

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Sistemas nanoestruturados de liberação de ingredientes ativos
responsivos à radiação**

Carolina Kimi Aita

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.

Orientador:
Prof. Dr André Rolim Baby

São Paulo
2021

SUMÁRIO

	Pág.
LISTA DE ABREVIATURAS	4
RESUMO	5
1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVOS	8
3. MATERIAL E MÉTODOS	8
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	8
4.1. NANOTECNOLOGIA FARMACÊUTICA	8
4.1.1. LIPOSSOMAS	9
4.1.2. NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS	11

4.1.3. MICELAS	12
4.1.4. NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS	14
4.1.5. CICLODEXTRINAS	15
4.1.6. DENDRÍMEROS	17
4.1.7. SÍLICA MESOPOROSA	18
4.1.8. HIDROGEL	19
4.2. SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE PRINCÍPIOS ATIVOS	21
4.3. SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS INTELIGENTE	22
4.4. SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS RESPONSIVOS A RADIAÇÃO	28
4.4.1. FOTOQUÍMICO	30

4.4.2. FOTOISOMERIZAÇÃO	33
5. CONCLUSÃO	35
6. REFERÊNCIAS	36
7. ANEXOS	42

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FDA	Food and Drug Administration
nm	Nanômetro
N&N	Nanotecnologia e Nanociência
DDS	Drug Delivery System
NP	Nanopartículas (nanoparticles)
NLS	Nanopartícula Lipídica Sólida
IV	Intravenosa
PEG	Poli(Etilenoglicol)
CD	Ciclodextrina
MSNP	Mesoporous silica nanoparticles
PVA	<i>Poly (vinyl alcohol)</i> ou Poli (vinil álcool)
TTX	tetrodotoxina
UV	Ultravioleta
Vis	Visível
NIR	Near infrared
o-nitrobenzil	Orto-nitrobenzil

RESUMO

AITA, C.K. **Sistemas nanoestruturados de liberação de ingredientes ativos responsivos à radiação**. 2021. 43p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

A nanotecnologia é um dos campos de estudo que mais avançou nos últimos anos. O termo se refere a aplicações que têm suas dimensões na ordem dos nanômetros. Ela se fundamenta na teoria de que materiais nessa escala apresentam propriedades distintas das apresentadas em escalas superiores. Nanopartículas são utilizadas na indústria farmacêutica como sistemas de liberação de fármacos, descritos como “drug delivery systems” (DDS). Avanços permitiram o desenvolvimento de DDS inteligentes, capazes de exercer controle de “onde, quando, e o quanto” de um fármaco é liberado, ao tornar essa liberação dependente de um estímulo. A radiação, no espectro visível, é um estímulo interessante, ao considerar sua natureza pouco invasiva, adequada capacidade de resolução espaço-temporal, assim como conveniência de uso. O objetivo deste trabalho foi elaborar uma revisão da literatura sobre avanços tecnológicos realizados na área da nanotecnologia aplicada à indústria farmacêutica, principalmente sobre os sistemas de liberação de fármacos que respondem à radiação. O presente trabalho pretendeu abordar e aprofundar a discussão envolvendo os mecanismos pelos quais as nanopartículas respondem à radiação intencionalmente, de modo a modular a liberação dos ingredientes ativos presentes em sua estrutura, resultando em sua atividade terapêutica. Os DDS responsivos à radiação ideais possuem controle espaço-temporal preciso sobre a liberação dos princípios ativos; são compostos de materiais biocompatíveis; e podem ser facilmente adaptados para a aplicação clínica desejada. Estratégias baseadas na radiação têm sido utilizadas para projetar novos DDS inteligentes e existem mecanismos principais pelos quais a radiação ativa o sistema de liberação. Na ativação fotoquímica, a energia da radiação absorvida é forte o suficiente para quebrar as ligações covalentes das moléculas. Na fotoisomerização, a energia excessiva causa mudanças estruturais que acarretam na perda de estabilidade das membranas. O desafio dos pesquisadores é desenvolver medicamentos que possam ser seletivamente liberados em áreas específicas do organismo, minimizando os efeitos tóxicos e maximizando a eficácia terapêutica. Outro problema identificado nos medicamentos convencionais é a falta de adesão pelo paciente, seja pela questão dos efeitos adversos ou do número de doses necessárias para o tratamento. A aplicação dos sistemas de liberação de fármacos inteligentes são alternativas que poderiam alterar esse cenário. Tal estratégia poderia ser associada à nanotecnologia, elevando o volume de sua aplicação na área da saúde. Apesar de ainda não existirem aplicações práticas, estudos avançam e se mostram promissores.

Palavras-chave: radiação; sistema de liberação de fármacos; nanotecnologia

1. INTRODUÇÃO

A nanotecnologia é uma área de estudo multidisciplinar que tem avançado aceleradamente nos últimos anos. Essa tecnologia pode ser empregada nas mais diversas áreas, desde setores de eletrônica e energia, até a aplicação na indústria farmacêutica, da saúde humana e animal (DURÁN et al., 2006).

Atual e mundialmente, a nanotecnologia é um dos principais focos das atividades de pesquisa, desenvolvimento e inovação em todos os países industrializados (ZANETTI-RAMOS et al., 2008). O país que mais investe nesse estudo são os Estados Unidos (EUA), seguidos por países da Europa e o Japão, sendo que cada região investe cerca de um bilhão de dólares ao ano, concentrando, juntos, aproximadamente, metade do investimento mundial. Porém, países como Rússia, Índia, China e Brasil também têm investido significativamente no setor. O governo brasileiro investiu cerca de R\$140 milhões entre 2001 e 2006 em redes de pesquisas e projetos na área da nanotecnologia (ROSSI-BERGMANN, 2008). Um estudo realizado em 2005, sobre as vantagens econômicas e o potencial comercial da nanotecnologia, demonstrou que metade de todo o setor farmacêutico dependeria dessa tecnologia a partir de 2015, com um mercado compatibilizando, aproximadamente, US\$ 1 trilhão (ROSSI-BERGMANN, 2008).

O termo nanotecnologia se refere a aplicações tecnológicas de dispositivos e objetos que tenham, pelo menos, uma de suas dimensões físicas menor ou da ordem de algumas dezenas de nanômetros (nm) (MELO et al., 2010). Desse modo, nanopartículas podem ser definidas como materiais que apresentam dimensão inferior a 100 nm (COIMBRA, 2013). Essa medida equivale à bilionésima parte do metro, próximo de 100 mil vezes menor do que a espessura de um fio de cabelo (ZANETTI-RAMOS et al., 2008).

A nanotecnologia e nanociência (N&N) são fundamentadas na teoria de que materiais em escala nanométrica podem apresentar propriedades físico-químicas, químicas e, principalmente, comportamentais distintas daquelas apresentadas em escalas superiores (ROSSI-BERGMANN, 2008). Essas propriedades já são

exploradas industrialmente. Dentre os diversos exemplos de materiais estão os produtos cosméticos e os produtos farmacêuticos.

A indústria farmacêutica é uma das áreas que mais se utiliza dos avanços da nanotecnologia. Um dos setores com potencial relevante de aplicação farmacêutica são os sistemas de carreamento e liberação de fármacos, frequentemente descritos como “drug delivery systems” (DDS) (SHAFFER, 2005).

Tais sistemas oferecem algumas vantagens quando comparados aos convencionais, como a proteção do fármaco contra instabilidades provocadas pelo contato com organismo, a liberação prolongada de princípios ativos e diminuição da toxicidade, entre outros (PIMENTEL et al., 2007).

Existem diversas espécies de nanopartículas que são capazes de aprimorar o perfil de liberação de um ingrediente ativo. Dentre elas, incluem-se os lipossomas, as nanopartículas lipídicas, as micelas e as nanopartículas poliméricas (DIMER et al., 2013). Além desses, ainda há as ciclodextrinas e os dendrímeros (ROSSI-BERGMANN, 2008). Alguns outros compostos são encontrados com menos frequência na literatura; é o caso da sílica mesoporosa e do hidrogel (LINSLEY et al., 2017).

O próximo avanço tecnológico e conceitual para esses sistemas de liberação de ingredientes ativos são os chamados “*on-demand drug delivery systems*”, conhecidos, também, como sistemas de liberação inteligentes (“*smart drug delivery systems*”). Esses são capazes de exercer o controle de “onde, quando, e o quanto” de um fármaco é liberado, ao tornar essa liberação dependente de um estímulo específico. Tal estímulo pode ser a mudança de valor de pH, temperatura, radiações, biomarcadores, campo magnético, campo elétrico e ultrassom, por exemplo (LINSLEY et al., 2017).

A utilização de radiação (UV, visível, NIR) como estímulo para a liberação de compostos ativos em sistemas de liberação pode ser vantajosa ao considerar sua natureza pouco invasiva, adequada capacidade de resolução de espaço e tempo, assim como conveniência de utilização (LINSLEY et al., 2017). A literatura

demonstra os avanços que têm sido realizados nesses sistemas de carregamento e liberação de fármacos ativados por estímulos específicos durante os últimos anos (LINSLEY et al., 2017).

2. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho de conclusão de curso foi a elaboração de uma revisão da literatura sobre os avanços tecnológicos realizados na área da nanotecnologia aplicada à saúde e indústria farmacêutica, principalmente sobre os sistemas de liberação de fármacos que atuam em resposta à radiação.

O presente trabalho pretendeu, portanto, abordar e aprofundar a discussão envolvendo os mecanismos pelos quais as nanopartículas respondem à radiação intencionalmente, de modo a modular a liberação dos ingredientes ativos presentes em sua estrutura, resultando em sua atividade terapêutica.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho é uma revisão de literatura científica/especializada. A pesquisa de artigos foi realizada em bancos de dados científicos, como: *US National Library of Medicine - National Institutes of Health (PubMed)*, *Web of Science*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *Google Scholar* e *Scopus*, ademais de sítios eletrônicos de instituições públicas e privadas.

O critério de busca utilizou o intervalo de tempo entre os anos de 2000 e 2021. A pesquisa foi realizada a partir da busca pelas seguintes palavras-chave: "nanotechnology"; "nanoparticles"; "drug delivery systems"; "controlled release"; "radiation"; "light-triggered"; "light induced"; e "light activated".

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Nanotecnologia farmacêutica

A nanotecnologia farmacêutica é uma área das ciências farmacêuticas envolvida na caracterização, desenvolvimento e aplicação de sistemas terapêuticos em

escala micrométrica ou nanométrica (PIMENTEL et al., 2007). Dentre as diversas vantagens que os nanossistemas aplicados na indústria farmacêutica podem oferecer em relação aos sistemas convencionais, destacam-se: i) a proteção do fármaco contra possíveis instabilidades no organismo, o que promove a manutenção de níveis plasmáticos em concentração constante; ii) o aumento da eficácia terapêutica; iii) a liberação controlada e progressiva do fármaco pelo condicionamento a estímulos do meio em que estão, como a variação da temperatura e/ou pH; iv) a diminuição de forma expressiva da toxicidade por conta da redução dos picos plasmáticos de máxima concentração; v) a diminuição da instabilidade química; vi) a possibilidade de direcionamento para alvos específicos; vii) a possibilidade de se incorporar substâncias hidrofílicas e lipofílicas; viii) a diminuição da dose terapêutica e número de administrações; ix) e o aumento da adesão da terapia pelo paciente (PIMENTEL et al., 2007).

Apesar de apresentar vantagens relevantes, os nanossistemas também podem apresentar inconvenientes. Dentre eles, podem ser citados a ausência de biocompatibilidade dos materiais utilizados, possível toxicidade e, principalmente, o elevado custo de obtenção quando comparados às formulações farmacêuticas convencionais (PIMENTEL et al., 2007).

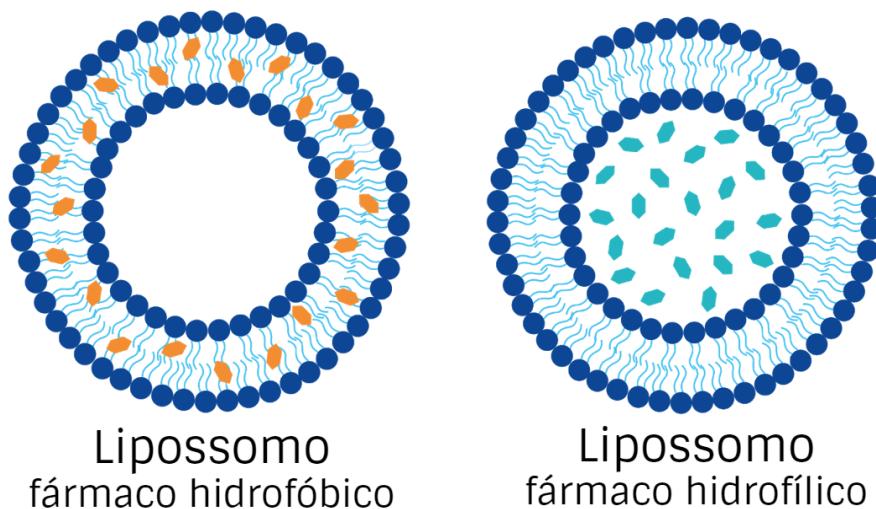
4.1.1. Lipossomas

Os lipossomas são vesículas formadas de uma ou mais bicamadas fosfolipídicas orientadas de forma concêntrica em torno de um compartimento aquoso (BATISTA et al., 2007). Esses nanomateriais foram descobertos por Alec Bangham, em 1961, durante um estudo com fosfolipídios e coagulação sanguínea, que resultou na formação imediata de uma esfera de bicamada quando combinados com água (BANGHAM, 1961).

Os lipossomas foram os primeiros nanossistemas a serem utilizados na clínica e são utilizados até hoje como biomoléculas, agentes de diagnóstico e, principalmente, carreadores de fármacos (BATISTA et al., 2007).

Uma das principais vantagens desse nanomaterial é sua capacidade de encapsular tanto substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas. Os compostos hidrofílicos ficam alojados no interior do lipossoma, dentro do compartimento aquoso, enquanto os compostos lipofílicos ficam inseridos ou adsorvidos na membrana (Figura 1) (BATISTA et al., 2007).

Figura 1: Estrutura do Lipossoma



Fonte: Adaptado de

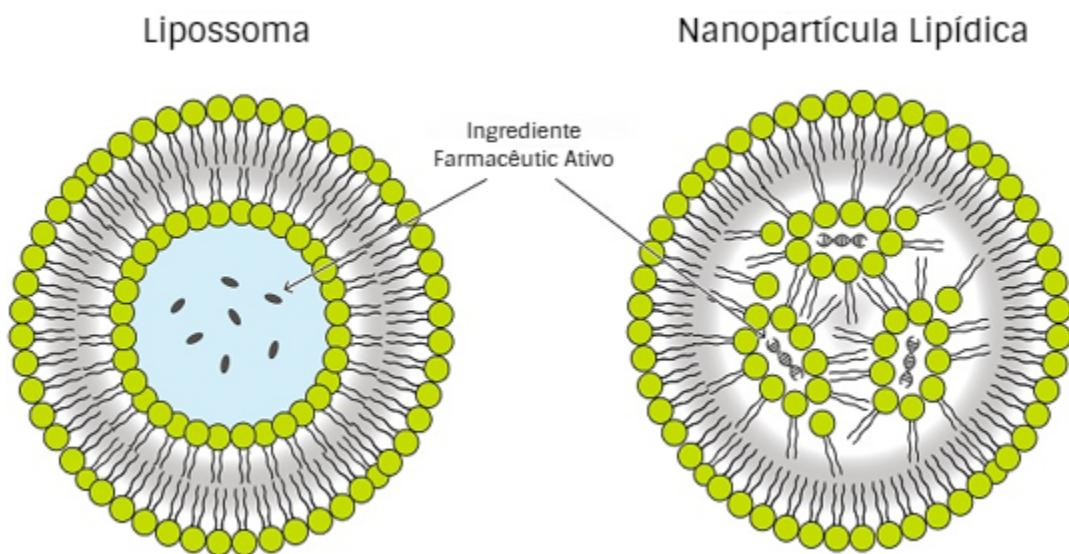
<https://www.pharmaexcipients.com/news/cannabinoid-liposome-formulations/>

Lipossomas são um excelente método de sistema de liberação controlado de ingredientes ativos devido à sua flexibilidade estrutural (fluidez, tamanho e composição da bicamada lipídica), assim como sua capacidade de incorporar compostos hidrofílicos e lipofílicos, sendo os sistemas nanométricos mais estabelecidos clinicamente para entrega de fármacos citotóxicos, vacinas e genes (PIMENTEL et al., 2007). Além de possibilitar a vetorização e proteção do fármaco, os lipossomas como sistemas de liberação controlada também permitem o possível direcionamento para sítios específicos de células ou órgãos (sítio-específicos) (PIMENTEL et al., 2007).

4.1.2. Nanopartículas Lipídicas Sólidas

As nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) são sistemas de transporte e liberação de fármacos desenvolvidos para proteger, encapsular e distribuir compostos lipofílicos funcionais, como lipídios bioativos e fármacos (Figura 2) (ASSIS et al., 2012).

Figura 2: Representação comparativa de um lipossoma e uma nanopartícula lipídica



Fonte: Adaptado de <https://www.biochempeg.com/article/122.html>

Esses nanomateriais foram desenvolvidos em 1991 como um sistema alternativo de encapsulação de ingredientes ativos em relação aos sistemas coloidais tradicionais, como lipossomas, nanopartículas poliméricas e emulsões (SOUTO et al., 2011).

Diferentes métodos de produção permitem incorporar ingredientes ativos hidrofílicos e lipofílicos. Porém, por conta da natureza lipídica da matriz, as nanopartículas lipídicas sólidas são particularmente adequadas para veicular ativos apolares (SOUTO et al., 2011).

As nanopartículas lipídicas são utilizadas como um transportador e os princípios ativos são finamente dispersos em uma matriz lipídica. Os lipídios mais utilizados

na obtenção das NLS são triglicerídeos, glicídios parciais, ácidos graxos, esteróis e ceras (ASSIS et a, 2012).

Dentre as vantagens que as NLS apresentam, destaca-se a possibilidade de uma liberação controlada e alvo-específica de fármacos nela encapsulada, além do aumento da estabilidade destes compostos, a não toxicidade de seus componentes, a não utilização de solventes orgânicos em sua produção e a facilidade de produção em escala industrial e de esterilização (TAVEIRA, 2009). O diferencial das NLS é a sua ótima estabilidade físico-química, proporcionando maior proteção contra a degradação de fármacos instáveis (SOUTO et al., 2011).

4.1.3. Micelas

As micelas são estruturas anfifílicas muito utilizadas como sistemas de liberação de fármacos para administração tópica, oral e intravenosa (IV) (TORCHILIN, 2007). A literatura descreve alguns tipos de sistemas carreadores baseados em micelas, os quais se destacam os sistemas micelares mistos, as nanopartículas micelares e as micelas poliméricas (DIMER et at, 2013).

Os sistemas micelares mistos são formados a partir de misturas de tensoativos (como ácidos biliares) e fosfolipídios organizados em torno de um núcleo hidrofóbico, englobando a substância lipofílica dispersa (ALMGREN, 2000). Esses sistemas possuem tamanhos na faixa de 5-60 nm e apresentam boa estabilidade e biocompatibilidade (ALMGREN, 2000).

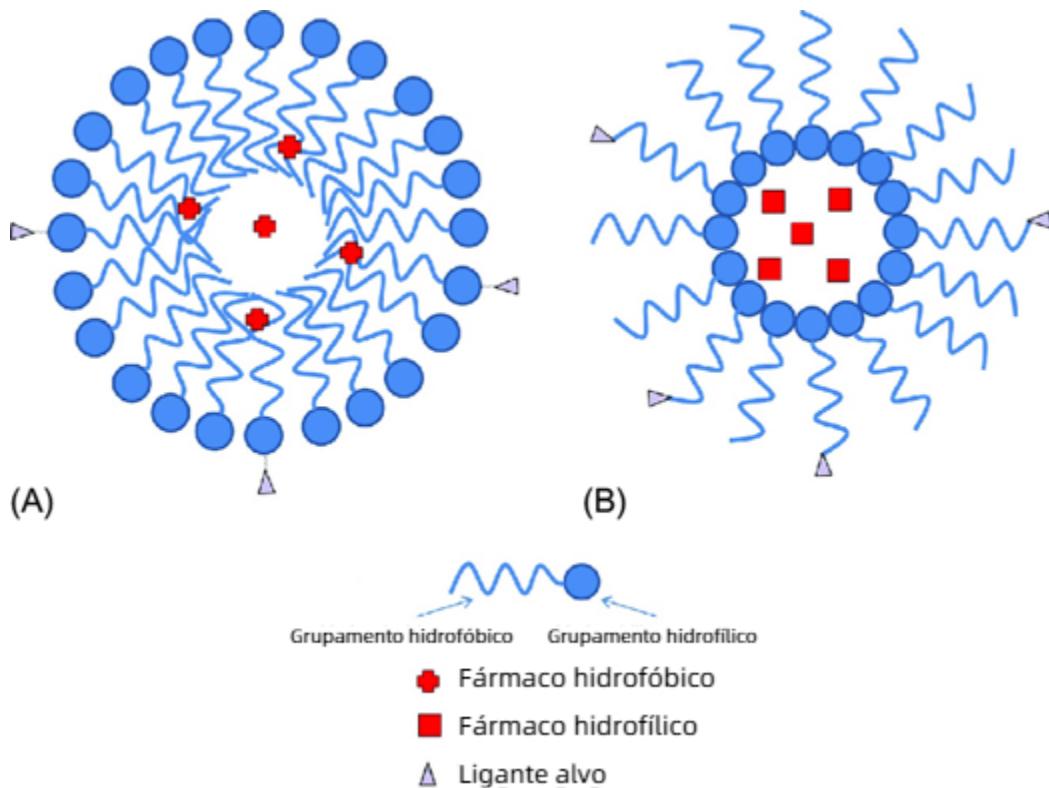
As nanopartículas micelares são sistemas constituídos por uma nanoemulsão multifásica formada por uma mistura em alta pressão composta pelo fármaco, solvente, estabilizante, água e óleo (DIMER et at, 2013). O resultado é uma formulação composta por nanoestruturas distintas que consistem de cristais do fármaco livre, fármaco associado a gotas de óleo, micelas ou solubilizado em fase contínua (DIMER et at, 2013).

Por fim, as micelas poliméricas são sistemas auto estruturados anfifílicos de tamanho entre 10-200 nm. Caracterizadas por blocos de copolímeros hidrofóbicos

e hidrofílicos organizados em torno de um núcleo contendo o fármaco lipossolúvel encapsulado, o qual pode interagir de modo não específico ou estar ligado covalentemente aos domínios hidrofóbicos do copolímero (TORCHILIN, 2007). Além disso, macromoléculas hidrofílicas com carga, como peptídeos, ácidos nucleicos e proteínas, também podem ser encapsuladas no núcleo micelar, por meio de interações eletrostáticas com os domínios de carga oposta do polímero, formando complexos de poli-íons (MIYATA et al., 2011).

A composição do bloco hidrofóbico é bastante variável, o que permite a encapsulação de moléculas com diferentes solubilidades, estruturas e cargas iônicas, contribuindo para a grande flexibilidade desses sistemas (Figura 3). Por outro lado, o bloco hidrofílico é quase que exclusivamente formado por polietilenoglicol (PEG), principalmente por sua biocompatibilidade e de suas propriedades furtivas que diminuem as interações indesejáveis com proteínas séricas e componentes celulares (DIMER et al., 2013).

Figura 3: Representação de micela polimérica: (A) micela típica em solvente polar e (B) micela reversa em um solvente não polar.



Fonte: Adaptado de

https://www.researchgate.net/figure/Schematic-structures-of-polymeric-micelles-A-Typical-micelle-in-a-polar-solvent-and_fig7_324808359

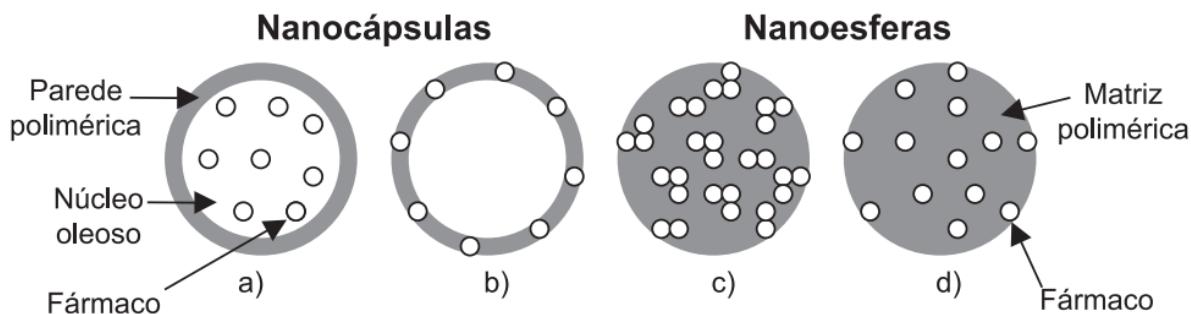
Apesar dos diversos estudos apresentarem resultados promissores em relação às micelas poliméricas, o mercado atual ainda não dispõe comercialmente de produtos baseados nesses nanomateriais. No entanto, já existem diversos produtos que se encontram em estudos clínicos de fase I, II e III (MIYATA et al., 2011).

4.1.4. Nanopartículas Poliméricas

As nanopartículas poliméricas são sistemas de carregamento de fármacos que apresentam diâmetro inferior a 1 μm . O termo nanopartícula inclui nanocápsulas (ou sistemas vesiculares) e nanoesferas (ou sistemas matriciais), as quais diferem entre si pela organização e composição estrutural (SCHAFFAZICK et al., 2003) (DIMER et al., 2013).

As nanocápsulas são compostas por uma cápsula polimérica disposta ao redor de um núcleo oleoso, no qual o fármaco pode estar dissolvido e/ou adsorvido à parede (SCHAFFAZICK et al., 2003). Por sua vez, as nanoesferas não apresentam óleo em seu arranjo, e são formadas por uma matriz polimérica, onde o fármaco pode ficar adsorvido ou retido (Figura 4) (SCHAFFAZICK et al., 2003). Essas nanopartículas apresentam as vantagens de proteção, liberação controlada, melhor biodisponibilidade e menor toxicidade, proporcionando maior conforto aos pacientes e adesão ao tratamento (SOUTO et al., 2012). Nanopartículas poliméricas produzidas a partir de polímeros sintéticos têm sido amplamente utilizadas no setor farmacêutico para encapsulação de princípios ativos (SOUTO et al., 2012). Esses nanomateriais representam alternativa tecnológica com biocompatibilidade, não imunogênica, não tóxica e biodegradável (DIMER et al., 2013).

Figura 4: Representação esquemática de nanocápsula e nanoesfera polimérica



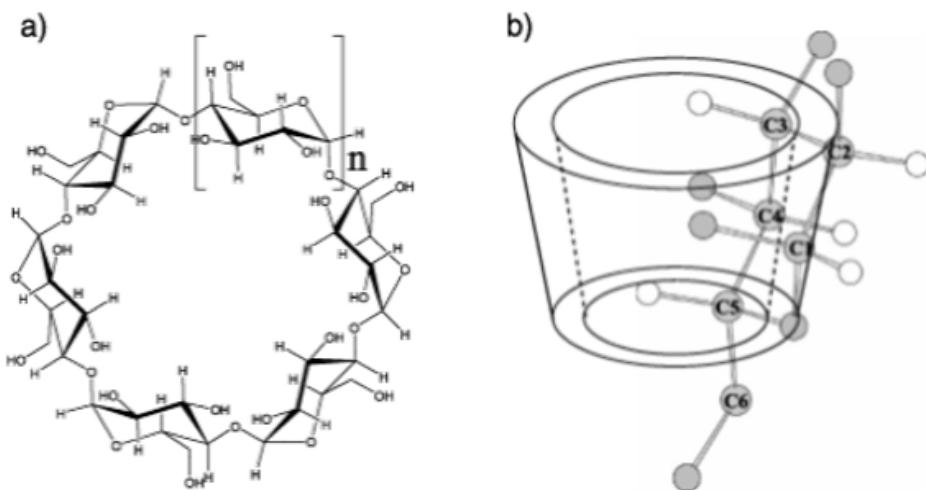
Fonte: SCHAFFAZICK et al., 2003

4.1.5. Ciclodextrinas

As ciclodextrinas (CD) constituem uma família de oligossacarídeos cíclicos tridimensionais em formato de cone com aproximadamente 1 nm de altura e grande número de hidroxilas em sua estrutura, o que lhes confere solubilidade em água. Como seu interior é hidrofóbico, são sistemas muito utilizados para solubilizar fármacos lipossolúveis (DAVIS et al., 2004). As CD são oligossacarídeos cíclicos formados por moléculas de D-glicose unidos por ligações

glicosídicas a(1-4), obtidas por meio da degradação enzimática do amido. As CD mais conhecidas são as α , β e γ -ciclodextrinas, constituídas por 6, 7 e 8 unidades de glicose, respectivamente (BRITTO et al., 2004). Estruturalmente, as ciclodextrinas se apresentam na forma de “cones truncados”, com a face mais larga formada pelas hidroxilas secundárias em C-3 e C-2, e o lado mais estreito constituído pelas hidroxilas primárias ligadas em C-6 (BRITTO et al., 2004). A dimensão da cavidade é definida pela quantidade de unidades de glicose constituintes da ciclodextrina (Figura 5) (BRITTO et al., 2004).

Figura 5: a) Estrutura geral das ciclodextrinas (onde; n – número de monômeros); b) Estrutura tridimensional das ciclodextrinas, mostrando as características estruturais definidas pelo arranjo das unidades de glicose



Fonte: BRITTO et al., 2004.

Os átomos de oxigênio em C-1 e C-4 e os átomos de hidrogênio em C-3 e C-5 determinam o caráter hidrofóbico do interior da cavidade, enquanto as hidroxilas livres na parte externa conferem o caráter hidrofílico ao exterior da CD. Esse arranjo estrutural das moléculas de glicose nas ciclodextrinas possibilita sua utilização como hospedeiros na formação de complexos de inclusão, ou seja, a

cavidade hidrofóbica e o exterior hidrofílico da molécula permite a “dissolução” em meio aquoso de compostos (hóspedes) de baixa solubilidade (BRITTO et al., 2004; VENTURINI et al., 2008)

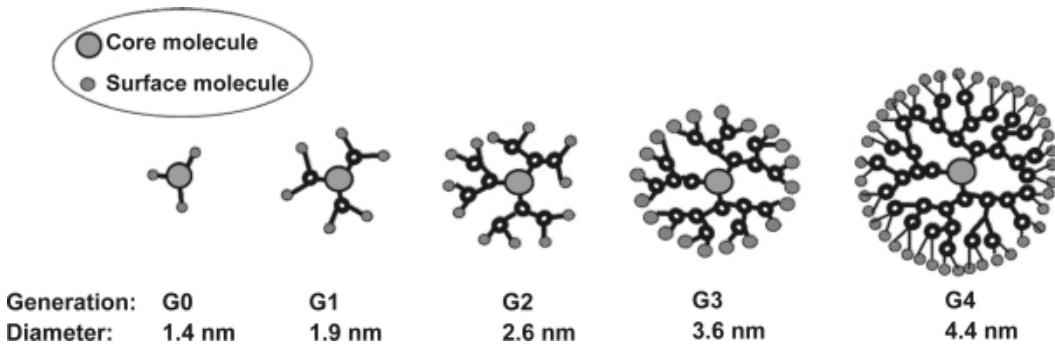
As CD capazes de formar os complexos de inclusão possibilitam mascarar odores e sabores desagradáveis de fármacos, reduzir ou eliminar irritações gastrointestinais ou oculares e prevenir interações e incompatibilidades (CUNHA-FILHO et al., 2007).

4.1.6. Dendrímeros

O termo dendrímero deriva do grego “dendron” (árvore) e “meros” (fração ou parte) (DYKES, 2001) e descreve a arquitetura de uma classe de moléculas que são formadas fundamentalmente por um núcleo ligado aos seus ramos. São altamente ramificadas, porém simétricas, e tendem a ter estrutura em forma de esfera com cerca de 1 a 10 nm (Figura 6) (ROSSI-BERGMANN, 2008). Os dendrímeros são formados por grande número de subgrupos funcionais reativos e espaços interiores protegidos. Essa combinação de propriedades os torna perfeitos para aplicações em sistemas de carregamento de fármacos (TOPAN, 2016).

A utilização de dendrímeros como DDS, principalmente para fármacos lipofílicos, pode resultar no aumento da solubilidade do fármaco por meio da sua encapsulação no interior da estrutura do nanomaterial (KOLHE et al., 2003). Além desta, outras vantagens na utilização dos dendrímeros em sistemas de liberação de fármacos são: ligar ou encapsular fármacos tanto hidrofóbicos quanto hidrofílicos; possuem muitos grupos funcionais em sua periferia, o que permite sua utilização nas mais diversas aplicações, como a terapia direcionada ao câncer; liberação de fármacos “programada”, o que diminui a toxicidade, aumenta a biodisponibilidade e torna o tratamento mais simplificado (TOPAN, 2016).

Figura 6: Representação de dendrímeros do núcleo para geração 4, mostrando o aumento linear de diâmetro.



Fonte: BHARALI et al., 2009

Apesar de serem estruturas conhecidas há bastante tempo, sua aplicação terapêutica passou a ser explorada apenas nos últimos anos. É, atualmente, considerado um sistema de última geração com vasto potencial de aplicação, tanto em diagnóstico de imagem como na formulação de novos fármacos (ROSSI-BERGMANN, 2008).

4.1.7. Sílica Mesoporosa

Nanopartículas inorgânicas envolvem uma série de características que as tornam adequadas para o carregamento de fármacos, como material de núcleo robusto e durável que permite encapsular fármacos com maior segurança em comparação a outras nanopartículas. Além disso, o material é largamente disponível, o que reduz os custos de produção (MAI et al., 2013).

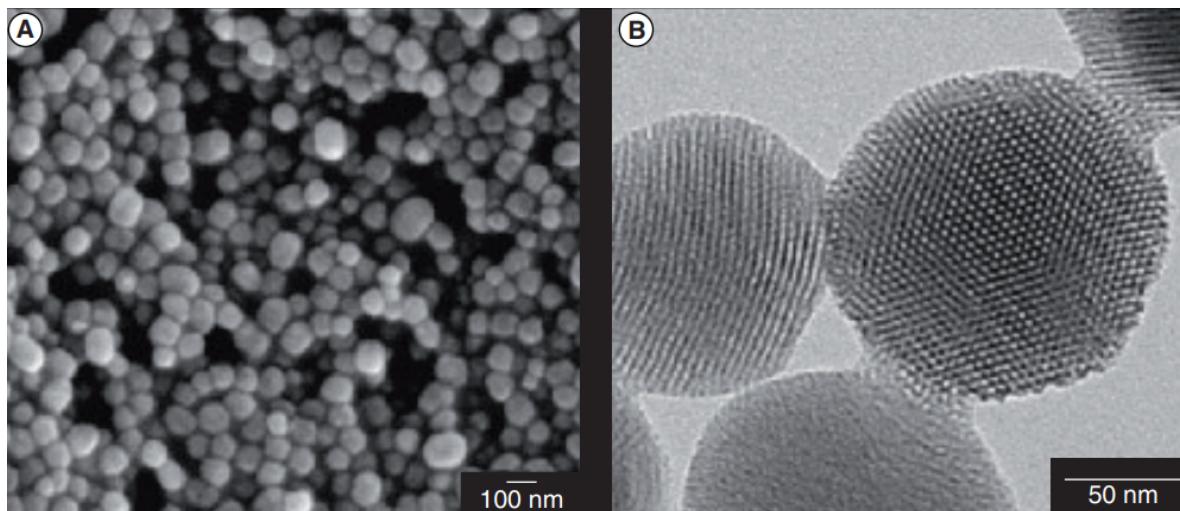
Dentre os nanomateriais inorgânicos que surgiram, pode-se destacar as nanopartículas de sílica mesoporosa, ou MSNP (“mesoporous silica nanoparticles”). A MSNP é capaz de atuar como um sistema de liberação multifuncional capaz de entregar elementos terapêuticos a uma variedade de modelos de doenças (especialmente câncer). Além disso, a MSNP demonstrou ser capaz de encapsular de forma protetiva moléculas de fármacos hidrofóbicos e hidrofílicos para DDS inteligentes (MAI et al., 2013).

Partículas de sílica são como nanoreservatórios estáveis e robustos, principalmente as mesoporosas, por possuírem poros cujo diâmetro varia de 2 a

50 nm (ZANONI et al., 2019). Esses nanomateriais apresentam boa flexibilidade na adsorção de moléculas que apresentam geometria e tamanho variados, são biocompatíveis, não tóxicos, sintetizadas de modo fácil e com mesoporosidade relativamente estável (ZANONI et al., 2019). A presença de uma rede de poros ordenada e de tamanho homogêneo (Figura 7) permite um bom e reproduzível controle do carregamento dos fármacos e um perfil de liberação benéfico. O alto volume de poros e a grande área de superfície permitem um alto carregamento e adsorção de fármacos (DANELUTI et al., 2019)

Uma das vantagens deste nanomaterial é sua estabilidade a diversos fatores, como alteração de temperatura, pH e estresse mecânico, protegendo o fármaco até sua liberação (YANES et al., 2012).

Figura 7: Caracterização da sílica mesoporosa. (A) Microscopia eletrônica (B) imagens de microscopia eletrônica de transmissão de nanopartículas de sílica mesoporosa fluorescente.



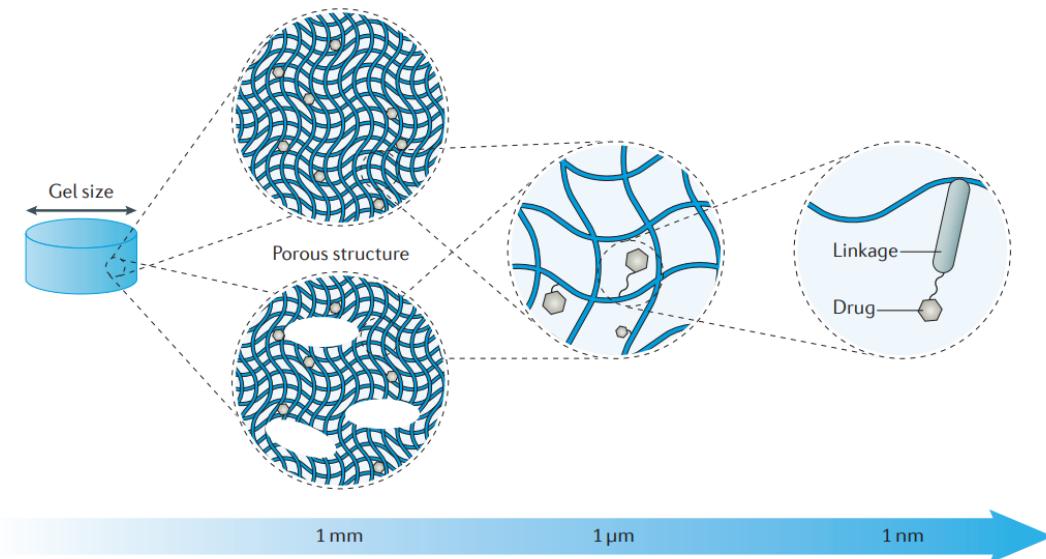
Fonte: YANES et al., 2012

4.1.8. Hidrogel

Hidrogéis são redes tridimensionais de polímeros (Figura 8) parcial ou totalmente hidrossolúveis que intumescem quando em contato água e mantém sua integridade estrutural durante todo o tempo de aplicação. Absorvem até milhares

de vezes seu peso seco quando em contato com água, e são insolúveis devido à presença de reticulações, pois estas garantem a sua integridade física (HOFFMAN, 2012). Esses géis podem ser classificados de acordo com a natureza da reticulação (físicos ou químicos); natureza da rede (homopolímero, copolímero ou blenda); presença de poros; e fonte (sintéticos ou naturais) (LI et al., 2016).

Figura 8: Representação do hidrogel em escala macroscópia e molecular.



Fonte: LI et al., 2016.

Devido à sua biocompatibilidade e ao seu caráter hidrofílico, os hidrogéis se mostram biomateriais promissores (HOFFMAN, 2012). Suas propriedades físicas os tornam ideais para utilização em sistemas de liberação de fármacos. A estrutura altamente porosa pode ser facilmente modificada ao controlar a densidade das ligações cruzadas na matriz do gel e a afinidade dos hidrogéis ao ambiente aquoso no qual estão imersos (HOARE et al., 2008). Essa porosidade permite o carregamento de fármacos na matriz deste, com liberação subsequente a uma taxa específica, que varia de acordo com a afinidade da molécula ativa com o gel (HOARE et al., 2008). Atualmente, o polímero mais utilizado como matéria prima para o hidrogel é o poli(álcool vinílico) (PVA) (ARANHA et al., 2001).

4.2. Sistemas de Liberação de Princípios Ativos

Apesar de proporcionar resultados benéficos, os fármacos apresentam, também, efeitos adversos. Agentes quimioterápicos oncológicos têm sido exemplos do equilíbrio entre a eficácia e a toxicidade. Esses compostos citotóxicos podem ser altamente eficientes na destruição de células cancerosas, mas podem danificar as células normais do organismo, resultando nos conhecidos efeitos adversos do tratamento contra o câncer (KINGSLEY et al., 2006).

Uma das principais metas da indústria farmacêutica é o desenvolvimento de agentes terapêuticos que podem ser seletivamente liberados em áreas específicas do corpo para maximizar a eficácia terapêutica e diminuir os seus efeitos tóxicos (KINGSLEY et al., 2006).

O conceito de “*magic bullet*” ou “bala mágica”, teorizado por Paul Ehrlich em 1891, representa a primeira descrição sobre o direcionamento dos fármacos. O objetivo desse direcionamento é entregar o fármaco no local correto, na concentração correta, pelo período de tempo correto (KINGSLEY et al., 2006). Ao desenhar novas moléculas e medicamentos, diversos novos compostos promissores são comprometidos por propriedades físico-químicas inadequadas, com baixa solubilidade e/ou biodistribuição. Assim, o fármaco não interage corretamente com o sítio de ação. Má absorção oral, baixa solubilidade em pH fisiológico, absorção celular insuficiente e rápida eliminação são alguns exemplos de problemas enfrentados no desenvolvimento de novos fármacos. A solução para todas essas questões seria associar essas moléculas com carregadores farmacêuticos, como os DDS, ou sistemas de liberação de fármacos e/ou princípios ativos (KINGSLEY et al., 2006).

Os DDS são capazes de melhorar não apenas o perfil farmacocinético dos fármacos, mas de aumentar sua penetração celular. Além disso, outras propriedades, como a baixa solubilidade, rápidas taxas de depuração e eliminação, toxicidade não específica e incapacidade de atravessar barreiras

biológicas também podem ser resolvidos pelos sistemas de liberação de princípios ativos (KINGSLEY et al., 2006). Além das citadas anteriormente, a aplicação da nanotecnologia aos DDS apresenta diversas vantagens, como: i) melhorar a distribuição de fármacos pouco solúveis; ii) conseguir a distribuição orientada de medicamentos de forma específica para células ou tecidos; iii) garantir a transcitose de medicamentos através de barreiras epiteliais e endoteliais; iv) distribuir macromoléculas para locais de ação intracelular; v) entregar dois ou mais fármacos para terapias de combinação; vi) permitir a leitura em tempo real sobre a eficácia de um agente terapêutico *in vivo* (FAROKHZAD et al., 2009).

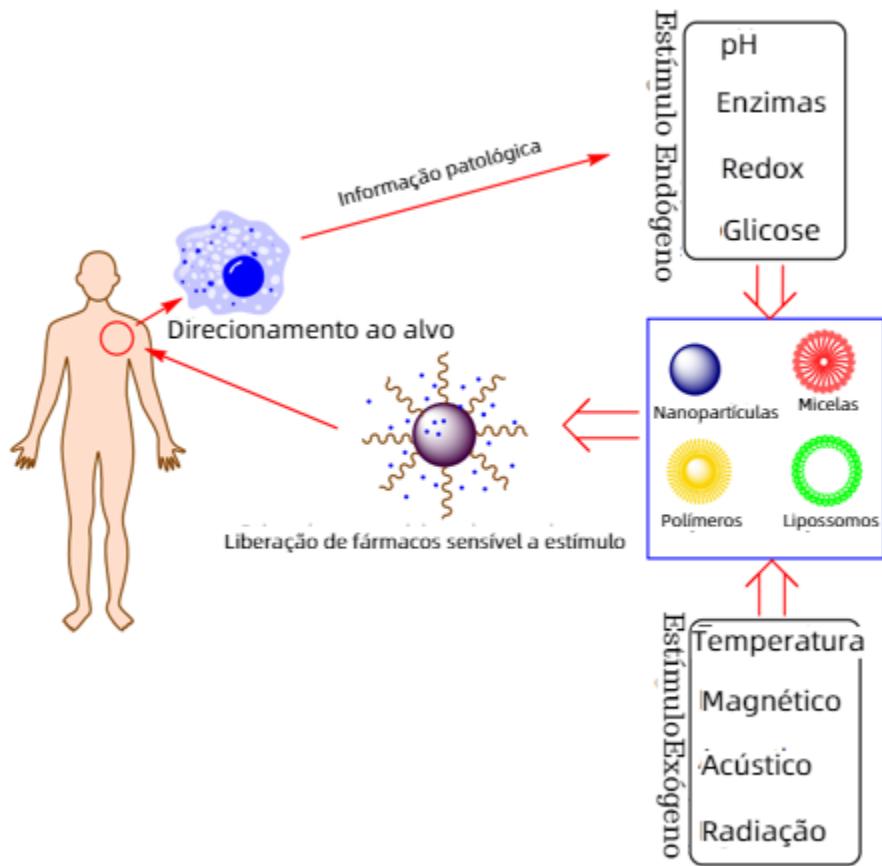
De modo geral, o desafio de aumentar o efeito terapêutico de um medicamento com a minimização simultânea dos efeitos adversos dele pode ser otimizado por meio de um projeto adequado de engenharia dos sistemas de liberação e carregamento de fármacos (KINGSLEY et al., 2006).

4.3. Sistemas de Liberação de Fármacos Inteligentes (Responsivo a Estímulos Externos)

Com o progresso sem precedentes da tecnologia em todos os setores da medicina durante as últimas décadas, os sistemas de liberação de fármacos convencionais têm evoluído e se tornado cada vez mais inteligentes (LIU et al., 2016). Os sistemas de liberação de fármacos convencionais são frequentemente acompanhados de efeitos adversos sistêmicos que se relacionam principalmente às suas características de liberação dos princípios ativos e de biodistribuição não específica (LIU et al., 2016). Idealmente, apenas o tecido onde o alvo farmacológico está localizado deveria ser exposto ao fármaco liberado pelos DDS (ALVAREZ-LORENZO et al., 2014).

Para superar essas limitações, foram desenvolvidos avançados sistemas de liberação controlada de fármacos. Isso significa que os DDS podem responder seletivamente a apenas alguns estímulos específicos, sejam eles internos ou externos ao organismo (Figura 9) (LIU et al., 2016).

Figura 9: Ilustração esquemática dos DDSs responsivos a estímulos endógenos e exógenos



Fonte: Adaptado de LIU, Dong et al., 2016

Os estímulos internos ou endógenos, como variações de pH, nível hormonal, concentração enzimática, pequenas biomoléculas, glicose ou gradiente redox estão relacionados com as características patológicas das doenças (LIU et al., 2016). Porém, é de grande interesse entender o mecanismo dos DDS responsivos aos estímulos externos ou exógenos, que também são utilizados para estimular ou aumentar a liberação dos princípios ativos nas áreas alvo (LIU et al., 2016). Tais estímulos podem ser a mudança de valor de pH, temperatura, radiação, biomarcadores, campo magnético, campo elétrico e ultrassom, entre outros (LINSLEY et al., 2017).

Os sistemas de liberação de fármacos conhecidos como inteligentes (*smart drug*

delivery), ou também como sistemas de liberação *on-demand (on-demand drug delivery)*, exercem controle de “onde, quando, e o quanto” de um fármaco é liberado, ao tornar essa liberação dependente de um estímulo específico (LINSLEY et al., 2017). Assim, a liberação do fármaco ocorre de forma controlada, espacialmente, apenas no seu sítio de ação (LIU et al., 2016). Os nanomateriais garantem que os fármacos não irão extravasar enquanto estiverem em circulação sistêmica, mas apenas ao se acumularem no local correto. Os sistemas de liberação de fármacos inteligentes são aqueles nos quais o fármaco não é liberado antes de atingir os tecidos ou órgãos alvo, ou quando é, ocorre de forma extremamente lenta. Desse modo, os DDS liberam o princípio ativo com taxas adequadas apenas nos locais de ação (LIU et al., 2016).

Pode-se classificar os DDS inteligentes em duas principais classes: (a) aqueles que reconhecem mudanças no meio fisiológico (por exemplo, mudança no pH, temperatura ou concentração de algumas substâncias) que ativam ou modulam a taxa de liberação dos fármacos são denominados sistemas de ciclo fechado ou autorregulados e (b) aqueles que independem do meio fisiológico e no qual os DDS ativam e/ou desativam a liberação de princípios ativos em função de estímulos externos específicos (como luz, campo elétrico ou magnético) são considerados como funcionando em circuito aberto, e podem fornecer liberação de fármaco de modo pulsado quando ativados externamente (LINSLEY et al., 2017; ALVAREZ-LORENZO et al., 2014). O perfil de liberação desses sistemas depende tanto da intensidade quanto da duração do estímulo. Por isso, este grau de controle e adaptabilidade torna os sistemas de circuito aberto candidatos atraentes para os DDS inteligentes em aplicações da medicina personalizada (LINSLEY et al., 2017). A Tabela 1 resume as principais vantagens e limitações destas categorias de sistemas de liberação de princípios ativos que respondem a estímulos externos (LINSLEY et al., 2017).

Tabela 1: Vantagens e limitações dos sistemas de ciclo fechado (auto-regulados) e de ciclo aberto de liberação de fármacos

Estímulo	Vantagens	Limitações
Biomarcador	Alta especificidade ao alvo	Estabilidade, vazamento potencial e possível imunogenicidade de enzimas ou anticorpos usados em o sistema de liberação
pH	Pequenas alterações no pH resultam em mudanças físicas e químicas significantes no nanocarreador	Limitada às condições clínicas que alteram o pH local
Campo elétrico	Aparelhos de Iontoforese geram campo elétrico de modo acessível na clínica; Níveis seguros de força do campo elétrico têm sido amplamente estudados	Risco de danos aos tecidos saudáveis por causa de fonte necessária para penetração em tecidos mais profundos (atenuação dos estímulos); A eletro-responsividade é afetada por muitos fatores ambientais (por exemplo, composição de meio aquoso, concentrações de eletrólitos, presença de moléculas ionizáveis)
Temperatura	As células cancerígenas são sensíveis à hipertermia (ou seja, apoptose, aumento da sensibilidade a radioterapia e quimioterapêutica); DDS com resposta térmica já estão em testes clínicos	Risco de danos de tecidos superficiais devido ao aquecimento externo necessário para a penetração em tecidos mais profundos (atenuação dos estímulos)
Radiação	Capacidade de acionar sequencialmente a liberação	Segurança questionável e/ou biodegradabilidade dos materiais;

	<p>dos ativos;</p> <p>Alto grau de precisão espaço-temporal</p>	<p>Riscos de segurança e baixa penetração para luz UV-Vis</p>
Campo magnético	<p>Além de modular a liberação, é capaz de orientar o fármaco até seu alvo e pode ser agente de contraste para exames de imagem;</p> <p>DDS com resposta magnética já estão em testes clínicos</p>	<p>Toxicidade potencial devido ao óxido de ferro;</p> <p>Requer a instalação de equipamentos complexos para foco, intensidade e profundidade de penetração</p>
Ultrassom	<p>Riscos mínimos de segurança e com exposições de baixa intensidade e curta duração;</p> <p>Alto grau de precisão espaço-temporal</p>	<p>Risco de danos aos tecidos quando submetidos a alta intensidade e exposições longas;</p> <p>Baixa estabilidade como carreador de fármacos</p>

A temperatura é um dos estímulos mais convenientes e eficazes para controlar a liberação de fármacos em DDS quando comparado a outros (LIU et al., 2016). Normalmente, condições fisiopatológicas, como tumores ou inflamações, apresentam temperaturas aumentadas em relação aos tecidos saudáveis (DANHIER et al., 2010). Considerando essa diferença de temperatura, os DDS inteligentes podem ser ativados para aumentar a liberação dos fármacos nos locais de inflamação ou tumor (ZHAO et al., 2011). Outra estratégia de resposta à temperatura é que o local do tumor poderia ser aquecido por gatilhos externos (ultrassom, campo magnético etc.) para melhorar a liberação do fármaco dentro do microambiente vascular do tumor (TORCHILIN, 2014). Em relação aos nanomateriais termorresponsivos, o principal desafio é manter a segurança destes sem sacrificar sua sensibilidade a pequenas mudanças de temperatura (LIU et al.,

2016).

DDS que respondem à radiação representam uma forma de modular a liberação dos fármacos no alvo por meio de uma luz externa. Carregadores fotossensíveis podem realizar a liberação dos princípios ativos de modo pulsado, porque a nanoestrutura pode abrir ou fechar quando estimulada por uma irradiação de luz única ou repetida (MURA et al., 2013). Entretanto, considerando a limitação do comprimento de onda da luz para terapia prática, a profundidade de penetração da luz atualmente restringe as aplicações não invasivas para tecidos profundos (LIU et al., 2016).

Os estímulos magnéticos podem fornecer uma abordagem não invasiva para o controle espaço-temporal dos DDS aos alvos e liberar os fármacos sob exposição programável de um campo magnético externo (LIU et al., 2016).

Em comparação com os DDS convencionais, os DDS inteligentes minimizam os efeitos adversos, uma vez que podem reduzir efetivamente a frequência da dose, enquanto mantém a concentração do fármaco no alvo ou tecido por um período de tempo mais longo (SANCHEZ-MORENO et al., 2018; LIU et al 2016). Além disso, o DDS capaz de liberar uma molécula ativa no local apropriado e a uma taxa que se ajusta em resposta à progressão de uma determinada doença são propriedades relevantes desse sistema (ALVAREZ-LORENZO et al., 2009). Assim, os DDS inteligentes fornecem boas perspectivas para redução da variação da concentração do fármaco, reduz a toxicidade e melhoria da eficácia terapêutica do medicamento (LIU et al., 2016).

O resultado desse avanço causa a melhora na eficiência do direcionamento dos fármacos, ao mesmo tempo em que reduz a toxicidade e os efeitos adversos dos medicamentos, que são os principais fatores que levam a melhora da adesão do paciente ao tratamento (LIU et al., 2016).

Devido às suas propriedades únicas em escala nanométrica, diversos nanomateriais fornecem benefícios e novas oportunidades para os DDSs inteligentes. Por exemplo, os DDS baseados em nanopartículas podem se

acumular seletivamente e se ligar especificamente ao alvo onde ocorrerá a liberação controlada. No entanto, são poucos os nanomateriais que foram traduzidos em clínicas para aplicações práticas. São vários os componentes essenciais que devem ser levados em conta para garantir o potencial clínico para comercialização futura (LIU et al., 2016).

4.4. Sistemas de Liberação de Fármacos Responsivos à Radiação

A medicina moderna já faz uso da radiação em diversas aplicações cotidianas. Exemplos variam desde um simples exame de imagem até complexas cirurgias guiadas (VAHRMEIJER, 2013) e terapia fotodinâmica para o tratamento do câncer (AGOSTINIS et al., 2011). Tal técnica apresenta vantagens, incluindo sua natureza não-invasiva, alta resolução espacial e controle temporal, além da conveniência e facilidade de uso (LINSLEY et al., 2017).

O desenvolvimento de materiais biocompatíveis para aplicações *in vivo* e o melhor entendimento dos benefícios da utilização da radiação valorizaram as perspectivas para a criação dos DDS responsivos à radiação (ALVAREZ-LORENZO et al., 2009). Alguns DDS responsivos à radiação são de uso único, ou seja, a radiação modula uma mudança estrutural irreversível que provoca a liberação da dose integral do fármaco; contrariamente, outros DDS sofrem mudanças estruturais reversíveis quando são aplicados ciclos de radiação e falta dela, como um interruptor, liberando o fármaco de forma pulsátil (ALVAREZ-LORENZO et al., 2009).

Ainda não existem aplicações práticas desses sistemas que são ativados em resposta à radiação, mas os dados encontrados na literatura demonstram avanços realizados em sistemas de carregamento e liberação de fármacos ativados por esse estímulo (LINSLEY et al., 2017).

A radiação eletromagnética, na faixa de 2500-380 nm, pode ser aplicada externamente ao corpo para ativar/desativar a liberação de princípios ativos em um local específico, oferecendo potencial para controlar a liberação e reduzindo ao mínimo o efeito da radiação sobre os tecidos adjacentes (MORRIS, 2006). A

luz ultravioleta (UV) (10 a 500 nm) pode servir como agente desencadeante para tratamentos tópicos. A radiação de comprimento de onda abaixo de 700 nm não consegue penetrar mais de 1 cm de profundidade no tecido, devido à dispersão e alto nível de absorvedores endógenos, tais como oxi e desoxi-hemoglobina, lipídios e água. Assim, o interesse na radiação eletromagnética abaixo de 700 nm está limitado apenas ao tratamento de processos patológicos sobre ou sob a pele ou sobre as camadas externas de alguns órgãos internos (ALVAREZ-LORENZO et al., 2009).

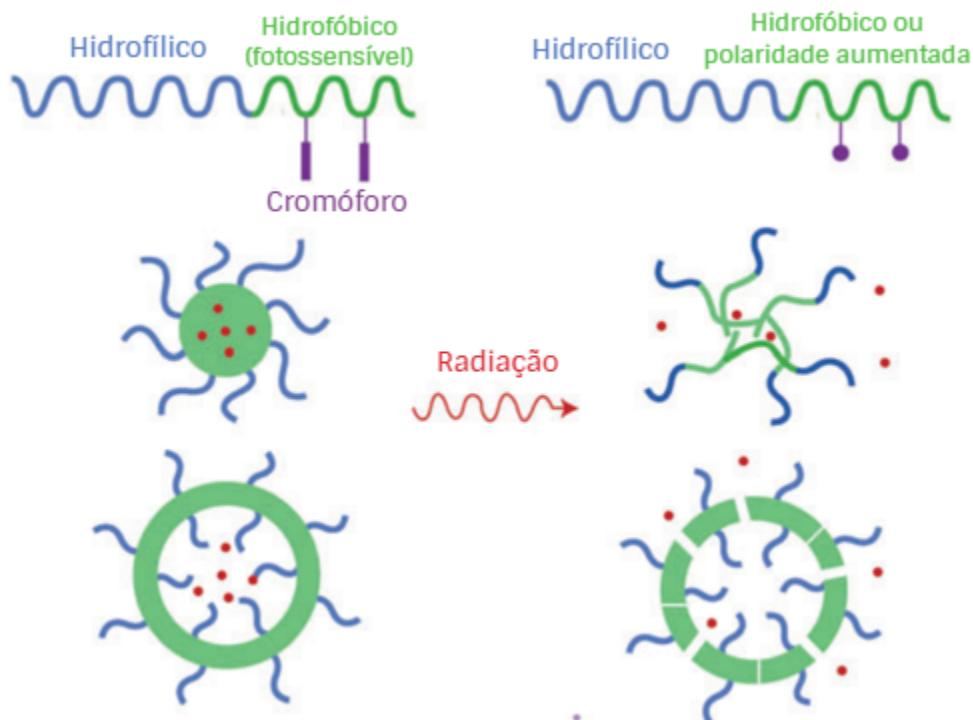
Uma das principais estratégias para penetração mais profunda da radiação nos tecidos vivos tem sido o uso do infravermelho próximo ou *near infrared light* (NIR) dentro da faixa de comprimentos de onda de 650 a 900 nm, pois a hemoglobina (o principal absorvedor da luz visível), a água e os lipídios (os principais absorvedores da luz infravermelha) têm seu menor coeficiente de absorção na região NIR. O NIR é inócuo e não causa um aquecimento significativo na área de sua aplicação. Portanto, tal luz pode ser útil para desencadear a liberação de fármacos nas áreas de difícil acesso do corpo (ALVAREZ-LORENZO et al., 2009).

Os DDS responsivos à radiação ideais possuem controle espaço-temporal preciso sobre a liberação dos princípios ativos; são compostos de materiais biocompatíveis; e podem ser facilmente adaptados para a aplicação clínica desejada (LINSLEY et al., 2017). Muitas estratégias baseadas na radiação têm sido utilizadas para projetar novos DDS inteligentes e existem mecanismos principais pelos quais a radiação ativa o sistema de liberação: a ativação fotoquímica e a fotoisomerização (LINSLEY et al., 2017).

Na ativação fotoquímica, a energia da radiação absorvida é forte o suficiente para quebrar as ligações covalentes das moléculas; assim, é possível fazer com que o fármaco seja liberado com a desintegração dos nanomateriais. Na fotoisomerização, a energia excessiva causa mudanças estruturais que acarretam na perda de estabilidade das membranas (LINSLEY et al., 2017). Todos esses

mecanismos conduzem à destruição ou desestabilização das membranas das nanopartículas (Figura 10).

Figura 10: Ilustração esquemática da dissociação de uma micela ou vesícula em resposta à radiação



Fonte: Adaptado de ZHAO, 2007

4.4.1. Fotoquímico

DDS inteligentes responsivos à radiação que atuam pelo mecanismo da ativação fotoquímica utilizam a quebra da ligação covalente modulada por radiação leve para facilitar a liberação da carga encapsulada (LINSLEY et al., 2017). O grupamento orto-nitrobenzil (o-nitrobenzil) ou 2-nitrobenzil, sob radiação UV, sofre clivagem irreversível que libera ácido carboxílico livre e 2-nitrosobenzaldeído (ZHAO et al., 2012). Outros grupamentos fotorresponsivos comumente utilizados incluem cumarinas e derivados de pirenos, sendo que ambos contêm ligações de ésteres que são facilmente quebradas por irradiação UV. Esses sistemas necessitam de um comprimento de onda com energia suficiente para clivar as

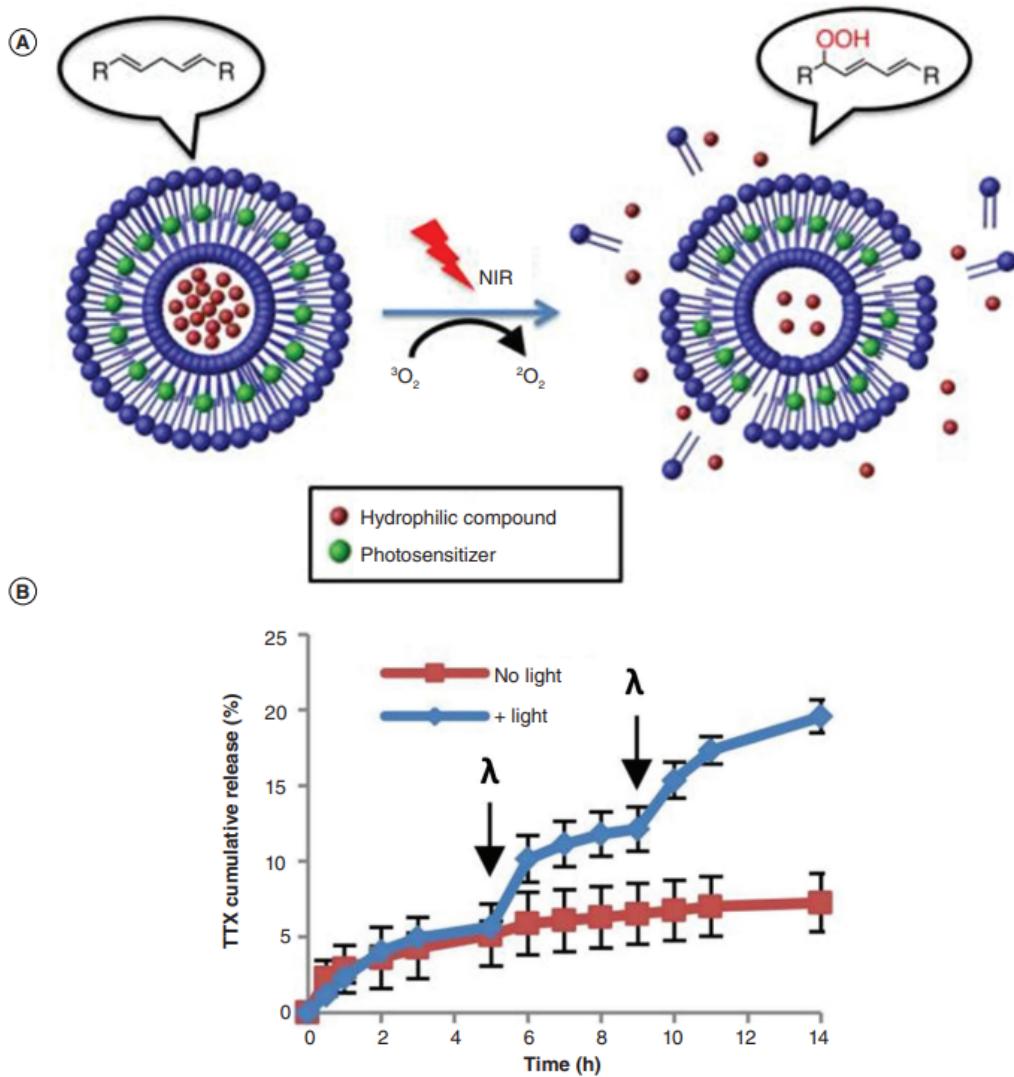
ligações covalentes, como a UV e luz visível de alta energia (LINSLEY et al., 2017).

Recentemente, diversas estratégias foram desenvolvidas para substituir a radiação UV por NIR, para alcançar maior penetração tecidual (WEISSLEDER, 2001). Essas estratégias incluem absorção de dois fótons, conversão ascendente de aniquilação tripleto-triplet, geração de segundo harmônico, conversão ascendente de nanopartículas e o uso de fotossensibilizadores NIR (LINSLEY et al., 2017).

Diversas nanopartículas foram estudadas para serem utilizadas como carreadores nesses sistemas. Dentre elas, os lipossomas, as micelas e os hidrogéis (LINSLEY et al., 2017).

Estratégias que utilizam radiação para modular a liberação dos fármacos de lipossomas usam reações fotoquímicas para perturbar o equilíbrio hidrofílico/hidrofóbico da bicamada lipídica. Existem diversos métodos para atingir esse objetivo, mas pode-se destacar dentre eles a adição de fotossensibilizadores (LINSLEY et al., 2017). Um dos principais métodos utilizados para se perturbar a estabilidade da membrana dos lipossomas é a oxidação induzida pela radiação. Para isso, é necessário adicionar fotossensibilizadores na bicamada lipídica, com o objetivo de se obter espécies reativas de oxigênio, e fabricar lipossomas contendo lipídios insaturados (Figura 11) (PASHKOVSKAYA et al., 2010).

Figura 11: (A) Representação esquemática da liberação do anestésico local tetrodotoxina (TTX) antes e após radiação NIR; (B) Perfil de liberação do anestésico local TTX com e sem radiação NIR. As setas representam o tempo de 5h e 9h no qual ocorreu a exposição à radiação.



Fonte: RWEI et al., 2015

Micelas também são nanoestruturas utilizadas como DDS. Assim como ocorre com os lipossomos, a estabilidade da membrana também controla o perfil de liberação do fármaco; a liberação ocorre quando o equilíbrio hidrofílico/hidrofóbico do carreador é perturbado (LINSLEY et al., 2017). Outro nanomaterial utilizado como DDS inteligentes responsivos à radiação é o hidrogel (LINSLEY et al., 2017). A vantagem desse nanocarreador é sua capacidade de aprisionar mais de um tipo de fármaco, uma vez que muitos processos celulares diferentes ou a regulação de diversas doenças se beneficiariam com a liberação de mais de uma proteína.

Assim, os hidrogéis são capazes de liberar múltiplos fármacos em sequência com perfil de liberação único (LINSLEY et al., 2017).

Tais exemplos demonstram que a maioria do trabalho realizado em sistemas de liberação modulado pelo mecanismo fotoquímico tem se concentrado em: (i) fabricar nanopartículas de liberação biocompatíveis, com pouco ou nenhum vazamento na ausência de estímulo e que encapsulem eficientemente o fármaco; (ii) projetar grupamentos fotossensíveis a outras estratégias; (iii) conseguir alcançar ciclos múltiplos ao invés de um único ciclo (LINSLEY et al., 2017).

A ativação fotoquímica normalmente gera mudança irreversível no DDS, o que significa que o sistema só pode ser utilizado uma única vez, resultando em múltiplas administrações do fármaco. Quando o DDS apresenta um perfil de liberação pulsátil, a falha ocorre na falta de uniformidade da liberação do princípio ativo a cada exposição da radiação (LINSLEY et al., 2017). Além disso, diversos sistemas ativados fotoquimicamente necessitam de radiação UV ou são mais eficientes na presença dela. Esses comprimentos de onda podem danificar moléculas biológicas (por exemplo, DNA e fatores de crescimento) e têm baixa penetração no tecido, o que não apenas limitou esses sistemas a aplicações de superfície, mas também impediu sua tradução para a clínica (LINSLEY et al., 2017).

4.4.2. Fotoisomerização

A liberação de fármacos modulada pela radiação também pode ser alcançada pela mudança conformacional reversível das moléculas induzida pela irradiação com UV e luz visível. Azobenzenos são os grupamentos mais comumente utilizados para reações de fotoisomerização. Eles possuem dois grupos fenil unidos por uma ligação dupla N=N, que transita da conformação trans para a conformação cis com a radiação UV e retorna com a irradiação da luz azul (TIMKO et al., 2012).

Uma vantagem dos DDS que respondem à estímulos usando a fotoisomerização é que tais moléculas geram uma espécie de interruptor que pode "ligar e desligar" a

liberação dos princípios ativos com boa resolução temporal. Esses DDS também podem ser usados em sistemas de liberação única (LINSLEY et al., 2017).

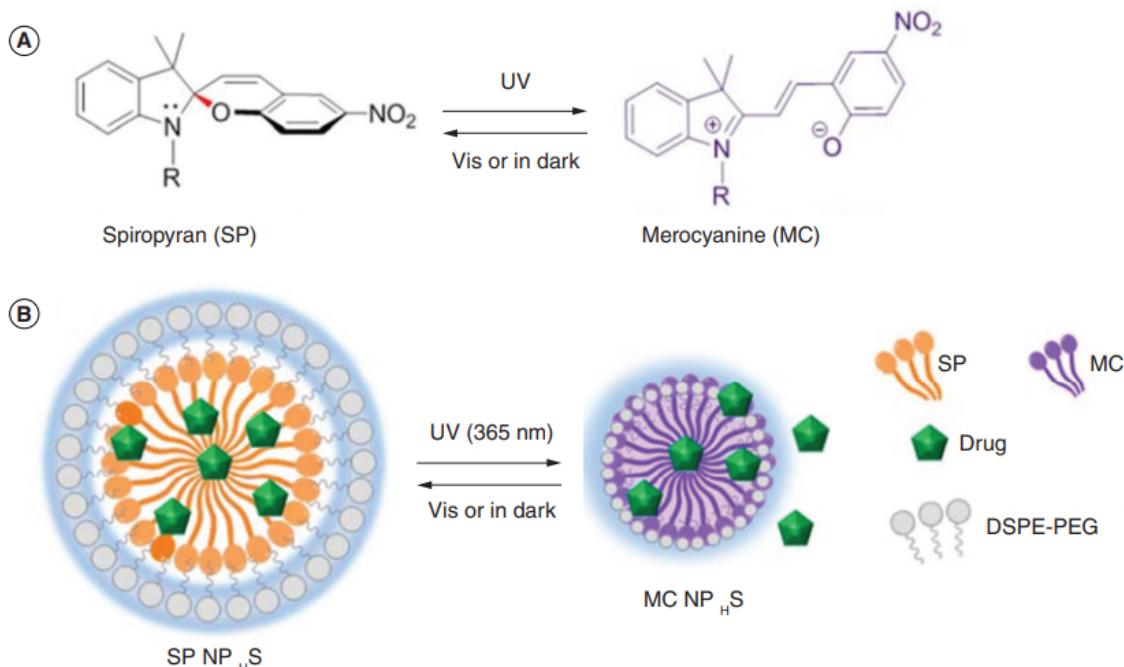
Assim como para o mecanismo da ativação fotoquímica, diversas nanopartículas foram estudadas para serem utilizadas como carregadores nos sistemas ativados por fotoisomerização. Dentre elas, os lipossomas, micelas e outras nanopartículas, como a sílica mesoporosa (LINSLEY et al., 2017).

Lipossomas e micelas foram o principal foco de estudo dos pesquisadores. O objetivo era desenvolver nanomateriais estáveis a partir de uma variedade de diferentes fosfolipídios que possuíssem moléculas fotorresponsivas na bicamada ou modificassem as caudas hidrofóbicas para incluir um grupamento fotorresponsivo. O mecanismo de ação desses grupamentos que sofrem fotoisomerização é utilizar a alteração conformacional para gerar um dano na camada lipídica quando expostos à radiação; essa alteração conformacional pode ser resumida na mudança da conformação trans, bem “empacotada”, para a conformação cis, que perturba a estabilidade da bicamada dos lipossomas, permitindo o extravasamento do fármaco (Figura 12) (LEUNG et al., 2012). A ativação, ou seja, mudança para a conformação cis, ocorre com a exposição a radiação UV, e a liberação cessa com a irradiação por luz azul. No entanto, a liberação pode ocorrer não apenas pela mudança na conformação cis-trans, mas pode ser modulada também pelo aumento da polaridade, causada pela mudança da conformação. Esta mudança de polaridade perturba o equilíbrio hidrofóbico/hidrofílico e a estabilidade da bicamada (LEUNG et al., 2012).

A sílica mesoporosa é um candidato ideal para DDS inteligente que funciona por meio da fotoisomerização. Isto se deve às suas propriedades ideais para o carreamento de fármacos, incluindo biocompatibilidade, alto volume de poros, tamanho de poros sintonizáveis e química versátil para a funcionalização da superfície. O alto volume de poros e a capacidade de controlar o tamanho dos poros significa que é possível um alto carregamento de fármacos tanto de pequenas moléculas quanto de grandes biomacromoléculas. Além disso, a

versatilidade da química do silano significa que as superfícies destas nanopartículas podem ser facilmente funcionalizadas de tal forma que estes poros podem ser fechados por moléculas que respondem à luz (LINSLEY et al., 2017).

Figura 12: (A) Reação de fotoisomerização (B) Representação esquemática da liberação do fármaco modulada por fotoisomerização



Fonte: LINSLEY et al., 2017

Muitas abordagens vêm sendo tomadas para melhorar os sistemas ativados por fotoisomerização. A principal limitação é a dependência do método à radiação UV. Alguns dos trabalhos têm sido para projetar novos grupos fotoisomerizáveis que respondem à luz visível ou NIR e podem ser prontamente incorporados em vários tipos de nanoestruturas (LINSLEY et al., 2017).

5. CONCLUSÃO(ÕES)

O desafio dos pesquisadores é desenvolver medicamentos que possam ser seletivamente liberados em áreas específicas do organismo, minimizando os efeitos tóxicos e maximizando a eficácia terapêutica. Outro aspecto identificado

nos medicamentos convencionais é a falta de adesão pelo paciente, seja pela questão dos efeitos adversos ou do número de doses necessárias para o tratamento. A aplicação dos sistemas de liberação de fármacos inteligentes, principalmente aqueles que respondem a estímulos externos, como radiação, são alternativas que poderiam alterar esse cenário. Os DDS inteligentes associados à nanotecnologia permitiriam a liberação seletiva dos fármacos em áreas específicas do organismo, minimizando os efeitos tóxicos e maximizando a eficácia terapêutica. Além disso, seria possível elaborar um sistema capaz de liberar uma molécula ativa no local apropriado e a uma taxa que se ajuste em resposta à progressão de uma determinada doença.

Diversos mecanismos baseados na utilização da radiação vêm sendo utilizados para projetar novos sistemas de liberação inteligentes. Em todos eles, o resultado final é a destruição ou desestabilização das membranas das nanopartículas, sejam elas micelas, lipossomas ou hidrogéis, resultando na liberação dos princípios ativos. No entanto, todos apresentam limitações em comum. A principal delas é sua dependência à radiação UV. Esses comprimentos de onda podem danificar moléculas biológicas, como o DNA ou fatores de crescimento. Por isso, estudos estão sendo realizados para que outros comprimento de onda possam substituir o UV, como o NIR ou a luz visível. Além disso, a maioria dos DDS são de uso único, ou seja, a radiação modula uma mudança estrutural irreversível que provoca a liberação da dose integral do fármaco. A alternativa para essa questão são os DDS que sofrem mudanças estruturais reversíveis quando são aplicados ciclos de radiação e falta dela, como um interruptor, liberando o fármaco de forma pulsátil.

Ainda não existem aplicações práticas desses sistemas que são ativados em resposta à radiação, mas os dados encontrados na literatura mostram avanços promissores e podemos esperar por grandes façanhas num futuro próximo.

6. REFERÊNCIAS

1. AGOSTINIS, P. et al. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 61, n. 4, p. 250-281, 2011.
2. ALMGREN, M. Mixed micelles and other structures in the solubilization of bilayer lipid membranes by surfactants. *Biochimica et biophysica acta (BBA)-biomembranes*, v. 1508, n. 1-2, p. 146-163, 2000.
3. ALVAREZ-LORENZO, C.; CONCHEIRO, A. Smart drug delivery systems: from fundamentals to the clinic. *Chemical communications*, v. 50, n. 58, p. 7743-7765, 2014.
4. ALVAREZ-LORENZO, .; BROMBERG, .; CONCHEIRO,. Light-sensitive intelligent drug delivery systems. *Photochemistry and photobiology*, v. 85, n. 4, p. 848-860, 2009.
5. ARANHA, I. B.; LUCAS, E. F. Poli (álcool vinílico) modificado com cadeias hidrocarbonadas: avaliação do balanço hidrófilo/lipófilo. *Polímeros*, v. 11, p. 174-181, 2001.
6. ASSIS, L. M. de et al. Revisão: características de nanopartículas e potenciais aplicações em alimentos. *Brazilian Journal of Food Technology*, v. 15, p. 99-109, 2012.
7. BAMRUNGSAP, S. et al. Nanotechnology in therapeutics: a focus on nanoparticles as a drug delivery system. *Nanomedicine*, v. 7, n. 8, p. 1253-1271, 2012.
8. BANGHAM, A. D. A correlation between surface charge and coagulant action of phospholipids. *Nature*, v. 192, n. 4808, p. 1197-1198, 1961.
9. BATISTA, C. M.; CARVALHO, C. M. B.; MAGALHÃES, N. S. S. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: Estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 43, p. 167-179, 2007.
10. BHARALI, D. J. et al. Nanoparticles and cancer therapy: a concise review with emphasis on dendrimers. *International journal of nanomedicine*, v. 4, p. 1, 2009.

11. BRITTO, M. A.; NASCIMENTO JR, C. S.; SANTOS, H. F. Análise estrutural de ciclodextrinas: um estudo comparativo entre métodos teóricos clássicos e quânticos. *Química Nova*, v. 27, n. 6, p. 882-888, 2004.
12. COIMBRA, A. B. Nanotecnologia na saúde: aplicações e perspectivas. 2013.
13. CUNHA-FILHO, M. S. S.; SÁ-BARRETO, L. C. L. Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 28, n. 1, 2007.
14. DANELUTI, A. L. M. et al. Using ordered mesoporous silica SBA-15 to limit cutaneous penetration and transdermal permeation of organic UV filters. *International journal of pharmaceutics*, v. 570, p. 118633, 2019.
15. DAVIS, M. E.; BREWSTER, M. E. Cyclodextrin-based pharmaceutics: past, present and future. *Nature reviews Drug discovery*, v. 3, n. 12, p. 1023-1035, 2004.
16. DANHIER, F.; FERON, O.; PRÉAT, V. To exploit the tumor microenvironment: passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. *Journal of controlled release*, v. 148, n. 2, p. 135-146, 2010.
17. DIMER, F. A. et al. Impactos da nanotecnologia na saúde: produção de medicamentos. *Química Nova*, v. 36, p. 1520-1526, 2013.
18. DURÁN, N.; MATTOSO, L. H. C.; MORAIS, P. C. de. Nanotecnologia: introdução, preparação e caracterização de nanomateriais e exemplos de aplicação. São Paulo, Artliber, 2006.
19. DYKES, G. M. Dendrimers: a review of their appeal and applications. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, v. 76, n. 9, p. 903-918, 2001.
20. FAROKHZAD, O. C.; LANGER, Robert. Impact of nanotechnology on drug delivery. *ACS nano*, v. 3, n. 1, p. 16-20, 2009.
21. HOARE, T. R.; KOHANE, D. S. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. *Polymer*, v. 49, n. 8, p. 1993-2007, 2008.

22. HOFFMAN, A. S. Hydrogels for biomedical applications. *Advanced drug delivery reviews*, v. 64, p. 18-23, 2012.
23. KINGSLEY, J. D. et al. Nanotechnology: a focus on nanoparticles as a drug delivery system. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, v. 1, n. 3, p. 340-350, 2006.
24. KOLHE, P. et al. Drug complexation, in vitro release and cellular entry of dendrimers and hyperbranched polymers. *International journal of pharmaceutics*, v. 259, n. 1-2, p. 143-160, 2003.
25. LEUNG, S. J.; ROMANOWSKI, M. Light-activated content release from liposomes. *Theranostics*, v. 2, n. 10, p. 1020, 2012.
26. LI, J.; MOONEY, D. J. Designing hydrogels for controlled drug delivery. *Nature Reviews Materials*, v. 1, n. 12, p. 1-17, 2016.
27. LINSLEY, C. S.; WU, B. M. Recent advances in light-responsive on-demand drug-delivery systems. *Therapeutic delivery*, v. 8, n. 2, p. 89-107, 2017.
28. LIU, D. et al. The smart drug delivery system and its clinical potential. *Theranostics*, v. 6, n. 9, p. 1306, 2016.
29. MAI, W. X.; MENG, H. Mesoporous silica nanoparticles: a multifunctional nano therapeutic system. *Integrative Biology*, v. 5, n. 1, p. 19-28, 2013.
30. MELO, C. P.; PIMENTA, M. Nanociências e nanotecnologia. *Parcerias estratégicas*, v. 9, n. 18, p. 09-22, 2010.
31. MIYATA, K.; CHRISTIE, R. J.; KATAOKA, K. Polymeric micelles for nano-scale drug delivery. *Reactive and Functional Polymers*, v. 71, n. 3, p. 227-234, 2011.
32. MORRIS, D. Toward photocontrolled release using light-dissociable block copolymer micelles. *Macromolecules*, v. 39, p. 4633-4640, 2006.
33. MURA, S.; NICOLAS, J.; COUVREUR, P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery. *Nature materials*, v. 12, n. 11, p. 991-1003, 2013.

34. PASHKOVSKAYA, A. et al. Light-triggered liposomal release: membrane permeabilization by photodynamic action. *Langmuir*, v. 26, n. 8, p. 5726-5733, 2010.
35. PIMENTEL, L. F.; JUNIOR, A. T. J.; MOSQUEIRA, V. C. F.; SANTOS-MAGALHÃES, N. S. Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. São Paulo, v.43, n.4, 2007.
36. ROSSI-BERGMANN, B. A nanotecnologia: da saúde para além do determinismo tecnológico. *Cienc. Cult*, São Paulo , v. 60, n. 2, p. 54-57, 2008.
37. RWEI, A. Y. et al. Repeatable and adjustable on-demand sciatic nerve block with phototriggerable liposomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 112, n. 51, p. 15719-15724, 2015.
38. SCHAFFAZICK, S. R. et al. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. *Química nova*, v. 26, p. 726-737, 2003.
39. SHAFFER, C. Nanomedicine transforms drug delivery. *Drug Discovery Today* 10 (23-24): 1581-1582, 2005.
40. SOUTO, E. B. et al. Nanopartículas de lipídios sólidos: métodos clássicos de produção laboratorial. *Química Nova*, v. 34, p. 1762-1769, 2011.
41. SOUTO, E. B.; SEVERINO, P.; SANTANA, M. H. A. Preparação de nanopartículas poliméricas a partir da polimerização de monômeros: parte I. *Polímeros*, v. 22, p. 96-100, 2012.
42. TAVEIRA, S. F. Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS) como carreadores de fármacos para o tratamento tópico do câncer de pele. 2009. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
43. TIMKO, B. P.; KOHANE, D. S. Materials to clinical devices: technologies for remotely triggered drug delivery. *Clinical therapeutics*, v. 34, n. 11, p. S25-S35, 2012.

44. TOPAN, J. F. Dendrímeros: uma estratégia para a veiculação de um fármaco anticâncer. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2016.
45. TORCHILIN, V. P. Micellar nanocarriers: pharmaceutical perspectives. *Pharmaceutical research*, v. 24, n. 1, p. 1-16, 2007.
46. TORCHILIN, V. P. Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery. *Nature reviews Drug discovery*, v. 13, n. 11, p. 813-827, 2014.
47. VAHRMEIJER, A. L. et al. Image-guided cancer surgery using near-infrared fluorescence. *Nature reviews Clinical oncology*, v. 10, n. 9, p. 507-518, 2013.
48. VENTURINI, C. de G. et al. Propriedades e aplicações recentes das ciclodextrinas. *Química Nova*, v. 31, p. 360-368, 2008.
49. WEISSLEDER, R. A clearer vision for *in vivo* imaging. *Nature biotechnology*, v. 19, n. 4, p. 316-317, 2001.
50. YANES, R. E.; TAMANOI, F. Development of mesoporous silica nanomaterials as a vehicle for anticancer drug delivery. *Therapeutic delivery*, v. 3, n. 3, p. 389-404, 2012.
51. ZANETTI-RAMOS, B. G.; CRECZYNSKI-PASA, T. B. O desenvolvimento da nanotecnologia: cenário mundial e nacional de investimentos. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 89, n. 2, p. 95-101, 2008.
52. ZANONI, E. T.; SAVI, G.D.; VALADARES, M. F.; ANGIOLETTI, E. Síntese e avaliação de nanopartículas de sílica mesoporosas na liberação controlada de feromônios repelentes de abelha. *Cerâmica*, São Paulo , v. 65, n. 374, p. 200-206, June 2019.
53. ZHAO, H. et al. *o*-Nitrobenzyl alcohol derivatives: opportunities in polymer and materials science. *Macromolecules*, v. 45, n. 4, p. 1723-1736, 2012.
54. ZHAO, Y. et al. PEGylated thermo-sensitive poly (amidoamine) dendritic drug delivery systems. *International journal of pharmaceutics*, v. 409, n. 1-2, p. 229-236, 2011.
55. ZHAO, Y. Rational design of light-controllable polymer micelles. *The Chemical Record*, v. 7, n. 5, p. 286-294, 2007.

7. ANEXOS

O presente projeto será um levantamento de dados da literatura e, portanto, não irá requerer aprovação do Comitê de Ética.

03/11/2021 CAROLINA KIMI AITA
03/11/2021 CAROLINA KIMI AITA (Nov 3, 2021 13:48 ADT)

Data e assinatura do aluno(a)

André Rolim Baby 3/11/21
Prof. André Rolim Baby (Nov 3, 2021 14:14 ADT)

Data e assinatura do orientador(a)