

Desenvolvimento de dispositivos microfluídicos para experimentos *in-situ* de formação de sistemas de entrega de fármacos lipossomais na linha Sapucaia

Orientação: Antonio Malfatti-Gasperini (LNLS)

1. Introdução e estado da arte

Lípídios polares são moléculas anfifílicas que se auto-organizam em meio aquoso e formam estruturas variadas. Estas estruturas possuem grande apelo tanto científico quanto tecnológico. O interesse em vesículas de lipídeos – ou lipossomas – na área de nano-biotecnologia, por exemplo, é baseada no seu uso como imitadores de membranas biológicas e como *sistemas de entrega de fármacos – drug delivery systems (DDS)* [1]. Eles têm sido amplamente estudados e aprimorados como sofisticados veículos de entrega e se destacam por naturalmente apresentarem diversas

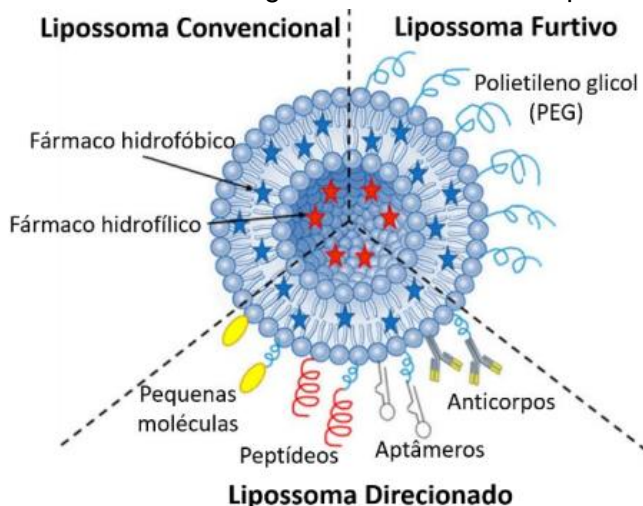


Figura 1: Esquema mostrando diferentes tipos de lipossomas usados para DDS. Adaptado de [2]

características para um *DDS*, como biocompatibilidade, biodegradabilidade, estabilidade em fluidos biológicos, além de possuírem diferentes ambientes químicos e serem não imunogênicos. Devido às suas excelentes propriedades, eles adquiriram uma larga aceitação em áreas de ciência aplicada, principalmente por sua composição ser segura com relação à

toxicidade, sendo aprovada pela *FDA* para utilização em produtos alimentícios, farmacêuticos e cosméticos. Isto facilita ensaios *in vivo* e a inserção do produto final no mercado. Um esquema mostrando a estrutura de lipossomas convencionais, furtivos, e direcionados está mostrado na **Figura 1**.

Apesar de serem auto-organizados em meio aquoso, as estruturas formadas pelos lipídeos podem ser controladas e direcionadas de acordo com o propósito de aplicação. Entretanto, essa organização não é eficiente no que diz respeito ao tempo de preparação, homogeneidade do sistema e aproveitamento de materiais. O emprego de dispositivos microfluídicos na produção de lipossomas supera a maior parte destes

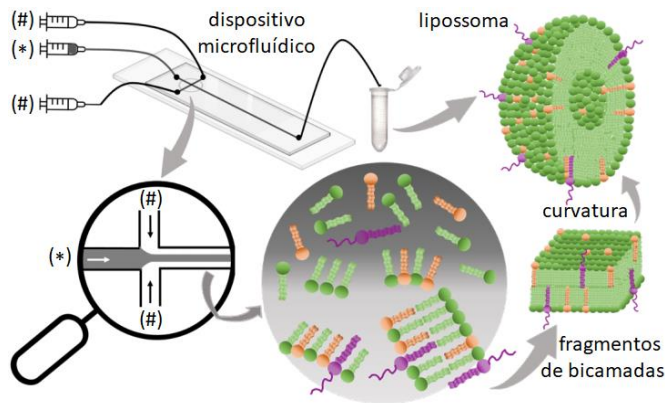


Figura 2: Processo de formação de lipossomas em dispositivos microfluídicos (DM). (#): água; (*): lipídeos em solvente orgânico Adaptado de [3].

desafios. Microfluídica é uma poderosa ferramenta tecnológica que se baseia na manipulação de pequenas quantidades de fluídos em canais micrométricos. Ela oferece um controle excepcional sobre os fluídos e faz uso eficiente de reagentes e energia. A **Figura 2** mostra um esquema da formação de lipossomas em dispositivos microfluídicos.

2. Linha de luz Sapucaia

A linha de luz Sapucaia, do Sirius – a nova fonte de luz síncrotron do Brasil – é dedicada a experimentos de espalhamento de raios X a baixos ângulos (SAXS). SAXS é uma técnica muito bem estabelecida, usada para estudar as propriedades morfológicas e dinâmicas de objetos nano e microestruturados. Ela possui aplicações em uma grande variedade de áreas de pesquisa e também na indústria. A grande vantagem de usar a técnica de SAXS para o estudo de sistemas da matéria mole e biológica – como os lipossomas – é que são poucas as técnicas de caracterização da estrutura que podem dar informações médias sobre uma grande porção da amostra com tanta precisão e sem alterar significativamente a natureza da amostra. O poderio da fonte Sirius aliado à versatilidade do ambiente de amostras da linha Sapucaia e seu alto fluxo permitirá a realização de experimentos com amostras micrométricas em tempos de aquisição da ordem de milissegundos. Com isso, será possível observar os processos de deformação, complexação e ação de DDS em canais microfluídicos em experimentos *in situ*.

3. Objetivos

O objetivo principal deste projeto é introduzir ao aluno a técnica de microfluídica, tanto para a confecção de dispositivos quanto para sua utilização para a preparação de DDS lipossomais. O aluno irá:

- projetar e montar dispositivos microfluídicos de uso *fora* e *dentro* da linha de luz;
- otimizar parâmetros de preparação dos DDS lipossomais nos dispositivos;
- caracterizar as estruturas lipossomais usando técnicas de laboratório;
- realizar experimentos de SAXS na linha Sapucaia usando os dispositivos.

4. Metodologia

O desenvolvimento deste projeto será feito algumas etapas. Inicialmente, o aluno irá fabricar os dispositivos microfluídicos convencionais no Laboratório de Microfabricação (LMF) do LNNano. Os dispositivos serão usados para formar os DDS lipossomais, que serão estudados usando técnicas convencionais de caracterização, como espalhamento dinâmico de luz (DLS), potencial Zeta e calorimetria diferencial de varredura (DSC). Decorridas estas etapas, serão projetados e montados dispositivos microfluídicos especiais, que serão usados para experimentos *in situ* na linha de luz Sapucaia do Sirius. O aluno irá participar do comissionamento e aprimoramento desta instrumentação, além de realizar os experimentos de SAXS usando estes dispositivos. A ideia é que estes dispositivos possam, no futuro, serem disponibilizados para a comunidade de usuários da linha Sapucaia.

5. Público alvo

Este projeto é voltado para alunos que estejam, no mínimo, no quarto período de cursos de graduação das seguintes áreas: Física, Química, Engenharias (Química, Mecânica, Física, Mecatrônica) e áreas correlatas.

6. Referências

- [1] Bar L, et al. *Nanomaterials* (2021) **11**:1087; 10.3390/nano11051087
- [2] Elkhoury K, et al. *Pharmaceutics* (2020) **12**:849; 10.3390/pharmaceutics12090849
- [3] da Costa OMMM. "Produção de Nanolipossomas com Alto Potencial para a Nanomedicina por Dispositivo Microfluídico de Focalização Hidrodinâmica" (2021) Tese de Doutorado – Curso de Ciência dos Materiais, Universidade Federal de Pernambuco.