

Nanopartículas de PLGA funcionalizadas com sulfadiazina para a liberação do antitumoral 5-Fluorouracil.

Pedro P. G. Guimarães (PG)^{1*}, Gabrielle de C. Rodrigues (IC)¹, Sheila R. Oliveira (PQ)¹, Paula P. Campos (PQ)², Celso T. R. Viana(PG)², Silvia P. Andrade(PQ)², Rubén D. Sinisterra (PQ)¹
[*pedrofarmag@gmail.com](mailto:pedrofarmag@gmail.com)

¹ Departamento de Química, ICEX, UFMG, Av. Antônio Carlos, 6627, 31270-901, BH - MG.

² Departamento de Fisiologia e Biofísica, ICB, UFMG, Av. Antônio Carlos, 6627, 31270-901, BH - MG.

Palavras Chave: nanopartículas, liberação controlada, PLGA, sulfadiazina, 5-Fluorouracil.

Introdução

Nanopartículas poliméricas são uma estratégia para a liberação controlada de fármacos. Estudos demonstram a importância da relação entre as variáveis como tamanho, carga de superfície, ramificação com a farmacocinética e a distribuição *in vivo*^{1,2}. Nesse contexto, o presente trabalho descreve a preparação de nanopartículas (NPs) de ácido-poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) funcionalizadas com sulfadiazina (SUL) e carregadas com 5-fluorouracil (5-FU) para o tratamento de tumores sólidos. O PLGA foi modificado com SUL e as NPs foram caracterizadas quanto ao tamanho e morfologia (microscopia eletrônica de transmissão e raio hidrodinâmico), quanto às cargas (potencial zeta), eficiência de encapsulamento (EE) e perfil de liberação *in vitro*. Além disso, foi determinada a angiogênese tumoral indiretamente por meio da dosagem de hemoglobina (Hb) e a infiltração de neutrófilos (atividade de mieloperoxidase (MPO)) e de macrófagos (atividade de N-acetil- β glucosaminidase (NAG)) nos tumores.

Resultados e Discussão

O PLGA com terminação carboxílica foi conjugado à sulfadiazina usando reagentes de acoplamento como o etilendiaminocarbodiimida (EDC) e N-hidroxissuccinimida (NHS). A ligação covalente entre a sulfadiazina e o PLGA, via formação de ligação amídica foi confirmada por FTIR e RMN ¹³C.

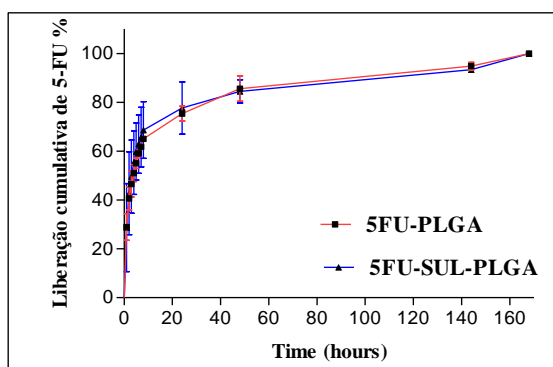


Figura 1. Perfis de liberação de 5-FU a partir de 5FU-PLGA e 5FU-SUL-PLGA em tempos diferentes.

O estudo *in vitro* de liberação de 5-FU foi realizado a pH 7,4. As NPs foram capazes de controlar a liberação por até 7 dias (Figura 1).

O tamanho médio, potencial zeta, EE e TE das nanopartículas de PLGA-SUL carregando 5-FU estão em torno de 114,6 nm e -32,1 mV, 49% de EE (Tabela 1). O recrutamento de macrófagos, neutrófilos e conteúdo de Hb foram maiores nas NPs SUL-PLGA em relação às NPs de 5-FU-PLGA, 5FU-PLGA e 5FU-SUL-PLGA, sugerindo a atividade anti-angiogênica das NPs carregadas com 5-FU.

Tabela 1. Caracterização de das nanopartículas de PLGA e SUL-PLGA carregadas com 5-FU.

Grupos	Tam. (nm)	Pdl	Zeta(mV)
PLGA	137.1 ± 8.6	0.091 ± 0.003	-39.1 ± 5.5
5FU-PLGA	133.1 ± 16.9	0.099 ± 0.025	-39.3 ± 0.7
SUL-PLGA	105.6 ± 13.9	0.133 ± 0.023	-37.3 ± 1.3
5FU-SUL-PLGA	114.6 ± 14.6	0.112 ± 0.018	-32.1 ± 2.1

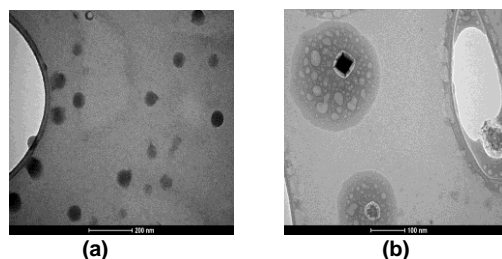


Figura 2. MET das NPs de 5FU-SUL-PLGA imediatamente após preparação(a) e após 7 dias(b).

Conclusões

As características físico-químicas, morfológicas, e biológicas apresentadas pelas NPs de SUL-PLGA demonstram o potencial do sistema de liberação para o direcionamento do 5-FU para atuação anti-angiogênica.

Agradecimentos

INCT-Nanobiofar, (CNPq/MCT/FAPEMIG), CNPq, e FAPEMIG.

¹ Fox, M.E., Széka, F.C., and Fréchet, J.M. (2009) Soluble polymer carriers for the treatment of cancer: the importance of molecular architecture. *Acc Chem Res* 42 1141-1151.

² Peer D, Karp JM, Hong S, FaroKhzad OC, Margalit R, Langer R (2007) Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nature Nanotechnology* 2 (12):751-760. doi:10.1038/nnano.2007.387.