FACULDADE CATÓLICA SALESIANA DO ESPÍRITO SANTO COORDENAÇÃO DO CURSO DE FARMÁCIA

BÁRBARA MATHIAS FAHNING

ELYOMAR BRAMBATI LOBÃO

NANOTECNOLOGIA APLICADA A FÁRMACOS

VITÓRIA 2011

BÁRBARA MATHIAS FAHNING

ELYOMAR BRAMBATI LOBÃO

NANOTECNOLOGIA APLICADA A FÁRMACOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo, como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof° Ms.c. Helber Barcellos da Costa.

VITÓRIA 2011

BÁRBARA MATHIAS FAHNING

ELYOMAR BRAMBATI LOBÃO

NANOTECNOLOGIA APLICADA A FÁRMACOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo, como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Graduação em Farmácia da Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo, como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.						
Aprovado em de de 2011.						
COMISSÃO EXAMINADORA						
Prof°. Ms.c. Helber Barcellos da Costa Orientador						
Profº. Ms.c. Maurício da Silva Mattar						

Prof^a. Dr^a Robéria Arruda

Aos nossos familiares, nossos incentivadores na busca pelo sucesso profissional.

AGRADECIMENTOS

A Deus, amigo das horas difíceis ou felizes. A ele devo toda a minha vitória.

A minha filha amada Victória, por quem busco alcançar os objetivos para um futuro melhor. Desculpe pela ausência nessa etapa da vida, mas com certeza, as recompensas virão.

A minha mãe, pessoa que me incentiva desde criança a estudar, a ter gosto pelas ciências, e a buscar um futuro melhor pelo caminho acadêmico, me dando base familiar.

Ao meu irmão Bernah, por me ajudar na maioria das vezes em que precisei.

Ao meu namorado Diego. Sua compreensão e dedicação neste momento foram importantíssimas e só fez aumentar meu amor por você.

Às minhas tias queridas, meu primo-irmão Vitor: minha torcida incondicional.

Às minhas avós, minhas lindas, por cuidarem e acreditarem no meu potencial.

Ao meu pai, "boadrasta", irmãs, queridos que guardo sempre em meu coração.

Ao orientador Helber pela paciência e dedicação.

A professora Robéria Arruda pela dica de tema de TCC. Sua ajuda foi fundamental!

Ao meu parceiro Elyomar: conseguimos! E a sensação de dever cumprido não tem preço!

As minhas amigas Juliene e Munik por agüentarem as lamentações e reclamações de cansaço e falta de tempo!

A todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para a elaboração deste trabalho.

Este é um momento de comemoração! Mais uma etapa da vida vencida!

"Brindo a casa, brindo a vida, meus amores, minha família!"

AGRADECIMENTOS

Apesar de me sentir distante, ainda assim creio que tenha me ajudado até aqui, então agradeço a Deus em primeiro lugar, por me dar forças em muitas vezes.

A Minha família, minha irmã pelas dicas, e em especial minha mãe por me dar sempre o apoio necessário em momentos de total exaustão.

A Munike e Juliene, amigas das horas de aperto, sempre dando uma força nos demais trabalhos acadêmicos ou simplesmente escutando nos momentos de desespero.

Aos Amigos Rhuan e Felipe que sempre souberam o momento certo de me tirar de casa para espairecer e não ficar louco com tanta pressão.

A Robéria pessoa especial que passou por nossas vidas acadêmicas, que nos instruiu por uma certa temporada, e sem a qual talvez nem tivéssemos o tema do presente trabalho.

Ao Professor Helber, orientador paciente, prestativo e compreensivo que nos ajudou bastante e soube lidar com a nossa loucura.

A Minha companheira e amiga de todas as horas Bárbara que apesar dos pesares, apesar de nossas loucuras e diferenças, ainda assim, sempre nos entendemos no final. Se não fosse esse nosso jeito doido, porem complacente de ser, não teríamos conseguido.

A Minha gerente Fabiana, que me deu apoio ate aqui. Em especial, a querida supervisora, mais amiga que supervisora, Penha, sempre sendo compreensiva nas minhas crises de pressão e momentos de apertos, muitas vezes, dando foco pras direções certas a seguir. Ambas, liberando do trabalho quando o tempo já estava ficando cada vez mais escasso.

Por fim, a todos os possíveis colaboradores que talvez possa ter esquecido no momento, mas, que desde já, deixo gravado meus agradecimentos, me desculpando por tal deslize.

E assim, com o apoio de muitos que passam por nossas vidas, que vezes ficam, que vezes se vão, seguimos em direção a um alvo, a um objetivo, felizes por cada progresso e meta alcançada. Torcendo também para o sucesso daqueles que estão do nosso lado, para que também consigam. Pois, apesar de difícil em muitas vezes, jamais se deve deixar de tentar ou parar de lutar. A final, esse não é o fim, e sim o inicio de mais uma longa jornada.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Cronologia da evolução de modelos atômicos	21
Quadro 2 - Investimentos (R\$ milhões) em nanotecnologia do Ministério de Ciêr	ncia e
Tecnologia (MCT) via Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP)	26
Quadro 3 - Lipídios e estabilizantes mais utilizados em preparação de NLS	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Comparação de tamanhos na escala nanométrica 19
Tabela 2- Usos da nanotecnologia
Tabela 3- Propriedades físico-químicas das CDs naturais
Tabela 4- Propriedades de interesse industrial das CDs mais utilizadas ao nível
farmacêutico
Tabela 5- Medicamentos atualmente disponíveis no mercado mundial contendo CDs
59
Tabela 6- Vantagens das formas farmacêuticas de liberação prolongada sobre as
formas convencionais71
Tabela 7- Vantagens e Desvantagens das formas de liberação controlada e
convencional da Anfotericina B
Tabela 8- Efeitos colaterais gastrointestinais dos AINEs

LISTA DE SIGLAS

Å	_	År	na	st	rö	m
٠,		, vi	'9	U		

A A - Ácido Araquidônico

ABDI - Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial

AIDS - Acquired Immune Deficiency Syndrome (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)

AINE - Antiinflamatório Não-Esteróide

AAS – Ácido Acetil Salicílico

BBC - British Broadcasting Corporation

CD – Ciclodextrina

CFL - Conjugado Lipídio-Fármaco

CGTase - Ciclodextrina-glicosil-transferase

CLN - Carreador Lipídico Nanoestruturado

CM-B-CD - Carboximetil- beta-ciclodextrina

COX – Cicloxigenase

CR – Controlled Release (Liberação Controlada)

DNA - Deoxyribonucleic acid (Ácido Desoxirribonucléico)

EHL - Equilíbrio hidro-lipófilo

EUA - Estados Unidos da América

FF - Forma Farmacêutica Sólida.

FFSO - Forma Farmacêutica Sólidas de Uso Oral

FINEP - Financiadora de Estudos e Projetos

FNDC - Fundo Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

Glic-β-CD - Glicosil- beta-ciclodextrina

HP-β-CD - Hidroxipropil-beta-cilclodextrina

HPyCD - Hidroxipropil-gama-ciclodextrins (Hodroxipropil-gama-ciclodextrinas)

IBM - International Business Machines

LEDs - Light-emitting diode (Emissores de luz)

LUV - Large Unilamellar Vesicles (Vesículas unilamelares grandes)

MCT - Ministério de Ciência e Tecnologia

MLV - Multilamellar Large Vesicles (Vesículas multilamelares grande)

NLC - Nanoestruturas Lipídicas Carreadora

NLS - Nanopartículas sólidas lipídicas

nm - nanômetros

NNI - National Nanotechnology Initiative (Iniciativa Nacional de Nanotecnologia)

PCL - Poli (e-caprolactona)

PEN – Project on Emerging Nanotechnology (Projeto sobre Nanotecnologias Emergentes)

PG - Prostaglandina

PGE2 – Prostaglandina E2

PGG2 - Prostaglandina G2

PGH2 - Prostraglandina H2

PGI2 - Prostaglandina I2

PLA - Poli-(ácido lático)

PLGA - Poli-(ácido láctico-ácido glicólico)

PPA - Plano Plurianual

PVA - Álcool Polivinílico

RETARD – Liberação retardada

RM β CD - Randomly methylated β -cyclodextrins (Beta-ciclodextrina- aleatoriamente metilada)

RNA - Ribonucleic acid (Ácido Ribonucléico)

SBE-βCD - Sulfobutil ether β-cyclodextrins (Sulfobutiléter–beta-ciclodextrina)

SBPC - Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência

SR - Liberação Sustentada

SRE - Sistema retículo-endotelial

SUV - Small Unilamellar Vesicles (Vesículas unilamelares pequenas)

TI – Índice terapêutico

XR – Liberação estendida

αCD - Alfa ciclodextrina

βCD – Beta ciclodextrina.

γCD – Gama ciclodoxtrina

RESUMO

Introdução: A nanotecnologia é a aplicação tecnológica de objetos que tenham ao menos uma de suas dimensões físicas medindo entre 1 e 100 nanômetros. Richard Feynman, em 1959, proferiu que um dia seria possível ao homem manipular átomos e moléculas de modo a utilizá-los em seu benefício. A partir daí, com muito desenvolvimento em pesquisas, vários avanços nanotecnológicos foram alcançados em diversas áreas. Na indústria farmacêutica desenvolveram-se os "*Drug Delivery Sistems*", envolvendo vasto campo de estudo e reunindo esforços, atualmente, na área de nanopartículas.

Objetivo: A presente pesquisa tem por objetivo explorar a nanotecnologia aplicada à elaboração de fármacos de liberação modificada, as estratégias utilizadas em sua elaboração e verificar as vantagens apresentadas no uso deste medicamento.

Metodologia: Levantamento Bibliográfico de trabalhos científicos publicados entre os anos de 1999 e 2011.

Revisão Bibliográfica: A nanotecnologia baseia-se na interdisciplinaridade entre a física, química, biologia, engenharias, computação e medicina, o que permite sua aplicação em vários campos. Dentre os setores em maior evidência a nanotecnologia farmacêutica tem seu destaque. É a área das ciências farmacêuticas envolvida no desenvolvimento, caracterização e aplicação de sistemas terapêuticos em escala nanométrica, utilizando a nanotecnologia e os nanomateriais para desenvolver fármacos dentro de um sistema chamado de liberação modificada. Os tipos de nanoestruturas utilizadas pela indústria farmacêutica para a encapsulação de ativos são: lipossomas, nanopartículas poliméricas e lipídicas, ciclodextrinas, dendrímeros, entre outros, que permitem maior eficiência de encapsulação e liberação se comparadas aos sistemas de encapsulação convencionais, como por exemplo; menor flutuação dos níveis plasmáticos do fármaco, redução dos efeitos indesejáveis, entre outros. Todos os produtos de liberação controlada compartilham o objetivo comum de melhorar a terapia medicamentosa em relação às limitações potencias dos fármacos convencionais, proporcionando melhor adesão do paciente ao tratamento, aumento da eficiência ao tratamento, economia de custos, aumento de biodisponibilidade, entre outras vantagens. Entretanto, existem limitações relacionadas aos sistemas de liberação modificada que precisam ser eliminadas para que se atinja a excelência nesses sistemas. Vários fármacos dessa categoria já podem ser encontrados no mercado atual e seu uso já é algo corriqueiro entre pacientes.

Conclusão: Os fármacos de liberação controlada passaram a fazer parte de um nicho do mercado industrial farmacêutico, aprimorando os fármacos convencionais, que, em sua maioria, trazem somente melhoria e eficiência terapêutica.

Palavras chave: Nanotecnologia, nanoestruturas, fármacos de liberação modificada.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVO	17
2.1 OBJETIVO GERAL	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3 METODOLOGIA	
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	. 19
4.1 NANOTECNOLOGIA	19
4.1.1 HISTÓRICO	20
4.2 APLICAÇÕES	
4.2.1 SETORES EM EVIDÊNCIA NO ÂMBITO DA NANOTECNOLOGIA	33
4.2.1.1 Indústria automotiva e aeronáutica	34
4.2.1.2 Indústria eletrônica e de comunicação	34
4.2.1.3 Indústria química e de materiais	35
4.2.1.4 Indústria farmacêutica, biotecnologica e biomédica	
4.2.1.5 Setor de energia	35
4.2.1.6 Meio ambiente	36
4.2.1.7 Defesa	36
4.2.1.9 Setor de agronegócio	. 36
4.2.1.10 Setor têxtil	. 37
4.2 NANOBIOTECNOLOGIA	. 37
4.3 NANOTECNOLOGIA APLICADA A FÁRMACOS	39
4.3.1 FÁRMACOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA	. 39
4.3.2 NANOTECNOLOGIA FARMACÊUTICA	. 42
4.4 NANOESTRUTURAS UTIIZADAS NA APLICAÇÃO DA NANOTECNOLO	
4.4.1 LIPOSSOMAS	
4.4.2 NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS	
4.4.2.1 Emulsificação – evaporação	
4.4.2.2 Nanoprecipitação	
4.4.2.3 Salting-out	
4.4.2.4 Emulsificação – difusão	
4.4.3. CICLODEXTRINAS	
4.4.4 NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS	

4.4.5	DENDRÍMEROS 65	5
	S DE LIBERAÇÃO MODIFICADA X FÁRMACOS CONVENCIONAIS	
	VANTAGENS POTENCIAIS DAS FORMAS FARMACÊUTICAS D LIBERAÇÃO MODIFICADAS SOBRE AS FORMA CONVENCIONAIS7	E S
	4.5.1.1 Controle otimizado da manutenção da concentração plasmática terapêutica de fármaco 7	S
	4.5.1.2 Melhor adesão do paciente ao tratamento	3
	4.5.1.3 Aumento da eficiência do tratamento	3
	4.5.1.4 Economia de custos	4
4.5.2	LIMITAÇÕES POTENCAIS DAS FORMAS FARMACÊUTICAS D LIBERAÇÃO CONTROLADA74	
4.5.3	EXEMPLOS DE FÁRMACOS DE LIBERAÇÃO CONTROLAD. EXISTENTES NO MERCADO ATUAL	A 5
	4.5.3.1Ambisome® injetável (anfotericina b liposomal liofilizada	
	4.5.3.2 Daunoxome® (daunorrubicina lipossomal)	3
	4.5.3.3 Cicladol® (piroxicam beta-ciclodextrina) 8	1
	4.5.3.4 Mucosolvan® 24h (ambroxol) 8	3
5 CONCLUSÃO	D 80	3
6 REFERÊNCI	AS 8	8

1 INTRODUÇÃO

A nanotecnologia é a aplicação tecnológica de objetos que tenham ao menos uma de suas dimensões físicas medindo entre 0,1 e 100 nanômetros, ou seja, aproximadamente 10⁻⁹ metros ou 1 bilionésimo de metro, algo menor que a espessura de um fio de cabelo (INSTITUTO INOVAÇÃO, 2005).

O estudo em torno da nanotecnologia é recente, tendo seu marco inicial em 1959 quando o físico americano Richard Feynman afirmou que ao homem um dia seria possível manipular os átomos de forma a construir estruturas de dimensões nanométricas, desde que as leis naturais fossem mantidas, o que possibilitaria a construção de materiais inexistentes na natureza (VELOSO, 2007).

Baseado nas idéias de Feynman o objetivo maior da nanotecnologia seria criar novos materiais e desenvolver novos produtos e processos baseados na crescente capacidade de tecnologia moderna em ver e manipular átomos e moléculas (SILVA, 2003).

Com o avanço das tecnologias em microscopia eletrônica na década de 80, a previsão de Feynman pôde tornar-se realidade. A chegada dos microscópios de varredura por sonda, incluindo o microscópio de tunelamento e o microscópio de força atômica, possibilitou observar e movimentar átomos e moléculas (MELO; PIMENTA, 2004).

Mais tarde, em 1992, Eric Drexler, propôs não somente manipular átomos, mas a construção de nanorrobôs, que poderiam até mesmo identificar e destruir seres vivos nocivos ao corpo humano, como vírus e bactérias (MARTINS, 2009).

Atualmente, a nanotecnologia é um dos principais focos das atividades de pesquisa, desenvolvimento e inovação em todos os países industrializados do mundo. Os locais que mais investem em nanotecnologia ainda são Europa, EUA (Estados Unidos da América) e Japão, cada região investindo cerca de um bilhão por ano, concentrando juntos mais da metade dos investimentos no mundo. Países como Rússia, China, Brasil tem feito investimentos significativos no setor nos últimos anos,

sendo que o governo brasileiro já investiu 140 milhões entre 2001 e 2006 em redes de pesquisa e projetos na área de nanotecnologia (ROSSI – BERGMANN, 2008).

A maior das motivações para o desenvolvimento de objetos nanométricos reside na possibilidade de produção de moléculas inéditas que possuam diferentes e incomuns propriedades físicas e químicas. É papel da nanotecnologia se aproveitar destas novas propriedades que surgem para desenvolver produtos com diferentes tipos de aplicações tecnológicas (ROSSI – BERGMANN, 2008).

O desenvolvimento da nanotecnologia tem demonstrado um campo científico multidisciplinar, encontrando aplicações nas mais diversas áreas, desde setores de energia e eletrônica até indústrias farmacêuticas (ROSSI – BERGMANN, 2008).

Na indústria farmacêutica, com o uso de nanomateriais desenvolveram-se os fármacos de liberação controlada, frequentemente descritos como "*Drug Delivery Systems*", que oferecem inúmeras vantagens quando comparados a outros de dosagem convencional (PIMENTEL *et al*, 2007).

Entre as vantagens destacam-se: a proteção do fármaco no sistema terapêutico contra possíveis instabilidades no organismo, promovendo manutenção de níveis plasmáticos em concentração constante; o aumento da eficácia terapêutica; a liberação progressiva e controlada do fármaco pelo condicionamento a estímulos do meio em que se encontram (sensíveis a variação de pH ou de temperatura); a diminuição expressiva da toxicidade pela redução de picos plasmáticos de concentração máxima; a diminuição da instabilidade e decomposição de fármacos sensíveis; a possibilidade de direcionamento a alvos específicos (sítio-especificidade); a possibilidade de incorporação tanto de substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas nos dispositivos; a diminuição da dose terapêutica e do número de administrações e aumento da aceitação da terapia pelo paciente (PIMENTEL, *et al*, 2007).

Embora estas vantagens sejam significativas, alguns inconvenientes plausíveis não podem ser ignorados, como por exemplo; possível toxicidade, ausência de biocompatibilidade dos materiais utilizados e o elevado custo de obtenção dos nanossistemas comparados com as formulações farmacêuticas convencionais (RAMOS; PASA, 2008).

Desde a década de 80, vários sistemas de liberação de fármacos tem sido desenvolvidos. A utilização destes sistemas em liberação controlada envolve um vasto campo de estudos e tem reunido muitos esforços, atualmente, na área de nanopartículas (RAMOS; PASA, 2008).

A presente pesquisa tem por objetivo explorar a nanotecnologia aplicada a elaboração de fármacos de liberação modificada, as estratégias utilizadas em sua elaboração e verificar as vantagens apresentadas no uso deste medicamento.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever a aplicação da nanotecnologia no desenvolvimento de fármacos de liberação controlada.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Abordar os aspectos, história e aplicações da nanotecnologia.
- Explicar como se aplica a nanotecnologia na elaboração de fármacos de liberação modificada.
- Classificar os materiais utilizados na confecção de sistemas de carreamento e liberação de drogas.
- Identificar as vantagens e riscos que o uso de fármacos de liberação modificada traz aos seus usuários.
- Exemplificar alguns produtos já existentes no mercado comparando seus efeitos adversos e/ou eficácia com os dos fármacos convencionais.

3 METODOLOGIA

Com o propósito de aprofundamento do tema, o objeto desta pesquisa, utilizou de levantamento bibliográfico e documental, que quanto aos objetivos caracterizou-se como descritiva referencial teórica. Quanto à natureza denominou-se como pesquisa qualitativa, tendo em vista a análise da documentação coletada no decorrer do estudo.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 NANOTECNOLOGIA

A palavra *nano* tem origem grega e significa *anão*, *muito pequeno*, sendo assim, um indicador de medida. A nanotecnologia engloba todo tipo de materiais dentro da escala nanométrica, ou seja, materiais que meçam entre 0,1 e 100 nanômetros (INSTITUTO INOVAÇÃO, 2005).

Segundo Alves (2010), é possível medir um nanômetro se enfileirar 10 átomos de hidrogênio um ao lado do outro. Partículas consideradas tão pequenas como vírus ou células brancas, se tornam enormes na escala nanométrica (Tabela 1).

Tabela 1 - Comparação de tamanhos na escala nanométrica.

ELEMENTO	TAMANHO (nm)
Átomo (H)	0,1
DNA	2
Proteínas	5-50
Vírus	75-100
Bactérias	1000-10000
Células brancas	10000

Fonte: ALVES, 2010.

O termo nanotecnologia se refere às técnicas de manipulação de átomos, de modo que se possa rearranjá-los e modificar a natureza das interações das forças nos materiais (MARTINS, 2009).

Segundo Melo e Pimenta (2004):

[...], as nanotecnologias buscam se aproveitar das novas propriedades que surgem nos materiais quando em escala nanométrica para, através do controle do tamanho e da forma dos nano-objetos, conseguir a preparação de novos dispositivos tecnológicos com finalidades específicas.

O objetivo da nanotecnologia é criar novos materiais e desenvolver novos produtos através de técnicas que possibilitem ver e manipular átomos, ou seja, com a construção de novas moléculas pode-se conseguir materiais com características precisas e individualizadas (BARBASTEFANO et al, 2005).

4.1.1 HISTÓRICO

Para se contar a história da nanotecnologia é preciso voltar ao Século V a. C., época em que pela primeira vez Leucipo de Mileto, considerado mestre de Demócrito, falou em átomo, descrito pelo segundo como partícula minúscula, indivisível e invisível a olho nu que constituía todas as coisas (ALVES, 2010).

A idéia de que o átomo seria indivisível chegou ao século XIX, quando Dalton (quadro 1) afirmou que átomos seriam como "bolas de bilhar" e que os elementos eram constituídos por átomos do mesmo tipo. Difundia-se a idéia de que as moléculas existiam e que cada material seria formado por moléculas diferentes (ALVES, 2010).

Embora mantido o nome de átomo, Rutherford, em 1908, trouxe a teoria em que o átomo deixava de ser indivisível e que sua forma seria similar ao do sistema solar, no qual o núcleo atômico se encontrava no centro do átomo (ALVES, 2010).

Sete anos mais tarde, Bohr daria sua contribuição propondo um modelo em que o núcleo era carregado positivamente e circundado por elementos de cargas negativas, os elétrons, que circundavam esse núcleo em órbitas. Com a mecânica quântica Bohr explicou que os elétrons mais externos eram responsáveis pelas ligações químicas abrindo portas para pesquisas na área de química e física (ALVES, 2010).

ANO	CIENTISTA	POSTULADO	MODELO ATÔMICO	
1808	John Dalton (1766 – 1844)	Átomo – Partícula indivisível e compacta; Matéria - Composta por átomos. Elementos químicos - formados por átomos simples idênticos entre si, em tamanho, forma, massa e demais propriedades. Substâncias compostas - formadas por átomos compostos (moléculas).	Modelo Bola de Bilhar	
1897	Joseph John Thomson (1856 – 1940) Átomo - Não é maciço e nem indivisível; esfera de matéria com carga positiva e em seu interior havia elementos de carga negativa.		Modelo Pudim de Passas	
1908	Rutherford (1871 -1937)	Átomo - Similar ao Sistema Solar, núcleo atômico no centro do átomo.	Modelo Sistema Solar	
1915	Niels Bohr (1885-1962)	Átomo - Núcleo carregado positivamente e circundado por elementos de cargas negativas, os elétrons, que circundavam esse núcleo em órbitas	Modelo Rutherford - Bohr	

Quadro 1 – Cronologia da evolução de modelos atômicos. Fonte: Adaptado de ALVES, 2010.

O primeiro cientista a dar medidas às moléculas foi Albert Einstein, em um dos seus trabalhos intitulado "Uma nova determinação das dimensões moleculares", apresentado em 1905. Nesta tese, Einstein chegava à conclusão de que o raio de uma molécula de sacarose media 0,62 nanômetros (SANDRE; SAULO, 2009).

Em 1959 surgiu a discussão a cerca da nanotecnologia no meio científico quando o físico norte-americano Richard Feynman proferiu uma conferência na reunião da Sociedade Americana de Física, a qual deu o título de "Há muito espaço lá embaixo". Nesta ocasião Feynman discutiu a possibilidade da manipulação de átomos e de construção de objetos nanometricamente pequenos, com características próprias e individuais. A ele só não foi possível colocar suas idéias em prática por não existirem possibilidades de se enxergar os átomos para que se pudessem manipulá-los (VELOSO, 2007).

Apesar de todas essas idéias, a palavra nanotecnologia ainda não havia sido proferida por Feynman. Entretanto, em 1974, um pesquisador da universidade de Tóquio chamado Norio Taneguchi utilizou o novo termo para descrever a fabricação precisa de novos materiais com tolerâncias nanométricas (MARTINS, 2009).

Como ainda não havia meios para que se conseguisse ver e manipular átomos, foi preciso que desenvolvessem aparelhos que possibilitassem esse trabalho. Nesse sentido, a criação dos microscópios de tunelamento por Binning e Rohrer nos anos 80 foi um grande marco no desenvolvimento da nanotecnologia, já que possibilitou não só enxergar como manipular na escala nanométrica.

Melo e Pimenta (2004) descrevem de maneira sucinta o princípio da microscopia de tunelamento:

De uma maneira geral, esses microscópios funcionam pelo mapeamento dos objetos de dimensões atômicas por meio de uma agulha extremamente afiada, contendo poucos átomos em sua ponta, que de maneira controlada "tateia" a estrutura da amostra sob análise. Através do deslocamento extremamente preciso da ponta do microscópio em relação à superfície da amostra que se quer investigar, é possível "visualizar" a natureza e disposição espacial dos átomos que constituem um material, o que permite construir imagens detalhadas de objetos com dimensões nanométricas.

O termo nanotecnologia foi popularizado mais tarde, quando Erick Dexler, em 1986 publica o livro intitulado "Engines of Criation - The New Era of Nanotechnology", considerado por Oliveira (2011) um tanto quanto ficcional. Em 1992, com a publicação da tese de doutorado deste mesmo autor, cujo título é "Nanosystems: Molecular Machinery, Manufacturing and Computation", a primeira organização criada para educar a sociedade sobre os riscos e os benefícios dos nanossistemas, a nanotecnologia ganha novo impulso na comunidade científica (MARTINS, 2009).

Um grande feito para o desenvolvimento da nanotecnologia foi quando, em 1989, o físico norte americano Donald Eigler e seus colaboradores conseguiram construir um logotipo da empresa de computadores IBM (International Business Machines) sobre uma superfície de níquel utilizando 35 átomos de xenônio, a letra I da sigla era formada por 9 átomos e media aproximadamente 5 nm. As imagens correram por todo o mundo e a possibilidade de avanços em pesquisas nessa área fica evidente (Figura 1).



Figura 1 – Logotipo da empresa IBM escrita em escala nanométrica utilizando 35 átomos de xenônio. Fonte: EYRE, 2011.

Um outro marco no desenvolvimento da nanotecnologia é a construção de nanotubos de carbono, em 1991, por Sumio Lijima, com base nas descobertas feitas por Ricahrd Smalley a cerca de uma nova forma de blocos de construção, os chamados *buckminsters* ou *buckyballs*. Segundo Fonseca (2009) o nanotubo de carbono é basicamente uma folha de carbono enrolada de modo a conectar suas extremidades formando um tubo. Esse autor relata ainda que esses nanotubos (Figura 2) venham revolucionando a nanotecnologia por exibirem resistência mecânica extremamente alta e aplicações singulares, como por exemplo, serem utilizados como nanopinças no posicionamento de átomos e moléculas.

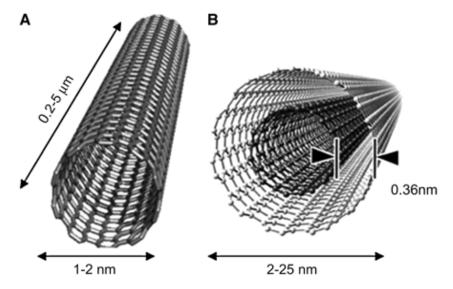


Figura 2 – Esquema mostrando Nanotubos de carbono. A) Nanotubo monofolhado. B) Nanotubo multifolhado. Fonte: MUEHLMANN, 2011

Hoje a nanotecnologia não é mais uma promessa para o futuro. Países desenvolvidos e alguns em desenvolvimento vem investindo com força total em pesquisa e desenvolvimento nesse campo. Para Silva (2003), o motivo desses investimentos é o enorme mercado potencial que está em jogo.

Silva (2003) destaca a importância do desenvolvimento da nanotecnologia sobre a economia mundial citando redução de matérias-primas, do consumo energético de importantes processos industriais, menos agressão ao meio ambiente e maior proteção à saúde do consumidor.

Segundo Motta (2009), entre os anos de 2000 e 2003 acreditava – se que esta área era de oportunidades ilimitadas para maioria dos setores. Nos anos anteriores, foi possível verificar que havia um montante de aplicações na área de nanotecnologia relativos a valores de 2 bilhões de dólares anuais (BERGMANN, 2010). Já em 2008, em termos globais, foram aplicados cerca de 8 bilhões de dólares para investimentos públicos em pesquisas, salientando que os países lideres nesses investimentos são: Europeus (Reino Unido, França, Alemanha, Finlândia, Suíça, Itália, Suécia, Dinamarca, Países Baixos), Estados Unidos e Japão (Figura 3).

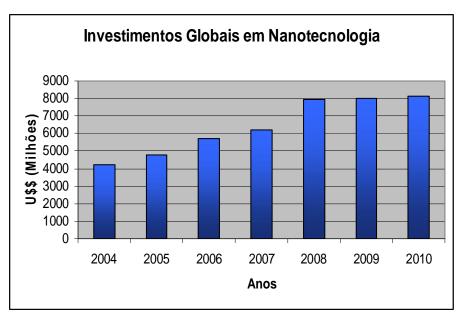


Figura 3 – Investimentos governamentais globais em nanotecnologia. Fonte: MOTTA, 2009.

No Brasil existem algumas iniciativas com o intuito de incentivar a pesquisa no ramo da nanotecnologia. Uma primeira tentativa do governo foi a elaboração do Programa Nacional de Nanotecnologia em 2000, que tem como foco conquistar uma fatia do mercado global de materiais, produtos e processos baseados em nanotecnologia o que implica em investimentos na formação de recursos humanos, pesquisa, inovação, criação de novas empresas e ampliação das áreas de atuação nas indústrias nacionais.

Silva (2003) conclui:

Considerando-se o estágio atual do Brasil em Nanotecnologia, fixou-se, inicialmente, como medida do sucesso do Programa, a meta de conquistar 1% do mercado mundial de materiais, produtos e processos baseados na Nanotecnologia, ou seja, a meta de exportações de cerca de US\$ 10 bilhões de dólares, em um prazo de dez anos, para o setor brasileiro de Nanotecnologia.

Diferente da visão global de investimentos em nanotecnologia, o Brasil anda em um descompasso significativo, ou seja, não existem estratégias visando o mercado. Se comparados aos investimentos globais, os do Brasil (Quadro 2 e Figura 4) podem ser considerados mínimos, e investimentos privados são quase inexistentes (MOTTA, 2009).

Origem	2007	2008	2009	2010	Total
MCT/FNDCT	4,8	6,5	9,5	12,7	33,5
MCT/outras ações PPA	10,29	8,74	8,59	8,87	36,49
Total	15,09	15,24	18,09	21,57	69,99

Quadro 2 - Investimentos (R\$ milhões) em nanotecnologia do Ministério de Ciência e Tecnologia (MCT) via Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP). Fonte: MOTTA, 2009.

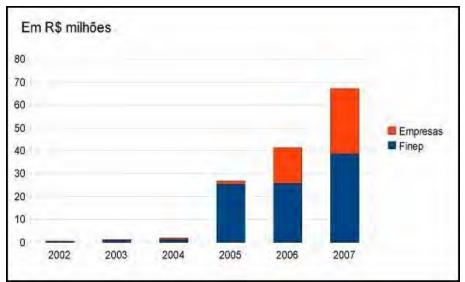


Figura 4 - Investimentos em nanotecnologia no Brasil. Fonte: MOTTA, 2009

Motta (2009) afirma que atualmente a ABDI (Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial) listou em ordem de prioridade e de forma estratégica seis temas que devem ser desenvolvido nessa área de pesquisa no Brasil, a saber: Nanomateriais; Nanoeletrônica, Nanofotônica; Nanobiotecnologia; Nanoenergia; Nanoambiente.

Mesmo com todas as tentativas, investimentos e desenvolvimento de pesquisas na área de nanotecnologia, o Brasil vivencia a fase inicial do desenvolvimento observada nos países lideres há uma década. (MOTTA, 2009).

4.2 APLICAÇÕES

A nanotecnologia é um conjunto de técnicas usadas para manipular a matéria na escala de átomos e moléculas. A chave para entender o poder e o potencial únicos dessa tecnologia é que, em nanoescala, as propriedades dos materiais podem mudar drasticamente (GRUPO ETC, 2005).

Somente com a redução do tamanho e sem mudar a substância, os materiais podem exibir novas propriedades, tais como: condutividade elétrica, elasticidade, maior resistência, cor diferente e maior reatividade, características essas que não seriam apresentadas por essas mesmas substâncias em escala micro ou macro (GRUPO ETC, 2005).

A nanotecnologia se tornou um dos mais promissores campos de pesquisa da atualidade e por não possuir uma tecnologia específica e sim interdisciplinar baseada na física, química, biologia, engenharias, computação e medicina, permite que vários campos façam seu uso (ALVES, 2004).

As Figuras 5 e 6 mostram as aplicações em diferentes áreas do conhecimento, ilustram os parâmetros que são aproveitados de cada disciplina e mostram ainda que a união desses parâmetros tem como resultado a nanotecnologia.



Figura 5 - Nanotecnologia: agregado interdisciplinar de vários campos das ciências naturais e exatas. Fonte: ALVES, 2010.

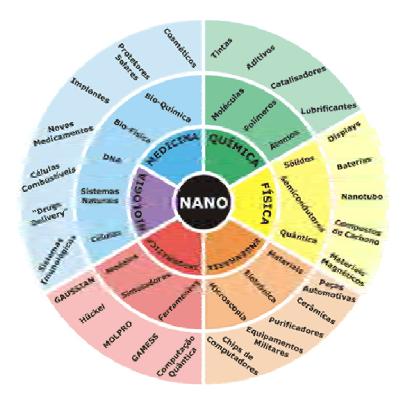


Figura 6 - Inúmeras aplicações relacionadas com a Nanotecnologia. Fonte MOTTA, 2009.

Segundo Alves (2004), existem duas estratégias de fabricação atualmente utilizadas em nanotecnologia (Figura 7), ou seja, duas séries de técnicas disponíveis para manipular a matéria na escala de átomos e moléculas, a saber:

[...] a denominada *top down*, na qual estruturas nanométricas são produzidas por meio de quebra de materiais por moagem, nanolitografia ou engenharia de precisão, e a denominada *botton up*, a qual permite que nanoestruturas sejam formadas de átomos ou moléculas individuais capazes de se auto-arranjar ou organizar.

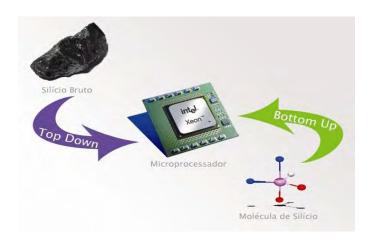


Figura 7 - Abordagens utilizadas para desenvolvimento de Nanoestruturas. Fonte: ALVES, 2010.

Em outras palavras, a técnica de *top down* (de cima pra baixo) consiste em fabricar um objeto pela eliminação de material existente em uma amostra maior do material. Normalmente se vale das chamadas técnicas de litografia, que correspondem a uma série de etapas de corrosão química seletiva e extremamente precisa para a preparação final do objeto nanométrico a partir de um bloco macroscópico do material (MELO; PIMENTA, 2004). Nesse caso há necessidade do uso de maquinaria capaz de reproduzir os padrões, como é o caso da confecção de chips (ALVES, 2010).

O procedimento *bottom up* (de baixo para cima), consiste em tentar construir o material a partir de seus componentes básicos, ou seja, seus átomos e moléculas, da mesma forma que uma criança monta uma estrutura ao conectar as peças de um Lego® (jogo de peças de montar) (MELO; PIMENTA, 2004). Parte-se do entendimento e controle do comportamento quântico intramolecular, de moléculas especificamente desenhadas e sintetizadas. Usam-se superfícies para localizá-las e estabilizá-las em um processo semelhante ao que a natureza já faz de uma forma otimizada há milhões de anos em sistemas vivos e no meio ambiente. Embora se sabendo que imitar processos biológicos naturais não é uma tarefa fácil, esta segunda alternativa é muito mais atrativa que a anterior, por requerer um menor investimento financeiro e por incentivar fortemente o trabalho conjunto de físicos, químicos, biólogos e engenheiros. Os sistemas são interconectados, partindo-se de partes atômicas e/ou moleculares (ALVES, 2004, 2010).

Os átomos mais apropriados para aplicação na nanotecnologia são fósforo, hidrogênio, cloro, enxofre, silício, flúor, nitrogênio, e oxigênio possibilitando que, em todo ramo da Ciência, a aplicação da tecnologia de composição de moléculas microscópicas e átomos possa vir a trazer inovações tecnológicas (VELOSO, 2007).

Muitas vezes, os átomos depositados se organizam espontaneamente, formando estruturas bem definidas de tamanho nanométrico, o chamado processo de auto-organização, ou auto-agrupamento. Também é possível construir objetos nanométricos a partir de reações químicas controladas (MELO; PIMENTA, 2004).

Mihail Roco da NNI (National Nanotechnology Initiative), EUA, descreveu <u>quatro</u> <u>gerações</u> de desenvolvimento das aplicações da nanotecnologia (Figura 8). Na primeira geração, de 2000 a 2005, trabalhou-se com nanoestrutura passiva, materiais projetados para executar uma tarefa. A segunda fase, a partir de 2006,

introduz nanoestruturas ativas para multitarefa, por exemplo, elementos nanoeletrônicos, atuadores, dispositivos de distribuição de drogas (*drug delivery*) e sensores. A terceira geração, iniciada por volta de 2010, conta com nanossistemas com milhares de componentes que interagem entre si como a produção controlada de montagens de nanossistemas, de novas arquiteturas e redes para eletrônica, de desenvolvimento da robótica e de sistemas evolutivos. Na última fase, ao redor de 2015 - 2020, será possível controle molecular e projetar dispositivos a nanoescala (OLIVEIRA, 2011; ALVES, 2010).



Figura 8 – As quatro gerações de aplicações da nanotecnologia. Fonte: OLIVEIRA, 2011.

Alves (2010) afirma que é difícil saber ao exato quantos produtos obtidos a partir da nanotecnologia são comercializados atualmente no mundo. Porém, existem informações vindas do projeto PEN (*Project on Emerging Nanotechnology*) da Woodrow Wilson (EUA), através de dados cedidos voluntariamente pelos próprios fabricantes, que apontam 54 produtos, em 2005. Cinco anos mais tarde, já eram 1015 produtos. Se essa tendência continuar, no fim de 2011, 1500 produtos serão fabricados e comercializados pelo mundo (Figura 9).

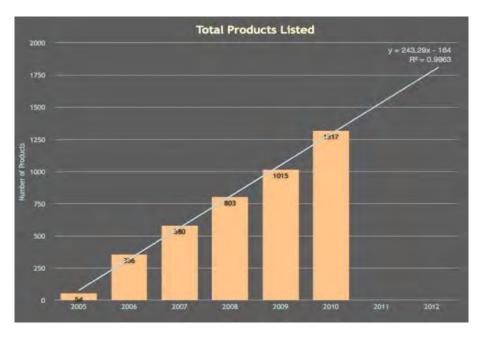


Figura 9 - Número total de produtos na lista, por data de atualização do inventário, com análise de regressão. Fonte: PEN, 2011.

Esses produtos foram agrupados em categorias (Figura 10) e a de maior crescimento, em termos de número de produtos é a categoria "Saúde e Fitness" na qual tem-se vestuário (182 produtos), cosmético (143 produtos), filtros (43 produtos), cuidados pessoais (267 produtos), artigos esportivos (119 produtos) e protetores solares (33 produtos) (Figura 11) (PEN, 2011).

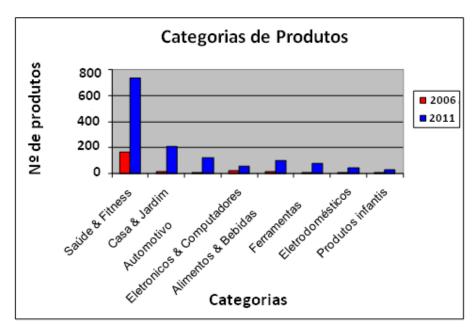


Figura 10 - Número de produtos, de acordo com a categoria. Fonte: Adaptado PEN, 2011.

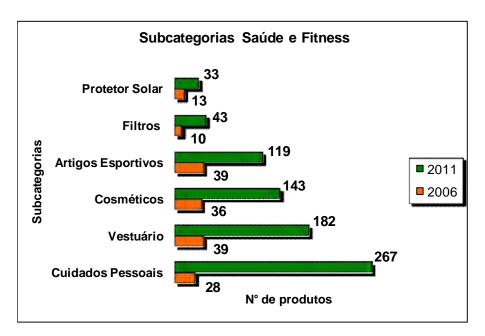


Figura 11 - Número de produtos por subcategoria dentro da categoria Saúde e Fitness. Fonte: Adaptado PEN, 2011.

4.2.1 SETORES EM EVIDÊNCIA NO ÂMBITO DA NANOTECNOLOGIA

Estudos de nanopartículas alavancam oportunidade desde o último quarto do século passado, de modo a criar o campo novo da nanociência e nanotecnologia, com fronteiras mais precisas e com necessidades mais amplas de associação de diversos campos do conhecimento (TEMPERINI, 2009).

Alguns exemplos de como estudos nestes setores podem ser importantes são citados por Temperine (2009) a seguir:

A alocação de grupos hidrofóbicos, na superfície das nanopartículas, irão promover repelência à água em tecidos ou tintas e complementos. Grupos sinalizados poderão promover aderência a diversos substratos melhorando propriedades como abrasão, dureza, pega de sujeira no filme seco. A melhora sensível da penetrabilidade durante a aplicação pode promover tanto um acabamento mais duradouro de uma madeira como melhorar a qualidade de impressão em litografia pela maior absorção do corante pelo substrato de impressão. A alocação de grupos reativos podem fazer das nanopartículas catalizadores altamente eficientes na cura de poliésteres e alquídicas, melhorando a dureza e abrasão dos revestimentos. Grupos específicos podem promover interação com anti-corpos para oferecer um rápido diagnóstico in vitro.

De acordo com NNI (2011), a nanotecnologia está ajudando a melhorar consideravelmente, ou até mesmo revolucionar, muitos setores industriais.

Dentre os setores em maior evidência no âmbito da nanotecnologia estão: tecnologia da informação, energia, ciência ambiental, medicina, segurança interna, a segurança alimentar e transporte, entre muitos outros.

Em abril de 2005, o site BBC News veiculou artigo denominado "Nanotech Promise for Global Poor", apresentando um painel (Tabela 2) realizado com 63 especialistas mundiais, que identificaram as áreas mais promissoras da nanotecnologia.

Tabela 2 – Usos da nanotecnologia.

"Os dez Mais" Usos da Nanotecnologia

- 1. Armazenamento, produção e conversão de energia
- 2. Incremento da produtividade da agricultura
- 3. Tratamento de água e remediação ambiental
- 4. Diagnóstico e screening de doenças
- 5. Sistema de entrega de drogas
- 6. Processamento e armazenamento de alimentos
- 7. Poluição do ar e remediação
- 8. Construção
- 9. Monitoramento da saúde
- 10. Vetores, detecção e controle de pragas

Fonte: BBC News, 2005.

4.2.1.1 Indústria Automotiva e Aeronáutica

Materiais mais leves, reforçados por nanopartículas; pneus mais leves, que durem muito mais tempo e que sejam recicláveis; tintas que não sofram os efeitos da salinidade marinha, que proporcionam pinturas especiais que não riscam, autolimpantes; plásticos não inflamáveis e mais baratos, tecidos e materiais de recobrimento com poder de autoreparação, catalisadores para conversores catalíticos para gases de escapamento, eletrônica embarcada, tecidos antibacterianos (ALVES, 2004, 2010; NNI, 2011; ROCO, 1999).

4.2.1.2 Indústria Eletrônica e de Comunicação

Registro de dados por meioS que utilizem nanocamadas e pontos quânticos (quantum-dots); telas planas; tecnologias sem-fio; novos aparelhos e processos dentro de todos os aspectos das tecnologias de informação e comunicação; aumento das velocidades de tratamento de dados e das capacidades de armazenamento, que sejam ao mesmo tempo menos caras que as atuais (ALVES, 2004, 2010; NNI, 2011; ROCO, 1999).

4.2.1.3 Indústria Química e de Materiais

Catalisadores que aumentem a eficiência energética das plantas de transformação química e que aumentem a eficiência da combustão dos veículos motores (diminuindo assim a poluição); ferramentas de corte extremamente duras e resistentes, fluidos magnéticos inteligentes para uso como lubrificantes; nanocompósitos que combinam propriedades de materiais díspares, tais como, polímeros e argilas; embalagens com propriedades de barreira (umidade, gases), à base de nanocompósitos; embalagens inteligentes, sensíveis a gases de decomposição de alimentos; recipientes bactericida para guardar alimentos perecíveis (ALVES, 2004, 2010; NNI, 2011; ROCO, 1999).

4.2.1.4 Setor de Instrumentação

Engenharia de precisão, visando à produção de novas gerações de microscópios e de instrumentação para medida, para novos processos e desenvolvimento de novas ferramentas para manipular a matéria em nível atômico; incorporação de nanopós, com propriedades especiais em materiais a granel, tais como os sensores que detectam e corrigem fraturas iminentes; automontagem de estruturas a partir de moléculas; materiais inspirados pela biologia, bioestruturas (ALVES, 2004, 2010; NNI, 2011; ROCO, 1999).

4.2.1.5 Setor de Energia

Novos tipos de baterias; fotossíntese artificial que permita a produção de energia de modo ecológico; armazenagem segura de hidrogênio para utilização como combustível limpo; economia de energia, resultante da utilização de materiais mais leves e de circuitos cada vez menores; sistemas fotovoltaicos; células solares; *grids* de energia; baterias; pás para geradores eólicos; LEDs baseados em *quantum dots* para iluminação pública, domiciliar e automobilística (ALVES, 2004, 2010; NNI, 2011; ROCO, 1999).

4.2.1.6 Meio ambiente

Membranas seletivas que possam filtrar contaminantes ou ainda eliminar o sal da água; dispositivos nanoestruturados, capazes de retirar os poluentes dos efluentes industriais; caracterização dos efeitos das nanoestruturas sobre o meio ambiente; redução significativa na utilização de materiais e energia; redução das fontes de poluição; novas possibilidades para a reciclagem; estruturas para acelerar reações de degradação de contaminantes na água. (ALVES, 2004; ALVES, 2010; GUAZZELLI; PEREZ, 2009; NNI, 2011; ROCO, 1999).

4.2.1.7 Defesa

Detectores e remediadores de agentes químicos e biológicos; circuitos eletrônicos cada vez mais eficientes; materiais e recobrimentos nanoestruturados muito mais resistentes; tecidos mais leves e com propriedades de auto-reparação; novos substituintes para o sangue; sistemas de segurança miniaturizados (ALVES, 2004; ALVES, 2010; NNI, 2011; ROCO, 1999).

4.2.1.8 Setor de Agronegócio

Nanoproduto capaz de tornar a madeira autolimpante, impermeável e resistente ao ataque de fungos (SBPC, 2006); diversidade em agroquímicos e de fertilizantes químicos mais potentes; nanoagentes antimicrobianos como nanoprata associadas às plantas leguminosas, como a soja ou adubos verdes; sensores e biossensores ("línguas e narizes eletrônicos"), para controle de qualidade, certificação e rastreabilidade de alimentos; novos sensores para descobrir patógenos e contaminações em alimentos e em produtos agrícolas (GUAZZELLI; PEREZ, 2009).

4.2.1.9 Setor Têxtil

Incorporação de nanopartículas e cápsulas em roupas conferem leveza e durabilidade, e mudam as propriedades físicas dos tecidos (tecidos inteligentes).

4.2.1.10 Indústria Farmacêutica, Biotecnológica e Biomédica

Novos medicamentos baseados em nanoestruturas, sistemas de difusão de medicamentos que atinjam pontos específicos no corpo humano; materiais de substituição (próteses) biocompatíveis com órgãos e fluidos humanos; kits de autodiagnóstico que possam ser utilizados em casa; sensores laboratoriais construídos sobre chips; materiais para a regeneração de ossos e tecidos; protetores solares; produtos para recuperação da pele; produtos contendo cores físicas (índice de refração); produtos para maquiagem (ALVES, 2004, 2010; NNI, 2011; ROCO, 1999).

4.2.2 NANOBIOTECNOLOGIA

Em especial, é preciso destacar o desenvolvimento da nanobiotecnologia nesse avanço tecnológico. Durán, Marcato e Teixeira (2010), explicam a que o termo se refere da seguinte forma:

[...] refere-se à fusão de duas abordagens de tecnologias recentes, a biotecnologia e a nanotecnologia, apresentando enormes inovações e potencialidades. A nanobiotecnologia pode ser, portanto, definida como o estudo, processamento, fabricação e desenho de dispositivos orgânicos, nanomateriais para atuação biológica ou biomateriais, nos quais pelo menos um componente funcional possui tamanho nanométrico. Áreas importantes da nanobiotecnologia incluem a nanomedicina (biologia molecular e genética), a física-médica (diagnóstico), o desenvolvimento de nanofármacos (fármacos encapsulados), além da nanocosmecêutica (cosméticos com efeitos farmacológicos consideráveis).

Dentro do desenvolvimento da nanobiotecnologia, quatro áreas se destacam promissoramente, sendo elas; nanobiotecnologia, física médica, nanocosmecêutica e nanofármacos.

A **nanomedicina** é um dos ramos mais promissores da medicina contemporânea, retendo boa parte dos esforços científicos na busca de novos tratamentos para doenças como o câncer e a AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) (HERMOSILLA; CARLES, 2007).

A **física médica**, responsável por toda a parte de diagnóstico de enfermidades facilitada pela descoberta de que nanopartículas são capazes de se moverem

facilmente pelo corpo. Destacam-se os pontos quânticos funcionalizados para marcar diferentes componentes biológicos, como proteínas ou filamentos de DNA, com cores específicas, dando a possibilidade de observação rápida em amostras sanguíneas (GRUPO ETC, 2005). Dessa maneira, os diagnósticos são feitos prematuramente, com menor margem de erros, levando a tratamentos mais rápidos e mais precisos (AZEVEDO, 2002).

A nanocosmecêutica, que para Guazzelli e Perez (2009), quando traz a sofisticação da tecnologia aumenta o valor agregado dos produtos e dá ao consumidor uma percepção de desempenho melhor quando são comparados com cosméticos convencionais. Ela enfatiza que os protetores solares, cremes antirrugas, xampus e condicionadores, e desodorantes com nanocomponentes espalham mais facilmente, têm sensação mais suave ao toque, têm liberação controlada dos ingredientes ativos e maior penetração nos cabelos e na pele, atingindo camadas mais profundas.

Por fim, os **nanofármacos**, foco deste trabalho, mais especificamente fármacos de liberação controlada, obtidos através do desenvolvimento de macromoléculas nanométricas capazes de, como uma gaiola química, armazenar em seu interior a molécula de uma droga ou o princípio ativo de um medicamento, de modo que venham a funcionar como vetores capazes do transporte pelo organismo e do controle, seja da taxa de liberação, seja do ambiente fisiológico adequado, para que essa liberação do composto específico ocorra. Da mesma forma, a macromolécula pode ter sua parte exterior preparada para que sua dissolução, liberando o fármaco, ocorra apenas em tecidos-alvo específicos, minimizando os efeitos colaterais da droga utilizada. Por fim, as dimensões nanométricas das moléculas-gaiola podem levar inclusive à preparação de medicamentos capazes de vencer a barreira das membranas cerebrais, levando ao desenvolvimento de uma nova geração de fármacos específicos para o tratamento de alterações bioquímicas ou de tecidos do cérebro (MELLO; PIMENTA, 2004).

4.3 NANOTECNOLOGIA APLICADA A FÁRMACOS

4.3.1 FÁRMACOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA

A indústria farmacêutica, fazendo uso das inovações tecnológicas utiliza a nanotecnologia e os nanomateriais para desenvolver fármacos dentro de um sistema chamado de liberação controlada (AZEVEDO, 2002).

Fármacos de liberação controlada são todos aqueles que tem como objetivo fornecer uma dose terapêutica de uma droga para um local do corpo predeterminado, e manter esta concentração desejada (GENNARO, 2004), de modo controlado em velocidade e tempo apropriado, buscando também manter os níveis sanguíneos terapêuticos ótimos (ALLEN JR.; ANSEL; POPOVICH 2007) e evitar, a níveis plasmáticos, a problemática da toxicidade e/ou doses tóxicas (AZEVEDO 2002). Desta forma, esse sistema permite que seja liberado gradativamente, a um ritmo ditado pelas necessidades do corpo, por um período específico de tratamento (GENNARO, 2004).

Dentro desse sistema dois aspectos são definidos: a colocação espacial que se relaciona ao direcionamento de uma droga para um órgão e a distribuição temporal, que tem relacionamento com o controle do ritmo de distribuição para o tecido alvo (GENNARO, 2004).

Os anos de 1950 a 1970 são considerados como o período da liberação constante de drogas, ou seja, nesse intervalo de tempo foram criados os primeiros sistemas contendo ceras e polímeros hidrofóbicos. Esses, por sua vez, foram aplicados às drogas e tinham como objetivo manter seus níveis de forma prolongada ou por um período prolongado de tempo (GENNARO, 2004). O ano de 1960 destaca-se pelo desenvolvimento da microencapsulação, técnica de transformação de líquido (polímeros e outras substâncias) em pós com tamanho de partículas micrométricas (MARQUES, 2009).

No entanto, ainda nesse mesmo período não se tinha compreensão das barreiras anatômicas e fisiológicas do corpo humano, o que gerou um contratempo ao desenvolvimento de sistemas de distribuição eficientes. Foi então a partir dos anos de 1970 a 1990 que houve a busca por entendimento nas necessidades da

distribuição controlada das drogas e das barreiras para várias vias de administração (GENNARO, 2004).

Os anos seguintes aos de 1990 foram então considerados os da "era moderna da tecnologia de liberação controlada" o qual buscaram-se a otimização das drogas (GENNARO, 2004).

Lyra et al (2007), citam variados sistemas de liberação de fármacos que atualmente aparecem como as expressões liberação retardada (RETARD), repetida, controlada (CR), sustentada (SR), entre outras.

Essas expressões podem ser definidas, assim sendo:

- Liberação Retardada: desenvolvida para liberar o fármaco num tempo diferente daquele imediatamente após a administração (ALLEN JR., ANSEL, POPOVICH 2007);
- Liberação Repetida: em geral contem duas doses do medicamento, a primeira para liberação imediata e a segunda para liberação retardada (ALLEN JR., ANSEL, POPOVICH 2007);
- Liberação Controlada: libera o fármaco em uma velocidade constante e fornecem concentrações plasmáticas que permanecem invariáveis com o tempo (AULTON, 2005);
- Liberação Sustentada: liberação inicial de fármacos, suficiente para disponibilizar a dose terapêutica logo após a administração, a qual é seguida de uma liberação gradual do fármaco por um período de tempo estendido (AULTON, 2005);
- Liberação Prolongada: fármaco disponibilizado para absorção por um período de tempo mais prolongado do que a partir de uma forma farmacêutica convencional (AULTON, 2005);
- Liberação Estendida: fármaco liberado lentamente de modo a manter as concentrações plasmáticas no nível terapêutico, por um período prolongado de tempo (8 e 12h) (AULTON, 2005);

- Liberação Vetorizada: liberação do fármaco dirigida ou concentrada a uma região do corpo, tecido, ou sitio de absorção ou ação (ALLEN JR.; ANSEL; POPOVICH 2007);
- Liberação Modificada: formas farmacêuticas apresentando características de liberação com base no tempo, duração e/ou localização, desenvolvidas para alcançar os objetivos terapêuticos e convencionais não oferecidos pelas formas de liberação imediatas (ALLEN JR.; ANSEL; POPOVICH 2007).

Para Allen Jr, Ansel e Popovich (2007), nem todos os fármacos possuem características adequadas para que se tornem produtos de liberação controlada, assim como nem todas as condições médicas exigem o tratamento com drogas desse sistema. Logo, apenas serão considerados adequados aqueles que possuirem tais características:

- Exibir velocidades de absorção e de excreção nem muito lenta nem muito rápida, ou seja, fármacos candidatos a serem preparados em formulações controladas são aqueles que possuem tempo de meia vida variante entre 2 a 8 horas (ALLEN JR.; ANSEL; POPOVICH 2007; GENARO, 2004);
- Apresentar uniformidade quando absorvidos no trato gastrintestinal tendo uma boa solubilidade aquosa, resistência e alta permeabilidade no mesmo (ALLEN JR.; ANSEL; POPOVICH 2007; GENARO, 2004; AULTON, 2005);
- Incapacidade de formar metabólitos farmacologicamente ativos, por exemplo;
 por efeito do metabolismo de primeira passagem (AULTON, 2005);
- Possibilitar administração em doses relativamente pequenas, cujos valores compreendem-se entre 125 e 325 mg, de modo a limitar o tamanho do sistema de liberação (ALLEN JR.; ANSEL; POPOVICH 2007; AULTON, 2005);
- Apresentem alto índice terapêutico (TI) devido às limitações tecnológicas de controle preciso sobre taxas de liberação. Uma droga é considerada relativamente segura se o seu valor de TI (dose tóxica mediana divida pela dose efetiva mediana) encontra-se além de 10 (ALLEN JR.; ANSEL; POPOVICH 2007; GENARO, 2004);

 Ser utilizado preferencialmente no tratamento de condições crônicas do que agudas, de forma que não sejam necessários ajustes de doses diárias (ALLEN JR.; ANSEL; POPOVICH 2007).

4.3.2 NANOTECNOLOGIA FARMACÊUTICA

A nanotecnologia farmacêutica é a área das ciências farmacêuticas envolvida no desenvolvimento, caracterização e aplicação de sistemas terapêuticos em escala nanométrica ou micrométrica. O estudo desses sistemas tem sido realizado com o objetivo de direcionar e controlar a liberação de fármacos (SAKATA *et al.*,2007).

Alves, Martins e Santana (2008) afirmam que as nanopartículas possuem as características necessárias para que esses sistemas de liberação de fármacos controlados sejam efetivos. Permitem que sejam entregues em local apropriado, tem suas concentrações mantidas em níveis adequados por longos períodos de tempo, além de prevenir sua degradação.

As nanopartículas permitem ainda maior eficiência de encapsulação e liberação controlada se comparadas aos sistemas de encapsulação convencionais, além de possuírem tamanho pequeno suficiente para serem injetadas diretamente no sistema circulatório e oferecerem a possibilidade de administração por outras vias como pulmonar, nasal, transcutânea e oral (ALVES; MARTINS; SANTANA, 2008)

Alves; Martins; Santana (2008) acrescentam os tipos de nanoestruturas utilizadas pela indústria farmacêutica para a encapsulação de ativos: lipossomas, nanopartículas poliméricas, ciclodextrinas e nanopartículas lipídicas. Listam ainda nanopartículas as quais os ativos podem estar associados: do tipo metálica, fulerenos, dendrímetros ou nanotubos de carbono.

4.4 NANOESTRUTURAS UTILIZADAS NA APLICAÇÃO DA NANOTECNOLOGIA A FÁMACOS

4.4.1 LIPOSSOMAS

Em 1961, Alec Bagham durante um estudo de fosfolipídios e coagulação sanguínea descobriu os lipossomas. Tal estudo mostrou que quando os fosfolipídios se combinam com a água formam imediatamente uma esfera de bicamada. Isso ocorre porque enquanto uma ponta de cada molécula é solúvel em água, a outra é hidrofóbica. Desde então, eles têm sido ferramentas bastante versáteis, amplamente utilizados como modelos de membranas celulares na biologia e bioquímica (BAGHAM apud ROSSI-BERGMANN, 2008).

A sua utilização como sistema carreador de fármacos foi proposta pela primeira vez em 1971 por Gregoriadis, e a partir de então eles têm sido extensivamente utilizados (ROSSI-BERGMANN, 2008).

Castanho e Santos (2002) definem lipossomas como associações coloidais de lipídios anfipáticos, que se organizam espontaneamente em estruturas fechadas tipo concha esférica. Podem ser preparados a partir de misturas lipídicas naturais extraídas e purificadas, ou a partir de lipídios sintéticos, disponíveis comercialmente.

Essas vesículas esféricas são constituídas de uma ou várias bicamadas concêntricas de lipídeos, que isolam um ou vários compartimentos aquosos internos do meio externo (Figura 12) (CASTANHO; SANTOS, 2002). Esse tipo de estrutura permite a encapsulação de compostos de naturezas hidrofílicas, hidrofóbicas e anfifílicas (Figura 13), e liberação controlada do conteúdo encapsulado por difusão e/ou por erosão da vesícula (ALVES; MARTINS; SANTANA, 2008). Os lipossomos podem ser carregados positivamente, negativamente ou serem neutros, dependendo da sua composição (FIALHO; CUNHA JR, 2007).

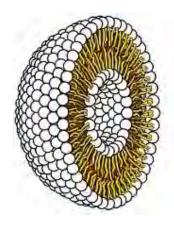


Figura 12 – Estrutura lipossômica: Bicamada lipídica isolando compartimento aquoso. Fonte: Adaptado WIKIPÉDIA, 2011.

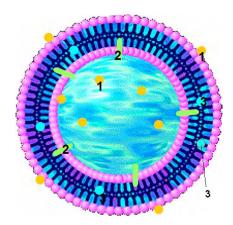


Figura 13 – Possíveis localizações dos solutos nos lipossomas. (1) Solutos hidrofílico; (2) Moléculas anfifílica; (3) Solutos Lipofílicos. Fonte: RICCI JR, 2005.

Além disso, são sistemas altamente versáteis, cujo tamanho, lamelaridade, superfície, composição lipídica, volume e composição do meio aquoso interno podem ser manipulados em função dos requisitos farmacêuticos e farmacológicos (FRÉZARD et al, 2005).

Os lipídeos mais utilizados nas formulações de lipossomas são os que apresentam uma forma cilíndrica como as fosfatidilcolinas, fosfatidilserina, fosfatidilglicerol e esfingomielina, que tendem a formar uma bicamada estável em solução aquosa. As fosfatidilcolinas são as mais empregadas em estudos de formulação de lipossomas, pois apresentam grande estabilidade frente a variações de pH ou da concentração de sal no meio (BATISTA; CARVALHO; MAGALHÃES, 2007).

A nomenclatura para os lipossomas é baseada no seu número de bicamadas lipídicas (lamelas) e tamanho. O tamanho dos lipossomos pode variar de vesículas muito pequenas (0,025 μm) a grandes (2,5 μm), apresentando uma única ou múltiplas bicamadas. Com relação ao tamanho e o número de bicamadas, os lipossomos podem ser classificados em Vesículas Multilamelares (Multilamellar Large Vesicles - MLV); Vesículas Unilamelares Grandes (Large Unilamellar Vesicles - LUV) e Vesículas Unilamelares Pequenas (Small unilamellar vesicles - SUV) (Figura 14) (FIALHO; CUNHA JR, 2007).

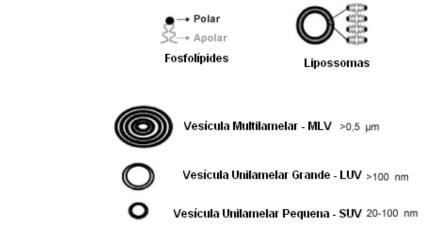


Figura 14 – Representação esquemática dos fosfolípides, da estrutura e dos tipos de lipossomos. Fonte: FIALHO, CUNHA JR, 2007.

Segundo New Apud Conceição *et al* (2009), os métodos de preparações de lipossomas podem ser classificados de acordo com o modo de dispersão dos lipídios na fase aquosa, destacando os de dispersão mecânica, a dispersão de duas fases e a solubilização por recurso a detergentes. Tais técnicas foram descritas pelo autor como:

Nos métodos de preparação por dispersão mecânica, os lipídios são secos usando para tal um solvente orgânico num suporte solido (normalmente as paredes do recipiente de preparação), após os que são dispersos em fase aquosa por agitação (em vórtice manual, ou outra). Após a hidratação ocorre a formação de lipossomas multilamerares (MLV). O Conjunto de métodos de preparação incluídos nessa categoria é especialmente adequado para encapsulação de fármacos lipossolúveis.

No Conjunto de métodos de preparação em que se recorre a dispersão do solvente, os lipídios são primeiramente dissolvidos num solvente orgânico sendo, posteriormente, adicionada a uma solução aquosa do composto a encapsular. Os lipídios dispõem-se, então, em monocamada na interface entre as duas fases. Dentro deste grupo de métodos de preparação é ainda possível distinguir três categorias de métodos: aqueles que envolvem a

utilização de um solvente orgânico miscível com a fase aquosa; aqueles em que a fase aquosa em largo excesso á orgânica, é imiscível com esta última; e finalmente aqueles em que a fase orgânica é imiscível e se encontra em largo excesso a fase aquosa.

Na terceira classe de métodos de preparação de lipossomas, os fosfolipídios são solubilizados num meio aquoso por recurso à utilização de moléculas de um detergente dando origem de micelas mistas. A este procedimento segue-se a remoção do detergente (por exemplo, por diálise) o que leva a um progressivo enriquecimento das micelas em fosfolipídios, originando, conseqüentemente, a formação espontânea de lipossomas unilamelares.

Rossi-Bergmann (2008) afirma que os lipossomas foram os primeiros nanossistemas utilizados na clínica e, ainda hoje, são os únicos aprovados para administração intra-venosa. Em 1995, a Doxorrubicina foi o primeiro medicamento lipossomal a ser introduzido no mercado utilizada no tratamento do sarcoma de Kaposi associado à AIDS. Depois disso, muitas outras formulações lipossomais surgiram no mercado: Myocet® e DaunoXome® (fármacos utilizados no tratamento de câncer) que reduziram significativamente a toxidez cardíaca da droga; Anfotericina B (medicamento para tratamento de micoses e leishmaniose visceral), que reduziram sensivelmente sua toxidez renal.

As principais vias de administração dos lipossomas são: intra-venosa, intra-peritoneal e subcutânea. A principal desvantagem destas é a captura dos lipossomas pelo fígado e baço. A via oral é uma via de administração preferencial, mas a administração de lipossomas oralmente é dificultada pelas condições agressivas do trato gastrointestinal (baixo pH estomacal, presença de enzimas degradativas e ação detergente dos sais biliares no intestino) (LASIC *apud* MATOS E MOUTINHO, 2008).

O principal problema da administração sistêmica de lipossomas é o fato de que quando entram na corrente sanguínea são rapidamente capturados pelos macrófagos que fazem parte do sistema retículo-endotelial. Para além dos macrófagos, os lipossomas são absorvidos rapidamente e em grande extensão pelos outros órgãos do SER (Sistema Retículo-Endotelial), principalmente o fígado, o baço e os nódulos linfáticos, mas, mais tardiamente, também pelos pulmões e medula óssea, o que diminui o seu tempo de semi-vida plasmática a minutos. Este fenômeno de captura condiciona a utilização primordial dos lipossomas no

tratamento de doenças relacionadas com os órgãos referidos: fígado ou baço (SHARMA E SHARMA *apud* MATOS E MOUTINHO, 2008).

4.4.2 NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS

O termo nanopartículas poliméricas aplicado à liberação controlada de fármacos refere-se a dois tipos de estruturas diferentes, nanoesferas e nanocápsulas (Figura 15). Azevedo e Durán (2002) explicam as diferenças entre essas nanoestruturas:

Denominam-se (nano) esferas aqueles sistemas em que o fármaco encontra-se homogeneamente disperso ou solubilizado no interior da matriz polimérica. Desta forma obtém-se um sistema monolítico, onde não é possível identificar um núcleo diferenciado. Nanocápsulas, ao contrário, constituem os chamados sistemas do tipo reservatórios, onde é possível se identificar um núcleo diferenciado, que pode ser sólido ou líquido. Neste caso, a substância encontra-se envolvida por uma membrana, geralmente polimérica, isolando o núcleo do meio externo.

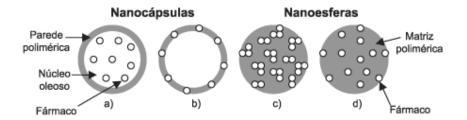


Figura 15 — Representação esquemática de nanocápsulas e nanoesferas poliméricas: a) fármaco dissolvido no núcleo oleoso das nanocápsulas; b) fármaco adsorvido à parede polimérica das nanocápsulas; c) fármaco retido na matriz polimérica das nanoesferas; d) fármaco adsorvido ou disperso molecularmente na matriz polimérica das nanoesferas. Fonte: SCHAFFAZICK, 2003.

A diferença morfológica entre a forma farmacêutica de nanoesfera e nanocápsula está ilustrada na Figura 16.

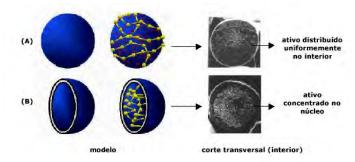


Figura 16 – (A) nanoesferas e (B) nanocápsula. Fonte: AZEVEDO, DURAN, 2002.

As nanocápsulas são constituídas por um invólucro polimérico disposto ao redor de um núcleo oleoso, podendo o fármaco estar dissolvido neste núcleo e/ou adsorvido à parede polimérica. Por outro lado, as nanoesferas, que não apresentam óleo em sua composição, são formadas por uma matriz polimérica, onde o fármaco pode ficar retido ou adsorvido (SCHAFFAZICK *et al*, 2003).

As nanopartículas podem ser preparadas por diversos métodos, os quais podem ser classificados em polimerização interfacial de monômeros dispersos e dispersos de polímeros pré-formados (SOPPIMATH *et al*, *apud* DOMINGUES, 2006).

Quintanar-Guerrero e colaboradores (apud DOMINGUES, 2006) apontam desvantagens no método de polimerização interfacial de monômeros dispersos: o uso de polímeros não biodegradáveis que geram subprodutos não totalmente biocompatíveis, além de resíduos tóxicos provenientes dos monômeros, oligômeros, tensoativos residuais ou catalisadores presentes na reação. Podem ocorrer ainda reações com o fármaco provocando degradação de outros componentes das nanopartículas.

A dispersão de polímeros pré-formados pode ser distribuída em quatro métodos: emulsificação-evaporação, nanoprecipitação, salting-out e emulsificação-difusão. Essas técnicas utilizam uma solução orgânica na fase interna e uma fase aquosa externa a qual é comum apresentar agentes estabilizadores da dispersão das nanopartículas durante sua preparação. Além disso, todos os 4 métodos são preferencialmente empregados para fármacos de natureza lipofílica (QUINTANAR-GUERRERO et al; SOPPIMATH et al, apud DOMINGUES, 2006).

4.4.2.1 Emulsificação - evaporação

Ré: Rodrigues (2004) descreve o método, assim sendo:

[...] método simples, de fácil transposição de escala e cuja realização em condições assépticas garante a esterilidade final do produto. Em linhas gerais o polímero é dissolvido em solvente volátil em água, como CHCl₃ ou CH₂Cl₂. Se dispersa em água por emulsificação com tensoativo apropriado. Após a formação da nanoemulsão, o solvente se difunde para a fase externa (extração para a fase aquosa) até saturação da mesma. Com a evaporação das moléculas do solvente que atingem a interfase fase aquosa-ar, reestabelece-se o gradiente de concentração, ou seja, a força motriz para a difusão do solvente orgânico das nanogotas para a fase

aquosa. Ao ser eliminado o solvente, o polímero precipita levando a formação das nanoesferas.

4.4.2.2 Nanoprecipitação

Quintanar-Guerrero et al, apud Domingues (2006) descreve a técnica como tal:

[...] consiste no emprego de um solvente semipolar miscível em água, com acetona e o etanol. Neste solvente o polímero, a substancia ativa e o estabilizador (tensoativo de baixo equilibro hidro-lipofilo-EHL) são dissolvidos para ser adicionados sob agitação, a uma fase aquosa contendo estabilizador hidrofílico (tensoativos de EHL). As nanoparticulas são formadas instantaneamente pela rápida difusão do solvente que é posteriormente eliminado da suspensão sobre pressão reduzida.

4.4.2.3 Salting-out

Ré; Rodrigues (2004) cita o técnica como sendo:

[...] baseada na formação de uma emulsão pela incorporação, sob agitação, de uma solução aquosa saturada de alcool polivinílico (PVA) em uma solução de polímero dissolvido em acetona. O PVA tem o papel de estabilizar a dispersão. Aqui a miscibilidade das duas fases é impossibilitada pela saturação da fase aquosa com PVA. A precipitação do polímero ocorre quando uma quantidade adicional de água é adicionada permitindo então a difusão da acetona para a fase aquosa. Este método é adequado quando ativo e polímeros são solúveis em solventes polares como acetona ou etanol.

4.4.2.4 Emulsificação - difusão

Segundo Quintanar-Guerrero et al, apud Domingues (2006) tal método consiste em:

A técnica de emulsificação - difusão faz uso de solventes parcialmente miscíveis em água, o qual devem ser previamente saturados em água para garantir o equilíbrio termodinâmica entre ambos os líquidos. Álcool benzílico e acetato de etila são solventes empregados nessa técnica. Os constituintes da fase interna, polímero, substância ativa, estabilizador são dissolvidos no solvente saturado em água, esta fase é emulsificada sob agitação rigorosa na fase externa constituída de água saturada no solvente e estabilizador. Posteriormente, a adição de água em excesso causa a difusão do solvente para a fase externa da emulsão, resultando na formação das nanopartículas. O solvente pode ser eliminado a pressão reduzida, por destilação ou filtração tangencial.

As nanocápsulas formadas pelo método de emulsificação de fusão tem tamanho superior as formadas por nanoprecpitação (LEROUX et al apud SCHAFFAZICK, 1995).

Schaffazick et al (2003) destacam como sendo uma das áreas mais promissoras na utilização das nanopartículas, a vetorização de fármacos anticancerígenos e de antibióticos, principalmente através de administração parenteral, almejando uma distribuição mais seletiva dos mesmos e, assim, um aumento do índice terapêutico.

Os polímeros mais utilizados clinicamente, principalmente em próteses ortopédicas e fios de sutura biodegradáveis, são os sintéticos como o PLA, o PLGA e a Poli (ecaprolactona). Os biopolímeros como a quitosana e albumina têm a vantagem de terem custo bem mais baixo que os sintéticos, podendo ser mais econômicos (ROSSI-BERGMANN, 2008).

Esses sistemas tem sido desenvolvidos visando inúmeras aplicações terapêuticas, sendo planejados, principalmente, para administração parenteral, oral ou oftálmica. A última aplicação visa o controle da liberação, o aumento da biodisponibilidade ocular e/ou a diminuição dos efeitos colaterais devido à absorção sistêmica de certos fármacos e tem sido fonte de grande interesse na área de pesquisa farmacêutica (SCHAFFAZICK et al, 2003).

Quando utilizado em fármacos de administração de via oral, Schaffazick *et al* (2003) apontam o uso dessas nanopartículas para que se obtenham certos objetivos, tais como:

a) diminuição dos efeitos colaterais de certos fármacos, destacando-se os antiinflamatórios não-esteróides (diclofenaco, indometacina), os quais causam freqüentemente irritação à mucosa gastrintestinal e b) proteção de fármacos degradáveis no trato gastrintestinal, como peptídeos, proteinase/ou hormônios, aumentando a biodisponibilidade dos mesmos.

Sistemas de liberação nanoestruturados poliméricos agem como compartimentos transportadores de substâncias ativas e apresentam vantagens, quando comparados aos sistemas microemulsivos e lipossomais, que justificam sua aplicação, dentre elas, a boa estabilidade física, química e biológica, fácil preparo e boa reprodutividade, além de serem aplicáveis a uma ampla variedade de substâncias visando melhorar suas propriedades químicas (COCENZ, 2010; QUINTANAR-GUERRERO et al, apud CAMPOS, 2008).

4.4.2 CICLODEXTRINAS

As primeiras ciclodextrinas (CDs) foram descobertas por A.Villiers, em 1891, a partir de produtos de degradação do amido. Mais tarde, entre os anos de 1903 e 1911, Franz Schardinger descreveu uma abordagem mais detalhada desses oligossacarídeos cíclicos, envolvendo sua preparação, isolamento e caracterização, (DOUCHÊNE et al, apud GUEDES et al., 2008).

A estrutura química das CDs, suas propriedades físico-químicas e suas habilidades em formar complexos de inclusão, foram confirmadas no período entre 1935 a 1955, por Freudenberg, French, Cramer e colaboradores (UEKAMA, *apud* GUEDES *et al.*, 2008).

Freudenberg, em 1939, propôs o mecanismo de formação das CDs por ação da enzima ciclodextrina-glicosil-transferase (CGTase) sobre o amido (CLARKE, *et al.*, *apud* GUEDES *et al.*, 2008). Porém, as pesquisas sobre CDs chamaram atenção a partir de 1950, particularmente, com os estudos de Cramer, que descobriu sua atividade catalítica em algumas reações (NAKAMURA & HORIKOSHI, *apud* GUEDES *et al.*, 2008).

Até o ano de 1970 sua aplicação industrial era inviável devido ao seu baixo grau de pureza e elevados custos de produção. Por esse motivo, apenas pequenas quantidades eram produzidas. Com o uso das técnicas de clonagem dos genes da CGtase foi possível aumentar sua produção em larga escala, reduzir custos e aumentar seu grau de pureza possibilitando, desta forma, a expansão de suas aplicações a níveis farmacêuticos (LOFTSSON & MÁSSON, apud GUEDES et al., 2008).

CDs são oligossacarídeos cíclicos formados por moléculas de D-glicose unidas através de ligações glicosídicas α(1→4), obtidas a partir da degradação enzimática do amido pela CGtase, enzima sintetizada por vários microorganismos (Figura 17) (BRITTO; NASCIMENTO; SANTOS, 2004; SZEJTLI *apud* BOLDRINI, 2005).

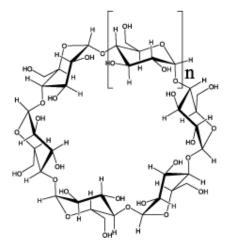


Figura 17 – Estrutura geral das ciclodextrinas (onde; n – número de monômeros). Fonte: BRITTO; NASCIMENTO; SANTOS, 2004.

As CDS naturais, facilmente obtidas pela ação direta de microorganismos, são conhecidas por α CD, β CD, γ CD (Figura 18), sendo a β CD a mais utilizada. Apesar da reduzida solubilidade aquosa que limita a sua aplicação farmacêutica, apresenta uma capacidade de complexação para elevado número de fármacos hidrofóbicos, está disponível em elevadas quantidades a baixo custo e o seu uso está aprovado como excipiente para fármacos (VEIRA *et al, apud* OLIVEIRA; SANTOS; COELHO, 2009).

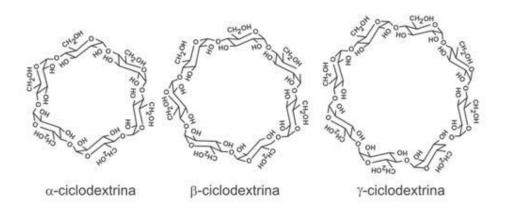


Figura 18 – Representação esquemática de α CD, γ CD, β CD e suas dimensões. Fonte: Adapta de VENTURINI, 2008.

Há Também as CDs chamadas derivadas, as quais possuem algum grupo substituinte ligado a alguma hidroxila na molécula (C6 ou C3). Podem ser do tipo hidroxialquiladas, iônicas, ramificadas e poliméricas, como por exemplo; HP- β -CD (hidroxipropil- β -CD), SBE- β -CD (sulfobutiléter- β -CD), glic- β -CD (glicosil- β -CD) e a CM- β -CD (carboximetil- β -CD), respectivamente (BOLDRINI, 2005).

Do ponto de vista estrutural, as CDs apresentam-se na forma de "cones truncados" com o lado mais largo formado pelas hidroxilas secundárias em C-2 e C-3 e a face mais estreita constituída pelas hidroxilas primárias ligadas em C-6 (Figura 19).

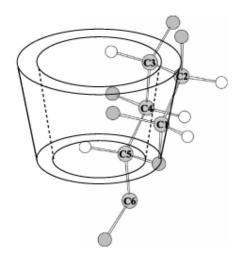


Figura 19 – Representação esquemática da estrutura tridimensional das Ciclodextrinas, mostrando as características estruturais definidas pelo arranjo das unidades de glicose. Fonte: BRITTO; NASCIMENTO; SANTOS, 2004.

A dimensão da cavidade é determinada pelo número de unidades de glicose constituintes da CD. Os átomos de oxigênio envolvidos nas ligações glicosídicas (em C-1 e C-4) e os átomos de hidrogênio ligados em C-3 e C-5 determinam o caráter hidrofóbico do interior da cavidade das CDs (Figura 20).

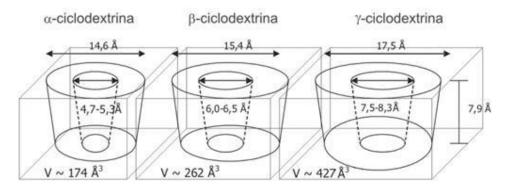


Figura 20: Dimensões de α CD, β CD, γ CD (onde; 1 Å = 0,01 nm). Fonte: Adaptada de VENTURINI *et al*, 2008.

A presença das hidroxilas livres na parte externa das CDs confere a essas moléculas um caráter hidrofílico (Britto *et al*, 2004). A tabela 3 resume as características físico-químicas das CDs naturais.

Tabela 3: Propriedades físico-químicas das CDs naturais.

CD	N° de unidades de glicose	Peso molecular	Diâmetro interno da cavidade (nm)	Volume da cavidade (nm³)	Solubilidade aquosa a 25° (% m/v)
αCD	6	972	0,47 - 0,53	17,4	14,5
βCD	7	1135	0,6-0,65	26,2	1,85
γCD	8	1297	7,5 - 8,3	427	23,2

Fonte: adaptado de: OLIVEIRA; SANTOS; COELHO, 2007

Esse arranjo estrutural das moléculas de glicose nas CD's possibilita a utilização desses compostos como hospedeiros na formação de complexos de inclusão. A presença de uma cavidade hidrofóbica e de grupos hidroxilas livres na parte externa da molécula (Figura 21) permite a dissolução em meio aquoso de compostos (hóspedes) de baixa solubilidade (Britto *et al*, 2004).

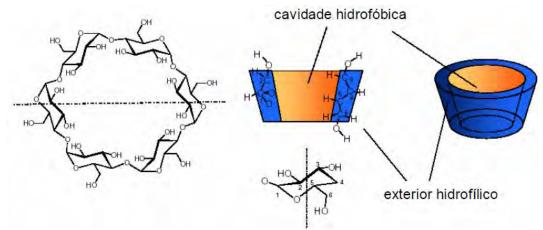


Figura 21 – Estrutura molecular α CD e sua representação pictória na forma de um cone oco. Fonte: EGÍDIO, 2005.

A produção e/ou reprodução de CDs são influenciadas por diversos fatores. Dominguez et al, apud Balbino (2009), exemplifica os fatores responsáveis por

complicar esse processo: cinética enzimática extremamente complexa; rendimentos muito baixos; produtos de reação de difícil separação; inibição de enzima por oligossacarídeos de baixa massa molecular e determinados íons e outras substância orgânicas.

Os métodos de obtenção das CDs são baseados na capacidade da CGtase de modificar o amido, catalisando a hidrólise das ligações glicosídicas e a subseqüente reação de transglicosilação intramolecular ou a ciclização dos oligossacarídeos (Figura 22) (VAN DER VEEN et al, apud CARNEIRO, 2006).

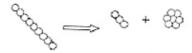


Figura 22 - Representação esquemática das reações de transglicosilação catalisadas pela CGTase (ciclização). Fonte:Adaptada de CARNEIRO, 2006.

O amido, substrato da CGtase, um polímero relativamente simples composto de moléculas de glicose de alto peso molecular, é formado basicamente por amilose e amilopectina. A amilose é uma molécula essencialmente linear, constituída de unidades de glicose (α -D-glicopiranosil) unidas entre si por ligações $\alpha(1\rightarrow 4)$ (Figura 23).

Figura 23 - Fórmula estrutural do amido: amilose. Fonte: Adaptada de CARNEIRO, 2006.

A amilopectina é formada de centenas de cadeias curtas de α -1,4-glucanas, que são interligadas por aproximadamente 5% de ligações $\alpha(1\rightarrow 6)$, formando uma estrutura altamente ramificada (Figura 24) (JOBLING *apud* CARNEIRO,2006).

Figura 24 - Fórmula estrutural do amido: amilopectina. Fonte: Adaptada de CARNEIRO, 2006.

A degradação total do amido se dá principalmente, pela ação combinada de enzimas amilolíticas, as quais atuam na hidrólise das ligações $\alpha(1\rightarrow 4)$ e $\alpha(1\rightarrow 6)$, especificamente (Figura 25).

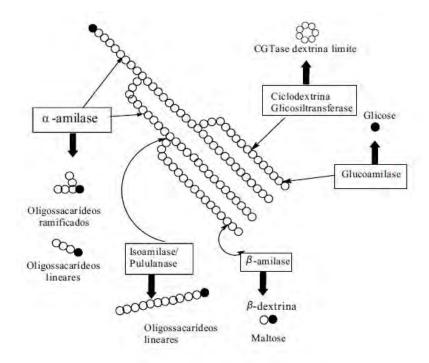


Figura 25 - A ação das enzimas envolvidas na degradação do amido. (•) Molécula de glicose com extremidade redutora; (o) Molécula de glicose sem a extremidade redutora. As setas indicam a preferência pela quebra na molécula de amido. Fonte: CARNEIRO, 2006.

A CGTase é produzida por uma variedade de bactérias, sendo detectada predominantemente em *Bacillus* spp (ALVES-PRADO; SIAN; MARTINS; HATTI-KAUL *apud* CARNEIRO, 2006).

O emprego de CDs foi descrito principalmente para as indústrias farmacêuticas e algumas aplicações foram reportadas nas indústrias têxteis, químicas, de alimentos e de cosméticos (ANDREAUS et al, 2010).

A utilização de diferentes CDs em formulações farmacêuticas pode aumentar a solubilidade, a estabilidade e reduzir a toxicidade de fármacos ou aumentar a absorção de substâncias bioativas como, por exemplo, da insulina, onde a CD diminui a capacidade da insulina de formar dímeros e hexâmeros em meio aquoso (ANDREAUS et al, 2010).

Vários aspectos são considerados no momento da utilização das CDs na indústria farmacêutica: preço, pureza, restrições toxicológicas, capacidade de inclusão de fármaco e solubilidade aquosa intrínseca (Tabela 4).

Tabela 4 - Propriedades de interesse industrial das CDs mais utilizadas ao nível farmacêutico.

Propriedades	αCD	βCD	HPβCD	SBEβCD
Preço	++	+++	+	+
Pureza	+++	+++	+	+
Restrições toxicológicas	+++	+	+++	+++
Capacidade de inclusão de fármaco	+	+++	+++	+++
Solubilidade aquosa intrínseca	++	+	+++	+++

^{***} Excelente; ** Boa; * Ruim. Fonte: Adaptada de CUNHA-FILHO; SÁ-BARRETO, 2007.

Dentre os aspectos, o mais importante no uso das CDs como excipiente na indústria farmacêutica é a sua capacidade de formar complexos de inclusão com uma grande variedade de moléculas hóspedes (compostos orgânicos ou inorgânicos, de natureza neutra ou iônica) em solução (Figura 26) (SILVA, 2008). As CDs aptas a formar complexos de inclusão possibilitam mascarar odores e sabores desagradáveis de certos fármacos, reduzir ou eliminar irritações oculares ou gastrointestinais e prevenção de interações e incompatibilidades (CUNHA-FILHO; SÁ-BARRETO, 2007).

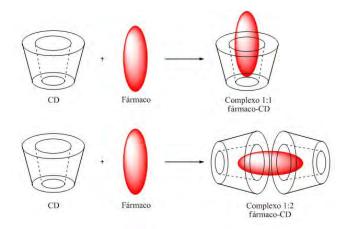


Figura 26 – Formação de complexo fármaco – CD. Fonte: SILVA, 2008.

A incorporação das CDs em sistemas farmacêuticos constitui uma realidade consolidada. Segundo estatística recente, as associações com CDs já foram estudadas com 515 princípios ativos, melhorando sua biodisponibilidade, estabilidade e segurança (SZEJTLI apud CUNHA-FILHO; SÁ-BARRETO, 2007).

Diversas preparações de complexos de inclusão com CDs foram patenteadas como, por exemplo, para o tratamento de doenças cardiovasculares com diocleina, floranol e análogos, para aumentar a eficiência de antibióticos como cloro-hexidina, ou para reduzir a dosagem de semicarbazonas e tiossemicarbazonas no tratamento contra dores (ANDREAUS *et al*, 2010).

Mais de 30 medicamentos comercializados no mercado mundial contam com a presença deste excipiente em suas fórmulas (Davis & Brewster; Loftsson & Duchene apud CUNHA-FILHO; SÁ-BARRETO, 2007). A Tabela 5 relaciona a maioria das apresentações comerciais disponíveis, suas aplicações e procedências.

Tabela 5 – Medicamentos atualmente disponíveis no mercado mundial contendoCDs.

	Fármaco	Nome comercial	Indicação	Formulação	Fabricante/País
1	Benexate	Ulgut, lonmiel	Antiulcerogênico	Cápsulas	Teikoku/Japão
	Dexametasona	Glymesason	Analgésico	Creme dérmico	Fujinaga/Japão
	Iodine	Mena-Gargle	Antiséptico	Liquido tópico	Kyushin/ Japão
	Nicotina	Nicorette Nicogum	Redução dos sintomas de abstinência	Comprimido sublingual/ Goma de mascar	Pharmacia Upjohn/Suécia
	Nimesulida	Mesulid/Nimedex	Antiinflamatorio	Sachê oral	Novartis/Itália
	Nitroglicerina	Nitropen	Dilatador coronário	Comprimido sublingual	Nippon Kayaku/ Japão
	Omeprazol	Omebeta	Antiulcerogênico	Comprimido	Betapharm/Alemanha
	PGE ₂	Prostarmon E	Îndução de parto	Comprimido sublingual	Ono/Japão
20	Piroxicam	Cicladol Brexin	Antimflamatório	Comprimido/Sache/ Supositório	Masterpharma/Itália. Chiesi/Italia
	Ácido tiaprofênico	Surgamyl	Analgésico	Comprimido	Roussel-Maestrelli/Italia
	Óleo de alho	Xund/Tegra/Allide/ Garlessence	Arteriosclerose	Drágea	Bipharm/Alemanha
	Cefalosporina	Meiact	Antibiótico	Comprimido	Meiji Seika/Japão
	Difenildramina	Stada-Travel	Antiemético	Comprimido mastigável	Stada/Alemanha
	Clordiazepóxido	Transsillium	Ansiolítico	Comprimido	Gador/Argentina
	Cisaprida	Coordinax Prepulsid	Estimulante TGI	Supositório	Jassen/B élgica
	Ceturizina	Cetirizin	Antialérgico	Comprimido mastigável	Losan Pharma/Alemanha
2	Dextrometorfano	Rynathisol	Antitussivo	Solução oral	Synthelabo/França
gCD	17ß-estradio1 hemihidratado	Aerodiol	Terapia hormonal	Spray nasal	Servier/França
ZZ	Cloranfenicol	Clorocil	Antibiótico	Colirio	Oftalder/Portugal
3					
SBBCD	Ziprasidona	Zeldox/Geodon	Antipsicótico	Solução parenteral	Pfizer/EUA
<u>~</u>	Voriconazol	VFEND	Antimicótico	Solução parenteral	Pfizer/EUA
4					
-	Indometacina	Indocid	Antimflamatório	Colirio	Merk Sharp & Dohme/UE
HPBCD	Itraconazol	Sporanox Liquid	Antifungico	Oral	Janssen/Bélgica
È	Mitomicina	Mitozytrex/ MitoExtra	Antineoplásico	Solução parenteral	Novartis/Suiça
5	PGE ₁	Prastandim/	Vasodilatador	Solução parenteral	Ono/Japão
2	Cefotiam-hexatil	Edex/Viridal	Antibiótico		Schwarz Pharma/Alemanh
aCD	Ceronam-nexam	Pansporin T Opalmon/	Annoiotico	Comprimido	Takeda/Japão
	3-metoxi Limaprost	Prorenal	Vasodilatador	Comprimido	Ono/Japão, Damippon Pharma/Japão
6					Damippon Finarina sapao
HP/CD 6	Diclofenaco sódico	Voltaren Ophtha	Antiinflamatório e Analgésico	Colirio	Novartis/ Suiça
6.1	Tc-99 Teboroxime	Cardiotec	Diagnóstico	Solução parenteral	Bracco/EUA

¹ – βCD; ²– Aleatoriamente metilado-βCD; ³ – Sulfobutiléter–βCD; ⁴ – hidroxipropil-βCD; ⁵ – αCD; ⁶ – hidroxipropil-γCD. Fonte: CUNHA-FILHO; SÁ-BARRETO, 2007.

Na área cosmética existem produtos comercializados como, por exemplo, o Cycloazelon, um complexo de β-CD com ácido azeláico, que garante maior índice de eficácia e menor índice de irritação e um efeito hidratante devido à ação das CDs (ANDREAUS et al, 2010).

As CDs vem sendo empregadas com sucesso na administração e liberação de fármacos por várias vias e/ou locais de administração, como oral, vaginal, retal, nasal, oftálmica, pulmonar, dérmica e transdérmica (SILVA, 2008).

Algumas das desvantagens das CDs estão relacionadas a sua toxicidade. Dentre as mais citadas na literatura está o fato da toxicidade das CDs esta diretamente vinculada à absorção sistêmica e consequentemente é dependente da via de administração. Na adminstração oral de CDs, estudos comprovam sua inocuidade a elevadas doses (American Pharmaceutical Association *apud* CUNHA-FILHO; SÁ-BARRETO, 2007). Para a CD, a administração de preparados por via endovenosa provoca precipitação microcristalina desta CD nos rins devido a sua limitada solubilidade, além da formação de complexos com o colesterol, provocando sérios danos renais (Davis & Brewster *apud* CUNHA-FILHO; SÁ-BARRETO, 2007).

4.4.3 NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS

As nanopartículas lipídicas surgiram no início dos anos 80 quando foram desenvolvidas por Speiser e colaboradores, em Zurique. A técnica por eles utilizada foi o procedimento de emulsão na qual eram necessários recorrer ao emprego de agitação de alta velocidade na mistura da fase oleosa com a aquosa. A fase aquosa deveria estar em alta temperatura e conter agente tensoativo e a fase oleosa, o lipídio no estado líquido. Após a mistura, procedia-se o arrefecimento obtendo-se então partículas contendo substancias ativas e que foram inicialmente denominadas nanopelletes lipídicas (SOUTO apud MARQUES, 2010).

A primeira geração de partículas lipídicas em tamanho nanométrico patenteadas apareceu nos anos de 1991 a 1996 na seqüência dos trabalhos de Müller e Lucks onde introduziram o termo nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) ao patentearem um método de produção de NLS por homogeneização à alta pressão (MÜLLER E LUCKS apud TOMAZINI; DURAN; VAUGHN, 2007), as quais foram as primeiras gerações de nanopartículas lipídicas (SOUTO apud MARQUES, 2010).

As NLS tem uma estrutura basicamente composta por um núcleo sólido coberto por uma camada de moléculas de agentes tensoativos (MARQUES, 2010). Os lipídios utilizados na preparação de NLS são triglicerídeos, mistura de glicerídeos ou ceras. Esses ingredientes são bem toleráveis fisiologicamente e aprovados para aplicações farmacêuticas em humanos. O quadro 3 mostra exemplos de lipídios e estabilizantes utilizados em preparação de NLS.

LIPÍDIO	ESTRUTURA
	Он
Ácido Esteárico	
Monoestearato de Glicerila	ОН
Triestearina	
SURFACTANTE	ESTRUTURA
Poloxamer F68	CH_3 DH A
	HO — $(CH_2CH_2O)_y$ — $CHCH_2$ — $(OCH_2CH_2)_z$ — $OCOC_{17}H_{33}$ HO — $(CH_2CH_2O)_x$ — O $X + y + z + w = 20$
Polissorbato 80	

Quadro 3 - Lipídios e estabilizantes mais utilizados em preparação de NLS. Fonte: MARCATO, 2009.

Esses sistemas podem ser classificados de acordo com suas diferentes estruturas em: Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS), Carreador Lipídico Nanoestruturado (CLN) e Conjugado Lipídio Fármaco (CFL).

As Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS) (Figura 27) funcionam como carreadores coloidais e são parte de um sistema de liberação controlada de fármacos (HU *et al apud* TOMAZINI; DURAN; VAUGHN, 2007). A matriz (superfície) das NLSs é formada de lipídios sólidos em temperaturas ambiente e corporal e seus cristais apresentam raras imperfeições, o que torna difícil a penetração de fármaco em sua estrutura. Quando isto ocorre o fármaco é facilmente "expulso" desta superfície diminuindo a estabilidade da molécula (HU *et al*, *apud* TOMAZINI; DURAN; VAUGHN, 2007).

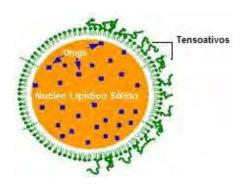


Figura 27 – Estrutura das Nanopartículas Lipídicas Sólidas. Fonte: Adaptado de DURAN

As Nanoestruturas Lipídicas Carreadoras (NLCs) são baseadas em uma mistura de lipídios sólidos com lipídios líquidos espacialmente incompatíveis, de modo que se apresentam menos ordenadas que as NLS e, portanto, permitem maior deposição de moléculas de fármacos (HU *et al, apud* TOMAZINI; DURAN; VAUGHN, 2007). Podem apresentar-se na forma de três modelos distintos de incorporação (MARQUES, 2009).

O primeiro modelo consiste na mistura de glicerídeos compostos por diferentes ácidos graxos, aumentando a distância entre as cadeias de ácidos graxos dos glicerídeos ocasionando imperfeições no cristal, gerando mais espaço para acomodar maior quantidade do ativo, aumentando, desta maneira, a eficiência de encapsulamento. Este modelo é conhecido como "CLN imperfeito" (Figura 28 - I) (MARCATO, 2009).

O segundo modelo de CLN é a mistura de lipídios sólidos com lipídios líquidos, chamado de "CLN amorfo" (Figura 28 – II) no qual, a alta quantidade de óleo misturado com o lipídio sólido gera partículas em um estado sólido amorfo. Esta estrutura evita a expulsão do ativo das partículas durante a estocagem, já que o processo de cristalização do lipídio não ocorre nessas condições (MARCATO, 2009).

Por fim, o terceiro modelo, chamado de "Múltiplo CLN", pode ser considerado um análogo da emulsão água em óleo em água, isto é, uma dispersão de óleo em lipídio sólido em água (Figura 28 - III). Neste modelo, a solubilidade das moléculas de óleo no lipídio sólido é excedida levando a uma separação de fase e formação de nanocompartimentos de óleo dentro da matriz lipídica sólida (MARCATO, 2009).

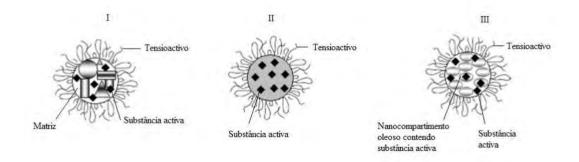


Figura 28– Modelos de CLN. (I - "CLN imperfeito", II - "CLN amorfo", III - "Múltiplo CLN" Fonte: Adaptado de MARQUES, 2010.

Tanto nos CLN quanto nas NLS, a eficiência de encapsulamento de ativos hidrofílicos é muito baixa, o que pode ser aumentada utilizando baixas concentrações do ativo. Em função disto, foi desenvolvido os CFL (conjugado fármaco-lipídio), permitindo uma maior eficiência de encapsulamento de ativos hidrofílicos. Geralmente, as CFLs permitem encapsular mais de 33 % de fármacos hidrofílicos (WISSING et al, apud TOMAZINI; DURAN; VAUGHN, 2007).

Há uma variedade de métodos para produção de nanopartículas lipídicas, a saber: difusão com solvente (HU *et al, apud* TOMAZINI; DURAN; VAUGHN, 2007), homogeneização por alta pressão (He *et al apud* TOMAZINI; DURAN; VAUGHN, 2007), solidificação por evaporação à baixa temperatura (ZHANG *et al, apud* TOMAZINI; DURAN; VAUGHN, 2007), dispersão (WONG *et al, apud* TOMAZINI; DURAN; VAUGHN, 2007) e microemulsão em água e óleo (SERPE *et al, apud* TOMAZINI; DURAN; VAUGHN, 2007).

As nanopartículas lipídicas são caracterizadas segundo diversos critérios, como carga superficial (Potencial Zeta), tamanho e polidispersidade (Espectroscopia de Correlação de Fótons), morfologia (Microscopia de Força Atômica, Microscopia Eletrônica de Varredura, Difração de Raio X), ponto de fusão (Calorimetria Diferencial), estruturas cristalinas (Difração de Raio X), características de material congelado (Microscopia Eletrônica por Criofratura), eficiência de encapsulação e capacidade de ligação da droga (Espectroscopia por Ultravioleta) (TOMAZINI; DURÁN; VAUGHN, *apud* TOMAZINI; DURAN; VAUGHN, 2007).

Nos últimos anos, este carreador passou a ser utilizado no transporte de fármacos lipofílicos, apresentando um largo espectro de vias de administração: aplicação intravenosa e intramuscular, parenteral, oral, oftálmica e tópica (MARCATO, 2009).

Uma desvantagem dessa estrutura é a sua baixa capacidade de encapsulamento que varia de 25-50% dependendo da solubilidade do ativo na matriz lipídica, do método utilizado e do estado polimórfico da matriz lipídica. A utilização de lipídios muito semelhantes gera cristais perfeitos. Como o fármaco se localiza entre as cadeias lipídicas e nas imperfeições dos cristais, a alta organização dos cristais diminui a eficiência de encapsulamento (MARCATO, 2009).

Quando comparadas às nanopartículas poliméricas apresentam de 10 a 100 vezes menos toxicidade. Aliando a este fato sua boa capacidade de estocagem (estabilidade de até 3 anos) e a sua propriedade de esterilização em autoclave sem perder a forma esférica e sem um significativo aumento no tamanho das partículas, torna-se possível sua produção em larga escala (MARCATO, 2009).

Além disso, promovem liberação sustentada e/ou direcionada para um alvo específico, têm uma permanência mais duradoura na corrente sangüínea, atravessam a barreira hemato-encefálica sem danificar estruturas, muitas vezes promovem o aumento da estabilidade da droga, apresentam boa tolerabilidade, uma boa biodisponibilidade após administração oral, e alta reprodutividade em larga escala (HU *et al, apud* TOMAZINI; DURAN; VAUGHN, 2007).

Possuem fácil escalonamento de produção de nanoemulsões por homogeneização à alta pressão. Porém, a possibilidade de seu uso como sistema de liberação sustentada é limitado devido o seu reduzido diâmetro e o seu estado líquido o que promove, em muitos casos, uma rápida liberação do ativo. Para minimizar este efeito, as nanoemulsões são utilizadas no transporte de ativos muito hidrofóbicos com um coeficiente de partição octanol/água maior que 1000.000:1(MEHNERT E MADER, apud TOMAZINI; DURAN; VAUGHN, 2007). Para minimizar esta rápida liberação do ativo, sistemas de liberação sustentada têm sido produzidos com lipídios sólidos. Lipídios sólidos têm sido usados por vários anos na forma de pelletes para retardar a liberação de ativos após a administração oral como, por exemplo, no caso do produto Mucosolvan® Retard Capsules (MEHNERT E MADER, apud TOMAZINI; DURAN; VAUGHN, 2007).

4.4.4 DENDRÍMEROS

O termo dendrímero (Figura 29), deriva do grego "dendron" (árvore) e "meros" (parte ou fração). Descreve uma arquitetura de uma nova classe de moléculas que, fundamentalmente, são formadas por um núcleo ligado a seus ramos. São altamente ramificadas, porém simétricas e tendem a ter uma estrutura em forma de uma esfera com cerca de 1 a 10 nm (SANTOS, 2008; ROSSI-BERGMANN, 2008).

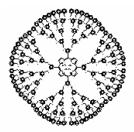


Figura 29 – Estrutura do dendrímero (4º geração). Fonte: SANTOS, 2008.

Foram produzidos pela primeira vez no início da década de 1980 por Donald Tomalia. São sintetizados a partir de uma unidade central por estágios repetitivos (Figura 30) e caracterizados por grande número de subgrupos funcionais reativos e espaços interiores protegidos (AGUILÓ et al, 2009).

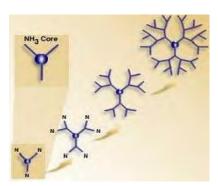


Figura 30 – Crescimento dos dendrímeros. Fonte: ALONSO, 2004.

Essas macromoléculas tridimensionais possuem pontos de ramificação em cada unidade monomérica. São capazes de reproduzir estruturas com grupos funcionais terminais e definidos números de gerações, cada qual aumentando seu tamanho em uma geração que tem o dobro do peso molecular da geração anterior. O número de gerações se refere ao número de unidades monoméricas adicionadas que vão desde o centro até a periferia do dendrímero, resultando em

homoestruturadas camadas (Figura 31) (AGUILÓ *et al*, 2008). Esta adição torna cada geração mais ramificada que a anterior até se obter uma estrutura globular e densa que não pode crescer mais devido a efeitos estéricos entre os diferentes ramos (JESUS, 2008).

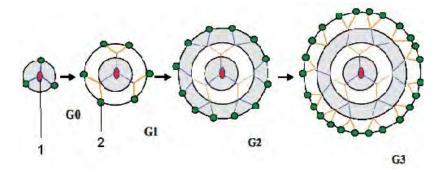


Figura 31 - Dendrímeros de geração G0, G1, G2 e G3. (1- Core (núcleo) da molécula. 2- Grupos funcionais, que aumentam com a geração). Fonte: AGUILÓ et al, 2009.

Fundamentalmente existem duas maneiras de sintetizar dendrímeros:

- O método divergente, em que se começa com o núcleo e se vão adicionando sucessivas camadas de monómeros até se obter o dendrímero desejado (BENTO apud JESUS, 2008).
- 2. O método convergente em que se segue o processo contrário, fazendo-se os ramos e só depois juntando-se o núcleo para produzir o dendrímero.

Podem ocorrer problemas na síntese divergente devido à reação incompleta dos grupos terminais, uma vez que estes defeitos estruturais se acumulam com a construção das gerações seguintes. Na síntese convergente, um segmento crescendo com cada passo reacional é acoplado com apenas uma unidade ramificada (BENTO apud JESUS, 2008).

Assim, a abordagem convergente facilita a remoção de produtos laterais, embora não permita a formação de tantas gerações como o método divergente, devido a efeitos estéricos que surgem da reação dos segmentos e do núcleo (JESUS, 2008).

Conhecidos como polímeros altamente ramificados, os dendrímeros diferenciam-se dos polímeros clássicos devido às suas ramificações serem altamente regulares e a macromolécula ser bastante simétrica (Figura 32) (SANTOS, 2008).

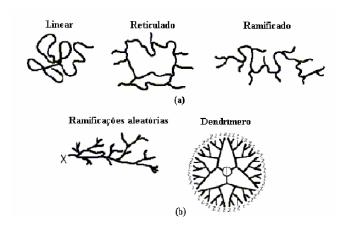


Figura 32 - Comparação entre a estrutura de polímeros clássicos e a estrutura de um dendrímero. ((a) Estruturas poliméricas clássicas e (b) Estruturas dendríticas). Fonte: SANTOS, 2008.

Dentre as propriedades dos dendrímeros que se destacam em relação aos polímeros clássicos, Santos (2008) menciona as que mais se evidenciam:

- a) Formam estruturas concêntricas;
- Apresentam elevado controle do peso molecular e forma, o que proporciona a síntese de micelas unimoleculares.
- c) Possuem uma viscosidade significativamente menor que aumenta com o aumento do número de monômeros. Entretanto, a partir de uma certa geração (em geral, a partir da geração 4), a viscosidade volta a diminuir, de tal forma que os dendrímeros de geração mais alta apresentam mais grupos terminais, porém menor viscosidade que os dendrímeros de geração mais baixa.
- d) Alta solubilidade, miscibilidade e reatividade devido a presença de muitas cadeias terminais. A sua solubilidade é fortemente influenciada pela natureza dos grupos da superfície. Dendrímeros terminais em grupos hidrofílicos são solúveis em solventes polares enquanto os dendrímeros terminais com grupos hidrofóbicos são solúveis em solventes apolares.
- e) Capacidade de encapsulamento de moléculas na macromolécula interior é uma das propriedades únicas que os dendrímeros apresentam devido a sua forma globular e a presença de cavidades internas.

Apesar de serem conhecidos há mais de 20 anos, e terem sido considerados como meras curiosidades de alto custo sem qualquer utilidade, foi principalmente a partir dos últimos 5 anos que sua aplicação terapêutica passou a ser mais explorada. É,

atualmente, considerado um sistema de última geração com grande potencial de aplicação na medicina, tanto em diagnóstico de imagens como na formulação de fármacos (ROSSI-BERGMANN, 2010).

Para alguns dendrímeros encontrou-se aplicação biomédica como marcador cardíaco em diagnóstico rápido de enfarte, como ferramenta para promover transfecção gênica in vitro ou como sensor biológico estratégico para antraz ou toxina botulínica (AGUILÓ 2008).

Existem estudos sobre a entrega de drogas através de transportadores macromoleculares de dendrímeros. dendríticas como estruturas (poliamido-poliaminas) com grupos funcionais que podem se ligar a agentes antineoplásicos (agentes antitumorais), apresentando assim grande eficiência do medicamento, alta capacidade de entrega, baixa toxicidade, boa solubilidade aquosa e boa atividade antitumoral in vivo. Os conjugados formados entre dendrímeros e antineoplásicos agem sobre os tumores sólidos, pois, estes acúmulo desses conjugados por possuírem tamanho de 10 a 500 nm. Além disso, os dendrímeros mostram-se extremamente eficazes no transporte da droga até o tumor sem agredir células sadias (Figura 33) (TASSANO, 2008; JESUS, 2008).

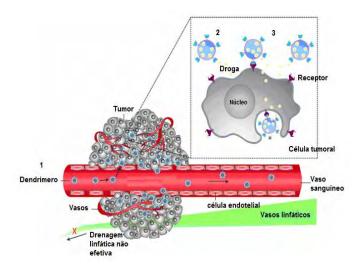


Figura 33 – Esquema dos diferentes mecanismos pelos quais dendrímeros podem atingir tumores. (Onde; ¹ – Extravasamento através do aumento da permeabilidade, ² – Liberação da droga na célula tumoral, ³ – Ligação dos receptores da célula tumoral com ligantes do dendrímero e subseqüente liberação da droga). Fonte: TASSANO, 2008.

Há também estudos voltados aos dendrímeros poli(amidoamina) com atividade antiviral contra o vírus HIV (imunodeficiência humana) (TASSANO, 2008).

Um tipo diferente de transportadores são os dendrímeros poli(amidoamina) complexados com prata para tratamento antimicrobiano em queimaduras. Estes dendrímeros permitem uma concentração alta e localizada de prata que destrói os microorganismos sem danificar as células (JESUS, 2008).

No campo da cosmética, já existem empresas que utilizam compostos conhecidos associados a dendrímeros de alta geração, de modo a maximizar a concentração local destes compostos sem aumentar a viscosidade da solução. Tratamentos para o cabelo, tal como constituintes de batom, auto-bronzeadores e creme anti-rugas já se encontram patenteados (JESUS, 2008).

4.5 FÁRMACOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA X FÁRMACOS CONVENCIONAIS

Os fármacos são utilizados com finalidade profilática, terapêutica ou diagnóstica. Contêm uma (ou mais) substância(s) ativa(s) que deve(m) ser administrada(s) ao paciente através de uma das vias possíveis (a mais apropriada), veiculada(s) em uma forma farmacêutica (FF) sólida, semi-sólida ou líquida. As FF sólidas de uso oral (FFSO) são as mais usadas (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2007).

Após a administração de uma FFSO, o fármaco deve ser liberado e dissolver nos fluidos gastrintestinais para que seja absorvido e exerça a ação farmacológica esperada. As FFSO podem ser classificadas, de acordo com o tipo de liberação do fármaco, em produtos com liberação convencional ou modificada (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2007).

Os fármacos de liberação convencional são delineados para liberar rapidamente a dose total de fármaco presente, logo após ter sido administrado. Além disso, presume-se que o fármaco liberado está na forma terapeuticamente ativa e disponível imediatamente para a absorção na circulação sistêmica (AULTON, 2005).

Contanto que o tamanho da dose e a frequência de administração estejam corretos, concentrações plasmáticas de fármaco no estado estacionário podem ser

alcançadas prontamente, e a seguir, mantidas, por meio da administração repetida de FFSO (AULTON, 2005).

Aulton (2005) afirma que os fármacos de liberação convencional apresentam muitas limitações potenciais sistemáticas. Essas incluem:

- A concentração de fármaco no plasma e, consequentemente, no(s) local(is) de ação do fármaco flutua nos intervalos entre doses
- 2. sucessivas, mesmo quando a condição que denominamos "estado estacionário" seja atingida. Portanto não é possível manter uma concentração terapêutica de fármaco que permaneça constante no(s) local(is) de ação para duração do tratamento. [...]
- 3. As flutuações inevitáveis das concentrações de fármaco no plasma no estado estacionário e, portanto, no(s) local(is) de ação podem levar o paciente a ser sobremedicado ou submedicado por determinados períodos de tempo [...]
- 4. Para fármacos com tempo de meia-vida biológicos curtos, doses frequentes são necessárias para manter as concentrações plasmáticas no estado estacionário e dentro da faixa terapêutica. [...] A falta de adesão do paciente ao tratamento, que é a mais provável no caso de regimes que requerem formas farmacêuticas convencionais, constitui, muitas vezes, uma razão importante para a falha ou ineficiência terapêutica. [...]

Todos os produtos de liberação controlada compartilham o objetivo comum de melhorar a terapia medicamentosa em relação às limitações potencias dos fármacos convencionais (GENNARO, 2004).

Em suma, a distribuição controlada de um medicamento tem como objetivo um ou mais dos itens citados por Gennaro (2004):

- Ação sustentada da droga em um ritmo predeterminado através da manutenção de um nível sanguíneo relativamente constante e efetivo com minimização concomitante de efeitos colaterais indesejáveis que podem estar associados a um padrão cinético serrilhado de liberação controlada.
- Ação localizada da droga pela colocação espacial de um sistema de liberação controlada (geralmente controlada pelo ritmo) adjacente ao tecido ou órgão doente ou em seu interior.
- Ação direcionada da droga pela utilização de carreadores ou derivados químicos para distribuir a droga para um tipo de célula-alvo em particular.
- 4. Fornecer um sistema de liberação da droga com base fisiológicos/terapêuticos. Em outras palavras, quantidade e a taxa de liberação da droga são determinados pelas necessidades fisiológicas/terapêuticas do corpo.

A partir do momento que os objetivos do uso de fármacos de liberação controlada são alcançados, muitas vantagens podem ser observadas quando as duas formas farmacêuticas em questão são comparadas (Tabela 6).

Tabela 6 – Vantagens das formas farmacêuticas de liberação prolongada sobre as formas convencionais.

Vantagem	Explicação
Menor flutuação dos níveis plasmáticos do fármaco	A velocidade de liberação controlada elimina os picos e valores dos níveis sanguíneos.
Redução da frequência de Administração	Produtos de liberação prolongada frequentemente liberam mais do que uma única dose e, portanto, podem ser tomados menos vezes do que as formas convencionais.
Maior conveniência e Adesão	Com menor frequência de administração, o paciente está menos suscetível a esquecer uma dose; também há maior conveniência em relação à administração diurna e noturna.
Redução no efeitos colaterais	Devido à redução do aparecimento de picos de concentração sanguínea a cima dos níveis terapêuticos e em níveis tóxicos, os efeitos colaterais são menos frequentes.
Redução nos custos globais com a saúde	Embora o custo inicial das formas farmacêuticas de liberação controlada possa ser maior do que o das formas convencionais, o custo global do tratamento pode ser menor devido a melhoria da eficácia terapêutica, redução dos efeitos colaterais e redução do tempo requerido pelos profissionais de saúde para dispensar e administrar o medicamento e monitorar o paciente.

Fonte: ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2006.

4.5.1 VANTAGENS POTENCIAIS DAS FORMAS FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADAS SOBRE AS FORMAS CONVENCIONAIS

4.5.1.1 Controle otimizado da manutenção da concentração plasmática terapêutica de fármacos

O resultado de se obterem níveis sanguíneos constantes da droga a partir de um sistema de liberação controlada é a obtenção imediata do efeito desejado e a sua manutenção por um período de tempo prolongado (GENNARO, 2004).

A Figura 34 traz um gráfico que compara os níveis plasmáticos atingidos por um fármaco convencional e por um fármaco de liberação controlada.

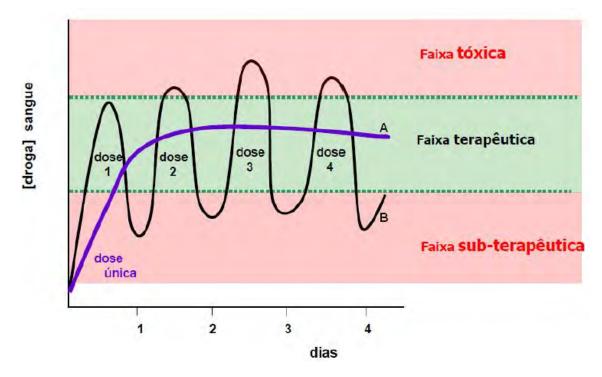


Figura 34 – (A)Níveis plasmáticos atingidos por fármacos de liberação controlada e (B) fármacos de liberação convencional.Fonte: BOTASSIO; SILVA, 2010.

A redução ou a manutenção de flutuações no nível sanguíneo da droga permite um melhor tratamento de estados patológicos (GENNARO, 2004). Para doenças crônicas (ex: asma e doenças depressivas) essa vantagem é importantíssima, já que, nesses casos, um desencadeamento de sintomas pode ocorrer caso a concentração plasmática do fármaco caia abaixo da concentração eficaz (AULTON, 2005).

Permite ainda que se alcance a manutenção de ação terapêutica de um fármaco em períodos noturnos sem administração. Para pacientes terminais isso possibilita um maior controle da dor durante a noite e um sono melhor (AULTON, 2005).

Além disso, pode-se observar a redução de incidência e gravidade de efeitos colaterais sistêmicos indesejáveis relacionados a altas concentrações plasmáticas de fármaco (AULTON, 2005).

A manutenção da concentração plasmática terapêutica do fármaco permite ainda a redução na quantidade total de fármaco administrado durante o período de tratamento, contribuindo também para uma redução dos efeitos adversos sistêmicos e locais (AULTON, 2005; GENNARO, 2004).

4.5.1.2 Melhor adesão do paciente ao tratamento

Segundo Gennaro (2004), a obediência do paciente foi reconhecida como um componente necessário e importante para o sucesso de todas as terapias medicamentosas auto-administradas.

Minimizar ou eliminar os problemas de obediência do paciente é uma vantagem óbvia da terapia de liberação controlada (GENNARO, 2004). A redução no número e na freqüência de doses necessárias para manter a resposta terapêutica desejada traz maior conforto ao paciente (AULTON, 2005).

4.5.1.3 Aumento da eficiência do tratamento

Com adesão correta do tratamento pode-se obter resultados como cura ou controle da condição patológica, minimizando ou até eliminando os sintomas, mais prontamente.

Além disso, o método pelo qual a liberação controlada é obtida pode melhorar a biodisponibilidade de algumas drogas. Gennaro (2004) cita como exemplo caso de drogas suscetíveis á inativação enzimática ou a decomposição bacteriana que podem ser protegidas pela encapsulação em sistemas de polímeros apropriados.

Para drogas que possuem uma janela específica para absorção, a biodisponibilidade aumentada pode ser atingida pela localização do sistema de distribuição de liberação controlada em certas regiões do trato gastrointestinal (GENNARO, 2004).

A eficiência melhorada no tratamento também pode tomar a forma de um efeito terapêutico especial que não seja possível em uma forma farmacêutica convencional. Um bom exemplo é o uso de AAS de liberação sustentada para o alivio matinal da artrite através de dosagem antes da hora de se recolher à noite (GENNARO, 2004).

4.5.1.4 Economia de custos

O melhor controle da doença, que é alcançado com produtos de liberação controlada, resulta em economia de custos (AULTON, 2005).

Gennaro (2004) analisa esse aspecto sob dois pontos de vista: embora o custo unitário inicial da maioria dos sistemas de liberação sustentada de drogas geralmente seja maior do que os de apresentação convencional, o custo médio do tratamento durante um período de tempo prolongado pode ser menor.

Alem disso, a economia pode ser resultado da redução do tempo do trabalho de enfermagem e hospitalização.

4.5.2 LIMITAÇÕES POTENCAIS DAS FORMAS FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA

Aulton (2005) afirma que fármacos de liberação controlada são sistemas relativamente novos e ainda apresentam certas limitações que precisam ser revertidas para que se atinja maior excelência destes produtos.

Fatores fisiológicos, tais como pH gastrintestinal, atividade enzimática, gravidade da doença, entre outros, que freqüentemente interferem na biodisponibilidade do fármaco convencional, também podem exercer o mesmo efeito em sistemas de liberação controlada impedindo a precisão no controle da doença e na absorção desses fármacos. O controle desses fatores possibilitaria o alcance e manutenção da ação prolongada do fármaco AULTON (2005).

As restrições existentes aos tipos de fármacos candidatos a incorporação em formulações de liberação controlada também são citadas por Aulton (2005) como limitações.

Outra limitação é o fato de que os fármacos de liberação controlada possuem uma quantidade total de fármaco maior do que a dose única normalmente administrada em uma forma farmacêutica convencional, existindo assim a possibilidade de uma sobredosagem não segura se o produto de liberação controlada for fabricado de

forma incorreta e/ou se a totalidade de fármaco contida nele for liberada de uma só vez ou em um intervalo de tempo muito curto (AULTON, 2005).

Formulações de liberação controlada custam mais por dose unitária do que formas farmacêuticas convencionais contendo o mesmo fármaco. Isso pode ser justificado pela forma de fabricação e preparo desses sistemas que podem requerer aparelhagem e materiais de maior custo. (AULTON, 2005).

O tamanho em que as formas farmacêuticas de liberação controladas são apresentadas também é problema, já que esses se apresentam em dispositivos muitas vezes maiores que os de forma farmacêutica convencional, o que pode causar dificuldade em engolir ou rejeição e dor em casos de implantes (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2007).

Os pacientes devem ser advertidos da dose e freqüência de administração dos medicamentos de liberação controlada e orientados a não usá-los concomitantemente ou trocá-los por formas de liberação convencional do mesmo fármaco. As concentrações plasmáticas do fármaco existentes devem ser levadas em consideração para que se evite o risco de sobredosagem terapêutica e não se atinja uma quantidade tóxica ao paciente (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2007).

4.5.3 EXEMPLOS DE FÁRMACOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA EXISTENTES NO MERCADO ATUAL

4.5.3.1 AmBisome® Injetável (Anfotericina B liposomal liofilizada)

O AmBisome® (Figura 35) traz como princípio ativo a Anfotericina B (Figura 36), um antibiótico macrocíclico, poliênico, com atividade antifúngica produzida por *Streptomyces nodosus*. É uma droga fungistática ou fungicida, dependendo da concentração alcançada nos fluidos corporais e da suscetibilidade dos fungos (CASTAGNETO, 2009/2010).



Figura 35 – Apresentação comercial do AmBisome®. Fonte: MEDHELP, 2011.

Figura 36 – Estrutura Química da Anfotericina B. Fonte: QUILITIZ, 1998.

A Anfotericina B foi isolado pela primeira vez em 1953 como um subproduto da fermentação do *Streptomyces nodosus*. Os dados iniciais sobre a sua atividade antifúngica foram publicados três anos depois. Anfotericina B foi assim chamado devido às suas propriedades químicas anfotéricas: forma de sais solúveis em condições ácidas e básicas, mas é insolúvel em água (QUILITIZ, 1998).

A Anfotericina B tem o benefício de ser um antifúngico de amplo espectro, sendo bastante eficaz no combate a Candida sp, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Paracoccidioides brasiliensis e Histoplasmosa capsulatum, bem como Sporothrix sp. Devido ao seu espectro de fungos superiores e as potencialidades da atividade fungicida, continua a ser o sustentáculo da gestão de infecções fúngicas sistêmicas (QUILITIZ, 1998).

Apesar da importância de seu uso no início precoce ou em caso de suspeita clínica de infecção fúngica, a Anfotericina B ganhou o apelido de "*Amphoterrible*" entre os

profissionais de saúde devido a seu perfil de toxicidade desfavorável. Os pacientes queixam-se frequentemente da toxicidade associada à infusão, que produz febre e calafrios na maioria dos que recebem este agente. A gravidade dessa síndrome pode variar de quase imperceptíveis a completamente intolerável. A principal toxicidade associada ao principio ativo em questão é a complicação frequente de toxicidade renal. Exerce seus efeitos nefrotóxicos, reduzindo a taxa de filtração glomerular e fluxo sangüíneo renal, além de interferir com a proximal e distal a reabsorção de eletrólitos. Danos irreversíveis tem sido relatados, especialmente após o tratamento com doses elevadas cumulativas (QUILITIZ, 1998).

Na busca de minimizar efeitos indesejáveis e com o auxílio dos avanços tecnológicos, foram desenvolvidas novas formas farmacêuticas para a Anfotericina B, com é o caso do AmBisome® (QUILITIZ, 1998).

AmBisome® é a Anfotericina B lipossomal (Figura 37). Seus lipossomas são compostos por uma única camada lipídica dupla, onde a droga se liga à membrana num complexo de cargas com o distearoilfosfatidilglicerol e medem aproximadamente 60 nm de diâmetro.

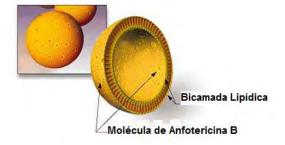


Figura 37 – Estrutura lipossomal do AmBisome®. Fonte: Adaptado WILLIAMSON, 2002.

Essa forma farmacêutica pode se manter intacta na circulação por períodos de tempo prolongados e se distribui na forma de lipossomas intactos nos tecidos onde infecções fúngicas podem ocorrer. Age primeiramente ligando-se à parede externa do fungo, com subsegüente liberação da droga (CUNHA; DIAS, 2005).

A forma lipossomal da anfotericina B é geralmente bem tolerada, assim como os efeitos colaterais imediatos da forma convencional são raramente relatados. Os pacientes que apresentaram toxicidade aguda com a anfotericina B convencional, geralmente não a apresentaram quando a terapia foi substituída por AmBisome®. Pacientes que desenvolveram disfunção renal durante tratamento com anfotericina B

convencional podem apresentar melhora ou estabilização quando esta é substituída por AmBisome® (CUNHA; DIAS, 2005).

A desvantagem citada do Ambisome® em relação a Anfotericina B convencional é seu alto custo (CUNHA; DIAS, 2005).

A tabela 7 apresenta, de forma resumida, as principais vantagens e desvantagens das formas de liberação controlada e convencional da Anfotericina B.

Tabela 7 – Vantagens e Desvantagens das formas de liberação controlada e convencional da Anfotericina B

	Vantagens	Desvantagens
Anfotericina B	Amplo espectro antifúngico	
	Baixo custo	Alta toxicidade
Anfotericina Lipossomal	Amplo espectro antifúngico	Alto custo
	Menor toxicidade	10% de nefrotoxicidade

Fonte: Adaptado de CUNHA; DIAS, 2005.

4.4.3.2 Daunoxome® (Daunorrubicina lipossomal)

Daunoxome®, fármaco lipossomal que contem o princípio ativo daunorrubicina, um antibiótico antraciclínico com atividade neoplásica, originalmente obtido do *Streptomyces peucetius*, podendo também ser isolada do *Streptomyces coeruleorubidus*. A daunorrubicina tem um núcleo antraciclínico de 4 anéis ligados por uma ligação glicosídica à daunosamina, um aminoaçúcar (Figura 38). Esse antibiótico possui atividade inibidora da síntese de ácidos nucléicos, em especial sobre o DNA, o qual provoca inibição da mitose e citotoxicidade (GILEAD SCIENCE, 2011).

Figura 38 - Fórmula Estrutural da Daunorrubicina. Fonte: WIKIPÉDIA 2010.

É indicado para casos de leucemia não-linfocítica aguda em adultos e leucemia linfocítica aguda em crianças e adultos, assim como sarcoma de Kaposi associado a HIV (CASTAGNETO, 2009/2010).

É um agente antineoplásico que exerce seus efeitos citotóxicos/antiproliferativos através da interferência em um número de funções bioquímicas e biológicas nas células-alvo. Embora o mecanismo de ação preciso não tenha sido completamente elucidado, o fármaco parece inibir principalmente a síntese de DNA e de RNA DNA-dependente através da formação de um complexo com o DNA, via intercalação entre os pares de bases nitrogenadas e desespiralização da hélice de DNA. A daunorrubicina pode interferir também com a atividade da polimerase e da topoisomerase II, com a regulação da expressão de genes e com reações de oxidação/redução (gerando radicais livres altamente reativos/altamente tóxicos). Supõe-se que também exista uma interação direta entre a daunorrubicina e a membrana celular, levando a alterações na dupla camada da superfície celular. A daunorrubicina tem atividade citotóxica máxima durante a fase S, mas o fármaco não é ciclo ou fase-específica. Propriedades antibacterianas e imunossupressoras também foram atribuídas à daunorrubicina (CASAGNETO, 2009/2010).

A daunorrubicina é extensamente distribuída pelos tecidos, com níveis mais elevados no baço, rins, pulmões e coração. O fármaco penetra nas células e se liga aos componentes celulares, principalmente aos ácidos nucléicos. Devido a sua distribuição exarcebada e/ou descontrolada a droga em questão gera danos desnecessários as células e tecidos sadios (CHEW; JACOBS, 1996).

Os dois elementos fundamentais para a melhoria da eficácia de um fármaco antineoplásico, assumindo que a droga seja ativa somente contra células tumorais, são para entregar a droga para o tumor e evitar que danifique os outros tecidos no

caminho. Encapsular agentes citotóxicos, tais como a daunorrubicina, em lipossomas aparece para resolver os dois problemas e, portanto, pode melhorar significativamente a relação terapêutica (CHEW; JACOBS, 1996).

A daunorrubicina lipossomal é uma combinação de daunorrubicina antraciclina antineoplásica com um sistema de transporte de lipossomas. O sistema Daunoxome® é um lipossoma unilamelar composto por dois componentes típicos das membranas das células: o colesterol e os fosfolipídios Diestearilfosfatidilcolina em uma proporção de aproximadamente 1:2 (Figura 39). Esses lipossomas são filtrados de modo que as partículas estão dentro da faixa de 35 nm a 65 nm, já que os vasos sanguíneos do tumor tem aumento da permeabilidade para partículas nesta faixa de tamanho. Outra importante vantagem desta formulação é que ela pode ser usada simultaneamente com os agentes antiretrovirais sem riscos aumentados (CHEW; JACOBS, 1996).

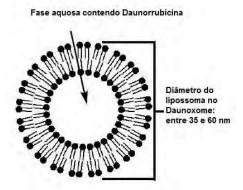


Figura 39 - Estrutura Lipossomal do Daunoxome®. Fonte: GILEAD SCIENCES, 2011.

Daunoxome® foi formulada para prolongar o tempo de circulação e para maximizar a seletividade da daunorrubicina para os tumores. Enquanto em circulação, a forma lipossomal protege a daunorrubicina encapsulada da degradação química e enzimática, minimiza a ligação às proteínas, e geralmente dimuinui a captação pelos tecidos normais (sistema não-reticuloendotelial) (GILEAD SCIENCES, 2011).

O mecanismo específico pelo qual Daunoxome® é capaz de libertar daunorrubicina nos tumores sólidos, in situ, é desconhecido. Contudo, pensa-se que seja uma função do aumento da permeabilidade da neovascularização do tumor a algumas partículas com a dimensão das de Daunoxome®. Uma vez dentro do tumor, as vesículas de Daunoxome® entram nas células intactas do tumor, após o que se

verifica a ruptura do lipossoma, havendo libertação intracelular da daunorrubicina livre (GILEAD SCIENCES, 2011).

Resultados de estudos terapêuticos in vivo, isto é, a atividade anti-tumoral medida pelo aumento médio no tempo de sobrevivência e pela redução da dimensão do tumor, demonstraram que Daunoxome® tinha maior eficácia quando comparado com a daunorrubicina convencional em doses ótimas. Não se realizaram ensaios clínicos comparativos entre a daunorrubicina lipossômica e a convencional (GILEAD SCIENCES, 2011).

4.5.3.3 Cicladol® (Piroxicam beta-ciclodextrina)

O Cicladol® (Figura 40) tem o piroxicam (Figura 42) como seu princípio ativo, um AINE (antiinflamatório não-esteróide).



Figura 40 – Apresentação comercial Cicladol® Fonte: SAUDE E BELEZA, 2011.

Figura 41 – Estrutura química do Piroxam. Fonte: WIKIPÉDIA, 2011

O principal mecanismo de ação dos AINEs ocorre através da inibição específica da cicloxigenase (COX) e conseqüente redução da conversão do ácido araquidônico (AA) em prostaglandinas (PG). Reações mediadas pelas COXs, a partir do AA produzem prostaglandina G2 (PGG2), que sob ação da peroxidase forma

prostraglandina H2 (PGH2), sendo então convertidas às prostaglandinas (PG), prostaciclinas e tromboxanos (TXs) (MONTEIRO et al, 2008).

Por inibirem a COX-1, os AINEs impedem a síntese de prostaglandinas gástricas, especialmente PGI2 e PGE2, que servem como agentes citoprotetores da mucosa gástrica. Estes eicosanóides agem inibindo a secreção ácida pelo estômago, aumentando o fluxo sangüíneo na mucosa gástrica e promovendo a secreção de mucocitoprotetor. A inibição da sua síntese, portanto, acarreta ao estômago uma maior suscetibilidade às lesões; cujo aspecto característico, com infiltrado inflamatório, levou ao uso da denominação de gastropatia por AINE (Tabela 8) (MONTEIRO et al, 2008).

Tabela 8 - Efeitos colaterais gastrointestinais dos AINEs

Efeitos leves	Efeitos moderados	Efeitos grave
Dispepsia	Anemia ferropriva	Sangramento gastrointestinal severo (estômago > bulbo duodenal > esôfago > intestino grosso e delgado)
Erosões gastrointestinais (estômago > bulbo duodenal)	Úlceras gastrointestinais (estômago e intestino)	Perfuração aguda (bulbo duodenal > cólon) Obstrução gástrica

Fonte: MONTEIRO et al, 2008.

Cicladol® é uma nova formulação de piroxicam na qual a substância ativa forma um complexo com β -ciclodextrina, que pode formar complexos de inclusão com vários fármacos melhorando-lhes as características de solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade.

β-ciclodextrina Piroxicam apresenta solubilidade elevada na água e absorção mais rápida quando relacionado com o piroxicam após administração oral e retal. A melhor solubilidade leva a rápido aumento dos níveis plasmáticos e alcance precoce do valor de pico que se evidencia clinicamente com aparecimento mais rápido e intensidade maior do efeito analgésico (CHIESI FARMACÊUTICA LTDA, 2011).

Por outro lado, comparado ao piroxicam convencional, o tempo prolongado da meiavida plasmática, o que torna possível a administração de uma única dose diária (CHIESI FARMACÊUTICA LTDA, 2011).

Cicladol ®, graças às suas propriedades farmacêuticas e farmacocinéticas é eficaz no tratamento das afecções de natureza reumática e/ou flogística com componente álgico marcante, que comprometem seriamente as condições gerais e a atividade normal dos pacientes e nas quais é necessário uma terapia que seja ao mesmo tempo eficaz, rápida e intensiva (CHIESI FARMACÊUTICA LTDA, 2011).

Os efeitos colaterais verificados e provavelmente atribuídos à ação do fármaco restringem-se, em geral, ao trato gastrointestinal. São, em síntese, náusea, pirose, dor epigástrica, dispepsia, diarréia. A incidência de tais efeitos indesejáveis, normalmente, é inferior à que se observa com o piroxicam convencional; a permanência mais prolongada do produto ativo e sua maior dispersão na luz gastrointestinal parecem, de fato, reduzir a intolerância local no contato direto com a mucosa (CHIESI FARMACÊUTICA LTDA, 2011).

4.5.3.4 Mucosolvan® 24h (Ambroxol)

Mucosolvan® 24h (Figura 42) é a apresentação comercial do Ambroxol (Figura 43), responsável pelo aumento da produção de surfactante pulmonar, substância responsável pelo bom funcionamento dos pulmões, e estimula a atividade ciliar (aumenta o movimento dos pequenos cílios responsáveis pela retirada da secreção dos pulmões). Estas ações resultam em uma melhora na depuração mucociliar, facilitando a expectoração e alívio da tosse (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA, 2011).



Figura 42 – Apresentação comercial Mucosolvan® 24h. Fonte: PROMOVENDO SAÚDE, 2011.

Figura 43 – Fórmula estrutural do ambroxol. Fonte: WIKIPÉDIA, 2011.

Sendo assim é indicado às afecções do trato respiratório que transcorrem com aumento da viscosidade das secreções bronquiais: bronquite aguda ou crônica, Traquiestasias e traqueíte (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA, 2011).

No Mucosolvan® 24h lipídios sólidos têm sido usados na forma de nanopeletes para retardar a liberação de ativos após a administração oral (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA, 2011).

A absorção das formas orais de ambroxol de liberação convencional é rápida e quase completa, com linearidade de doses dentro dos limites terapêuticos. Os níveis plasmáticos máximos são atingidos dentro de 0,5 a 3 horas e após 6,5 (± 2,2 horas) para a formulação de liberação controlada. As cápsulas de liberação controlada apresentam uma disponibilidade relativa de 95% (normalizada para a dose) em comparação com o comprimido convencional (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA, 2011).

A grande vantagem do uso do Mucosolvan® 24h diante do ambroxol de uso convencional é o fato de sua posologia exigir apenas uma dose diária, mantendo o alívio da tosse e dores pulmonares por mais tempo (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA, 2011).

5 CONCLUSÕES

A nanotecnologia, juntamente com as nanociências, procura manipular a matéria em escala nanométrica de modo a estudar as novas moléculas e desenvolver seu uso utilizando suas propriedades precisas e individuais.

O desenvolvimento instrumental recente permitiu ao homem não somente observar, como também manipular de maneira controlada átomos e moléculas, dando a ele oportunidade de criação de objetos conforme seu interesse. Esse feito teve reflexos sobre a economia mundial, já que a elaboração de nanomateriais oferecia a possibilidade de redução do uso de matérias-primas, de consumo de energia, de agressão ao meio ambiente e aumento na proteção à saúde do consumidor.

No contexto atual, em que os recursos naturais estão se esgotando, a nanotecnologia dá uma nova oportunidade de trabalho às indústrias com o desenvolvimento de processos inspirados na natureza e do ganho em potencial possibilitado pelos nanomateriais e nanomáquinas, oferecendo o uso de matérias-primas e fontes de energia renováveis.

As aplicações da nanotecnologia englobam todas as vértices do conhecimento, unindo disciplinas, como física, química e biologia para que se desenvolvam técnicas inéditas e se alcancem objetivos comuns. Várias áreas da indústria, que vão desde a área médica a eletrônica, já utilizam as técnicas nanotecnológicas e os resultados são cada vez mais surpreendentes.

A indústria farmacêutica é uma das que se destaca entre o uso da nanotecnologia em suas atividades. O desenvolvimento das chamadas "*Drug deliverys*" é um dos grandes feitos da nanotecnologia nessa área, já que possibilitou um grande avanço no que se diz respeito a tratamento, menos efeitos colaterais, menos agressão ao paciente e cura mais acelerada.

Dentro desse contexto, conclui-se que fármacos de liberação modificada, sem dúvida, deixaram de ser promessa de futuro e passam a fazer parte de um nicho do mercado industrial farmacêutico e/ou cosmecêutico, trazendo novas características

aos fármacos convencionais, e em sua maioria, trazem somente melhoria e eficiência terapêutica.

Ainda existem limitações a respeito do uso dessas novas drogas, como por exemplo; seu alto custo e uso somente em tratamento de condições crônicas. Porém, o número de estudos e investimentos globais envolvendo fármacos de liberação modificada é imenso, o que torna possível a eliminação desses requisitos.

A descoberta e desenvolvimento de nanomateriais utilizados no processo de encapsulação dos fármacos de liberação controlada é realmente o que os confere características tão diferenciadas em relação aos fármacos convencionais. Apesar de apresentarem desvantagens em algumas aplicações, os lipossomas, nanopartículas poliméricas e lipídicas, ciclodextrinas e dendrímeros, buscam eliminar as características indesejáveis presentes nas drogas de apresentação convencional e oferecem ao paciente vantagens ao utilizá-los.

Da mesma forma, pode-se identificar que existem alguns riscos eminentes em sua utilização, como toxicidade, no entanto, formulações existentes no mercado que apresentam sucesso em questão de atuação e eficácia quebram a barreira e temor que alguns especialistas ainda traziam em relação a essas medicações.

O avanço na nanotecnologia pôde trazer inovações à área industrial, bem como a área farmacêutica com o desenvolvimento dos fármacos de liberação modificada. Entretanto, como em toda nova tecnologia é necessário que se tenha segurança nos produtos oferecidos ao homem, já que coloca em questão a saúde e a vida destes. Cabe aos órgãos competentes saber investir corretamente seus recursos financeiros em pesquisas para que se revejam alguns pontos que ainda trazem desvantagens a esse sistema e se atinja a excelência no que diz respeito a fármacos de liberação controlada.

6 REFERÊNCIAS

AGUILÓ, J. *et al.* Nuevas Fronteras Tecnológicas (Redes NANOROADMAP e IBERO-NBIC). Madrid: Cyted, 2010. Disponível em: <www.ibero-nbic.udc. es/public/NuevasFronterasTecnologicas.pdf>. Acesso em 26 maio 2011.

ALLEN JR. L; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. A. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8.ed. São Paulo: Premier, 2007.

ALVES, G. P.; MARTINS, F.; SANTANA, M. H. A. Nanotecnologia aplicada ao desenvolvimento de produtos farmacêuticos. **Fármacos & Medicamentos**. São Paulo, ano 9, p. 44-50, 2008.

ALVES, O. L. Nanotecnologia, nanociência e nanomateriais: quando a distância entre presente e futuro não é apenas questão de tempo. **Parcerias Estratégicas**. Brasília, n. 18, p. 23-40, 2004. Disponível em: http://www.cgee.org. br/arquivos/pe 18.pdf >. Acesso em: 23 agosto 2010

ALVES, O. L. (Resp. Tec.). Cartilha sobre nanotecnologia. São Paulo: ABDI, 2010. Disponível em: http://www.abdi.com.br/Estudo/Cartilha%20nanotecnologia.pdf. Acesso em 04 abril 2011.

ANDREAUS, J. et al. Aplicação de ciclodextrinas em processos têxteis. Química Nova. São Paulo, n.4, v.33, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422010000400031&script=Sci _arttext>. Acesso em 21 maio 2011.

AULTON, M. A. Delineamento de formas farmacêuticas. 2 ed. São Paulo: Artmed, 2005.

AZEVEDO, M.M.M. Nanoesferas e a liberação controlada de fármacos. In. Workshop Tópicos Especiais em Química Inorgânica IV - Introdução à Nanotecnologia: Um Enfoque Químico, 2002, São Paulo. Disponível em: http://lqes.iqm.unicamp.br/images/vivencia_lqes_monografias_marcelo_nanoesferas.pdf>. Acesso em 23 agosto 2010

BALBINO, A. T. Produção , separação e purificação da beta-ciclodextrina. Utilizando como substrato o amido de milho. In: VIII Congresso

Brasileiro de Engenharia Química em Iniciação Científica, n.8, 2009, Minas gerais. Disponível em: <www.cobeqic2009.feq.ufu.br/uploads/media/97616811.pdf>. Acesso em 26 abril 2011.

BARBASTEFANO, R. G. et al. Nanotecnologia e Nanobiotecnologia: estado da arte, perspectivas de inovação e investimentos. In XXV Encontro Nacional de Engenharia de Produção, 2005, Porto Alegre, RS, Brasil. ENEGEP ABEPRO, 2005. Disponível em: < www.abepro.org.br/.../ENEGEP2005_Enegep0802_1178.pdf>. Acesso em 26 maio 2011.

BATISTA, C. M.; CARVALHO, C. M. B.; MAGALHÃES, N. S.S. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: Estado da arte. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, v. 43, n. 2, p. 167-179, 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v43n2/02.pdf>. Acesso em 9 maio 2011.

BBC News. Nanotech promise for global poor. 2005. Disponível em: http://news.bbc.co.uk/2 /hi/ science/nature/4421867.stm>. Acesso em 18 abril 2011.

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA. Mucolsovan® 24h. Disponível em: http://www.boehringer-ingelheim.com.br/arquivos/Mucosolvan_24_HRS.pdf. Acesso em 22 maio 2011.

BOLDRINI, F. Obtenção e caracterização do complexo molecular Hidroquinona/Beta-Ciclodextrinas e estudo do uso dermatológico. 2005. Dissertação (Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual Paulista Julio de mesquia Filho, São Paulo, 2005. Disponível em: http://www.fcfar.unesp.br/posgraduacao/cienciasfarma ceuticas/Disertacoes/ 20 05/FERNANDO _BOLDRINI-completo.pdf>. Acesso em 18 maio 2011.

BOTASSIO, SILVA. Níveis plasmáticos. 2010. Disponível em: http://www.pet.dfi.uem.br/pdf/Nanotecnologia_e_suas_aplica%C3%A7%C3%B5es.pdf. Acesso em 25 maio 2011.

BRITTO, M. A. F. O.; 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. Disponível em: < http://quimicanova.sbq.org.br/qn/qnol/2004/vol 27n6/07-AR03232.pdf > Acesso em 14 maio 2011.

CAMPOS; V. E. B. Estudo da potencialidade de ácidos aminados encapsulados em nanopartículas de poli-ε-caprolactona para uso na Eletroterapia do câncer.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2008. Disponível em: < http://teses2.ufrj.br/Teses/FF_M/Vania EmerichBuccoDeCampos.pdf >. Acesso em 14 maio 2011.

CARNEIRO, A. A. J. Aplicação de ciclodextrina glicosiltransferase (cgtase) e de ciclodextrinas como coadjuvante na inibição do escurecimento em alimentos. 2006. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Alimentos) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas do Campus de São José do Rio 2006. Preto. Disponível http://www.athena.biblioteca.unesp.br/exlibris/bd/brp/33004153070P3/2006/car neiro_aaj_me_sjrp.pdf>. Acesso em 20 maio 2011.

CASTAGNETO, H. E. (Coord.). P.R. Vade Mécum 2009/2010. Ed. 16a./2010. São Paulo: Soriak, 2009/2010.

CASTANHO, M. A. R. B; SANTOS, N. C. Lipossomas: a bala mágica acertou? **Química Nova**, São Paulo, v. 25, n. 6, 2002. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttextootate.toota

CHEW, M. D. T.; JACOBS, M. Pharmacology of Liposomal Daunorubicin and Its Use in Kaposi's Sarcoma. 1996. Disponível em: http://www.cancernetwork.com/display/article/10165/96733. Acesso em 22 maio 2011.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA. Citadol®. Disponível em: www.chiesi.com.br/files/bula/cicladol.pdf>. Acesso em 22 maio 2011.

CONCEIÇÃO, A. I. F. S. *et al.* Encapssulção de dois fármacos anticancerígenos (5-fluoruaracilo e metotrexato) em lipossomas unilamelares. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde**, Porto: Universidade Fernando Pessoa, 2009. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/dspace/bitstream/10284/1269/3/50-59_FCS_06_-13.pdf. Acesso em 15 maio 2011.

CUNHA, C. A.; DIAS, V. M. C. H. Tratamento Antifúgico Empírico em Pacientes com Neutropenia Febril: O que há de Novo? **Prática Hospitalar**. ano 7, n. 42, 2005.

Disponível em: http://www.praticahospitalar.com.br/pratica%2042/pgs/materia%20 30-42.html>. Acesso em 22 maio 2011.

CUNHA-FILHO, M; SÁ-BARRETO, L. Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. São Paulo. n.1, v. 28, p.1-9, 2007. Disponível em: http://www.fcfar.unesp.br/revista_pdfs/vol28n1/trab1.pdf>. Acesso em 18 maio 2011.

DOMINGUES, G. S. Caracterização fisico-química e avaliação dos perfis de liberação in vito de micropartículas revestidas com nanocápsulas poliméricas. 2006. Dissertação (grau de mestre em ciências farmacêuticas) — Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Disponível em: < www.cipedya.com/web /FileDow nload.aspx ?IDFile=159942 >. Acesso em 14 maio 2011.

DURÁN, N.; MARCATO, P. D.; TEIXEIRA, Z. Nanotecnologia e nanobiotecnologia: conceitos básicos. Disponível em: http://www.cienciaviva.org.br/arquivo/cdebate/012nano/Nanotecnologia_e_Nanobiotecnologia.pdf. Acesso em 23 setembro 2010.

DURÁN, N.; AZEVEDO, M. M. M. O Que é Nanobiotecnologia? Atualidades e Perspectivas. Monografia LQES - Laboratório de Química do Estado Sólido – Instituto de Química – UNICAMP, 2002. Disponível em : http://lqes.iqm.unicamp.br. Acessado em 23 agosto 2010.

EGÍDIO, F. C. Estudo sobre a solvatação de ciclodextrinas por RMN através da relaxação das moléculas de água. 2005. Dissertação (mestrado) — Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química. Disponível em: < http://www.biq.iqm.unicamp.br/arquivos/teses/ficha66892.htm>. Acesso em 20 maio 2011.

EYRE. Logotipo da empresa IBM. Disponível em: http://nano.wikispaces.com/file/view/nanociencia-nanotech7.pdf>. Acesso em 23 maio 2011

FIALHO, S. L.; CUNHA Jr., A. S.. Sistemas de transporte de drogas para o segmento posterior do olho: bases fundamentais e aplicações. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, São Paulo, v.70, n.1, 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-2 74920070001000 34& Ing=en&nrm=iso>. Acesso em 8 maio 2011.

FONSECA, F. J. (Org). Da nanotecnologia à eletrônica molecular.2009. Disponível em: http://www.lps.usp.br/lps/arquivos/conteudo/grad/dwnld/nanotec.pdf. Acesso 04 abril 2011.

FRÉZARD, F. *et al.* Lipossomas: propriedades físico-químicas e farmacológicas, aplicações na quimioterapia à base de antimônio. **Química Nova**, São Paulo, v. 28, n. 3, p.511-518, 2005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?scriptsci_arttext pid= S0100-40422005000300025> . Acesso em 8 maio 2011.

GENNARO, A. R. Remington. A ciência e a prática da farmácia. 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

GILEAD SIENCES. Daunoxome®. Disponível em: http://www.gilead.com/pdf/daxpius.pdf. Acessado em 22 maio 2011.

GRUPO ETC. Nanotecnologia: os riscos da tecnologia do futuro: saiba sobre produtos e invisíveis que já estão no nosso dia-a-dia e o seu impacto na alimentação e na agricultura. Porto Alégre: L&PM, 2005.

GUAZZELLI, M. J.; PEREZ, J. (Org.). Nanotecnologia: a manipulação do invisível. Rio Grande do Sul: Copyleft, 2009. Disponível em < http://www.boell-latinoamerica.org/downloads/RevistaNanotecnologia.pdf >. Acesso em 13 abril 2011.

GUEDES, F. L. et al. Ciclodextrinas: como adjuvante tecnológico para melhorar a biodisponibilidade de fármacos. **Revista Brasileira de Farmácia**. Rio de Janeiro – n. 92, v.08, p. 220-235, 2008. Disponível em: <www.revbrasfarm.org.br/... /140_pag_220a225_ciclodextrinas.pdf> Acesso em 18 maio 2011.

HERMOSILLA, L.; CARLES, M. Nanomedicina: médicos microscópicos. **Revista Científica Eletônica de Psicologia.** Ano 6, n.6, 2007. Disponível em: http://www.revista.inf.br/siste mas06/artigos/edic6anolVfev2007-artigo02.pdf>. Acesso em 5 maio 2011.

INSTITUTO INOVAÇÃO. Nanotecnologia. 2005. Disponível em: www.institutoinovacao.com.br/ downloads/inovacao_set05.pdf>. Acesso em 23 agosto 2010.

JATO, J. L. V. Nanotecnología Farmacéutica: Una Galénica Emergente. Monografia - Instituto de España-Real Académia Nacional de Farmácia. Madrid: Disponível em <ranf.com/pdf/discursos/numero/vila.pdf – Espanha>. Acesso 23 agosto 2010.

JESUS, A. M. R. **Dendrímeros e suas aplicações**. 2008. Trabalho acadêmico (Graduação) - Universidade Nova de Lisboa, Faculdade de Ciências e Tecnologia. Disponível em: http://www.dq.fct.unl.pt/cadeiras/docinf/main/Trabalhos2003%20P DF/Alexandre%20Jesus.pdf>. Acessado em 26 maio 2011.

LYRA, M. A. M. *et al.* Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. Latin American Journal of Pharmacy, v. 26, n..5, p.784-793, 2007. Disponível em:http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/5/LAJOP_26_5_5 _1_5NH237W57Y.p df>. Acesso em 23 agosto 2010.

MARCATO, Priscyla D. Preparação, caracterização e aplicações em fármacos e cosméticos de nanopartículas lipídicas sólidas. **Revista eletrônica de farmácia**. V. 6, n.2, p. 01 - 37, 2009. Disponível em: < www.revistas.ufg.br/index.php/REF/article/view/6545>. Acesso em 23 novembro 2010.

MARQUES, C. P. Formas farmacêuticas tópicas contendo nanopartículas lipídicas. 2010. Monografia (Grau de licenciatura em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernado Pessoa, Faculdade Ciências da Saúde, Porto. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/dspace/bitstream/10284/1606/1/MONO_13704.pdf. Acesso em 22 maio 2011.

MARQUES, I. R. **Novos sistemas terapêuticos nanotecnológicos**. 2009. Monografia (Graduação em Ciências Farmacêuticas) — Universidade Fernando Pessoa, Porto , 2009. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/dspace/bitstream/10284/1106/3/Monografia%20In%C3%AAsMarques_10825.pdf >. Acesso em 10 maio 2011.

MATOS, C. M.; MOUTINHO, C. G. Interação de fármacos com lipossomas: áreas de aplicação. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde**, Porto, n. 5, p.182-191, 2008. Disponível em:< https://bdigital.ufp.pt/dspace/handle/10284/930 >. Acesso em 15 maio 2011.

MARTINS, P. Nanotecnologia e meio ambiente para uma sociedade sustentável. **Estudios Sociales**, Sonora, v. 17, n. 34, p. 291-309, 2009. Disponível em:

http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=41711502012. Acessado em 04 abril 2011.

MEDHELP. Ambsome®. 2011. Disponível em: http://www.medhelp.org/tags/show/120730/AmBisome. Acesso em 24 maio 2011.

MELO, C. P; PIMENTA, M. A. Nanociências e nanotecnologia. **Parcerias Estratégicas,** Brasília, n. 18, p. 9-21, 2004. Disponível em: http://www.cgee.org.br/arquivos/pe_18.pdf >. Acesso em 23 agosto 2010.

MONTEIRO, E. C. A. *et al.* Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). **Temas de reumatologia clínica**. v. 9, n. 2, 2008. Disponível em: http://www.cerir.org.br/pdf /Aines.pdf>. Acesso em 2 maio 2011.

MOTTA, E. A. (Coord.). **Perspectivas do investimento nas indústrias baseadas em ciência**. Rio de Janeiro: UFRJ, Instituto de Economia, 2009. Relatório integrante da pesquisa "Perspectivas do Investimento no Brasil", em parceria com o Instituto de

Economia da UNICAMP, financiada pelo BNDES. Disponível em: http://www.projetopib.org/?p=documentos>. Acesso em 10 abril 2011.

MUEHLMANN, L. A. Nanotubos de carbono. Disponível em: http://nano-hoje.blog-spot.com/2011_03_01_archive.html. Acesso em 23 maio 2011.

NNI (National Nanotechnologyc Initiative). Benefits and aplications. Disponível em: http://www.nano.gov/you/nanotechnology-benefits. Acesso em 05 maio 2011.

OLIVEIRA, R.; SANTOS, D.; COELHO, P.. Cliclodextrinas: Formação de Complexos e sua aplicação farmacêutica. **Revista da Faculdade de Ciências da saúde. Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa**, n. 6, p. 70 – 83, 2009. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/dspace/bitstream/10284/1271/3/70-83_FCS_06_-15.pdf. Acessado em: 17 maio 2011.

OLIVEIRA, S. M. M. Nanobioética. **Jornal de Ciências Cognitivas**. Portugal. p. 1-9, 2011. Disponível em: http://jcienciascognitivas.home.sapo.pt/11-02-oliveira.pdf>. Acesso em 28 abril 2011.

PEN (Project on Emerging Nanotechnology), 2011. Disponível em http://www.nanotechproject.org/inventories/consumer/analysis_draft/. Acessado em 6 maio 2011.

PEZZINIL, B. R.; SILVALL, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol.43 no.4 São Paulo Oct./Dec. 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322007000400002. Acesso em 23 ago. 2010.

PIMENTEL, L.F. *et al.* Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. São Paulo, v.43, n.4, 2007. Disponível:http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151693322007000400003&lng=pt&nrm=iso. Acesso em 24 agosto 2010.

PROMOVENDO SAÚDE, 2011. Disponível em: http://www.drogarianova esperanca.com.br/outros/outros/comprar-mucosolvan-24-hrs-75-mg-caixa-10-capsulas-microg-lib-5373/>. Acesso em 23 maio 2011.

QUILITZ, R.. Oncology Pharmacotherapy - The use of lipid formulations of amphotericin b in cancer patients: Questions relating to drug use, dosing, and related issues in oncology are presented in this regular feature. **Câncer Control Journal**. v.5, n.5, 1998. Disponível em: http://www.moffitt.org/ccjroot/v5n5/department3. html>. Acesso em 24 maio 2011.

RAMOS, B. G. Z.; PASA, T. B. C.. O desenvolvimento da nanotecnologia: cenário mundial e nacional de investimentos. **Revista Brasileira de Farmácia**, n.89: p.95-101, 2008. Disponível em: http://www.revbrasfarm.org.br/pdf/2008/RBF_R2_2008/pag_95a101_desenv_nanotecnologia.pdf . Acesso em 23 ago. 2010

RÉ; M. I., RODRIGUES; M. F. A. Nanopartículas poliméricas preparação e aplicação - aula 4. São Paulo. 2004. Disponível em: <www.nanobiotec.iqm .unicamp.br/.../ CURSO-NANOTEC-4-2008-GRAD.ppt>. Acesso em: 15 maio 2011.

RICCI JR.. 2005. Disponível em: http://www.abihpec.org.br/conteudo/nanotecnologia/RJ/RJ-ABIHPEC-EduardoRicci.pdf. Acesso em 25 maio 2011.

ROCO, M. C.. Nanotechnology Research Directions: Vision for Nanotechnology in the Next Decade, In: WGN Workshop Report, U.S. National Science ans Technology Council, 1999, Washington Springer, 1999. Disponível em: < www.wtec.org/loyola/.../IWGN.Research.Directions>. Acesso em 13 maio 2011.

ROSSI - BERGMANN, B.. A nanotecnologia: da saúde para além do determinismo tecnológico. **Ciências e Cultura**, São Paulo, v.60, n.2, 2008. Disponível em: http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?pid=S000967252008000200024&script=sci_arttext. Acesso em 23 agosto 2010.

SANTOS, A. N. Aspectos bioeletroquímicos de dendrímeros nanoplataformas para aplicações clínicas. 2008. Dissertação (Mestrado em Ciências dos Materiais para Engenharia) - Instituto de Ciências Exatas, Universidade itajubá, Minas Gerais. 2008. Diponível federal de em: adm-neta.unifei.edu.br/phl/pdf/0033355.pdf >. Acesso em 19 maio 2011.

SAÚDE E BELEZA. Cicladol. 2011. Disponível em: http://www.tradepar.com.br/ detalhes/cicladol-c-06-comprimidos-efervescentes-8171-958.html>. Acesso em 26 maio 2011.

SAULO, A.; SANDRE, A.. Nanotubos de Carbono. Universidade Federal de Pernanbuco: Ddesing, 2009. Disponível em: http://issuu.com/albertosaulo/docs/nanocatalogo. Acesso em 05 abril 2011.

SBPC, 58° Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência n.20 2006, Florianópolis: UFSC, 2006. Disponível em http://www.sbpcnet.org.br/site/arquivos/arquivo_182.pdf. Acesso em 05 maio 2011.

SCHAFFAZICK, S. R. *et al.* Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26, N. 5, p. 726-737, 2003. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/qn/v26n5 /17 20 9.pdf>. Acessado em 14 maio 2011.

SILVA, C. G. O Programa Nacional de Nanotecnologia e o Centro Nacional de Referência em Nanotecnologia. 2003. Disponível em: http://nanotecnologiaplicada.files.wordpress.com/2009/04/programanano_a.pdf>. Acessado em 05 abril 2011.

SILVA, C. G. O que é nanotecnologia? **Revista Eletrônica de Jornalismo Científico Com Ciência – Nanociência e Tecnologia**, SBPC/Labjor, 2002.

Disponível em: http://www.comciencia.br/reportagens/nanotecnologia/nano10.htm.

Acesso em 23 agosto 2010

SILVA, F. C. Ciclodextrinas como veículos para a administração de fármacos. Portal do fármaco, Rio de Janeiro, 2008. Resenha. Disponível em: < http://www.portaldosfarmacos.ccs.ufrj.br/resenhas_ciclodextrinas.html>. Acesso em 17 maio 2011.

TASSANO, M. Dendrímeros marcados con 99mtc como posible radiofármaco para el diagnóstico de procesos tumorales. 2008. Trabalho de Conclusão de Curso (Grau em licenciatura em Biologia) - Facultad de Ciências, Centro de Investigaciones Nucleares Universidad de la República, 2008. Disponível em: < http://www.bib.fcien.edu.uy/files/etd/pasan/uy24-13275.pdf >. Acesso em 25 maio 2011.

TEMPERINI; J. A. Nanociência-nanotecnologia: passado – presente - futuro. **Jatinforma**. ano 10, 2009. Disponível em: http://www.quimilux.com.br/jat1209.pdf>. Acesso em 13 abril 2011.

TOMAZZINI, F.; DURAN, M.; VAUGHN; N. Nanopartículas lipídicas sólidas em fármacos. 2007. Disponível em: < http://www.google.com.br/search?hl=pt-BR &as =X&ei=H2vZTaKYGerA0AGDzoz8Aw&ved=0CBcQBSgA&q=Nanopart%C3%ADcula s+Lip%C3%ADdicas+S%C3%B3lidas+em+F%C3%A1rmacos+Fernanda+Tomazini, +Marcela+Duran+e+Natiara+Vaughn.+Laborat%C3%B3rio+de+Qu%C3%ADmica+BI OL%C3%B3gica.+Universidade+Estadual+de+Campinas.+Novembro+2007.&spell= 1>. Acesso em 22 maio 2011.

VELOSO, W. P. Nanotecnologia geral e na computação. 2007. Disponível em: http://www.waldirdepinhoveloso.com/artigos/nanotecnoligiageral.pdf>. Acesso em 12 abril 2011.

VENTURINI, C. G. et al. Propriedades e aplicações recentes das ciclodextrinas. **Química Nova**, São Paulo v.31, n.2, 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422008000200032>. Acesso em 18 maio 2011.

WIKIPÉDIA. Ambroxol®. 2011. Disponível em: http://pt.wikipedia.org/wiki/Ambroxol>, Acesso em 26 maio 2011.

WIKIPÉDIA. Daunorrubicina®. 2010. Disponível em: http://pt.wikipedia.org/wiki/ Daunorrubicina». Acesso 26 maio 2011.

WIKIPÉDIA. Lipossoma. 2011. Disponível em: http://pt.wikipedia.org/wiki/L ipossoma>. Acesso em 23 maio 2011.

WIKIPÉDIA. Piroxican. 2011. Disponível em: http://pt.wikipedia.org/wiki/Piroxicam. Acesso em 27 maio 2011.

WILLIAMSON, AmBisome®. 2002. Disponível em: http://www.stephenwilliamson.com/Studies/AmpB.htm. Acesso em 26 maio 2011.