



DESENVOLVIMENTO DE POLIMEROSSOMAS MISTOS PARA NANOENCAPSULAÇÃO DE BIOFÁRMACOS

Lucas Fernando Zamarco da Costa

Henrique Betim de Assis

Rafael Bertelli Ferraro

Prof. Dr. Valker Araujo Feitosa

Profa. Dra. Carlota de Oliveira Rangel Yagui

**Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Departamento de Tecnologia
Bioquímica-Farmacêutica**

Zamarco@usp.br

Objetivos

O desenvolvimento de nanocarreadores para a veiculação de biofármacos tem sido um campo de intensa pesquisa, visando superar desafios como baixa estabilidade e imunogenicidade (PACHIONI - VASCONCELO S et al., 2016). Dentro deste contexto, nesse estudo desenvolvemos e caracterizamos polimerossomas de composição mista, formados a partir de misturas do copolímero Pluronic® L121 (PEG₅-PPO₆₈-PEG₅, PL-L121) com copolímeros de PEG-PLA (PEG₄₅-PLA₅₄ e (PEG₁₆-PLA₄₃). A meta foi aprimorar a estabilidade físico-química das nanoestruturas, especialmente frente a variações de temperatura dado que polimerossomas de PL-121 desagregam a baixas temperaturas. Esperamos que os polimerossomas mistos resultem em sistemas mais robustos para o armazenamento e aplicação clínica.

Os sistemas poliméricos foram preparados pela técnica de hidratação de filme. Massas definidas de PL-L121 e diferentes frações molares (0, 20, 30%) dos copolímeros foram solubilizadas em clorofórmio, que foi subsequentemente evaporado em pressão reduzida para formar um filme polimérico. Este filme foi hidratado com solução tampão PBS (pH 7,4) sob agitação magnética por 72 horas para promover a auto agregação das nanoestruturas. Os sistemas resultantes foram caracterizados por Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS) para determinação do diâmetro hidrodinâmico médio (Dh) e do índice de polidispersão (PDI), também foi utilizada microscopia eletrônica de transmissão (MET) para análise da morfologia das nanoestruturas. A estabilidade térmica foi investigada pela determinação do ponto de névoa, que representa a temperatura crítica de transição dos copolímeros da forma monomérica para a formação de uma estrutura supramolecular.

Métodos e Procedimentos

Resultados

A caracterização do sistema controle, composto exclusivamente por PL-L121, revelou a formação de nanoestruturas com $D_h = 219 \text{ nm}$ e $PDI = 0,115$, indicando homogeneidade de tamanho. Contudo seu ponto de névoa foi de $14,0 \pm 0,2 \text{ }^\circ\text{C}$, valor consistente com a literatura (SEMENOVA et al., 2023) e que evidencia a desagregação das vesículas em temperaturas de refrigeração. A incorporação de PEG-PLA modulou significativamente essas propriedades (Tabela 1).

Tabela 1 – Temperatura de ponto de névoa por concentração de PEG-PLA adicionado ao PL-L121.

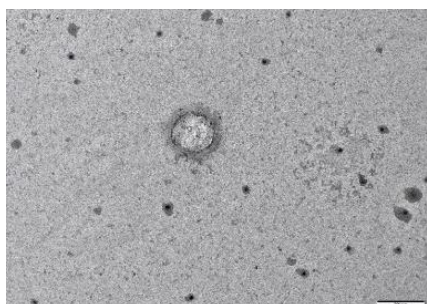
| | PEG ₄₅ -PLA ₅₄ | PEG ₁₆ -PLA ₄₃ |
|-----|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 0% | 14,0 °C | 14,0 °C |
| 20% | 10,0 °C | 4,0 °C |
| 30% | 15,5 °C | 3,0 °C |

Tabela 2 – Diâmetro hidrodinâmico médio obtido por concentração de PEG-PLA adicionado ao PL-L121.

| | PEG ₄₅ -b-PLA ₅₄ | PEG ₁₆ -b-PLA ₄₃ |
|-----|--|--|
| 20% | 155 nm | 218 nm |
| 30% | 112 nm | 91 nm |

A micrografia obtida por MET (Figura 1) demonstrou que há a existência de formação de nanoestruturas e o aspecto vesicular obtido quando comparado com a literatura evidenciam serem polimerossomas.

Figura 1 – Microscopia de transmissão eletrônica de polimerossoma composto por PL-L121 e 30% de PEG₄₅-b-PLA₅₄. Escala: 200 nm.



Conclusões

Os polimerossomas representam uma evolução dos lipossomas, oferecendo maior estabilidade e versatilidade como carreadores de fármacos (APOLINÁRIO et al., 2017). No entanto, a aplicação de polimerossomas de PL-L121 é limitada por sua instabilidade físico-química em temperaturas inferiores a $15 \text{ }^\circ\text{C}$. Este trabalho demonstrou que a criação de sistemas mistos é uma estratégia eficaz para superar essa limitação. A incorporação do copolímero PEG₁₆-PLA₄₃ nas formulações de PL-L121 resultou em nanoestruturas com notável estabilidade térmica, diminuindo a temperatura de transição para $3,0 \text{ }^\circ\text{C}$. Este avanço é fundamental, pois viabiliza o desenvolvimento de nanocarreadores que permanecem íntegros sob refrigeração, uma condição essencial para o armazenamento de biofármacos. Os resultados obtidos contribuem para a área de nanotecnologia farmacêutica ao apresentar uma plataforma otimizada com maior potencial para aplicações terapêuticas.

Referências

- APOLINÁRIO, A.C.; PACHIONI-VASCONCELOS, J.D.A.; PESSOA-JR, A.; RANGEL-YAGUI, C.O. Polimerossomas versus lipossomas: a evolução da "bala mágica". *Química Nova*, 40(7), 810-817, 2017.
- PACHIONI-VASCONCELOS, J.D.A.; LOPES, A.M.; APOLINÁRIO, A.C.; et al. Nanostructures for protein drug delivery. *Biomaterials Science*, 4, 205-218, 2016.
- SEMENOVA, M.N.; MELIK-NUBAROV, N.S.; SEMENOV, V.V. Application of Pluronics for enhancing aqueous solubility of lipophilic microtubule destabilizing compounds on the sea urchin embryo model. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), 14695, 2023.