

## Conclusão

As metalofalocianinas têm sido estudadas como possíveis agentes fotossensibilizantes para a Terapia Fotodinâmica PDT devido a características como a absorção da luz na região entre 650 e 700 nm (janela fototerapêutica), alta absorvidade ( $\sim 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ), estabilidade molecular, não-toxicidade, elevada seletividade, boa penetrabilidade nas membranas celulares tendendo a se localizar na região interna do tumor, etc. Mas, o fato de que as metalofalocianinas sejam hidrofóbicas reduz a possibilidade de sua aplicação como agente fotossensibilizante na PDT, porque sua administração no organismo humano é feita sistemicamente e o sangue possui como maior constituinte a água. Tem sido desenhada uma vasta quantidade de sistemas de entrega de drogas. Uma destas estratégias é a incorporação do fotossensibilizante no interior de sistemas micelares para ser transportado até o tecido prejudicado e logo ser liberado dentro da membrana celular e, desta maneira, conservar as características ópticas das drogas.

Nesta tese foram estudadas duas metalofalocianinas: ZnPc e um derivado de ZnPc com substituintes periféricos (MentaZnPc). No caso da ZnPc, observou-se que, num primeiro momento, não foi solubilizada na fase hidrofóbica de micelas de vários surfactantes, observando-se uma completa agregação das moléculas. Foram então elaboradas nanoemulsões ZnPc-DMF/DMSO(0,3%)-surfactante. Os surfactantes usados foram: CTAB, HPS, SDS, Tween 80, Tween 20, PF-127 e PF-68. Foi estudada a estabilidade temporal da forma monomérica de ZnPc nessas nanoemulsões.

Já a MentaZnPc foi estudada em micelas de CTAB, HPS, SDS, Tween 80, Tween 20, PF-127 e PF-68, Brij 30, Brij 35, Brij 97 e Brij 98. Para todos os sistemas avaliou-se o grau de dispersão, já que não houve variação temporal do espectro dessa falocianina nas micelas.

Foram estudadas propriedades fotossensibilizantes associadas a essas duas ftalocianinas nos sistemas micelares, i.e., produção de oxigênio singlete e fotobranqueamento.

O estudo indicou que as nanoemulsões de ZnPc-DMF-surfactante são capazes de manter dispersas as moléculas de ZnPc em diferentes graus, dependendo do surfactante. As nanoemulsões de ZnPc com HPS, CTAB, Tween 20 e Tween 80 podem ser usadas como agente fotossensibilizante na PDT, já que o tempo característico de agregação das moléculas de ZnPc nessas nanoemulsões é maior ou da ordem de um dia. No entanto, seria importante avaliar o efeito das nanoemulsões na absorção de ZnPc pelos tecidos tumorais.

O estudo das propriedades fotossensibilizantes das nanoemulsões de ZnPc-DMF-surfactante indica que o surfactante HPS produz um alto valor da eficiência quântica de oxigênio singlete,  $\Phi_{\Delta}$ , e que nanoemulsões com HPS, devido a sua característica de ser a mais estável no tempo em relação aos outros surfactantes, também protege as moléculas de ZnPc de serem fotobranqueadas pelo  $^1\text{O}_2$  gerado por fotoirradiação. Nos surfactantes Tween 80 e CTAB, ZnPc também mostrou ótimas propriedades fotossensibilizantes. Desta maneira, nossos resultados confirmam a hipótese de que as nanoemulsões de ZnPc-DMF-surfactante, com os surfactantes HPS, CTAB e Tween 80, representam um veículo para a administração do fotossensibilizante ZnPc, fazendo destas nanoemulsões, ótimas candidatas para PDT desde o ponto de vista fotofísico.

Em relação ao novo derivado MentaZnPc, devido à presença do mentol como substituinte periférico da ZnPc obteve-se uma melhor solubilidade que a ZnPc em solventes apolares (clorofórmio, benzeno, e tolueno) e polares apróticos (THF, DMSO e DMF), o que implica em maior solubilidade no interior das micelas.

Observou-se estabilidade dos espectros de absorção de MentaZnPc nas micelas de diferentes surfactantes. A fração de monômeros em relação a agregados, no entanto, depende do surfactante. As  $\Phi_{\Delta}$  de MentaZnPc em micelas iônicas foram muito baixas, especialmente no surfactante iônico SDS, onde aparentemente não se observa a produção de  $^1\text{O}_2$ . Entre os surfactantes não iônicos, em Tween 20 observou-se o menor valor de  $\Phi_{\Delta}$ . Os polioxietilenos tiveram melhores eficiências de oxigênio singlete, sendo que o Brij 30 teve o

maior valor. A melhor  $\Phi_{\Delta}$  entre todos os sistemas micelares foi obtida com o copolímero tribloco Pluronic F-127 com  $\Phi_{\Delta} \sim 1$ .

O fotobranqueamento de MentaZnPc teve o menor valor em micelas iônicas, porque nessas micelas a produção de  $^1\text{O}_2$  foi muito baixa. No caso de micelas de Brij 30, 35 e 98, em que o espectro de MentaZnPc foi típico de monômero, o fotobranqueamento foi maior. Em PF-127, que produziu um alto valor de  $\Phi_{\Delta}$ , obteve-se um alto fotobranqueamento de MentaZnPc. Em particular, foram observados os maiores valores de  $\Phi_{\Delta}$  para os surfactantes Brij 30 e PF-127, mas o fotobranqueamento da MentaZnPc também é grande ( $\Phi_p \sim 10^{-3}$ ).

Como conclusão, os resultados de MentaZnPc em micelas de diferentes surfactantes, mostraram que o Brij 30 e o Pluronic F-127 representam um veículo adequado para a administração do novo fotossensibilizante derivado de ZnPc, sendo a nova ftalocianina uma ótima candidata para PDT do ponto de vista fotofísico e os surfactantes ótimos candidatos como veículos de distribuição.

É importante mencionar também que a montagem da fonte de irradiação baseada numa lâmpada de arranjo de 24 LEDs vermelhos e uma lente de 5 cm de foco permitiu obter uma fotossensibilização eficiente e de baixo custo, o que dá a este trabalho importância na área econômica e social, já que mostra que não é necessária tecnologia dispendiosa para difundir a aplicação de PDT.

## PERSPECTIVAS

Diante dos dados obtidos neste trabalho achamos que será importante realizar um estudo da localização dos fotossensibilizantes nas nanoemulsões usando supressores de fluorescência com diferentes características. A ausência de supressão de fluorescência indicaria que o fotossensibilizante estaria confinado em alguma parte da micela inacessível ao supressor. Será também importante avaliar a atividade fotodinâmica dos fotossensibilizantes nos compartimentos micelares e a influência de vários fatores físico-químicos associados às interações eletrostáticas, como variação de pH e força iônica.

Pretende-se realizar estudos das nanoemulsões recobrimo partículas magnéticas e nanotubos de carbono. Será possível então avaliar a possibilidade de controle magnético da distribuição do fotossensibilizante e usar campos

magnéticos AC para produzir magneto hipertermia, modificando localmente as taxas de liberação do fármaco.

Por último, é de suma importância o estudo *in vitro*, por exemplo, em células tumorais ou micro-organismos como bactérias, vírus, protozoários, das nanoemulsões tanto de ZnPc quanto de MentaZnPc com o objetivo de avaliar sua atividade fotodinâmica.