Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências e Tecnologias em Saúde
Departamento de Farmácia
Graduação em Farmácia

Maria Isabel Alves de Vasconcelos

Avaliação físico-química de complexos metálicos encapsulados em nanopartículas de PLGA.

Trabalho de Conclusão de Curso

Brasília
2025

Maria Isabel Alves de Vasconcelos

Avaliação físico-química de complexos metálicos encapsulados em nanopartículas de PLGA.

Trabalho de conclusão de curso da aluna Maria Isabel Alves de Vasconcelos, apresentado ao Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências e Tecnologias em Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Anderson de Jesus Gomes
Coorientadora: Profa. Dra. Claure Nain Lunardi Gomes

Brasília
2025

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor Anderson e a professora Claure por toda ajuda e suporte ao longo dos anos, em especial pela compreensão nos últimos meses.

Agradeço aos meus pais Cézar e Ereni, que sempre me apoiaram e deram suporte em tudo que precisei, se hoje consegui me formar foi graças a vocês!

Agradeço ao Mário por todo apoio e paciência ao longo desses anos e por ser meu companheiro de todas as horas.

Agradeço ao meu irmão, Miguel, minha família e meus amigos que estiveram sempre presentes direta ou indiretamente em todos os momentos de minha formação.

Agradeço aos amigos que fiz na graduação, em especial Sara, Camila, Lorena, Letícia e Isabella por toda parceria desde o início.

Agradeço ao João Vitor e Emily, que além da ajuda e amizade na faculdade, se tornaram meus melhores amigos na vida.

Obrigada a todos por fazerem a vida acadêmica muito mais leve.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota” - Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

O encapsulamento de complexos metálicos em nanopartículas de ácido poli lático-co-glicólico (PLGA) constitui uma inovação promissora para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e direcionadas, especialmente no âmbito dos metalofármacos. Neste estudo, investigamos a encapsulação de um complexo de Rutênio em partículas biodegradáveis, avaliando suas propriedades físico-químicas. As nanopartículas obtidas foram caracterizadas por espectroscopia Ultravioleta-Visível (UV-Vis) e Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS). Os experimentos mostraram que, antes da centrifugação, o diâmetro médio das partículas era de 303,4 nm ± 5,925 nm, apresentando um índice de polidispersão (PDI) de 0,141 ± 0,019. Após o processo, o diâmetro foi reduzido para 260,2 nm ± 4,609 nm e o PDI para 0,099 ± 0,035, indicando uma maior uniformidade. A eficiência de encapsulamento alcançou 99% demonstrando que o método utilizado possibilitou a máxima incorporação do complexo de Rutênio. A liberação do complexo encapsulado revelou um perfil gradual característico de sistemas de liberação controlada. Esse comportamento favorece a administração sustentada do composto, reduzindo a necessidade de doses frequentes e minimizando efeitos colaterais. Dessa forma, este estudo evidencia a viabilidade do uso de nanopartículas de PLGA para a encapsulação de complexos de Rutênio, apresentando alta eficiência e um perfil de liberação favorável.

Palavras-chave: metalofármacos, complexos, metais de transição, polímeros, sistemas de liberação.

ABSTRACT

The encapsulation of metal complexes in poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) nanoparticles is a promising innovation for the development of more effective and targeted therapies, especially in the field of metallopharmaceuticals. In this study, we investigated the encapsulation of a Ruthenium complex in biodegradable particles, evaluating their physicochemical properties. The nanoparticles obtained were characterized by Ultraviolet-Visible Spectroscopy (UV-Vis) and Dynamic Light Scattering (DLS). The experiments showed that, before centrifugation, the average diameter of the particles was 303.4 nm ± 5.925 nm, with a polydispersity index (PDI) of 0.141 ± 0.019. After the process, the diameter was reduced to 260.2 nm ± 4.609 nm and the PDI to 0.099 ± 0.035, indicating greater uniformity. The encapsulation efficiency reached 99%, demonstrating that the method used enabled maximum incorporation of the ruthenium complex. The release of the encapsulated complex revealed a gradual profile characteristic of controlled release systems. This behavior favors sustained administration of the compound, reducing the need for frequent doses and minimizing side effects. Thus, this study demonstrates the feasibility of using PLGA nanoparticles to encapsulate Ruthenium complexes, showing high efficiency and a favorable release profile.

Keywords: metallodrugs, complex, transition metals, polymers, release systems

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura do complexo metálico de transição com seus possíveis ligantes 10
Figura 2 – Estrutura das nanocápsulas e nanoesferas 18
Figura 3 – Estrutura do monomérica do ácido poli (lático-co-ácido glicólico) e seus precursores 20
Figura 4 – Produtos da hidrólise do ácido poli (lático-co-ácido glicólico) 20

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Tamanho das nanopartículas da amostra 1 em função da porcentagem 24
Gráfico 2 – Tamanho das nanopartículas da amostra 2 em função da porcentagem 25
Gráfico 3 – Perfil de liberação do complexo de Rutênio quando analisado ao longo do tempo 26
Gráfico 4 – Avaliação espectroscópica do sobrenadante a fim de determinar a quantidade de composto encapsulado 27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Avaliação do diâmetro médio das nanopartículas de PLGA, efetuada em triplicata com a amostra antes da etapa de centrifugação. 24
Tabela 2 – Avaliação do diâmetro médio das nanopartículas de PLGA da amostra concentrada, efetuada em triplicata. 25

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 10

2 OBJETIVOS 12
2.1 Objetivos específicos: 12

3 REVISÃO DA LITERATURA 13
3.1 Câncer e o uso em metaloterapia 13
3.2 Metalofármacos 13
3.3 Compostos metálicos de Rutênio 15
3.4 Óxido Nítrico 16
3.5 Reações fotoquímicas e os sistemas de liberação 17
3.6 Nanopartículas poliméricas e PLGA 18

4 MATERIAIS E MÉTODOS 22
4.1 Materiais 22
4.2 Métodos 22
4.2.1 Síntese de nanopartículas de PLGA **22**
4.2.2 Tamanho de partículas **22**
4.2.3 Estudos de perfil de liberação **23**
4.2.4 Avaliação da eficiência de encapsulamento **23**

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO 24
5.1 Resultados 24
5.1.1 Dimensão das Nanopartículas **24**
5.1.2 Perfil de liberação **25**
5.1.3 Eficácia de encapsulamento **26**
5.2 Discussão 27

6 CONCLUSÃO 30

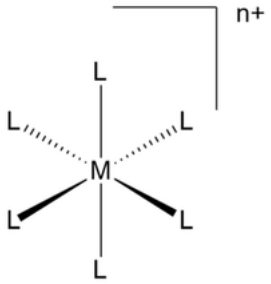
1 INTRODUÇÃO

O câncer, também conhecido como tumor maligno, representa um dos grupos de doenças que mais impactam a população contemporânea. Essa condição se caracteriza pelo crescimento desordenado de células, resultante de modificações na estrutura genética, denominadas mutações. Dentre os fármacos empregados na quimioterapia, destaca-se a cisplatina, cuja descoberta, ocorrida na década de 1960, possibilitou a ampliação das investigações sobre a utilização de compostos metálicos no tratamento quimioterápico. (MEDICI, 2015).

Os complexos metálicos de transição têm sido amplamente empregados como agentes antitumorais e anti-inflamatórios. Nesse cenário, um número crescente de pesquisas se concentra em investigar as diferentes metodologias de síntese e cristalização desses compostos, uma vez que eles são sensíveis a alterações nesses processos, como a exposição à luz, a temperatura e o pH, que podem influenciar o início de reações de oxirredução. Diante desses aspectos, é fundamental avaliar a estabilidade do fármaco sob diferentes condições físicas e químicas. (LAZARIN, 2014).

Dessa maneira, a utilização de compostos metálicos, como os de Rutênio, para a produção de metalofármacos tem suscitado considerável interesse nas reações pertencentes à família dos complexos poliaminocarboxilato com óxido nítrico (NO), uma vez que investigações anteriores demonstraram que essa categoria atende à maioria dos critérios necessários, especialmente para a obtenção de doadores e sequestradores eficientes de NO em sistemas biológicos (STEPANENKO, 2022). Entre esses compostos metálicos (M) promissores, destacam-se os complexos da família do rutênio, acompanhados por seus ligantes (L).(Figura 1).

Figura 1 – Estrutura do complexo metálico de transição com seus possíveis ligantes



$L = I < Br < S_2 < SCN < Cl < NO_2, OPCl_3 < N_3 < F < (CH_3)_2SO < (NH_2)_2CO, OH < oxalato, malonato, O_2 < H_2O < NCS < py < NH_3 < en, (SO_3)_2 < bipy < phen < NO_2 < PPh_3 < CH_3, C_6H_5 < CN < CO$

Autoria própria, 2025

Neste estudo, será empregado um complexo $[Ru(L_1)(L_2)]$ para a avaliação físico-química e este complexo será encapsulado em nanopartículas poliméricas de PLGA. Em seguida, serão conduzidas análises referentes ao tamanho das partículas e à eficácia do

encapsulamento, o que permitirá determinar a aplicabilidade e a eficiência do polímero utilizado.

Com base nos resultados obtidos, será viável estabelecer a liberação do complexo em análise ao longo do tempo, além de avaliar a necessidade de proteção contra a exposição à luz durante seu armazenamento e em possíveis aplicações. Este estudo também se propõe a investigar o efeito do encapsulamento do composto na proteção contra estímulos luminosos, quando estes estiverem encapsulados em nanopartículas de PLGA.

2 OBJETIVOS

Este trabalho visa encapsular o complexo de Rutênio em nanopartículas de PLGA, avaliar as características das nanopartículas produzidas para utilização como metalofármaco e a partir desses resultados será possível avaliar suas potenciais aplicações.

2.1 Objetivos específicos:

- Encapsular o complexo metálico em nanopartículas de PLGA;
- Avaliar as propriedades físico-químicas do complexo;
- Caracterizar as nanopartículas com o complexo espectroscopicamente, avaliando o tamanho das partículas, seu perfil de liberação e eficácia de encapsulamento.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Câncer e o uso em metaloterapia

Um dos grupos de patologias que mais impacta a população atualmente é o câncer (ou neoplasia maligna), caracterizado pelo crescimento descontrolado de células resultante de alterações na estrutura genética dessas células, conhecidas como mutações. A etiologia do câncer pode ser atribuída a fatores externos, como o ambiente, a qualidade de vida e os hábitos, bem como a fatores internos, que incluem predisposições genéticas. Existem diversos fatores de risco que elevam a probabilidade de desenvolvimento da doença, como o tabagismo, o alcoolismo, a exposição à radiação solar, entre outros (MINISTÉRIO DA SAÚDE).

Dessa forma, os tratamentos mais frequentes para as neoplasias incluem quimioterapia, radioterapia e intervenções cirúrgicas, variando conforme o câncer e seu estágio de desenvolvimento. Em virtude da elevada incidência de efeitos adversos associados aos fármacos convencionais, a utilização de quimioterápicos que contêm metais em sua composição tem se expandido de maneira significativa ao longo dos anos. Tal crescimento se justifica pelo fato de que os íons metálicos oferecem um controle preciso quando seus ligantes são selecionados de forma adequada, resultando em um eficaz direcionamento do fármaco (NETO, 2022).

Dessa forma, as pesquisas vinculadas a complexos metálicos, incluindo aqueles com cobre, ouro, zinco e, em particular, rutênio, estão em crescimento, visando apresentar opções alternativas à cisplatina, um medicamento amplamente reconhecido por seus variados efeitos adversos. Esses metais apresentam propriedades singulares, com potenciais antitumorais e citotóxicos promissores (LUCACIU, 2022).

3.2 Metalofármacos

Metalofármaco refere-se ao conceito que categoriza substâncias químicas com propriedades terapêuticas, constituídas por íons metálicos associados a ligantes orgânicos. Esses complexos metálicos conseguem modificar processos bioquímicos e celulares por meio de sua interação com alvos biológicos, razão pela qual têm ganhado relevância no tratamento e diagnóstico de diversas patologias (BOROS, 2020). Os compostos conseguem se ligar de forma seletiva a alvos biomoleculares, impactando os mecanismos celulares de proliferação; muitos desses complexos demonstraram propriedades anticâncer promissoras, como os complexos de Platina. (LUCACIU, 2022).

Esses compostos à base de platina têm grande relevância no tratamento do câncer devido às suas características singulares no desenvolvimento de agentes quimioterápicos, incluindo propriedades termodinâmicas, cinéticas e geométricas que favorecem a interação

com diversos ligantes. A identificação das propriedades citotóxicas desses compostos foi fundamental para o progresso de fármacos antitumorais que utilizam metais, uma vez que os efeitos anticâncer envolvem processos complexos de acumulação celular, resistência, biodistribuição e toxicidade, englobando alvos e mecanismos distintos em cada caso (BRABEC, 2017).

Inicialmente os fármacos à base de platina ganharam maior relevância e aplicação a partir da década de 1960, em decorrência da descoberta acidental de um dos agentes quimioterápicos mais eficazes: a cisplatina. Este composto atua no DNA, afetando tanto células neoplásicas quanto saudáveis, o que pode resultar em efeitos colaterais significativos, como a supressão da medula óssea, distúrbios gastrointestinais, bem como toxicidades renal, hepática, auditiva e neurológica. Ademais, muitos tumores desenvolvem resistência à cisplatina após múltiplos ciclos de quimioterapia, possivelmente devido ao aprimoramento das vias de reparo do DNA, desintoxicação do fármaco ou alterações nos processos de absorção e eliminação do mesmo. Novos complexos de platina com ligantes distintos estão sendo constantemente sintetizados com o intuito de aumentar a eficácia da cisplatina e identificar alternativas mais eficazes. (MEDICI, 2015).

Os compostos de platina estabelecem interações com diversos alvos celulares, sendo a ligação ao DNA um fator essencial para suas propriedades antineoplásicas. Nesse contexto, o desenvolvimento de novos agentes antineoplásicos e abordagens terapêuticas visa modificar a resposta celular por meio da alteração da natureza e da estrutura das lesões no DNA, das mudanças conformacionais resultantes dessas lesões e das vias de sinalização celular ativadas pelo dano induzido pela platina (BRABEC, 2017).

Com o êxito da cisplatina, foram aprofundados os estudos com complexos metálicos visando avaliar seu potencial antitumoral. Esses novos agentes frequentemente demonstraram apresentar menor toxicidade, maior eficácia e/ou maior eficiência contra diversos tipos de neoplasias. Dentre os fármacos mais reconhecidos, destacam-se a carboplatina, oxaliplatina, nedaplatina, heptaplatina, lobaplatina, além de compostos à base de cobre e complexos de rutênio (LUCACIU, 2022).

Os complexos de rutênio têm emergido como metais promissores para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, com um aumento significativo de interesse a partir da década de 1980, quando compostos análogos demonstraram atividade anticancerígena em modelos animais. Apesar de a atividade antitumoral inicial desses compostos ter sido limitada pela sua baixa solubilidade, o complexo em questão revelou eficácia contra neoplasias primárias e metastáticas, apresentando menos efeitos colaterais em comparação à cisplatina. A substituição de ligantes nesses compostos confere elevada estabilidade cinética e previne reações de equilíbrios rápidos, de maneira análoga ao que se observa com a platina (MEDICI, 2015).

3.3 Compostos metálicos de Rutênio

A princípio o elevado interesse nos complexos metálicos de Rutênio decorre de suas propriedades biológicas, fotofísicas, catalíticas e eletrônicas, além de seu potencial em diversas aplicações terapêuticas, uma vez que interagem com o DNA, enzimas e membranas celulares, levando à morte celular (MITAL, 2018). No campo da saúde, esses compostos são reconhecidos como potenciais agentes terapêuticos nas áreas de oncologia, parasitologia, microbiologia e angiologia, sendo especialmente notáveis nesta última devido aos seus efeitos hipotensores e vasodilatadores (DE OLIVEIRA NETO, 2022). Adicionalmente, existem características que ressaltam esses complexos, como o impacto do estado de oxidação na distribuição do fármaco, propriedades de coordenação análogas às do ferro, a possibilidade de até seis sítios de coordenação com facilidade na troca de ligantes, e uma menor toxicidade em comparação a medicamentos já existentes, além da disponibilidade de estados de oxidação (II e III) distintos e acessíveis em meio fisiológico. (BARROZO, 2022).

O Rutênio geralmente se encontra no estado de oxidação III, e o mecanismo de ação proposto envolve a ativação por redução, onde o transporte desses compostos é realizado para o interior da célula por meio da transferrina, albumina ou outra biomolécula, tendo como alvo o DNA. Essa interação entre o DNA e os complexos metálicos é fundamental para as propriedades terapêuticas desses compostos, incluindo a atividade antitumoral (BARROZO, 2022). Ademais, outros mecanismos de ação do Rutênio incluem a regulação do ciclo celular, que se refere ao acúmulo de células no intervalo entre a duplicação do DNA e o início da mitose, e a superexpressão da matriz extracelular, que dificulta a migração de células cancerígenas para vasos e tecidos adjacentes (COÊLHO, 2023).

Os complexos são estabilizados no organismo por meio de transportadores proteicos, como a transferrina sérica ou albumina. Essas biomoléculas são utilizadas para solubilizar e conduzir íons de ferro no meio intracelular. Considerando que o Ru^{3+} possui considerável semelhança bioquímica com o Fe^{3+}, o rutênio pode entrar na célula por esse mesmo mecanismo. Além disso, os compostos também podem penetrar na célula através de endocitose e difusão passiva. Ao se deslocar para o interior celular, o rutênio pode interagir com o núcleo, sendo este um dos principais mecanismos de ação; no entanto, também pode afetar as mitocôndrias, inibir quinases e topoisomerases, e bloquear o ciclo celular (COÊLHO, 2023).

A interação com as mitocôndrias desempenha um papel crucial na atividade antineoplásica do rutênio, uma vez que ele apresenta mecanismos pró-apoptóticos ao se relacionar com essa organela, como a despolarização do potencial de membrana mitocondrial e a geração de espécies reativas de oxigênio. Experimentos realizados in vivo demonstraram que os complexos de rutênio apresentaram uma acumulação em células tumorais doze vezes superior à observada em células saudáveis, evidenciando uma maior absorção do metal por células cancerígenas (COÊLHO, 2023).

Conforme afirmado por MITAL, M., existem desafios a serem superados para aprimorar as propriedades físico-químicas dos complexos de Rutênio. Esses compostos devem possuir características de alta permeabilidade através das membranas celulares, acumulação no interior das células, um mecanismo de ação seletivo e baixa toxicidade para células eucarióticas saudáveis, além de boa solubilidade em água e alta estabilidade (MITAL, 2018).

3.4 Óxido Nítrico

O Óxido Nítrico é uma molécula gerada pela conversão da L-arginina em L-citrulina e NO, mediada pela enzima óxido nítrico sintase (NOS). Existem três tipos de isoenzimas: as isoformas endotelial e neuronal, dependentes da concentração de Ca^{2+} e expressas em diversos tecidos, e a isoforma indutível, ativada por estímulos pró-inflamatórios e não depende de Ca^{2+}. O Óxido Nítrico exerce um papel crucial no organismo, atuando no controle da pressão arterial, nas respostas imunológicas, na neurotransmissão e na ação antioxidante, podendo tanto inibir quanto estimular o crescimento tumoral, conforme a sua taxa de liberação, o tipo celular e a concentração local (TFOUNI, 2012). Os efeitos associados ao Óxido Nítrico são influenciados pela concentração celular: em níveis baixos, apresenta efeitos benéficos e diversas vantagens ao organismo, enquanto em concentrações superiores a 200 nm torna-se tóxico, provocando morte celular por apoptose (STEPANENKO, 2022).

Compostos que doam Óxido Nítrico (NO) têm sido frequentemente utilizados em fármacos ativados por processos fotoquímicos. Esses complexos se ligam covalentemente a um metal de transição, garantindo estabilidade térmica, e são então administrados ao paciente, podendo ser deslocados de maneira controlada para a área desejada por irradiação local proveniente de um sistema de irradiação a laser ou com a assistência de fibras óticas. Desse modo, um complexo de metal de transição pode operar como uma pró-droga ou uma molécula transportadora do fármaco, liberando o medicamento por meio de clivagem e substituição fotoquímica. No contexto da pró-droga, a substância é gerada por um processo fotoquímico, tipicamente envolvendo uma reação redox entre um ligante precursor do fármaco e o centro metálico (CARLOS, 2007).

Ademais, existe um terceiro mecanismo envolvendo a ligação com NO, onde ocorre a fotoliberação do radical NO, crucial para regiões hipóxicas, e outros mecanismos podem induzir um efeito sinérgico, potencializando a ação fotodinâmica. É viável descrever o NO como um agente anticancerígeno, uma vez que demonstrou capacidade de destruição tumoral ao ser utilizado em conjunto com irradiação UV-Vis em um composto de NO (BARBOSA, 2017). O objetivo final da liberação de NO por fotólise é estimular sua produção por meio de irradiação com luz, adequando-se à janela fototerapêutica, resultando em uma maior capacidade de penetração na pele, o que pode ser relevante na terapia clínica não

invasiva (DA ROCHA, 2008).

No estudo conduzido por CARLOS, R.M., foi abordada a atuação de compostos Ru-NO como pró-drogas, sendo esperado que o centro metálico funcione como agente redutor em relação ao ligante nitrosilo após o processo de transferência de elétrons, seguido por uma reação de solvólise resultante na liberação do fármaco e na formação de um complexo de Ru(III) estável termicamente, conforme ilustrado na equação abaixo:

$$L - Ru^{II} - NO^{+} \rightarrow L - Ru^{III} - NO^{0} \xrightarrow{\text{solvente}} Ru^{III} + NO^{0}$$

3.5 Reações fotoquímicas e os sistemas de liberação

As reações fotoquímicas consistem em transformações químicas que se realizam por meio da absorção de radiação eletromagnética (DE LIMA, 2015). A investigação das reações fotoquímicas em fármacos contribui para a elaboração e a distribuição mais eficaz desses compostos, sendo que as pesquisas estão focadas em analisar a resistência, a toxicidade e a otimização da ação terapêutica no local alvo (CARLOS, 2007).

Nos processos fotoquímicos, o método pelo qual espécies citotóxicas ativas são geradas a partir de pró-drogas não tóxicas de maneira controlada é denominado foto-ativação, que representa o princípio fundamental da terapia fotodinâmica (TFD). Nesta abordagem, o fotossensibilizador é ativado pela luz, levando a reações de transferência de elétrons para biomoléculas, resultando na formação de espécies reativas de oxigênio (ROS). Alternativamente, pode ocorrer a transferência de energia para o oxigênio molecular ($^3O_2$), resultando na formação de oxigênio singlete ($^1O_2$). Este processo é energeticamente eficiente, pois cada molécula de fotossensibilizador pode gerar mais de 10.000 moléculas de oxigênio singlete após a exposição à luz, causando danos a biomoléculas como proteínas intracelulares e membranas celulares (MITAL, 2018).

A utilização de fármacos em conjunto com sistemas de liberação (Drug Delivery Systems - DDS) oferece diversas vantagens em relação aos métodos tradicionais de administração, como a potencialização da eficácia, redução das dosagens necessárias, mitigação da toxicidade do princípio ativo e direcionamento específico, resultando em uma maior adesão ao tratamento e em um aumento do conforto do paciente (RODRIGUES, 2017; FERREIRA, 2011). Entre os benefícios, ressalta-se também o controle aprimorado sobre a liberação do fármaco, a diminuição de doses tóxicas, o direcionamento para alvos específicos, a obtenção de altas concentrações do fármaco na região desejada, a ampliação do intervalo entre as doses e a diminuição dos efeitos colaterais. Contudo, é importante destacar que, entre os efeitos adversos, em situações de irritação ou intolerância, a interrupção do tratamento pode se tornar inviável (BIZERRA, 2016).

Para garantir a estabilidade da estrutura do fármaco durante sua preparação e administração, de modo a viabilizar a entrega no local almejado, pode ser necessária a utilização

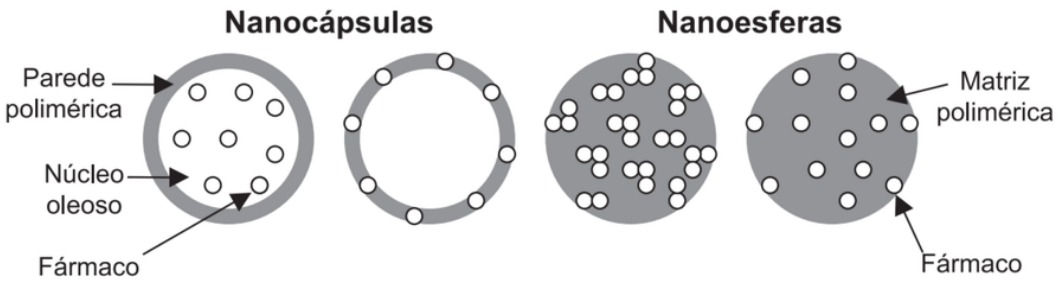
de estímulos externos. Entre as técnicas mais promissoras, destaca-se a irradiação com luz, um método não invasivo, com parâmetros ajustáveis, que, em determinadas situações, consegue degradar nanopartículas apenas por meio de um feixe luminoso. Além dos aspectos relacionados à farmacodinâmica, farmacocinética e às condições físico-químicas do medicamento, ao analisar o tempo de permanência do fármaco no organismo dentro de um sistema de liberação controlada, é imperativo considerar também o tamanho da nanopartícula, em razão da interferência que pode ocorrer em função da presença ou ausência do princípio ativo no local desejado (FIGUEIREDO, 2018).

3.6 Nanopartículas poliméricas e PLGA

As nanopartículas apresentam atualmente um potencial significativo para a entrega direcionada de fármacos, produzidas com polímeros de origem natural ou sintética, os quais devem possuir propriedades de biocompatibilidade e/ou biodegradabilidade (RODRIGUES, 2017). Pesquisadores enfrentam diversos desafios ao empregar nanopartículas para a liberação de fármacos, tais como questões relacionadas à estrutura, tamanho, composição e estabilidade; além de outros parâmetros que impactam nas características, incluindo a composição do polímero, a taxa de homogeneização e os métodos empregados (MELO, 2016).

As nanopartículas poliméricas são estruturadas na forma de nanocápsulas ou nanoesferas (Figura 2). Nas nanocápsulas, o fármaco pode ser localizado na parede do invólucro polimérico e/ou no núcleo oleoso, enquanto nas nanoesferas, o fármaco pode ser retido ou adsorvido na matriz polimérica, uma vez que estas não contêm óleo em sua composição (SCHAFFAZICK, 2003).

Figura 2 – Estrutura das nanocápsulas e nanoesferas



SCHAFFAZICK, 2003

Para caracterizar as suspensões de nanopartículas, é imprescindível analisar aspectos como a distribuição do tamanho das partículas, a avaliação morfológica, a cinética de liberação do fármaco, a determinação da quantidade de fármaco incorporada na nanopartícula, a mensuração do potencial zeta, a análise do pH e a estabilidade ao longo do

tempo de armazenamento. A liberação do princípio ativo está relacionada à difusão deste fármaco através da matriz das nanoesferas ou da parede polimérica das nanocápsulas, à liberação na superfície das partículas, à interação entre os processos de erosão e difusão ou ao desgaste da matriz polimérica (SCHAFFAZICK, 2003).

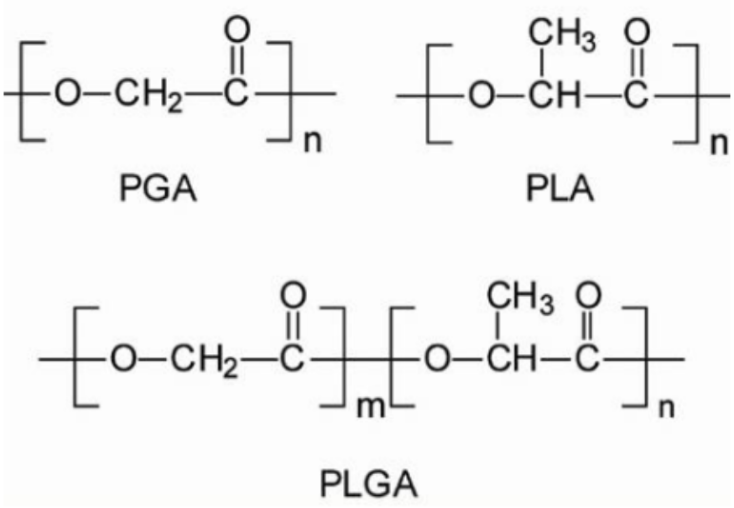
Durante o período de armazenamento, pode ocorrer a aglomeração de partículas, resultando em sedimentação. Para prevenir essa eventualidade, é fundamental avaliar as condições de armazenamento e os fatores que influenciam a estabilidade, como a presença de tensoativos adsorvidos, a afinidade das moléculas ativas com a superfície das nanopartículas, além dos parâmetros físico-químicos, incluindo o potencial zeta, o teor de princípio ativo, o tamanho das partículas, o pH e a distribuição da massa molar do polímero (SCHAFFAZICK, 2003).

Em diversas situações, em virtude da baixa estabilidade físico-química, a aplicação industrial é restringida pela necessidade de prolongados períodos de armazenagem. Para aprimorar a estabilidade das nanopartículas, são utilizados métodos como a liofilização – que envolve a remoção da água por meio de sublimação – e a nebulização – que se refere à secagem da solução ou suspensão através de um orifício otimizado para a câmara de secagem, resultando em gotículas e, consequentemente, na geração de pós finos ou granulados (SCHAFFAZICK, 2003).

Existem dois mecanismos distintos para a liberação do fármaco no organismo: difusão e erosão. A difusão se dá por meio do gradiente de concentração, onde o princípio ativo está distribuído de forma homogênea em uma matriz ou envolto em um filme, ou membrana polimérica. Em certas situações, pode ocorrer a utilização de polímeros inadequados para a veiculação de substâncias, resultando na difusão do ativo por meio da rede polimérica. Por outro lado, na erosão, o controle químico se realiza pela degradação da matriz, sendo que a escolha do polímero impacta diretamente na taxa de liberação. Ademais, existe um terceiro mecanismo em que o princípio ativo se encontra disperso ou dissolvido na matriz, mas não se difunde; neste caso, a ativação ocorre por solvente, levando à fragmentação das cadeias poliméricas por meio da clivagem das ligações intermoleculares, resultando na liberação do fármaco durante o processo de degradação (BIZERRA, 2016).

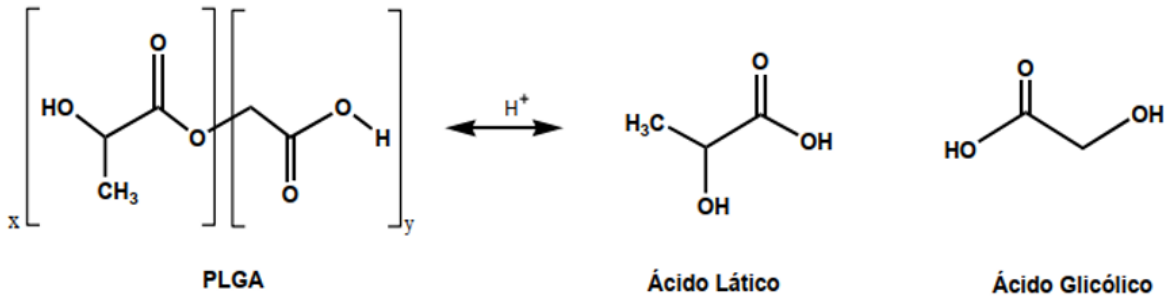
O ácido poli (lático-co-glicólico), comumente designado como PLGA (Figura 3), é um polímero sintético obtido por meio de reações de condensação entre ácido lático e ácido glicólico. Sua estrutura química é determinante para o curto tempo de degradação por meio de hidrólise (Figura 4). A principal vantagem dos microssistemas ou nanossistemas que incorporam PLGA reside na liberação controlada de fármacos, permitindo a entrega de quantidades constantes ao longo de períodos que podem variar de minutos a meses (MELO, 2016).

Figura 3 – Estrutura do monomérica do ácido poli (lático-co-ácido glicólico) e seus precursores



MELO, 2016

Figura 4 – Produtos da hidrólise do ácido poli (lático-co-ácido glicólico)



SUBRINHO, 2019

A liberação dos fármacos transportados por este dispositivo ocorre por meio de difusão e/ou erosão do polímero, que pode se manifestar através da erosão homogênea (de massa) ou erosão heterogênea (por superfície), ou ainda por uma combinação de ambos os mecanismos. Na erosão homogênea, a taxa de absorção de água no sistema é superior à degradação da massa do polímero, o que mantém o sistema úmido e favorece a quebra das cadeias poliméricas ao longo de todo o dispositivo. Em contraste, no sistema de erosão heterogênea, a absorção de água é mais rápida do que a degradação da massa do polímero, resultando em uma degradação restrita à superfície do polímero, afetando apenas as camadas externas e não a parte interna do material. O PLGA pode, ademais, sofrer degradação hidrolítica em decorrência da erosão de sua parte volumosa, levando à formação de água e dióxido de carbono por meio do intermediário de ácido láctico e monômero de ácido glicólico (MELO, 2016).

O PLGA se destaca por suas características de biocompatibilidade e biodegradabilidade, uma vez que sua hidrólise resulta na formação de ácido láctico e ácido glicólico, substâncias que são rapidamente metabolizadas pelo ciclo de Krebs, gerando produtos com baixa toxicidade. As propriedades físico-químicas do PLGA são afetadas por variáveis como viscosidade intrínseca, massa molecular e resistência mecânica, que regulam e influenciam a taxa de biodegradação do polímero e de hidrólise (MELO, 2016). Ademais, o PLGA apresenta benefícios como a proteção dos fármacos contra degradação, a possibilidade de direcionamento em células ou órgãos específicos, a eficácia na liberação sustentada dos fármacos, o favorecimento do transporte de macromoléculas e micromoléculas, além da viabilidade de alterações na superfície polimérica (SUBRINHO, 2019).

Este polímero é comumente obtido através da técnica de evaporação de emulsão-solvente – uma emulsão de óleo em água – que possibilita a encapsulação de fármacos hidrofóbicos. Essa abordagem envolve a dissolução do polímero e do composto/fármaco em um solvente orgânico volátil, como a acetona, seguida da adição gradual de água ao sistema, permitindo a evaporação do solvente e, após o processo de centrifugação, a recuperação das nanopartículas. Outras metodologias empregadas incluem a dupla emulsificação – água/óleo/água – que favorece a encapsulação de fármacos hidrofílicos, como proteínas e ácidos nucleicos, além do método de nanoprecipitação, também denominado método de deposição interfacial (MELO, 2016).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

Os experimentos foram realizados nos Laboratórios de Fotoquímica e Nanobiotecnologia da Universidade de Brasília (UnB-FCTS), utilizando principalmente os equipamentos Espectrofotômetro UV-visível da marca Hitachi modelo U3900-H ou Perkin Elmer modelo Lambda 20, equipamento de espalhamento dinâmico de luz, modelo Zetasizer Nano ZS da Malvern Instruments e Sistema de laser da marca Cube e outros equipamentos de menor porte disponíveis no laboratório conforme a necessidade avaliada ao longo dos experimentos.

4.2 Métodos

4.2.1 Síntese de nanopartículas de PLGA

Para a síntese das nanopartículas foi utilizada a técnica emulsão-solvente, onde 0,0524g de PLGA foram dissolvidos em 10 mL de diclorometano (CH_2Cl_2), na sequência foi adicionado uma pequena quantidade do fotossensibilizador berberina, o qual havia sido solubilizada previamente em 2 mL de álcool etílico. Na fase aquosa o álcool polivinílico (PVA) e 0,0504g de quitosana foram adicionados com o intuito de otimizar a qualidade do encapsulamento. Após a adição de 0,0508g do complexo de Rutênio, a solução foi mantida sob agitação por 24 horas e protegida da luz. Em seguida, empregando-se agitação mecânica vigorosa, a solução orgânica foi emulsificada com a fase aquosa, seguido da evaporação do solvente. O conteúdo remanescente foi transferido para eppendorfs, sendo que um deles foi reservado para a realização de testes com a amostra antes da centrifugação. As amostras foram submetidas à centrifugação para a obtenção das nanopartículas. Alíquotas do sobrenadante foram retiradas para análise e o precipitado contendo nanopartículas foi recolhido e reservado para procedimentos subsequentes.

4.2.2 Tamanho de partículas

A amostra que inclui as nanopartículas contendo o complexo metálico encapsulado em PLGA foi submetida a uma análise da distribuição de tamanho utilizando o equipamento Zetasizer Nano ZS da marca Malvern Instruments. Este dispositivo é utilizado para mensurar a dimensão das partículas em sistemas coloidais dispersos com diâmetro na faixa nanométrica, por meio da técnica de Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS). Para essa análise, a temperatura foi de 25℃, viscosidade de 0,8872 cP. e duração de 80 segundos.

4.2.3 Estudos de perfil de liberação

Para a avaliação do perfil de liberação do complexo a partir das nanopartículas, a amostra foi submetida a uma análise por meio da espectroscopia na região do UV-Vis, empregando o Espectrofotômetro da marca Hitachi U-3900. Os experimentos foram conduzidos ao longo de um período de 6000 segundos (1,6h), no comprimento de onda fixo de 280 nm, utilizando cubetas de quartzo com caminho óptico de 1,0 cm e 2 mL da amostra.

4.2.4 Avaliação da eficiência de encapsulamento

A eficiência do encapsulamento (%EE) foi avaliada através do sobrenadante aquoso obtido na produção das nanopartículas. Este parâmetro foi determinado conforme a equação 1, em que Qa indica a quantidade de substância encapsulada e Qt refere-se à quantidade total de substância utilizada.

$$EE = \frac{Qa}{Qt} \times 100$$

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Resultados

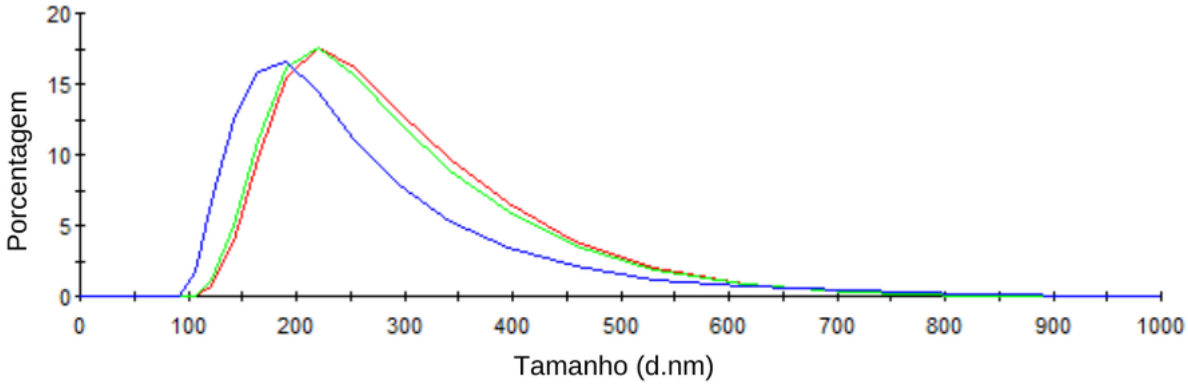
5.1.1 Dimensão das Nanopartículas

As nanopartículas de Rutênio encapsuladas em PLGA foram separadas em duas amostas, uma amostra antes e outra após o processo de centrifugação. A amostra anterior ao processo de centrifugação, denominada amostra 1, exibe uma coloração turva e levemente amarelada, composta por nanopartículas e pelo sobrenadante. Esta aparência é atribuída à presença de resíduos no solvente utilizado. Na Tabela 1 e na Figura 1, são apresentadas a distribuição de tamanho das partículas (d. nm) e o índice de polidispersão (PdI); as partículas obtidas apresentaram um diâmetro médio de 303,4 (±5,9 nm) e um PdI de 0,141 (± 0,019). O software do equipamento gerou, ao final da análise, um relatório que considerou a qualidade dos resultados como boa.

Tabela 1 – Avaliação do diâmetro médio das nanopartículas de PLGA, efetuada em triplicata com a amostra antes da etapa de centrifugação.

Análise	Dimensão (d.nm)	PdI
1	311,4	0,120
2	301,7	0,137
3	297,2	0,167

Gráfico 1 – Tamanho das nanopartículas da amostra 1 em função da porcentagem



Autoria própria, 2025

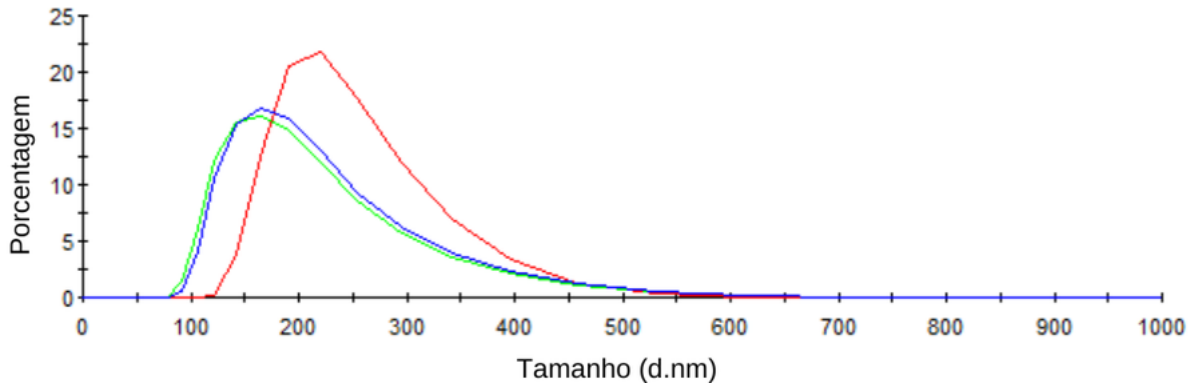
O procedimento de centrifugação resultou em uma amostra concentrada, denominada amostra 2, que apresentou uma aparência sólida e coloração amarelada, conforme esperado. Tal fenômeno pode ser atribuído ao fato de que os complexos de Rutênio III,

como o utilizado neste estudo, possuem a característica de exibirem colorações que variam entre o amarelo e o alaranjado. De acordo com a Tabela 2 e o Gráfico 2, essa amostra apresentou um diâmetro médio de 260,2 (±4,6 nm) e um índice de polidispersão (PdI) de 0,099 (±0,035), com o software indicando uma qualidade boa dos dados obtidos.

Tabela 2 – Avaliação do diâmetro médio das nanopartículas de PLGA da amostra concentrada, efetuada em triplicata.

Análise	Dimensão (d.nm)	PdI
1	266,4	0,050
2	255,4	0,131
3	258,7	0,117

Gráfico 2 – Tamanho das nanopartículas da amostra 2 em função da porcentagem

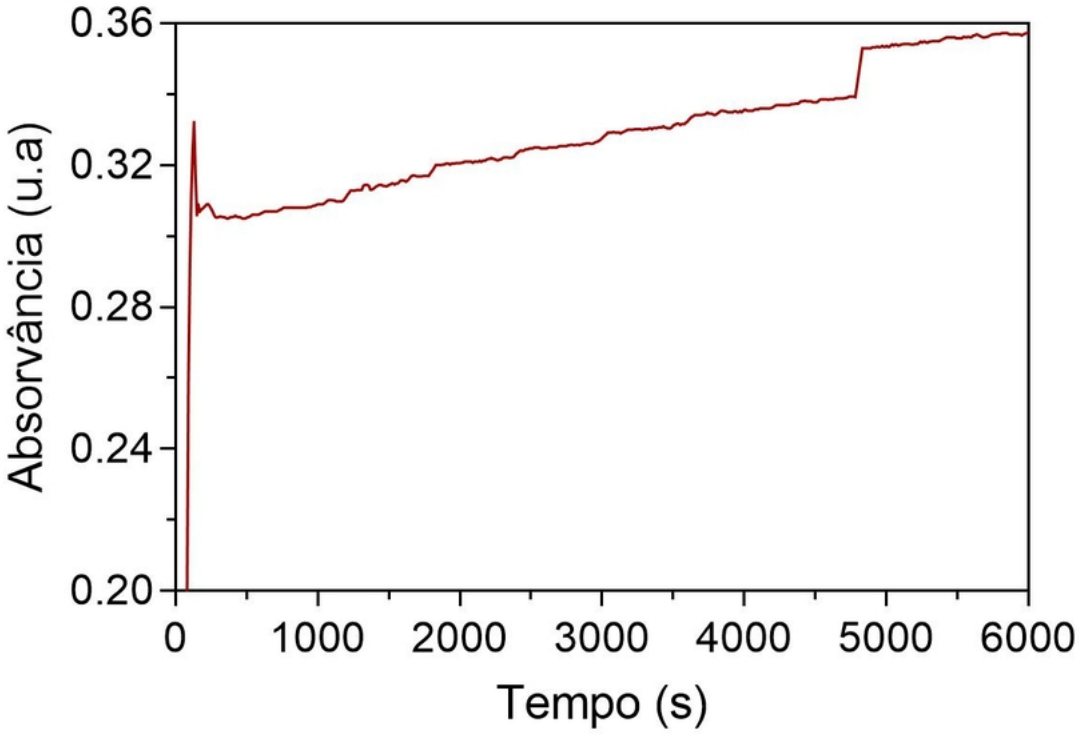


Autoria própria, 2025

5.1.2 Perfil de liberação

A partir da análise espectroscópica, foi possível determinar o perfil de liberação do complexo. Através das medições, observou-se que o composto apresentou saída gradual característico de sistemas de liberação progressivo, conforme ilustrado no Gráfico 3.

Gráfico 3 – Perfil de liberação do complexo de Rutênio quando analisado ao longo do tempo

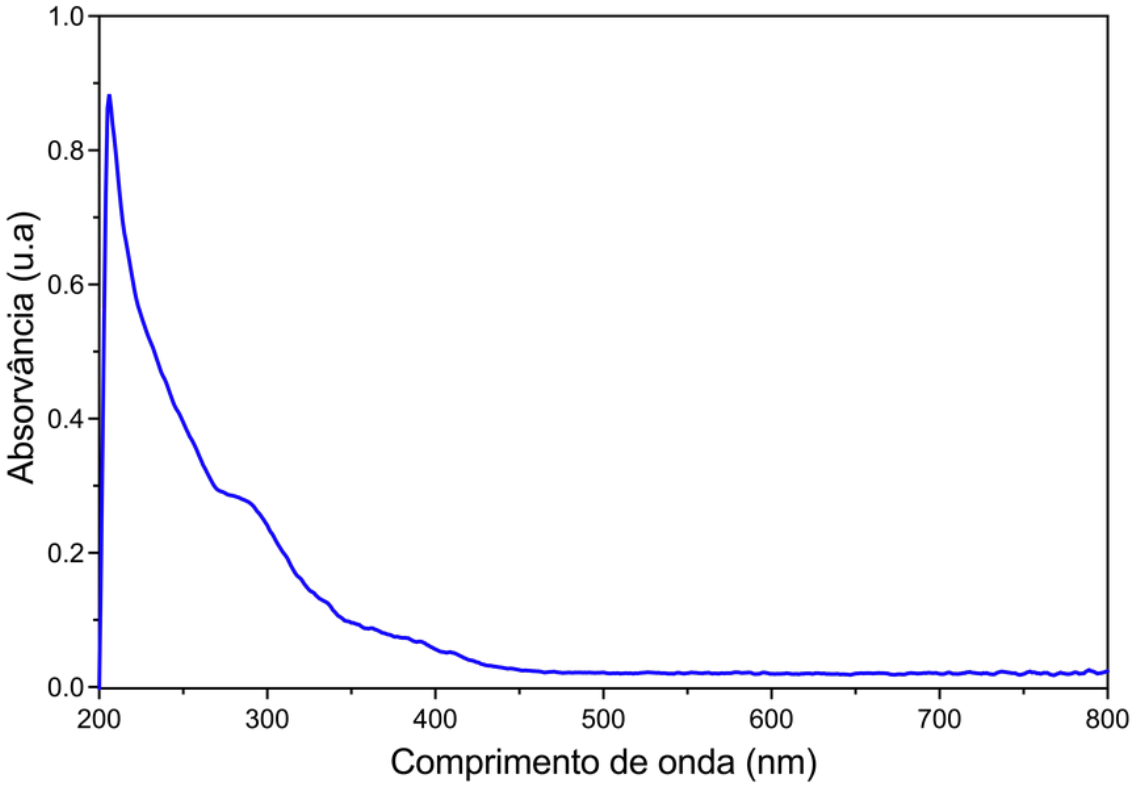


Autoria própria, 2025

5.1.3 Eficácia de encapsulamento

Com o intuito de avaliar a quantidade de complexo encapsulado e avaliar em qual comprimento de onda é possível encontrar o complexo de Rutênio, foi realizada uma análise espectroscópica do sobrenadante, conforme Gráfico 4.

Gráfico 4 – Avaliação espectroscópica do sobrenadante a fim de determinar a quantidade de composto encapsulado



Autoria própria, 2025

A partir dos valores de absorbância e do coeficiente de absortividade molar do composto (ε_{280} = 1338 $M^{-1}cm^{-1}$), foi determinado de forma indireta a quantidade do composto encapsulado. A diferença entre a concentração final e a concentração inicial permite calcular a quantidade encapsulada, resultando em 0,0502.

Com base nesses dados e na equação apresentada na seção de métodos, tornou-se viável calcular a porcentagem da Eficiência de Encapsulamento, conforme a equação a seguir, obtendo-se um resultado de 99% de Eficiência de Encapsulamento.

$$E = \frac{0{,}0502g}{0{,}0508g} \times 100 = 99\%$$

5.2 Discussão

Considerando o método de evaporação do solvente, as nanopartículas foram sintetizadas e sua caracterização foi realizada por meio de espectroscopia UV-Vis e Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS). Dessa forma foi possível adquirir os resultados necessários para avaliar as características fisico-quimicas do composto, como o Índice de Polidispersão, o diâmetro das partículas e a Eficácia de Encapsulamento.

A polidispersão representa uma avaliação da amplitude da distribuição de tamanhos em uma amostra. Frequentemente, é quantificada pelo Índice de Polidispersão (PdI), que

corresponde à razão entre o desvio padrão e o tamanho médio das partículas. Segundo a literatura, o PdI varia entre 0 e 1, servindo como um indicador da homogeneidade do tamanho das partículas, sendo que os sistemas com PdI $\leq$ 0,1 é considerado com alto grau de monodispersão, PdI entre 0,1 e 0,4 com polidispersão moderada e PdI maior que 0,4 com alto grau de polidispersão. Dessa forma, com os resultados obtidos de 0,141 e 0,099, o sistema pode ser considerado um sistema com polidispersão moderada, apresentando um resultado satisfatório (MELO, 2016).

Conforme apresentado nos gráficos anteriores, foi possível constatar que o processo de encapsulamento resultou em um tamanho de partículas de 303,4 d.nm (±5,9 nm) e 260,2 d.nm (±4,6 nm). Os resultados encontrados foram considerados adequados e de qualidade satisfatória, pois indicaram uma maior uniformidade do sistema.

Além disso, a eficácia do encapsulamento é considerada satisfatória quando seus resultados variam entre 50% e 90%. Para as aplicações voltadas à liberação controlada de fármacos, o intervalo desejável situa-se entre 70% e 80%. Segundo os resultados obtidos, de 99% de eficácia de encapsulamento, o composto foi encapsulado com êxito.

Visando a aplicação futura dessas nanopartículas, elas foram submetidas ao processo de secagem por Spray Dryer - secagem por atomização. Essa técnica permite a produção de um pó seco e tem como vantagens: simplicidade do processo, possível capacidade do aumento de escala, alta eficiência de encapsulamento e vida útil estendida. A partir desse procedimento, são necessários estudos in vivo para validar sua aplicabilidade como uso oral ou tópico, sendo imprescindíveis estudos mais avançados para administração intravenosa (ARPAGAUS, 2019).

Através dos estudos conduzidos por Subrinho, no que diz respeito ao encapsulamento do posaconazol, foi possível constatar os benefícios associados ao uso do polímero PLGA para a encapsulação de fármacos. Este polímero apresenta vantagens, como a proteção da substância ativa contra processos de degradação, a capacidade de direcionamento para órgãos ou células específicas e a efetividade na liberação sustentada dos medicamentos (SUBRINHO, 2017).

Adicionalmente, outros pesquisadores, como Karges, já haviam realizado o encapsulamento desse complexo em um polímero que possuía grupos terminais de biotina. O encapsulamento do Rutênio foi bem-sucedido, com a realização de estudos *in vivo* que demonstraram que as partículas apresentaram um acúmulo mais significativo no interior do tumor em comparação ao próprio complexo (KARGES, 2020). Sendo assim, os experimentos realizados apresentam viabilidade para a continuação de estudos envolvendo compostos de Rutênio e seu encapsulamento em nanopartículas poliméricas de PLGA, visto que os resultados obtidos evidenciam o efeito direcionado ao câncer desse complexo metálico, apresentando um considerável potencial para o desenvolvimento de terapias fotodinâmicas direcionadas a tumores (KARGES, 2020).

Os benefícios associados à utilização desse tipo de complexo para alternativas

antitumorais estão relacionados à atuação desses compostos. Considerando que seus mecanismos envolvem especificamente processos mitocondriais e a origem de determinados tipos de câncer, esses complexos se mostram eficazes no controle e na possível cura da enfermidade (COÊLHO, 2023).

Durante os experimentos, foi utilizada berberina que é um composto natural encontrado em plantas que possui várias propriedades ao organismo, entre elas antitumorais. Este composto vêm sendo utilizado com o polímero PLGA no encapsulamento de outros quimioterápicos como a doxorrubicina e obteve uma co-administração sinérgica para o tratamento de câncer de mama. Portanto, se faz necessário o estudo mais aprofundado desse composto quando em conjunto ao complexo de Rutênio (RAHMANI, 2024).

6 CONCLUSÃO

Neste estudo, foi efetuado o encapsulamento de um complexo de rutênio no polímero PLGA através da técnica de evaporação de solvente, com o intuito de avaliar sua estabilidade e propriedades físico-químicas. Através de técnicas de Espectroscopia UV-Vis e Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS), foi possível obter o índice de polidispersão e o tamanho das nanopartículas, que após a centrifugação obteve um PdI de 0,099 com tamanho de 260,2 d.nm.

Dessa forma, os resultados obtidos evidenciaram uma elevada eficácia no encapsulamento do composto em análise e um perfil de liberação favorável. Ademais, confirmam que a encapsulação do Rutênio em PLGA não apenas estabiliza o composto, mas também aprimora sua potencial eficácia em terapia fotodinâmica visto que a proteção contra degradação e a liberação sustentada aumentam a estabilidade química do composto, garantindo que ele atinja seu alvo sem degradação prematura.

Portanto, foi possível alcançar os objetivos propostos de encapsulamento do complexo Rutênio em PLGA, realizar as análises de caracterização das nanopartículas e estudar as propriedades físico-químicas do composto. Em virtude do uso da Berberina no encapsulamento das nanopartículas, se faz necessário o estudo de interação desse composto com o Rutênio.

Com vistas às aplicações potenciais no futuro, é importante avançar na investigação sobre as propriedades desses compostos e sua interação com o polímero do sistema de liberação. Para isso, é necessário incluir estudos sobre estabilidade, toxicidade, cinética de liberação, e interações celulares, a fim de determinar as melhores condições para o uso do sistema em aplicações biológicas. O avanço dessa tecnologia pode consolidá-la como uma opção inovadora e eficaz no combate a diversas enfermidades, ampliando a utilização da nanotecnologia no desenvolvimento de terapias mais seguras e direcionadas.

REFERÊNCIAS

ARPAGAUS, Cordin. PLA/PLGA nanoparticles prepared by nano spray drying. Journal of Pharmaceutical Investigation, v. 49, p. 405-426, 2019.

ASSUNÇÃO, Hélica Lucivane Silva et al. Propriedades químicas e biológicas de complexos de rutênio com o ligante nitrosilo: uma revisão a respeito da utilização na química inorgânica medicinal. 2020.

BARBOSA, Marília Imaculada Frazão et al. Reactive nitrogen/oxygen species production by nitro/nitrosyl supramolecular ruthenium porphyrin complexes. Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, v. 338, p. 152-160, 2017.

BARROZO, Auridéia Possidônio de Sousa. Complexos metálicos de rutênio: propriedades fotoquímicas e ação antimicrobiana. 2022. 122 f. Tese (Doutorado em Química Inorgânica) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2022.

BIZERRA, Alex; SILVA, Viviane. Sistemas de liberação controlada: mecanismos e aplicações. Revista Saúde e Meio Ambiente, v. 3, n. 2, p. 1-12, 2016.

BOROS, Eszter; DYSON, Paul J.; GASSER, Gilles. Classification of metal-based drugs according to their mechanisms of action. Chem, v. 6, n. 1, p. 41-60, 2020.

BRABEC, Viktor; HRABINA, Ondrej; KASPARKOVA, Jana. Cytotoxic platinum coordination compounds. DNA binding agents. Coordination Chemistry Reviews, v. 351, p. 2-31, 2017.

CARLOS, Rose Maria. A aplicação da fotoquímica inorgânica nas diversas áreas da ciência. Química Nova, v. 30, p. 1686-1694, 2007.

COÊLHO, Nayara Cely Ferreira et al. Metalofármacos à base de rutênio: uma busca por complexos metálicos bioativos de baixa toxicidade. Revista Virtual de Química, v. 15, n. 3, 2023.

DA ROCHA, Zênis Novais et al. Photochemical production of nitric oxide from a nitrosyl phthalocyanine ruthenium complex by irradiation with light in the phototherapeutic window. Inorganic Chemistry Communications, v. 11, n. 7, p. 737-740, 2008.

DA SILVA NETO, Irineu Ferreira et al. Aplicação dos metalofármacos na terapia de cânceres: uma revisão de literatura. Estação Científica, v. 16, n. JUL./DEZ., 2022.

DE LIMA, Amanda Santos; DE SOUZA SIKORA, Mariana. Degradação de corantes modelo por fotólise. Periódico Eletrônico Fórum Ambiental da Alta Paulista, v. 11, n. 8, 2015.

DE OLIVEIRA NETO, Joselito et al. Synthesis and potential vasorelaxant effect of a novel ruthenium-based nitro complex. Journal of Inorganic Biochemistry, v. 228, p. 111666, 2022.

FERREIRA, Vitória Tonini Porto et al. Incorporação de uma ftalocianina de silício em nanopartículas de PLGA para aplicação em processos fotodinâmicos. 2011.

FIGUEIREDO, João Paulo Henriques. Estudo de libertação de drogas em nanopartículas de PLA-PEG activadas por luz. 2018. Dissertação de Mestrado.

INAGAKI, Camila S. et al. Utilização do compósito nanoestruturado SiO2/TiO2 na

fotodegradação de corantes têxteis com luz solar natural. Química Nova, v. 38, p. 1037-1043, 2015.

KARGES, Johannes et al. Polymeric encapsulation of a ruthenium polypyridine complex for tumor targeted one-and two-photon photodynamic therapy. ACS Applied Materials & Interfaces, v. 12, n. 49, p. 54433-54444, 2020.

LAZARIN, Angélica M. et al. Spectrophotometric characterization of the complex generated in solution for the reaction of H[Ru(III)Cl2(H2EDTA)] complex with AETS modifier agent. Open Journal of Synthesis Theory and Applications, v. 3, n. 04, p. 37, 2014.

LUCACIU, Roxana Liana et al. Metallo-drugs in cancer therapy: past, present and future. Molecules, v. 27, n. 19, p. 6485, 2022.

MEDICI, Serenella et al. Noble metals in medicine: latest advances. Coordination Chemistry Reviews, v. 284, p. 329-350, 2015.

MELO, Larissa Maria Araújo. Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas de PLGA contendo oxaliplatina. 2016. 26 f., il. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Farmácia) – Universidade de Brasília, Brasília, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Câncer. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer. Acesso em: 04/02/2025.

MITAL, Mariusz; ZIORA, Zyta. Biological applications of Ru(II) polypyridyl complexes. Coordination Chemistry Reviews, v. 375, p. 434-458, 2018.

MJOS, Katja Dralle; ORVIG, Chris. Metallodrugs in medicinal inorganic chemistry. Chemical reviews, v. 114, n. 8, p. 4540-4563, 2014.

RAHMANI, Masoumeh et al. Synergistic co-administration of doxorubicin and berberine by PLGA/PVA hybrid polymeric Nanoformulation for breast cancer treatment. Nanomedicine Journal, 2024.

RODRIGUES, MSS et al. Obtenção e caracterização de nanopartículas de PLGA para veiculação intravenosa de proteínas. Biofarm – Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management, v. 13, n. 1, p. 30-34, 2017.

SCHAFFAZICK, Scheila Rezende et al. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. Química nova, v. 26, p. 726-737, 2003.

STEPANENKO, Iryna et al. Ruthenium-nitrosyl complexes as NO-releasing molecules, potential anticancer drugs, and photoswitches based on linkage isomerism. Dalton Transactions, v. 51, n. 14, p. 5367-5393, 2022.

SUBRINHO, Fernanda Lima. Validação de metodologia analítica por HPLC para quantificação de posaconazol em nanopartículas de PLGA: análise do perfil de liberação e caracterização das partículas poliméricas. 2019.

TFOUNI, Elia et al. Biological activity of ruthenium nitrosyl complexes. Nitric oxide, v. 26, n. 1, p. 38-53, 2012.