Resumo

Cardoso, R. M. C. **Nanopartículas Multifuncionais Dispersáveis e Suas Potenciais Aplicações em Nanomedicina**. 2018. 258p. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

O design de materiais na escala nanométrica está levando a sistemas com novas propriedades e aplicações as mais diversas, como em sistemas de diagnóstico e de tratamento inteligentes e sustentáveis. Melhorar a eficiência dos tratamentos de doenças através do desenvolvimento de fármacos mais eficientes e com menos efeitos colaterais, e agentes de contraste e de diagnóstico mais específicos e sensíveis para monitoramento preventivo precoce, é um dos principais objetivos da nanomedicina. Todavia, a química de superfície necessária para realizar tais reações de funcionalização/conjugação de moléculas ainda está longe de ser adequadamente controlada, particularmente considerando-se a complexidade das biomoléculas e a estabilidade coloidal.

Assim, nesta tese foram desenvolvidos processos de conjugação de nanopartículas de óxido de ferro com um ou mais agentes co-funcionalizantes de modo a gerar SPIONs mono, bi e multi-funcionalizados dispersáveis em meio aquoso. Os esforços foram especificamente concentrados no desenvolvimento de sistemas de diagnóstico e de entrega de fármacos baseados em nanopartículas e nanocápsulas, cujas propriedades precisam ser ajustadas pela conjugação de biomoléculas e espécies bioativas em sua superfície, num verdadeiro trabalho de engenharia a nível nanométrico/molecular. De fato, nanopartículas modificadas com moléculas co-funcionalizantes estabilizantes (glicerol-fosfato, glicose-fosfato, fosforiletanolamina, dopamina e tiron), agentes de vetorização (ácido fólico e biotina) direcionadores para células-alvo tumorais, bem como com fármacos como metotrexato e ibuprofeno foram preparadas, e o efeito das mesmas sobre a eficiência de incorporação por células tumorais (HeLa e MCF-7) estudada. Os estudos de atividade biológica in vitro foram realizados em parceria com o Laboratório de Processos Fotoinduzidos e Interfaces (LPFI-IQUSP). Os resultados obtidos confirmaram a possibilidade de se controlar a atividade biológica das nanopartículas por meio dos agentes funcionalizantes, abrindo perspectivas interessantes para o desenvolvimento de nanoagentes multifuncionais para teranóstica, conjugados com agentes de vetorização específicos (particularmente anticorpos e

aptâmeros), além de agentes de contraste (radiofármacos, fluoróforos, contraste para MRI, etc) e moléculas terapêuticas (antitumorais, anti-inflamatórios, dentre outros).

Entretanto, diversos são os problemas associados aos processos químicos envolvendo a produção e funcionalização desses nanomateriais por processos convencionais em batelada, que tendem a ser demorados e apresentam dificuldade de controle dos parâmetros de reação e baixa reprodutibilidade, dificultando o escalonamento produtivo e a comercialização dos eventuais produtos. Uma estratégia promissora é o uso de reatores microfluídicos com projeto de canais adequado, além de atuadores e sensores que, juntos garantam excelente controle de processos e baixo consumo de energia e de reagentes. Assim, também foram desenvolvidos reatores microfluídicos para produção e funcionalização de nanopartículas de ouro, de forma a tornar os processos químicos programáveis, mais eficientes, controláveis e econômicos, em parceria com o Laboratório de Micromanufatura do Instituto de Pesquisas Tecnológicas (LMI-BIONANO/IPT). Essa parte do desenvolvimento foi realizando empregando a tecnologia de microfabricação em *Low Temperature Co-fired Ceramics* (LTCC), uma tecnologia versátil que possibilita a produção de dispositivos de diferentes geometrias em materiais cerâmicos de baixa reatividade e de baixo custo. Esses dispositivos podem tornar os processos de produção de nanopartículas multifuncionais dispersáveis suficientemente simples, versáteis e reprodutíveis para atender aos altos padrões de qualidade exigidos para produtos voltados para aplicações biomédicas.

Palavras-chave: nanopartículas, magnetita, química de superfície, reator microfluídico, LTCC, Nanomedicina.