

## RESUMO

A anfotericina B (AmB) é o fármaco de escolha para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas, embora, por muitas vezes, sua toxicidade limite sua utilização. Muitas formulações para carreamento da AmB baseadas na nanotecnologia (lipossomas e nanoemulsões) estão sendo avaliadas, enquanto que, algumas delas já estão sendo comercializadas. Essas formulações tem como objetivo, a diminuição dos efeitos tóxicos da AmB, mas devido à forte interação do fármaco com os lipídios presentes nessas formulações, elas não apresentam eficácia satisfatória. Neste trabalho desenvolveu-se nanopartículas de blendas de poli(ácido láctico)-polietilenoglicol (PLA-PEG) com variações na massa molecular do PEG (2, 10 ou 20 kDa) para encapsular AmB, avaliar a eficácia in vitro em cepas de *Candida sp.* e a toxicidade in vitro sobre hemácias. As nanopartículas foram preparadas pela técnica de emulsificação/evaporação do solvente, e o diâmetro médio, a distribuição do tamanho e o índice de polidispersão foram determinados pela técnica do espalhamento de luz. O teste de hemólise foi realizado para avaliar o caráter protetor das nanopartículas, impedindo a lise dos eritrócitos causada pela AmB. Para avaliar a eficiência de encapsulação e o perfil de liberação in vitro da AmB a partir das nanopartículas, foi desenvolvido e validado um método por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) para realizar a quantificação do fármaco. A validação foi realizada com base nos seguintes parâmetros: seletividade, linearidade, precisão, exatidão, robustez, limite de detecção (LD) e limite de quantificação (LQ). A confiabilidade da metodologia foi comprovada em todos os testes. A eficiência de encapsulação da AmB nas nanopartículas de blendas de PLA-PEG foi superior a 68,9%. A média do diâmetro das nanopartículas foi de 241 nm. O perfil de liberação in vitro demonstrou uma rápida liberação inicial (efeito “burst”) nas primeiras 24h, seguida por uma liberação sustentada de aproximadamente 29,5% de AmB após 26 dias de análise. As nanopartículas foram capazes de proteger as hemácias contra a lise produzida pela AmB nas primeiras 12h de incubação, sem modificar a eficácia terapêutica, considerando-se o perfil de liberação prolongada. As formulações em estudo diminuíram a toxicidade da AmB sobre as hemácias, mantiveram a eficácia in vitro e promoveram a liberação prolongada da AmB.

Palavras-chave: Anfotericina B. Nanopartículas. PLA-PEG. CLAE. Validação. Eficiência de encapsulação. Tamanho de partículas. Antifúngico in vitro. Hemólise.