



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CEILÂNDIA - FCE  
GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

MATEUS SOUZA NEIVA

**ESTUDO BIBLIOMÉTRICO SOBRE O PERFIL CINÉTICO DE LIBERAÇÃO DE  
FÁRMACOS E OUTRAS MOLÉCULAS ATIVAS EM NANOSSISTEMAS  
POLIMÉRICOS**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Brasília  
17 de julho de 2023

MATEUS SOUZA NEIVA

**ESTUDO BIBLIOMÉTRICO SOBRE O PERFIL CINÉTICO DE LIBERAÇÃO DE  
FÁRMACOS E OUTRAS MOLÉCULAS ATIVAS EM NANOSSISTEMAS  
POLIMÉRICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Farmácia da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de farmacêutico.

Orientador: Dra. Claire Nain Lunardi Gomes  
Coorientador: Dr. Anderson de Jesus Gomes

Brasília

17 de julho de 2023

## **AGRADECIMENTOS**

A conclusão deste trabalho só foi possível graças a presença de pessoas muito especiais em minha vida. Por isso, gostaria de agradecer a cada um que fez parte desse processo. Primeiramente, a Deus, por me dar forças e coragem durante toda essa jornada.

Aos meus pais, Paulo e Raquel, por todo apoio e por sempre me incentivarem a estudar. Tudo o que eu vivi nos últimos anos não seria possível sem a ajuda deles. Ao meu irmão, Lucas, por sempre me fazer rir e por assumir algumas tarefas minhas para que eu pudesse concluir este trabalho.

À existência da universidade de Brasília, local que me proporcionou diversas oportunidades para adquirir novos conhecimentos e experiências. Também não poderia deixar de agradecer a cada professor que fez parte disso, assim como aos projetos de ensino, pesquisa e extensão dos quais participei. Tenho certeza que tudo isso fez toda a diferença para a minha formação.

Da mesma forma, à UnB, por me presentear com muitas amizades que levarei para a vida. Em especial, está a Maria Cecília, minha noiva. Nunca imaginei que encontraria o amor dentro do meu grupo de amigos da faculdade, sendo que, em pouco tempo, ela se tornou um ponto chave em minha vida. Agradeço por todo o seu apoio, parceria e por ser uma pessoa incrível, da qual eu tenho muita admiração.

Além disso, fiz muitos outros amigos na universidade, que foram igualmente essenciais em toda a minha caminhada e sempre ajudaram a tornar os dias mais difíceis em algo leve. Não citarei os nomes de todos, pois a lista é extensa, mas guardo todos em meu coração. E mesmo que estejamos seguindo caminhos muito diferentes na vida, tenho muito orgulho do profissional que cada um está se tornando.

Aos meus orientadores, Claire e Anderson, por me receberem como aluno de iniciação científica no grupo de pesquisa FotoNanobiotec, por todo conhecimento passado ao longo desses anos, por toda compreensão e paciência. Espero que essa parceria continue por muitos anos.

À banca examinadora, pela disponibilidade e por aceitar participar dessa etapa tão importante para a minha formação.

Por fim, gostaria de agradecer ao pessoal do meu trabalho, principalmente a equipe de matéria-prima. Os últimos meses não foram fáceis, mas estar cercado por pessoas que me inspiram e me apoiam, com certeza facilitou tudo isso.

## EPÍGRAFE

“Todas as vitórias ocultam uma abdicação.”  
Simone de Beauvoir, 1958.

## RESUMO

Os medicamentos de liberação modificada, representam um avanço para o desenvolvimento farmacêutico, oferecendo diversos benefícios, quando comparados aos modelos convencionais. Eles têm se tornado cada vez mais complexos e tecnológicos, graças ao progresso de campos como o da nanociência. Entre os dispositivos empregados para a entrega de fármacos, destacam-se aqueles que utilizam nanopartículas poliméricas (PNPs). Esses materiais, possuem propriedades físico-químicas favoráveis, além de serem biodegradáveis e não-tóxicos. Diante disso, neste trabalho, objetivou-se reunir as principais evidências da utilização de PNPs como agentes carreadores de fármacos, para entender qual o impacto gerado sobre a sua cinética de liberação. Para isso, foi realizada uma busca sobre a base de dados SCOPUS, pelos termos “*release kinetics*” e “*polymeric nanoparticles*”, sendo encontrados cerca de 74 resultados para os últimos 5 anos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 22 documentos permaneceram para análise completa dos dados. Foi observado, que ao encapsular os fármacos em nanossistemas poliméricos, são obtidas várias alterações sobre a cinética, gerando uma entrega prolongada e que pode ser responsiva a estímulos. Esses estudos demonstraram uma vasta aplicabilidade, podendo ser desenvolvidos modelos para o tratamento de vários tipos de doenças. Além disso, aspectos de síntese demonstraram um grande impacto sobre os resultados obtidos para cada um dos modelos descritos, sendo os testes caracterização a principal forma prever os seus efeitos. Sendo assim, este trabalho reúne informações importantes sobre a tecnologia farmacêutica. Os resultados obtidos, podem ser guias para a otimização de formulações e para o desenvolvimento racional de fármacos.

**Palavras-chave:** Nanopartículas poliméricas; cinética de liberação; nanotecnologia; formas farmacêuticas de liberação modificada.

## **ABSTRACT**

The modified release drugs represent one of the biggest advances for the pharmaceutical development, mainly when they are compared with the conventional models, offering many benefits. Thanks to the progress of various fields, such as nanoscience, they have become increasingly complex and technological. Among the devices developed for drug delivery, some have attracted some special interest, such as polymeric nanoparticles (PNPs). These materials have many advantages for this application, such as ideal physical-chemical properties. In addition, they are biodegradable and non-toxic. This present work has aimed to gather the most relevant information for the application of PNPs as drug carriers, in order to understand their impact in kinetics release. A search was performed in SCOPUS database, for the terms "release kinetics" and "polymeric nanoparticles". About 74 results were found for the last 5 years, their titles and resumes were read and the inclusion and exclusion criteria were applied. After that, 22 documents remained for complete data analysis. The articles observed that the drug encapsuled in polymeric nanossystems showed kinetics alteration, resulting in a sustained profile and stimuli responsive release. These studies demonstrated a wide application, allowing the development of treatments for several diseases types. Furthermore, it has been evidenced that synthesis aspects showed a great impact for all the results. Also, characterization tests are essential to predict their effects. Therefore, this work has collected important information for pharnaceutical technology development, and the results obtained can be useful for optimization of future formulations and for drugs rational design.

**Keywords:** Polymeric nanoparticles; kinetics release; nanotechnology; modified release drugs.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Esquema representativo da escala nanométrica.....	14
<b>Figura 2</b> – Esquema representativo da morfologia de nanocápsulas e nanoesferas.Fonte: Adaptado de ZIELINSKA <i>et al</i> , 2020 .....	15
<b>Figura 3</b> – Ilustração demonstrativa dos mecanismos responsáveis pela liberação dos fármacos em PNPs. ....	18
<b>Figura 4</b> – Diagrama representativo dos principais modelos matemáticos para determinação do perfil cinético de liberação. ....	20
<b>Figura 5</b> – Fluxograma representativo das etapas da pesquisa e execução metodológica.....	27
<b>Figura 6</b> – Esquema da liberação de insulina responsiva à glicose a partir de NPs com dextranas acetiladas degradáveis por ácido. ....	31
<b>Figura 7</b> – Gráfico representativo dos principais objetivos de pesquisa dos artigos selecionados. ....	33

## LISTA DE QUADROS

**Quadro 1** – Caracterização do mecanismo de transporte ou entrega de fármacos a partir do valor de n. ....22

**Quadro 2** – Caracterização dos estudos incluídos na pesquisa sobre o perfil cinético de liberação de fármacos e outras moléculas ativas em nanossistemas poliméricos. ....**Erro! Indicador não definido.**

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tipos de polímeros mais utilizados para a formulação de PNPs nos estudos encontrados.....	31
--	----

## LISTA DE ABREVIÇÕES

B-GLU	Beta-glucosidase
BSA	Albumina de soro bovina
Ch	Quitosana
CMC	Carboximetilcelulose
DOX	Doxorrubicina
HA	Ácido hialurônico
NPs	Nanopartículas
PNPs	Nanopartículas poliméricas
PCL	Poli-(caprolactona) hidrofóbico
PEG	Polietilenoglicol
PLA	Ácido polilático
PLGA	Poli(ácido lático-co-ácido glicólico)
PNVP	Polivinilpirrolidona
R <sup>2</sup>	Coefficiente de regressão linear

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO .....	12
2.	Revisão de literatura.....	14
2.1	Nanotecnologia e nanociência.....	14
2.2	Nanopartículas poliméricas (PNPs) .....	15
2.3	Sistemas de liberação de fármacos.....	16
2.4	Estudos de cinética de liberação <i>in vitro</i> .....	17
2.5	Modelos matemáticos de cinética de liberação .....	19
3.	Justificativa.....	24
4.	Objetivos .....	25
4.1	Objetivo principal: .....	25
4.2	Objetivos específicos: .....	25
5.	Metodologia.....	26
6.	Resultados e discussão.....	27
7.	Conclusões.....	36
8.	Referências Bibliográficas: .....	37

## 1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a produção de medicamentos com sistemas de liberação modificada tem sido um dos principais alvos de estudo dentro da tecnologia farmacêutica. Isso ocorre graças aos diversos benefícios que podem ser obtidos a partir de sua utilização, em contraponto aos modelos tradicionais, como por exemplo: (1) liberação controlada do fármaco, (2) atuação em alvos específicos, (3) redução de efeitos adversos, (4) proteção contra a degradação química e enzimática e entre outros. Todos esses fatores podem contribuir para uma maior efetividade do tratamento (ADEPU; RAMAKRISHNA, 2021).

Inúmeros esforços têm sido realizados dentro desta temática, no entanto, ainda existem muitos desafios. De acordo com Yun (2015), historicamente, existem 3 gerações no desenvolvimento de fármacos de entrega controlada. A primeira, é compreendida pela elaboração de formulações de liberação sustentada, no qual o foco era superar as limitações físico-químicas das moléculas ativas. Já a segunda, concentrou-se em problemas mais complexos, empenhando-se em formular medicamentos capazes de ultrapassar às principais barreiras biológicas presentes no organismo. A terceira, tem buscado aprimorar alguns problemas encontrados na geração anterior para construir, cada vez mais, modelos clinicamente efetivos (YUN; LEE; PARK, 2015).

Um dos principais avanços que marcaram a segunda e a terceira geração do desenvolvimento fármacos é a nanotecnologia. Isso pode ser explicado pelas características estruturais, químicas, mecânicas, magnéticas, elétricas e biológicas únicas encontradas para os materiais que estão na nanoescala. Neste contexto, as partículas de tamanho nanométrico, têm sido um dos recursos mais explorados devido às diversas vantagens que oferece, como a possibilidade de modificação de sua superfície e a sua capacidade de adsorção (PATRA et al., 2018).

Essas características, tornam as nanopartículas (NPs) ótimos modelos para a elaboração de sistemas com uma alta sensibilidade. Isso vem sendo amplamente empregado para a encapsulação de fármacos e outras substâncias, o que altera a cinética de liberação podendo melhorar o seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico, aumentando a eficácia, especificidade, segurança, tolerabilidade e índice terapêutico (LISIK; KROKOSZ, 2021). Além disso, pode entrega-los de forma mais específica, direcionando aos tecidos onde se deseja a ação, aumentando a

biodisponibilidade e a penetração nas células-alvo, (PATRA et al., 2018), (MITCHELL et al., 2021).

Existem diversos tipos de NPs e elas podem ser classificadas de acordo com a sua morfologia, tamanho e características químicas. Entre elas, as poliméricas têm ganhado bastante destaque, já que quando são aplicadas em sistemas para a entrega de medicamentos oferecem diversas vantagens, pois em geral, são biocompatíveis, biodegradáveis, fáceis de fabricar e não são tóxicas. Além disso, possuem carga de superfície, alta eficiência de encapsulamento e podem liberar o seu conteúdo em resposta a estímulos do meio, como a variação de pH e a presença de enzimas (SALEM et al., 2023), (PANDEY et al., 2019), (WANG et al., 2022).

Diversos estudos vêm aplicando as nanopartículas poliméricas (PNPs) como carreadores de medicamentos para a otimização do tratamento de inúmeros tipos de doenças. Muitos avanços já foram conquistados, principalmente para terapia do câncer (ISMAIL et al., 2019). No entanto, ainda existem várias questões que não foram totalmente elucidadas a respeito dos mecanismos por trás dessas associações. Por isso, caracterizar e entender o comportamento físico-químico, através da combinação de várias técnicas analíticas, é uma etapa essencial para a elaboração desses materiais complexos, pois não só ajuda a entender as suas características como ajuda a aprimorar cada vez mais o processo de desenvolvimento (ZIELINSKA et al., 2020).

Propriedades como composição, concentração, tamanho, forma e características de superfície, são um dos principais fatores investigados nesses estudos (ZIELINSKA et al., 2020). Outro parâmetro muito importante que também deve ser considerado, é o perfil cinético de liberação *in vitro* das NPs. Através da utilização de modelos matemáticos, é possível prever como o nanossistema se comportará em um meio biológico e como ele realizará a liberação do seu conteúdo. Esses métodos auxiliam no processo de formulação de novos nanocarreadores e permitem avaliar se eles atendem aos requisitos desejados (DASH S et al., 2010).

Dessa forma, este trabalho tem como objetivo, a partir de uma análise de literatura, identificar o perfil cinético dos principais nanossistemas poliméricos propostos nos últimos anos para a entrega de fármacos e outras moléculas biologicamente ativas.

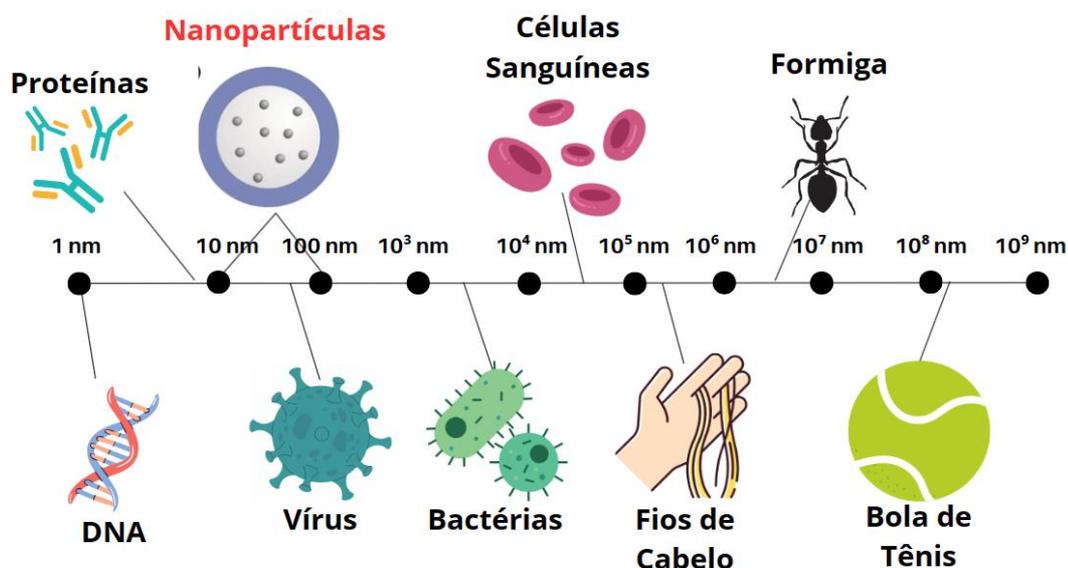
## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Nanotecnologia e nanociência

A nanociência compreende o estudo das estruturas e moléculas com tamanho entre 1 a 100 nm (Figura 1). A sua utilização na prática para a produção de novos dispositivos, é chamada de nanotecnologia, e essa é uma das mais promissoras inovações do século XXI. Isso acontece graças às propriedades únicas que são observadas para os materiais que se encontram na nanoescala, tornando possível a sua aplicação para os mais diversos campos, como para a química, a física, a biologia, a medicina, a engenharia e a eletrônica (BAYDA et al., 2019).

Apesar de ter o seu uso reportado desde tempos antigos, muitos autores afirmam que o nascimento da nanotecnologia aconteceu a partir de Richard Feynman. Este cientista, introduziu a ideia de manipular a matéria a um nível atômico (HULLA; SAHU; HAYES, 2015). Assim, a partir do avanço de novas técnicas e o desenvolvimento de instrumentos como microscópios eletrônicos, obteve-se um real entendimento sobre o assunto, o que fez a nanotecnologia desenvolver-se bastante ao longo dos anos (SAJID, 2022). A saúde é uma área na qual a nanotecnologia vem ganhando muito destaque devido a sua utilização para o desenvolvimento de novas ferramentas, como biossensores, sistemas de entrega de medicamentos e sondas de imagem (BAYDA et al., 2019).

Figura 1 – Esquema representativo da escala nanométrica



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

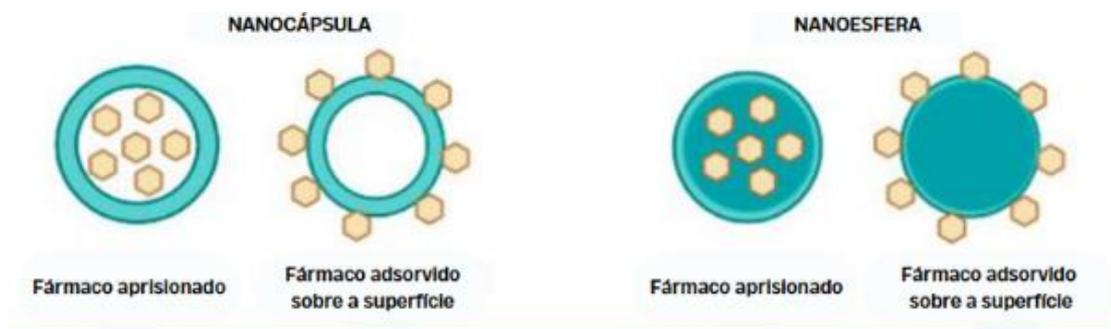
Existem diversos tipos de nanomateriais, sendo classificados a partir de vários critérios, como o tipo de material do qual consiste. Existem aqueles: (1) baseados em carbono, grupo que inclui os nanotubos, o grafeno e os pontos quânticos; (2) NPs metálicas; (3) NPs cerâmicas; (4) PNPs; (5) NPs derivadas de biomoléculas, como proteínas e ácidos nucleicos (SAJID, 2022).

## 2.2. Nanopartículas poliméricas (PNPs)

As PNPs, são uma das classes mais importantes dos nanomateriais, trazendo grandes avanços para diversos campos da ciência, devido as suas propriedades físico-químicas únicas. Considera-se que elas são constituídas por 3 camadas: a superfície – que pode ser funcionalizada com diferentes tipos de moléculas pequenas, a camada do invólucro e o núcleo. Elas também podem ser identificadas de acordo com a morfologia, tamanho, propriedades químicas e a sua constituição (KHAN; SAEED; KHAN, 2019).

As PNPs, têm sido um dos tipos mais aplicados para a construção de sistemas de liberação de fármacos. Elas são NPs de base orgânica, podendo ser facilmente funcionalizadas, sendo classificadas em dois grupos morfológicos, nanoesferas ou nanocápsulas (**Figura 2**). O primeiro, é caracterizado por possuir uma rede polimérica contínua na qual o fármaco pode estar retido dentro ou adsorvido sobre a sua superfície. Já o segundo, é composto por um núcleo oleoso no qual o fármaco fica dissolvido, envolto por uma cadeia polimérica que controla o perfil de liberação (KHAN; SAEED; KHAN, 2019; ZIELINSKA et al., 2020).

**Figura 2** – Esquema representativo da morfologia de nanocápsulas e nanoesferas.



Fonte: Adaptado de ZIELINSKA *et al*, 2020

Existem vários tipos de polímeros que são utilizados para formar as PNPs, podendo ser classificados como de origem natural, como a quitosana (Ch), a manose

(Man) a dextrana, a heparina ou o hialuronano. Elas também podem ser sintéticas, como quando são formadas pelo ácido polilático (PLA), polietilenoglicol (PEG), poli(ácido lático-co-ácido glicólico) (PLGA), carboximetilcelulose (CMC), poli (-caprolactona) hidrofóbico (PCL) ou a polivinilpirrolidona (PNVP). Muitos estudos, também utilizam a combinação de mais de um polímero, para assim aproveitar as particularidades de cada um para formar o sistema de liberação desejado (NICOLAS et al., 2018; ZIELINSKA et al., 2020).

As formas de sintetizar as poliméricas, também podem variar bastantes. Existem os métodos que usam os polímeros já pré-formados, como as técnicas de evaporação de solvente, nanoprecipitação, *salting out*, diálise ou tecnologias de fluidos supercríticos. Semelhantemente, há também aqueles cujo o processo é feito por polimerização direta, utilizando monômeros, sendo feita a partir de emulsões, microemulsões e entre outros (EL-SAY; EL-SAWY, 2017).

Devido às diversas formas disponíveis para se obter as NPNs, os resultados também podem sofrer grandes variações. Dessa forma, para garantir que as características da formulação sejam adequadas, são realizados os testes de caracterização físico-química. Esses estudos, também auxiliam a otimizar o processo de formulação, permitindo identificar fatores como eficácia, estabilidade e potencial de toxicidade dos sistemas propostos. As formas de avaliar incluem a utilização de microscopia eletrônica para identificar a morfologia, dispersão de luz dinâmica para tamanho e distribuição das partículas, determinação das propriedades ópticas por técnicas espectrofotométricas (ZIELINSKA et al., 2020).

### **2.3. Sistemas de liberação de fármacos**

Os sistemas de liberação de fármacos são desenvolvidos para entregar as moléculas ativas de forma mais eficiente para o organismo. Esse feito pode ser obtido a partir da formulação elaborada com o emprego de diferentes tipos de excipientes, os quais são substâncias inertes — podendo conter ou não atividades farmacológicas mínimas — que melhoram as características físico-químicas do medicamento (CHA et al., 2011; LOPES; LOBO; COSTA, 2005; YUN; LEE; PARK, 2015).

As formas farmacêuticas convencionais podem apresentar vários problemas relacionados a uma rápida absorção, metabolização e excreção do organismo. Dessa forma, para manter o efeito terapêutico, é necessário realizar a administração de múltiplas doses. Esse fato, torna difícil a adesão ao tratamento, podendo levar a

ineficácia do mesmo. Além disso, esses medicamentos estão mais vulneráveis às variações do ambiente externo e do organismo, podendo sofrer degradação química (SHARGEL; WU-PONG; YU, 2012).

Por esses motivos, a indústria farmacêutica passou a investir em formas farmacêuticas de liberação modificada. Um dos primeiros relatos desse tipo de tecnologia foi apresentado em 1951 por Lipowski, quando ele revestiu comprimidos com um polímero entérico, resultando em uma liberação prolongada do fármaco. Com o passar dos anos, essas técnicas foram se desenvolvendo e tornando-se cada vez mais complexas, com a introdução de polímeros e hidrogéis inteligentes capazes de entregar o medicamento em resposta a estímulos. Além disso, o desenvolvimento de áreas como a biologia molecular e a nanociência trouxeram avanços como a entrega de genes, proteínas e entre outros (EZIKE et al., 2023).

Entretanto, vários obstáculos relacionados ao desenvolvimento dessas formulações ainda permanecem, como a dificuldade de prever os seus efeitos sobre o organismo devido a natureza altamente complexa desses novos sistemas de liberação. Dessa forma, poucos trabalhos nesta perspectiva conseguem ser efetivamente aplicados na clínica. Mesmo assim, é fato que a condução de bons estudos na etapa pré-clínica pode ser um fator determinante para a elaboração de modelos terapêuticos cada vez mais eficazes. Isso pode ser feito através da caracterização físico-química, a qual permite identificar as propriedades das partículas sintetizadas. Além disso, é de extrema importância entender o perfil de liberação *in vitro*, que fornece informações valiosas sobre a cinética da entrega dos fármacos do sistema proposto (EZIKE et al., 2023; YUN; LEE; PARK, 2015).

#### **2.4. Estudos de cinética de liberação *in vitro***

Os estudos de cinética de liberação *in vitro*, têm sido bastante aplicados durante o desenvolvimento de medicamentos de liberação modificada, nos quais os fármacos estão inseridos em nanossistemas poliméricos. Essa investigação permite entender por qual mecanismo as substâncias ativas migram da sua posição inicial para o meio de dissolução, dependendo de fatores como as características físico-químicas do meio, da molécula ativa e do polímero. Além disso, propriedades estruturais do modelo e método de síntese também podem influenciar (FU; KAO, 2010; HERDIANA et al., 2022).

Os testes de dissolução são os principais ensaios empregados para determinar

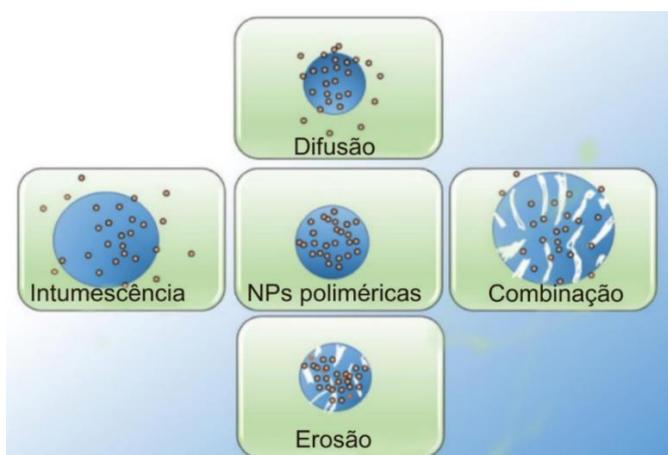
a cinética de liberação de fármacos carregados por NPa. Nessas análises, são utilizados aparatos de dissolução, assim como meios que simulam o ambiente biológico, sendo aplicadas as mesmas condições de temperatura e pH. Esses estudos podem ser classificados em 3 categorias diferentes, os métodos de membrana de diálise, de separação e o de fluxo contínuo (GUPTA; CHEN; XIE, 2021).

Por mais que ofereçam informações decisivas para o desenvolvimento de novos medicamentos, os testes de liberação in vitro, por vezes, são alvos de críticas por alguns pesquisadores. Este fato deve-se a falta de padronização pelos compêndios oficiais para métodos utilizados, tornando difícil comparar os dados obtidos na literatura. Apesar das limitações, esses métodos ainda podem ser úteis para entender o perfil de liberação de nanossistemas carregadores de fármacos, principalmente quando são relacionados aos estudos de caracterização físico-química, como o tamanho de partículas e a sua distribuição, a eficiência de encapsulamento e entre outros (GUPTA; CHEN; XIE, 2021; HERDIANA et al., 2022).

#### 2.4.1. Mecanismos de liberação dos fármacos

Existem diversos mecanismos responsáveis por realizar a entrega dos fármacos em nanossistemas poliméricos – difusão, erosão ou a combinação de ambos (Figura 2). Sendo assim, durante desenvolvimento de novas formas farmacêuticas de liberação modificada, é importante identificar a forma por qual os sistemas realizam a liberação do seu conteúdo.

**Figura 3** – Ilustração demonstrativa dos mecanismos responsáveis pela liberação dos fármacos em PNPs.



**Fonte:** Adaptado a partir de Herdiana et al., 2022.

O mecanismo de difusão é o mais adequado para os sistemas de liberação. Nele, ocorre a passagem da substância ativa através da matriz, que realiza a entrega

do seu conteúdo de maneira controlada. Ela funciona como uma barreira que restringe a movimentação do fármaco, podendo ser descrito matematicamente a partir da Lei de Difusão de Fick. Já no intumescimento, a matriz polimérica quebra as suas cadeias quando o sistema interage com o meio, causando inchaço. Isso permite que o fármaco atravesse por meio de uma difusão não-Fickiana. Por último, há o modelo de erosão polimérica, podendo acontecer de forma homogênea ou heterogênea, a partir das características do meio ou a presença de enzimas. Dessa forma, a cadeia polimérica é degradada e o fármaco liberado (HERDIANA et al., 2022).

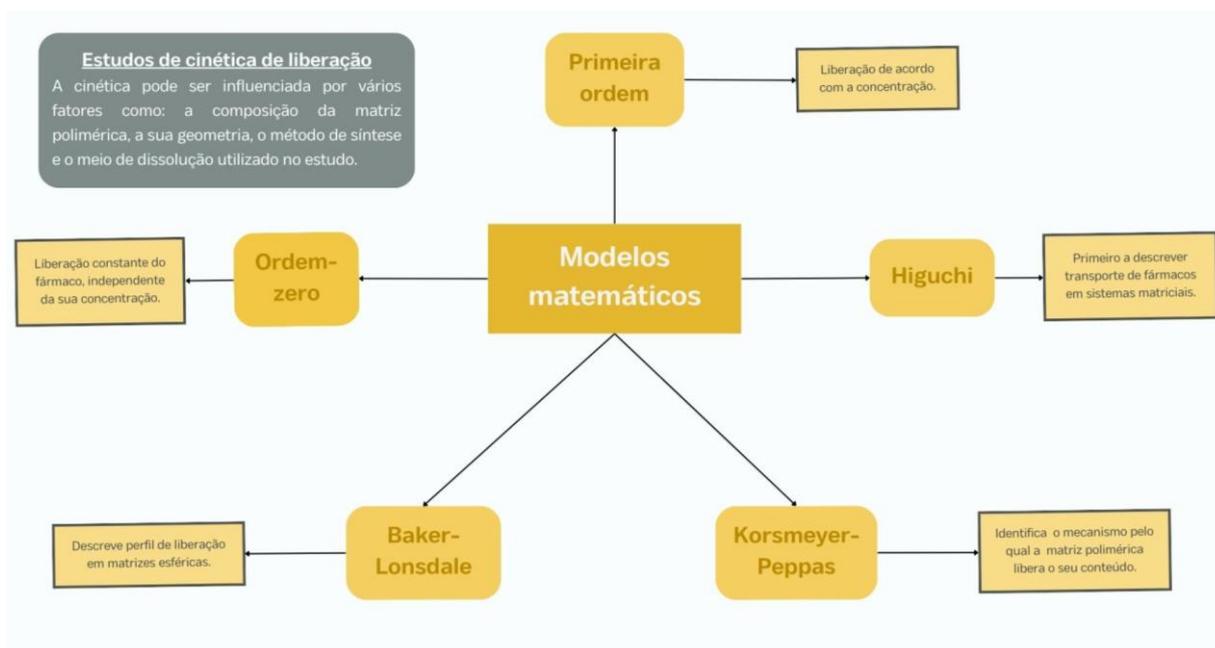
## **2.5. Modelos matemáticos de cinética de liberação**

O perfil de liberação é uma informação essencial a ser estudada durante o desenvolvimento de novas formulações de medicamentos. A aplicação dos resultados obtidos em modelos matemáticos empíricos, é uma das principais estratégias para entender o mecanismo pelo qual as PNP's realizam a entrega do seu conteúdo. Esses dados guiam a pesquisa, permitindo realizar a otimização do processo de síntese de acordo com as características desejadas.

A cinética de entrega dos fármacos pode ser influenciada por vários fatores como a composição da matriz polimérica, a sua geometria, o método de preparação e o meio de dissolução utilizado no estudo. Existem várias equações matemáticas que podem ser aplicadas a esses sistemas, elas levam em conta todas essas variáveis, permitindo caracterizá-los e identificar o padrão de liberação. Dessa forma, os dados são analisados e plotados em gráficos lineares de liberação do fármaco por unidade de tempo. Assim, calcula-se o coeficiente de regressão linear ( $r^2$ ) para os vários modelos matemáticos, sendo selecionados, aqueles que apresentam o valor de  $r^2$  mais próximo de 1 (GUPTA; CHEN; XIE, 2021).

Sendo assim, determinar o perfil cinético de um fármaco em um sistema de liberação, pode ser uma tarefa difícil, devido a sua natureza complexa e os vários fatores que podem influenciar este processo. Por isso, ao longo dos anos, os modelos matemáticos evoluíram bastante para acompanhar os novos tipos de formulações. Entretanto, algumas dessas equações são empíricas e permanecem sendo frequentemente utilizadas, como as de ordem zero, primeira ordem, Higuchi, Kormeyer-Peppas e Baker Lonsdale (**Figura 4**).

**Figura 4** – Diagrama representativo dos principais modelos matemáticos para determinação do perfil cinético de liberação.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

### 2.5.1. Modelo de ordem zero

Modelo no qual há a liberação constante do fármaco independente da sua concentração. Sua equação simplificada (I), está descrita logo abaixo. Q representa a quantidade fármaco dissolvida,  $Q_0$  a quantidade inicial de fármaco na solução e  $K_{0t}$  a constante de ordem zero.

$$Q - Q_0 = K_{0t} \text{ (I)}$$

Nesses casos, a dissolução ocorre lentamente por formulações que não se desagregam, como pode ser observado em sistemas transdérmicos e alguns tipos de formas farmacêuticas revestidas (DASH S et al., 2010; PADMAA PAARAKH et al.).

### 2.5.2. Modelo de primeira ordem

Representa a forma em que a liberação do fármaco ocorre de acordo com a concentração do mesmo. É descrita conforme a equação (II) em que C é a quantidade de fármaco em solução de acordo o tempo t,  $C_0$  é a concentração inicial do fármaco e  $K_1$  é a constante de velocidade de primeira ordem.

$$\text{Log } C = \text{log } C_0 - K_t / 2,303 \text{ (II)}$$

De acordo com Mulye e Turco (1995, apud PAARAKH) esse modelo é descrito

para formulações que contém fármacos de natureza hidrofílica em matrizes porosas. Além disso, esta fórmula aplica-se tanto para o processo de absorção quanto para a eliminação de fármacos (DASH S et al., 2010; MENDES, 2019).

### 2.5.3. Modelo de Higuchi

O modelo proposto por Higuchi, em 1963, foi o primeiro a descrever o transporte de drogas em sistemas matriciais. A equação (III) está descrita abaixo, na qual  $Q$  representa a quantidade do fármaco liberada em um tempo  $t$  por unidade de área  $A$ .  $C$  é a concentração inicial do fármaco e  $C_s$  a sua solubilidade.  $D$  representa o seu coeficiente de difusão sobre as moléculas da matriz.

$$Q = A \sqrt{D (2C - C_s) C_s t} \quad (\text{III})$$

Higuchi também propôs uma variação dessa equação (IV), a fim de descrever um modelo em que a liberação acontece por meio de um sistema poroso, no qual a concentração de fármaco na matriz é menor que a sua solubilidade no meio de dissolução. Nela,  $D$  representa o coeficiente de difusão da molécula,  $\delta$  é a porosidade e  $\tau$  a tortuosidade da matriz, que corresponde às dimensões do raio e ramificação dos poros e canais.

$$Q = A \sqrt{\left(\frac{D\delta}{\tau}\right) (2C - \delta C_s) C_s t} \quad (\text{IV})$$

A equação pode ser reduzida, sendo conhecida como o modelo simplificado (V). Neste caso,  $KH$  representa a constante de dissolução de Higuchi.

$$Q = KH t^{1/2} \quad (\text{V})$$

A partir do modelo de Higuchi, várias outras equações foram desenvolvidas, sendo possível aplica-las a diferentes tipos de sistemas de liberação com várias formas geométricas. Este cálculo também permite identificar se o perfil de entrega dos fármacos segue o mecanismo de difusão. Por isso, essa relação pode ser usada para descrever a dissolução de fármacos de vários tipos de formas farmacêuticas de liberação modificada, como alguns sistemas transdérmicos e comprimidos de matriz com fármacos solúveis em água. O principal benefício deste modelo está na possibilidade de entender melhor os mecanismos responsáveis pela liberação do fármaco, que como consequência, facilitam o processo de otimização para a elaboração de novos medicamentos (CHEN; WANG; FLANAGAN, 2017; DASH S et al., 2010; MENDES, 2019; PADMAA PAARAKH et al.).

#### 2.5.4. Modelo de Korsmeyer-Peppas

Essa equação empírica (VI) permite entender o mecanismo pelo qual a matriz polimérica realiza a entrega de suas substâncias ativas. Assim, é possível entender se esses sistemas seguem o mecanismo de difusão de acordo com a lei de Fick ou não. Ela pode ser descrita da seguinte maneira:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K t^n \text{ (VI)}$$

Sendo que  $M_t/M_\infty$  é a fração do fármaco entregue no tempo  $t$ .  $K$  é a constante de velocidade que incorpora as características estruturais e geométricas do dispositivo de entrega. Já o valor de  $n$ , representa os diferentes mecanismos de liberação (**Quadro 1**).

**Quadro 1** – Caracterização do mecanismo de transporte ou entrega de fármacos a partir do valor de  $n$ .

Expoente de difusão ( $n$ )	Mecanismos de transporte e/ou entrega do fármaco
$n < 0,5$	Comportamento pseudo-Fickiano Difusão de matriz, não dilatável
$0,5$	Modelo de Fick (Fickiano) Difusão de matriz, não dilatável
$0,5 < n < 1,0$	Anômalo (Modelo não-Fickiano) Difusão e relaxamento (erosão)
$1,0$	Caso II Entrega de ordem zero
$> 1,0$	Super caso II Relaxamento ou erosão

Fonte: MENDES, 2019.

Para aplicar o modelo de Korsmeyer-Peppas, podem ser utilizados gráficos para descrever o processo de liberação dos fármacos pelas matrizes. Portanto, eles são construídos a partir do seu eixo x, representando o log de tempo, e o y, o log de liberação acumulativa da droga (CHEN; WANG; FLANAGAN, 2017; DASH S et al., 2010; MENDES, 2019; PADMAA PAARAKH et al., [s.d.]).

### 2.5.5. Modelo de Baker-Lonsdale

Modelo criado a partir da proposta por Higuchi, pensada para descrever o perfil de dissolução de fármacos em matrizes esféricas, como observado na equação VII:

$$f = \frac{3}{2} \left[ 1 - \left( 1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{\frac{2}{3}} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = Kt \quad (\text{VII})$$

$M_t / M_\infty$  correspondem a fração do fármaco entregue durante um período de tempo  $t$ ,  $k$  corresponde a constante de liberação. Essa equação pode ser utilizada para linearizar dados provenientes de diversos tipos de formulações, incluindo microcápsulas (DASH S et al., 2010; PADMAA PAARAKH et al.).

### 3. JUSTIFICATIVA

Sabe-se, que a partir do desenvolvimento da nanotecnologia, vários avanços para área da saúde foram obtidos. Assim, cada vez mais, os estudos têm explorado a utilização de nanossistemas poliméricos para o desenvolvimento de medicamentos de liberação modificada, já que a entrega inteligente de fármacos, ajuda a romper com as dificuldades encontradas para os tratamentos convencionais (MITCHELL, M. J.).

Apesar de promissores, diversos autores apontam desafios para a aplicação clínica dos novos sistemas de liberação. Isso pode ser observado devido a natureza altamente complexa desses materiais, dificultando a previsão de seus efeitos quando inseridos em sistemas biológicos. Por isso, para gerar resultados cada vez mais eficazes, é de extrema importância que se saiba avaliar as características físico-químicas das formulações, pois assim pode-se correlacionar esses dados com o perfil de liberação *in vitro*, possibilitando otimizar o processo de formulação.

Dessa forma, a partir de uma revisão de literatura, este estudo busca reunir informações a respeito dos principais nanossistemas poliméricos desenvolvidos nos últimos anos para aplicação em sistemas de liberação de fármacos e outras moléculas ativas. Assim, procurando entender como o perfil liberação pode ser modificado mediante as diferentes características da formulação, e quais têm sido os recursos utilizados para avaliar a eficácia desses novos modelos terapêuticos.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo principal:**

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre o perfil cinético de liberação dos principais nanossistemas poliméricos desenvolvidos nos últimos anos com interesse de aplicação na área da saúde.

### **4.2 Objetivos específicos:**

- Avaliar os principais impactos da utilização de PNPs sobre a cinética de liberação de fármacos e outras substâncias de interesse para o desenvolvimento farmacêutico, assim como os principais benefícios dessas associações.
- Entender os diferentes métodos utilizados para a determinação da cinética de liberação *in vitro* para as PNPs, assim como os modelos matemáticos aplicados.
- Identificar os principais tipos de nanossistemas poliméricos desenvolvidos nos últimos para aplicação como sistemas de liberação, e quais foram os principais alvos terapêuticos dos mesmos.
- Avaliar como o perfil de liberação de fármacos pode influenciar sobre a eficácia de tratamentos para diversos tipos de doença.

## 5. METODOLOGIA

O estudo, trata-se de uma revisão de literatura, no qual objetivou-se identificar o impacto que as PNPs geram sobre a cinética de liberação de substâncias ativas e quais são os principais benefícios. Para isso, foi executada uma pesquisa na base de dados Scopus no intervalo de tempo dos últimos 5 anos (2018-2022). Esse banco, reúne documentos de interesse para a área da saúde provenientes de vários locais do mundo. Além disso, ele permitir visualizar diferentes tipos de métricas que auxiliam no processo de consulta, como por exemplo a contagem de citações.

Adotou-se como estratégia de busca os títulos, resumos ou palavras-chave que continham os termos em inglês “release kinetics” e “polymeric nanoparticles”, utilizando o operador booleano “AND” entre eles. Inicialmente, foram lidos os títulos e resumos dos resultados encontrados, para avaliá-los quanto aos parâmetros de importância e contribuição para o assunto, validade e fator de impacto. O último, foi avaliado através do número total de citações, já que o mesmo vem sendo amplamente empregado não somente para encontrar artigos mais relevantes dentro de uma temática, como também para determinar a qualidade da pesquisa desenvolvida (CAON; TRAPP; BALDOCK, 2020).

A partir disso, foram determinados os critérios de inclusão e exclusão do trabalho, sendo eles:

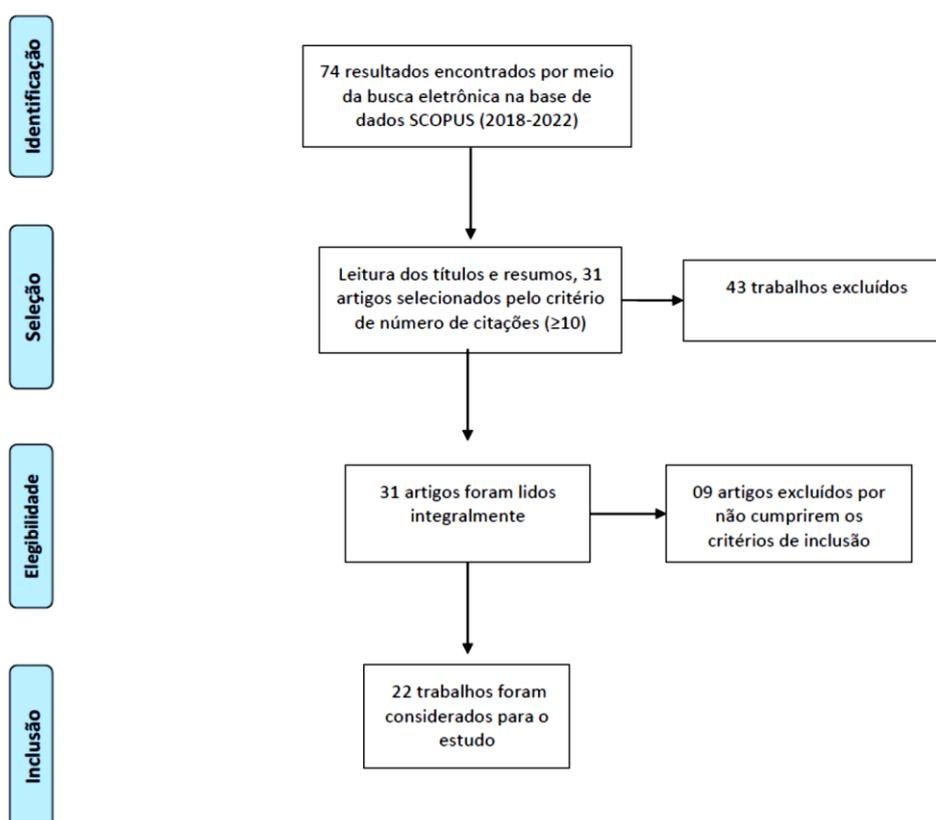
- Critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos; número total de citações igual ou superior a 10; estudos de cinética de liberação in vitro ou in vivo que utilizaram PNPs como nanocarreadores de fármacos ou outras moléculas ativas.
- Critérios de exclusão: artigos de revisão; capítulos de livros; trabalhos de conferência; documentos não disponíveis na plataforma CAPES; estudos comparativos entre modelos previamente já reportados.

Ao final, foi realizada a leitura integral e a análise dos resultados de todos os artigos remanescentes.

## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após realizar a busca, obtiveram-se 74 documentos. Em seguida, foi realizada a leitura de seus respectivos títulos e resumos, seguindo para a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. No final, 22 trabalhos permaneceram para a análise completa dos dados. O procedimento foi executado conforme fluxograma especificado na **Figura 3**.

**Figura 5** – Fluxograma representativo das etapas da pesquisa e execução metodológica.



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Ao analisar os dados levantados, é demonstrado uma grande diversidade nos trabalhos desenvolvidos nos últimos anos. A elaboração de nanocarreadores obtidos a partir da associação entre diferentes tipos de PNPs e moléculas biologicamente ativas, tem gerado resultados promissores para o desenvolvimento de novos medicamentos. Os principais achados dos trabalhos avaliados estão descritos no **Tabela 1** de acordo com a formulação estudada, os objetivos do trabalho, o tipo de estudo e os resultados encontrados.

**Tabela 1** – Caracterização dos estudos incluídos na pesquisa sobre o perfil cinético de liberação de fármacos e outras moléculas ativas em nanossistemas poliméricos.

Formulação	Ano	Tipo de estudo	Finalidade do estudo	Fármaco / molécula ativa	Resultados
Ch-NPs revestidas com ácido hialurônico (HA) (ZHUO, 2018)	2018	<i>In vitro</i> / <i>ex vivo</i>	Atividade antialérgica	Tacrolimo	Liberação sustentada, aumentando a retenção sobre a epiderme;
HA-Ch-NPs (PANDEY et al., 2019)	2019	<i>In vitro</i> / <i>ex vivo</i>		bmbetametasona	Liberação sustentada do fármaco, aumentando atuação tópica
Ch-dox NPs (SAMROT et al., 2018)	2018	<i>In vitro</i>	Atividade antibacteriana	Curcumina	Liberação prolongada do fármaco, influenciada pela quantidade de quelante utilizada na formulação; Efeito antibacteriano;
PLGA-NPs (GASPAR et al., 2018)	2018	<i>In vitro</i>		Vancomicina e meropenem	Liberação estendida; Possibilidade de atingir microrganismos livres e biofilmes;
PLGA-NPs com óleo vegetal (GHITMAN et al., 2018)	2018	<i>In vitro</i>		<i>Izohidrafural</i>	As NPs híbridas com óleo vegetal estabilizam o fármaco; Liberação sustentada que durante todo o período de estudo;
NPs de Éter sulfobutil βciclodextrina (SKUREDINA et al., 2021)	2021	<i>In vitro</i>		Moxifloxacino	Liberação muito lenta do fármaco; Atividade antibacteriana preservada por até 7 dias;
Man-Ch-NPs (PRABHU et al., 2021)	2021	<i>In vitro</i>		Rifampicina	Liberação controlada por até 40h; Promissor para o tratamento da tuberculose osteoarticular;

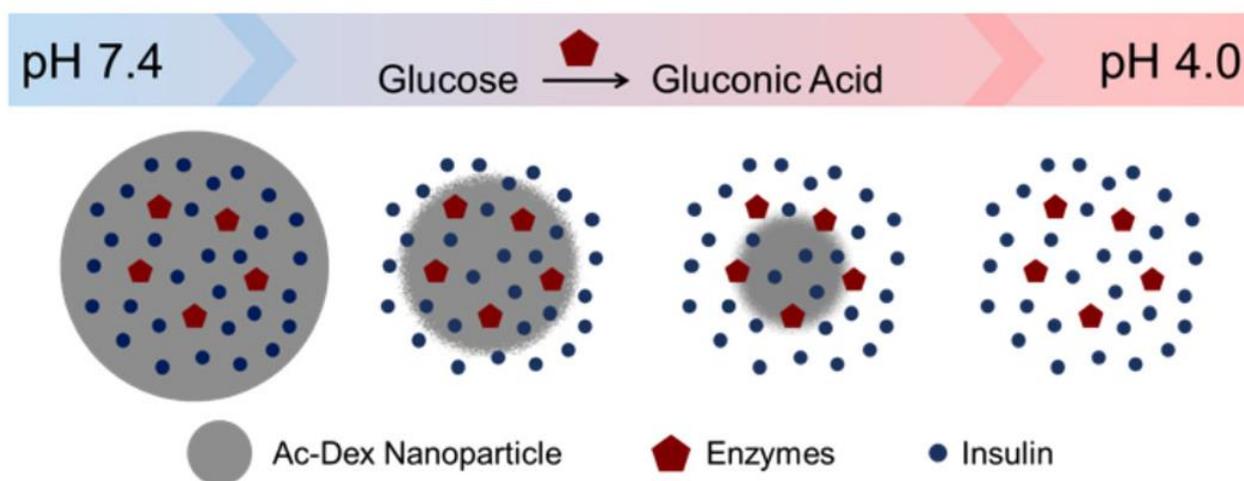
PLA-PEG- PLA-NPs (GOUDARZI et al., 2018)	2018	<i>In vitro</i>	Atividade anticâncer	Nisina	Proteção do fármaco e liberação sustentada; Citotoxicidade para células de câncer;
PLA-NPs (NICOLAS et al., 2018)	2018	<i>In vitro</i>		Calcitriol	Liberação controlada com a otimização da formulação; Atividade antiproliferativa sustentada (10 dias);
Dispersões não-aquosas com NPs de PCL e PNVP (DARABA et al., 2020)	2020	<i>In vitro</i>		Cisplatina	Citotoxicidade para células de carcinoma de mama humano; PNVP-NPs possui taxa de liberação maior que a PCL-NPs;
Vesículas poliméricas carregados com DOX/IR780 (ZHANG et al., 2020)	2020	<i>In vitro</i>		Doxorrubicina (DOX) e iodeto IR780;	Vesículas poliméricas responsivas a estímulos fototérmicos; Liberação de forma controlada e específica para o câncer;
PLG-DOX-Ch NPs (NICOLAS et al., 2018)	2021	<i>In vitro</i>		Doxorrubicina	Menor liberação inicial do fármaco; Maior direcionamento e citotoxicidade para células cancerosas;
PLGA-NPs (SAKHI et al., 2022)	2022	<i>In vitro / in vivo</i>		Paclitaxel e Trastuzumab e	Liberação sustentada; Conjugação com o anticorpo aumenta citotoxicidade para as células de câncer de mama;
NPs de Palmitato de etila-HPMC-succinato acetato (SGORLA et al., 2018)	2018	<i>In vitro</i>	Atividade antidiabética	Insulina	Proteção da insulina contra o ambiente hostil do trato gastrointestinal;

PLGA NPs (ISMAIL et al., 2019)	2019	<i>In vitro</i>		Liraglutida	Proteção do fármaco contra degradação no ambiente hostil do trato gastrointestinal;
NPs de Dex- acetiladas (VOLPATTI et al., 2020)	2020	<i>In vitro / in vivo</i>		Insulina, enzimas glicose- oxidase e catalase	Insulina entregue, ao mesmo tempo, de forma rápida e sustentada; Entrega responsiva aos níveis de glicose; Grau de modificação do polímero das NPs altera o perfil cinético
NPs de Eudragit® (ÖZTÜRK; YENILMEZ; YAZAN, 2019)	2019	<i>In vitro</i>	Atividade anti- inflamatória	Cetoprofeno	Liberação sustentada do fármaco;
PLA-NPs (CARTAXO et al., 2019)	2019	<i>In vitro</i>		Prednisolona	Liberação sustentada; Biocompatibilidade;
MTC NPs (HE et al., 2020)	2020	<i>In vitro / in vivo</i>		(TNF)- $\alpha$ (si)RNA	Proteção contra degradação do si-RNA; Entrega rápida, ineficaz para diminuição da inflamação;
PLGA-NPs (BASHIR et al., 2021)	2021	<i>In vitro</i>		Tofacitinibe	Padrão de liberação bifásica, com 50% de liberação (por 4h) seguido de liberação sustentada (até 24h);
PCL-NPs por nano- precipitação instantânea) (MASSELLA et al., 2018)	2018	<i>In vitro</i>	Atividade estimulante do Sistema nervoso central	Cafeína	Solvente utilizado na produção das NPs influencia no perfil de liberação; NPs aplicáveis para utilização via transdérmica;
B-GLU-BSA- PLGA-NPs (DUSKEY et al., 2020)	2020	<i>In vitro</i>	Regulação de atividade enzimática	beta- glucosidase (B-GLU)	Albumina de soro bovina (BSA) estabilizou a enzima sob as NPs estendendo a atividade; Promissor para o tratamento da doença de Gaucher;

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Ao desenvolver nanocarreadores de fármacos, algumas escolhas são muito importantes, pois elas determinam as características físico-químicas. O tipo de polímero, agente reticulante e funcionalização altera a estabilidade e conseqüentemente o seu perfil de liberação (EL-SAY; EL-SAWY, 2017). Volpatti e colaboradores (2020), mostraram que a partir das características de grau de modificação das dextranas — maior quantidade de cadeias alifáticas ou cíclicas — há uma alteração sobre a cinética das NPs. Dessa forma, ao associar os dois tipos de polímeros, eles obtiveram um novo sistema promissor que conseguiu realizar, ao mesmo tempo, a entrega rápida e prolongada de insulina (**Figura 4**).

**Figura 6** – Esquema da liberação de insulina responsiva à glicose a partir de NPs com dextranas acetiladas degradáveis por ácido.



Fonte: Volpatti *et al*, 2020

Os resultados encontrados demonstraram que as PNPs sintéticas de PLGA e as naturais de Ch, vem sendo um dos modelos mais estudados, **Tabela 2**. Isso ocorre graças a várias propriedades desses materiais, como biocompatibilidade e biodegradabilidade. Além disso, as suas características de superfície permitem a funcionalização e a criação de sistemas responsivos para a entrega de substâncias (HERDIANA *et al.*, 2022), (AMGOTH *et al.*, 2020).

Tabela 2 – Tipos de polímeros mais utilizados para a formulação de PNPs nos estudos

encontrados.

Tipo de polímero	Total	Percentual (%)
<b>Polímeros naturais</b>	6	27
Quitosana	5	23
Dextrana	1	5
<b>Polímeros sintéticos</b>	16	73
Ácido polilático (PLA)	3	14
Ácido lático-co-ácido glicólico (PLGA)	6	27
Policaprolactona (PCL)	2	9
Polivinilpirrolidona (PNVP)	1	5
Outros	4	18

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Ademais, foi identificado que a maior parte dos artigos encontrados tratavam-se de estudos *in vitro*. Dessa forma, uma das etapas mais críticas neste tipo de pesquisa está na caracterização do perfil cinético de liberação desses modelos. Entretanto, não existem métodos padronizados pelos compêndios oficiais, o que torna muito difícil a análise de dados e a comparação entre eles, o que pode gerar resultados terapêuticos imprevisíveis levando a um alto risco de falha em ensaios clínicos (WENG; TONG; CHOW, 2020; HERDIANA et al., 2022).

Apesar das limitações, este tipo de análise é essencial e pode dizer muito sobre a qualidade da formulação farmacêutica desenvolvida. Quando realizada de maneira adequada, o estudo de liberação *in vitro* permite a correlação com o meio *in vivo* através da utilização dos modelos matemáticos (SJÖGREN et al., 2014). Sendo assim, uma das principais informações que a utilização das equações cinéticas fornece é a possibilidade de identificar qual o mecanismo pelo qual as NPs realizam a entrega do fármaco (MENDES, 2019).

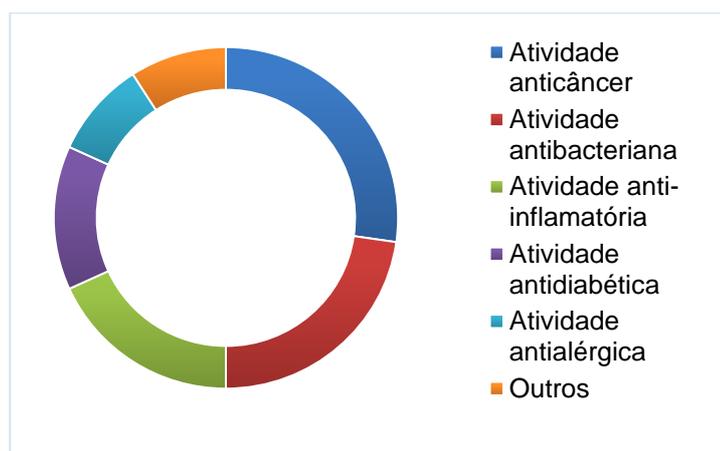
Por isso, a presença dos estudos de perfil de liberação *in vitro* também foi investigada para os artigos incluídos neste estudo. Foi detectado que muitos não usavam as adequações matemáticas para correlacionar os resultados obtidos, cerca de 12 dos achados (55%), em contrapartida aos 10 que utilizaram (45%). Nesses casos, as formulações propostas foram testadas para os vários modelos, sendo considerado para a adequação, os modelos que apresentavam os maiores valores de

coeficiente de determinação ( $r^2$ ).

No trabalho de MASSELLA et al (2018), foram utilizados os modelos matemáticos para entender por qual mecanismo as NPs de PCL realizavam a liberação da cafeína, que na sua forma livre, encaixa-se no modelo de primeira ordem, sendo entregue pelo mecanismo de difusão. Já a forma nanoencapsulada, adequou-se tanto ao modelo de primeira ordem ( $r^2=0,94$ ) quanto ao modelo de Baker-Lonsdale ( $r^2=0,99$ ). Os autores discutem que isso ocorre devido a uma fração da molécula que fica adsorvida na superfície das partículas, fazendo com que ela seja liberada rapidamente, enquanto a outra fração fica incorporada sobre as NPs gerando a entrega de forma sustentada. Além disso, foi concluído que o solvente utilizado na síntese influencia a internalização do fármaco sobre as NPs, e conseqüentemente, altera o perfil de liberação.

A busca realizada também evidencia a versatilidade de utilização das PNPs, **figura 5**. Isso pode ser identificado através dos diversos tipos de aplicabilidade encontrados, visto que os trabalhos têm buscado alternativas para o aprimoramento da terapia de diferentes doenças. Entre elas, o câncer representa a maior parcela dos estudos (27%), seguido pelas infecções microbiológicas (23%), doenças inflamatórias (18%), diabetes *mellitus* (14%), alergias (9%) e outros (9%).

**Figura 7** – Gráfico representativo dos principais objetivos de pesquisa dos artigos selecionados.



Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

No entanto, já é relatado na literatura que a utilização de nanocarreadores poliméricos para os insumos farmacêuticos ativos proporciona benefícios como a entrega direcionada ao tecido-alvo, a melhoria da biodisponibilidade e a redução de efeitos adversos (SHETAB BOUSHEHRI; LAMPRECHT, 2015). Os resultados

encontrados para a revisão realizada estão de acordo com essas evidências, pois todas as formulações propostas demonstraram uma alteração sobre o perfil cinético, gerando uma liberação mais controlada de seus conteúdos.

No trabalho de Nicolas e colaboradores (2018), foram utilizadas PNPs de PLA para encapsular o calcitriol a fim de melhorá-lo para atuação contra células cancerosas de mama. Um dos principais problemas da utilização deste fármaco está na necessidade de altas doses, o que gera toxicidade, como por exemplo a hipercalcemia. Ao utilizar o nanocarreador, os autores observaram uma atividade antiproliferativa sustentada de até 10 dias. Outro ponto interessante observado, foi o de que parâmetros da formulação — como a proporção entre polímero e óleo — podem ser a chave para o maior aprisionamento da substância ativa, o que consequentemente leva a uma entrega de maneira prolongada.

Esse fato foi observado por de Ghitman *et al* (2018), que desenvolveu um novo tipo de NPs utilizando um polímero híbrido. A síntese dele foi obtida a partir da associação entre o PLGA e o óleo vegetal de *Nigella sativa*, para encapsulação do Izo-hidrafural, composto antibacteriano. Assim como Nicolas, neste estudo foi identificado que a incorporação do óleo aumenta a eficiência de encapsulamento do fármaco e prolonga a sua entrega. Isso pode ser explicado pela natureza hidrofóbica de ambas as drogas, o que aumenta a sua retenção nas camadas mais internas da matriz polimérica, formando nanocápsulas. Isso vai de acordo com algumas constatações da literatura, pois a formação deste modelo em contrapartida às nanoesferas, oferece benefícios como uma maior proteção contra a degradação e a liberação instantânea do fármaco (MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2010).

A possibilidade de funcionalizar as PNPs, adicionando componentes a sua superfície, é um dos fatores mais promissores para a sua utilização em novos modelos de liberação inteligente (AMGOTH *et al.*, 2020). Esse tipo de técnica foi observado para vários artigos encontrados na busca, como no trabalho de SAKHI *et al* (2022), no qual a utilização do anticorpo sobre a superfície do nanossistema, permite uma entrega mais específica às células cancerosas. Na perspectiva do diabetes, o estudo de VOLPATTI *et al* (2020), utilizou enzimas sobre as PNPs para a detecção dos níveis de glicose para realizar a liberação da insulina (figura 4).

Com o avanço da ciência e a associação de novos conhecimentos, será possível, cada vez mais, desenvolver sistemas tecnológicos para a entrega de

fármacos. Entretanto, apesar do progresso, muitos desafios ainda permanecem. De acordo com YUN (2015), um dos principais problemas encontrados para os modelos de liberação que tem surgido nos últimos anos, deve-se, principalmente, a elaboração de sistemas altamente complexos. Nesses casos, torna-se muito difícil analisar a sua qualidade, pois não existem métodos padronizados oficialmente, o que também dificulta prever a sua efetividade clínica.

De qualquer forma, os métodos de caracterização físico-químicos e as avaliações *in vitro*, como a de cinética de entrega, tornam-se passos essenciais durante a criação dessas novas tecnologias. Usar as diferentes técnicas de maneira adequada, pode ser a chave para a criação de sistemas de liberação de fármacos utilizando PNPs cada vez mais efetivos (RAVAL et al., 2019). Semelhantemente, utilizar estudos previamente reportados para guiar esse processo de elaboração de novos produtos também é algo essencial para o desenvolvimento racional de fármacos.

## 7. CONCLUSÕES

As formas farmacêuticas de liberação modificada, geraram inúmeros avanços para a terapia de vários tipos de doença. A nanotecnologia, tem sido um dos principais meios por qual essas formulações têm sido desenvolvidas. Assim, utilizar NPs como sistemas para encapsulação de fármacos, tem apresentado resultados bastante promissores, principalmente para a elaboração de novos sistemas de entrega responsivos a estímulos. Nesse aspecto, devido suas características físico-químicas, as PNP's ganharam bastante destaque ao longo do tempo. A revisão bibliográfica realizada, permitiu identificar, nos últimos 5 anos, a construção de diferentes tipos de dispositivos para liberação de fármacos. Os estudos observados, em sua maioria, desenvolveram metodologias *in vitro* para avaliar os nanossistemas propostos. Também foi possível identificar que 73% dos artigos encontrados utilizavam polímeros de origem sintética, destacando-se o PLGA. Já entre os naturais, destaca-se o uso da Ch. Diferentes finalidades também foram encontradas para os trabalhos, sendo a elaboração de novos modelos para o tratamento do câncer, um dos objetivos mais listados. Avaliação do perfil de liberação *in vitro*, também demonstrou o impacto da utilização dos nanocarreadores de fármacos, resultando em liberação sustentada, proteção contra a degradação das moléculas ativas e uma entrega que responde aos estímulos do meio. Apesar disso, cerca de mais da metade dos trabalhos não realizaram a adequação dos seus dados em modelos matemáticos cinéticos, representando uma limitação, já que essas equações permitem a identificação de informações importantes sobre a formulação, como o mecanismo pelo qual as PNP's liberam o seu conteúdo. Dessa forma, conclui-se que a realização de técnicas de caracterização físico-química dos nanossistemas, assim como o estudo do seu perfil de liberação *in vitro*, pode ser um dos pontos chave para a elaboração de formas farmacêuticas cada vez mais eficazes. A capacidade de correlacionar esses dados com diferentes aspectos de formulação, como composição da nanopartícula, tipo de polímero utilizado, método de síntese e entre outras variáveis, pode levar a uma otimização do processo, garantindo a obtenção das propriedades desejadas. Isso representa uma forma de desenvolvimento racional de medicamentos, já que essas ações podem direcionar as etapas de pesquisa, diminuindo o tempo e os custos relacionados, além de reduzir a necessidade de testagem animal.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ADEPU, S.; RAMAKRISHNA, S. Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions. **Molecules**, v. 26, n. 19, p. 5905, 29 set. 2021.

AMGOTH, C. et al. Polymer Properties: Functionalization and Surface Modified Nanoparticles. Em: **Role of Novel Drug Delivery Vehicles in Nanobiomedicine**. [s.l.] IntechOpen, 2020.

BASHIR, S. et al. Fabrication, characterization and in vitro release kinetics of tofacitinib-encapsulated polymeric nanoparticles: a promising implication in the treatment of rheumatoid arthritis. **International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials**, v. 70, n. 7, p. 449–458, 2021.

BAYDA, S. et al. The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical–Physical Applications to Nanomedicine. **Molecules**, v. 25, n. 1, p. 112, 27 dez. 2019.

CAON, M.; TRAPP, J.; BALDOCK, C. Citations are a good way to determine the quality of research. **Physical and Engineering Sciences in Medicine**, v. 43, n. 4, p. 1145–1148, 9 dez. 2020.

CARTAXO, A. L. et al. Influence of PDLA nanoparticles size on drug release and interaction with cells. **Journal of Biomedical Materials Research - Part A**, v. 107, n. 3, p. 482–493, 2019.

CHA, J. et al. Stability Studies. Em: [s.l.: s.n.]. p. 459–505.

CHEN, Y.; WANG, J.; FLANAGAN, D. R. Fundamental of diffusion and dissolution. Em: **Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice: Second Edition**. [s.l.] Elsevier Inc., 2017. p. 253–270.

DARABA, O. M. et al. Antitumoral drug-loaded biocompatible polymeric nanoparticles obtained by non-aqueous emulsion polymerization. **Polymers**, v. 12, n. 5, 2020.

DASH S et al. **Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems**. [s.l.: s.n.].

DUSKEY, J. T. et al. Enzyme stability in nanoparticle preparations part 1: Bovine serum albumin improves enzyme function. **Molecules**, v. 25, n. 20, 2020.

EL-SAY, K. M.; EL-SAWY, H. S. **Polymeric nanoparticles: Promising platform for drug delivery**. **International Journal of Pharmaceutics** Elsevier B.V., , 7 ago. 2017.

EZIKE, T. C. et al. Advances in drug delivery systems, challenges and future directions. **Heliyon**, v. 9, n. 6, p. e17488, jun. 2023.

FU, Y.; KAO, W. J. **Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems**. **Expert Opinion on Drug Delivery**, abr. 2010.

GASPAR, L. M. A. C. et al. Development and characterization of PLGA nanoparticles containing antibiotics. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 20, n. 11, 2018.

GHITMAN, J. et al. Hybrid nanocarriers based on PLGA-vegetable oil: A novel approach for high lipophilic drug delivery. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 46, p. 162–172, 2018.

GOUDARZI, F. et al. In Vitro Characterization and Evaluation of the Cytotoxicity Effects of Nisin and Nisin-Loaded PLA-PEG-PLA Nanoparticles on Gastrointestinal (AGS and KYSE-30), Hepatic (HepG2) and Blood (K562) Cancer Cell Lines. **AAPS PharmSciTech**, v. 19, n. 4, p. 1554–1566, 2018.

GUPTA, R.; CHEN, Y.; XIE, H. **In vitro dissolution considerations associated with nano drug delivery systems**. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology** John

Wiley and Sons Inc, , 1 nov. 2021.

HE, C. et al. siRNA release kinetics from polymeric nanoparticles correlate with RNAi efficiency and inflammation therapy via oral delivery. **Acta Biomaterialia**, v. 103, p. 213–222, 2020.

HERDIANA, Y. et al. **Drug release study of the chitosan-based nanoparticles**. **Heliyon** Elsevier Ltd, 1 jan. 2022.

HULLA, J.; SAHU, S.; HAYES, A. Nanotechnology. **Human & Experimental Toxicology**, v. 34, n. 12, p. 1318–1321, 26 dez. 2015.

ISMAIL, R. et al. Encapsulation in polymeric nanoparticles enhances the enzymatic stability and the permeability of the glp-1 analog, liraglutide, across a culture model of intestinal permeability. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 11, 2019.

KHAN, I.; SAEED, K.; KHAN, I. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 12, n. 7, p. 908–931, nov. 2019.

LISIK, K.; KROKOSZ, A. Application of Carbon Nanoparticles in Oncology and Regenerative Medicine. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 15, p. 8341, 3 ago. 2021.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, p. 143–154, jun. 2005.

MASSELLA, D. et al. Overcoming the limits of flash nanoprecipitation: Effective loading of hydrophilic drug into polymeric nanoparticles with controlled structure. **Polymers**, v. 10, n. 10, 2018.

MENDES, A. P. P. **Cinética de liberação de clorexidina em nanocompósito de magnetita e quitosana**. São Carlos: Universidade Federal de São Carlos, 2019.

MITCHELL, M. J. et al. **Engineering precision nanoparticles for drug delivery**. **Nature Reviews Drug Discovery** Nature Research, , 1 fev. 2021.

MORA-HUERTAS, C. E.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 385, n. 1–2, p. 113–142, jan. 2010.

NICOLAS, S. et al. Polymeric nanocapsules as drug carriers for sustained anticancer activity of calcitriol in breast cancer cells. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 550, n. 1–2, p. 170–179, 2018.

ÖZTÜRK, A. A.; YENILMEZ, E.; YAZAN, Y. Dexketoprofen trometamol-loaded eudragit® rl 100 nanoparticle formulation, characterization and release kinetics. **Acta Pharmaceutica Scientia**, v. 57, n. 1, p. 69–84, 2019.

PADMAA PAARAKH, M. et al. **RELEASE KINETICS-CONCEPTS AND APPLICATIONS**12] **International Journal of Pharmacy Research & Technology** [. [s.l: s.n.].

PANDEY, M. et al. Hyaluronic acid-modified betamethasone encapsulated polymeric nanoparticles: fabrication, characterisation, in vitro release kinetics, and dermal targeting. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 9, n. 2, p. 520–533, 2019.

PATRA, J. K. et al. **Nano based drug delivery systems: Recent developments and future prospects**. **Journal of Nanobiotechnology** BioMed Central Ltd, , 19 set. 2018.

PRABHU, P. et al. Mannose-conjugated chitosan nanoparticles for delivery of Rifampicin to Osteoarticular tuberculosis. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 11, n. 4, p. 1509–1519, 2021.

RAVAL, N. et al. Importance of Physicochemical Characterization of Nanoparticles in Pharmaceutical Product Development. Em: **Basic Fundamentals of Drug Delivery**. [s.l.] Elsevier, 2019. p. 369–400.

SAJID, M. Nanomaterials: types, properties, recent advances, and toxicity concerns. **Current Opinion in Environmental Science & Health**, v. 25, p. 100319, fev. 2022.

SAKHI, M. et al. Design and Characterization of Paclitaxel-Loaded Polymeric Nanoparticles Decorated With Trastuzumab for the Effective Treatment of Breast Cancer. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 2022.

SALEM, S. S. et al. A Comprehensive Review of Nanomaterials: Types, Synthesis, Characterization, and Applications. **Biointerface Research in Applied Chemistry**, v. 13, n. 1, 15 fev. 2023.

SAMROT, A. V. et al. Synthesis of curcumin loaded polymeric nanoparticles from crab shell derived chitosan for drug delivery. **Informatics in Medicine Unlocked**, v. 10, p. 159–182, 2018.

SGORLA, D. et al. Development and characterization of lipid-polymeric nanoparticles for oral insulin delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 15, n. 3, p. 213–222, 2018.

SHARGEL, L.; WU-PONG, S.; YU, A. B. C. Chapter 17. Modified-Release Drug Products. Em: **Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 6e**. New York, NY: The McGraw-Hill Companies, 2012.

SJÖGREN, E. et al. In vivo methods for drug absorption – Comparative physiologies, model selection, correlations with in vitro methods (IVIVC), and applications for formulation/API/excipient characterization including food effects. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 57, p. 99–151, jun. 2014.

SKUREDINA, A. A. et al. The formation of quasi-regular polymeric network of cross-linked sulfobutyl ether derivative of  $\beta$ -cyclodextrin synthesized with moxifloxacin as a template. **Reactive and Functional Polymers**, v. 159, 2021.

VOLPATTI, L. R. et al. Glucose-Responsive Nanoparticles for Rapid and Extended Self-Regulated Insulin Delivery. **ACS Nano**, v. 14, n. 1, p. 488–497, 2020.

WENG, J.; TONG, H. H. Y.; CHOW, S. F. In vitro release study of the polymeric drug nanoparticles: Development and validation of a novel method. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 8, p. 1–18, 2020.

YUN, Y. H.; LEE, B. K.; PARK, K. Controlled Drug Delivery: Historical perspective for the next generation. **Journal of Controlled Release**, v. 219, p. 2–7, dez. 2015a.

ZHANG, Y. et al. Multistimuli-Responsive Polymeric Vesicles for Accelerated Drug Release in Chemophotothermal Therapy. **ACS Biomaterials Science and Engineering**, v. 6, n. 9, p. 5012–5023, 2020.

ZHUO, F.; ABOUREHAB, M. A. S.; HUSSAIN, Z. Hyaluronic acid decorated tacrolimus-loaded nanoparticles: Efficient approach to maximize dermal targeting and anti-dermatitis efficacy. **Carbohydrate Polymers**, v. 197, p. 478–489, 2018.

ZIELINSKA, A. et al. **Polymeric Nanoparticles: Production, Characterization, Toxicology and Ecotoxicology**. **Molecules** MDPI AG, , 1 ago. 2020.