

Teorias e Métodos da **BIOFÍSICA**

Sabrina Passoni Maravieski
(Organizadora)

 **Atena**
Editora
Ano 2019

Sabrina Passoni Maravieski
(Organizadora)

Teorias e Métodos da Biofísica

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Lorena Prestes e Geraldo Alves

Revisão: Os autores

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

T314 Teorias e métodos da biofísica [recurso eletrônico] / Organizadora
Sabrina Passoni Maravieski. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora,
2019.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-85-7247-189-3
DOI 10.22533/at.ed.893191403

1. Biofísica. I. Maravieski, Sabrina Passoni.

CDD 571.4

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2019

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

www.atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

A obra “Teorias e Métodos da Biofísica” faz parte de uma série de livros publicados pela Atena Editora, e neste volume único, em seus 12 capítulos, apresenta uma diversidade de estudos realizados nas diversas áreas da biofísica, bem como relação com outras áreas que esta exige nos dias atuais.

A biofísica é uma ciência interdisciplinar na qual se emprega as teorias, os métodos ou técnicas específicas da física para resolver questões biológicas. Atualmente, com o avanço tecnológico a biofísica está presente na maioria das ciências da saúde, tais como: Medicina, Fonoaudiologia, Odontologia, Enfermagem, Terapia Ocupacional, Fisioterapia, Bioengenharia e Biomedicina. Na área de Ecologia, temos também a biofísica Ambiental. Algumas especializações em biofísica podem ser ainda multidisciplinares, como por exemplo: a Bioinformática, a Biologia Estrutural, Toxicologia Ambiental e Biologia de Sistemas.

Dessa forma, o leitor poderá encontrar nesta obra, uma variedade pesquisas cujas áreas que envolvem a biofísica estão interligadas nas quais muitos pesquisadores buscam por soluções emergentes. A interdisciplinaridade entre estas diversas áreas aqui citadas é um processo natural e inevitável, pois a formação dos profissionais das ciências da saúde ou biológicas, seja qual for a sua formação, necessita da relação entre diversas áreas do conhecimento.

Hoje o profissional se destaca pela capacidade de saber inovar e alcançar resultados positivos em suas pesquisas com base nas diversas ciências, utilizando uma ou mais tecnologias. Isso se faz possível se este profissional tiver conhecimento das demais áreas, pois não basta ser bom em uma única ciência, é preciso ser multi-intelectual.

Nesta obra, portanto, o leitor poderá encontrar parcerias estabelecidas entre diversas áreas do conhecimento de diversos departamentos de pesquisa: Engenharia Elétrica e de Computação, Semicondutores, Biocalorimetria, Bioquímica Médica, Nanotecnologia e Nanomedicina, Bioquímica e Biofísica, Farmácia, Química do Estado Sólido, Ciências Médica, Clínica Médica (Nefrologia), Radioterapia, Histologia e Embriologia, Biofísica e Radiobiologia, Morfologia e Fisiologia Animal, Nanociências e Materiais Avançados.

Logo, este volume é dedicado à interdisciplinaridade nas diversas áreas das Ciências da Saúde e Biológica, pois o mercado atual exige uma revolução tecnológica e cabe a aos pesquisadores, dessas diversas áreas, buscar conhecer as demandas atuais para promover essas inovações de forma interdisciplinar, e não isoladamente. Neste sentido, esta obra foi dividida em 6 áreas temáticas da Biofísica: Bioeletricidade, Bioestatística, Biomecânica, Biofísica Ambiental, Biomedicina, e Radiobiologia.

Na área de Bioeletricidade, composta apenas de um capítulo (capítulo1), apresentamos uma pesquisa realizada entre os cursos de Engenharias de Computação e Elétrica e o curso de Ciências Médicas, em que envolve os Departamentos de Química de Estado Sólido, Semicondutores, Instrumentos e Fotônica e o de Clínica Médica

(Nefrologia). Trata-se da investigação do nível de fósforo no sangue, em que, quando este apresenta-se acima do normal está associado a casos de óbitos de pacientes renais crônicos. Para isto os autores propõem o desenvolvimento de um transistor de efeito de campo sensível a íons (ISFET) que possa ser utilizado para quantificar a massa de fósforo no dialisato total final extraída durante o processo de hemodiálise.

Na área de Bioestatística, apresentamos dois capítulos. No capítulo 2, a pesquisa foi desenvolvida pelos Departamentos de Morfologia e Fisiologia em conjunto com o Departamento de Biofísica e Radiobiologia de uma Faculdade Rural. Na pesquisa foi utilizando o método da complexidade de Lempel-Ziv (CLZ), o qual permite calcular a complexidade de uma série temporal sem a necessidade de longos segmentos de dados. Este método, estatístico é baseado em dinâmica não linear e costumam ser são amplamente empregado na análise e descrição adequada de processos nas áreas de química, física e biologia. Neste, o método foi desenvolvido com o objetivo de determinar a complexidade de sequências finitas na análise do particionamento do polietilenoglicol no nanoporo unitário de alfa-hemolisina inserido em uma bicamada lipídica plana. O objetivo foi investigar o processo de chegada e permanência da molécula polimérica (analito) no nanoporo (biossensor). No capítulo 3, os pesquisadores avaliaram diferentes espectrômetros utilizados em análises clínicas e laboratórios de pesquisa os quais permitem determinar as concentrações de espécimes químicas diversas. Por considerarem a aplicabilidade destes dispositivos importante no quesito qualidade dos resultados fornecidos, os autores apresentam técnicas de estatística e os métodos de obtenção de indicadores de qualidade, por meio da realização de experimentos laboratoriais utilizando espectrofotômetros.

O capítulo 4, inserido na área temática de Biomecânica, trata-se de uma pesquisa onde a Oftalmologia e a Estética Funcional, estão intimamente ligadas aos fenômenos de transferência de massa estudados na Física. Neste, os autores mostraram como a falha da transferência de massa intraocular, por convecção forçada, pode afeta o movimento oculomotor e provoca diversas enfermidades, tais como: erro de refração, ceratocone, glaucoma de ângulo aberto ou fechado. Sugerindo por fim, a necessidade do SUS incluir, em seus procedimentos, a cirurgia corretiva de elevação de sobrancelhas, assim como a ANS regulamentar esta cirurgia em todos os planos de saúde.

Na área temática de Biofísica Ambiental, pesquisadores do Laboratório de Nanociências e Materiais Avançados realizaram estudos por meio da técnica de espectroscopia UV-visível com o intuito de promover uma formação interdisciplinar entre alunos de Pós-Graduação. Nesse sentido, os autores desenvolveram estratégias experimentais que permitem aos estudantes dominarem o uso da técnica de espectroscopia UV-visível para análises qualitativas e quantitativas com uso de um corante altamente conhecido e de larga aplicação como é o azul de metileno (capítulo 5). No capítulo 6, pesquisadores realizaram um levantamento do número de veículos na cidade de Recife para verificação da poluição atmosférica. Para eles, a poluição

atmosférica é comprovadamente um agente causador e de piora do quadro de diversas doenças, entre elas doenças respiratórias, câncer de pulmão, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio. No capítulo 7, pesquisadores do Departamento de Biofísica e Radiobiologia utilizaram o ensaio cometa em hemócitos do moluscos de água doce *Biomphalaria glabrata*, é um biodicador natural utilizados para a detecção de possíveis danos no DNA após a exposição ao MMS e para avaliar a potencial aplicação para monitoramento da genotoxicidade do ambiente de água doce.

Na área temática de Biomedicina, o leitor poderá aprofundar seus estudos em três capítulos. No capítulo 8, os autores do Departamento de Histologia e Embriologia, analisaram e avaliaram a atividade leishmanicida *in vitro* do extrato etanólico do *Allium sativum* L. frente às formas promastigotas de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. Na área de Bioquímica Médica no Laboratório de Biocalorimetria (capítulo 9), pesquisadores realizaram estudos de uma importante enzima a L-asparaginase, a qual é amplamente utilizada no tratamento da leucemia. Tendo em vista a importância de seu uso, surgiu a necessidade de buscar alternativas para reduzir seus efeitos adversos e aumentar sua estabilidade. Assim a pesquisa resultou na obtenção de nanopartículas de quitosana de alto peso molecular sem e com ZnCl₂. A alta concentração de quitosana, segundo os autores, permite maior incorporação de fármaco, mas aumenta o tamanho da partícula, o que não é interessante para a liberação intravenosa de fármaco. Já no capítulo 10, os autores analisaram e caracterizaram nanopartículas de quitosana-tripolifosfato (QT-TPP) associadas ao fármaco sumatriptano (SMT) como uma alternativa na terapia de enxaqueca via uso tópico.

A última área temática é a Radiobiologia, composta de dois capítulos promissores para as pesquisas atuais. Essa área vem crescendo em interdisciplinaridade, principalmente devido o crescimento das pesquisas em Medicina Nuclear, em Engenharia Biomédica e das técnicas de obtenção de imagem, as quais sofrem constantes avanços tecnológicos. Com isso, no capítulo 11, os autores investigaram a ação radioprotetora do extrato bruto da casca de *Anadenanthera colubrina* sobre os embriões de *Biomphalaria glabrata* e os resultados obtidos mostraram que o extrato da casca de A. colubrina apresentou uma discreta atividade radioprotetora. E por fim, no capítulo 12, com o intuito de fornecer mais dados sobre os efeitos da radiação ionizante no sistema nervoso central, os pesquisadores avaliaram a atividade elétrica cerebral de ratos expostos à radiação ionizante através do exame de eletrocorticograma (ECoG) e pode-se observar alterações nas ondas cerebrais através do uso de dois métodos matemáticos: a Transformada de Fourier (TF) Complexidade de Lempel-Ziv (CLZ) concluindo que a exposição a essa radiação causa alterações eletrofisiológicas, que incluem diminuição da complexidade e modificações nas ondas cerebrais.

Aos autores dos diversos capítulos, pela dedicação e esforços sem limites, que viabilizaram esta obra que retrata os recentes avanços científicos e tecnológicos nas Ciências da Saúde e Biofísica, os agradecimentos dos Organizadores e da Atena Editora.

Por fim, esperamos que este livro possa colaborar e instigar mais estudantes, professores e pesquisadores na constante busca de novas tecnologias promovendo a interdisciplinaridade nas diferentes áreas das Ciências da Saúde e Biofísica.

Sabrina Passoni Maravieski

SUMÁRIO

ÁREA TEMÁTICA BIOELETRICIDADE

CAPÍTULO 1 1

DESENVOLVIMENTO DE TRANSISTOR DE EFEITO DE CAMPO SENSÍVEL A ÍONS (ISFET) PARA QUANTIFICAÇÃO DA MASSA DE FÓSFORO REMOVIDO DE PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS NAS SESSÕES DE HEMODIÁLISE

Sergio Henrique Fernandes

Leandro Tiago Manera

Helder José Ceragioli

Rodrigo Bueno de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.8931914031

ÁREA TEMÁTICA BIOESTATÍSTICA

CAPÍTULO 2 17

COMPLEXIDADE DE LEMPEL-ZIV NA ANÁLISE DO TRANSPORTE DO POLIETILENOGLICOL ATRAVÉS DO NANOPORO DE ALFA-HEMOLISINA

Gesilda Florenço das Neves

Dijanah Cota Machado

Carlos Manuel Machado Carneiro

Luiz Hamiel Almeida Consoni

Cláudio Gabriel Rodrigues

Romildo Albuquerque Nogueira

DOI 10.22533/at.ed.8931914032

CAPÍTULO 3 25

METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO DE ESPECTROFOTÔMETROS:ANÁLISE DA DISPERSÃO DAS MEDIDAS

Cleonilde Maria do Nascimento

Carla Luiza Barros Bernardes Borja

Bruno Edberg Alves de Lira

Jabson Herber Profiro de Oliveira

Dijanah Cota Machado

Milton Marcelino Filho

DOI 10.22533/at.ed.8931914033

ÁREA TEMÁTICA BIOMECÂNICA

CAPÍTULO 4 36

MOVIMENTO OCULOMOTOR E ALGUMAS PATOLOGIAS

Humberto Dória Silva

Eduardo Dória Silva

Maria Tamires Dória Silva

Cristiana Pereira Dória

Cristiane Pereira Dória

DOI 10.22533/at.ed.8931914034

CAPÍTULO 5 43

ESTRATÉGIA EXPERIMENTAL PARA ANÁLISE ESPECTROSCÓPICA DE ESTADOS AGREGADOS DE CORANTES

Adrienne Marlise Mendes Brito

Hebert Freitas dos Santos

Iseli Lourenço Nantes-Cardoso

DOI 10.22533/at.ed.8931914035

CAPÍTULO 6 60

POLUIÇÃO ATMOSFÉRICA E POSSÍVEIS EFEITOS À POPULAÇÃO DE RECIFE

Cleonilde Maria do Nascimento

Nicolas Nunes Ferreira

Helotônio Carvalho

Sheilla Andrade de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.8931914036

CAPÍTULO 7 66

UTILIZAÇÃO DO ENSAIO COMETA PARA DETECTAR EFEITO GENOTÓXICO DO METANOSULFONATO DE METILA EM CÉLULAS DE *Biomphalaria glabrata*

Dewson Rocha Pereira

Maíra de Vasconcelos Lima

Willams Nascimento de Siqueira

Gabrielly Christynne Nascimento Sales

Hianna Arely Milca Fagundes Silva

José Luiz Ferreira Sá

Ana Maria Mendonça de Albuquerque Melo

DOI 10.22533/at.ed.8931914037

ÁREA TEMÁTICA BIOMEDICINA

CAPÍTULO 8 73

AValiação DA ATIVIDADE LEISHMANICIDA *IN VITRO* DO EXTRATO ETANÓLICO OBTIDO DO *Allium sativum* L

Gleyka Daisa de Melo Santos

Erwelly Barros de Oliveira

Paloma Lys de Medeiros

Eliete Cavalcanti da Silva

João Soares Brito da Luz

DOI 10.22533/at.ed.8931914038

CAPÍTULO 9 82

OTIMIZAÇÃO DA PRODUÇÃO DE NANOPARTÍCULAS DE QUITOSANA DE ALTO PESO MOLECULAR - TRIPOLIFOSFATO PARA CARREAMENTO DE PROTEÍNA

Caroline Dutra Lacerda

Patrícia Severino

Maria Lucia Bianconi

DOI 10.22533/at.ed.8931914039

CAPÍTULO 10 94

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE NANOPARTÍCULAS DE QUITOSANA-TRIPOLIFOSFATO PARA APLICAÇÃO TÓPICA DE FÁRMACOS

Aryane Alves Vigato

Renato Grillo

Leonardo Fernandes Fraceto

Daniele Ribeiro de Araújo

DOI 10.22533/at.ed.89319140310

ÁREA TEMÁTICA RADIOBIOLOGIA

CAPÍTULO 11 109

AÇÃO RADIOPROTETORA DO EXTRATO BRUTO DA CASCA DE *Anadenanthera colubrina* SOBRE OS EMBRIÕES DE *Biomphalaria glabrata*

José Luís Ferreira Sá

Williams Nascimento Siqueira

Hianna Arely Milca Fagundes Silva.

Isabelle Cristinne Ferraz Bezerra

Dewson Rocha Pereira

Larissa Silva de Azevedo Melo

Maíra de Vasconcelos Lima

Luiz Alberto Lira Soares

Márcia Vanusa Silva

Maria Tereza Santos Correia

Ana Maria Mendonça Albuquerque Melo

DOI 10.22533/at.ed.89319140311

CAPÍTULO 12 117

MÉTODOS MATEMÁTICOS DE ANÁLISE DA ATIVIDADE ELÉTRICA CEREBRAL DE RATOS EXPOSTOS A RADIAÇÃO IONIZANTE

Camilla de Andrade Tenorio Cavalcanti

Isvânia Maria Serafim da Silva Lopes

Leandro Álvaro de Alcântara Aguiar

Alexandre Parísio Barbosa de Oliveira

Jonas Sérgio de Oliveira Filho

Romildo de Albuquerque Nogueira

DOI 10.22533/at.ed.89319140312

SOBRE A ORGANIZADORA..... 126

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE NANOPARTÍCULAS DE QUITOSANA-TRIPOLIFOSFATO PARA APLICAÇÃO TÓPICA DE FÁRMACOS

Aryane Alves Vigato

Centro de Ciências Naturais e Humanas,
Universidade Federal do ABC, Av. dos Estados,
n° 5001, Bloco A, Santo André, 09210-580, SP,
Brasil. E-mail: daniele.araujo@ufabc.edu.br/
aryane.vigato@ufabc.edu.br

Renato Grillo

Departamento de Física e Química, Faculdade de
Engenharia da Universidade Estadual Paulista –
Campus Ilha Solteira, Avenida Brasil, 56, Centro
Ilha Solteira, 15385-000, SP, Brasil.

Leonardo Fernandes Fraceto

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Filho - Campus Sorocaba, Avenida Três de Março,
511, Alto da Boa Vista, Sorocaba, 18087180, SP -
Brasil

Daniele Ribeiro de Araújo

Centro de Ciências Naturais e Humanas,
Universidade Federal do ABC, Av. dos Estados,
n° 5001, Bloco A, Santo André, 09210-580, SP,
Brasil. E-mail: daniele.araujo@ufabc.edu.br/
aryane.vigato@ufabc.edu.br

RESUMO: A administração oral de medicamentos está constantemente associada a efeitos adversos sistêmicos, como toxicidade para o trato gastrointestinal. Por isso, diversos tipos de formulações têm sido propostas com o objetivo de estabelecer novas opções de vias de administração de fármacos de modo a diminuir estes possíveis efeitos. Uma destas vias alternativas é a transdérmica, onde a eficácia

clínica de administração depende principalmente das propriedades farmacológicas do fármaco e de sua biodisponibilidade no local de ação, que é limitada pela baixa permeabilidade do estrato córneo. Neste trabalho, nanopartículas de quitosana-tripolifosfato (QT-TPP) associadas ao fármaco sumatriptano (SMT), utilizado na terapia de enxaqueca, foram preparadas e caracterizadas. Os parâmetros de síntese das nanopartículas de QT-TPP-SMT foram estudados para obtenção de formulações otimizadas: tamanho médio de $139,2 \pm 11,9$ nm, PDI $0,22 \pm 0,04$, potencial zeta de $19,3 \pm 2,7$ mV, e eficiência de encapsulação de $30,7 \pm 6,9$ %. Os resultados de permeação utilizando a membrana artificial Strat-M®, que mimetiza a pele humana, mostraram-se promissores para as nanopartículas QT-SMT-TPP como um nanocarreador para liberação sustentada de fármacos hidrofílicos por via tópica.

PALAVRAS-CHAVE: nanotecnologia, nanopartículas, quitosana e pele.

ABSTRACT: Oral administration of drugs is often associated with systemic adverse effects, such as toxicity to the gastrointestinal tract. Several types of formulations have been thus proposed to establish new possibilities for drug delivery routes in order to reduce these side effects. One alternative is the transdermal route, where the clinical efficacy depends primarily

on pharmacological properties of the drug and its bioavailability at the site of action. That bioavailability is limited due to the low permeability of the stratum corneum. The association of drugs with nanostructured systems exhibiting lipophilic characteristics sufficient to diffuse in the stratum corneum can thus evade this limitation. Therefore, this work presents the preparation of chitosan-tripolyphosphate (QT-TPP) nanoparticles and its association with sumatriptan (SMT), a drug used in migraine therapy. The synthesis parameters QT-TPP-SMT nanoparticles were studied to obtain optimized formulations: mean size 139.2 ± 11.9 nm, POI 0.22 ± 0.04 , zeta potential of 19.3 ± 2.7 mV, and encapsulation efficiency of $30,7 \pm 6.9\%$. Permeation results using Strat-M® artificial membrane, which mimics human skin, showed that QT-TPP-SMT nanoparticles are promising nanocarriers for sustained release of hydrophilic drugs through the skin.

1 | INTRODUÇÃO

A administração de fármacos por via tópica tem sido estudada como uma importante estratégia por oferecer vantagens como o uso de formulações auto-administráveis, aumentar a adesão dos pacientes aos tratamentos prolongados e evitar a biotransformação de primeira passagem hepática, sistema responsável por reduzir a biodisponibilidade, por inativação de diferentes moléculas, após administração oral. Além disso, efeitos colaterais, como incômodos gastrointestinais, que podem ocorrer na administração por via oral, são evitados pelas vias tópicas e transdérmica (PRAUSNIT e LANGER, 2008). Quando comparadas às vias intravenosa e intramuscular, ambas as vias mostram-se vantajosas por serem indolores e não invasivas, aumentando a adesão do paciente à terapia (SILVA et al., 2010).

A pele é composta de duas camadas principais, a epiderme e a derme, e uma terceira camada variável, chamada de hipoderme. A absorção de fármacos pela pele é afetada por vários fatores, tais como espessura, temperatura, grau de hidratação, fluxo sanguíneo, concentração de lipídios, mas principalmente é influenciada pela presença de do estrato córneo, que possui em sua estrutura células diferenciadas (corneócitos) compactadas e queratinosas, inseridas em uma matriz lipídica composta por ceramidas, ácidos graxos livres e fosfolipídeos (GODIN e TOUITOU, 2007). A baixa permeabilidade do estrato córneo limita a biodisponibilidade de fármacos no local de ação, fato que pode ser contornado por formulações com constituintes (denominados promotores de absorção) que favoreçam a passagem de moléculas através desta camada (BOUWSTRA et al., 2003). Moléculas com elevada hidrofobicidade tendem a permanecer retidas, enquanto as de elevada hidrofiliabilidade tendem a apresentar baixa permeabilidade ao estrato córneo (CHORILLI et al., 2007; SILVA et al., 2010). Nesse contexto, o desenvolvimento de formulações tópicas é uma importante estratégia para o transporte de fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos através da pele.

As nanopartículas (NPs) poliméricas, são consideradas potenciais dispositivos para liberação sustentada de fármacos e moléculas bioativas, pois apresentam

estabilidade coloidal, aumentam a estabilidade de agentes ativos que sofrem hidrólise, oxidação e decomposição fotoquímica, e podem ser incorporadas em formas farmacêuticas semi-sólidas (JENNING e GOHLA, 2001; SOPPIMATH et al., 2001). A quitosana (QT), um polissacarídeo catiônico, biodegradável e não tóxico proveniente da quitina, um composto natural encontrado no exoesqueleto de artrópodes (COELHO et al., 2010). Este polímero é insolúvel em água e em solventes orgânicos, mas pode ser solubilizada em soluções ácidas devido a protonação dos grupamentos amino, que conferem carga positiva à molécula (SINHA et al., 2004). Seu uso em formulações nanoestruturadas tem sido amplamente investigado para formulações contendo fármacos, genes, proteínas e outros agentes (GAN et al., 2005).

Dentre a grande variedade de métodos para preparação de NPs de quitosana, a reticulação iônica (figura 1) mostra-se vantajosa por ser um processo livre de solventes orgânicos, o que diminui a toxicidade (AMGOTH et al., 2010). Este método baseia-se nas interações iônicas entre os grupos amino carregados da quitosana e os grupos carregados negativamente do ânion, tais como o tripolifosfato de sódio (TPP), que é o agente de reticulação de íons mais amplamente utilizado por não ser considerado tóxico. Este processo físico de reticulação exclui o uso de agentes emulsionantes que são muitas vezes tóxicos para os organismos, e também evita danos ao fármaco a ser associado a NPs (FAN et al., 2012).

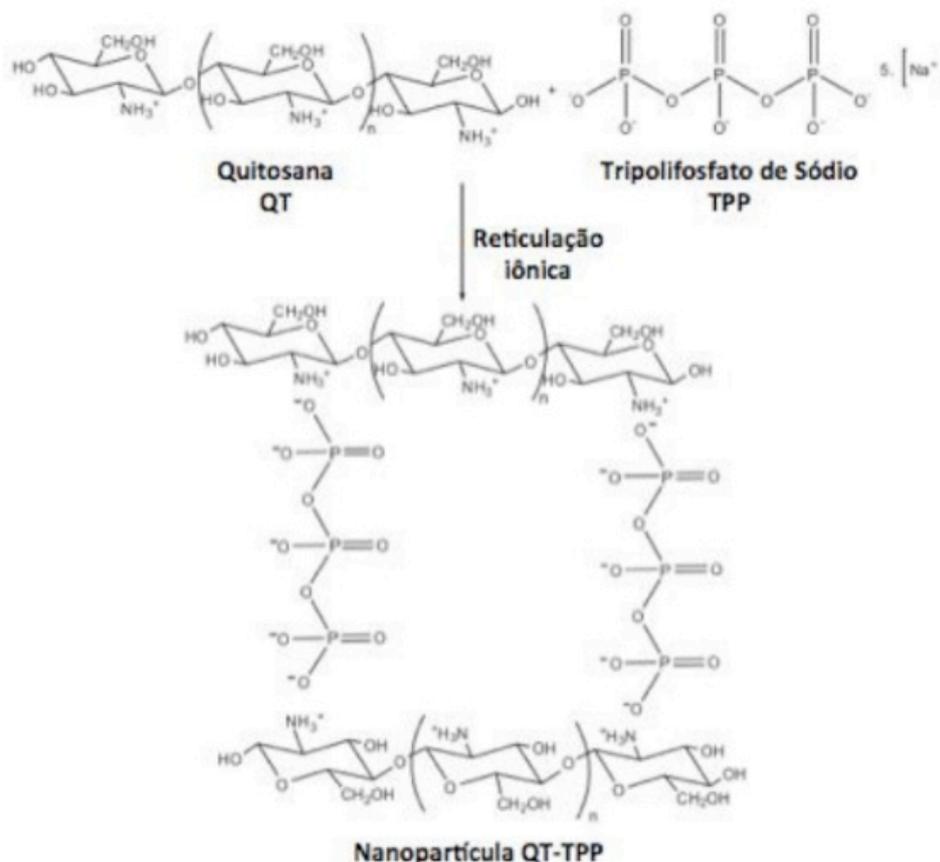


Figura 1. Representação esquemática da reticulação iônica entre a quitosana e o poliânion tripolifosfato formando NPs. Adaptado de (COELHO et al., 2010).

Para análise da promoção de permeação tópica de fármacos por estes materiais, foi utilizado o sumatriptano (SMT) como fármaco modelo. O SMT (figura 2), é um agonista de serotonina usado no tratamento da migrânea, mais conhecida como enxaqueca (GULATI et al., 2013). Neste trabalho foi utilizado o sal succinato de sumatriptano, cuja molécula apresenta três valores de pKas: pKa₁ do ácido succínico entre 4,21 e 5,67, pKa₂ da amina terciária de 9,63 e e pKa₃ do grupo sulfonamida, que é maior que 12 (OSHIRO et al., 2014). Como as NPs apresentam pH próximo de 5, para manter a solubilidade da quitonasa, neste pH o SMT apresenta-se ionizado e totalmente solubilizado, condição essencial para o sucesso da incorporação deste fármaco no sistema de NPs proposto.

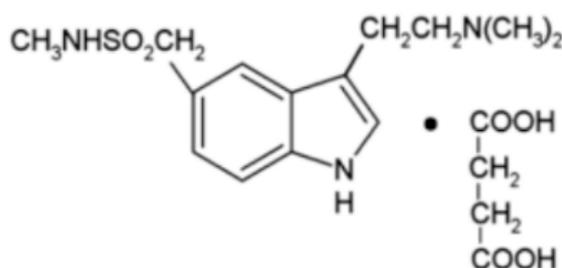


Figura 2. Estrutura química do succinato de sumatriptano.

Neste trabalho, foi desenvolvido um método otimizado de preparo de nanopartículas de QT-TPP, visando obter melhores características físico-químicas, estabilidade coloidal e reprodutibilidade de síntese, para a incorporação do fármaco sumatriptano, utilizado como modelo para avaliação da permeação da NPs através de membranas artificiais que mimetizam a pele, sendo aplicáveis aos estágios iniciais do desenvolvimento de formulações tópicas.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Materiais

Quitosana de baixo peso molecular (27 kDa e grau de desacetilação de 75% - 85) e Tripolifosfato de sódio foram adquiridos da Sigma–Aldrich, MO, USA. Succinato de Sumatriptano foi doado pela Libbs Pharm, São Paulo, Brasil. Os demais reagentes químicos e solventes utilizados apresentaram grau analítico.

2.2 Síntese das nanopartículas de quitosana-tripolifosfato

Inicialmente, foi preparada uma solução de QT 0,1% m/v em ácido acético 0,2% v/v, cujo pH foi ajustado para 5, para completa solubilização da QT. Essa solução foi mantida sob agitação magnética por 24 h e logo após foi filtrada em membrana de 0,45 µm para remover agregados. Separadamente, uma solução de TPP a 0,1 % m/v foi preparada e mantida em geladeira. Para formação das NPs, 5 mL da solução

de TPP foram adicionados a 20 mL da solução de QT sob agitação magnética, esta formulação permaneceu sob agitação por mais 10 minutos. Após isso, as NPs de QT-TPP foram armazenadas a 4 °C. Para a associação de SMT, 12 mg/mL do fármaco foram solubilizados na solução de QT e as NPs foram sintetizadas conforme o procedimento descrito anteriormente, resultando nas formulações identificadas como QT-SMT-TPP contendo cerca de 1,15 % (m/v) de SMT.

O método geral descrito foi executado variando-se parâmetros que resultaram em diferentes métodos de preparação, detalhados na tabela 3. O fluxograma apresentado na figura 3, esquematiza o método de síntese e os parâmetros variados em cada etapa.

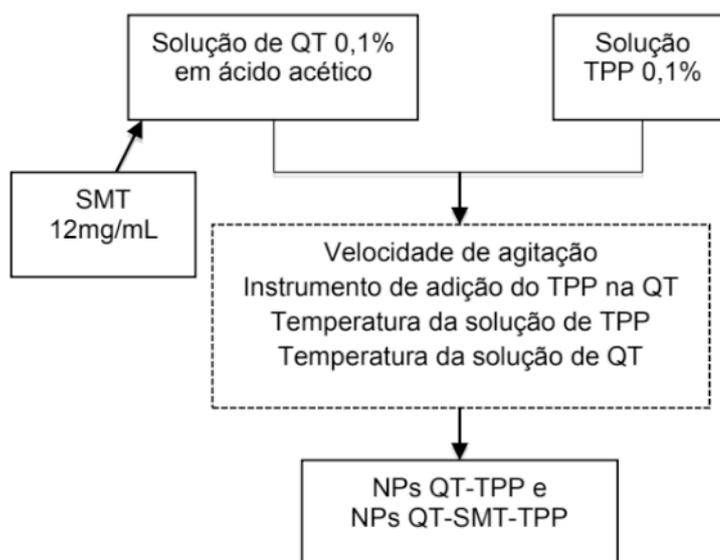


Figura 3. Representação esquemática do método de síntese com parâmetros variados em cada etapa.

	Velocidade de agitação (rpm)	Instrumento de adição do TPP na QT	Temperatura da solução de TPP (°C)	Temperatura da solução de QT (°C)
Método 1	850	Micropipeta (adição direta)	4	25
Método 2	450	Micropipeta (gotejamento)	4	25
Método 3	700	Micropipeta (adição direta)	4	60
Método 4	900	Pipeta de pasteur (adição direta)	0	60
Método 5	2500	Pipeta de pasteur (adição direta)	0	60

Tabela 1. Descrição de parâmetros dos diferentes métodos de síntese de nanopartículas.

2.3 Determinação da eficiência de encapsulação

A eficiência de encapsulação do SMT às NPs, foi determinada utilizando o

método de ultrafiltração/centrifugação. Este método consiste na centrifugação da suspensão de NPs em dispositivos de ultrafiltração que possuem um filtro de celulose regenerada de 10 kDa (Microcon-Millipore), e posterior quantificação do fármaco presente no filtrado. Assim, por diferença entre a concentração total de SMT e aquela não associada aos carreadores, determinou-se a taxa de fármaco encapsulado nas NPs. A concentração de fármaco foi determinada utilizando espectrofotometria UV-Vis em 282 nm (GULATI et al., 2013), com equação da reta $y = 0,05152 + 0,01162x$, $r^2 = 0,99966$ e limite de quantificação de 0,0353 µg/mL.

2.3 Caracterização físico-química das nanopartículas – diâmetro hidrodinâmico das partículas e potencial zeta

A fim de caracterizar as NPs, quanto ao diâmetro hidrodinâmico (Dh), também conhecido como tamanho de partícula e quanto ao índice de polidispersão (PDI), foi utilizada a técnica de espalhamento de luz dinâmico (DLS) para todas as formulações. A formulação que apresentou melhor resultado por DLS, foi submetida a análise por Rastreamento de Partículas, NanoParticle Tracking Analysis (NTA), que permite o rastreamento do movimento browniano de nanopartículas em suspensão em meio líquido, partícula por partícula, individualmente (AZONANO, 2009).

Para a determinação do potencial zeta (ζ), foi utilizada a técnica de Espalhamento de Luz Eletroforético (ELS) que avalia a mobilidade eletroforética de partículas em suspensão. Todas as análises foram realizadas em triplicata e os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão.

2.4 Ensaios de permeação in vitro

Para avaliar a permeabilidade das formulações foram realizados ensaios utilizando células de difusão vertical do tipo Franz (sistema automatizado Microette Plus, Hanson Research®), onde os compartimentos doador e receptor foram separados por uma membrana sintética que simula as diferentes camadas presentes na pele, Strat-M® (MERCK; UCHIDA et al., 2015; KAUR et al., 2018) modelo útil para avaliar o perfil de permeação de formulações farmacêuticas durante os estágios iniciais do desenvolvimento (GRILLO et al., 2019). No compartimento doador foi aplicado 0,6 mL das formulações, enquanto no compartimento receptor adicionou-se água ultrapura (7 mL). O ensaio apresentou duração total de 24 horas, onde alíquotas de 1 mL foram retiradas em intervalos de 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas, para posterior quantificação dos fármacos contido nas alíquotas por espectrofotometria UV-Vis.

2.5 Análise Estatística

Todos os dados são apresentados como médias \pm desvio padrão (DP) de três experimentos independentes ($n = 3$) em triplicata. Os dados foram analisados utilizando análise de variância unidimensional (ANOVA) para comparações entre grupos, seguido de um pós-teste de Tukey para comparações múltiplas, com significância padrão de

p < 0,05.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Determinação do diâmetro hidrodinâmico das nanopartículas pelas técnicas de DLS e NTA

Para determinar qual dos métodos apresentados na tabela 1 seria utilizado para preparar partículas contendo SMT, foi utilizada a técnica de DLS. Esta técnica é uma das mais populares para determinação do diâmetro hidrodinâmico (D_h) (figura 4), também conhecido como tamanho de partículas em suspensão, pois diferente do tamanho sólido de partícula, considera a esfera de solvatação na determinação do tamanho (SARTOR, M, 2003). Os resultados obtidos encontram-se na figura 10.

Nesta técnica, um feixe de luz monocromático, incide sobre uma suspensão de partículas em movimento browniano, sendo espalhado. O espalhamento está relacionado ao tamanho da partícula, que por meio da equação de Stokes-Einstein (eq.1), é aproximada a forma esférica em todos os casos, incluindo agregados e partículas de outros formatos, o que consiste em uma limitação da técnica (figura 4). Desta forma, obtêm-se um gráfico de intensidade de luz (%) por tamanho de partícula (nm) (SARTOR, M, 2003).

$$D = \frac{k_B T}{6\pi \eta r} \quad (1)$$

Onde D é a constante de difusão, k_B a constante de Boltzman, T a temperatura absoluta, η a viscosidade e r o raio da partícula esférica.

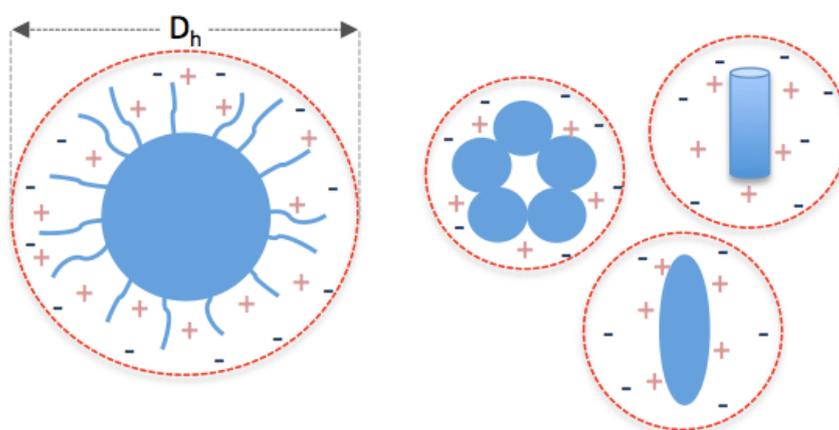


Figura 4. Representação esquemática do diâmetro hidrodinâmico (D_h) de nanopartículas.

A análise dos gráficos (figura 5) apontam o método 5 como o método que resulta em partículas com menor valor médio de D_h , $135,3 \pm 1,721$, apresentando significância estatística em relação a todos os outros métodos (p < 0,05).

Na literatura é descrito que partículas de QT-TPP com tamanho médio de até

500 nm apresentam permeabilidade cutânea, porém partículas de tamanhos menores difundem-se mais rapidamente (HASANOVIC et al., 2009; SCHNEIDER et al., 2009). Em relação à PDI, o método 5 foi o único a apresentar valor absoluto menor que 0,3, valor descrito na literatura como o limite para se considerar um conjunto de partículas como monodisperso, um parâmetro importante para a aplicação tópica (HASANOVIC et al., 2009).

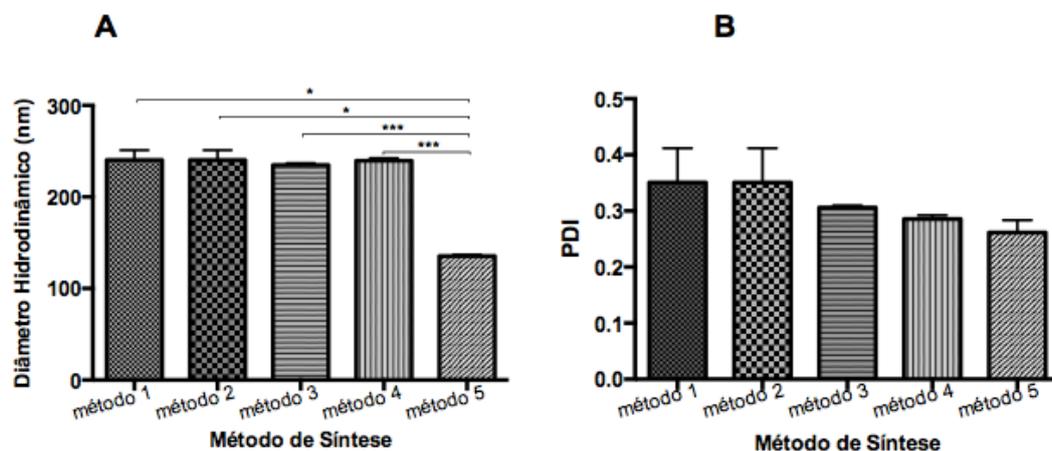


Figura 5. (A) Diâmetro hidrodinâmico para cinco diferentes métodos de síntese de NPs QT-TPP. (B) PDI para cinco diferentes métodos de síntese de NPs QT-TPP. Os dados são apresentados como valores médios \pm DP ($n = 3$) e a significância foi avaliada pelo teste ANOVA de uma via: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$.

No método 5, o TPP (0,1%) a 0 °C foi adicionado à QT (0,1%) a 60 °C sob agitação de 2500 rpm, o que resultou em um Dh médio 43,8% menor que o do método 4, onde a agitação no momento da adição de TPP é de 900 rpm, sendo a significância estatística entre estes métodos de $p < 0,001$ (figura 6). Observa-se também a reprodutibilidade nos valores de Dh entre os métodos 1, 2, 3 e 4, confirmando que o conjunto de parâmetros de síntese resultou no Dh e o PDI apresentados pela formulação resultante do método 5 e não apenas a variação isolada de um destes parâmetros (FAN et al., 2012).

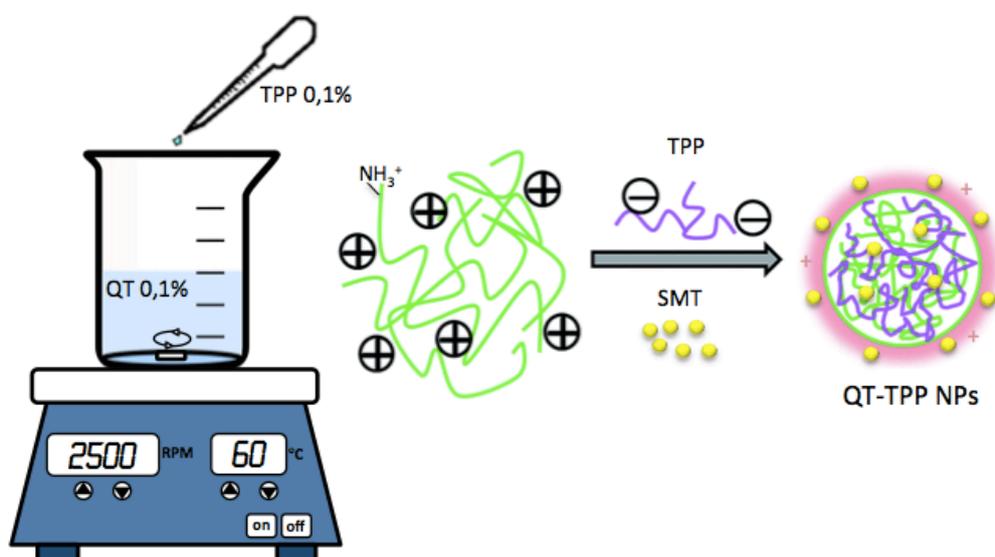


Figura 6. Representação esquemática do método de síntese das nanopartículas de QT-TPP resultantes do método 5.

A análise por Rastreamento de Partículas (NanoParticle Tracking Analysis ou NTA) também permite o rastreamento por meio do movimento browniano de nanopartículas em suspensão, porém pelo método “partícula por partícula”. A aplicação da equação de Stokes-Einstein (eq. 1) permite a derivação do tamanho de partícula e da concentração destas no meio. Um feixe de laser é passado através do porta amostra, onde as partículas em suspensão no caminho do feixe espalham a luz de modo que essa intensidade possa ser detectada (AZONANO, 2009).

A técnica de DLS é capaz de avaliar pequenas variações de frequências do espalhamento de luz da amostra, resultante dos movimentos brownianos relativos do conjunto de partículas dispersas, resultando em valores médios de tamanho de partículas (AZONANO, 2009). Desta forma, o DLS é mais suscetível a interferência de agregados, que acabam por deslocar o tamanho médio e o PDI, mesmo em porcentagem baixas na amostra, pois espalham a luz de forma diferente das nanopartículas isoladas. Já o NTA, realiza a análise de tamanho através de imagem, onde a luz espalhada pelas partículas é capturada por uma câmera, que acompanha o movimento das partículas individualmente, assim, as populações de diferentes tamanhos podem ser diferenciadas (AZONANO, 2009). Além disso o NTA é capaz de fornecer a concentração de partículas em solução.

A formulação resultante do método 5 foi submetida a análise por NTA, onde foi determinada a concentração de $5,70 \times 10^9 \pm 0,28 \times 10^9$ nanopartículas/mL de formulação e a distribuição de tamanho em relação a concentração de partículas (figura 7), que apresentou picos em 197 nm e 273 nm.

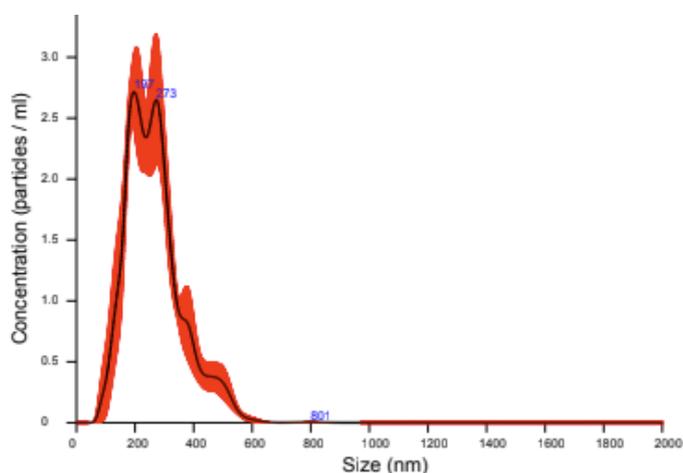


Figura 7. (A) Distribuição de tamanho das nanopartículas de QT-TPP em relação a concentração de nanopartículas em solução. (B) Distribuição das nanopartículas de QT-TPP em relação a intensidade de luz espalhada pelas nanopartículas em solução.

Devido as particularidades das técnicas, observa-se diferença nos valores de diâmetro hidrodinâmico (D_h) fornecidos via DLS e NTA, que apresentam-se como técnicas complementares. Para o método 5, a análise por DLS resultou em uma distribuição monodispersa (unimodal) com D_h médio de 134,7 nm. Já na análise via NTA observa-se que maior parte da população partículas encontra-se entre 190 e 300

nm e que a distribuição tem caráter bimodal. Foi detectado também, via NTA, uma população partículas acima de 600 nm, que pode indicar a formação de agregados (FAN et al., 2012).

Devido a discussão anterior, o método 5 foi utilizado para a síntese de NPs contendo SMT, onde a comparação entre os valores de Dh e PDI médio encontram-se na figura 8.

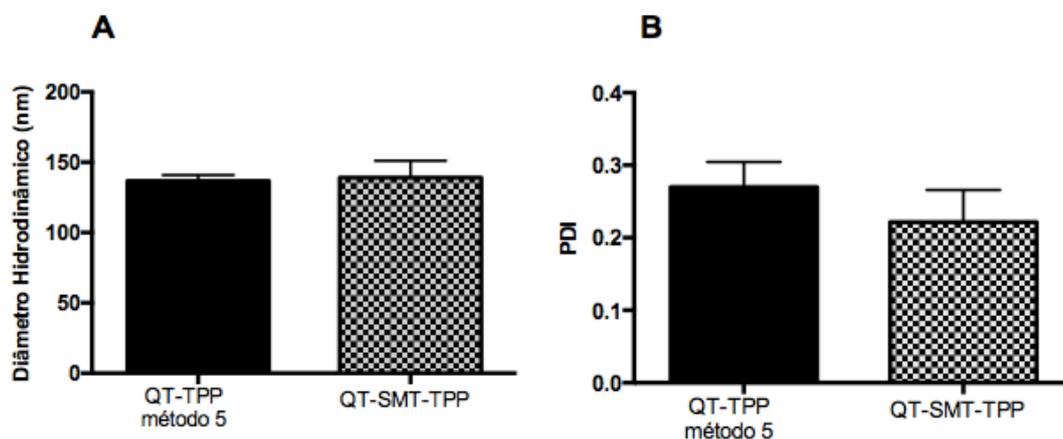


Figura 8. (A) Diâmetro hidrodinâmico das nanopartículas QT-TPP e QT-SMT-TPP. B) PDI (índice de polidispersão) das formulações de QT-TPP e QT-SMT-TPP. Os dados são apresentados como valores médios \pm DP ($n = 3$) e a significância foi medida através do teste-t: $**p < 0,05$.

As NPs QT-SMT-TPP, não apresentaram variação significativas de Dh ($139,2 \pm 11,9$ nm) e PDI ($0,22 \pm 0,04$) em relação as NPs sem o fármaco ($136,7 \pm 4,2$ e $0,27 \pm 0,3$). Este resultado indica que as moléculas de SMT não interferem nas interações entre a QT e o TPP a ponto de desestabilizar as NPs previamente formadas.

3.2 Avaliação do Potencial Zeta e da Eficiência de Encapsulação

O Potencial Zeta (ζ), diferente do potencial de superfície da partícula, é influenciado pelas mudanças na interface com o meio dispersante, devido a dissociação de grupos funcionais na superfície da partícula ou pela adsorção de espécies iônicas presentes no meio (AMGOTH et al., 2010). Enquanto o ζ pode ser quantificado medindo-se a velocidade das partículas coloidais submetidas a um campo elétrico, o potencial superficial não pode ser medido. Os valores de ζ estão relacionados a estabilidade das partículas em suspensão, quanto maior em módulo, maior será a repulsão eletrostática e assim, menor será a tendência de agregação. Partículas com ζ entre 0 e 5 mV são consideradas instáveis, enquanto entre 40 e 60 mV as partículas são muito estáveis em suspensão (AMGOTH et al., 2010).

Os valores de ζ estão relacionados com a mobilidade eletroforética e é através dessa propriedade que é possível determiná-los (MALVERN). Quando um campo elétrico é aplicado a uma suspensão de partículas, estas movem-se com uma velocidade identificada pelo equipamento. Assim, obtem-se a mobilidade eletroforética e, a partir desta, o potencial zeta (AMGOTH et al., 2010). As análises de ζ foram realizadas e os

resultados obtidos encontram-se na figura 9.

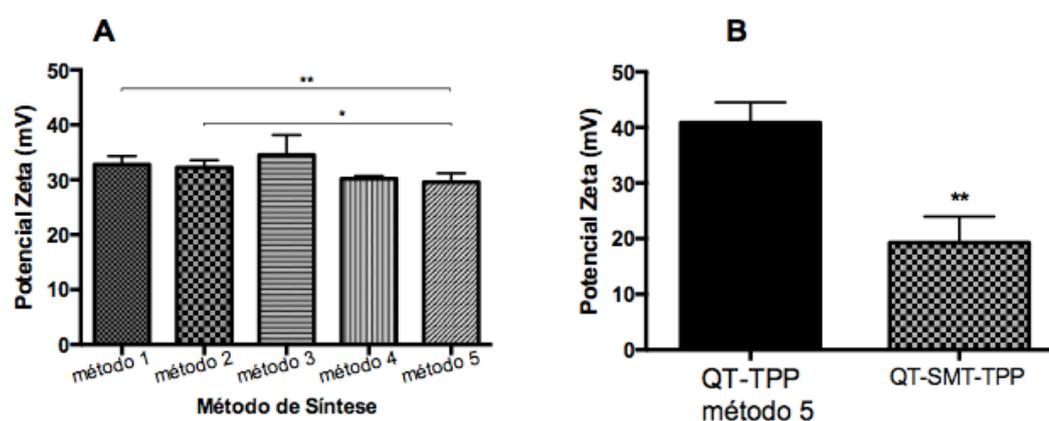


Figura 9. (A) Potencial Zeta para cinco diferentes métodos de síntese de NPs QT-TPP. (B) Potencial zeta das formulações de QT-TPP e QT-SMT-TPP. Os dados são apresentados como valores médios \pm DP ($n = 3$) e a significância foi medida pelo teste ANOVA de uma via: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ em relação ao método indicado pelas barras horizontais.

Não foi observada uma relação clara entre os métodos de síntese e o ζ das NPs, diferente do que ocorreu nas análises de tamanho, onde um método apresentou melhor resultado que os demais. Em relação ao ζ , todos os métodos resultam em formulações que podem ser consideradas moderadamente estáveis.

As NPs associadas ao SMT, apresentaram valores de potencial zeta significativamente mais baixos ($40,9 \pm 3,6$ mV para as NPs sem SMT e $19,3 \pm 2,7$ mV com SMT), resultante da anulação de cargas superficiais positivas, provenientes dos grupamentos amino protonados da QT, indicando a interação do fármaco com a superfície da partícula por adsorção. Apesar de menor em módulo, o potencial zeta das partículas com fármaco permanece positivo, o que é vantajoso para aplicação tópica, devido a presença de sulfato de colesterol carregado negativamente na camada do estrato córneo, onde é necessário que haja perturbação por parte da formulação, para que esta atinja camadas mais profundas da pele (PROW et al., 2011).

A eficiência de encapsulação de SMT pelas NPs de QT-TPP foi determinada pelo ensaio de ultrafiltração. As análises foram realizadas em triplicata e o resultado foi calculado por meio da equação (2) abaixo (GULATI et al., 2013), obtendo-se $30,7 \pm 6,9$ % de fármaco encapsulado nas formulações de QT-SMT-TPP. Esta porcentagem encontra-se dentro da faixa relatada na literatura, entre 27 e 76% de porcentagem de encapsulação de SMT neste tipo de NPs (GULATI et al., 2013).

$$\% \text{ encapsulação} = \frac{\text{quantidade de fármaco no filtrado}}{\text{quantidade total de fármaco na formulação}} \times 100 \quad (2)$$

3.3 Avaliação do Perfil de Permeação das NPs através de membranas artificiais STRAT-M®

Para os ensaios de permeação, foram utilizadas membranas artificiais Strat-M®.

Esta membrana é construída de duas camadas de polietersulfona (PES, mais resistente à difusão, devido ao menor tamanho de poros) sobre uma camada de poliolefina (mais aberta e difusiva) (MERCK). A estrutura porosa é impregnada com uma mistura de lipídios sintéticos, proporcionando propriedades adicionais semelhantes à da pele para a membrana (MERCK). A literatura relata que a membrana Strat-M® tem ampla compatibilidade química e é um modelo apropriado para rastrear compostos com diversas propriedades físico-químicas com elevado coeficiente de correlação em relação a pele humana (SIMON et al., 2016; UCHIDA et al., 2015). A figura 10 apresenta os resultados obtidos.

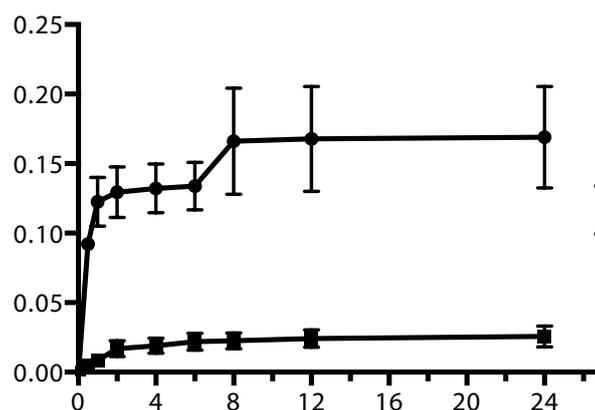


Fig. 10. Perfil de permeação in vitro de SMT obtido a partir de estudos em células de Franz utilizando a membrana Strat-M. Os dados são apresentados como valores médios \pm DP (n = 3).

Os perfis de permeação observados na figura diferem-se para o SMT em solução e o SMT associado a NPs de QT-TPP. No tempo experimental de 24 h cerca de 0,20 mg/cm² do SMT disponível na formulação de NPs permeou para o meio receptor, comparado a cerca de 0,025 mg/cm² do SMT em solução (12 mg/mL). Os lipídeos sintéticos impregnados na membrana atuam como materiais semelhantes aos lipídios da pele, simulando a barreira do estrato córneo. Sendo assim, é possível que pela baixa permeabilidade da formulação, a perturbação causada nesta barreira hidrofóbica não é suficiente para uma permeação nas camadas mais profundas. A liberação lenta do SMT sugere também um possível aprisionamento do fármaco no interior do sistema nanoparticulado (GULATI et al., 2013).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho, nanopartículas de quitosana-tripolifosfato foram sintetizadas utilizando a técnica de gelificação iônica, sendo o método de preparação otimizado para a obtenção de partículas de menores diâmetros hidrodinâmicos e índices de polidispersão (FAN et al., 2012). Dentre estes métodos apresentados, o método 5 foi o que resultou em nanopartículas com as melhores características físico-químicas

para aplicação tópica. Este, envolve a adição de uma solução 0,1% de TPP, a 0 °C à uma solução 0,1% de QT a 60 °C sob agitação de 2500 rpm, onde as nanopartículas resultantes apresentaram tamanho médio de $134,7 \pm 1,7$ nm e PDI de $0,262 \pm 0,022$ via análise de DLS, caracterizando uma população monodispersa e potencial zeta de $29,6 \pm 2,1$ mV. A análise por NTA determinou a concentração de $5,70 \times 10^9 \pm 0,28 \times 10^9$ nanopartículas/mL e o perfil de distribuição de tamanho das partículas entre 197 nm e 273 nm. As análises de DLS e NTA, mostraram-se complementares e permitiram melhor delineamento estrutural das NP. As NPs associadas ao fármaco modelo, succinato de sumatriptano, apresentaram um perfil de permeação sustentado em 24 horas. Este perfil pode estar associado com a baixa hidrofobicidade deste tipo de formulação, o que limita sua eficiência em ultrapassar a barreira do estrato córneo. A associação das NPs de QT-TPP com outros sistemas de liberação, como hidrogéis e organogéis podem aprimorar a capacidade de permeação destas NPs e precisam ser investigados.

5 | AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o suporte financeiro das agências: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, 2018/04036-3), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Pelo apoio institucional e estrutural da Universidade Federal do ABC e da Central Experimental Multiusuário da UFABC.

REFERÊNCIAS

- AMGOTH, C., et al. **Polymeric Nanocapsules for Drug Delivery**. Nanotechnology for Animal Health and Production, 99-123, 2010.
- AZONANO. **NanoParticle Tracking Analysis (NTA) and Dynamic Light Scattering (DLS) - Comparison between NTA and DLS**, 2009.
- BOUWSTRA, J. A., et al. **Water distribution and related morphology in human stratum corneum at different hydration levels**. Journal of Investigative Dermatology 120, 750–758, 2003.
- CHORILLI, M., et al. **Aspectos gerais em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos**. Rev. Bras. Cien. Farm. 88, 7–13, 2007.
- COELHO, J.F., et al. **Drug delivery systems: Advanced technologies potentially applicable in personalized treatments**. The EPMA Journal, 1–46, 2010.
- FAN, W.; YAN, W.; XU, Z.; NI, H. **Formation mechanism of monodisperse, low molecular weight chitosan nanoparticles by ionic gelation technique**. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 90, 21–27, 2012.
- GAN, Q.; WANG, T.; COCHRANE, C.; MCCARRON, P. **Modulation of surface charge, particle size and morphological properties of chitosan-TPP nanoparticles intended for gene delivery**. Colloids

and Surfaces B: Biointerfaces 44, 65–73, 2005.

GODN, B.; TOUITOU, E. **Transdermal skin delivery: Predictions for humans from in vivo, ex vivo and animal models.** Advanced Drug Delivery Reviews 59, 1152–1161, 2007.

GRILLO, R., et al. **Influence of hybrid polymeric nanoparticle/thermosensitive hydrogels systems on formulation tracking and in vitro artificial membrane permeation: A promising system for skin drug-delivery.** Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 174, 56-62, 2019.

GULATI, N.; NAGAICH, U.; SARAF, S. A. **Intranasal delivery of chitosan nanoparticles for migraine therapy.** Scientia Pharmaceutica 81, 843–854, 2013.

HASANOVIC, A.; ZEHL, M.; REZNICEK, G.; VALENTA, C. **Chitosan-tripolyphosphate nanoparticles as a possible skin drug delivery system for aciclovir with enhanced stability.** The Journal of pharmacy and pharmacology 61, 1609–1616, 2009.

JENNING, V.; GOHLA, S. H. **Encapsulation of retinoids in solid lipid nanoparticles (SLN).** Journal of microencapsulation 18, 149–158, 2001.

KAUR, L., et al. **A Mechanistic Study to Determine the Structural Similarities Between Artificial Membrane Strat-M™ and Biological Membranes and Its Application to Carry Out Skin Permeation Study of Amphotericin B Nanoformulations.** AAPS PharmSciTech, 2018.

KORSMEYER, R. W.; PEPPAS, N. A. **Macromolecular and modeling aspects of swelling-controlled systems.** Controlled release delivery systems, p. 70–90, 1981.

MALVERN. **Espalhamento de Luz Eletroforético.** Disponível em: <www.malvernpanalytical.com>.

PRAUSNIT, M; LANGER, R. **Transdermal drug delivery.** Nature biotechnology 26, 1261–1268, 2008.

MERCK. **Strat-M Membrane.** Disponível em : <www.merckmillipore.com>.

OSHIRO, A., et al. **Pluronic F - 127/L-81 Binary Hydrogels as Drug-Delivery Systems: Influence of Physicochemical Aspects on Release Kinetics and Cytotoxicity.** Langmuir 30, 13689–13698, 2014.

PROW, T. W.; GRICE, J. E.; LIN, L. L.; et al. **Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery.** Advanced Drug Delivery Reviews 63, 470–491, 2011.

SCHNEIDER, M.; STRACKE, F.; HANSEN, S.; SCHAEFER, U. F. **Nanoparticles and their interactions with the dermal barrier.** Dermato-endocrinology 1, 197–206, 2009.

SILVA, J. A.; APOLINÁRIO, A. C.; SOUZA, M. S. R.; DAMASCENO, B. P. G. L.; MEDEIROS, A. C. D. **Administração cutânea de fármacos: Desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas.** Revista de Ciências Farmacéuticas Básica e Aplicada 31, 125–131, 2010.

SIMON, A.; AMARO, M. I.; HEALY, A. M.; CABRAL, L. M.; SOUSA, V. P. **Comparative evaluation of rivastigmine permeation from a transdermal system in the Franz cell using synthetic membranes and pig ear skin with in vivo-in vitro correlation.** International Journal of Pharmaceutics 512, 234–241, 2016.

SARTOR, M. **Dynamic light scattering.** University of California San Diego, 2003.

SINHA, V. R., et al. **Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs.** International Journal of Pharmaceutics 274, 1–33, 2004.

SOPPIMATH, K.; AMINABHAVI, T.; KULKARNI, A.; RUDZINSKI, W. **Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices.** *Journal of Controlled Release* 70, 1–20, 2001.

UCHIDA, T., et al. **Prediction of skin permeation by chemical compounds using the artificial membrane, Strat-M.** *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 67, 113–118, 2015.

SOBRE A ORGANIZADORA

Sabrina Passoni Maravieski - Possui graduação em Licenciatura em Física e Mestrado em Ciências/ Física, ambos pela Universidade Estadual de Ponta Grossa. Atualmente é doutoranda na área de Ensino de Ciências nas Engenharias e Tecnologias pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná. É também professora adjunta do Centro de Ensino Superior de Campos Gerais na cidade de Ponta Grossa. Ministra as disciplinas de: Mecânica dos Fluidos, Fenômenos de Transporte, Mecânica Aplicada, Eletricidade e Magnetismo, Física Atômica e Nuclear, Física da Ressonância Magnética Nuclear, Física das Radiações Ionizantes e Não Ionizantes e Física e Instrumentação Aplicada a Engenharia Biomédica; nos cursos de Engenharia Elétrica, Engenharia Civil, Tecnologia em Radiologia, Pós -Graduação em Segurança do Trabalho e Imagenologia. Já atuou como professora de Ensino Médio em escolas pública e particular ministrando aulas de Física e Robótica.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-189-3

