1,00 g de BNO e colocado sob agitação novamente por mais 15 minutos com mais 20 mL de tolueno. Depois de filtrar esta segunda etapa do processo, o filtrado será novamente impregnado, totalizando, portanto três impregnações do precursor BNO na sílica SBA-15. Filtrarse-a amostra e o material foi seco em uma estufa a 37°C.

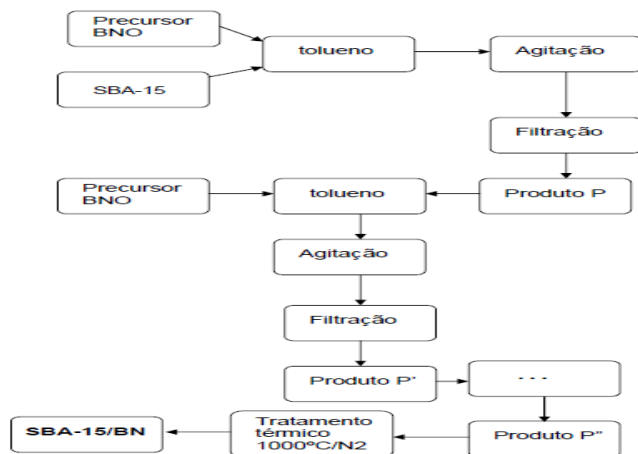
Posteriormente será feito o tratamento térmico à 1000°C, a uma taxa de 100°C/minuto.

Durante todo o processo será utilizado uma atmosfera de nitrogênio, sendo feito um patamar de 1000°C de 2 horas.

Extração da Sílica SBA-15 e do Sódio

A extração da sílica será realizada por meio da uma solução contendo NaOH 1M(Quimex) em uma mistura de álcool etílico (50 %) (F. Maia) e água destilada (50%vol) a 100 °C. (JUN, et. al, 2000). Quando a solução atingir essa temperatura serão feitas duas lavagens sucessivas no material por 15 minutos. Depois o material será filtrado e submetido à caracterização.

Figura (8) – Processo de obtenção do BN – rota 3.





CAPÍTULO 2

UTILIZAÇÃO DOS COMPOSTOS DE NITRETO DE BORO COMO FARMACOS.

2.0- FILTROS SOLARES

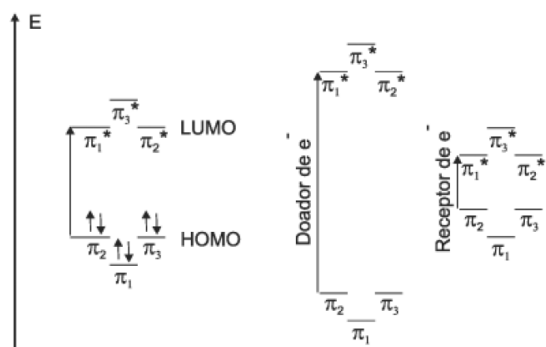
Em 1928, nos EUA, foi feito o primeiro relato de utilização de um filtro solar no mundo, Nas últimas décadas, a fabricação e a utilização de filtros solares se intensificaram seja pela consciência da população frente aos danos relacionados, seja porque os filtros passaram a ser classificados como droga pelo FDA (Food and Drug Administration).(SASSON, 2006). Sendo definidos como drogas que causam alterações desejáveis na resposta fisiológica normal à radiação solar por proteção, reflexão ou seleção dos raios solares nocivos.

Estima-se que em 1992 o mercado nacional de filtros solares tenha comercializado 650 t de produtos. Dez anos mais tarde, em 2002, este mesmo mercado atingiu a produção de aproximadamente 4.200 t de cosméticos e Perfumes.

Podemos dividir os compostos ativos dos cosméticos em orgânicos e inorgânicos. Algumas vezes é encontrada classificada como filtros químicos e físicos respectivamente, mas essa é usada mais comercialmente.

A descrição dos mecanismos de ação dos filtros orgânicos baseiam-se essencialmente em moléculas formadas com grupos aromáticos com grupos carboxílicos capazes de entrar em ressonância que de forma geral apresentam um grupo doador de elétrons, como uma amina ou um grupo metoxila, na posição orto ou para do anel aromático. Ao absorver a radiação UV, os elétrons situados no orbital p HOMO (orbital molecular preenchido de mais alta energia) são excitados para orbital p* LUMO (orbital molecular vazio de mais baixa energia) e, ao retornarem para o estado inicial, o excesso de energia é liberado em forma de calor. As transições eletrônicas que estão envolvidas durante a absorção da luz UV ocorrem entre a diferença de energia HOMO – LUMO como ilustrado na FIG.(9) (FLOR et al., 2007).

Figura (9): Diagramas de orbitais moleculares (a) benzeno simplificado, (b) e (c) o mesmo com alterações pela adição de grupos doadores ou receptores de elétrons, respectivamente. Figura adaptada de FLOR et.al, 2007.



Fonte adaptada de Química Nova, v.. 30 n. 3 p. 611-615, 2007.

Atualmente, os filtros solares orgânicos disponibilizam ao consumidor proteção UVA e UVB conjunta.

Relativo aos solares, os raios UVA são mais incidentes, mas a qual inicialmente não existiam proteções adequadas disponíveis no mercado.

Nos filtros inorgânicos os processos de proteção envolvidos são diferentes daqueles das moléculas orgânicas. Os filtros inorgânicos são constituídos de partículas, de preferência com tamanhos da ordem da radiação que se quer espalhar. Por tratar-se de partículas, os filtros inorgânicos com tamanhos adequados de partículas além de absorção, apresentam espalhamento da luz UV.

Citamos como exemplos clássicos de ativos inorgânicos o óxido de zinco (ZnO), óxido anfótero e dióxido de titânio (TiO₂). São materiais são semicondutores. Seus mecanismos estão relacionados com mecanismos de absorção e de desativação que envolve transições entre bandas de valência e de condução do sólido.

Compostos na forma de óxidos usados como filtros solares, quando incorporados às formulações, ficam suspensos, por isso a baixa solubilidade em água e o tamanho das partículas do óxido são muito importantes não apenas na eficácia do protetor solar como também na aparência cosmética do produto.



Um dos maiores inconvenientes desses protetores é que pigmentos convencionais desses óxidos metálicos, quando aplicados na pele causam embranquecimento o que é especialmente ruim no caso de pessoas com tons de pele mais escuros (AIKENS, 2006).

A inovação mais recente na tecnologia de filtros inorgânicos criou versões microparticuladas destes óxidos. As partículas são reduzidas, durante o processo de obtenção, a dimensões tais que não absorvam nem espalhem radiação visível, mas absorvam e espalhem a radiação UV. Para uso em protetores solares, o diâmetro da partícula é bastante reduzido e então são chamados de nanopartículas. Esta diminuição representa um avanço, pois leva à formação de um filme transparente sobre a pele esteticamente aceitável, no lugar do efeito branco e, às vezes, azulado. Atualmente, estas versões apresentam o tamanho de partículas na faixa de 70 a 200 nm. Recentemente já há um maior consenso em que filtros solares contendo partículas nanométricas não apresentam permeação cutânea significativa e esses materiais deixam de ser seu foco em 13 problemas regulatórios ou restritivos ao seu uso.

Atualmente a fabricação de filtros solares e materiais utilizados para cosméticos estão à busca de inovações e a nanociência apresenta-se como uma grande expectativa a essa procura. O nitreto de Boro hexagonal surge então como possibilidade real de melhoramento de protetores solares.

2.1-NITRETO DE BORO HEXAGONAL E AS RADIAÇÕES SOLARES

O nitreto de boro hexagonal é relatado como um material que não apresenta propriedades significativas frente à radiação visível (Vis) e ultravioleta (UV), uma vez que ele é transparente as mesmas. Porém, sua propriedade de absorção na faixa da radiação infravermelha converte-o num importante material para as formulações de filtros solares, uma vez que, como relatado anteriormente, há um caráter interativo das radiações UV e IV, e, portanto um aumento das manifestações lesivas à pele. Assim sendo, o nitreto de boro hexagonal é destacado como sugestão para uma proteção mais abrangente, também contra os raios infravermelhos, que em combinação com o dióxido de titânio, pode compor um efeito complementar, abrangendo tanto UV quanto IV, promovendo, assim, uma proteção mais completa.



2.2-NITRETO DE BORO NANOESTRUTURADO

O nitreto de boro pode apresentar diversas estruturas como material nanoestruturado, por exemplo, nanocones, nanorods, nanoesferas e nanotubos. Com descoberta dos nanotubos de carbono em 1991 foi gerado um grande interesse nesse tipo de estrutura. E recentemente tem-se focado com bastante atenção também a formação dos nanotubos de nitreto de boro (BNNTs) e o nitreto de boro mesoporoso. Os primeiros nanotubos de nitreto de boro foram preparados por Chopra et al (1995), com uma técnica aparentemente similar ao usado para a produção de fulerenos. Depois foram feitas inúmeras outras sínteses usando muitas outras técnicas como, abrasão a laser, deposição química de vapor, moinho de bolas, redução carbotermal, crescimento hidrotermal entre outras (GAN et al., 2005). A geometria e o formato dos tubos estão ligados diretamente ao material de partida e métodos usados para a síntese. As propriedades dos nanotubos de nitreto de boro são similares à do nitreto de boro hexagonal, uma vez que este é o resultado do dobramento do nitreto de boro hexagonal em uma folha. Enfoca-se aqui que a inércia química e a estabilidade estrutural são mantidas. Uma característica bastante interessante e particular dessa formação são suas propriedades eletrônicas diferenciadas. Sob o ponto de vista da cosmetologia as vantagens do nitreto de boro nanoestruturado são a possibilidade de diâmetros menores e a obtenção de uma área superficial maior controle da penetração de ativos na pele, incorporação de fármacos e finalmente a redução do volume dos ativos utilizados nas fórmulas e com isso economia de matérias-primas.



CAPÍTULO 3

NITRETO DE BORO COMO CARREADOR DE FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICO

3.0- DEFINIÇÃO DE CÂNCER E SUAS CAUSAS

Atualmente, milhares de pessoas sofrem com doenças chamadas de câncer, segundo o INCA (Instituto Nacional de Câncer), Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas) ou neoplasias malignas. Por outro lado, um tumor enigno significa simplesmente uma massa localizada de células que se multiplicam vagarosamente e se assemelham ao seu tecido original, raramente constituindo um risco de vida.

Os diferentes tipos de câncer correspondem aos vários tipos de células do corpo. Por exemplo, existem diversos tipos de câncer de pele porque a pele é formada de mais de um tipo de célula. Se o câncer tem início em tecidos epiteliais como pele ou mucosas ele é denominado carcinoma.

Outras características que diferenciam os diversos tipos de câncer entre si são a velocidade de multiplicação das células e a capacidade de invadir tecidos e órgãos vizinhos ou distantes (metástases).

De acordo com o INCA, os casos de câncer têm sido cada vez mais frequentes no Brasil, a estimativa para o biênio 2016–2017 são cerca de 600 mil novos casos. De acordo com o Dr. Augusto Takao Pereira, oncologista da Rede de Hospitais São Camilo de São Paulo, os tipos de câncer mais comuns nos homens brasileiros serão os de próstata (28,6%), pulmão (8,1%), intestino (7,8%), estômago (6,0%) e cavidade oral (5,2%). Já nas mulheres os principais serão os cânceres de mama (28,1%), intestino (8,6%), colo do útero (7,9%), pulmão (5,3%) e estômago (3,7%).

Tabela (1) quadro comparativo de casos entre homem e mulheres.



Incidência em Homens	Incidência em mulheres
1-Pele	1-Pele
2- Mama	2- Próstata
3-Colo do útero	3-Pulmão
4-Cólon e reto	4-Estômago
5-Estômago	5- Cólon e reto

Fonte :INCA 2017

CAUSAS DE CÂNCER

As causas de câncer são variadas, podendo ser externas ou internas ao organismo, estando ambas inter-relacionadas. As causas externas relacionam-se ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios de um ambiente social e cultural. As causas internas são, na maioria das vezes, geneticamente pré-determinadas, estão ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas. Esses fatores causais podem interagir de várias formas, aumentando a probabilidade de transformações malignas nas células normais.

De todos os casos, 80% a 90% dos cânceres estão associados a fatores ambientais. Alguns deles são bem conhecidos: o cigarro pode causar câncer de pulmão, a exposição excessiva ao sol pode causar câncer de pele, e alguns vírus podem causar leucemia. Outros estão em estudo, como alguns componentes dos alimentos que ingerimos, e muitos são ainda completamente desconhecidos.

O envelhecimento traz mudanças nas células que aumentam a sua suscetibilidade à transformação maligna. Isso, somado ao fato de as células das pessoas idosas terem sido expostas por mais tempo aos diferentes fatores de risco para câncer, explica em parte o porquê de o câncer ser mais freqüente nesses indivíduos. Os fatores de risco ambientais de câncer são denominados cancerígenos ou carcinógenos. Esses fatores atuam alterando a estrutura genética (DNA) das células. O surgimento do câncer depende da intensidade e duração da exposição das células aos agentes causadores de câncer. Por exemplo, o risco de uma pessoa desenvolver câncer de pulmão é diretamente proporcional ao número de cigarros fumados por dia e ao número de anos que ela vem fumando.

Fatores de risco de natureza ambiental



Os fatores de risco de câncer podem ser encontrados no meio ambiente ou podem ser herdados. A maioria dos casos de câncer (80%) está relacionada ao meio ambiente, no qual encontramos um grande número de fatores de risco. Entende-se por ambiente o meio em geral (água, terra e ar), o ambiente ocupacional (indústrias químicas e afins) o ambiente de consumo (alimentos, medicamentos) o ambiente social e cultural (estilo e hábitos de vida).

As mudanças provocadas no meio ambiente pelo próprio homem, os 'hábitos' e o 'estilo de vida' adotados pelas pessoas, podem determinar diferentes tipos de câncer.

- Tabagismo
- Hábitos Alimentares
- Alcoolismo
- Hábitos Sexuais
- Medicamentos
- Fatores Ocupacionais
- Radiação solar

Hereditariedade

São raros os casos de cânceres que se devem exclusivamente a fatores hereditários, familiares e étnicos, apesar de o fator genético exercer um importante papel na oncogênese. Um exemplo são os indivíduos portadores de retinoblastoma que, em 10% dos casos, apresentam história familiar deste tumor.

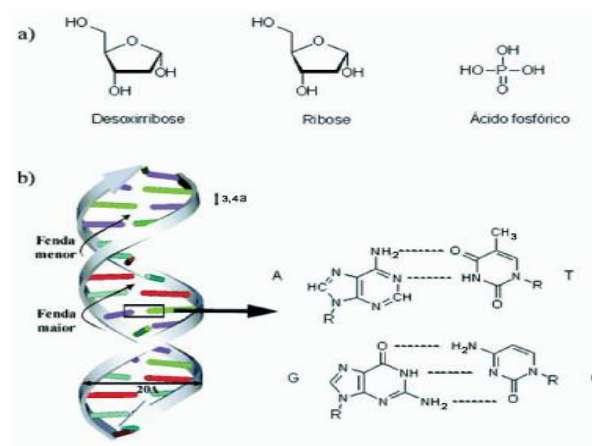
Alguns tipos de câncer de mama, estômago e intestino parecem ter um forte componente familiar, embora não se possa afastar a hipótese de exposição dos membros da família a uma causa comum. Determinados grupos étnicos parecem estar protegidos de certos tipos de câncer: a leucemia linfocítica é rara em orientais, e o sarcoma de Ewing é muito raro em negros.

COMO SURGE O CÂNCER

As células que constituem os animais são formadas por três partes: a membrana celular, que é a parte mais externa; o citoplasma (o corpo da célula); e o núcleo, que contém os cromossomos, que, por sua vez, são compostos de genes. Os genes são arquivos que guardam e fornecem instruções para a organização das estruturas, formas e atividades das células no organismo. Toda a informação genética encontra-se inscrita nos genes, numa "memória

química" - o ácido desoxirribonucleico (DNA). É através do DNA que os cromossomas passam as informações para o funcionamento da célula.

Fig (10) estrutura do DNA, (a) açucares que compoem o DNA,(b) fita do DNA e ligações de hidrogênio

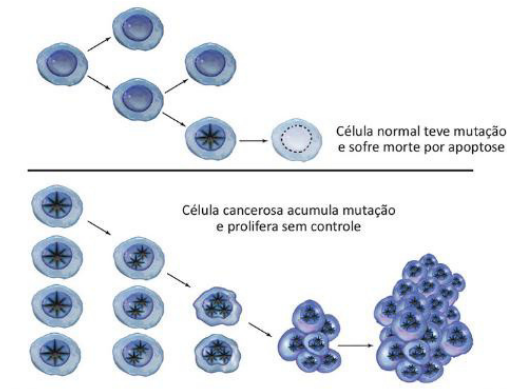


Fonte: adaptada de Ciofani 2008

Uma célula normal pode sofrer alterações no DNA dos genes. É o que chamamos mutação genética. As células cujo material genético foi alterado passam a receber instruções erradas para as suas atividades. As alterações podem ocorrer em genes especiais, denominados protooncogenes, que a princípio são inativos em células normais. Quando ativados, os protooncogenes transformam-se em oncogenes, responsáveis pela malignização (cancerização) das células normais. Essas células diferentes são denominadas cancerosas ou neoplásicas.

Uma célula neoplásica apresenta grades disparidades quando comparada com uma célula normal. A célula neoplásica apresenta como características:

- A perda da inibição de contato,
- o aumento do fator de secreção,
- aumento a expressão oncogene,
- diminuição do gene supressor de tumor.
- Figura(11) *células normais em comparação com as células cancerosas que acumulam mutações e proliferam sem controle. Fonte: Instituto Vencer o Câncer.*



Fonte: adaptada de Ciofani 2008

O mecanismo de “produção “ de uma célula neoplásica se dá inicialmente pela presença de um carcinógeno, (substância química, radiação, microorganismos) que gera alterações na relação proto-oncogene e genesupressor. Essa alteração dá origem a uma célula transformada que devido seus processos de divisão celular gera as células neoplásicas ou tumor que se vascularizam e em estágios avançados extravazam gerando a metastização.

3.1- MECANISMO DE AÇÃO DOS FARMACOS ANTI-NEOPLÁSICOS.

Os fármacos anti-neoplásicos agem diretamente no ciclo celular, seja na interfase, (G-0,G-1,S,G-2,M) quanto na divisão celular.

Exatamente na fase “S”, da interfase ocorre a síntese do DNA,(material Genético que descreve todas as características de um indivíduo), após a síntese o organismo segue um protocolo de verificação, se a relação entre os fatores de crescimento e gene supressor estiver dentro dos parâmetros celulares a célula progride com o processo, se não estiver ela é levada a apoptose,(morte celular seguida de fagocitose).

Uma célula neoplásica ela sofre alteração na fase “S” da interfase gerando alterações no DNA e ao invés de seguir para a apoptose, ela progride no processo gerando proliferação celular anômala.

O tratamento das neoplasias podem ser feito por remoção cirúrgica, radioterapia, quimioterapia. A quimioterapia pode apresentar durante a terapia várias características como curativa, adjuvante, neo-adjuvantes e paliativo.



O fármaco anti-neoplásico que fazem parte da quimioterapia agem diretamente em três mecanismos da célula, são eles:

- Sobrevivência da célula
- Proliferação celular
- Migração celular

Uma vez alterado um dos mecanismos pelo fármaco a multiplicação celular é frejada e a célula induzida a apoptose.

Atualmente existem fármacos com ações específicas para cada fase da interfase e outros denominados inespecíficos, pois podem agir em qualquer fase.

Tabela (2) relação fase e fármaco

FASE	FÁRMACO
Fase S	Citosina Arabdosídeo Hidroxiureia 6-mercaptopurina metotrexato
Fase M	Vincristina Vimblastina Etoposida Teniposida
Inespecíficos	Agentes alquilantes Mecloretoamina Carmustina clorambucil Nitrosureias Antibióticos antitumorais Procabazinas Cisplatina Dacarbazina

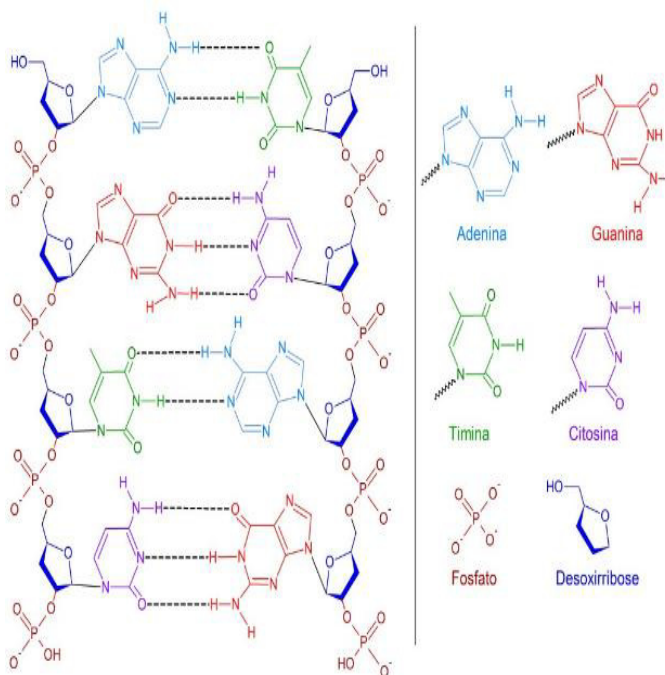
Fonte: adaptada de Ferreira A.O 2006.

Em relação aos fármacos de ciclo-fase ou de ação em fase inespecificos destacamos alguns de maior relevância como os alquilantes (Mostadas Nitrogenadas, Nitrosureias, Compostos de

Platina, Bleomicina). Sua ação está relacionada com a interação com a cadeia do DNA por meio de uma reação de substituição do tipo alquilação.

A ação de aquilação do DNA se dá por meio das ligações covalente que ocorrem dois grupos nucleofícos do DNA e o agente alquilante impedindo assim a replicação das células neoplásicas. O mecanismo de ação dos alquilantes seguem o padrão de impedir a duplicação da fita do DNA, figura(12).

Figura (12) molécula de DNA e suas Bases nitrogenadas



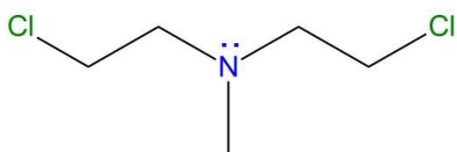
Fonte: adaptada de Ciofani 2008

A Figura (12) é uma representação simpática da estrutura química do DNA, também podemos ver claramente o que são as bases nitrogenadas, e porque algumas fazem três ligações de hidrogênio (as setas pontilhadas), enquanto outras só fazem duas. Este é um dos motivos de sempre aparecerem aos pares A e T / T e A (que só fazem duas ligações de hidrogênio), e C e G / G e C, (que realizam três ligações).

A ação dos quimioterápicos depende diretamente das bases nitrogenadas e suas propriedades químicas. Para que uma célula se divida, o DNA também tem de ser replicado, e para isso as ligações de hidrogênio que unem as duas hélices são rompidas. A medida que um par de bases nitrogenadas se separam, cada uma base livre se liga a uma outra nova base nitrogenada. Por exemplo, se um par A – T, se separa, a A se ligará a uma nova T, e a T se ligará a uma

nova A, de maneira a formar dois pares T – A e T – A. Isto é feito com todos os pares de bases nitrogenados, resultando no final do processo a duas moléculas de DNA idênticas. Usando uma comparação forçada, a molécula de DNA separa suas duas hélices de maneira semelhante à abertura de um zíper. E é nesse processo que entram as drogas quimioterápicas. Elas tentam impedir a duplicação do DNA. Vajamos alguns mecanismo de ação.

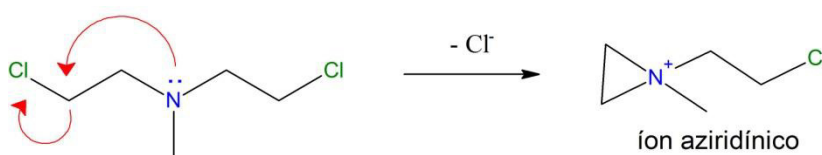
Figura (13) mecloretamida



Fonte: adaptada de Ciofani 2008

Uma substância usada como quimioterápico é a mecloretamina (figura ao lado), que é comercializada, dentre outros nomes, como Mustargen®, por ser uma molécula derivada do gás mostarda (gás tóxico usado na Primeira Guerra Mundial). A ação da mecloretamina é fundamentada em reações de ácido/base sob o conceito de Lewis (neste conceito a base sempre doa um par de elétrons, enquanto o ácido recebe um par de elétrons). Se olharmos bem a estrutura do DNA, ela é formada por bases nitrogenadas. O termo base, nesse contexto não significa fundamental, mas sim, bases de Lewis (contendo nitrogênio). Como o átomo de nitrogênio apresenta um par de elétrons não ligantes, ele pode usar esse par para se ligar com átomo deficientes de elétrons, e por isso age como uma base de Lewis. Também dizemos que ele age como um nucleófilo, ou seja, uma espécie que gosta de núcleos (onde nesse caso entendemos núcleo como um átomo deficiente de elétrons, e portanto com certa parcela de carga positiva sobre ele). O mecanismo de ação da mecloretamina começa antes dela entrar em contato com o DNA. Dentro do organismo, a mecloretamina sofre um reação intramolecular mostrada no esquema abaixo

Figura (14) formação do íon cátion aziridínico

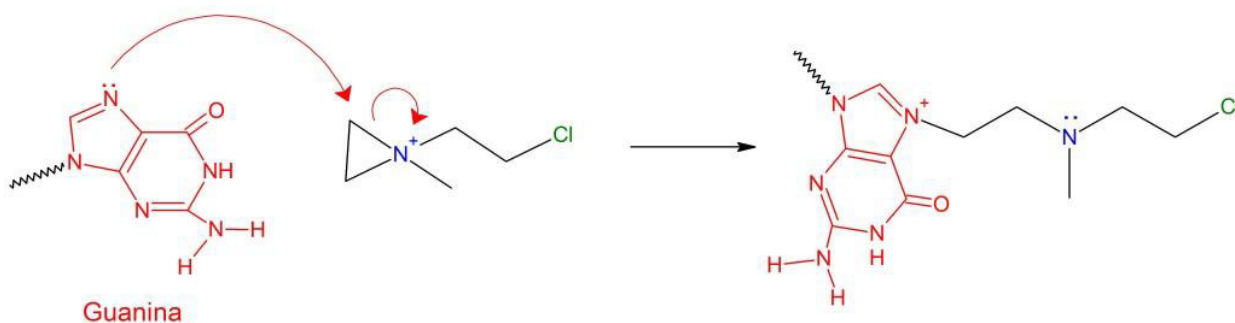


Fonte: adaptada de Ciofani 2008

Nesta reação o átomo de nitrogênio usa seu par de elétrons para atacar o átomo de carbono ligado ao átomo de cloro. Como o cloro é um elemento bem eletronegativo ele deixa esse átomo de carbono bem deficiente de elétrons. Isso faz que esse carbono eletrofílico (necessitado de elétrons) receba o par eletrônico do nitrogênio. Neste processo o átomo de cloro é expulso na forma de íon cloreto. Esse tipo de reação é chamado de substituição nucleofílica, porque o carbono está trocando um nucleófilo (o cloreto), por outro nucleófilo (nitrogênio). O produto da reação possui um anel de três membros, com o nitrogênio positivo. Este íon recebe o nome de cátion aziridínico, que é muito mais reativo que a mecloretamina original.

Uma vez que todos os participantes encontram-se em seus estados mais reativos o DNA, que tem suas várias bases nitrogenadas, que podem doar seus elétrons, e o íon aziridínico está clamando por elétrons. A base que atua nesse caso é a guanina. Ela usa um de seus átomos de nitrogênio, que não está ocupado fazendo ligações de hidrogênio, e ataca um dos átomos de carbono do anel do íon aziridínico (mais uma reação de ataque nucleofílico), como podemos ver no mecanismo abaixo.

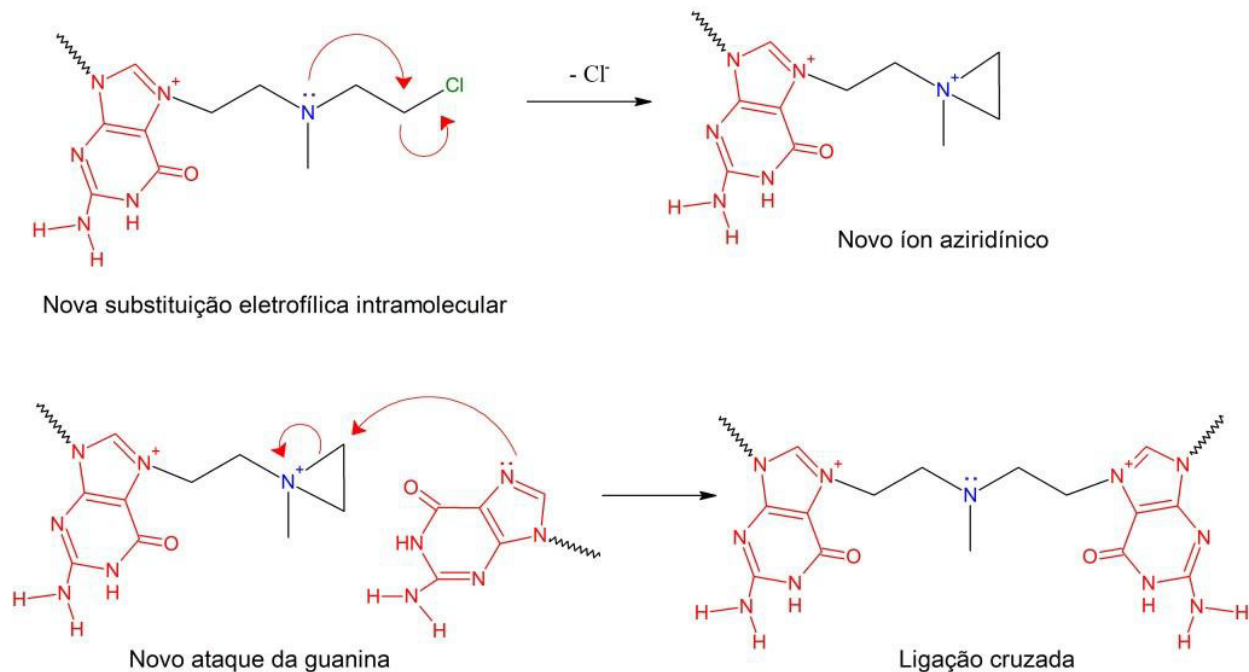
Figura (15) reação entre guanina e cátion aziridínico



Fonte: adaptada de Ciofani 2008

Se torna perceptível que o íon aziridínico está ligado covalentemente à guanina, ele está incorporado ao DNA e que o átomo de nitrogênio da mecloretamina voltou a ter seu par de elétrons. Se ele usou esse par para expulsar um átomo de cloro, o que o impediria de fazer de novo? Nada. E de fato, ocorre outra substituição nucleofílica interna, expulsando mais uma vez o cloreto, e formando outro íon aziridínico. Se da primeira vez um íon aziridínico foi atacado por uma guanina, o que impede de isso ocorrer outra vez? Mais uma vez, nada! O mecanismo dessa nova reação é mostrado abaixo.

Figura (16) mecanismo de formação de ligação cruzada



Fonte: adaptada de Ciofani 2008

Podemos assim perceber que a mecloretamina fez com o DNA. Ela juntou duas moléculas de guanina. Isso é o que chamamos de formação de ligações cruzadas (Ela juntou uma porção de uma fita, com a de outra. O tipo de ligação formada entre a mecloretamina e a guanina é uma ligação covalente, uma ligação que é muito forte. As ligações de hidrogênio são facilmente quebradas no processo de duplicação, porque são ligações relativamente fracas. Mas as ligações covalente não. Essa molécula de DNA está impedida de se replicar. Se o DNA não se replica a célula não se multiplica, e portanto ela morre. Se a mecloretamina atuar sobre uma célula carcinogênica ela morre. Nem todos os quimioterápicos tem o mesmo mecanismo de ação, mas todos eles são sintetizados visando impedir a multiplicação das células carcinogênicas.

Um fato muito interessante é que a mecloretamina não atua somente sobre uma célula carcinogênica, infelizmente a mecloretamina, e todos os nosso quimioterápicos não fazem muita distinção de células normais e células neoplásicas, alcança todas. Impedem a replicação de células cancerígenas, mas também impedem a replicação de células saudáveis. E ai temos



inúmeros efeitos colaterais, como queda de cabelo, descamação da pele, náuseas, vômito, etc.

A tabela (3) demonstra a relação quimioterápico e neoplasia.

Tabela (3) relação entre quimioterápico e neoplasia

Tipo de Câncer	Medicamentos
1. Próstata	Acetato de Leuprolida, Acetato de Ciproterona, Acetato de Abiraterona, Goserrelina
2. Mama	Anastrozol, Capecitabina, Fluorouracil, Goserrelina, Letrozol, Metotrexato, Tamoxifeno, Trastuzumabe (Herceptin), Bevacizumabe (Avastin)
3. Colo de útero	Tratamento predominante: radioterapia e cirurgia
4. Traqueia, Brônquios e Pulmão	Metotrexato, Cisplatina, Vimblastina, Carboplatina, Etoposido, Bevacizumabe (Avastin)
5. Cólon e Reto	Capecitabina, Fluorouracil, Bevacizumabe (Avastin)
6. Sangue	Rituximabe (Mabthera), Imatinibe (Glivec), Bortezomibe (Velcade), Lenalidomida (Revlimid)
7. Cérebro	Temozolamida (Temodal)

Fonte: Adaptada de FERREIRA A.O

2006

3.2 AÇÃO FARMACOLÓGICA DOS ANTINEOPLASICOS

Os fármacos podem ser administrados de 3 maneiras distintas, tópicas, enterais e parenterais.

A ação tópica se dá de forma localizada, direta, age sobre a enfermidade, sendo exemplos os géis, loções, cremes, pomadas.

A ação enteral se dá de forma generalizada, uma vez que o fármaco deve ser administrado por vias orais, retal ou sonda nasogástrica. A administração interal não biodisponibiliza cem por cento do fármaco pois até sua completa absorção no sistema circulatório, o medicamento já



passou pela boca, esôfago, estômago, intestino delgado e fígado, diminuindo assim consideravelmente sua biodisponibilidade e reduzindo sua ação.

A administração parenteral é aquela que não passa pelo trato gastrointestinal, ou seja é administrado direto por meio intravenoso subcutâneo. Existem vantagens e desvantagens desse modo de administração. Podemos citar como vantagem a garantia de cem por cento de biodisponibilidade, uma vez que este não passa por vários outros órgão até sua completa absorção e como desvantagem é que a dose administrada deve seguir parâmetros de controle pois pode gerar grandes e desagradáveis efeitos colaterais ou mesmo levar o indivíduo a morte pois sua biodisponibilidade é extremamente alta.

Uma característica peculiar dos medicamentos antineoplásicos é sua forma de administração, são todos administrados de forma parenteral, ou seja, são injetáveis.

Como já discutido anteriormente, os medicamentos antineoplásicos causam grandes desconfortos aos seus usuários e sua dose deve ser cuidadosamente calculada antes de ser administrada pois deve se levar em conta a relação de dose letal e dose efetiva do medicamento para que sua administração seja realmente segura.

Uma grande promessa de solução para este tipo de problema é o uso de nano carreadores de medicamentos.



CAPÍTULO 4

NANOCARREADORES DE FÁRMACOS

4.0- DRUG DELIVERY

Quando uma droga entra no organismo, este começa imediatamente a processá-la: absorção, distribuição, metabolismo e excreção. A absorção é a transferência do seu local de administração para o local de ação. Após a absorção ou administração sistêmica para a corrente sanguínea, o fármaco se distribui para os líquidos intersticiais e intracelulares. Os fármacos são liberados em células alvo quanto células que não são o seu alvo de ação, diminuindo a sua biodisponibilidade tornando necessária a administração de uma quantidade maior do que a suficiente da droga para manter a dose terapêutica.

Suas principais vantagens são:

- Menor frequência de doses;
- Melhor eficácia e menor efeito colateral, por liberar o fármaco diretamente no local de ação; Melhor adesão do paciente ao tratamento por este tomar um menor número de doses;
- Proteger o medicamento no trânsito do organismo até este atingir o alvo desejado;
- Reduzir toxicidade.

Nanopolímeros carreadores de fármacos são uma grande promessa nos dias atuais por transportarem medicamentos até o alvo de interesse, diminuindo assim os efeitos colaterais (Hannah et al., 2007) (Fréchet, 2005) (Emmanuele, 2005) (Ding et al., 2012).

Um nanotransportador ou um drug delivery funciona liberando de forma controlada várias moléculas do medicamento no alvo desejado. Devido a este fato podemos citar algumas de suas vantagens:

- 1) Aumentam a atividade terapêutica por liberarem a droga no local indicado;
- 2) Prolongam a atividade da droga no organismo por tornarem possível a sua liberação de forma controlada;
- 3) Reduzem a toxicidade por reduzirem o metabolismo da droga, evitando que atinja órgãos não desejados.

O mecanismo de entrega da droga depende das características do nanotransportador e do alvo de ação podendo ser utilizadas as vias normais de administração para a inserção destes

carreadores no organismo como, por exemplo, nasal, oral, vaginal, retal, intradérmica, transdérmica e intravenosas.

4.1- ESTRUTURA DOS DRUG DELIVERYS

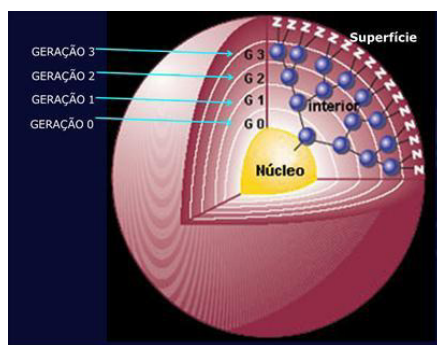
Os carreadores de fármacos se estruturam como dendrímero, palavra derivado das palavras gregas *dendrom* e *mero* que significam árvore e partes, respectivamente.

A síntese do dendrímero é feita a partir de um núcleo polifuncionalizado, às camadas, através de reações repetitivas que multiplicam a cada etapa, o número de grupamentos funcionais da superfície, formando as gerações de números crescentes (Majoros, 2008) (Walter & Michael, 2012). Dependendo do núcleo, tendem a uma geometria esférica que possui cavidades no seu interior e uma superfície altamente funcionalizada.

Nos dendrímeros, podem ser identificadas três regiões distintas: o núcleo, o interior e a superfície como indica a figura 1. A geometria e reatividade dos dendrímeros são definidas pela escolha das funções químicas que irão compor estas três regiões.

Figura (17) : Representação esquemática das partes de um dendrímero (núcleo, interior e superfície).

Figura (18): Representação esquemática da estrutura do dendrímero.



Fonte: Adaptada de Zheng 2008

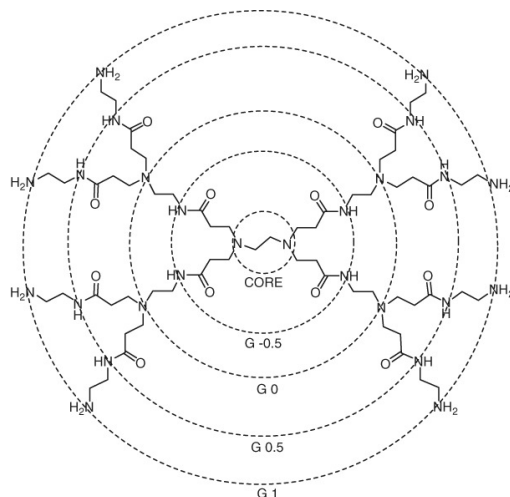
Atualmente existem vários tipos de dendrímeros que são comercializados por empresas especializadas como, por exemplo, os dendrímeros do tipo PAMAM pela empresa Dendritech, do tipo poli(propilenoimina), PPI, também chamado de Astramol ou DAB-Am-X, comercializados pela SyMO e dendrímeros do tipo poliéster comercializados pela POLYMER FACTORY.

Todos estes dendrímeros são comercializados com diferentes tipos de núcleo e grupos de superfície. Esta grande variedade de grupos funcionais e núcleos dos dendrímeros trazem a possibilidade de que estas estruturas possam ser usadas para uma vasta gama de aplicações.

Os dendrímeros do tipo PAMAM poli(amidoamina), foram os primeiros a serem sintetizados, em 1983 por Donald A. Tomalia (Tomalia, Poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimers: from biomimicry to drug delivery and biomedical applications, 2001).

Tomalia utilizou o método denominado divergente, ou seja, partindo de um núcleo polifuncionalizado (amônia, etilenodiamina, por exemplo) e adicionando camadas através de reações repetitivas, formando as gerações crescentes G1, G2, G3.

Figura (19) : Dendrímero de Geração 1.



Fonte: Adaptada de Prabal, 2005.

Analisando a geometria esférica dos dendrímeros PAMAM observamos a formação de cavidades no seu interior onde podem ser encapsuladas pequenas moléculas (Babu et.al, 2010). Estas cavidades são formadas por amidas e aminas terciárias, um ambiente menos polar do que a superfície, formada por aminas primárias nas gerações inteiras. As moléculas que podem ser encapsuladas nestas cavidades dependem menos do seu tamanho e mais da

interação química destas moléculas com o ambiente químico das cavidades. A característica anfifílica de sua estrutura faz também com que os dendrímeros PAMAM sejam solúveis em meio aquoso e em alguns solventes orgânicos (metanol, DMSO, por exemplo).

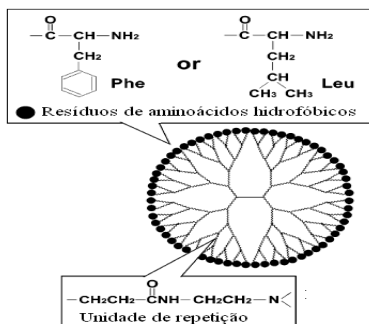
A grande reatividade das aminas primárias da superfície do PAMAM e a menor reatividade dos demais grupamentos funcionais presentes no seu interior, permite que sejam feitas alterações na superfície sem que o interior seja modificado. Desta forma os dendrímeros PAMAM podem funcionar como excelente plataforma para construção de novos materiais.

Quando se trata de aplicações biológicas, modificações na superfície do dendrímero PAMAM são geralmente feitas com diferentes objetivos como, por exemplo, para alterar a solubilidade, diminuir a toxicidade, para fixar uma droga na produção de um conjugado para atuar como uma pró-droga ou na fixação de moléculas alvo.

Como ilustração, podemos citar dois exemplos que têm levado a bons resultados dentro do que estava sendo proposto com a modificação da superfície do dendrímero.

O primeiro deles, trata-se da modificação da superfície do PAMAM com o objetivo de otimizar uma das importantes propriedades destes dendrímeros, a facilidade em atravessar membranas celulares, propriedade esta utilizada na transfecção de genes. A superfície do dendrímero PAMAM de geração 4 foi modificada com os aminoácidos hidrofóbicos a L-fenilalanina e leucina e foram formados complexos com o DNA em pH neutro. Foi verificado que o conjugado com L-fenilalanina apresentou um aumento considerável na capacidade de transfecção de genes (Kono *et al.*, 2005).

Figura 7: Dendrimero PAMAM de geração 4, Adaptado de (Kono *et al.*, 2005).



Fonte: Adaptado de (Kono *et al.*, 2005).

4.2- INTERAÇÕES ENTRE CARREADORES E DROGAS

O transporte de drogas utilizando nanocarreadores pode ser feito através do encapsulamento da droga no interior da estrutura, formando os chamados complexos, ou ligando-se a droga covalentemente à superfície do carreador, formando conjugados. A interação droga/carreador pode ocorrer também na superfície do carreador, através de interações eletrostáticas. No caso de moléculas maiores, o carreador se organiza à volta destas, como o que acontece quando é utilizado na transfecção de genes.

A constituição química do interior do carreador é o fator determinante na interação droga/dendrímero e o número de moléculas que podem ser inseridas. A geração do carreador (tamanho) também influencia na capacidade de transporte de pequenas moléculas. Estruturas nas gerações mais baixas são abertas e nas gerações mais altas são mais fechadas, contendo um número maior de cavidades (Prabal & Goddard III et al, 2004).

Muitos são os fármacos que já foram acoplados aos carreadores, usando como exemplo o PAMAM temos na tabela (4) um resumo de algumas drogas estudadas, o tipo de interação com o carreador e a razão entre a atividade do complexo ou conjugado e da droga livre (Cheng et al., 2008).

Tabela (4): Drogas conjugadas com o carreador PAMAM

Drogas	Interação	Ação
Paclitaxel	Conjugado	Anti-Câncer
Metotrexato	Conjugado	Anti-Câncer
Cisplatina	Conjugado	Anti-Câncer
metotrexato	Conjugado	Anti-Câncer

Fonte: Adaptade de Cheng et al., 2008

4.3- ENTRADA DO CARREADOR NA CÉLULA

O mecanismo de endocitose é o processo pelo qual as células vivas ativamente absorvem materiais através da membrana celular. Carreadores catiônicos têm sido estudados quanto a sua entrada na célula através de endocitose (Wiwattanapatapee et al., 2000).

Trabalhos realizados concluíram que para pequenas concentrações de carreadores, a velocidade de endocitose não varia significativamente e aumenta rapidamente para concentrações maiores (Kelly M. Kitchens, 2007). Estes trabalhos concluíram também que através de inibidores de endocitose a entrada de carreadores nas células é reduzida rapidamente, o que comprova a internalização do carreador através deste processo. Esta entrada ocorre através de interações eletrostáticas entre grupamentos nitrogenados carregados na superfície e a membrana celular.



CAPÍTULO 5

NANOCARREADORES DE NITRETO DE BORO

5.0- BNNT COMO CARREADORES

O BNNT, (nanotubos de nitreto de boro) apresenta características atraentes para uma grande variedade de aplicações técnicas. A formação de um híbrido de ressonância confere ao composto alta estabilidade térmica e boa inércia química. Essas nanoestruturas são adequadas para o desenvolvimento de novos nanocarreadores para terapia celular, liberação controlada de princípios ativos, e outras aplicações biomédicas e clínicas. Atualmente, a utilização de materiais nanoestruturados para aplicações biomédicas tem sido estudada por diversos grupos de pesquisa. Estes sistemas têm proporcionado avanços importantes nas áreas de biologia molecular, bioengenharia e medicina para fins diagnósticos e terapêuticos. Permitindo, por exemplo, a liberação de moléculas específicas de maneira direcionada.

Podemos, neste contexto destacar o BNNT como um material inovador, com características excepcionais e que pode ser associado a diversas aplicações. Chen e colaboradores (2010), mostraram que o BNNT pode carrear moléculas de DNA para o interior de células sem nenhuma toxicidade aparente e Ciofani e colaboradores mostraram que esses nanotubos podem ser captados por um processo endocítico assim como os nanocarreadores PAMAM. Além disso, um estudo teórico realizado por Hilder e Hill mostrou que o BNNT é o melhor nanotubo para o encapsulamento de drogas em termos de quantidade necessária de material.

Muitos foram os aprimoramentos do BNNT como carreador de fármaco ou “drug delivery”. Tais aprimoramentos consistiam em sintetizar nanoestruturas de nitreto de boro e funcionalizá-las com glicol-quitosana (GC) e quitosana (CH). Um processo de funcionalização ideal, o agente funcionalizante de interesse deve apresentar uma efetiva ligação na superfície, de tal maneira que se a matriz estiver envolvida em uma seqüência de reações, após atingir a etapa final nesta seqüência a estrutura da matriz deverá permanecer inalterada.

5.1-FUNCIONALIZAÇÃO DO BNNT COM GLICOL-QUITOSANA (GC)

Os pesquisadores, Tiago Hilário, Luciana Maria, Marcello Lancellotti, Edésia Martins, pesquisadores do Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear - CDTN/CNEN



desenvolveram uma forma de funcionalizar os BNNTs com Glicol-quitosana e Quitosana segundo a metodologia descrita a seguir.

Os BNNTs foram funcionalizados com Glicol-quitosana (GC) através de um processo de modificação superficial com o objetivo de revestir covalentemente a nanoestrutura.

O processo consiste em adicionar 30 mg de BNNTs e solubilizar em 30 mL de solução de ácido nítrico 60% (HNO_3) e levar ao banho de ultrassom por 1 h. Em seguida, transferir a dispersão obtida para um balão de fundo redondo contendo 30 mg de cloreto de succinila e 30 mL de etanol (99%). Este sistema deverá ser mantido em refluxo sob agitação constante por 3 h na temperatura de 100 °C. Após esta etapa, a GC deverá ser adicionada e as condições devem ser mantidas por mais 20 h.

Após o processo de centrifugação (10.000 rpm durante 10 min), as nanoestruturas devem ser dispersas em água MilliQ, em uma concentração de 1 mg / mL.

Em estudos realizados no Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear - CDTN/CNEN para comprovação de formação de complexo BNNT-GC foram realizados vários testes como o Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) para caracterizar os grupos funcionais típicos do nitreto de boro e do agente funcionalizante e Teste de citotoxicidade e Teste de transfecção. Com resultado das análise de FTIR constatou-se a adequada funcionalização da nanoestrutura com glicol-quitosana. Os ensaios biológicos mostraram que esta nanopartícula além de não ser citotóxica possui capacidade de carregamento gênico. O processo de funcionalização permite modificar fortemente o comportamento in vivo e constituiu uma importante estratégia para acumular seletivamente esses nanossistemas em tecidos-alvo.

5.2-FUNCIONALIZAÇÃO DO BNNT COM QUITOSANA (CH)

Os BNNTs serão funcionalizados através de revestimento não-covalente com base nos métodos descritos por Ciofani e colaboradores (Ciofani et al., 2008). Em um balão de fundo redondo, 10 mg de BNNTs e 10 mg de composto devem ser solubilizados em 50 mL de etanol (99% w/w) e agitada a 70 ° C, sob refluxo durante 6 h. Após o processo de centrifugação (10.000 rpm durante 10 min), as nanoestruturas serão dispersas em água ultra-pura MilliQ®, onde uma dispersão aquosa com uma concentração de 1 mg/mL será obtida. As amostras devem ser sonicadas durante 15 min (Cole Parmer sonicador 750) usando uma energia de saída de 10.000 J, resultando numa dispersão estável de BNNTs funcionalizados.



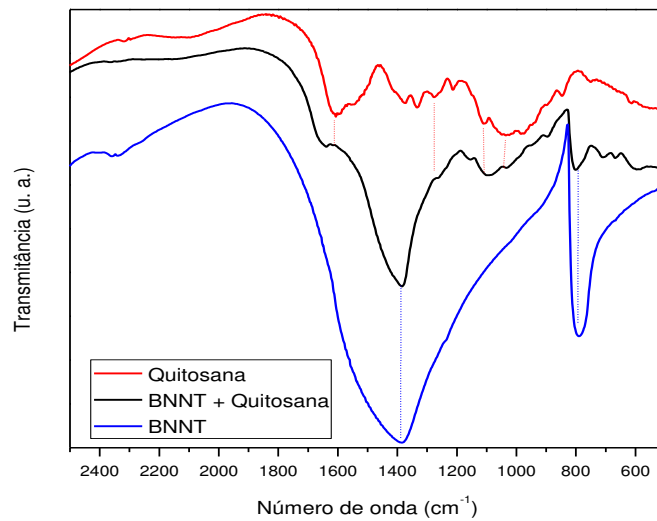
5.3- CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS

Após a síntese e funcionalização, os materiais obtidos foram submetidos a diferentes métodos de caracterização por pesquisadores do Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear - CDTN/CNEN , com o objetivo de confirmar a natureza química do nitreto de boro e dos agentes funcionalizantes, e também a sua organização estrutural. Desta forma foi possível verificar a obtenção e funcionalização dos BNNTs.

Destacamos o teste de Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), técnica de Espectroscopia de infravermelho por Transformada de Fourier para caracterizar os grupos funcionais típicos do nitreto de boro e do agente funcionalizante.

A Figura(22) mostra os espectros de FTIR das amostras de BNNT puro, quitosana e do material final funcionalizado. A característica mais importante exibida nos espectros é a forte banda assimétrica centrada em 1380 cm^{-1} , correspondente ao estiramento da ligação B-N, juntamente com uma banda menos intensa em 790 cm^{-1} atribuída a ligação B-N-B (Zheng et al., 2008). As amostras funcionalizadas apresentaram também uma banda na região de $3200\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$, que corresponde ao estiramento da ligação O-H sobreposta com a ligação N-H (Yu, Li, Qiu, & Jin, 2008). O espectro de FTIR da quitosana (Fig. 2) exhibe picos característicos em $1650, 1589, 1326$ e 1080 cm^{-1} devido às vibrações de estiramento das ligações de amida I (-NH deformação), amida II, amida III e C-O-C respectivamente. O espectro de BNNT-CH exhibe picos característicos tanto do material puro (BNNT) quanto da quitosana pura, indicando que houve a funcionalização.

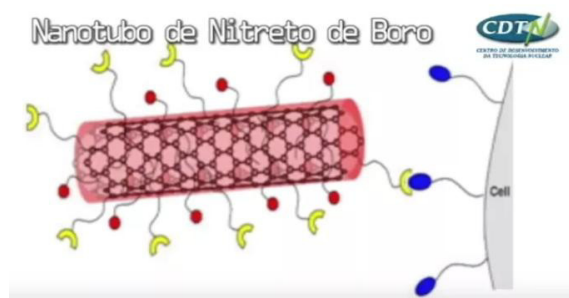
Figura (22) – Espectros de FTIR das amostras de quitosana, BNNT e BNNT funcionalizado com quitosana.



Fonte: Adaptada de Cheng et al., 2008

Com a análise de FTIR constatou-se a adequada funcionalização da nanoestrutura com quitosana. Esses resultados são de grande relevância para bioaplicações, pois mostraram o potencial de funcionalização dos BNNTs. O processo de funcionalização permite modificar fortemente o comportamento in vivo e constituiu uma importante estratégia para acumular seletivamente esses nanossistemas em tecidos-alvo.

Figura (23) interação entre BNNT funcionalizado e a célula neoplásica



Fonte: CDTN

5.4- BNNT's APLICADOS NA ELETROPORAÇÃO IRREVERSIVEL

“A eletroporação irreversível é uma maneira de colocar buracos na parede de uma célula tumoral”, disse Michael W. Smith, ex-cientista da equipe do Centro de Pesquisa Langley da NASA.



Quando um buraco de tamanho adequado é feito na parede de uma célula, a célula reage de uma maneira previsível. Embora o mecanismo exato não tenha sido identificado, os pesquisadores suspeitam que esse buraco poderia desencadear o suicídio celular, chamado de apoptose

Em testes de viabilidade, pesquisadores italianos primeiro suspenderam os BNNTs em glicoliquitosana e aplicaram nos BNNTs ondas sonoras para cortar em pedaços menores. A solução, que contém quantidades variáveis de BNNTs, foi então descarregada em grupos de células de carcinoma epitelial humano (também conhecidas como células HeLa) em laboratório para ver se as BNNTs conseguia matar as células de HeLa. Os pesquisadores determinaram a viabilidade BNNTs que matou cerca de 25% das células cancerosas em intervalo de tempo de 24 horas..

O segundo experimento realizado foi a exposição de células HeLa com determinada a quantidade de BNNTs em solução e zapping a 160 volts de electricidade, que foi tensões do fornecedor do dispositivo de eletroporação e corresponde a um campo elétrico de 800 volts por centímetro. Eles descobriram que o método de tratamento por eletroporação Irreversível matou o dobro de células tumorais com BNNTs 88% na superfície da célula.

Segundo Smithn "Eles conseguiram mais do que o dobro de eficácia em uma placa de Petri, então essa técnica também funciona, porque você pode usar menos tensão e conseguir matar muito mais células."



CONCLUSÃO

De acordo com a revisão bibliográfica proposta por este trabalho foi possível analisar o mecanismo de formação de células neoplásicas, seu desenvolvimento e forma de combate, conclui-se que os compostos formados por Nitreto de Boro apresentam-se como uma fonte promissora de combate ao câncer devido sua eficácia comprovada por alguns testes e pela sua forma de ação não sistemática e sim local.

As pesquisas sobre os compostos de BN como carreadores devem avançar consideravelmente nos próximos anos, pois o número de casos de câncer tem evoluído consideravelmente devido fatores genéticos e fatores externos como má alimentação e baixa qualidade de vida da sociedade.

Logo, é possível ver nesses novos carreadores a necessidade extrema de produção em grande escala para amenizar o sofrimento gerado pelo tratamento, pois quanto mais o objetivo for a aplicação do fármaco, melhor o combate a enfermidade e menor os efeitos colaterais causados ao paciente.



REFERÊNCIAS

- Golberg D, Bando Y, Tang CC, Zhi CY. *Advanced materials* 2007;19:2413-2432.
- Blase X, Rubio A, Louie S. *Physical review b* 1995.
- Chopra N, Luyken R, Cherrey K, Crespi V. *Science* 1995.
- [Deepak FL, Vinod CP, Mukhopadhyay K, Govindaraj A, Rao CNR. *Chemical physics letters* 2002;353:345-352.
- Tang CC, Fan SS, Li P, Liu YM, Dang HY. *Materials letters* 2001:315-319.
- Oku T, Kuno M, Kitahara H, Narita I. *International journal of inorganic materials* 2001;3:597-612.
- Pan Y, Huo K, Hu Y, Fu J, Lu Y, Dai Z, Hu Z, Chen Y. *Small weinheim an der bergstrasse germany* 2005;1:1199-1203.
- Rushton B, Mokaya R. *Journal of materials chemistry* 2008;18:235.
- Zheng M, Liu Y, Gu Y, Xu Z. *Science in china series b: chemistry* 2008;51:205-210.
- Chen L, Gu Y, Shi L, Yang Z, Ma J, Qian Y. *Solid state communications* 2004;130:537-540.
- Ciofani G, Raffa V, Menciassi A, Cuschieri A. *In vitro* 2009:8-10.
- [Juzenas P, Chen W, Sun Y-P, Coelho MAN, Generalov R, Generalova N, Christensen IL. *Advanced drug delivery reviews* 2008;60:1600-14.
- Bhattacharya R, Mukherjee P. *Advanced drug delivery reviews* 2008;60:1289-306.
- Khazaei A, Rad MNS, Borazjani MK. *International journal of nanomedicine* 2010;5:639-45.
- Chen X, Wu P, Rouseas M, Okawa D, Gartner Z, Zettl A, Bertozzi CR. *Journal of the american chemical society* 2009;131:890-1.
- Ciofani G, Raffa V, Menciassi A, Cuschieri A. *Biotechnology and bioengineering* 2008;101:850-8.
- Hilder, TA; Hill J. *Nanoscience and nanotechnology*, 2008. 2008:25-29.
- Ferreira T. *Journal of biomaterials and nanobiotechnology* 2011;02:426-434.
- Yu J-M, Li Y-J, Qiu L-Y, Jin Y. *European polymer journal* 2008;44:555-565.
- Ma R, Golberg D, Bando Y, Sasaki T. *Philosophical transactions. series a, mathematical, physical, and engineering sciences* 2004;362:2161-86.
- Terrones M, Terrones H, Bando Y, Golberg D. *Review literature and arts of the americas* 2007;10:30-38.



Nanotubos De Nitreto De Boro Funcionalizados Com Glicol-Quitosana Como Potenciais Carreadores De Rnai Para Tumores Sólidos Tiago Hilário Ferreira¹, Luciana Maria De Hollanda², Marcello Lancellotti², Edésia Martins Barros De Sousa¹

AIKENS P. Nanomateriais proporcionam proteção solar. *Cosmetics & Toiletries*, v 18, p 60-64, 2006.

BARRET, E.; JOYNER,E; HALEND,P. The Determination of Pore Volume and Area Distributions in Porous Substances I. Computations from Nitrogen Isotherms. *Journal of the American Chemical Society*, v. 73, p. 373-380,1951.

BOUKAMP P et.al Tumorigenic conversion of immortal human skin keratinocytes (HaCaT) by elevated temperature. *Oncogenesis*, v.18, p. 5638-5645, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regulamento Técnico “Lista de filtros ultravioletas permitidos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. RDC n. 47, de 16 de março de 2006. Disponível em www.anvisa.br

CAMPOS. L. Crescimento de Nanofios condutores de óxido de zinco por deposição química de vapor. 2006. Dissertação (Mestrado em física). UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, Belo Horizonte, 2006.

CHOPRA N.G et al. Boron Nitride Nanotubes. *Science*, v. 269 p. 966-967, 1995.

COSTA J; LASCAZ. E. Fotoprotetores. *Med Cután. Latin Am*, v. 29 p.145-162, 2001.

Dossiê especial sobre o sol; *Cosméticos e Perfumes*, p 27- 29. 2003.

D.FISTER. AIN and BN powders for Advanced Applications. *Cerm. Eng.Sci.Proc*, v. 6, p 1305-11, 1985.

DIBANDJO P. et al. Synthesis of boron nitride with a cubic mesostructure.

Microporous and Mesoporous Materials, v 92. p 286-291, 2006.

EDELSTEIN, A.S; CAMMARATA; R. C. *Nanomaterials: Synthesis, Properties and Applications*. P. 55-68



FERREIRA A.O. Adjuvante e excipientes cosméticos. Curso de excipientes

farmacotécnicos. São Paulo, 2006.

FERREIRA S. H et.al . Redução catalítica seletiva de óxidos de nitrogênio sobre

Hematita contendo cobre. Química Nova, v.. 30 n. 3 p. 611-615, 2007.

FLOR J; DOLAVOS M R; CORRÊA M.A Protetores Solares. Química Nova , v.30,

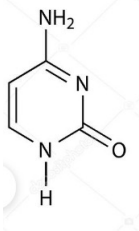
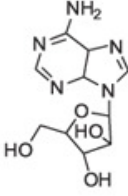
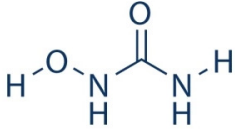
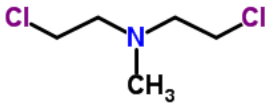
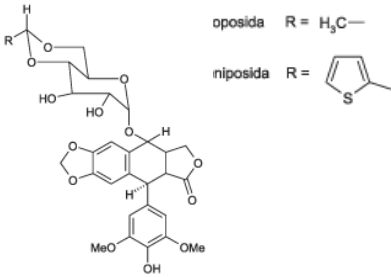

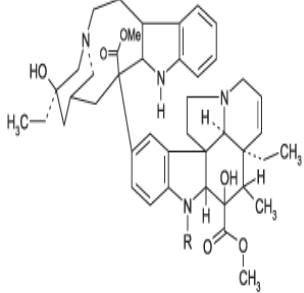

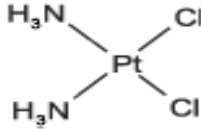
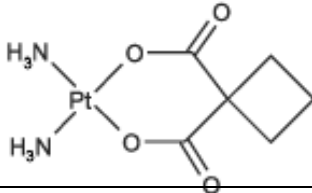
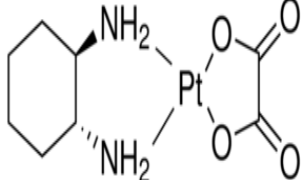
2007.

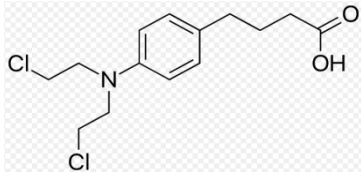
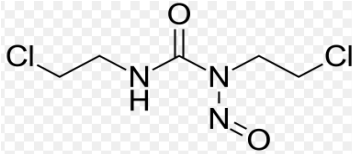
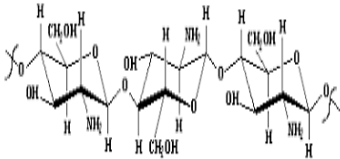
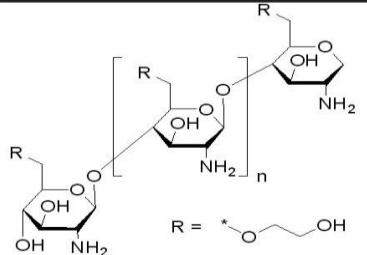
GAN.W.Z et al. Growth of boron nitride nanotube film in situ. Applied Physics A, v. 81,

p 527-529, 2005.

ANEXOS

TABELAS DE FÓRMULAS ESTRUTURAIS

 <p>Citosina Fonte: depositphotos</p>	 <p>Arabosideo Fonte: Quím. nova vol.28 no.1 São Paulo Jan./Feb. 2005</p>	 <p>Hidroxiuréia Fonte: crenelab.com</p>
 <p>Meclorotoamina Fonte: chemspider</p>	 <p>etoposida R = H₃C— teniposida R = </p> <p>Etoposida e teniposida Fonte: Quím. Nova vol.28 no.1 São Paulo Jan./Feb. 2005</p>	 <p>Vincristina R =  Vinblastina R = H₃C—</p> <p>Vincristina e Vinblastina Fonte: scielo.br</p>
		

<p>Cisplatina</p> <p>Fonte: Quím. Nova vol. 28 no. 1 São Paulo Jan./Feb. 2005</p>	<p>Carboplatina</p> <p>Fonte: Quím. Nova vol. 28 no. 1 São Paulo Jan./Feb. 2005</p>	<p>Oxaliplatina</p> <p>Fonte: sigma-aldrich.</p>
 <p>Clorambucil</p> <p>Fonte: Wikipédia</p>	 <p>Carmustina</p> <p>Fonte: wikiwand</p>	 <p>Quitosana</p> <p>Fonte: UCP</p>
 <p>Glicol-quitosana</p> <p>Fonte: Santa Cruz Biotecnology</p>		