

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

FACULDADE DE FARMÁCIA

SUZANA GRZELAK BORGES REIS FLEURY

THALYTA LOPES VIEIRA

**SISTEMAS LIPÍDICOS PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS NO
SISTEMA NERVOSO CENTRAL: ESTRATÉGIAS DE *DELIVERY*
BASEADA NA ESTRUTURA E COMPOSIÇÃO DOS LIPÍDIOS
CEREBRAIS**

GOIÂNIA - GO

2024



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Thalyta Lopes Vieira e Suzana Grzelak Borges Reis Fleury

Título do trabalho: Sistemas lipídicos para liberação de fármacos no sistema nervoso central: estratégias de delivery baseada na estrutura e composição dos lipídeos cerebrais

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [x] SIM [] NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Luis Antonio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 19/01/2024, às 11:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Thalyta Lopes Vieira, Discente**, em 19/01/2024, às 17:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Suzana Grzelak Borges Reis Fleury, Discente**, em 19/01/2024, às 18:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4249469** e o código CRC **53F5B73E**.

Referência: Processo nº 23070.069560/2023-55

SEI nº 4249469

SUZANA GRZELAK BORGES REIS FLEURY

THALYTA LOPES VIEIRA

**SISTEMAS LIPÍDICOS PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS NO
SISTEMA NERVOSO CENTRAL: ESTRATÉGIAS DE *DELIVERY*
BASEADA NA ESTRUTURA E COMPOSIÇÃO DOS LIPÍDIOS
CEREBRAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva

GOIÂNIA - GO

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Fleury, Suzana Grzelak Borges Reis

Sistemas lipídicos para liberação de fármacos no sistema nervoso central: estratégias de *delivery* baseada na estrutura e composição dos lipídios cerebrais [manuscrito] / Suzana Grzelak Borges Reis Fleury, Thalyta Lopes Vieira. - 2024.

44 f.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), , Goiânia, 2024.

1. . I. Vieira, Thalyta Lopes. II. Silva, Luís Antônio Dantas , orient. III. Título.

CDU 615.1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos dezanove dias do mês de janeiro do ano de 2024 iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “Sistemas lipídicos para liberação de fármacos no sistema nervoso central: estratégias de delivery baseada na estrutura e composição dos lipídeos cerebrais”, de autoria de Thalyta Lopes Vieira e Suzana Grzelak Borges Reis Fleury, do curso de Farmácia, da Faculdade de Farmácia da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva – orientador FF/UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Ms. Tacio Gonçalves Hayasaki - FF/UFG e Ms. Mariana Arraes Salomão - FF/UFG. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição do(a) estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de 9,5, tendo sido o TCC considerado aprovado.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Luís Antonio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 19/01/2024, às 11:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mariana Arraes Salomão, Usuário Externo**, em 19/01/2024, às 17:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Tacio Goncalves Hayasaki, Usuário Externo**, em 30/01/2024, às 09:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4249468** e o código CRC **D4F9858D**.

Resumo

O tratamento farmacológico de distúrbios neurológicos tem se mostrado essencial no controle dos sintomas de doenças do sistema nervoso central (SNC). E, embora eficazes, a baixa solubilidade aquosa de alguns fármacos lipofílicos que atuam no SNC limita a sua absorção e biodisponibilidade no local pretendido. Para superar essas limitações, diferentes abordagens tecnológicas têm sido exploradas para administração de fármacos baseadas em lipídios. Esses sistemas são projetados para aumentar a solubilidade do ativo, facilitar a absorção intestinal e evitar o metabolismo pré-sistêmico, melhorando assim a biodisponibilidade oral. Avanços no desenvolvimento desses sistemas também podem permitir a pesquisa de novas terapias alvo-direcionadas, entregando as moléculas do fármaco precisamente onde são necessários, o que é crucial para patologias que acometem o SNC. Este estudo se concentra na exploração da composição lipídica cerebral, com ênfase nos ácidos graxos poli-insaturados que mostram potencial para interagir com o tecido nervoso de modo a projetar sistemas baseados em lipídios para liberação cerebral de fármacos. Assim, o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos baseados em lipídios, modelados a partir da composição do cérebro, se mostra como estratégia promissora para otimizar a farmacocinética, o direcionamento e a eficácia no tratamento de doenças do SNC.

Palavras-chave: sistemas de liberação de base lipídica, *brain drug delivery*, absorção linfática, barreira hematoencefálica, ácidos graxos.

Abstract

The pharmacological treatment of neurological disorders has proven to be essential in controlling symptoms of central nervous system (CNS) diseases. Although effective, the low aqueous solubility of some lipophilic drugs that act on the CNS limits their absorption and bioavailability at the intended site. To overcome these limitations, different technological approaches have been explored for lipid-based drug delivery. These systems are designed to increase the solubility of the active compound, facilitate intestinal absorption, and avoid pre-systemic metabolism, thereby improving oral bioavailability. Advances in the development of these systems may also enable the exploration of new target-directed therapies by delivering drug molecules precisely where they are needed, which is crucial for CNS-related pathologies. This study focuses on exploring the lipid composition of the brain, with an emphasis on polyunsaturated fatty acids that show potential for interacting with nervous tissue to design lipid-based systems for brain drug delivery. Thus, the development of lipid-based drug delivery systems modeled after the brain's composition appears as a promising strategy to optimize pharmacokinetics, targeting, and efficacy in the treatment of CNS diseases.

Keywords: base lipid release systems, brain drug delivery, lymphatic absorption, blood-brain barrier, fatty acids.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 — Ilustração esquemática representando os mecanismos de transporte lipídico através da barreira hematoencefálica.....	19
Figura 2 — Representação esquemática da captação de ácidos graxos pelo cérebro mediado por proteínas.....	20
Figura 3 — (A) Ilustração do transporte de nanopartículas lipídicas através de células M das placas de Peyer para os vasos linfáticos e (B) Diagrama esquemático dos diferentes mecanismos de transporte linfático intestinal.....	22
Figura 4 — Representação esquemática da via da lipoproteína exógena.....	24
Figura 5 — Representação esquemática da estrutura de NLS.....	29
Figura 6 — Representação da estrutura de SMEDDs.....	31
Figura 7 — Representação estrutural de lipossomas.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Família de ácidos graxos ômega-6.....	17
Tabela 2 — Família de ácidos graxos ômega-3.....	18
Tabela 3 — Principais transportadores de fármacos destinados ao SNC.....	27
Tabela 4 — Características ideais para nanopartículas designadas ao SNC.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS

- ALA — Ácido alfa-linolênico
- AMT — Transcitose mediada por absorção
- ARA — Ácido araquidônico
- BCS — Sistema de Classificação Biofarmacêutica
- BHE — Barreira hematoencefálica
- CD36 — Translocase de ácidos graxos
- DHA — Ácido docosahexaenoico
- EPA — Ácido eicosapentaenoico
- FABP — Proteínas de ligação de ácidos graxos intracelulares
- FABP_{pm} — Proteína de ligação de ácidos graxos da membrana plasmática
- FATP — Proteínas transportadoras de ácidos graxos
- LA — Ácido linoleico
- n-3 — Ômega 3
- n-6 — Ômega 6
- NLS — Nanopartículas Lipídicas Sólidas
- PEG — Polietilenoglicol
- PUFAs — Ácidos graxos poli-insaturados
- RMT — Transcitose mediada por receptores
- SMEDDs — Sistemas automicroemulsionáveis de administração de fármacos
- SNC — Sistema nervoso central
- TGI — Trato gastrointestinal

SUMÁRIO

1. Introdução.....	12
2. Objetivos.....	14
2.1 Objetivo geral.....	14
2.2 Objetivos específicos.....	14
3. Metodologia.....	15
4. Desenvolvimento.....	16
4.1 Bioquímica estrutural e composição lipídica cerebral.....	16
4.2 Transferência lipídica através da BHE.....	18
4.3 Transporte linfático intestinal.....	21
4.4 Metabolismo exógeno das lipoproteínas.....	23
4.5 Formulação à base de PUFAs para distribuição cerebral.....	24
4.6 Nanocarreadores à base de lipídios.....	26
4.6.1 Nanopartículas lipídicas sólidas	29
4.6.2 Sistemas automicroemulsionáveis	31
4.6.3 Lipossomas.....	33
5. Considerações Finais.....	35
6. Referências Bibliográficas.....	36

1. INTRODUÇÃO

A entrega eficaz de agentes terapêuticos ao sistema nervoso central (SNC) é um grande desafio farmacológico devido à presença da barreira hematoencefálica (BHE). Esta é uma barreira altamente seletiva, composta por células endoteliais com junções estreitas que regulam o acesso de moléculas ao cérebro, incluindo muitos fármacos (Craparo *et al.*, 2011; Domínguez, Suárez-Merino e Goñi-De-Cerio, 2014; Kreuter, 2014; Aparicio-blanco *et al.*, 2016; Tsou *et al.*, 2017; Sim *et al.*, 2020).

A passagem de substâncias através da BHE é dependente de características físico-químicas. Esta barreira geralmente apresenta baixa permeabilidade para substâncias hidrofílicas e maior afinidade a compostos lipofílicos (Carreño, 2015; Ricci *et al.*, 2016; Meirinho *et al.*, 2022). As substâncias lipofílicas têm uma afinidade natural por lipídios, o que facilita sua passagem através das membranas cerebrais, predominantemente compostas de lipídios. Assim, substâncias lipossolúveis têm maior probabilidade de alcançar o tecido cerebral (Juillerat-Jeanneret, 2008; Liu, Testa e Fahr, 2011).

Dessa forma a lipofilia é uma característica desejável para muitos fármacos que visam o SNC, uma vez que lhes permite atravessar com mais eficiência a BHE e alcançar seu alvo no cérebro (Juillerat-Jeanneret, 2008; Liu, Testa e Fahr, 2011). No entanto, é importante destacar que a lipofilia também pode apresentar desafios biofarmacêuticos. Fármacos altamente lipofílicos, em geral, têm baixa solubilidade nos fluidos do trato gastrointestinal (TGI) e na corrente sanguínea, e frequentemente sofrem metabolismo hepático de primeira passagem (Wu e Benet, 2005; Sood *et al.*, 2013). Essas limitações afetam a absorção do fármaco, o que resulta em uma baixa biodisponibilidade oral, que pode comprometer a eficácia do tratamento (Dixit, Kini e Kulkarni, 2011; Sood *et al.*, 2013).

A administração oral é favorecida em relação a outras vias de entrega de medicamentos devido à sua conveniência, segurança, praticidade na aplicação e flexibilidade no ajuste da dose (Zhang *et al.*, 2021). Mesmo sabendo que a administração oral de medicamentos é preferível e possibilita uma melhor adesão ao tratamento, ela ainda apresenta diversos desafios (Mu, Holm e Müllertz, 2013; Vishwakarma *et al.*, 2019; Brookes *et al.*, 2022).

Nessa via de administração, as formas farmacêuticas precisam se desintegrar

e dissolver nos fluidos gastrointestinais para serem absorvidas. Somado a isso, a baixa solubilidade em água e baixa taxa de dissolução dos fármacos pertencentes às classes II e IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS) no TGI limitam sua absorção (Wu e Benet, 2005; Yasir *et al.*, 2010; Mu, Holm e Müllertz, 2013; Tiwari *et al.*, 2016; Zhang, X. *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2021; Brookes *et al.*, 2022; Meirinho *et al.*, 2022).

Diante das limitações apresentadas pela administração oral de fármacos lipofílicos, torna-se essencial desenvolver estratégias que melhorem a biodisponibilidade oral e, assim, otimizem o efeito terapêutico. Os sistemas de liberação de fármacos baseados em lipídios têm sido explorados devido à sua capacidade de aumentar a solubilidade aparente do fármaco, facilitar a absorção intestinal e evitar o metabolismo de primeira passagem no fígado, resultando em uma maior quantidade de fármaco disponível para a circulação sistêmica e, conseqüentemente, uma melhora na eficácia terapêutica (Trevaskis, Charman e Porter, 2008; Plapied *et al.*, 2011; Kalepu, Manthina e Padavala, 2013).

Além disso, avanços no desenvolvimento de sistemas lipídicos podem abrir portas para a pesquisa de novas terapias direcionadas. Isso envolve a formulação de sistemas carreadores de forma a entregá-los especificamente onde são necessários no corpo, minimizando os efeitos adversos. Esse enfoque é particularmente relevante para doenças do SNC, onde a precisão na entrega de fármacos é fundamental para o tratamento (Domínguez, Suárez-Merino e Goñi-De-Cerio, 2014; Aparicio-Blanco, Martín-Sabroso e Torres-Suárez, 2016).

A composição lipídica cerebral é rica em ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (PUFAs) (Pawlosky e Salem, 2001). Os PUFAs são lipídios essenciais para a manutenção da função e estrutura cerebral e devem ser necessariamente obtidos a partir da dieta (Vaz *et al.*, 2014). Sistemas lipídicos contendo PUFAs revelaram ser uma estratégia para aumentar a disponibilidade de fármacos no cérebro (Shah, Yadav e Amiji, 2013; Sha, Gattacceca e Amiji 2014).

Portanto, o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos baseados em lipídios semelhantes à composição cerebral oferece uma abordagem promissora na otimização da farmacocinética, direcionamento e eficácia terapêutica no tratamento de distúrbios do SNC.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Elencar, descrever e discutir as estratégias biofarmacêuticas baseadas na composição de sistemas lipídicos para melhora da biodisponibilidade oral e direcionamento de fármacos para o sistema nervoso central.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever sobre a bioquímica estrutural e composição dos lipídeos do SNC.
- Abordar os principais aspectos relacionados ao transporte linfático intestinal de fármacos;
 - Elucidar os mecanismos de transporte fisiológico da digestão dos lipídios exógenos;
 - Discutir abordagens de formulações para melhorar a administração oral de fármacos;
 - Descrever como a composição do sistema lipídico pode impactar no direcionamento específico de fármacos para o cérebro.

3. METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão da literatura baseada em pesquisa exploratória, somado ao levantamento bibliográfico agregado à bases de dados, tais como: Web of Science; Science Direct; SciELO; dentre outras. Foram selecionados dados que atendam aos seguintes critérios de elegibilidade: (1) trabalhos acadêmicos voltados ao uso da nanotecnologia para transpor a BHE; (2) artigos em inglês ou português preferencialmente publicados nos últimos 25 anos e (3) resultados utilizando os seguintes descritores em combinações variadas: *brain drug delivery* (entrega direcionada de fármacos ao cérebro); *lipid formulation* (formulações lipídicas); *oral availability* (biodisponibilidade oral), *fatty acids* (ácidos graxos), *lymphatic absorption* (absorção linfática), *blood-brain barrier* (barreira hematoencefálica) e *central nervous system* (sistema nervoso central). A triagem inicial resultou na seleção de 117 estudos que atenderam aos critérios de inclusão. Após a leitura analítica do material selecionado, as informações relevantes foram sintetizadas e organizadas para esclarecer o tema proposto.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 Bioquímica estrutural e composição lipídica cerebral

O cérebro possui a segunda maior concentração de lipídios entre os órgãos humanos, equivalente a 50-60% do peso seco do órgão (Clandinin, Bowen e Suh, 2001; Huang e Brenna, 2001; Qi, Hall e Deckelbaum, 2002; Valenzuela e Nieto, 2003; Hamilton *et al.*, 2007; Mitchell e Hatch, 2011). Os lipídios são funcionalmente necessários para a estrutura, função neuronal, transmissão dos impulsos nervosos e processamento sináptico no SNC (Rapoport, Chang e Spector, 2001; Yehuda, Rabinovitz e Mostofsky, 2001; Qi, Hall e Deckelbaum, 2002; Chang, Ke e Chen, 2009; Veloso *et al.*, 2011).

Os ácidos graxos estão entre as moléculas mais importantes que estabelecem a integridade e a capacidade de desempenho cerebral (Valenzuela e Nieto, 2003; Chang, Ke e Chen, 2009; Vaz *et al.*, 2014). A composição dos ácidos graxos nas membranas celulares depende em grande parte das quantidades consumidas na dieta. Durante o neurodesenvolvimento fetal e neonatal os ácidos graxos são capturados da circulação e leite maternos os quais são essenciais para o desenvolvimento neurológico, funções cognitivas e psicomotoras (Connor, Anderson e Lin, 2001; Huang e Brenna, 2001; Almeida, Boaventura e Guzman-Silva, 2009).

Além disso, várias doenças neurodegenerativas e psiquiátricas, como a esquizofrenia, transtorno bipolar, depressão e doença de Alzheimer, estão associadas a alterações nos níveis de ácidos graxos cerebrais (Hibbeln e Salem, 2001; Horrobin, 2001; Rapoport, Chang e Spector, 2001; Freundi-Levi *et al.*, 2014; Falomir-Lockhart *et al.*, 2019). Em vista disso, compreender a composição lipídica cerebral poderia impulsionar as pesquisas em neurociência (Tracey *et al.*, 2018; Mallick, Basak e Duttaroy, 2021).

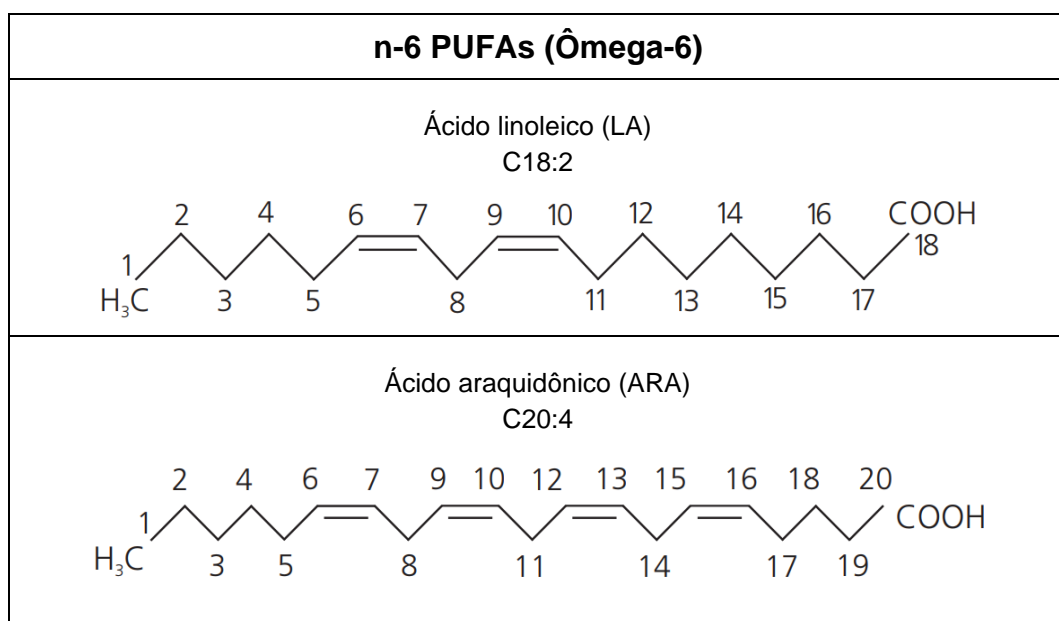
O cérebro contém altos níveis de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, particularmente ácido araquidônico (ARA, C20:4n-6), ácido docosahexaenoico (DHA, C22:6n-3) e pequenas quantidades de ácido eicosapentaenoico (EPA, C20:5n-3) (Huang e Brenna, 2001; Pawlosky e Salem, 2001; Hamilton *et al.*, 2007; Bazinet e Layé, 2014; Bruce, Zsombok e Eckel, 2017; Mallick, Basak e Duttaroy, 2021).

Os PUFAs são ácidos graxos essenciais, ou seja, devem ser obtidos de fontes dietéticas e precisam ser transportados para o cérebro a partir da circulação sistêmica (Connor, Anderson e Lin, 2001; Pawlosky e Salem, 2001; Bazinet e Layé, 2014; Bruce, Zsombok e Eckel, 2017; Tracey *et al.*, 2018; Pifferi, Laurent e Plourde, 2021).

Os ácidos graxos essenciais alfa-linolênico (ALA, C18:3n-3) e linoleico (LA, C18:2n-6) são considerados precursores dos PUFAs (Connor, Anderson e Lin, 2001; Huang e Brenna, 2001; Valenzuela e Nieto, 2003; Zhang, W. *et al.*, 2018). Uma vez ingeridos, esses ácidos graxos essenciais podem ser metabolizados em produtos mais longos e mais insaturados. Este processo envolve dessaturação sequencial (adição de ligações duplas) e alongamento da cadeia (adição de átomos de carbono) (Vingrys *et al.*, 2001).

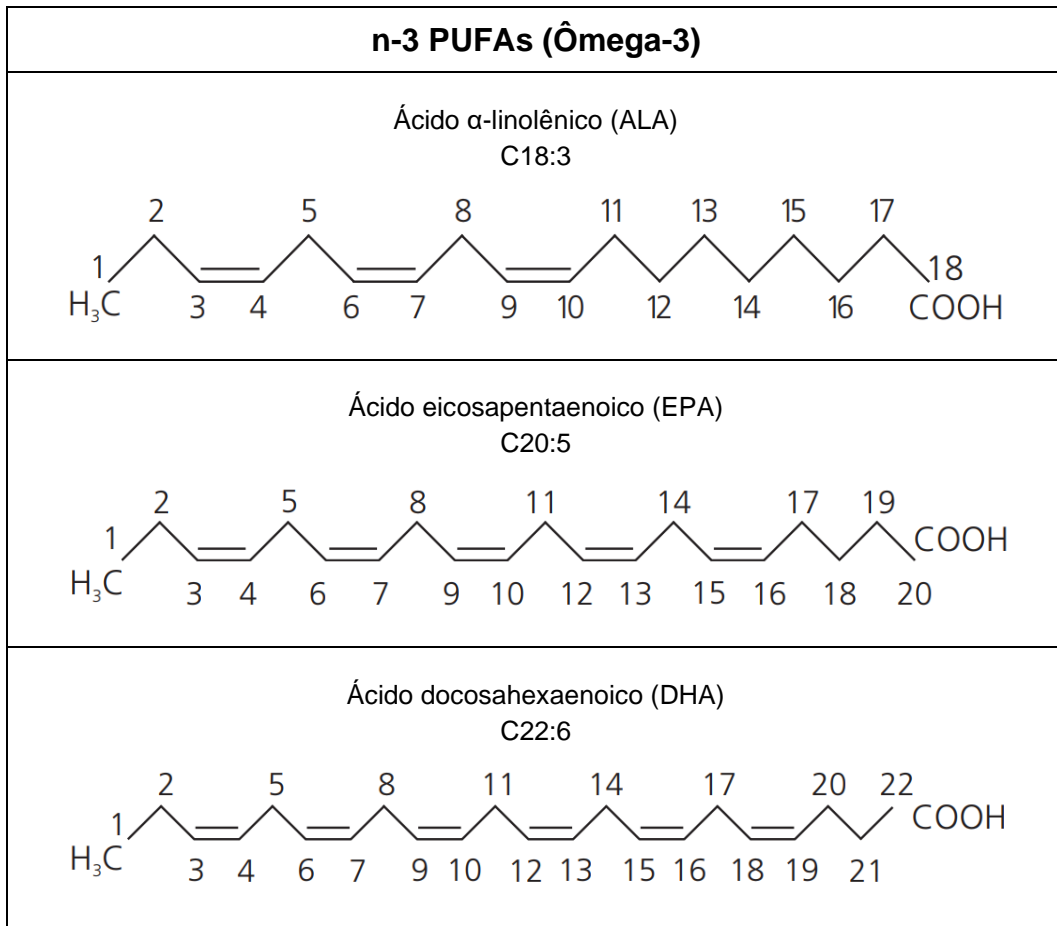
No cérebro, a capacidade biossintética de ácidos graxos de cadeia longa a partir dos precursores primários é limitada. Assim, o transporte de PUFAs direto do plasma é importante tendo em vista a elevada demanda metabólica dos mesmos (Pawlosky e Salem, 2001; Qi, Hall e Deckelbaum, 2002; Falomir-Lockhart *et al.*, 2019; Pifferi, Laurent e Plourde, 2021). Os principais ácidos graxos poli-insaturados presentes no SNC e seus precursores foram representados nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 — Família de ácidos graxos ômega-6.



Fonte: Adaptado de Perini *et al.*, 2010.

Tabela 2 — Família de ácidos graxos ômega-3.



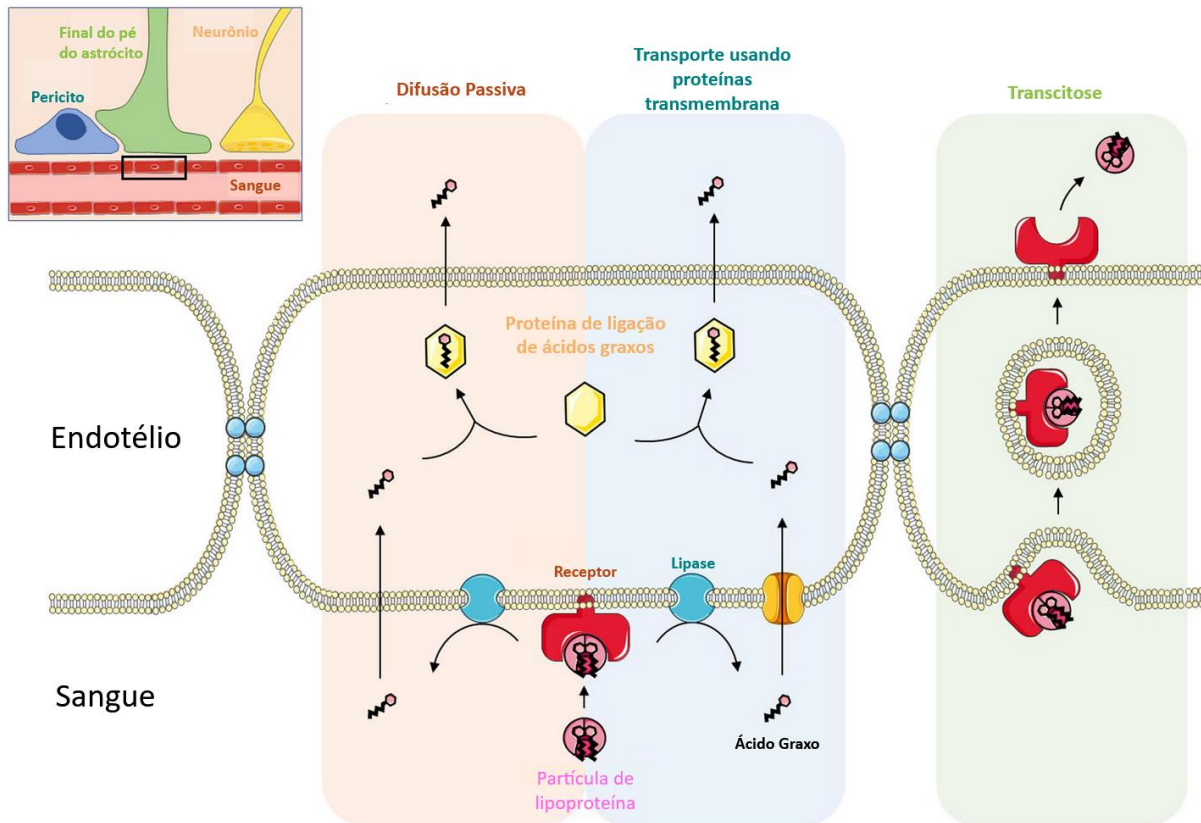
Fonte: Adaptado de Perini *et al.*, 2010.

4.2 Transferência lipídica através da BHE

A BHE possui complexos de junções estreitas altamente desenvolvidas que impõe limitações ao tráfego de substâncias da circulação para o tecido nervoso (Craparo *et al.*, 2011; Aparicio-Blanco, Martín-Sabroso e Torres-Suárez, 2016; Corraliza-Gomez, Sanchez e Ganfornina, 2019). No entanto, estudos mostraram que os ácidos graxos são capazes de atravessar a BHE e entrar nas células neuronais (Mitchell e Hatch, 2011; Bruce, Zsombok e Eckel, 2017; Pifferi, Laurent e Plourde, 2021).

Pesquisadores apontam a possibilidade de que os ácidos graxos possam se difundir de forma passiva através da bicamada fosfolipídica. Além disso, também destacam o papel das proteínas transportadoras de ácidos graxos e transcitose/endocitose mediada por receptores específicos ou por absorção (Qi, Hall e Deckelbaum, 2002), conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1 — Ilustração esquemática representando os mecanismos de transporte lipídico através da barreira hematoencefálica.



Fonte: Adaptado de Pifferi, Laurent e Plourde, 2021.

A difusão passiva é altamente dependente da lipofilicidade e do tamanho da substância presente no sangue (Mitchell *et al.*, 2011; Carreño, 2015; Furtado *et al.*, 2018; Gugleva e Andonova, 2023). Fatores como alta solubilidade lipídica e baixo peso molecular (inferior a 500 Da) favorecem a passagem por difusão (Banks, 2009; Furtado *et al.*, 2018;).

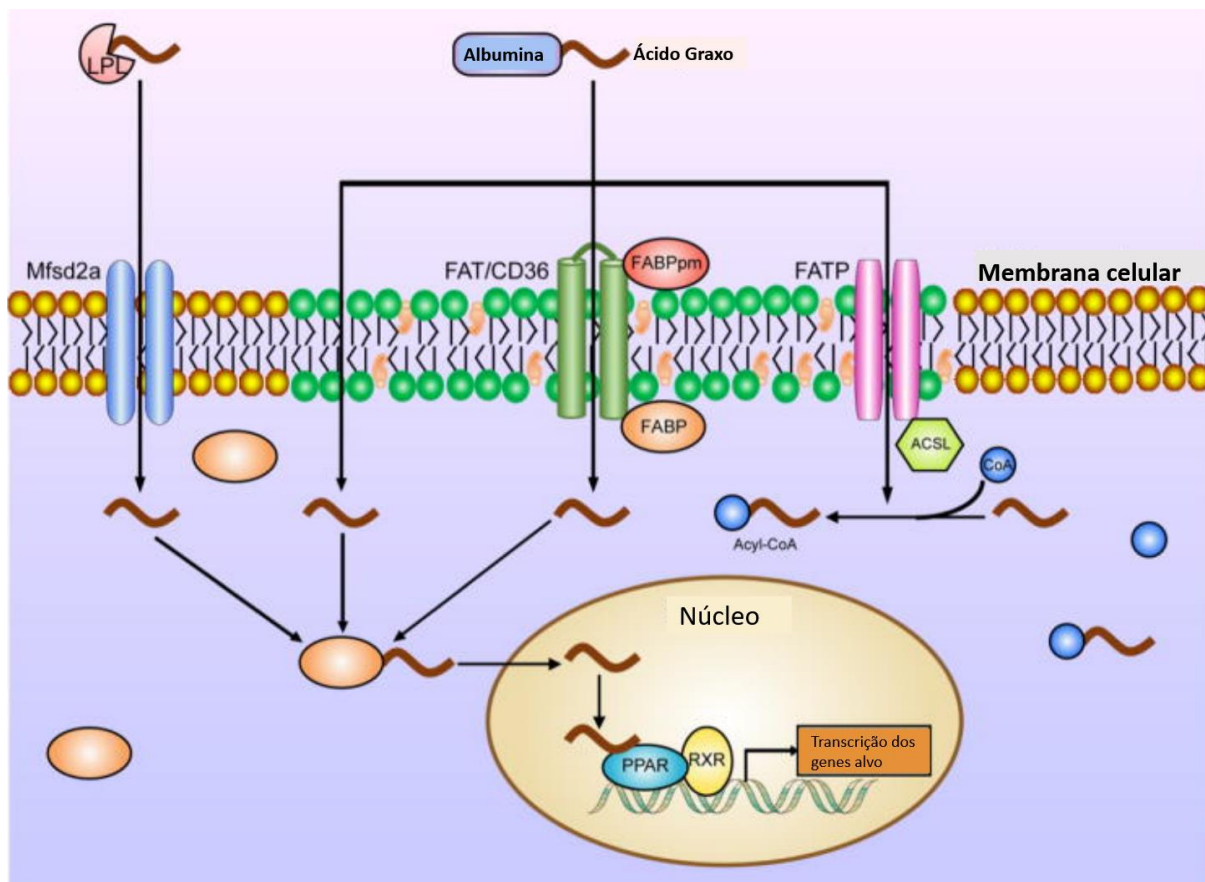
No modelo de difusão passiva, os ácidos graxos se dissociam do transportador de albumina e se ligam à membrana luminal das células endoteliais, difundem-se através da membrana e entram no citosol. Novamente difundem-se na membrana transluminal, onde entram no espaço extracelular cerebral e atravessam a membrana das células neurais (Mitchell e Hatch, 2011; Zhang, W. *et al.*, 2018).

Embora os lipídios tenham a capacidade de atravessar as estruturas biológicas de natureza lipofílica, como a BHE e membranas celulares, o transporte de ácidos graxos pode ser facilitado por proteínas que se ligam a esses ácidos com alta afinidade e estabelecem gradientes de concentração atrativos (Horrobin, 2001).

As proteínas específicas envolvidas no transporte de ácidos graxos, demonstradas na Figura 2, são translocases de ácidos graxos (CD36), proteínas transportadoras de ácidos graxos 1-6 (FATP), proteínas de ligação de ácidos graxos intracelulares 1-9 (FABP) e proteínas de ligação de ácidos graxos da membrana plasmática (FABPpm) (Mitchell e Hatch, 2011).

Além disso, a proteína 2 contendo o domínio da superfamília facilitadora principal (Mfsd2a) foi recentemente identificada como um transportador de DHA no cérebro (Zhang, W. *et al.*, 2018). As proteínas FATP-1 e CD36 são altamente expressas na membrana luminal das células endoteliais cerebrais e mostram especificidade para ácidos graxos de cadeia longa (Tracey *et al.*, 2018).

Figura 2 — Representação esquemática da captação de ácidos graxos pelo cérebro mediado por proteínas.



Fonte: Adaptado de Zhang W. *et al.*, 2018.

A transcitose mediada por receptores (RMT) permite o transporte de substâncias do meio extracelular para o intracelular através de vesículas endocíticas que facilitam a passagem transcelular através da BHE e podem liberar o substrato

diretamente no parênquima cerebral (Carreño, 2015). Este mecanismo pode ser desencadeado pela ligação do ligante-receptor, ou por interações eletrostáticas, como ocorre na transcitose mediada por absorção (AMT) (Jones e Shusta, 2007; Aparicio-Blanco, Martín- 21 Sabroso e Torres-Suárez, 2016).

4.3 Mecanismo de absorção de substâncias lipofílicas mediado pelo transporte linfático intestinal

Os lipídios possuem uma particular afinidade para o sistema linfático (Porter, Trevaskis e Charman, 2007; Feingold, 2022). O transporte linfático intestinal tem sido proposto como um método alternativo para os fármacos altamente lipofílicos alcançarem a circulação sistêmica, evitando o efeito de primeira passagem que ocorre em nível hepático, no qual os fármacos sofrem degradação enzimática reduzindo sua biodisponibilidade, e conseqüentemente, sua eficácia (Trevaskis, Charman e Porter, 2008; Plapied *et al.*, 2011; Rajput *et al.*, 2021).

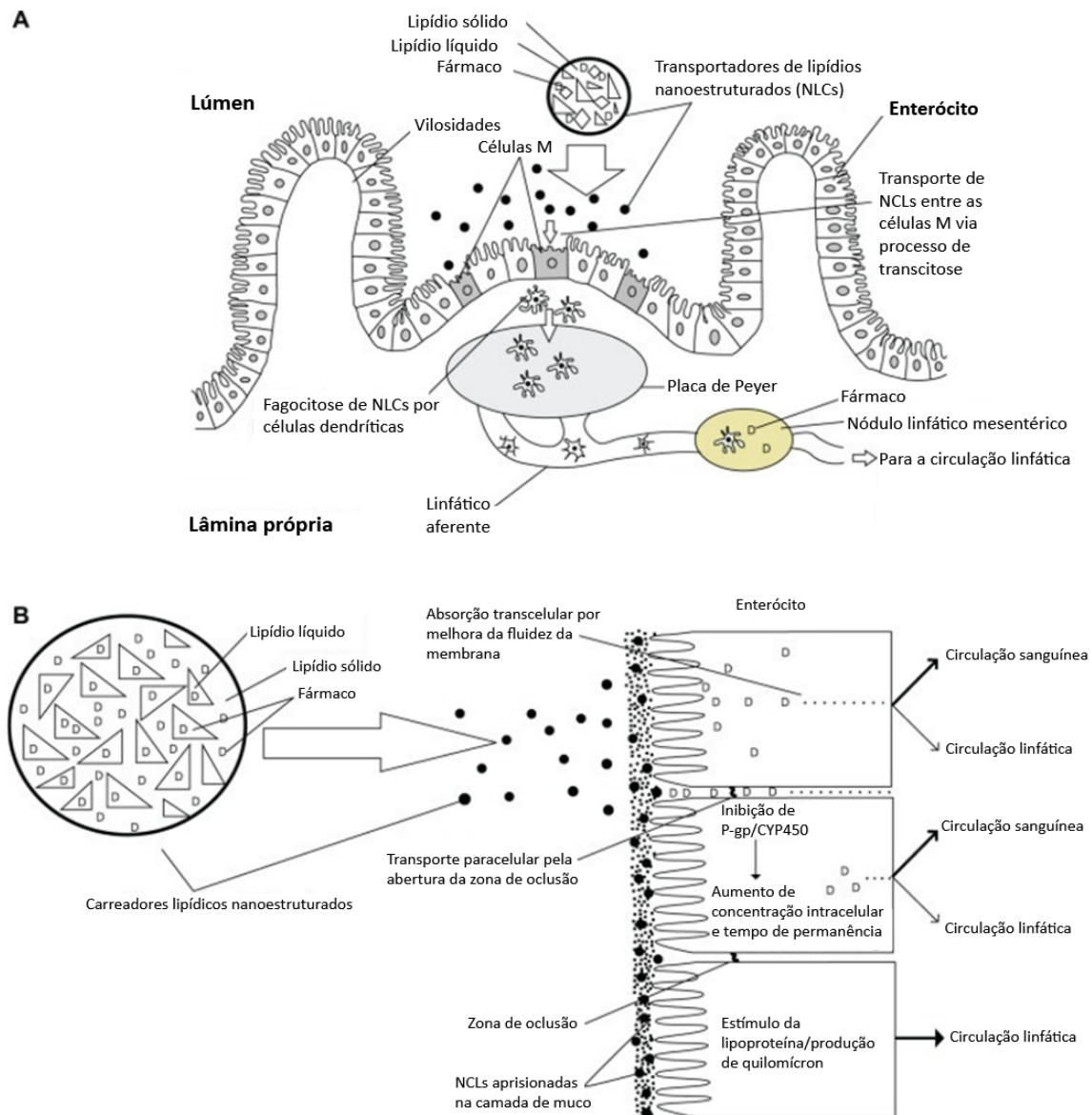
A entrega de fármacos pelo sistema linfático, para evitar o metabolismo pré-sistêmico, revelou sua importância fundamental para superar os desafios associados à baixa biodisponibilidade oral de fármacos altamente lipofílicos (Vishwakarma *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2021).

Após a administração oral do medicamento, o fármaco depende das suas características físico-químicas e do sistema que está inserido para ser absorvido pelo sistema sanguíneo ou pelo sistema linfático. Via de regra, a maior parte é absorvida pelo sangue. Por outro lado, os fármacos lipofílicos ou associados à lipídios são absorvidos preferencialmente pela linfa (Trevaskis, Charman e Porter, 2008; Yáñez *et al.*, 2011; Vishwakarma *et al.*, 2019).

Os vasos linfáticos intestinais desempenham um papel importante na absorção de produtos da digestão lipídica, como os ácidos graxos de cadeia longa (O'driscoll, 2002). Os caminhos envolvidos na absorção linfática de formulações lipídicas seguem quatro rotas principais: (1) a absorção transmembranar (aumentando a fluidez da membrana), (2) o transporte paracelular, através da abertura de junções estreitas nas paredes intestinais, (3) a passagem através das células M presentes nas placas de Peyer nos tecidos intestinais (por meio do reconhecimento de ligantes específicos presentes nas superfícies das partículas que direcionam para a drenagem linfática mesentérica) ou (4) estimulação lipídica da produção de quilomícrons (O'driscoll,

2002; Kalepu, Manthina e Padavala, 2013; Khan *et al.*, 2013; Vishwakarma *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2021). Esses caminhos foram representados na Figura 3.

Figura 3 — (A) Ilustração do transporte de nanopartículas lipídicas através de células M das placas de Peyer para os vasos linfáticos e (B) Diagrama esquemático dos diferentes mecanismos de transporte linfático intestinal.



Fonte: Adaptado de Khan *et al.*, 2013.

A rota de absorção por quilomícrons é o principal mecanismo de distribuição linfática de fármacos lipofílicos quando formulados com veículos baseados em lipídios (O’driscoll, 2002). Os lipídios ingeridos na dieta sofrem o processo de absorção por

quilomícrons naturalmente, os quais são fisiologicamente absorvidos pela linfa (Trevaskis, Kaminskis e Porter, 2015). Dessa forma, um sistema lipídico carregando um fármaco lipofílico tende a entrar na via linfática para ser absorvido (Yáñez *et al.*, 2011).

4.4 Metabolismo exógeno das lipoproteínas

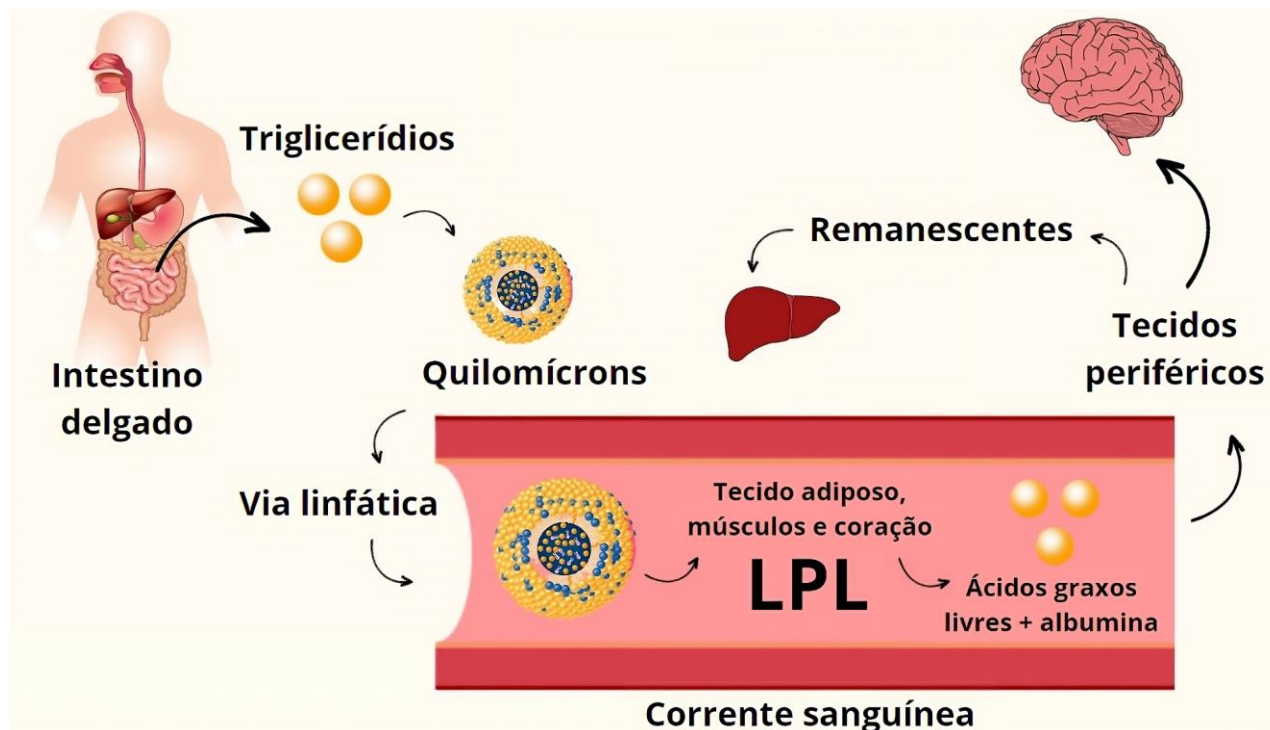
Os lipídios são insolúveis em água e devem ser transportados em associação com proteínas na circulação, chamadas de lipoproteínas. Os quilomícrons são lipoproteínas intestinais que possuem um núcleo hidrofóbico central constituídos por triglicerídeos e ésteres de colesterol envoltos por uma camada mais hidrofílica de fosfolipídios, colesterol livres e proteínas, sendo a apolipoproteína B-48 sua principal proteína estrutural (Porter, Trevaskis e Charman, 2007; Zhang *et al.*, 2021; Feingold, 2022). Estes são sintetizados e secretados pelos enterócitos da mucosa intestinal e sua função é transportar o colesterol e os ácidos graxos da dieta pelo plasma sanguíneo para os tecidos onde eles serão consumidos ou armazenados (Feingold, 2022).

Após a ingestão de lipídios, os ácidos graxos são absorvidos pelos enterócitos no intestino delgado, reesterificados em triglicerídeos e incorporados em partículas maiores chamadas quilomícrons (O'driscoll, 2002; Larsson, 2014; Zhang *et al.*, 2021; Feingold, 2022). Devido ao seu tamanho e peso molecular, os quilomícrons não podem ser diretamente absorvidos pelos capilares sanguíneos no intestino (O'driscoll, 2002; Khan *et al.*, 2013; Larsson, 2014). Em vez disso, são absorvidos seletivamente pelo sistema linfático e posteriormente, liberados através do ducto torácico para a corrente sanguínea (O'driscoll, 2002; Larsson, 2014; Zhang *et al.*, 2021; Feingold, 2022). No tecido adiposo, músculo e coração, a lipoproteína lipase (LPL) é expressa em níveis elevados. A LPL libera os ácidos graxos das lipoproteínas, resultando na formação de ácidos graxos livres, que podem ser captados pelas células musculares adjacentes e adipócitos tanto para produção ou para armazenamento de energia. Em seguida, a maioria dos ácidos graxos se liga à albumina (Feingold, 2022).

Os complexos de ácido graxo-albumina são transportados na circulação para os tecidos periféricos. Finalmente, os ácidos graxos circulantes se dissociam da albumina e são absorvidos pelo cérebro por difusão simples ou proteínas (Rapoport,

2001; Qi, Hall e Deckelbaum, 2002). A remoção de triglicerídeos dos quilomícrons pelos tecidos periféricos resulta em partículas menores chamadas remanescentes dos quilomícrons. Estas são constituídas de colesterol e são absorvidas pelo fígado (Larsson, 2014; Feingold, 2022). O destino metabólico de lipídios dietéticos foi esquematizado na Figura 4.

Figura 4 — Representação esquemática da via da lipoproteína exógena.



Fonte: autores, 2023.

Assim, torna-se evidente que a ideia de direcionar nanossistemas contendo PUFAs para o tecido nervoso central assume mimetizar a demanda fisiológica lipídica cerebral para otimizar a interação dos nanossistemas com o SNC.

4.5 Formulação à base de PUFAs para distribuição cerebral

Sabe-se que os fármacos devem atingir o seu local de ação para serem farmacologicamente eficazes (Brookes *et al.*, 2022). Sendo assim, a entrega direcionada por meio de sistemas de liberação que possibilitem sítio-especificidade é de interesse clínico para melhorar a entrega de fármacos no cérebro (Tiwari *et al.*,

2012).

Existe uma ampla disponibilidade de excipientes lipídicos naturais e sintéticos biocompatíveis, que são úteis no desenvolvimento de formulações à base de lipídios (Vishwakarma *et al.*, 2019).

Nesse sentido, a triagem e seleção dos lipídios adequados para a formulação do sistema é crucial, pois eles afetam os aspectos biofarmacêuticos da absorção e distribuição do fármaco. A composição do sistema deve ser projetada considerando as características da BHE, garantindo que os lipídios utilizados otimizem a permeação na barreira e melhorem a distribuição no tecido cerebral (Kuentz, 2012; Mu, Holm e Müllertz, 2013).

A veiculação de fármacos em nanossistemas de natureza hidrofóbica que interagem com as células endoteliais dos microvasos da BHE facilita a passagem de compostos por essa barreira, aumentando assim a penetração do fármaco no tecido nervoso. Portanto, o desenvolvimento de novas moléculas com atividade no SNC deve ter como alvo pequenas moléculas lipofílicas com afinidade pelo tecido cerebral, como os PUFAs (Wong, Wu, Bendayan, 2012).

Quanto à capacidade da penetração dos PUFAs no cérebro, Edmond e colaboradores (1998) observaram que cadeias longas n-6 e n-3 de ácidos graxos poli-insaturados e seus precursores podem ser transportados e entregues ao cérebro de ratos a partir do plasma sanguíneo. O processo de travessia de ácidos graxos através da BHE e entrada nas células neuronais também foi constatado por meio de rastreamento por radiomarcagem (Rapoport, Chang e Spector, 2001).

Conforme descrito por Anderson e Connor (1988) o cérebro absorve DHA administrado por via intravenosa em maior extensão do que absorve ácido palmítico, LA, ALA e ácido oleico, revelando maior seletividade cerebral com o aumento do grau de insaturação de ácidos graxos. Outro estudo utilizando perfusão cerebral *in situ* indica que o DHA cruzou a BHE (Pifferi, Laurent e Plourde, 2021).

Os ácidos graxos poli-insaturados contêm fatores importantes que ajudam a penetrar nas junções estreitas da BHE (Shah, Yadav e Amiji, 2013). Sha, Gattaccea e Amiji (2014) avaliaram a biodistribuição qualitativa e quantitativa do encapsulamento de peptídeo em nanoemulsão composta por ômega-3, que demonstrou uma melhora na exposição plasmática e cerebral, revelando ser uma estratégia para aumentar a disponibilidade do fármaco no SNC.

Isso sugere que sistemas de entrega de fármacos baseados em lipídios

semelhantes aos da composição cerebral, como os PUFAs, podem direcionar fármacos para o cérebro, o que é fundamental para o tratamento eficaz de distúrbios do SNC (Shah, Yadav e Amiji, 2013).

4.6 Nanocarreadores à base de lipídios

Os nanocarreadores à base de lipídios são estratégias para melhorar a solubilidade, a absorção e biodisponibilidade de fármacos lipofílicos (Gastaldi *et al.*, 2014; Feeney *et al.*, 2016; Vishwakarma *et al.*, 2019). Isso é essencial para superar os problemas inerentes à administração oral de fármacos pouco solúveis em água, proporcionando maior adesão do paciente, redução de efeitos colaterais e melhoria no tratamento geral (Maurya *et al.*, 2017; Vishwakarma *et al.*, 2019).

As formulações lipídicas geralmente incluem excipientes, como misturas de óleo, tensoativos hidrofílicos e co-solventes que otimizam as propriedades físico-químicas da formulação (Kuentz, 2012; Rajput *et al.*, 2021; Brookes *et al.*, 2022).

Os lipídios afetam a absorção de fármacos aumentando a solubilização do fármaco no intestino, favorecendo a absorção por meio dos enterócitos e estimulando o transporte linfático intestinal. Esses efeitos podem resultar na redução do metabolismo de primeira passagem, porque a linfa intestinal entra diretamente na circulação sistêmica, evitando a passagem pelo fígado (Porter, Trevaskis e Charman, 2007; Sood *et al.*, 2013; Trevaskis, Kaminskas e Porter, 2015; Vishwakarma *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2021).


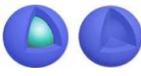
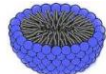





Nanocarreadores lipídicos apresentam maior eficiência na captação linfática (Khan *et al.*, 2013). Diversas formulações à base de lipídios, incluindo nanopartículas lipídicas sólidas, lipossomas e sistemas automicromulsificantes de administração de medicamentos foram investigados como transportadores de fármacos para o sistema linfático (Khan *et al.*, 2013; Vishwakarma *et al.*, 2019).

Estudos relatados na literatura também demonstram a eficiência do uso de nanocarreadores para direcionamento cerebral (Kaur *et al.*, 2008; Masserini, 2013; Domínguez, Suárez-Merino e Goñi-De-Cerio, 2014; Furtado *et al.*, 2018; Tan *et al.*, 2022). Esses sistemas melhoram a distribuição no SNC ao facilitar a difusão passiva através do endotélio cerebral, aumentando os gradientes locais de concentração do fármaco ou desencadeando a transcitose, seja por ligações com os receptores de

membrana presentes na BHE ou por interações eletrostáticas (Aparicio-Blanco, Martín-Sabroso e Torres-Suárez, 2016).

Além disso, os nanocarreadores baseados em lipídios são reconhecidos como os mais adequados para a administração de fármacos no cérebro, pois os lipídios atravessam facilmente o endotélio cerebral devido a sua natureza lipofílica. Ademais, são biocompatíveis e biodegradáveis, o que minimiza a toxicidade *in vivo* (Aparicio-Blanco, Martín-Sabroso e Torres-Suárez, 2016). A Tabela 3 ilustra os principais nanocarreadores disponíveis a serem explorados com o objetivo de melhorar a entrega de fármacos ao cérebro.

Tabela 3 — Principais transportadores de fármacos destinados ao SNC.

Material	Sistema	Morfologia	Tamanho
Nanocarreadores à base de polímeros	Conjugados poliméricos		2-25 nm
	Nanopartículas poliméricas		10-1000 nm
	Micelas poliméricas		10-200 nm
	Dendrímeros		1-10 nm
Nanocarreadores à base de lipídios	Lipossomas		20-5000 nm
	Nanopartículas lipídicas sólidas		50-1000 nm
	Nanocápsulas lipídicas		20-100 nm
Nanocarreadores baseados em metais	Nanopartículas de Magnetita/Ouro/Selênio		1-200 nm

Fonte: adaptado de Aparicio-Blanco, Martín-Sabroso e Torres-Suárez, 2016.

Diversos nanocarreadores baseados em lipídios, como nanopartículas lipídicas sólidas e lipossomas, podem incorporar fármacos lipofílicos facilitando seu transporte cerebral (Tan *et al.*, 2022).

A penetração do fármaco na BHE é fortemente influenciada pelas características físico-químicas dos nanocarreadores (Domínguez, Suárez-Merino e Goñi-De-Cerio, 2014), como tamanho de partícula, potencial zeta e modificação superficial, cujo valor ideal para acessar o SNC está descrito na Tabela 4 (Indrit *et al.*, 2020).

Estudos relatam que o tamanho de partícula da maioria dos nanocarreadores destinados à entrega ao SNC variam de 100 a 300 nm (Gugleva e Andonova, 2023). Os resultados de um estudo mostraram que nanopartículas entre 30 nm e 100 nm podem passar pela BHE com mais eficiência (Hanada *et al.*, 2014). Assim, para melhorar a capacidade de nanopartículas penetrarem na BHE, recomenda-se que seu diâmetro seja inferior a 100 nm (Furtado *et al.*, 2018; Indrit *et al.*, 2020).

Tabela 4 — Características ideais para nanopartículas designadas ao SNC.

Parâmetro	Valor ideal
Tamanho da partícula	<100 nm
Potencial Zeta	Porções lipofílicas e carga eletricamente próxima do neutro
Revestimento de polietilenoglicol (PEG)	Baixa densidade (abaixo de 10%)

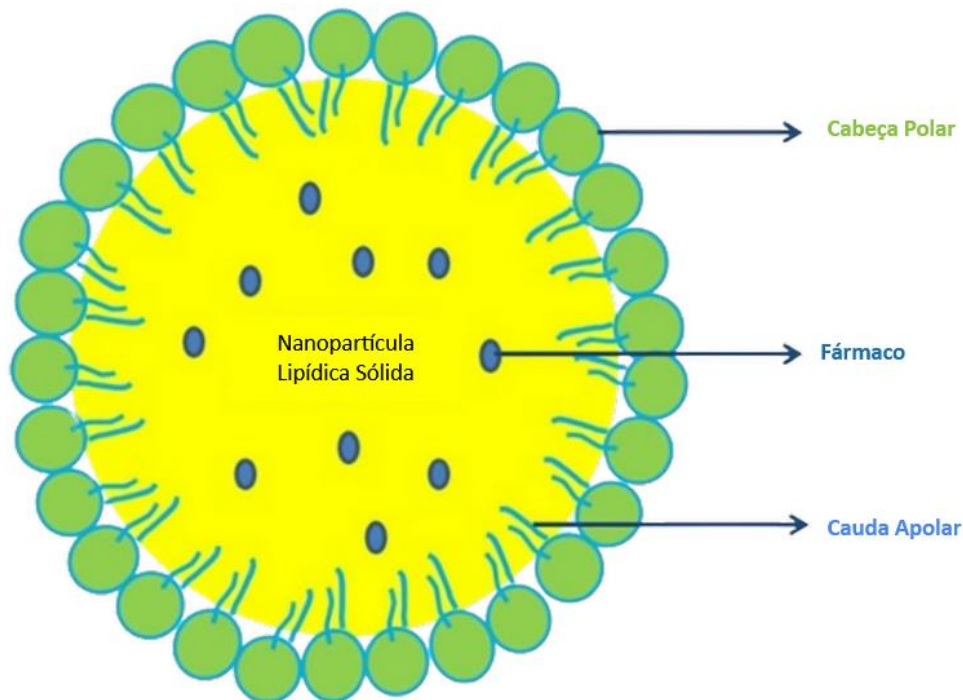
Fonte: adaptado de Indrit *et al.*, 2020.

Dessa forma, o estudo de nanocarreadores à base de lipídios que oferecem a capacidade de interagir com os receptores da membrana hematoencefálica pode possibilitar o direcionamento de fármacos para o cérebro, otimizando a eficácia do tratamento (Wong, Wu, Bendayan, 2012). As principais abordagens lipídicas que podem incorporar PUFAs para melhorar a entrega de medicamentos ao SNC serão brevemente apresentadas a seguir.

4.6.1 Nanopartículas lipídicas sólidas

As nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) são nanocarreadores esféricos que possuem uma matriz de núcleo lipídico sólido estabilizada por tensoativos. O diâmetro médio das NLS varia entre 50 e 1000 nm (Kalepu, Manthina e Padavala, 2013; Gastaldi *et al.*, 2014; Lingayat, Zarekar e Shendge, 2017; Furtado *et al.*, 2018), de acordo com o representado na figura 5.

Figura 5 — Representação esquemática da estrutura de NLS.



Fonte: Adaptado de Vishwakarma *et al.*, 2019.

As NLS comumente possuem componentes toleráveis ao organismo, pois a matriz lipídica é composta de lipídios fisiológicos biocompatíveis e biodegradáveis, o que reduz o risco de toxicidade (Marcato, 2009; Sood *et al.*, 2013). A composição da matriz das NLS inclui lipídios fisiológicos (triglicerídeos, ácidos graxos e ceras) sólidos à temperatura ambiente e corporal (Craparo *et al.*, 2011; Mehnert e Mäder, 2012). A presença da matriz lipídica sólida confere maior estabilidade química, flexibilidade no controle da taxa de liberação do fármaco e reduz a velocidade de degradação química *in vivo* (Müller, Radtke, Wissing, 2002).

Em relação à estabilidade química, ela ocorre quando são utilizados lipídios que não formam cristais altamente organizados, o que impede a expulsão do

fármaco do sistema. Já em relação à taxa de liberação, esta pode ser controlada pela localização do fármaco no sistema, sendo que, quanto mais ao meio o fármaco se encontra, mais lenta é sua liberação, por ser mais distante da periferia. Quanto à menor degradação, ela se dá devido ao fármaco ser lipofílico, tendo grande atração pela matriz do sistema, o que faz com que ele se mantenha mais tempo no carreador sem entrar em contato com o organismo humano (Taveira, 2009).

Foi relatado que as NLS aumentam a biodisponibilidade oral de fármacos pouco solúveis em água por meio do transporte linfático (Paliwal *et al.*, 2009; Vishwakarma *et al.*, 2019). Desai e Thakkar (2018) prepararam nanopartículas lipídicas de um medicamento antiviral lipofílico utilizando óleo de mamona que foram submetidas a estudos farmacocinéticos *in vivo* em ratos. Os resultados mostraram um aumento substancial de 569% na biodisponibilidade relativa em comparação com a suspensão simples do medicamento.

Além disso, esse sistema pode possibilitar o direcionamento para sítios específicos do organismo (Mehnert e Mäder, 2012; Gastaldi *et al.*, 2014). Estudos demonstraram que fármacos lipofílicos foram encapsulados em NLS para otimizar a biodistribuição e direcionamento ao cérebro, por superarem os problemas de solubilidade e permeabilidade associados às respectivas moléculas do medicamento ou utilizando ligantes de superfície para melhorar a seletividade de transporte ao SNC (Kaur *et al.*, 2008; Craparo *et al.*, 2011; Sood *et al.*, 2013; Gastaldi *et al.*, 2014).

A perfenazina é um medicamento antipsicótico usado no tratamento da esquizofrenia. Sua biodisponibilidade oral é baixa (40%) devido à sua alta lipofilicidade e extenso metabolismo hepático de primeira passagem. Estudos farmacocinéticos *in vivo* e avaliação da distribuição cerebral em ratos foram realizados após administração oral de NLS carregadas com perfenazina. Os resultados mostraram um aumento de 2 vezes na biodisponibilidade no plasma e um aumento de 16 vezes na biodisponibilidade no cérebro, indicando que NLS são um sistema de administração cerebral promissor (Mohammadi *et al.*, 2021).

A melhora da biodisponibilidade oral da olanzapina, outro antipsicótico altamente lipofílico e pouco biodisponível, foi constatada por um grupo de pesquisadores através da incorporação do fármaco em NLS (Sood *et al.*, 2013).

Desse modo, a maior estabilidade no sistema circulatório associado às dimensões reduzidas confere às NLS uma distribuição eficaz e uma notável

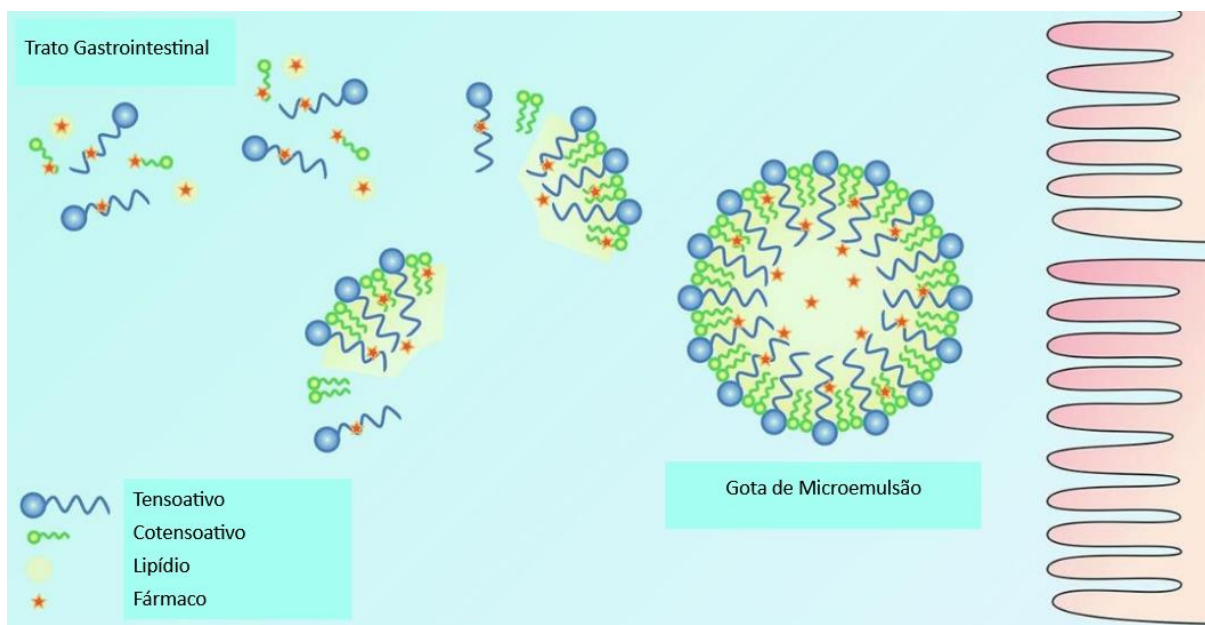
capacidade de permeação em membranas biológicas, como a barreira hematoencefálica (Denora *et al.*, 2009; Gabathuler, 2010; Zhang *et al.*, 2013).

4.6.2 Sistemas automicroemulsionáveis

Os sistemas automicroemulsionáveis de administração de fármacos (SMEDDs) são misturas isotrópicas de lipídios, tensoativos e co-tensoativos, projetados para melhorar a biodisponibilidade oral de medicamentos pouco solúveis em água (Kalepu, Mathina e Padavala, 2013; Anand, Gupta e Prajapati, 2016; Tiwari *et al.*, 2016; Man *et al.*, 2019; Vishwakarma *et al.*, 2019).

Os SMEDDs (figura 6) podem se organizar em sistemas de fase oleosa dispersa em fase aquosa, chamadas de microemulsões óleo-em-água (O/A). Ao serem introduzidos em água ou fluidos gastrointestinais sob leve agitação, esses sistemas formam emulsões espontaneamente (Sharma *et al.*, 2011; Nigade, Patil e Tiwari, 2012; Kalepu, Mathina e Padavala, 2013; Tiwari *et al.*, 2016; Man *et al.*, 2019).

Figura 6 — Representação da estrutura de SMEDDs.



Fonte: Adaptado de Visetvichaporn *et al.*, 2020.

A proporção dos componentes do SMEDDs determina as propriedades autoemulsificantes e o tamanho das partículas que influenciam no desempenho dos sistemas, pois determinam a taxa e a extensão da liberação do medicamento. Assim,

a seleção de excipientes adequados é importante para o desenvolvimento da microemulsão (Gursoy e Benita, 2004; Singh *et al.*, 2009; Kohli *et al.*, 2010; Thakare *et al.*, 2016).

A capacidade dos SMEDDs apresentarem o fármaco ao TGI em tamanho de partícula na faixa de 100-250 nm e posterior aumento na área de superfície permite um transporte mais eficiente do fármaco através da camada intestinal, promovendo ampla distribuição e absorção do fármaco (Patel e Sawant, 2009; Singh *et al.*, 2009; Wadhwa, Nair e Kumria, 2012; Jaiswal *et al.*, 2014; Meirinho *et al.*, 2022).

Kim *et al.* (2019) estudaram sobre a utilização de SMEDDs para melhora da administração oral de metotrexato, que é um medicamento antimetabólito e antifolato usado no tratamento de tipos de câncer e de doenças autoimunes. Seus sistemas foram compostos por óleo de mamona, Tween®80 e Plural®diisostearique. Os resultados obtidos foram: taxa de dissolução aumentada; tempo de liberação mais curto; aumento de concentração máxima e de área sobre a curva, o que revela que essa formulação pode melhorar a biodisponibilidade oral do metotrexato.

Wu *et al.* (2015) pesquisaram sobre o uso de SMEDDs em ratos para melhora da biodisponibilidade oral e solubilidade de um novo composto antidepressivo de classe II (BCS). A biodisponibilidade oral do sistema aumentou 3,4 e 35,9 vezes em comparação com a dispersão sólida, indicando ser uma estratégia promissora para administrar o medicamento por via oral. A maior biodisponibilidade oral no SMEDDs foi atribuída à maior área de superfície obtida, à alta concentração de surfactante e à promoção do transporte linfático.

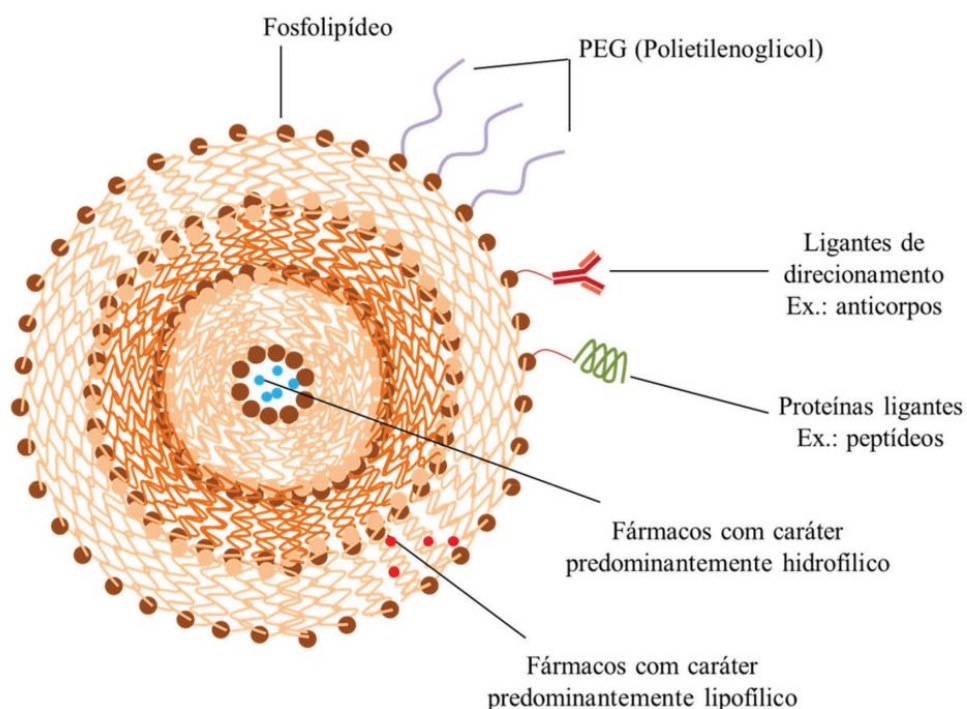
Em um estudo de Yi e colaboradores (2017), SMEDDs foram preparados com borneol para otimizar o direcionamento cerebral de um medicamento utilizado para tratar doenças cerebrovasculares. Os resultados sugeriram que o borneol em combinação com SMEDDs poderia melhorar a absorção oral e a penetração cerebral do medicamento.

Portanto, formulações SMEDDs como sistemas de entrega proporcionam maior taxa e extensão de absorção fármaco, além de promover o transporte através da linfa intestinal que evita o metabolismo hepático pré-sistêmico e, assim, melhora a biodisponibilidade oral de fármacos lipossolúveis (Patel e Sawant, 2009; Vishwakarma *et al.*, 2019; Bahadur *et al.*, 2020).

4.6.3 Lipossomas

Lipossomas são vesículas de formato esférico compostas por um núcleo aquoso delimitado por bicamadas fosfolipídicas. Uma das principais vantagens dos lipossomas é a possibilidade de encapsulação de agentes terapêuticos hidrofílicos e hidrofóbicos, pois os lipídios utilizados são de natureza anfifílica. Os fármacos hidrofílicos podem ser incorporados no espaço aquoso interno enquanto as substâncias lipofílicas são intercaladas na bicamada lipídica (Mehnert e Mäder, 2012; Kalepu, Manthina e Padavala, 2013; Apolinário *et al.*, 2020). A estrutura dos lipossomas foi representada na figura 7.

Figura 7 — Representação estrutural de lipossomas.



Fonte: Apolinário *et al.*, 2020.

Mais recentemente, para otimizar a eficiência de absorção de lipossomas pela BHE, estão sendo investigadas modificações químicas superficiais, como o revestimento de polietilenoglicóis (PEG), melhorando a capacidade de entrega de fármacos até o cérebro. A adição de ligantes às cadeias de PEG na superfície dos lipossomas podem permitir absorção por meio de receptores específicos (Hatakeyama *et al.*, 2004; Denora *et al.*, 2009; Craparo *et al.*, 2011; Agrawal *et al.*,

2017; Wu *et al.*, 2023).

Um estudo mostrou que superfícies de lipossomas revestidas com polietilenoglicol acoplados à transferrina, quando menores que 80 nm de diâmetro, foram direcionadas para o cérebro e penetraram na BHE através de endocitose mediada por receptor (Hatakeyama *et al.*, 2004).

Embora a maioria dos estudos tenham se concentrado em administração parenteral, os lipossomas também têm sido estudados como transportadores orais de fármacos (Barea *et al.*, 2010; Daeihamed *et al.*, 2017; Uhl *et al.*, 2017; Zhang, X. *et al.*, 2018).

A adição de PEG também encontrou aplicações na distribuição oral de lipossomas, pois pode contribuir para a estabilidade do sistema, proteger a substância ativa no trato digestivo e prolongar a permanência na circulação sanguínea, aumentando assim a biodisponibilidade do fármaco (He *et al.*, 2019; Vishwakarma *et al.*, 2019).

Iwanaga *et al.* (1997) verificaram que os lipossomas revestidos com PEG 2000 ou mucina protegem completamente a degradação enzimática da insulina no fluido intestinal e melhoram sua estabilidade no TGI.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A nanotecnologia com base em lipídios melhora as propriedades de fármacos, especialmente aqueles com alta solubilidade lipídica, como os fármacos destinados ao SNC. A otimização da permeabilidade e biodisponibilidade desses fármacos, quando administrados por via oral, é fundamental para garantir o sucesso na farmacoterapia.

Os sistemas lipídicos otimizam a biodisponibilidade oral de fármacos pouco solúveis em água, pois têm a capacidade de aprimorar a solubilidade aparente e facilitar a absorção linfática. Dessa maneira, conseguem evitar o efeito de primeira passagem hepática, resultando no aumento da quantidade de substância ativa que alcança a circulação sistêmica.

O desenvolvimento de sistemas lipídicos com composição que favoreça a absorção linfática, via formação de quilomícrons, e a distribuição preferencial no cérebro é relevante na neurofarmacologia. Nesse contexto, é importante a seleção criteriosa de excipientes lipídicos, como os PUFAs presentes no tecido cerebral, que possibilitam direcionar o transporte linfático de fármacos lipofílicos para o SNC. A formulação específica para o cérebro e a escolha adequada dos sistemas de entrega são essenciais para facilitar a liberação, permeação e absorção eficientes do fármaco através da BHE.

Adicionalmente, compreender os mecanismos de passagem pela BHE é essencial para tratamentos neurológicos. Vale ressaltar que a penetração na BHE também é influenciada pelas características físico-químicas dos nanossistemas. Assim, durante o desenvolvimento da formulação farmacêutica, a caracterização do sistema é essencial para otimizar sua estabilidade e eficácia.

Conclui-se, portanto, que o desenvolvimento de sistemas farmacêuticos baseados em lipídios similares ao conteúdo lipídico cerebral, em particular os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, que promovem a absorção linfática e direcionam o fármaco para o tecido-alvo, podem melhorar a farmacocinética e eficácia terapêutica na farmacoterapia de doenças que afetam o sistema nervoso central.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGRAWAL, Mukta *et al.* Recent advancements in liposomes targeting strategies to cross blood-brain barrier (BBB) for the treatment of Alzheimer's disease. **Journal of controlled release**, v. 260, p. 61-77, 2017.

ALMEIDA, Kátia Calvi Lenzi de; BOAVENTURA, Gilson Teles; GUZMAN-SILVA, Maria Angélica. A linhaça (*Linum usitatissimum*) como fonte de ácido α -linolênico na formação da bainha de mielina. **Revista de nutrição**, v. 22, p. 747-754, 2009.

ANAND, Sonia; GUPTA, Rishikesh; PRAJAPATI, S. K. Self-micro emulsifying drug delivery system. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 9, n. 2, p. 33-38, 2016.

ANDERSON, Gregory J.; CONNOR, William E. Uptake of fatty acids by the developing rat brain. **Lipids**, v. 23, n. 4, p. 286-290, 1988.

APARICIO-BLANCO, Juan; MARTÍN-SABROSO, Cristina; TORRES-SUÁREZ, Ana-Isabel. In vitro screening of nanomedicines through the blood brain barrier: A critical review. **Biomaterials**, v. 103, p. 229-255, 2016.

APOLINÁRIO, Alexsandra Conceição *et al.* Abrindo a caixa de pandora dos nanomedicamentos: há realmente muito mais 'espaço lá embaixo'. **Química nova**, v. 43, p. 212-225, 2020.

BAHADUR, Sanjib *et al.* Review of formulation and evaluation of self-micro emulsifying drug delivery system (SMEDDS). **ScienceRise: Pharmaceutical Science**, v. 4, n. 26, p. 25-35, 2020.

BANKS, William A. Characteristics of compounds that cross the blood-brain barrier. **BMC neurology**, v. 9, n. 1, p. 1-5, 2009.

BAREA, M. J. *et al.* Evaluation of liposomes coated with a pH responsive polymer. **International journal of pharmaceutics**, v. 402, n. 1-2, p. 89-94, 2010.

BAZINET, Richard P.; LAYÉ, Sophie. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. **Nature reviews neuroscience**, v. 15, n. 12, p. 771-785, 2014.

BROOKES, Alice *et al.* Is oral lipid-based delivery for drug targeting to the brain feasible?. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 172, p. 112-122, 2022.

BRUCE, Kimberley D.; ZSOMBOK, Andrea; ECKEL, Robert H. Lipid processing in the brain: a key regulator of systemic metabolism. **Frontiers in endocrinology**, v. 8, p. 60, 2017.

CARREÑO, Fernando. **Avaliação farmacocinética da quetiapina nanoencapsulada: modelo para estudo de delivery cerebral através de um nanocarreador polimérico**. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do

Sul, Porto Alegre, 2015.

CHANG, Chia-Yu; KE, Der-Shin; CHEN, Jen-Yin. Essential fatty acids and human brain. **Acta Neurologica Taiwanica**, v. 18, n. 4, p. 231-41, 2009.

CLANDININ, M. Thomas; BOWEN, R. A. R.; SUH, Miyoung. Impact of dietary essential fatty acids on neuronal structure and function. In: **Fatty Acids: Physiological and Behavioral Functions**. Totowa, NJ: Humana Press, p. 159-176, 2001.

CONNOR, William E.; ANDERSON, Gregory J.; LIN, Don S. Dietary n-3 fatty acid deficiency and its reversibility: effects upon brain phospholipids and the turnover of docosahexaenoic acid in the brain and blood. In: **Fatty Acids: Physiological and Behavioral Functions**. Totowa, NJ: Humana Press, p. 177-192, 2001.

CORRALIZA-GOMEZ, Miriam; SANCHEZ, Diego; GANFORNINA, Maria D. Lipid-binding proteins in brain health and disease. **Frontiers in Neurology**, v. 10, p. 1152, 2019.

CRAPARO, Emanuela Fabiola *et al.* Nanoparticulate systems for drug delivery and targeting to the central nervous system. **CNS neuroscience & therapeutics**, v. 17, n. 6, p. 670-677, 2011.

DAEIHAMED, Marjan *et al.* Potential of liposomes for enhancement of oral drug absorption. **Current drug delivery**, v. 14, n. 2, p. 289-303, 2017.

DENORA, Nunzio *et al.* Recent advances in medicinal chemistry and pharmaceutical technology-strategies for drug delivery to the brain. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 9, n. 2, p. 182-196, 2009.

DESAI, Jagruti; THAKKAR, Hetal. Darunavir-loaded lipid nanoparticles for targeting to HIV reservoirs. **The American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 19, p. 648-660, 2018.

DIXIT, Mudit; KINI, Ashwini Gopalkrishna; KULKARNI, Parthasarathi Keshavarao. Enhancing the aqueous solubility and dissolution of olanzapine using freeze-drying. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 47, p. 743-749, 2011.

DOMÍNGUEZ, Alazne; SUÁREZ-MERINO, Blanca; GOÑI-DE-CERIO, Felipe. Nanoparticles and blood-brain barrier: the key to central nervous system diseases. **Journal of nanoscience and nanotechnology**, v. 14, n. 1, p. 766-779, 2014.

EDMOND, John *et al.* Fatty acid transport and utilization for the developing brain. **Journal of neurochemistry**, v. 70, n. 3, p. 1227-1234, 1998.

FALOMIR-LOCKHART, Lisandro Jorge *et al.* Fatty acid signaling mechanisms in neural cells: fatty acid receptors. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 13, p. 162, 2019.

FEENEY, Oragh M. *et al.* 50 years of oral lipid-based formulations: provenance, progress and future perspectives. **Advanced drug delivery reviews**, v. 101, p. 167-194, 2016.

FEINGOLD, Kenneth R. Lipid and lipoprotein metabolism. **Endocrinology and Metabolism Clinics**, v. 51, n. 3, p. 437-458, 2022.

FREUND-LEVI, Yvonne *et al.* Transfer of omega-3 fatty acids across the blood–brain barrier after dietary supplementation with a docosahexaenoic acid-rich omega-3 fatty acid preparation in patients with Alzheimer's disease: the OmegAD study. **Journal of Internal Medicine**, v. 275, n. 4, p. 428-436, 2014.

FURTADO, Denzil *et al.* Overcoming the blood–brain barrier: the role of nanomaterials in treating neurological diseases. **Advanced materials**, v. 30, n. 46, p. 1801362, 2018.

GABATHULER, Reinhard. Approaches to transport therapeutic drugs across the blood–brain barrier to treat brain diseases. **Neurobiology of disease**, v. 37, n. 1, p. 48-57, 2010.

GASTALDI, Lucia *et al.* Solid lipid nanoparticles as vehicles of drugs to the brain: current state of the art. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 87, n. 3, p. 433-444, 2014.

GUGLEVA, Viliana; ANDONOVA, Velichka. Drug delivery to the brain–lipid nanoparticles-based approach. **Pharmacia**, v. 70, n. 1, p. 113-120, 2023.

GURSOY, R. Neslihan; BENITA, Simon. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 58, n. 3, p. 173-182, 2004.

HAMILTON, James A. *et al.* Brain uptake and utilization of fatty acids, lipids and lipoproteins: application to neurological disorders. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 33, p. 2-11, 2007.

HANADA, Sanshiro *et al.* Cell-based in vitro blood–brain barrier model can rapidly evaluate nanoparticles' brain permeability in association with particle size and surface modification. **International journal of molecular sciences**, v. 15, n. 2, p. 1812-1825, 2014.

HATAKEYAMA, Hiroto *et al.* Factors governing the in vivo tissue uptake of transferrin-coupled polyethylene glycol liposomes in vivo. **International journal of pharmaceutics**, v. 281, n. 1-2, p. 25-33, 2004.

HE, Haisheng *et al.* Adapting liposomes for oral drug delivery. **Acta pharmaceutica sinica B**, v. 9, n. 1, p. 36-48, 2019.

HIBBELN, Joseph R.; SALEM JR, Norman. Omega-3 fatty acids and psychiatric disorders: current status of the field. **Fatty acids: Physiological and behavioral functions**, p. 311-330, 2001.

HORROBIN, David F. Disorders of Phospholipid Metabolism in Schizophrenia, Affective Disorders, and Neurodegenerative Disorders. In: **Fatty Acids: Physiological and Behavioral Functions**. Totowa, NJ: Humana Press, p. 331-344, 2001.

HUANG, Meng-Chuan; BRENNAN, J. Thomas. On the relative efficacy of α -linolenic acid and preformed docosahexaenoic acid as substrates for tissue docosahexaenoate during perinatal development. In: **Fatty acids: physiological and behavioral functions**. Totowa, NJ: Humana Press, p. 99-113, 2001.

INDRIT, S. E. K. O. *et al.* Brain-targeted nanoparticles to overcome the blood-brain barrier. **Journal of Pharmaceutical Technology**, v. 1, n. 1, p. 25-39, 2020.

IWANAGA, Kazunori *et al.* Oral delivery of insulin by using surface coating liposomes: Improvement of stability of insulin in GI tract. **International journal of pharmaceutics**, v. 157, n. 1, p. 73-80, 1997.

JAISWAL, Parul *et al.* Development of self-microemulsifying drug delivery system and solid-self-microemulsifying drug delivery system of telmisartan. **International journal of pharmaceutical investigation**, v. 4, n. 4, p. 195, 2014.

JENSKI, Laura J.; STILLWELL, William. Role of Docosahexaenoic Acid in Determining Membrane Structure and Function: Lessons Learned from Normal and Neoplastic Leukocytes. In: **Fatty acids: physiological and behavioral functions**. Totowa, NJ: Humana Press, p. 41-62, 2001.

JONES, Angela R.; SHUSTA, Eric V. Blood–brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. **Pharmaceutical research**, v. 24, p. 1759-1771, 2007.

JUILLERAT-JEANNERET, Lucienne. The targeted delivery of cancer drugs across the blood–brain barrier: chemical modifications of drugs or drug-nanoparticles?. **Drug discovery today**, v. 13, n. 23-24, p. 1099-1106, 2008.

KALEPU, Sandeep; MANTHINA, Mohanvarma; PADAVALA, Veerabhadhraswamy. Oral lipid-based drug delivery systems—an overview. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 3, n. 6, p. 361-372, 2013.

KAUR, Indu Pal *et al.* Potential of solid lipid nanoparticles in brain targeting. **Journal of Controlled release** v. 127, n. 2, p. 97-109, 2008.

KHAN, Arshad Ali *et al.* Advanced drug delivery to the lymphatic system: lipid-based nanoformulations. **International journal of nanomedicine**, p. 2733-2744, 2013.

KIM, D. S. *et al.* Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) for improved oral delivery and photostability of methotrexate. **International Journal of Nanomedicine**. v. 14, p. 4949-4960, 2019.

KOHLI, Kanchan *et al.* Self-emulsifying drug delivery systems: an approach to enhance oral bioavailability. **Drug discovery today**, v. 15, n. 21-22, p. 958-965, 2010.

KREUTER, Jörg. Drug delivery to the central nervous system by polymeric nanoparticles: what do we know?. **Advanced drug delivery reviews**, v. 71, p. 2-14, 2014.

KUENTZ, Martin. Lipid-based formulations for oral delivery of lipophilic drugs. **Drug Discovery Today: Technologies**, v. 9, n. 2, p. e97-e104, 2012.

LARSSON, Mikael. **Endogenous and exogenous factors affecting lipoprotein lipase activity**. 2014. Tese (Doutorado em Química Fisiológica) - Faculdade de Medicina, Universidade de Umeå, Umeå, 2014.

LINGAYAT, Vishal J.; ZAREKAR, Nilesh S.; SHENDGE, Rajan S. Solid lipid nanoparticles: a review. **Nanoscience and Nanotechnology Research**, v. 4, n. 2, p. 67-72, 2017.

LIU, Xiangli; TESTA, Bernard; FAHR, Alfred. Lipophilicity and its relationship with passive drug permeation. **Pharmaceutical research**, v. 28, p. 962-977, 2011.

MALLICK, Rahul; BASAK, Sanjay; DUTTARROY, Asim K. Fatty acids and evolving roles of their proteins in neurological, cardiovascular disorders and cancers. **Progress in lipid research**, v. 83, p. 101116, 2021.

MAN, Na *et al.* Improved oral bioavailability of myricitrin by liquid self-microemulsifying drug delivery systems. **Journal of drug delivery science and technology**, v. 52, p. 597-606, 2019.

MARCATO, Priscyla DD. Preparação, caracterização e aplicações em fármacos e cosméticos de nanopartículas lipídicas sólidas. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 6, n. 2, 2009.

MASSERINI, Massimo. Nanoparticles for brain drug delivery. **International Scholarly Research Notices**, v. 2013, 2013.

MAURYA, Sheo Datta *et al.* Self-micro emulsifying drug delivery systems (SMEDDS): a review on physico-chemical and biopharmaceutical aspects. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 7, n. 3, p. 55-65, 2017.

MEHNERT, Wolfgang; MÄDER, Karsten. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications. **Advanced drug delivery reviews**, v. 64, p. 83-101, 2012.

MEIRINHO, Sara *et al.* Self-emulsifying drug delivery systems: An alternative approach to improve brain bioavailability of poorly water-soluble drugs through intranasal administration. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 7, p. 1487, 2022.

MITCHELL, Ryan W. *et al.* Fatty acid transport protein expression in human brain and potential role in fatty acid transport across human brain microvessel endothelial cells. **Journal of neurochemistry**, v. 117, n. 4, p. 735-746, 2011.

MITCHELL, Ryan W.; HATCH, Grant M. Fatty acid transport into the brain: of fatty acid fables and lipid tails. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)**, v. 85, n. 5, p. 293-302, 2011.

MOHAMMADI, Parnian *et al.* Pharmacokinetics and brain distribution studies of perphenazine-loaded solid lipid nanoparticles. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 47, n. 1, p. 146-152, 2021.

MU, Huiling; HOLM, René; MÜLLERTZ, Anette. Lipid-based formulations for oral administration of poorly water-soluble drugs. **International journal of**

pharmaceutics, v. 453, n. 1, p. 215-224, 2013.

MÜLLER, Rainer H.; RADTKE, Magdalene; WISSING, Sylvia A. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. **Advanced drug delivery reviews**, v. 54, p. S131-S155, 2002.

NIGADE, Pallavi M.; PATIL, Swapnil L.; TIWARI, Shradha S. Self emulsifying drug delivery system (SEDDS): A review. **International Journal of Pharmacy and Biological Sciences**, v. 2, n. 2, p. 42-52, 2012.

O'DRISCOLL, Caitriona M. Lipid-based formulations for intestinal lymphatic delivery. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 15, n. 5, p. 405-415, 2002.

PALIWAL, Rishi *et al.* Effect of lipid core material on characteristics of solid lipid nanoparticles designed for oral lymphatic delivery. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 5 n. 2, p.184-191, 2009.

PATEL, Deepa; SAWANT, Krutika K. Self micro-emulsifying drug delivery system: formulation development and biopharmaceutical evaluation of lipophilic drugs. **Current drug delivery**, v. 6, n. 4, p. 419-424, 2009.

PAWLOSKY, Robert J.; SALEM JR, Norman. Recent advances in the supply of docosahexaenoic acid to the nervous system. **Fatty Acids: Physiological and Behavioral Functions**, p. 115-123, 2001.

PERINI, João Ângelo De Lima *et al.* Ácidos graxos poli-insaturados n-3 e n-6: metabolismo em mamíferos e resposta imune. **Revista de Nutrição**, v. 23, p. 1075-1086, 2010.

PIFFERI, Fabien; LAURENT, Benoit; PLOURDE, Mélanie. Lipid transport and metabolism at the blood-brain interface: Implications in health and disease. **Frontiers in physiology**, v. 12, p. 645646, 2021.

PLAPIED, Laurence *et al.* Fate of polymeric nanocarriers for oral drug delivery. **Current opinion in colloid & interface science**, v. 16, n. 3, p. 228-237, 2011.

PORTER, Christopher JH; TREVASKIS, Natalie L.; CHARMAN, William N. Lipids and lipid-based formulations: optimizing the oral delivery of lipophilic drugs. **Nature reviews Drug discovery**, v. 6, n. 3, p. 231-248, 2007.

QI, Kemin; HALL, Marni; DECKELBAUM, Richard J. Long-chain polyunsaturated fatty acid accretion in brain. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 5, n. 2, p. 133-138, 2002.

RAJPUT, Amarjitsing *et al.* Lymphatic transport system to circumvent hepatic metabolism for oral delivery of lipid-based nanocarriers. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 66, p. 102934, 2021.

RAPOPORT, Stanley I. Quantifying and Imaging Brain Phospholipid Metabolism In Vivo Using Radiolabeled Long Chain Fatty Acids. In: **Fatty Acids: Physiological and Behavioral Functions**. Totowa, NJ: Humana Press, p. 125-144, 2001.

RAPOPORT, Stanley I.; CHANG, Michael CJ; SPECTOR, Arthur A. Delivery and turnover of plasma-derived essential PUFAs in mammalian brain. **Journal of lipid research**, v. 42, n. 5, p. 678-685, 2001.

RICCI, Maurizio *et al.* Delivering drugs to the central nervous system: a medicinal chemistry or a pharmaceutical technology issue?. **Current medicinal chemistry**, v. 13, n. 15, p. 1757-1775, 2006.

SHAH, Lipa; GATTACCECA, Florence; AMIJI, Mansoor M. CNS delivery and pharmacokinetic evaluations of DALDA analgesic peptide analog administered in Nano-sized oil-in-water emulsion formulation. **Pharmaceutical research**, v. 31, p. 1315-1324, 2014.

SHAH, Lipa; YADAV, Sunita; AMIJI, Mansoor. Nanotechnology for CNS delivery of bio-therapeutic agents. **Drug delivery and translational research**, v. 3, p. 336-351, 2013.

SHARMA, Shiwani *et al.* Formulation and evaluation of self emulsifying drug delivery system of ibuprofen using castor oil. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 3, n. 4, p. 299-302, 2011.

SIM, Tao Ming *et al.* Nanoparticle-based technology approaches to the management of neurological disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 17, p. 6070, 2020.

SINGH, Bhupinder *et al.* Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS): formulation development, characterization, and applications. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, v. 26, n. 5, 2009.

SOOD, Sumeet *et al.* Olanzapine loaded cationic solid lipid nanoparticles for improved oral bioavailability. **Current Nanoscience**, v. 9, n. 1, p. 26-34, 2013.

TAN, Qiuxia *et al.* Getting drugs to the brain: advances and prospects of organic nanoparticle delivery systems for assisting drugs to cross the blood-brain barrier. **Journal of Materials Chemistry B**, 2022.

TAVEIRA, S. F. **Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS) como carreadores de fármacos para o tratamento tópico do câncer de pele**. 2009. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

THAKARE, Priya *et al.* A review on self-emulsified drug delivery system. **Journal of pharmaceutical and biological evaluations**, v. 3, n. 2, p. 140-153, 2016.

TIWARI, Neha *et al.* A Review on Self Emulsified Drug Delivery System: A Promising Approach for Drug Delivery of BCS Class II and IV Drugs. **Journal of Pharmaceutical Research**, v. 15, n. 4, p. 181-188, 2016.

TRACEY, Timothy J. *et al.* Neuronal lipid metabolism: multiple pathways driving functional outcomes in health and disease. **Frontiers in molecular neuroscience**, v. 11, p. 10, 2018.

TREVASKIS, Natalie L.; CHARMAN, William N.; PORTER, Christopher JH. Lipid-based delivery systems and intestinal lymphatic drug transport: a mechanistic update. **Advanced drug delivery reviews**, v. 60, n. 6, p. 702-716, 2008.

TREVASKIS, Natalie L.; KAMINSKAS, Lisa M.; PORTER, Christopher JH. From sewer to saviour — targeting the lymphatic system to promote drug exposure and activity. **Nature reviews Drug discovery**, v. 14, n. 11, p. 781-803, 2015.

TSOU, Yung-Hao *et al.* Drug delivery to the brain across the blood–brain barrier using nanomaterials. **Small**, v. 13, n. 43, p. 1701921, 2017.

UHL, Philipp *et al.* Oral delivery of vancomycin by tetraether lipid liposomes. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 108, p. 111-118, 2017.

VALENZUELA, Alfonso; NIETO, Susana. Ácidos grasos omega-6 y omega-3 en la nutrición perinatal: su importancia en el desarrollo del sistema nervioso y visual. **Revista chilena de pediatría**, v. 74, n. 2, p. 149-157, 2003.

VAZ, Diana Souza Santos *et al.* A importância do ômega 3 para a saúde humana: um estudo de revisão. **Uningá Review**, v. 20, n. 2, 2014.

VELOSO, Antonio *et al.* Distribution of lipids in human brain. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. 401, p. 89-101, 2011.

VINGRYS, Algis J. *et al.* The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in retinal function. In: **Fatty Acids: Physiological and Behavioral Functions**. Totowa, NJ: Humana Press, p. 193-217, 2001.

VISETVICHAPORN, V. *et al.* Formulation of self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) by D-optimal mixture design to enhance the oral bioavailability of a new cathepsin K inhibitor (HL235). **International Journal of Pharmaceutics**, v. 573, 2020.

VISHWAKARMA, Nikhar *et al.* Lipid-based nanocarriers for lymphatic transportation. **The American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 20, n. 2, p. 83, 2019.

WADHWA, Jyoti; NAIR, Anroop; KUMRIA, Rachna. Emulsion forming drug delivery system for lipophilic drugs. **Acta Poloniae Pharmaceutica**, v. 69, n. 2, p. 179-91, 2012.

WONG, Ho Lun; WU, Xiao Yu; BENDAYAN, Reina. Nanotechnological advances for the delivery of CNS therapeutics. **Advanced drug delivery reviews**, v. 64, n. 7, p. 686-700, 2012.

WU, Chi-Yuan; BENET, Leslie Z. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. **Pharmaceutical research**, v. 22, p. 11-23, 2005.

WU, Di *et al.* The blood–brain barrier: structure, regulation, and drug delivery. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 8, n. 1, p. 217, 2023.

WU, Lan *et al.* A self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) for a novel medicative compound against depression: a preparation and bioavailability study in rats. **The American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 16, p. 1051-1058, 2015.

XING, Liu *et al.* Oral colon-specific drug delivery for bee venom peptide: development of a coated calcium alginate gel beads-entrapped liposome. **Journal of Controlled Release**, v. 93, n. 3, p. 293-300, 2003.

YÁÑEZ, Jaime A. *et al.* Intestinal lymphatic transport for drug delivery. **Advanced drug delivery reviews**, v. 63, n. 10-11, p. 923-942, 2011.

YASIR, Mohd *et al.* Biopharmaceutical classification system: An account. **International Journal of PharmTech Research**, v. 2, n. 3, p. 1681-1690, 2010.

YEHUDA, Shlomo; RABINOVITZ, Sharon; MOSTOFISKY, David I. PUFA: mediators for the nervous, endocrine, and immune systems. In: **Fatty acids: physiological and behavioral functions**. Totowa, NJ: Humana Press, p. 403-420, 2001.

YI, Tao *et al.* Enhancing both oral bioavailability and brain penetration of puerarin using borneol in combination with preparation technologies. **Drug Delivery**, v. 24, n. 1, p. 422-429, 2017.

ZHANG, Wenting *et al.* Fatty acid transporting proteins: Roles in brain development, aging, and stroke. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 136, p. 35-45, 2018.

ZHANG, Xiao *et al.* Novel multiple agents loaded PLGA nanoparticles for brain delivery via inner ear administration: in vitro and in vivo evaluation. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 48, n. 4-5, p. 595-603, 2013.

ZHANG, Xingwang *et al.* Pharmaceutical dispersion techniques for dissolution and bioavailability enhancement of poorly water-soluble drugs. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 3, p. 74, 2018.

ZHANG, Zichen *et al.* An update on oral drug delivery via intestinal lymphatic transport. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 11, n. 8, p. 2449-2468, 2021.