

## PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS – UNISO

### **\*TRABALHO COMPLETO CONTENDO ARTIGOS CIENTÍFICOS. AGUARDANDO A PUBLICAÇÃO DOS RESULTADOS**

#### **RESUMO**

O tratamento de patologias que acometem o sistema nervoso central (SNC) muitas vezes é limitado devido à proteção deste sistema através da barreira hemato-encefálica. A permeação de nano-carreadores, através da via naso-cerebral tem demonstrado potencial eficácia nesta transposição. Este estudo propôs a liberação naso-cerebral de anfotericina B encapsulada em lipossomas peguilados revestidos com quitosana. Os lipossomas foram avaliados quanto ao encapsulamento do fármaco, tamanho hidrodinâmico, índice de polidispersão, potencial zeta e características de liberação do fármaco *ex vivo* com membrana nasal suína e *in vivo*, utilizando ratos Wistar. Por meio de uma abordagem de análise multifatorial para auxiliar no planejamento experimental da formulação, foi obtida uma eficiência de encapsulação de  $98,30 \pm 0,02\%$  e, após processo de extrusão por membranas, os lipossomas peguilados apresentam tamanho de vesícula de  $60,64 \pm 0,62$  nm, índice de polidispersão de  $0,120 \pm 0,056$  e potencial zeta  $+ 17,88 \pm 2,02$  mV, após revestimento com quitosana. Adicionalmente, foi desenvolvido e validado um método analítico para quantificação da anfotericina B, também através de planejamento fatorial com análise multivariada dos fatores envolvidos na cromatografia líquida de alta eficiência.

Assim, este estudo propôs um lipossoma peguilado revestido com quitosana com potencial para o direcionamento da anfotericina B diretamente ao cérebro através da via naso-cerebral. Esta pesquisa foi importante como ponto de partida e para abrir novas perspectivas para o desenvolvimento de sistemas de liberação naso-cerebral que promovam a absorção do fármaco de forma efetiva, criando alternativas para o tratamento de patologias que acometem o SNC.

**Palavras-chave:** Liberação nasal. Liberação naso-cerebral. Lipossoma peguilado. Quitosana. Anfotericina B. Sistema Nervoso Central.

## **ABSTRACT**

The treatment of pathologies that affect the central nervous system (CNS) is often limited due to the protection of this system through the blood-brain barrier. The permeation of nano-carriers through the nose-to-brain pathway has demonstrated potential effectiveness in this transposition. This study proposed the nose-to-brain release of amphotericin B encapsulated in pegylated liposomes coated with chitosan. Liposomes were evaluated for drug encapsulation, hydrodynamic size, polydispersion index, zeta potential and drug release characteristics *ex vivo* with porcine nasal membrane and *in vivo*, using Wistar rats. Through a multifactorial analysis approach to assist in the experimental planning of the formulation, an encapsulation efficiency of  $98.30 \pm 0.02\%$  was obtained and, after the membrane extrusion process, the pegylated liposomes had a vesicle size of  $60.64 \pm 0.62$  nm, a polydispersion index of  $0.120 \pm 0.056$  and zeta potential of  $+ 17.88 \pm 2.02$  mV, after had been coating with chitosan. Additionally, an analytical method for quantifying amphotericin B was developed and validated, also through factorial design with multivariate analysis of the factors involved in high performance liquid chromatography. Thus, this study proposed a pegylated liposome coated with chitosan promising for delivery amphotericin B directly to the brain via the nose-to-brain pathway. This research was important as a starting point and to open new perspectives for the development of systems of naso-cerebral release that promote the absorption of the drug, creating alternatives for the treatment of pathologies that affect the CNS.

**Keywords:** Nasal delivery. Nose-to-brain delivery. Flexible liposome. Chitosan, Amphotericin B. Central nervous system.