



## Nanopartículas poliméricas pH-responsivas de Eudragit® L30-D55 contendo complexo de cobre(II) derivado de base de Schiff com potencial antitumoral

Isabel G. Werlang<sup>1</sup>, Tamira R. da Rosa<sup>1</sup>, Dinara J. Moura<sup>2</sup>, Tanira A. S. Aguirre<sup>3</sup>

UFCSPA

isabel.werlang@ufcspa.edu.br

**Palavras-Chave:** Nanoprecipitação, Metalofármacos.

### Introdução

O glioblastoma representa um dos tumores primários do sistema nervoso central mais agressivos e de difícil tratamento, demandando novas abordagens terapêuticas eficazes. Nesse cenário, a incorporação de complexos metálicos (metalofármacos) em sistemas nanotecnológicos destaca-se como uma estratégia promissora para superar limitações de solubilidade, aumentar a estabilidade biológica e favorecer o direcionamento da liberação de moléculas bioativas no local de ação. Entre esses compostos, os complexos de cobre(II) derivados de bases de Schiff com ligantes imino-fenolatos têm demonstrado relevante atividade citotóxica e potencial antitumoral em linhagens de células cancerígenas, promovendo estresse oxidativo e indução de apoptose (PINHEIRO et al., 2023). Para otimizar o perfil de entrega desses metalofármacos, a vetorização por meio de sistemas nanoestruturados pH-responsivos surge como uma alternativa estratégica para promover a liberação do ativo especificamente no microambiente tumoral (MAEDA, 2021), o qual apresenta um pH levemente ácido comparado aos tecidos saudáveis. O polímero entérico Eudragit® L30-D55 é insolúvel em meio ácido e solubiliza-se em pHs mais elevados devido à ionização dos seus grupos carboxílicos, permitindo o controle preciso da liberação droga-alvo e minimizando efeitos adversos sistêmicos (SCHÄFER et al., 2021). Neste trabalho, foi desenvolvida e caracterizada uma formulação de nanopartículas poliméricas pH-responsivas contendo um complexo de cobre(II) derivado de base de Schiff, utilizando a metodologia de nanoprecipitação pH-dependente desenvolvida pelo grupo TANANO (UFCSPA).

### Material e Métodos

Considerando o caráter lipofílico do complexo, a formulação foi adaptada mediante a retirada do óleo de babaçu, mantendo-se os demais componentes, incluindo o polímero Eudragit® L30-D55, Span® 80, Tween® 80, etanol e soluções tampão. Para o preparo da formulação branca (controle), foram preparadas três fases:

- **Fase 1 (F1):** 100 mg de Span® 80 dissolvidos em 12 mL de etanol;

- **Fase 2 (F2):** tampão fosfato 0,02 M em pH 7 (25 mL) e Eudragit® L30-D55 (334 µL);
- **Fase 3 (F3):** tampão fosfato 0,34 M em pH 1,4 (60 mL) e polissorbato 80 (308 mg).

As três fases permaneceram sob agitação e aquecimento em banho de água quente para completa solubilização. Após 10 minutos, injetou-se a F1 na F2 gerando a fase mista (F1+2), a qual permaneceu em agitação e aquecimento por mais 10 minutos. Por fim, a F1+2 foi injetada na F3, mantendo-se sob agitação por 10 minutos adicionais para a formação do sistema nanoestruturado. Em seguida, a formulação foi submetida à evaporação em rotavapor até atingir o volume final de 35 mL. Para as formulações contendo o complexo de cobre(II), adotou-se o mesmo procedimento, adicionando-se 17,5 mg do complexo de cobre(II) diretamente na Fase 1.

## Resultados e Discussão

Foram preparadas nanopartículas brancas (controle) e formulações contendo o complexo de cobre(II) nas concentrações de 0,5 e 0,75 mg mL<sup>-1</sup>. As dispersões coloidais foram caracterizadas quanto ao diâmetro hidrodinâmico, índice de polidispersão (PDI), potencial zeta, pH e aspecto macroscópico imediatamente após o preparo (Dia 0) e após 30 dias de armazenamento sob refrigeração.

A formulação branca apresentou diâmetro médio  $98,1 \pm 2,97$  nm, PDI de  $0,15 \pm 0,00$ , potencial zeta de  $-5,8 \pm 1,4$  mV e pH de  $0,7 \pm 0,00$ . Os perfis de distribuição de tamanho por número e por volume para a formulação controle estão apresentados nas **Figuras 1 e 2**, respectivamente.

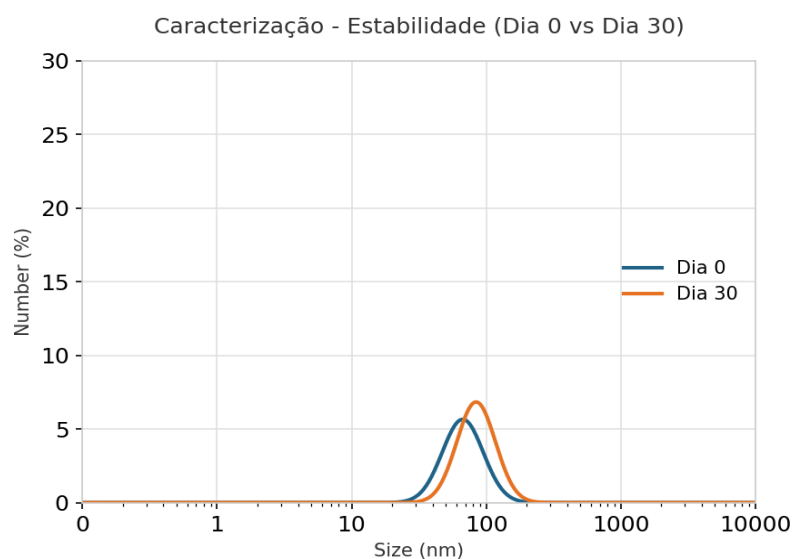


**Figura 1:** Gráfico tamanho x número (nanopartículas brancas)

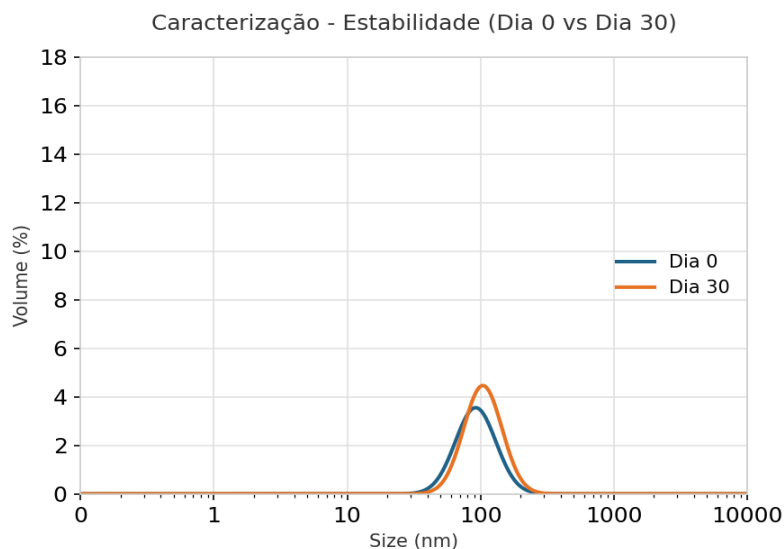


**Figura 2:** Gráfico tamanho x volume (nanopartículas brancas)

As nanopartículas contendo  $0,5 \text{ mg mL}^{-1}$  do complexo apresentaram diâmetro médio de  $166 \pm 12,94 \text{ nm}$ , PDI de  $0,16 \pm 0,0$  e potencial zeta de  $-7,45 \pm 2,31 \text{ mV}$ , conforme demonstrado na **Figura 3** (distribuição por número) e na **Figura 4** (distribuição por volume).

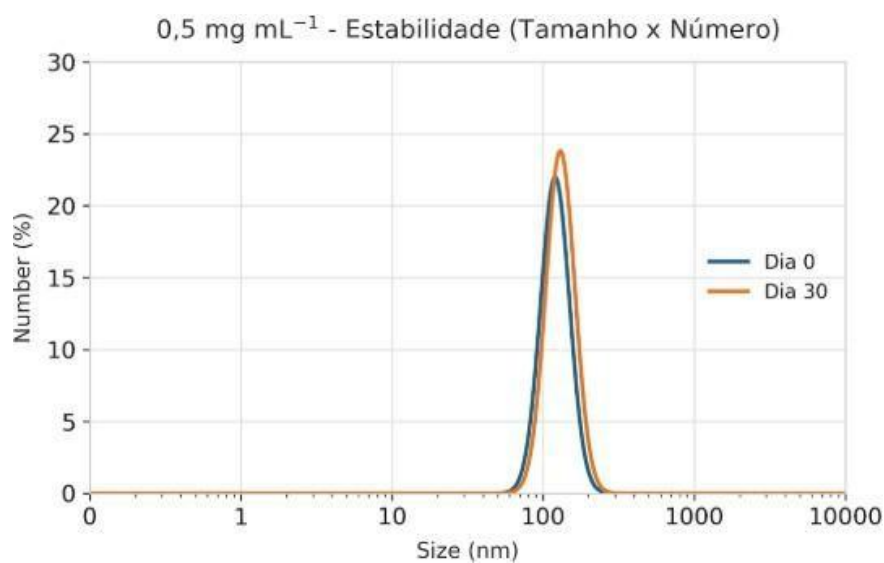


**Figura 3:** Gráfico tamanho x número (nanopartículas contendo  $0,5 \text{ mg mL}^{-1}$  do complexo)

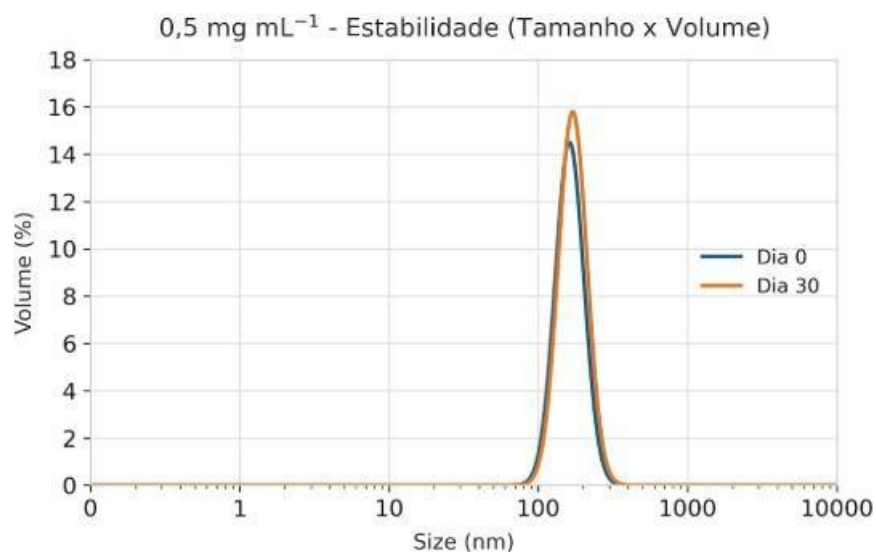


**Figura 4:** Gráfico tamanho x volume (nanopartículas contendo 0,5 mg mL<sup>-1</sup> do complexo)

A formulação contendo 0,75 mg mL<sup>-1</sup> apresentou diâmetro médio de  $176 \pm 21,3$  nm, PDI de  $0,19 \pm 0,0$  e potencial zeta de  $-6,1 \pm 1,7$  mV, cujas distribuições por número e volume são ilustradas nas **Figuras 5 e 6**, respectivamente.

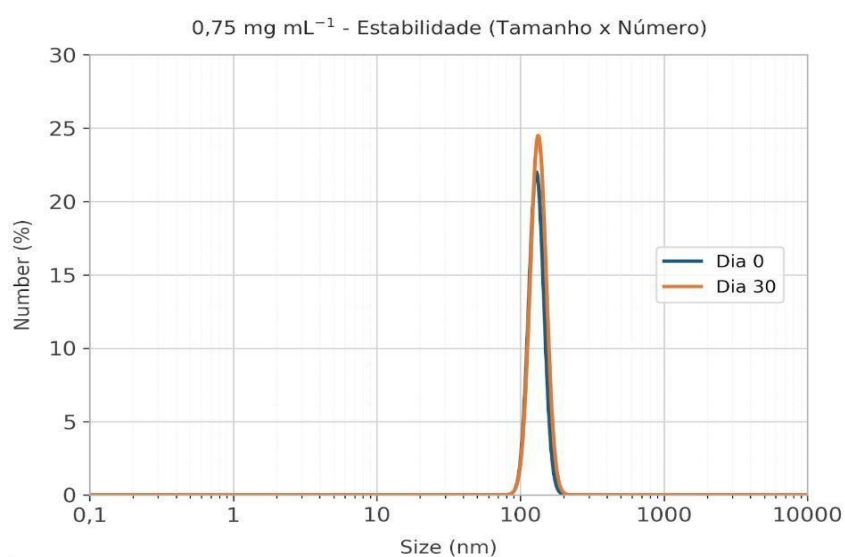


**Figura 5:** Gráfico tamanho x número (nanopartículas contendo 0,75 mg mL<sup>-1</sup> do complexo)

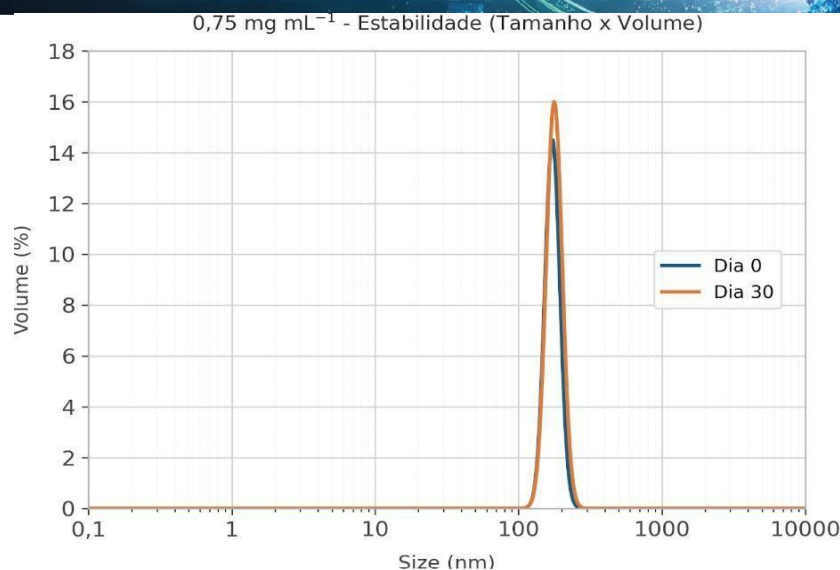


**Figura 6:** Gráfico tamanho x volume (nanopartículas contendo 0,75 mg mL<sup>-1</sup> do complexo)

O incremento significativo no diâmetro hidrodinâmico médio das nanopartículas — elevando-se de 98,1 nm (formulação branca) para 166 nm e 176 nm após a inclusão do complexo nas concentrações de 0,5 e 0,75 mg mL<sup>-1</sup>, respectivamente — confirma a efetiva incorporação/encapsulação do metalofármaco no núcleo polimérico da matriz de Eudragit® L30-D55. Tamanhos de partícula na faixa de 100 a 200 nm são considerados idôneos para aplicações biomédicas e direcionamento tumoral, uma vez que favorecem a permeação e retenção aprimorada (efeito EPR).

O índice de polidispersão (PDI) manteve-se estritamente abaixo de 0,2 (variando entre 0,15 e 0,19) em todas as preparações, o que evidencia uma população coloidal altamente monodispersa, homogênea e livre de aglomerados significativos. Os valores de potencial zeta discretamente negativos (-5,8 a -7,45 mV) são condizentes com a desprotonação parcial dos grupos carboxílicos expostos da matriz de Eudragit® L30-D55 no meio coloidal.

Após o período de 30 dias de acompanhamento, as formulações mantiveram a estabilidade físico-química (diâmetro de ~175 nm, PDI de 0,18 e potencial zeta de -7,0 mV), demonstrando a eficiência da metodologia de nanoprecipitação pH-dependente desenvolvida pelo grupo TANANO em impedir a precipitação do complexo ou a coalescência das partículas. Esses resultados sustentam que a nanoencapsulação preserva as características estruturais do sistema, permitindo explorar com segurança a promissora bioatividade antitumoral relatada para compostos de cobre(II) (PINHEIRO et al., 2023).

## Conclusões

Após 30 dias de avaliação, as formulações demonstraram excelente estabilidade temporal, mantendo diâmetro hidrodinâmico próximo a 175 nm, PDI reduzido (0,18) e

potencial zeta de -7,0 mV. Os resultados confirmam a viabilidade técnica e reprodutibilidade da obtenção de nanopartículas poliméricas pH-responsivas contendo o complexo de cobre(II) por nanoprecipitação pH-dependente, evidenciando o grande potencial do sistema nanoestruturado como carreador promissor de metalofármacos para o tratamento do glioblastoma. **Agradecimentos**

Os autores agradecem à UFCSPA pela infraestrutura disponibilizada e CNPq, CAPES, FAPERGS e UFCSPA pelo apoio financeiro para a execução desta pesquisa.

## Referências

- PINHEIRO, A. C.; NUNES, I. J.; FERREIRA, W. V.; TOMASINI, P. P.; TRINDADE, C.; MARTINS, C. C.; WILHELM, E. A.; OLIBONI, R. S.; NETZ, P. A.; STIELER, R.; CASAGRANDE JR., O. L.; SAFFI, J. Antioxidant and Anticancer Potential of the New Cu(II) Complexes Bearing Imine-Phenolate Ligands with Pendant Amine N-Donor Groups. *Pharmaceutics* 15(2), 376, 2023.
- MAEDA, H. Polymer therapy and the EPR effect: The baseline of nanomedicine. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 176, p. 113888, 2021.
- PINHEIRO, A. C.; NUNES, I. J.; FERREIRA, W. V.; TOMASINI, P. P.; TRINDADE, C.; MARTINS, C. C.; WILHELM, E. A.; OLIBONI, R. S.; NETZ, P. A.; STIELER, R.; CASAGRANDE JR., O. L.; SAFFI, J. Antioxidant and Anticancer Potential of the New Cu(II) Complexes Bearing Imine-Phenolate Ligands with Pendant Amine N-Donor Groups. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 2, p. 376, 2023.
- SCHÄFER, C. et al. pH-responsive polymeric nanoparticles for targeted drug delivery in cancer therapy. **Journal of Controlled Release**, v. 330, p. 110-124, 2021.