



Amanda Natalina de Faria
(Organizadora)

Princípios Físico - Químicos em Farmácia

Atena
Editora
Ano 2019



Amanda Natalina de Faria
(Organizadora)

Princípios Físico - Químicos em Farmácia

Atena
Editora
Ano 2019

2019 by Atena Editora
Copyright © Atena Editora
Copyright do Texto © 2019 Os Autores
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora
Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Diagramação: Natália Sandrini
Edição de Arte: Lorena Prestes
Revisão: Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

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

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Faria – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie di Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
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. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
P954	Princípios físico-químicos em farmácia [recurso eletrônico] / Organizadora Amanda Natalina de Faria. – Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2019. Formato: PDF. Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader. Modo de acesso: World Wide Web. Inclui bibliografia. ISBN 978-85-7247-741-3 DOI 10.22533/at.ed.413190511 1. Farmácia – Pesquisa – Brasil. 2. Química farmacêutica. I.Faria, Amanda Natalina de. CDD 615
Elaborado por Maurício Amormino Júnior CRB6/2422	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

O e-book “Princípios Físico-Químicos em Farmácia” é uma obra composta por 16 capítulos onde foram abordados trabalhos, pesquisas e revisões de literatura acerca de diferentes aspectos da aplicação de propriedades físico químicas de produtos e atividades farmacêuticas.

O objetivo principal desta publicação foi dar visibilidade a estudos desenvolvidos em diversas Instituições de Ensino Superior e Pesquisa do Brasil, com o foco voltado aos processos físico químicos no desenvolvimento de metodologias inovadoras, qualidade, validação, análise de plantas medicinais do país, suas moléculas ativas, entre outros.

A riqueza da diversidade de plantas brasileiras e suas análises tornam-se um atrativo à parte neste livro, onde espécies como a *Morus nigra*, *Helianthus annuus*, *Platonia insignis* Mart, *Theobroma cacao* L., *Theobroma grandiflorum*, *Astrocaryum murumuru* Mart e óleos essenciais são mostrados e enaltecem os conhecimentos regionais.

Assim, diversos assuntos foram discutidos e aprofundados nos capítulos deste e-book, com a finalidade de divulgar o conhecimento científico aos pesquisadores nacionais com o respaldo e incentivo da Editora Atena, cujo empenho para a divulgação científica torna-se cada vez mais notável.

Amanda Natalina de Faria

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
ALCALOIDES DO GÊNERO <i>Senna</i> E POTENCIAL FARMACOLÓGICO	
Lucivania Rodrigues dos Santos Adonias Almeida Carvalho Rodrigo Ferreira Santiago Mariana Helena Chaves	
DOI 10.22533/at.ed.4131905111	
CAPÍTULO 2	14
ANÁLISE COMPARATIVA DOS PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS E ORGANOLÉPTICOS DE SABONETES LÍQUIDOS ÍNTIMOS	
Juliana Ramos da Silva Bruna Linhares Prado Olindina Ferreira Melo	
DOI 10.22533/at.ed.4131905112	
CAPÍTULO 3	34
AVALIAÇÃO DA INTERAÇÃO DO RADIOFÁRMACO (¹⁸ F-FDG) FLUORDESOXIGLICOSE EM USUÁRIOS DE FÁRMACOS HIPOGLICEMIANTES	
Josênia Maria Sousa Leandro Dênis Rômulo Leite Furtado Antônio Jose Araújo Lima Ronaldo Silva Júnior Lillian Lettiere Bezerra Lemos Marques Marconi de Jesus Santos	
DOI 10.22533/at.ed.4131905113	
CAPÍTULO 4	46
AVALIAÇÃO <i>IN VITRO</i> DA ATIVIDADE DA FOSFOLIPASE EM ISOLADOS DE CANDIDÚRIA EM HOSPITAL DO CENTRO-SUL DO PARANÁ	
Marcos Ereno Auler Lais de Almeida Francieli Gesleine Capote Bonato Natália Valendorf Pires Kelly Cristina Michalczyszyn Any de Castro	
DOI 10.22533/at.ed.4131905114	
CAPÍTULO 5	58
CARACTERIZAÇÃO FARMACOGNÓSTICA DE <i>Morus nigra</i> L.	
Nathália Andrezza Carvalho de Souza Pedrita Alves Sampaio Tarcísio Cícero de Lima Araújo Hyany Andreysa Pereira Teixeira José Marcos Teixeira de Alencar Filho Emanuella Chiara Valença Pereira Isabela Araujo e Amariz Jackson Roberto Guedes da Silva Almeida Larissa Araújo Rolim	
DOI 10.22533/at.ed.4131905115	

CAPÍTULO 6 68

ESTUDO DE ESTABILIDADE E AVALIAÇÃO DA ACEITABILIDADE SENSORIAL DE CREMES FORMULADOS COM ÓLEO DE GIRASSOL

Marcela Aparecida Duarte
Iara Lúcia Tescarollo

DOI 10.22533/at.ed.4131905116

CAPÍTULO 7 85

ESTUDO DE FORMULAÇÃO E EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE NITROFURANTOÍNA OBTIDA A PARTIR DE CÁPSULAS PREPARADAS EM FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO DA CIDADE DE DIVINÓPOLIS

Lucas Antônio Pereira dos Santos
Caroline Cristina Gomes da Silva
Carlos Eduardo de Matos Jensen
Marina Vieira
Douglas Costa Malta
Deborah Fernandes Rodrigues

DOI 10.22533/at.ed.4131905117

CAPÍTULO 8 95

MANTEIGAS DA AMAZÔNIA E OS SEUS FRUTOS: CONHECIMENTO POPULAR, COMPOSIÇÃO QUÍMICA, PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E APLICAÇÃO FARMACÊUTICA

Ygor Jessé Ramos
Douglas Dourado
Lorrynne Oliveira-Souza
Leonardo de Souza Carvalho
Gilberto do Carmo Oliveira
Claudete da Costa-Oliveira
Karen Lorena Oliveira-Silva
Rudá Antas Pereira
João Carlos Silva
Anna Carina Antunes e Defaveri

DOI 10.22533/at.ed.4131905118

CAPÍTULO 9 111

OCORRÊNCIA DO FÁRMACO DICLOFENACO SÓDICO EM ÁGUAS SUPERFICIAIS DE UM RIO NO OESTE DO ESTADO DO PARANÁ

Helder Lopes Vasconcelos
Leilane Elisa Romano Xavier
Cristiane Lurdes Paloschi
Gabriela Záttera

DOI 10.22533/at.ed.4131905119

CAPÍTULO 10 121

PARADIGMAS DO ENSINO: ABORDAGEM NA FARMACOTERAPIA DA SEPTICEMIA EM LABORATÓRIO DE SIMULAÇÃO REALÍSTICA NO 7º SEMESTRE DO CURSO DE MEDICINA ATRAVÉS DE PRÁTICAS PEDAGÓGICAS ATIVAS

Carlos Eduardo Pulz Araujo
Iara Lúcia Tescarollo
Juliana Seraphim Piera

DOI 10.22533/at.ed.41319051110

CAPÍTULO 11 129

PRÁTICAS PEDAGÓGICAS ATIVAS EM LABORATÓRIO DE SIMULAÇÃO REALÍSTICA NO CURSO DE FARMÁCIA: INTOXICAÇÃO POR AGENTES ORGANOFOSFORADOS

Carlos Eduardo Pulz Araujo
Iara Lúcia Tescarollo
Juliana Seraphim Piera

DOI 10.22533/at.ed.41319051111

CAPÍTULO 12 136

QUALIFICAÇÃO DE FORNECEDORES: BUSCA DA QUALIDADE NO ÂMBITO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Lucas Antônio Pereira dos Santos
Aline Gabriela Passos Goulart
Carlos Eduardo de Matos Jensen
Marina Vieira
Douglas Costa Malta
Deborah Fernandes Rodrigues
Letícia Fagundes Papa
Caroline Cristina Gomes da Silva
Marcel Alexandre Formaggio de Moraes Junior

DOI 10.22533/at.ed.41319051112

CAPÍTULO 13 147

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE OS DIFERENTES MÉTODOS DE EXTRAÇÃO DE ÓLEO ESSENCIAL

Thalita Moreira Marques
Flávio Mendes de Souza
Marcelo José Costa Lima Espinheira

DOI 10.22533/at.ed.41319051113

CAPÍTULO 14 155

RINITE MEDICAMENTOSA PELO USO INDISCRIMINADO DE DESCONGESTIONANTES NASAIS

Iala Thais de Sousa Morais
Amanda Leticia Rodrigues Luz
Verônica Lorranny Lima Araújo
Sâmia Moreira de Andrade
Alexandre Cardoso dos Reis
Jeremias Morais Ribeiro
Maria das Graças Mesquita Silva
Kallyne Zilmar Cunha Bastos
Ana Caroline da Silva
Maria Clara Nolasco Alves Barbosa
Tereza Cristina de Carvalho Souza Garcês
Manoel Pinheiro Lucio Neto

DOI 10.22533/at.ed.41319051114

CAPÍTULO 15 160

TECNOLOGIA DE LIPOSSOMOS APLICADA AOS SISTEMAS DE FORMULAÇÕES DE MEDICAMENTOS

Camila Fabiano de Freitas
Wilker Caetano
Noboru Hioka
Vagner Roberto Batistela

DOI 10.22533/at.ed.41319051115

CAPÍTULO 16 176

TRATAMENTO DA ENXAQUECA COM A TOXINA BOTULÍNICA

Amanda Leticia Rodrigues Luz
Iala Thais de Sousa Moraes
Mikhael de Sousa Freitas
Graziely Thamara Rodrigues Guerra
Sâmia Moreira de Andrade
José Lopes Pereira Júnior
Maria Clara Nolasco Alves Barbosa
Daniel Pires
Maurício Jammes de Sousa Silva
Vanessa da Silva Matos Galvão
Tatiany Oliveira Brito
Joubert Aires de Sousa

DOI 10.22533/at.ed.41319051116

SOBRE A ORGANIZADORA..... 182

ÍNDICE REMISSIVO 183

TECNOLOGIA DE LIPOSSOMOS APLICADA AOS SISTEMAS DE FORMULAÇÕES DE MEDICAMENTOS

Camila Fabiano de Freitas

Departamento de Química / Centro de Ciências Exatas / Universidade Estadual de Maringá (UEM) – Maringá/PR

Wilker Caetano

Departamento de Química / Centro de Ciências Exatas / Universidade Estadual de Maringá (UEM) – Maringá/PR

Noboru Hioka

Departamento de Química / Centro de Ciências Exatas / Universidade Estadual de Maringá (UEM) – Maringá/PR

Vagner Roberto Batistela

Departamento de Tecnologia / Centro de Tecnologia / Universidade Estadual de Maringá (UEM) – Umuarama/PR

RESUMO: Este artigo de revisão aborda a divulgação de lipossomas como sistemas de formulação de medicamentos. Vesículas lipossomais apresentam diâmetro coloidal, possuem ao menos uma bicamada lipídica e podem ser preparadas por métodos de injeção em solução etanólica, evaporação em fase reversa ou dispersão sólida/filme fino. A uniformização das vesículas pode ser realizada por extrusão, prensa de French, homogeneizador/microfluidificador, ultrassonicação (cavitação) ou eletroformação. A dispersão do medicamento pode ser por processo ativo, quando a substância é encapsulada durante a formação

da vesícula e por processo passivo, quando ela migra para o interior da vesícula. Em sistemas de entrega de fármacos, as vesículas podem ser funcionalizadas com polímeros, agentes crioprotetores, agentes responsivos de pH, sondas fluorescentes para teranóstica ou agentes ativantes para permeação em membrana celular.

PALAVRAS-CHAVE: Lipossomos, vesículas, fosfolipídios, formulação, entrega de fármacos.

LIPOSOME TECHNOLOGY APPLIED TO DRUG FORMULATION SYSTEMS

ABSTRACT: This review article addresses the liposomes as drug formulation systems. Liposomal vesicles present colloidal diameter, has at least one lipid bilayer and can be prepared by ethanol injection, reverse phase evaporation or solid dispersion. The uniformization step of the vesicles can be performed by extrusion, French press, homogenizer/microfluidizer and by ultrasound probe. The drug loading can be performed by active process, when the substance is incorporated during vesicle formation or by passive process, when the drug is incorporated after the vesicle formation. In drug delivery systems the vesicles can be functionalized with polymers, cryoprotectants, pH responsive agents, fluorescent probes for

theranostics or activators for cell membrane permeation.

KEYWORDS: liposomes, vesicles, phospholipid, formulation, drug delivery.

1 | INTRODUÇÃO

Apesar dos proeminentes avanços de técnicas de tratamento de doenças ainda existem inúmeros problemas a serem resolvidos tais como a baixa biodisponibilidade de princípios ativos de medicamentos, distribuição sistêmica não específica, habilidade limitada de monitorar a resposta terapêutica e resistência a múltiplos fármacos (Efeito MDR “*Multidrug Resistance*”) (GILLET; GOTTESMAN, 2010; KATHAWALA et al., 2015). Nessa conjectura, estudos recentes envolvendo nanotecnologia vêm sendo amplamente abordados em pesquisas científicas (KHAN, 2010) visando melhorar a entrega do fármaco no tecido doente e conseqüentemente minimizar os efeitos colaterais em tecidos saudáveis.

Vesículas lipossomais são importantes sistemas nanoestruturados para a entrega de fármacos, especialmente hidrofóbicos, que podem ser obtidas em diversos tamanhos e morfologias e que também podem acomodar simultaneamente múltiplos fármacos, atuando também para terapia multimodal. Ademais, nanopartículas de lipossomas (NP) podem ser moldadas com ligantes específicos para as células alvo possibilitando o direcionamento ativo para regiões específicas no organismo (HULL; FARRELL; GRODZINSKI, 2014; MISRA; ACHARYA; SAHOO, 2010); ou modificadas para fins de teranóstica, que é a combinação entre terapia e diagnóstico simultaneamente em uma única plataforma nanométrica (CHOI; WANG, 2011; YOHAN; CHITHRANI, 2014).

2 | REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Lipossomas

Lipossomas são estruturas vesiculares constituídas em nível nanoestrutural por uma ou mais bicamadas concêntricas de fosfolipídios interfaceadas por compartimentos aquosos (AKBARZADEH et al., 2013a; BULBAKE et al., 2017; ZYLBERBERG; MATOSEVIC, 2016). Essas nanoestruturas dispostas na forma de lamelas, consideradas também como sistemas biomimetizadores de membranas biológicas, foram descritas pela primeira vez em 1961 por Alec Bangham. Contudo, o primeiro resultado positivo obtido mediante sua utilização na área biomédica ocorreu apenas na década de 1970 (BOZZUTO, 2015). A partir de então, essas plataformas nanoestruturadas tornaram-se o foco central de inúmeras pesquisas científicas envolvendo a solubilização de princípios ativos farmacêuticos de diferentes classes,

seu transporte, absorção celular e biodistribuição.

Em geral, os lipossomas são estruturas vesiculares de dimensões coloidais (nanométricas a micrométricas), cujas unidades básicas formadoras são os fosfolipídios, dispostos usualmente na forma nanoestruturada lamelar ou de bicamadas lipídicas. Os fosfolipídios são encontrados em todas as células vivas e constituem cerca de metade da massa das membranas plasmáticas de células animais (BOZZUTO, 2015; BULBAKE et al., 2017; SERCOMBE et al., 2015). De forma generalizada, os fosfolipídios são constituídos por uma cabeça polar e duas caudas hidrofóbicas, como representado na Figura 1A.

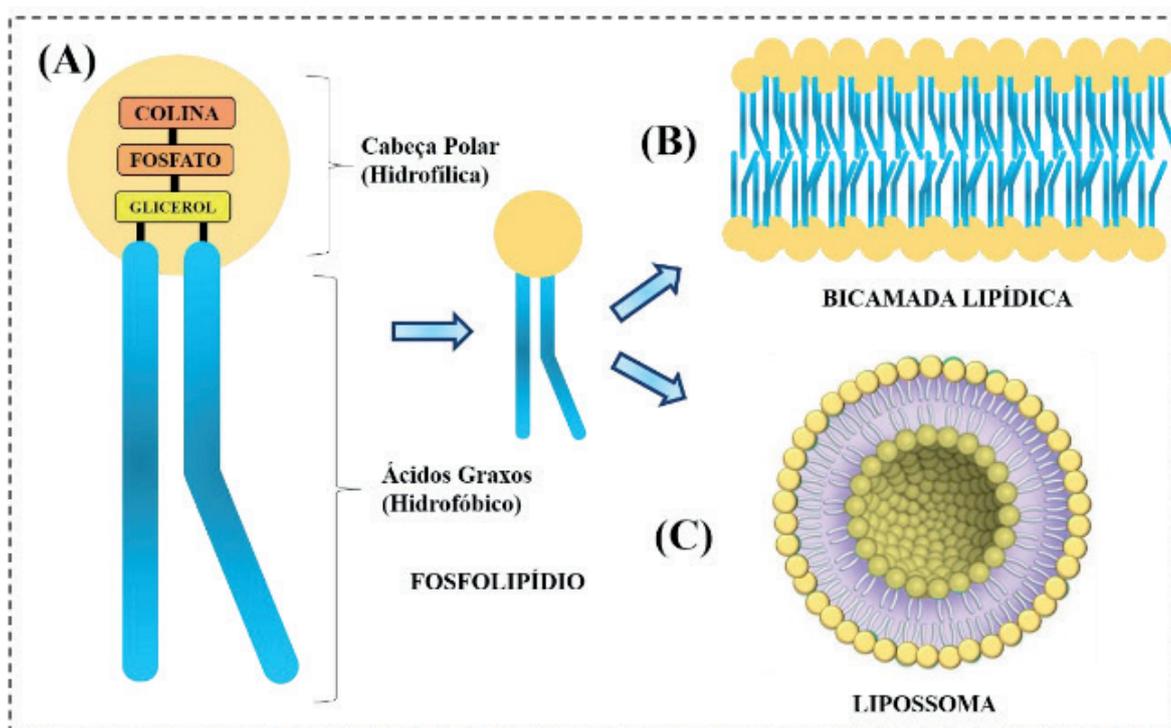


Figura 1. (A) Estrutura química dos fosfolipídios; (B) Bicamada lipídica; (C) Estrutura lipossomal auto-organizada unilamelar (contendo uma única bicamada fosfolipídica). Fonte: os autores.

Em meio aquoso, sob processamento físico ou físico-químico específicos, os fosfolipídios comumente orientam-se formando vesículas lipossomais constituídas de bicamada lipídica (Figura 1B) que armazenam uma cavidade aquosa em sua região central (Figura 1C). Por causa dessa configuração, estes sistemas possibilitam carrear tanto fármacos hidrofóbicos na bicamada lipídica quanto fármacos hidrofílicos em seu poço aquoso interno, representando uma plataforma nanométrica ímpar (TORCHILIN, 2005). Além disso, apresentam a vantagem de serem sistemas biocompatíveis e de elevada versatilidade, cujo tamanho, lamelaridade, superfície, composição lipídica, volume e composição do meio aquoso interno podem ser manipulados em função dos requisitos farmacêuticos e farmacológicos necessários.

Os fosfolipídios podem ser de natureza sintética ou natural (AKBARZADEH

et al., 2013a; FRÉZARD, 1999; VEMURI; RHODES, 1995). Os mais comumente utilizados em formulações lipossomais são das classes de fosfatidilcolinas, fosfatidilserinas, fosfatidilgliceróis e as esfingomielinas. Contudo, as fosfatidilcolinas são preferencialmente empregadas em estudos biomédicos pois apresentam grande estabilidade frente a variações de pH ou da concentração de sais no meio.

Embora os fosfolipídios possam ser de natureza catiônica, zwitteriônica (neutra) ou aniônica, os lipossomas carregados apresentam inúmeras vantagens quando comparados aos lipossomas neutros. Por exemplo, a presença da carga superficial induz a repulsão eletrostática entre os lipossomas, criando um potencial de superfície (ζ) positivo ou negativo, que impede sua agregação e floculação, melhorando seu perfil de estabilidade (HAERI et al., 2014). Além disso, uma elevada carga de superfície pode promover a interação de lipossomas com células.

Em geral, a ausência de carga superficial desfavorece energeticamente a estabilidade coloidal reduzindo sua estabilidade física e viabilizando o processo agregacional dos lipossomas unilamelares para vesículas multilamelares (MLV). Além disso, os lipossomas neutros não interagem significativamente com as células e isso acarreta na liberação dos fármacos encapsulados no espaço extracelular (SENIOR et al., 1991; ZHAO et al., 2013). Em geral, a vasta maioria dos estudos científicos empregam lipossomas carregados positivamente, devido aos resultados encorajadores obtidos em experimentações *in vitro* e *in vivo*. Lipossomas catiônicos, usualmente sintéticos, são tipicamente utilizados para a administração de genes, com base na atração eletrostática entre lipídios positivos e ácidos nucléicos carregados negativamente (SCHWENDENER, 2014) enquanto que lipossomas carregados negativamente são pouco estáveis quando injetados na circulação sanguínea, sendo rapidamente eliminados devido à sua interação com proteínas circulantes (HARASHIMA; MATSUO; KIWADA, 1998; MILLER et al., 1998; SEMPLE; CHONN; CULLIS, 1998). Como consequência observa-se a rápida absorção pelo sistema reticular endotelial (SRE) e efeitos tóxicos, como a vasoconstrição, hipertensão pulmonar, queda nas plaquetas e leucócitos circulantes (KNUDSEN et al., 2015). Por esta razão, os lipossomas aniônicos são pouco utilizados em sistemas de administração intravenosa de fármacos.

Em geral, as vesículas formadas apresentam diâmetro médio que pode variar desde 20 nm até 5000 nm (AKBARZADEH et al., 2013b; BULBAKE et al., 2017). Além disso, são caracterizadas pela existência de uma temperatura de transição de fase (T_m) (KNUDSEN et al., 2015). Assim, em condições de temperatura inferiores à T_m as nanoestruturas apresentam-se na fase gel ou “rígida”, na qual os lipídios têm movimento restrito e suas cadeias carbônicas apresentam conformação “toda-*trans*”. Por outro lado, em temperaturas iguais ou superiores à T_m , a bicamada lipídica se encontra na fase cristal-líquido ou “fluida” e os lipídios e suas cadeias têm grande

liberdade de movimento. Nesta fase, os grupos hidrofílicos agrupados tornam-se completamente hidratados. Além da T_m , existe também uma temperatura de pré-transição (T_p) que geralmente ocorre em temperaturas inferiores à T_m . Dessa forma, a permeabilidade dos lipossomas é relativamente baixa em temperaturas inferiores à T_m . Ressalte-se que o comprimento e a saturação da cadeia lipídica influenciam o valor da T_m . Portanto, diferentes membranas compostas por lipídios distintos podem exibir diferentes níveis de fluidez na mesma condição de temperatura (LASIC, 1995).

Com relação à arquitetura lipossomal, os fosfolipídios podem se organizar em uma única bicamada lipídica ou em bicamadas múltiplas em torno do compartimento aquoso central caracterizando duas classes: unilamelares e multilamelares de acordo com o número de lamelas (SHASHI; SATINDER; BHARAT, 2012). Além disso, podem ser classificados conforme seu tamanho, constituindo as vesículas unilamelares pequenas (*Small Unilamellar Vesicles, SUV*) com diâmetros entre 20 a 100 nm e as vesículas unilamelares grandes (*Large Unilamellar Vesicles, LUV*) com diâmetros entre 100 a 1000 nm, conforme representando na Figura 2 (FRÉZARD; MG; ROCHA, 2005; SHASHI; SATINDER; BHARAT, 2012).

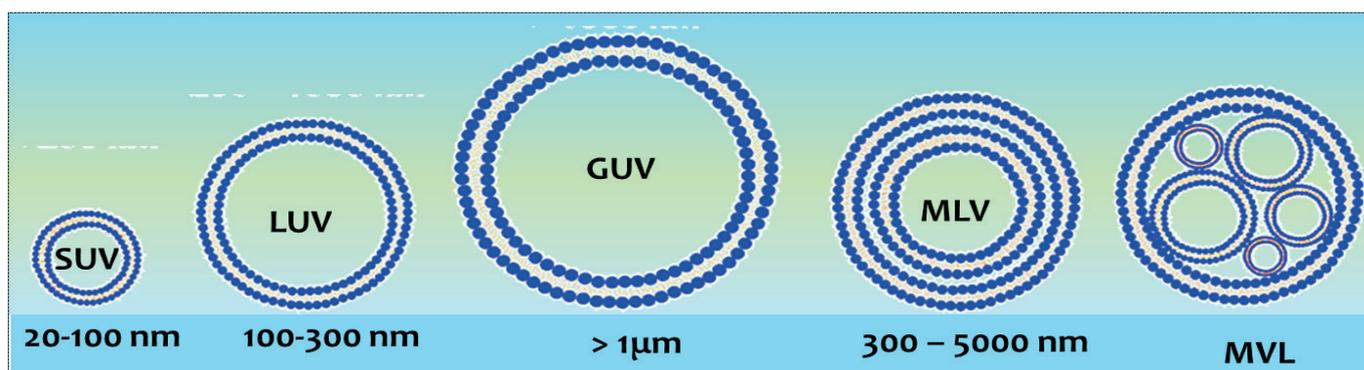


Figura 2. Esquemática dos diferentes tipos de lipossomas. Vesículas unilamelares pequenas (SUV), Vesículas Unilamelares Grandes (LUV), Vesículas Unilamelares Gigantes (GUV), Vesículas Multilamelares (MLV) e Vesículas Multivesiculares (MVL). Fonte: os autores.

Em condições específicas é possível a preparação das vesículas unilamelares gigantes (*Giant Vesicles, GUV*) com tamanhos superiores a 1,0 μm . Por outro lado, as vesículas multilamelares (*Multilamellar Vesicles, MLV*) são, em geral, formas lipossomais contidas por bicamadas fosfolipídicas concêntricas intercaladas por compartimentos aquosos, cujo diâmetro varia de 500 a 3500 nm. Existem ainda outros tipos de lipossomas, nomeadamente os lipossomas multivesiculares (*Multivesicular Vesicles, MVL*) constituídos por múltiplas vesículas não concêntricas, conforme Figura 2 (FRÉZARD; MG; ROCHA, 2005; SHASHI; SATINDER; BHARAT, 2012).

Uma vez que tecidos patológicos, como os tecidos tumorais inflamatórios ou sólidos, são caracterizados pelo aumento da permeabilidade vascular (MAEDA et al., 2000), o tamanho dos lipossomas é um aspecto físico essencial que determina

o sucesso clínico dos nanocarreadores. Aliado a isso, estudos recentes têm demonstrado que lipossomas com diâmetro inferior a 200 nm apresentaram menor taxa de captação pelo sistema reticular endotelial. Como consequência, apresentaram na corrente sanguínea tempo de meia-vida maior e acumulam-se passivamente na região tumoral (FANCIULLINO; CICCOLINI, 2009). Inversamente, verifica-se que os lipossomas com diâmetro superior a 200 nm são rapidamente eliminados da circulação sanguínea e não escapam da captação pelo sistema imunológico (FANCIULLINO; CICCOLINI, 2009). Contudo, vale destacar que os lipossomas com diâmetros inferiores a 50 nm apresentam drasticamente reduzida a capacidade de armazenamento de fármacos. Mediante essas observações experimentais, estabeleceu-se que um lipossoma ideal para a entrega de fármacos deve apresentar diâmetro entre 50 e 200 nm (BROWN; KHAN, 2012).

Por outro lado, lipossomas ou vesículas unilamelares gigantes (GUV) de diâmetros micrométricos (mm), são sistemas biomimetizadores ideais para visualização direta da interação e da atividade de fármacos na região interfacial compreendendo 45-50 Å de bicamada fosfolipídica, o primeiro sítio de ligação e ação do fármaco, através de microscopia óptica (DIMOVA, 2012). Além de possibilitar estudos da atividade de diferentes classes de fármacos sobre a membrana celular como alvo específico, através da GUV foi possível correlacionar pela primeira vez em terapia fotodinâmica (TFD), mecanismos moleculares de peroxidação lipídica fotoestimulada aos mecanismos microscópios de fotodestruição do modelo de membrana biológica por um fármaco fotoativo (CAETANO et al., 2007).

2.2 Métodos de preparo de vesículas lipossomais

Dentre os principais métodos de preparação das vesículas lipossomais destacam-se a injeção em solução etanólica, a evaporação em fase reversa e a dispersão sólida/filme fino (HUANG; DAI, 2013). No primeiro método, os lipídios são dissolvidos em etanol e então rapidamente injetados em um enorme excesso de solução aquosa aquecida, seguindo-se pela evaporação do solvente orgânico (SZOKA, 1980). As desvantagens desta técnica estão relacionadas à difícil remoção do etanol visto que ele forma uma mistura azeotrópica com a água. O método de evaporação em fase reversa consiste na solubilização dos fosfolipídios em solvente orgânico, geralmente éter dietílico ou uma mistura de éter isopropílico e clorofórmio (PATIL; JADHAV, 2014; SZOKA, 1980). Com a adição da solução aquosa tamponada ocorre a separação de fases e os fosfolipídios tendem a se alojarem na interface água/solvente orgânico. Contudo, a sonicação da mistura favorece a formação das micelas reversas, nas quais as gotículas de água são cercadas pelos fosfolipídios. Por fim, a evaporação do solvente orgânico faz com que muitas das micelas se colapsem e ocorra a formação de um organogel de alta densidade. Nessa altura,

os fosfolípidios em excesso formam uma bicamada ao redor das micelas residuais, resultando na formação dos lipossomas (AKBARZADEH et al., 2013a; PATIL; JADHAV, 2014).

A metodologia de dispersão sólida é a mais comumente empregada na preparação dos lipossomas (HUANG; DAI, 2013). Nesta técnica os fosfolípidios são dissolvidos em um determinado solvente (geralmente clorofórmio) que é posteriormente sujeito à rota-evaporação. Após completa eliminação do solvente e descanso em dessecador “*overnight*”, realiza-se a hidratação do filme fino com água ou solução tamponada, sob agitação vigorosa, formando-se os lipossomas. É notório ressaltar que as vesículas formadas apresentam vários tamanhos e tipos. Deste modo, diferentes métodos são aplicados para produzir vesículas homogêneas e uniformes, podendo-se empregar processos mecânicos, eletrostáticos ou químicos. Os métodos comumente utilizados são os processos mecânicos, em que estão incluídos: extrusão através de membranas de policarbonato com diferentes porosidades, prensa de French, homogeneizador/microfluidificador, ultrassonicação (cavitação) com ponteira de titânio e por eletroformação (CAETANO et al., 2007; FRANCISCO; FRANCISCO, 1979; HUANG; DAI, 2013; PATIL; JADHAV, 2014).

Dentre as etapas de preparação lipossomal, uma etapa crucial é o encapsulamento do fármaco que se deseja carrear. Em geral, a incorporação dos fármacos nos lipossomas pode ser realizada de duas maneiras: incorporação passiva e incorporação ativa (HOPE, 1989). Na incorporação passiva, o fármaco é adicionado/encapsulado após a formação e uniformização dos lipossomas. Esta metodologia é comumente utilizada na formulação de fármacos hidrofóbicos, que se particionam preferencialmente para a bicamada lipídica. Em contrapartida, na incorporação ativa o fármaco é adicionado na etapa inicial de preparação do filme lipídico (AKBARZADEH et al., 2013a; HOPE, 1989). Um componente lipídico importante, que muitas vezes é utilizado juntamente com os lipossomas nas formulações é o colesterol. Este aumenta a rigidez das membranas no estado “cristal líquido” e reduz os defeitos estruturais das membranas no estado “gel” (FRÉZARD; MG; ROCHA, 2005).

2.3 Sistemas lipossomais como *Drug Delivery Systems*

Sistemas lipossomais são muito promissores para a indústria farmacêutica e têm recebido especial atenção nos últimos anos pela possibilidade de incorporarem substâncias farmacologicamente ativas tanto no compartimento aquoso interno (fármacos hidrofílicos), como na bicamada lipídica (fármacos hidrofóbicos) o que lhes conferem grande versatilidade. (ALLEN, 2015).

São inúmeras as vantagens obtidas com a utilização de sistemas lipossomais como “*Drug Delivery System*”, pois eles são biodegradáveis, não possuem antigenicidade (capacidade de estimular a produção de antígenos), protegem os

fármacos contra a ação enzimática e reduzem a toxicidade dos princípios ativos, podem ser direcionados ao local de ação pela adição de sinais moleculares, fornecendo simultaneamente um meio lipofílico e um meio aquoso, possibilitando a caracterização físico-química e controle de suas propriedades por meio de variações na composição e método de preparação (AKBARZADEH et al., 2013a; SERCOMBE et al., 2015). Ademais, atuam na liberação controlada (parenteral ou dérmica) do seu conteúdo para os fluidos biológicos ou para as células, e as formulações lipossomais podem atingir os sítios de inflamação, infecção e neoplasia.

Além disso, os lipossomas apresentam a vantagem de serem estruturalmente semelhantes às membranas biológicas, conforme Figura 3, acarretando em maior interação com a membrana celular (LI et al., 2011). Entre os mecanismos postulados pelos quais os lipossomas podem interagir/adentrar nas células, acredita-se que a adsorção, a endocitose, a troca lipídica e a fusão são as mais importantes, como representado na Figura 3 (MOGHIMIPOUR; HANDALI, 2013).

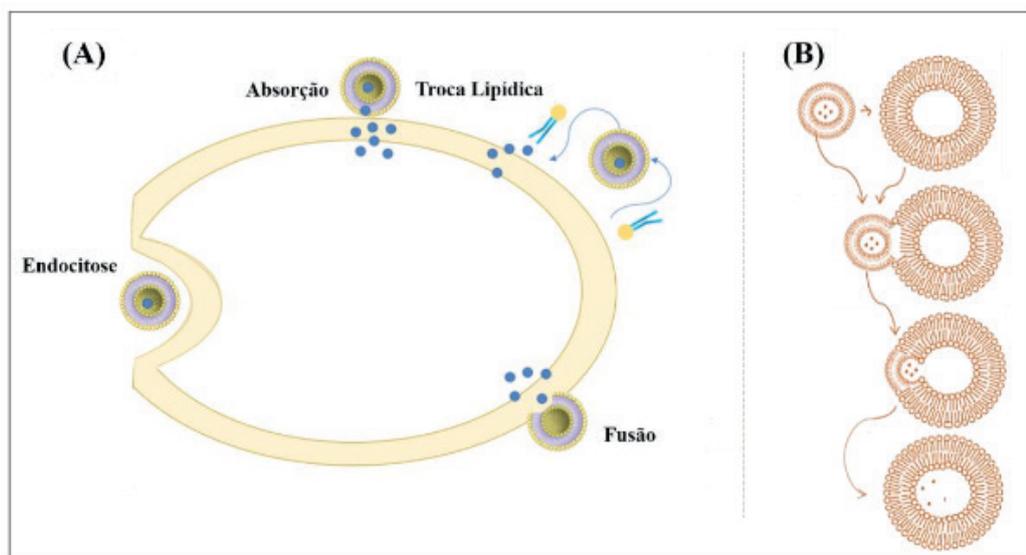


Figura 3. Esquematização de processos de entrega de fármacos a células. (A) Interação membrana celular com o lipossoma e (B) representação do processo de fusão lipossomal com a membrana celular. Fonte: os autores.

Dentre os mecanismos pelos quais os lipossomas interagem com a célula, destaca-se a fusão da membrana lipossomal com a membrana plasmática da célula alvo. Este fenômeno provoca a liberação de conteúdo lipossômico diretamente no citoplasma (YANG et al., 2016). Outro importante mecanismo é a adsorção na membrana das células, onde a bicamada lipídica do veículo é degradada por enzimas (lipases). Esse processo leva à liberação do fármaco no fluido extracelular, a partir do qual podem se difundir através da membrana celular e do citoplasma (ACTA et al., 1984). Ressalva-se que fármacos hidrofílicos dificilmente conseguem se difundir para o interior da célula. O terceiro mecanismo mais frequente é a endocitose mediada por receptores. Este processo ocorre apenas com vesículas de diâmetros

inferiores a 150 nm (LEE; FRANCISCO, 1992). Além disso, é imprescindível que o fármaco encapsulado suporte o ambiente ácido de lisossomas, onde os lipossomas são processados enzimaticamente. A fagocitose também pode ocorrer, mas envolve lipossomas com diâmetros superiores a 150 nm (MADSEN; NAYAR, 1986). Estes lipossomas grandes são fagocitados por células especializadas do sistema imunológico, como macrófagos, monócitos e células de Kupffer (ROOIJEN; SANDERS, 1996). Salienta-se que os mecanismos e a extensão da interação lipossoma-célula são fortemente influenciados pela natureza e densidade da carga da superfície dos lipossomas.

Os lipossomas podem ser desvantajosos devido à baixa solubilidade e baixa estabilidade em solução. Adicionalmente, alguns fosfolipídios podem sofrer oxidação e reações como por exemplo hidrólise, possuindo ainda alto custo de produção devido à baixa estabilidade, com perdas de lotes de fabricação (AKBARZADEH et al., 2013a; BATISTA et al., 2007; BULBAKE et al., 2017; FRÉZARD; MG; ROCHA, 2005). O armazenamento na forma liofilizada representa uma alternativa viável para as formulações lipossomais (CHEN et al., 2010). Como suspensão aquosa é muitas vezes incompatível com a estabilidade requerida para os produtos farmacêuticos (de pelo menos um ano) (MUFAMADI et al., 2011). De fato, o estado sólido é a forma mais estabilizadora de produtos, com destaque a compostos sensíveis à luz. No entanto, deve ser incluído na formulação um agente crioprotetor com intuito de evitar a fusão das membranas desidratadas e o consequente vazamento da substância encapsulada no momento da reidratação (CHEN et al., 2010; CROWE; REID; CROWE, 1996).

Aliado a isso, como dito anteriormente, um dos maiores entraves envolvidos na utilização dos lipossomas é a sua rápida eliminação da corrente sanguínea, principalmente pelas células de Kupffer no fígado (BATISTA et al., 2007; BOZZUTO, 2015). Nesse sentido, visando aproveitar as suas características favoráveis em aplicações nanomedicinais, várias alternativas vêm sendo propostas para a preparação de lipossomas com maior estabilidade. As modificações têm por objetivo melhorar a capacidade de encapsulamento de fármacos, reduzir a captação pelo SRE e minimizar os possíveis efeitos citotóxicos. Dessa forma, os lipossomas convencionais podem passar por alterações estruturais que incluem mudanças na composição lipídica e na carga superficial a partir da adição de ligantes de revestimento para direcionamento ativo (SERCOMBE et al., 2015). Assim sendo, a partir dos lipossomas convencionais surgiram os lipossomas sítio-específicos, teranósticos e de longa-circulação.

O aprimoramento das vesículas lipossomais inclui o desenvolvimento de lipossomas sítio-específicos, a partir da utilização de ligantes acoplados em sua superfície, visando o direcionamento ativo do fármaco à região de ação desejada (SERCOMBE et al., 2015). Alguns exemplos de ligantes de reconhecimento são anticorpos, polissacarídeos e proteínas virais (PURI et al., 2010). Além disso,

a nanotecnologia oferece a possibilidade de reunir agentes terapêuticos e de diagnóstico em um lipossoma teranóstico, integrando diagnóstico e terapia (SELECI et al., 2017). O principal objetivo é diagnosticar e tratar as doenças na fase inicial. Uma plataforma teranóstica é de natureza multifuncional, capaz de detectar e entregar especificamente agentes terapêuticos às células doentes com a ajuda de ligantes e biomarcadores.

Outra importante abordagem no desenvolvimento de formulações lipossomais é a utilização de estímulos responsivos ao pH e temperatura (CHIANG; LO, 2014). O desenvolvimento de lipossomas sensíveis ao pH foi planejado após a consideração de que alguns tecidos patológicos, incluindo tumores ou áreas de inflamação e infecção, exibem um ambiente ácido em comparação com os tecidos normais. Um lipossoma sensível ao pH é geralmente estável ao pH fisiológico, mas pode ser submetido a desestabilização e adquirir propriedades fusogênicas (fundem com a membrana celular) sob condições ácidas, levando à liberação de seus teores aquosos (SIMÕES et al., 2004).

Os lipossomas termossensíveis, por sua vez, podem ser combinados com a hipertermia observada em regiões tumorais, podendo aumentar de forma seletiva a biodisponibilidade do fármaco localmente, minimizando a exposição sistêmica. Os lipossomas sensíveis à temperatura liberam os fármacos encapsulados na temperatura de transição da fase (T_m) da bicamada lipídica. Dessa forma, eles frequentemente incluem dipalmitoilfosfolina como componente chave, porque a transição de fase deste lipídio ocorre acima de 41 °C (DAI et al., 2017).

Especificamente nas formulações lipossomais para tratamento dérmico (intradérmico ou transdérmico), as mesmas costumam apresentar uma permeabilidade cutânea relativamente baixa, fazendo com que a quantidade de fármaco absorvida e disponibilizada no sangue circulante seja minimizada. Três mecanismos de permeação são reportados para esses sistemas: fusão, hidratação e penetração (CAETANO et al., 2007). O mecanismo de fusão ocorre devido à similaridade estrutural entre os fosfolípidios (dos lipossomas) e os lipídios do estrato córneo. Nessa situação, uma estrutura granulosa planar contendo espaços lipídicos é formada, facilitando a entrada de medicamentos. O mecanismo de hidratação aumenta a umidade da cutícula, reduzindo sua densidade e desta forma aumentando a permeabilidade (penetração) dos princípios ativos.

Os *Transferossomos*[®] são vesículas ou lipossomos deformáveis, elásticos, e obtidos pela adição de um surfactante de cadeia única à bicamada fosfolipídica. Sua capacidade de deformação tem sido explorada em administrações tópicas, devido a elevada habilidade em transpor os poros da pele de 5 a 10 vezes menor que seu próprio tamanho, aumentando a carga de fármaco no local de ação. O mecanismo de permeação envolve o aumento na fluidez e produção de irregularidades estruturais no estrato córneo, devido à permeação dos surfactantes. Regido pelo gradiente osmótico e com o auxílio da maior hidratação cutânea, os *Transferossomos*[®] podem

passar por canais várias vezes menores que seu tamanho (ZHENG et al., 2012).

Etoossomos são sistemas vesiculares compostos por fosfolipídios, água e moléculas de álcoois. Podem ser preparados por exemplo pela solubilização dos fosfolipídios em etanol, seguido da lenta adição de água (VANÍĆ, 2015). Trata-se de vesículas caracterizadas pela elevada estabilidade estrutural, eficiência transdérmica (comparado aos lipossomas tradicionais) e alta capacidade de encapsulamento de fármacos, o que leva a efeitos de liberação prolongada de medicamentos. O mecanismo de permeação principal foi atribuído à alta concentração de álcool, que permite melhor solubilização do fármaco na camada lipídica simultâneo a um aumento na mobilidade das cabeças polares das moléculas lipídicas, levando a um desarranjo do estrato córneo (ZHOU et al., 2018).

Finalmente, para além da adição de sinais moleculares e estímulos responsivos, os lipossomas podem ainda ser revestidos com materiais furtivos, ou seja, que os permita permanecer por tempo suficiente na corrente sanguínea. A otimização dos lipossomas com o intuito de prolongar o seu tempo de circulação sanguínea iniciou-se pelo ajuste de sua composição e tamanho. Os estudos iniciais mostraram que os lipossomas com diâmetro próximo a 100 nm mantinham-se por tempo superior na corrente sanguínea, em detrimento de lipossomas com diâmetros superiores a 200 nm (NAGAYASU; UCHIYAMA; KIWADA, 1999). Adicionalmente, notou-se que a utilização de fosfolipídios saturados que possuem temperatura de transição de fase superior à temperatura corpórea (37 °C), mantinham-se por maior tempo na circulação, em detrimento de lipossomas insaturados (ALLEN; HANSEN; RUTLEDGE, 1989). Apesar das melhorias obtidas controlando o diâmetro e empregando-se fosfolipídios saturados, o tempo de circulação sanguínea ainda não era o desejado. Sendo assim, a estratégia seguinte foi a modificação superficial dos lipossomas, embasando-se no conceito físico-químico de repulsão estérica mediante o revestimento com substâncias hidrofílicas capazes de permanecer por tempo suficiente na corrente sanguínea sem serem reconhecidos e eliminados (WOODLE, 1995).

A primeira tática em revestimento lipossomal objetivava mimetizar a membrana dos eritrócitos. Nesse sentido, a superfície do lipossoma foi modificada com gangliosídeos, especificamente o monosialogangliosídeo (GM1). (GABIZON; PAPAHADJOPOULOS, 1988) Os gangliosídeos são glicoesfingolipídeos, que se localizam na região externa das membranas plasmáticas, concentrando-se principalmente no sistema nervoso, e dessa forma não seriam reconhecidos como corpos estranhos pelos macrófagos (HAKOMORI, 1981) Contudo, surgiram vários entraves que dificultaram a aceitação de lipossomas revestidos com a GM1, acarretando na necessidade de utilizar um revestimento mais seguro, barato e com maior aceitabilidade clínica. Diante disso, vários pesquisadores passaram a empregar o polietilenoglicol (PEG) como material alternativo no revestimento de NP lipídicas, devido à ausência de toxicidade, não imunogenicidade e aprovação pela FDA (Food and Drug Administration; U.S.A.) para aplicações parenterais em seres

humanos (HUYNH; LAUTRAM, 2010). Além disso, estudos clínicos mostraram que as “nanopartículas peguiladas” apresentavam tempo de meia-vida na circulação sanguínea de até 24 horas em ratos e até 45 horas em humanos, proporcionando assim tempo suficiente para que os lipossomas pudessem atingir o tecido alvo (SINGH; JR, 2009). A explicação para a estabilização está relacionada à camada de hidratação que é gerada ao redor da NP, proporcionando uma barreira estérica contra os macrófagos, inviabilizando seu reconhecimento e eliminação.

Assim, o revestimento superficial hidrofílico formado pelos polímeros aumenta o tempo de circulação dos lipossomas, prevenindo o reconhecimento e consequente associação com as opsoninas no plasma, inibindo o processo de reconhecimento molecular e a captura pelo SER (TORCHILIN et al., 1994). O revestimento também altera a cinética da liberação dos fármacos encapsulados, permitindo taxas de liberação mais lentas (ALLEN; ALLEN, 1994). Apesar de todas as melhorias obtidas, novas estratégias têm sido seguidas para melhorar a eficácia terapêutica de lipossomas de longa circulação. Adicionalmente, pesquisas recentes têm reportado a eficiente e rápida formação de lipossomas unilamelares mediante a combinação de fosfolipídios com copolímeros tribloco do tipo $(EO)_x(PO)_y(EO)_x$, comercialmente conhecidos como Pluronic® ou Poloxâmeros [FREITAS, 2019a, FREITAS, 2019b].

AGRADECIMENTOS

CNPq, Fundação Araucária, UGF/SETI e Capes.

REFERÊNCIAS

- ACTA, B. et al. Liposome adsorption and cell-to-liposome lipid transfer are mediated by the same cell-surface sites. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 804, p. 23–30, 1984.
- AKBARZADEH, A. et al. Liposome : classification , preparation and applications. **Nanoscale Research Letters**, v. 8:102, n. 1, p. 1–9, 2013a.
- AKBARZADEH, A. et al. Liposome : classification , preparation and applications. **Nanoscale Research Letters**, v. 8:102, p. 1–9, 2013b.
- ALLEN, T. M. Liposomal Drug Formulations. **Drugs**, v. 56(5), n. April, p. 747–756, 2015.
- ALLEN, T. M.; ALLEN, T. Long-circulating (sterically stabilized) liposomes for targeted drug delivery. **Elsevier Science**, v. 15, n. July, p. 5–10, 1994.
- ALLEN, T. M.; HANSEN, C.; RUTLEDGE, J. Liposomes with prolonged circulation times : factors affecting uptake by reticuloendothelial and other tissues. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes**, v. 981, p. 27–35, 1989.
- BATISTA, C. M. et al. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas : Estado da arte. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 43, p. 167–179, 2007.

BOZZUTO, G. Liposomes as nanomedical devices. **International Journal of Nanomedicine**, v. 10, p. 975–999, 2015.

BROWN, S.; KHAN, D. R. The Treatment of Breast Cancer Using Liposome Technology. **Journal of Drug Delivery**, v. 2012, p. 1–12, 2012.

BULBAKE, U. et al. Liposomal formulations in clinical use : an updated review development. **Pharmaceutics**, v. 9, p. 1–33, 2017.

CAETANO, W. et al. Photo-Induced Destruction of Giant Vesicles in Methylene Blue Solutions. **Langmuir**, v. 23, n. 17, p. 1307–1314, 2007.

CHEN, C. et al. An overview of liposome lyophilization and its future potential. **Journal of Controlled Release**, v. 142, n. 3, p. 299–311, 2010.

CHIANG, Y.; LO, C. Biomaterials pH-Responsive polymer-liposomes for intracellular drug delivery and tumor extracellular matrix switched-on targeted cancer therapy. **Biomaterials**, v. 35, n. 20, p. 5414–5424, 2014.

CHOI, J.; WANG, N. S. Nanoparticles in Biomedical Applications and Their Safety Concerns. In: **Biomedical Engineering – From Theory to Applications**. [s.l.: s.n.]. p. 300–314.

CROWE, L. M.; REID, D. S.; CROWE, J. H. Is trehalose special for preserving dry biomaterials? **Biophysical Journal** v. 71, n. October, p. 2087–2093, 1996.

DAI, M. et al. Thermo-Responsive Magnetic Liposomes for Hyperthermia-Triggered Local Drug Delivery. **Journal of Microencapsulation**, v. 2048, n. June, p. 1–19, 2017.

DIMOVA, R. Chapter One - Giant Vesicles: A Biomimetic Tool for Membrane Characterization. **Advances in Planar Lipid Bilayers and Liposomes**, v. 16, p. 1-50, 2012.

FANCIULLINO, R.; CICCOLINI, J. Liposome-Encapsulated Anticancer Drugs : Still Waiting for the Magic Bullet? **Current Medicinal Chemistry**, v. 16, p. 4361–4373, 2009.

FRANCISCO, S.; FRANCISCO, S. Preparation of liposomes of defined size distribution by extrusion through polycarbonate membranes. **Biochimica et Biophysica A**, v. 557, p. 9–23, 1979.

FREITAS, C. F. DE et al. Colloids and Surfaces B : Biointerfaces Rapid formation of Small Unilamellar Vesicles (SUV) through low-frequency sonication : An innovative approach. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 181, n. February, p. 837–844, 2019a.

FREITAS, C. F. DE et al. PEG-coated vesicles from Pluronic/lipid mixtures for the carrying of photoactive erythrosine derivatives. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 175, p. 530–544, 2019b.

FRÉZARD, F. Liposomes: From biophysics to the design of peptide vaccines. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 32, n. 2, p. 181–189, 1999.

FRÉZARD, F.; MG, B. H.; ROCHA, O. G. F. Lipossomas: propriedades físico-químicas e farmacológicas, aplicações na quimioterapia à base de antimônio. **Química Nova**, v. 28, n. 3, p. 511–518, 2005.

GABIZON, A.; PAPAHAJDOPOULOS, D. Liposome formulations with prolonged circulation time in blood and enhanced uptake by tumors. **Proc. Natl. Acad. Sci**, v. 85, n. September, p. 6949–6953, 1988.

- GILLET, J.; GOTTESMAN, M. M. Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer. In: **Methods in Molecular Biology**. [s.l.: s.n.]. v. 596p. 47–76.
- HAERI, A. et al. Preparation and characterization of stable nanoliposomal formulation of fluoxetine as a potential adjuvant therapy for drug-resistant tumors. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 13, n. SUPPL, p. 3–14, 2014.
- HAKOMORI, S. Glycosphingolipids in cellular interaction, differentiation and oncogenesis. **Ann. Rev. Biochem**, v. 50, p. 733–764, 1981.
- HARASHIMA, H.; MATSUO, H.; KIWADA, H. Identification of proteins mediating clearance of liposomes using a liver perfusion system. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 32, n. 1–2, p. 61–79, 1998.
- HOPE, M. J. Generating and loading of liposomal systems for drug-delivery applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 3, p. 267–282, 1989.
- HUANG, Y.; DAI, W. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 2013, p. 1–8, 2013.
- HULL, L. C.; FARRELL, D.; GRODZINSKI, P. Highlights of recent developments and trends in cancer nanotechnology research — View from NCI Alliance for Nanotechnology in Cancer. **Biotechnology Advances**, v. 32, n. 4, p. 666–678, 2014.
- HUYNH, N. T.; LAUTRAM, N. The rise and rise of stealth nanocarriers for cancer therapy : passive versus active targeting. **Nanomedicine**, v. 5, p. 1415–1433, 2010.
- KATHAWALA, R. J. et al. The modulation of ABC transporter-mediated multidrug resistance in cancer: A review of the past decade. **Drug Resistance Updates**, v. 18, p. 1–17, 2015.
- KHAN, D. R. The use of nanocarriers for drug delivery in cancer therapy. **Journal of Cancer Science and Therapy**, v. 2, n. 3, p. 58–62, 2010.
- KNUDSEN, K. B. et al. In vivo toxicity of cationic micelles and liposomes. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 11, n. 2, p. 467–477, 2015.
- LASIC, D. D. Applications of liposomes. **Handbook of Biological Physics**, v. 1, n. C, p. 491–519, 1995.
- LEE, K.; FRANCISCO, S. Recognition of liposomes by cells : in vitro binding and endocytosis mediated by specific lipid headgroups and surface charge density. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1103, p. 185–197, 1992.
- LI, Y. et al. Relationships between Liposome Properties , Cell Membrane Binding, Intracellular Processing , and Intracellular Bioavailability. **The AAPS Journal**, v. 13, n. 4, 2011.
- MADSEN, J.; NAYAR, R. Liposome-cell interactions: in vitro discrimination of uptake mechanism and in vivo targeting strategies to mononuclear phagocytes. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 40, p. 373–393, 1986.
- MAEDA, H. et al. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: A review. **Journal of Controlled Release**, v. 65, n. 1–2, p. 271–284, 2000.
- MILLER, C. R. et al. Liposome-cell interactions in vitro: Effect of liposome surface charge on the binding and endocytosis of conventional and sterically stabilized liposomes. **Biochemistry**, v. 37, n. 37, p. 12875–12883, 1998.

- MISRA, R.; ACHARYA, S.; SAHOO, S. K. Cancer nanotechnology : application of nanotechnology in cancer therapy. **Drug Discovery Today**, v. 15, n. 19–20, p. 842–850, 2010.
- MOGHIMIPOUR, E.; HANDALI, S. Liposomes as drug delivery systems : properties and applications. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, v. 4, n. March, p. 169–185, 2013.
- MUFAMADI, M. S. et al. A Review on Composite Liposomal Technologies for Specialized Drug Delivery. **Journal of Drug Delivery**, v. 2011, p. 1–12, 2011.
- NAGAYASU, A.; UCHIYAMA, K.; KIWADA, H. The size of liposomes: a factor which affects their targeting efficiency to tumors and therapeutic activity of liposomal antitumor drugs. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 40, p. 75–87, 1999.
- PATIL, Y. P.; JADHAV, S. Novel methods for liposome preparation. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 177, p. 8–18, 2014.
- PURI, A. et al. Lipid-Based Nanoparticles as Pharmaceutical Drug Carriers: From Concepts to Clinic. **Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.**, v. 26, n. 6, p. 1–46, 2010.
- ROOIJEN, N. VAN; SANDERS, A. Kupffer cell depletion by liposome-delivered drugs: comparative activity of intracellular clodronate, propamidine, and ethylenediaminetetraacetic acid. **Hepatology**, v. 23:5, p. 1239–1243, 1996.
- SCHWENDENER, R. A. Liposomes as vaccine delivery systems: a review of the recent advances. **Therapeutic Advances in Vaccines**, v. 2, n. 6, p. 159–182, 2014.
- SELECI, M. et al. Theranostic Liposome – Nanoparticle Hybrids for Drug Delivery and Bioimaging. **International Journal of Molecular Sciences Article**, v. 18, p. 1–11, 2017.
- SEMPLE, S. C.; CHONN, A.; CULLIS, P. R. Interactions of liposomes and lipid-based carrier systems with blood proteins: Relation to clearance behaviour in vivo. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 32, n. 1–2, p. 3–17, 1998.
- SENIOR, J. et al. Influence of surface hydrophilicity of liposomes on their interaction with plasma protein and clearance from the circulation: Studies with poly(ethylene glycol)-coated vesicles. **BBA - Biomembranes**, v. 1062, n. 1, p. 77–82, 1991.
- SERCOMBE, L. et al. Advances and Challenges of Liposome Assisted Drug Delivery. **Frontiers in Pharmacology**, v. 6, n. December, p. 1–13, 2015.
- SHASHI, K.; SATINDER, K.; BHARAT, P. A complete review on: liposomes. **International Research Journal of Pharmacy**, v. 3, n. 7, p. 10–16, 2012.
- SIMÕES, S. et al. On the formulation of pH-sensitive liposomes with long circulation times. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, p. 947–965, 2004.
- SINGH, R.; JR, J. W. L. Nanoparticle-based targeted drug delivery. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 86, n. 3, p. 215–223, 2009.
- SZOKA, F. Comparative properties preparation of lipid vesicles (liposomes). **Ann. Rev. Biophys. Bioeng.**, v. 9, p. 467–508, 1980.
- TORCHILIN, V. P. et al. Amphiphilic vinyl polymers effectively prolong liposome circulation time in vivo. **Biochimica et Biophysica Acta 1195**, v. 1195, p. 181–184, 1994.

TORCHILIN, V. P. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. **Nature Reviews**, v. 4, n. February, p. 145–160, 2005.

VANIĆ, Ž. Phospholipid Vesicles for Enhanced Drug Delivery in Dermatology. **Journal of Drug Discovery, Development and Delivery**, v. 2, n. 1, p. 1–9, 2015.

VEMURI, S.; RHODES, C. T. Preparation and characterization of liposomes as therapeutic delivery systems: a review. **Pharmaceutica Acta Helvetiae**, v. 70, n. 2, p. 95–111, 1995.

WOODLE, M. C. Sterically stabilized liposome therapeutics. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 16, n. 2–3, p. 249–265, 1995.

YANG, J. et al. Drug Delivery via Cell Membrane Fusion Using Lipopeptide Modified Liposomes. **ACS Central Science** v. 29, p. 621-630, 2016.

YOHAN, D.; CHITHRANI, B. D. Applications of Nanoparticles in Nanomedicine. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 10, n. December, p. 2371–2392, 2014.

ZHAO, Y. et al. A simple way to enhance Doxil[®] therapy : Drug release from liposomes at the tumor site by amphiphilic block copolymer. **Journal of Controlled Release**, v. 168, n. 1, p. 61–69, 2013.

ZHENG, W. et al. Preparation and quality assessment of itraconazole transfersomes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 436, n. 1–2, p. 291–298, 2012.

ZHOU, X. et al. Nano-formulations for transdermal drug delivery : A review. **Chinese Chemical Letters journal**, v. 29, p. 1713–1724, 2018.

ZYLBERBERG, C.; MATOSEVIC, S. Pharmaceutical liposomal drug delivery : a review of new delivery systems and a look at the regulatory landscape. **Drug Delivery**, v. 7544, n. May, p. 1–11, 2016.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Ácidos graxos 14, 19, 96, 97, 99, 100, 101, 105, 106

Agentes organofosforados 128, 129, 135

Alcaloides 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9

Amazônia legal 95, 96, 98, 99, 106

Amostras ambientais 111

Automedicação 156, 157, 158, 159

C

Câncer 34, 35, 36, 37, 43, 45

Candidúria 46, 47, 48, 50, 51, 52, 53, 54

Cápsulas 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94

Choque 121

Contaminantes emergentes 111

Controle de qualidade 14, 16, 23, 28, 31, 58, 59, 60, 66, 86, 87, 88, 94, 144

Cromatografia líquida 111

D

Dermatite atópica 68, 69, 70, 80, 81

Diabetes mellitus 34, 35, 45

Diclofenaco sódico 111

Droga vegetal 58, 59, 60, 61, 63, 65, 66

E

Emoliente 68, 70, 103

Ensaio físico-químico 21, 58, 59, 60

Entrega de fármacos 160, 161, 165, 167

Enxaqueca 176, 177, 178, 180, 181

Equivalência farmacêutica 85, 88, 89, 92, 93

Extração 60, 63, 66, 98, 99, 101, 107, 111, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154

F

Fabaceae 1, 2, 10, 11, 12

Farmacêutico 23, 29, 70, 87, 104, 137, 155, 156, 157, 158, 159

Farmacoterapia 121, 122, 128, 135

Formulação 16, 18, 19, 20, 21, 26, 27, 29, 32, 70, 71, 72, 74, 75, 76, 78, 80, 85, 92, 160, 166, 168

Fornecedores 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146

Fosfolipase 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54

Fosfolipídios 48, 102, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 168, 169, 170, 171

I

Indústria farmacêutica 29, 93, 96, 98, 136, 138, 140, 144, 145, 166

L

Lipossomos 160, 169

M

Manipulação magistral 85

Manteigas vegetais 96

Metodologias ativas 121, 129

Morus nigra 58, 59, 66, 67

N

Nitrofurantoína 85, 87, 88, 89, 90, 91

O

Óleo de girassol 68, 70

Óleos essenciais 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154

Óleo vegetal 68, 69, 70

P

Parâmetros físico-químicos 14, 21, 23, 27, 30, 31

Parâmetros organolépticos 14, 21

Potencial biológico 1, 9

Q

Qualificação de fornecedores 136, 137, 138, 139, 140, 143, 144, 145

R

Radiofármaco 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44

Rinite 155, 156, 157, 158

S

Sabonete íntimo 14, 16

Senna 1, 2, 3, 5, 6, 9, 10, 11, 12

Septicemia 121, 122, 128, 135

Simulação realística 121, 122, 124, 128, 129, 130, 131, 133, 135

Sistemas de qualidade 136, 138

T

Toxicologia 129

Toxina botulínica 176, 177, 178, 180, 181

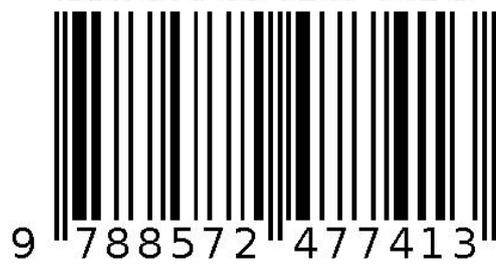
V

Validação analítica 111

Vesículas 39, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 168, 169, 170

Virulência 46, 47, 48, 53, 54

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-741-3



9 788572 477413