UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

FACULDADE DE FARMÁCIA

AMANDA DE ALMEIDA FERREIRA

JEFERSON FERREIRA DOS SANTOS

NANOSSISTEMAS PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL DE FÁRMACOS: uma revisão da literatura sobre os tipos, as estratégias e os desafios biofarmacotécnicos

GOIÂNIA

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): Amanda de Almeida Ferreira e Jefferson Ferreira dos Santos

Título do trabalho: "NANOSSISTEMAS PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL DE FÁRMACOS: uma revisão da literatura sobre os tipos, as estratégias e os desafios biofarmacotécnicos"

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [X] SIM [ ] NÃO[1]

[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 25/07/2024, às 11:13, 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 **Jeferson Ferreira Dos Santos**, **Discente**, em 26/07/2024, às 23:08, 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 **Amanda De Almeida Ferreira**, **Discente**, em 01/08/2024, às 14:57, 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 **4678886** e o código CRC **FD772713**.

AMANDA DE ALMEIDA FERREIRA

JEFERSON FERREIRA DOS SANTOS

NANOSSISTEMAS PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL DE FÁRMACOS: uma revisão da literatura sobre os tipos, as estratégias e os desafios biofarmacotécnicos

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Goiás/Regional Goiânia como parte dos requisitos necessários para a graduação em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva

GOIÂNIA

2024

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

Ferreira, Amanda de Almeida
NANOSSISTEMAS PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL DE FÁRMACOS: uma revisão da literatura sobre os tipos, as estratégias e os desafios biofarmacotécnicos [manuscrito] / Amanda de Almeida Ferreira, Jeferson Ferreira Santos. - 2024.
li, 51 f.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Farmácia, Goiânia, 2024.

Inclui siglas, gráfico, tabelas.

1. nanossistemas. 2. administração oral de medicamentos. 3. desafios biofarmacotécnicos de nanossistemas. I. Santos, Jeferson Ferreira. 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 vinte e cinco dias do mês de julho do ano de 2024 iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado "NANOSSISTEMAS PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL DE FÁRMACOS: uma revisão da literatura sobre os tipos, as estratégias e os desafios biofarmacotécnicos", de autoria de Amanda de Almeida Ferreira e Jefferson Ferreira dos Santos, do curso de Farmácia, da Faculdade de Farmácia da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo(a) Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva - FF/UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Ma. Mariana Arraes Salomão - UFG e mestranda Yanka Machado de Paula Santos - 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 7,5, 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 **Luis Antonio Dantas Silva**, **Professor do Magistério Superior**, em 25/07/2024, às 11:12, 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 **Yanka Machado De Paula Santos**, **Discente**, em 28/07/2024, às 19:39, 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 Salamão**, **Discente**, em 29/07/2024, às 10:46, 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 **4678884** e o código CRC **1F6B104D**.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradecemos a Deus por nos dar força e sabedoria para alcançar este momento. Nossa gratidão infinita ao professor Luís Antônio Dantas Silva, cuja orientação, ensinamentos e dedicação foram essenciais durante um dos períodos mais desafiadores da nossa jornada acadêmica.

Também gostaríamos de expressar nossa profunda gratidão às nossas queridas amigas, Camila Elias, Nathalia Aparecida, Rebekah Djatxukai e Vitória Eduarda. Vocês foram verdadeiras companheiras, tornando cada etapa dessa jornada mais leve e especial. Agradecemos por cada momento compartilhado, pelo apoio incondicional em tempos difíceis e pelas risadas que suavizaram nossos dias. Somos eternamente gratos por terem feito parte dessa caminhada conosco.

Eu, Jeferson, expresso minha profunda gratidão à minha família pelo apoio incondicional durante minha graduação. Aos meus pais, Marleide Ferreira e Jailton Santos, sou eternamente grato por sempre me incentivarem a estudar e buscar conhecimento. Agradeço também aos meus irmãos, Andreza Dayane, Jonatas Santos e Bianka Santos, pelo constante apoio familiar. Um agradecimento especial vai para minha querida avó, Maria de Lourdes, que, infelizmente, não está mais entre nós. Ela sempre sonhou em ver um neto se formando, e sei que, de onde estiver, esteve cuidando de mim e torcendo pelo meu sucesso. Hoje, tenho a alegria de realizar seu sonho, tornando-me o primeiro neto a se formar e abrir novos caminhos para nossa família.

Eu, Amanda, expresso o meu agradecimento em especial ao meu pai José Nildo, que abaixo de Sol trabalhou dia após dia para que eu, na sombra, pudesse conquistar os meus sonhos e objetivos, a minha mãe Maria Joselia que esteve comigo desde o primeiro dia, quem me deu a vida, alento, apoio e amor, ao entendimento de ambos, pela distância e ausência física imposta, aos familiares e amigos que nesses anos foram fuga, respiro e casa, a minha tia Ana Maria que mesmo nas dificuldades nunca hesitou em dividir o alimento, a casa e o afeto, que a senhora esteja em um ótimo lugar ao lado de Deus. Por fim, agradeço a Deus por nos dias mais difíceis, ter me dado força e coragem para continuar e pela proteção quando a saudade falou mais alto.

SUMÁRIO

RESUMO **8**
ABSTRACT **9**
1. INTRODUÇÃO **10**
2. OBJETIVOS **12**
2.1. Objetivo geral 12
2.2. Objetivos específicos 12
3. METODOLOGIA **13**
4. REFERENCIAL TEÓRICO **14**
4.1. Aspectos biofarmacêuticos da via oral 14
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO **17**
5.1. Seleção e organização dos artigos 17
5.2. Nanossistemas desafios e estratégias para administração 19
5.2.1. Microemulsões 23
5.2.2. Lipossomas 26
5.2.3. Nanosuspensões 29
5.2.4. Nanocápsulas 31
5.2.5. Nanoesferas 34
5.2.6. Micelas 35
5.2.7. Dendrímeros 38
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS **41**
7. REFERÊNCIAS **42**

RESUMO

Introdução: Esse trabalho destaca a importância contínua da via oral na administração de fármacos, apesar de suas limitações biofarmacêuticas. Ressalta os desafios da absorção oral, como a degradação no ambiente estomacal e a baixa biodisponibilidade devido à biotransformação hepática. A nanotecnologia, especialmente os nanossistemas, é apresentada como uma solução promissora para superar esses desafios, protegendo os princípios ativos e melhorando a absorção e eficácia dos medicamentos. **Objetivo:** descrever os principais tipos de nanossistemas utilizados na via oral, discutir os desafios relacionados à produção e aplicação desses sistemas, e revisar as aplicações clínicas já desenvolvidas. **Metodologia:** esse trabalho se trata de uma revisão descritiva da literatura, na qual foram empregadas pesquisas em bases de dados eletrônicas e análise qualitativa dos dados selecionados. **Resultados:** os resultados principais destacam as dificuldades encontradas durante o percurso pelo trato gastrointestinal (TGI), ademais exemplifica a eficiência dos nanossistemas na proteção dos princípios ativos, melhora da absorção e redução de efeitos adversos. **Conclusão:** nanossistemas apresentam potencial na administração oral de fármacos, oferecendo vantagens em relação às formas farmacêuticas convencionais e minimizando muitos dos desafios biofarmacêuticos apresentados pelos fármacos quando são administrados por via oral.

Palavras-chave: Nanossistemas; Administração oral de fármacos; Desafios biofarmacotécnicos de nanossitemas.

ABSTRACT

Introduction: nanocarriers are nanoscale systems used in drug delivery, aiming to enhance efficacy and reduce adverse effects. This thesis presents a literature review on the use of nanocarriers in pharmacology, highlighting their advantages over conventional drug administration forms. The context emphasizes the importance of nanocarriers in the protection and controlled release of active ingredients, as well as overcoming the biopharmaceutical limitations observed in oral drug administration. **Objective:** to describe the main types of nanocarriers used in oral delivery, discuss the challenges related to the production and application of these systems, and review the clinical applications already developed. **Methodology:** this work is a descriptive literature review, employing electronic database searches and qualitative analysis of the selected data. **Results:** the main results highlight the challenges encountered during passage through the gastrointestinal tract. Additionally, it exemplifies the efficiency of nanocarriers in protecting active ingredients, improving absorption, and reducing adverse effects. **Conclusion:** nanocarriers show potential in oral drug delivery, offering advantages over conventional pharmaceutical forms and minimizing many of the biopharmaceutical challenges presented by drugs when administered orally.

Keywords: Nanosystems; Oral drug administration; Biopharmaceutical challenges of nanosystems.

1. INTRODUÇÃO

O mercado farmacêutico busca constantemente inovar e aprimorar seus produtos, e novas tecnologias são incessantemente criadas para facilitar a administração de fármacos (GARCIA, 2024). Nesse contínuo desenvolvimento de novas tecnologias, a via oral continua sendo preferível para administração de fármacos (LOURDES et al., 2015). Aproximadamente 80% das formulações do mercado farmacêutico são para administração oral, sendo 60% destas formas farmacêuticas sólidas, e esse número tende a crescer, visto a aceitação da população frente a essa via de administração e sua facilidade (BHAT et al., 2022).

A via oral como administração de fármacos possui maior adesão pela população, visto que possui maior praticidade, sendo mais conveniente e segura, além de também possuírem diversas formas farmacêuticas como comprimidos, cápsulas, xaropes, elixires, suspensões, grânulos e pós, sendo estes os medicamentos de uso convencionais. Após ingerido, a absorção do fármaco acontece apenas após a completa dissolução do mesmo no TGI, atravessando assim o epitélio intestinal (WHALEN et al., 2016).

Apesar de seus muitos benefícios em relação a outras vias de administração, a via oral também apresenta algumas desvantagens, pois sua farmacocinética, destacando-se a etapa de absorção, pode ocorrer de forma mais lenta em comparação com outras vias (RANG et al., 2016). A maioria dos fármacos são projetados para serem absorvidos no intestino delgado, entretanto alguns são degradados no ambiente estomacal (CAMPOS et al., 2011). Diversos fatores influenciam na absorção de fármacos, como a forma farmacêutica, o pH, a perfusão sanguínea no local de absorção, a área de superfície de absorção, além do tempo de contato do fármaco com a área, reduzindo a quantidade absorvida (OLIVEIRA JUNIOR et al., 2011). Assim, a biodisponibilidade de fármacos orais também tende a ser menor, visto que pode possuir baixo nível plasmático de fármaco, devido, principalmente, a biotransformação hepática, solubilidade do fármaco ou dissolução da formulação (WHALEN et al., 2016).

A Tecnologia Farmacêutica é um campo que busca o aperfeiçoamento de medicamentos, visando uma maior atividade, segurança, eficácia e apresentação das formas farmacêuticas (FRANCO, 2013). Um ramo destacável na área da tecnologia farmacêutica é a nanotecnologia, que está envolvida no desenvolvimento, caracterização e aplicação de sistemas terapêuticos em escala nanométrica, visando propriedades específicas (GHEZZI, 2021).

Na aplicação farmacêutica, a utilização da nanotecnologia permite a redução dos efeitos adversos e a melhoria na absorção do princípio ativo, graças aos diferentes mecanismos de interação dos nanocarreadores com os sistemas biológicos. Além disso, esses sistemas podem conferir proteção física, química e enzimática ao fármaco (BOSIO et al., 2020). Diferentemente das formas farmacêuticas sólidas orais de liberação convencional, os nanossistemas podem proteger o princípio ativo da degradação e/ou inativação pelo trato gastrointestinal (TGI). Eles também melhoram a permeabilidade intestinal, diminuem o efeito de transportadores de efluxo e reduzem o metabolismo de primeira passagem, o que aumenta a biodisponibilidade oral dos fármacos encapsulados (PIMENTEL et al., 2008; WISSING et al., 2004).

Além disso, os nanossistemas podem proporcionar a liberação do fármaco no sítio de ação desejado, eliminando ou minimizando os efeitos colaterais observados com a terapêutica convencional (PATRAVALE et al., 2004; WANG et al., 2013). Entre os nanossistemas mais utilizados na via oral, destacam-se microemulsões, lipossomas, nanosuspensões, nanocápsulas, nanoesferas, micelas e dendrímeros (KREUTER, 2007).

Neste contexto, este trabalho visa apresentar uma revisão da literatura sobre o uso de nanossistemas em farmacologia, abordando suas vantagens em relação às formas farmacêuticas convencionais, bem como os desafios relacionados à produção, caracterização e aplicação desses sistemas por via oral.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Este projeto tem como objetivo realizar uma revisão descritiva da literatura sobre os nanossistemas para administração oral de fármacos, com o intuito de apresentar as estratégias utilizadas para otimizar a eficiência dos nanossistemas, os desafios na administração oral desses sistemas, as aplicações clínicas já desenvolvidas, além de apresentar as vantagens que os nanossistemas possuem em relação às formas farmacêuticas orais convencionais.

2.2. Objetivos específicos

- Identificar os principais tipos de nanossistemas utilizados para administração oral de fármacos;
- Descrever as vantagens de nanossistemas para administração oral de fármacos;
- Discutir os principais desafios relacionados à produção, caracterização e aplicação de nanossistemas para administração oral de fármacos;
- Analisar as principais vantagens e limitações dos nanossistemas em relação a outras formas de administração oral de fármacos.

3. METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão descritiva da literatura, que se dispõe a descrever os principais tipos de nanossistemas utilizados como administração de fármacos orais, além de suas estratégias e desafios de utilização.

O estudo foi motivado a partir das seguintes perguntas: qual a eficiência que os nanossistemas para administração oral de fármacos podem proporcionar em relação às formas farmacêuticas convencionais? Quais são as formulações que estão sendo pesquisadas, desenvolvidas e mais utilizadas atualmente?

Para construção da parte teórica deste projeto, foram realizadas pesquisas em bases de dados eletrônicas, como PubMed, Scielo e Google Acadêmico, inserindo nos campos de busca as palavras-chave “nanosystems”, “oral administration of drugs”, “Biopharmaceutical challenges of nanosystems”, “nanossistemas”, “administração oral de medicamentos”, “desafios biofarmacotécnicos de nanossistemas” além de livros de farmacologia".

Os critérios de seleção dos artigos incluíram publicações em inglês e português, além da presença das palavras-chave mencionadas acima.

Após a seleção dos artigos, foi feita uma leitura crítica e análise dos dados para identificar os tipos de nanossistemas para administração oral de fármacos, as estratégias utilizadas na sua formulação e os desafios enfrentados na sua aplicação clínica.

Utilizou-se uma abordagem qualitativa para a análise dos dados, que constituiu na organização dos resultados em categorias e na análise dos padrões emergentes. Os resultados foram apresentados em forma de revisão narrativa, com a descrição dos tipos de nanossistemas encontrados, das estratégias utilizadas na sua formulação e dos desafios enfrentados na sua aplicação clínica.

Por fim, uma discussão dos resultados obtidos em relação aos objetivos do estudo foi levantada, com a apresentação de conclusões e recomendações para pesquisas futuras

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1. Aspectos biofarmacêuticos da via oral

A administração oral é a forma mais segura, comum, conveniente e econômica de administrar fármacos, quando comparado, por exemplo, com a via parenteral de administração (MIGNANI et al., 2013). No entanto, a absorção oral é complexa, e o baixo pH do estômago e a atividade das enzimas gastrointestinais podem inativar alguns fármacos (WHALEN et al., 2016). Para entender os principais desafios dessa via de administração, é fundamental conhecer detalhadamente a fisiologia do TGI.

O TGI é composto por várias partes, cada uma com características específicas que afetam a absorção oral dos fármacos. O processo de digestão de fármacos inicia-se na boca, onde a mastigação e a saliva, que contém enzimas como a amilase salivar, começam a decompor os alimentos. Em seguida, o esôfago transporta os fármacos da boca para o estômago (VERTZONI et al., 2019). O ambiente do estômago é excessivamente ácido (pH 1-3) devido à presença de ácido clorídrico e enzimas digestivas como a pepsina, que podem quebrar proteínas e neutralizar certos fármacos, afetando sua estabilidade. A motilidade gástrica também regula o esvaziamento do estômago para o intestino delgado, influenciando a taxa de absorção dos fármacos. Portanto, fármacos com baixa estabilidade em pH ácido precisam ser protegidos (VERTZONI et al., 2019). O intestino delgado, dividido em duodeno, jejuno e íleo, é onde ocorre a maior parte da absorção dos fármacos. O pH relativamente neutro (pH 6-7,4) e a enorme área de superfície fornecida pelas vilosidades e microvilosidades aumentam significativamente a área de contato entre os fármacos e as células epiteliais, facilitando a absorção. Além disso, o intestino delgado secreta enzimas digestivas que ajudam a decompor os alimentos (CONRADO et al., 2010).

O intestino grosso, por sua vez, inclui o ceco, cólon e reto, é importante para a absorção de água e eletrólitos, embora a absorção de fármacos seja menos eficiente em comparação com o intestino delgado. O TGI também é revestido por muco, que protege a mucosa intestinal e facilita a passagem dos alimentos, embora possa atuar como barreira à absorção de fármacos. Além disso, possui uma barreira epitelial composta por uma camada de células epiteliais unidas por junções estreitas, que regulam o que entra e sai do lúmen intestinal e afetam a absorção dos fármacos (VERTZONI et al., 2019).

Ao longo do TGI a forma farmacêutica sólida precisa passar pelas etapas de desagregação e dissolução, para posteriormente ser absorvida (HU, CHANGQIN & PAN, 2014). A dissolução é influenciada pela solubilidade do fármaco e pelas condições fisiológicas do TGI, como pH, motilidade gástrica e presença de alimentos (CONRADO et al., 2010).

A biodisponibilidade, ou a fração do fármaco que chega à circulação sistêmica, é grandemente influenciada pela capacidade do fármaco de atravessar as barreiras biológicas do TGI. Grande parte dos fármacos administrados por via oral são absorvidos sequencialmente no intestino delgado proximal, pois ele possui um pH mais neutro, adequado para a maioria dos processos de absorção, além de uma vasta área de superfície rica em vilosidades e microvilosidades que aumenta significativamente a área de contato entre os fármacos e as células epiteliais, facilitando a absorção (VERTZONI et al., 2019). Fatores como solubilidade, lipofilicidade, concentração luminal e valor de pKa podem influenciar no processo de absorção (MURAKAMI et al., 2017).

Uma pesquisa realizada por Murakami et al. (2017) examinou as relações entre os principais locais de absorção de fármacos administrados por via oral no intestino delgado e as propriedades físico-químicas e especificidades de substrato para transportadores. A influência de transportadores de influxo de soluto (SLC) e de efluxo de cassete de ligação de ATP (ABC), como a glicoproteína P (P-gp), MRPs e BCRP, foi considerada. A metodologia envolveu a administração de fármacos em soluções aquosas com diferentes valores de pH e a análise da absorção em várias regiões do intestino delgado. Os resultados indicam que a maioria dos fármacos orais são absorvidos principalmente no intestino proximal, devido à alta concentração luminal do fármaco, maior contato com transportadores SLC e permeabilidade da membrana. No entanto, alguns fármacos, como os substratos de ASBT (Transportador Apical de Ácidos Biliares Dependente de Sódio) e MRP3 (Multidrug Resistance-associated Protein 3 (Proteína de Resistência a Múltiplas Drogas 3), são absorvidos no intestino distal.

A biodisponibilidade oral é afetada por diversos fatores, incluindo condições experimentais e estados de doença dos pacientes (PATRAVALE et al., 2004). Em consonância, Vinarox et al., (2021) afirma que o pH gástrico, tempo de esvaziamento, as propriedades do fluido do intestino delgado, as diferenças na pediatria e nos idosos e as alterações cirúrgicas na anatomia gastrointestinal são fatores que impactam a variabilidade da absorção oral do fármaco.

A fração absorvida de uma dose oral após a administração de uma forma farmacêutica sólida é um parâmetro crucial para estimar o desempenho *in vivo* de uma formulação oral. Esse parâmetro é geralmente considerado como determinado pela interação entre a solubilidade em relação à dose e a permeabilidade intestinal, conforme descrito pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) por Amidon et al. (1995).

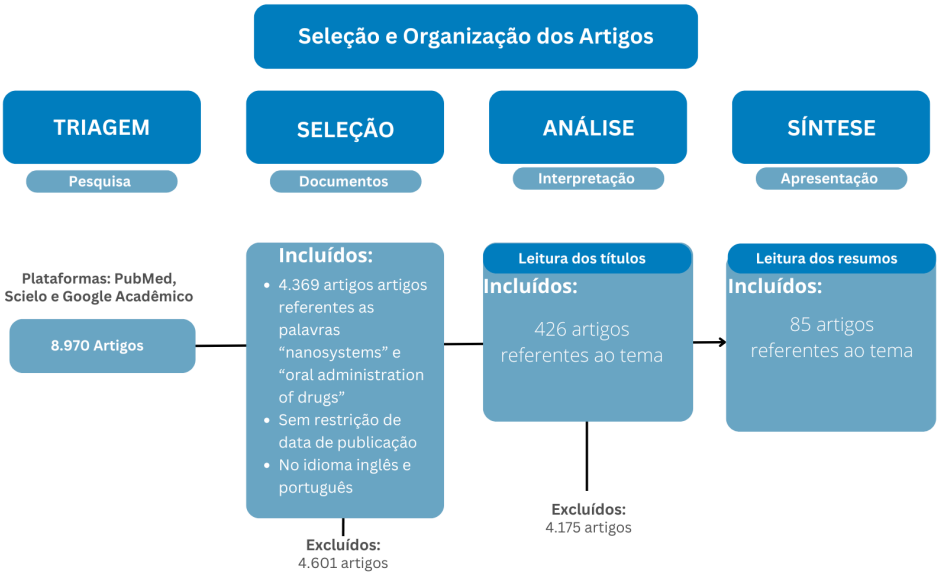
O (SCB), conforme descrito por Amidon et al. (1995), classifica os fármacos em quatro grupos: I - altamente solúveis e altamente permeáveis; II - pouco solúveis e altamente permeáveis; III - altamente solúvel e com baixa permeabilidade; e IV - pouco solúveis e com baixa permeabilidade. A solubilidade se refere à capacidade do fármaco de se dissolver nos fluidos gastrintestinais, enquanto a permeabilidade se refere à capacidade do fármaco de atravessar a membrana intestinal para entrar na circulação sistêmica.

Essa classificação é essencial para o desenvolvimento de novas formulações de fármacos e para a escolha de estratégias adequadas que visem maximizar a absorção oral. Por exemplo, nanossistemas podem ser particularmente úteis para fármacos das Classes II e IV, oferecendo soluções como a encapsulação em nanopartículas que aumentam tanto a solubilidade quanto a permeabilidade, facilitando assim a aquisição e eficácia terapêutica. Custodio et al. (2006) estimam que até 90% das novas formulações de candidatos a fármacos sejam classificadas como pertencentes à Classe II ou IV do SCB.

Portanto, compreender os locais de absorção de fármacos administrados por via oral e suas características podem ter um impacto significativo na farmacoterapia de várias maneiras (SJÖGREN et al., 2013). Esse conhecimento permite o desenvolvimento de nanossistemas projetados para atingir regiões específicas do intestino delgado, resultando em maior absorção e biodisponibilidade dos fármacos (NAEEM et al., 2020).

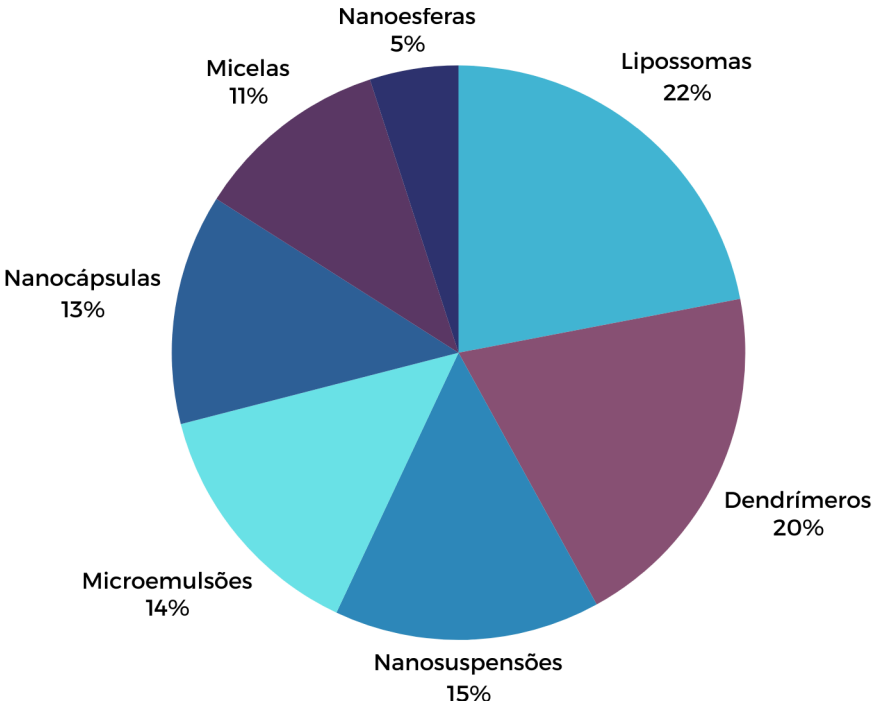
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Seleção e organização dos artigos



Após obtenção dos 85 artigos referentes ao tema foi classificado os artigos de acordo com o tipo de nanossistema abordado. O gráfico abaixo visualiza a proporção de artigos dedicados a diferentes tipos de nanossistemas, facilitando a compreensão das áreas de maior foco e interesse dentro da literatura científica sobre o tema. A análise desse *Gráfico 01* forneceu uma visão clara das tendências e preferências predominantes na pesquisa de nanossistemas.

Gráfico 01: **Distribuição Percentual de Artigos sobre Diferentes Tipos de Nanossistemas**



Fonte: Autores (2024).

A análise gráfica dos tipos de nanossistemas estudados revela uma variedade de preferências na literatura científica. Os lipossomas lideram a distribuição, com a maior porcentagem, devido à sua versatilidade e capacidade de encapsular uma ampla gama de substâncias, tornando-os ideais para diversas aplicações farmacêuticas. Em segundo lugar, os dendrímeros são notáveis pela sua estrutura altamente ramificada, que permite uma carga eficiente de fármacos e uma modificação precisa de superfície, explicando sua popularidade.

As nanoesferas, apesar de serem o tipo menos representado, ainda são relevantes por suas propriedades distintas, como uma estrutura esférica que pode ser benéfica para algumas aplicações terapêuticas.

Essas preferências refletem as características únicas e os desafios associados a cada tipo de nanossistema, influenciando a escolha dos pesquisadores conforme as necessidades específicas de suas pesquisas e aplicações clínicas. Segue abaixo uma tabela que apresenta uma visão geral dos principais tipos de nanossistemas empregados na administração oral de fármacos. A tabela destaca as vantagens e desvantagens de cada sistema, proporcionando uma comparação clara e concisa das características que

tornam cada tipo adequado para determinadas aplicações terapêuticas e os desafios que podem surgir em seu uso.

Tabela 01: Comparação das vantagens e desvantagens de diferentes nanossistemas para entrega de fármacos: esta tabela apresenta um resumo dos principais tipos de nanossistemas utilizados na administração oral de fármacos, destacando suas vantagens e desvantagens. Cada nanossistema, como microemulsões, lipossomas, nanosuspensões, nanocápsulas, nanoesferas, micelas e dendrímeros, possui características específicas que podem melhorar a entrega de fármacos, como aumento de solubilidade e biodisponibilidade, biocompatibilidade, e liberação controlada do fármaco. No entanto, também existem desafios, como instabilidade, custo elevado de produção, e potenciais efeitos adversos, como acúmulo no organismo.

Comparação das vantagens e desvantagens de diferentes nanossistemas para entrega de fármacos		
Tipos	**Vantagens**	**Desvantagens**
Microemulsões	Facilidade de preparação, alta solubilidade e biodisponibilidade.	Instabilidade ao longo do tempo.
Lipossomas	Biocompatibilidade e capacidade de encapsular tanto fármacos hidrofílicos quanto lipofílicos.	Degradação enzimática
Nanosuspensões	Alta estabilidade, capacidade de administrar altas concentrações de fármacos.	Sedimentação e agregação.
Nanocápsulas	Proteção do fármaco contra degradação, liberação controlada.	Instabilidade ao longo do tempo.
Nanoesferas	Alta estabilidade, controle preciso sobre a liberação do fármaco.	Instabilidade em soluções.
Dendrímeros	Alta capacidade de carga e capacidade de modificar propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas.	Acúmulo potencial no organismo.
Micelas	Aumento da biodisponibilidade de fármacos lipofílicos e estabilidade *in vivo*.	Menor estabilidade em fluidos biológicos.

Fonte: Autores (2024).

5.2. Nanossistemas desafios e estratégias para administração

Nanossistemas são estruturas em escala nanométrica, com dimensões que variam de 1 a 100 nanômetros, utilizadas para melhorar a administração e o controle de liberação de medicamentos no corpo humano (OLIVEIRA et al., 2004). Os nanossistemas podem apresentar vantagens quando comparados às formas farmacêuticas convencionais. Entre essas vantagens, destacam-se a melhoria da

solubilidade aparente, pode proporcionar estabilidade e melhorar a biodisponibilidade oral de fármacos hidrofóbicos, hidrofílicos e biológicos. (LIN et al., 2023). Além disso, podem proporcionar uma farmacocinética otimizada (Demetzos e Pippa, 2013) e em algumas situações, podem proporcionar uma liberação sítio-específica, diminuindo a toxicidade para órgãos saudáveis (Ghezzi, 2021). No entanto, enfrentam uma série de obstáculos biofarmacêuticos.

Ao atingir o TGI, as nanopartículas iniciam um complexo processo de translocação através da barreira intestinal, envolvendo múltiplas etapas, difundindo-se pela camada de muco (KARAVOLOS e HOLBAN, 2016), o fluxo de um fármaco através da parede gastrointestinal está relacionado ao coeficiente de permeabilidade, e à sua concentração no fluido, além de a concentração do fármaco no lúmen depender não apenas de sua solubilidade, mas também da taxa de dissolução e estabilidade no ambiente, informações sobre sua solubilidade e permeabilidade na membrana intestinal são fundamentais para compreender melhor sua biodisponibilidade oral, podendo-se utilizar o (SCB) para avaliar e prever a eficácia (BERARDI e BISHARAT, 2017).

Na absorção, ao difundir pela camada de muco, as partículas entram em contato com enterócitos e/ou células M, o composto é então captado via endocitose ou transporte paracelular, sua absorção é influenciada por propriedades físico-químicas, comportamento agregativo e tamanho. (KARAVOLOS e HOLBAN, 2016).

A biodistribuição varia conforme tamanho, partículas menores tendem a entrar na corrente sanguínea e se acumular no fígado e baço, enquanto partículas maiores permanecem na submucosa do TGI ou não são absorvidas. Em ambientes de baixo pH, a dissolução é aumentada, e as enzimas nos fluidos digestivos podem induzir uma rápida degradação das partículas, a variação do pH nos compartimentos gastrointestinais também modifica a química de superfície das nanopartículas, especialmente aquelas cujo potencial zeta depende fortemente do pH, como a quitosana (KARAVOLOS e HOLBAN, 2016).

O produto farmacêutico deve ser capaz de resistir ao ambiente de pH severo do estômago, porém os mesmo podem ser metabolizado pelas enzimas presentes no estômago e intestino, incluindo aquelas produzidas pela flora bacteriana do cólon, no caso de moléculas pequenas, quanto mais lipofílico for o composto, mais lenta será sua difusão através do muco gastrointestinal, essa passagem através da membrana pode ser limitada por um mecanismo denominado efluxo transmembrana de medicamentos, que se refere à remoção do fármaco das células epiteliais por um sistema de transporte

presente na membrana celular, como a glicoproteína-P, altamente expressa na superfície apical de diversas células, incluindo aquelas no epitélio do jejuno. (BERARDI e BISHARAT, 2017).

O composto também é submetido ao metabolismo intestinal de primeira passagem, um metabolismo pré-sistêmico formado por enzimas presentes no interior das células dos enterócitos do intestino por exemplo, além do metabolismo luminal e intestinal de primeira passagem, também podem ser submetidos ao metabolismo hepático através da circulação porta após serem absorvidos, onde podem ser metabolizados pelas diversas enzimas hepáticas, pois o fígado ao executar sua função metabólica de eliminar compostos endógenos e xenobióticos, também metaboliza muitos fármacos, esse mecanismo é uma das principais causas da baixa biodisponibilidade oral (BERARDI e BISHARAT, 2017).

As principais dificuldades no estoamgo sendo, a variações de pH entre 1 e 2 podendo resultar em mudanças significativas na dissolução do fármaco e na cinética de sua liberação, além da comunidade bacteriana no TGI humano, cuja concentração aumenta gradualmente em direção ao jejuno, íleo e cólon, dificultando a biodisponibilidade do fármaco (SAHHO et al., 2022).

As enzimas digestivas e degradantes, como lipases, pepsinogênios, pepsinas e bile, intensificam o processo de degradação e digestão. a espessura média do muco representa um obstáculo significativo na administração oral, o revestimento epitelial abaixo da barreira mucosa também regula o transporte e o fluxo transepitelial de macromoléculas e íons, do lado apical para o basolateral das membranas.

No intestino, a rápida secreção e excreção de muco pelo TGI pode limitar significativamente a eficiência dos sistemas de liberação de fármacos nanoparticulados. Muitos tipos de nanopartículas são eficientemente aprisionados e rapidamente removidos pelo muco, o que dificulta a liberação controlada no TGI devido ao tempo limitado que permanecem no local. Isso impede a penetração eficaz dos fármacos, (ENSIGN et al., 2012). As nanopartículas são rapidamente aprisionadas e removidas pelo muco, complicando a liberação controlada nessa região (KARAVOLOS e HOLBAN, 2016).

Para superar esses desafios, várias estratégias estão sendo discutidas, com foco no desenvolvimento de nanopartículas mucoadesivas e mucopenetrantes (SUSEELA et al., 2015). O muco é uma forma de defesa entre o ambiente externo e todas as superfícies úmidas do nosso corpo, que atua como uma barreira primária, inata e

protetora desempenhando um papel na prevenção da entrada de patógenos, a retenção de partículas externas é principalmente determinada pelas interações com os componentes do muco, especialmente com as mucinas sendo essas glicoproteínas poliméricas, caracterizadas por uma rica cadeias de carboidratos. No entanto, o muco também pode representar uma barreira a ser superada, a fim de melhorar o desempenho dessas formulações diversos polímeros mucoadesivos têm sido investigados incluindo polímeros naturais, como alginatos e quitosana, e sintéticos como o ácido poliacrílico e a polivinilpirrolidona (BUTNARASU et al., 2022).

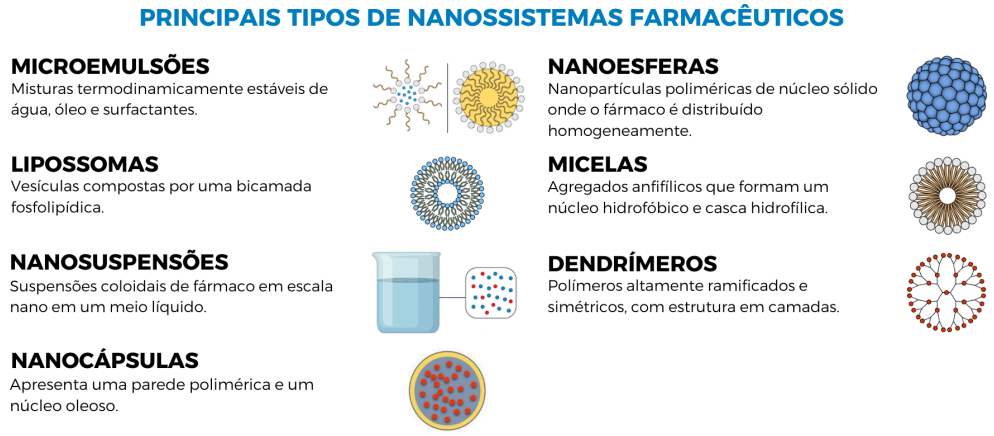
Dentre os materiais utilizados como mucoadesivos, os principais são de natureza polimérica, eles se difundem e se entrelaçam com as fibras da mucina por meio de ligações covalentes, interações hidrofóbicas, interações de hidrogênio e de van der Waals, sendo o tamanho crucial para a mucoadesão, devido a elevada relação entre área superficial e volume dos nanossistemas também determina sua capacidade de ajustar-se aos espaços e canais da matriz de mucina, além do mais as partículas carregadas positivamente aumentar a adesão (SOSNIK, NEVES e SARMENTO., 2014).

Entre os polímeros naturais destacam-se o alginato, a quitosana e seus derivados, goma guar, goma xantana, galactomanana, glucomanana, carragenina tipo II, gelatina e ácido hialurônico, cujo no último exemplo as propriedades mucoadesivas são atribuídas, principalmente, à sua capacidade de estabelecer ligações de hidrogênio e interações eletrônicas com a mucina, polímeros sintéticos, incluem-se o polietilenoglicol e polióxido de etileno, derivados de celulose etc. Existindo opções de nanosistemas baseados em lipídios, e nanopartículas baseadas em quitosana que são consideradas exemplos de sistemas altamente mucoadesivos. Essas abordagens visam prolongar o tempo de retenção das nanopartículas no TGI, permitindo uma liberação mais controlada e eficaz dos fármacos, contribuindo para aumentar a biodisponibilidade oral (Sosnik; Neves; Sarmento, 2014).

Dessa forma, espera-se que os nanossistemas possam oferecer soluções inovadoras e eficientes, superando as barreiras impostas pelo ambiente biológico. Além da vasta biodistribuição dessas partículas, observa-se que a maioria se acumula no fígado e no baço, com pequenas porcentagens também encontradas nos rins, pulmões, coração, ossos, cérebro, estômago, intestinos, pâncreas, pele, músculos e tumores. Esta variabilidade é explicada pelas diferenças nas propriedades físico-químicas das nanopartículas, como tamanho e material. (KUMAR et al., 2023).

Para evidenciar os benefícios dos nanossistemas, analisou-se a distribuição percentual apresentada no Gráfico 01. Além disso, apresenta-se na Figura 01 abaixo, a ilustração dos diferentes tipos de nanossistemas farmacêuticos, fornecendo uma representação visual das suas características. A seguir, será realizada uma discussão detalhada sobre cada um desses nanossistemas.

Figura 01: Ilustração dos principais tipos de nanossistemas farmacêuticos e suas características. A figura apresenta representações visuais dos nanossistemas, incluindo lipossomas, dendrímeros, nanosuspensões, microemulsões, nanocápsulas, micelas e nanoesferas, destacando suas estruturas e propriedades distintivas. Cada tipo de nanossistema é acompanhado de uma breve descrição de suas características no contexto farmacêutico.



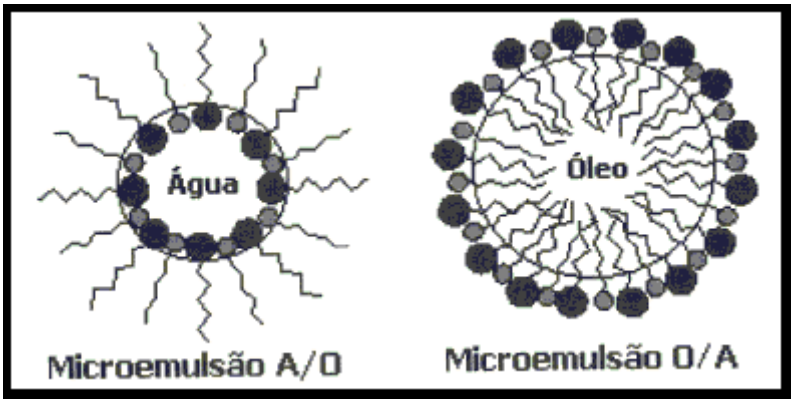
Fonte: Autores (2024).

5.2.1. Microemulsões

Microemulsões são misturas transparentes ou translúcidas, estáveis e isotrópicas de óleo, água e tensoativos, muitas vezes combinadas com um co-tensoativo, que têm o potencial de atuar como veículos de liberação de fármacos. Ao contrário das emulsões tradicionais, que são opacas e podem se separar em fases distintas, as microemulsões permanecem homogêneas e estáveis ao longo do tempo (LAWRENCE et al., 2012). As microemulsões têm a capacidade de solubilização de substâncias e são utilizadas no intuito de aumentar a estabilidade, a solubilidade e a biodisponibilidade de fármacos (OLIVEIRA et al., 2004).

As moléculas de tensoativos convencionais consistem em uma região polar, conhecida como grupo de cabeça, e uma região apolar, representada pela cauda, sendo esta última geralmente de maior volume molecular, especialmente nos surfactantes iônicos. Quando dispersos em água, os tensoativos se auto-organizam em diversas fases de equilíbrio, cujas características são determinadas pela interação entre diferentes forças intermoleculares e pela entropia do sistema. Além disso, os tensoativos também podem formar estruturas auto-organizadas em solventes não aquosos, especialmente em líquidos apolares, como os alcanos. Nessas condições, a orientação das moléculas de tensoativos é invertida em comparação com aquelas presentes em solução aquosa (LAWRENCE et al., 2012, observa-se na Figura 02 os dois tipos de estruturas que podem ser formadas.

Figura 02: Tipo de microemulsões: Observa-se que as microemulsões, onde um óleo ou um fármaco lipofílico é disperso em um meio aquoso (ou vice-versa), contêm um tensoativo, podendo ou não estar associado a um co-tensoativo apropriado. Isso resulta em um sistema termodinamicamente estável, com dois tipos principais: microemulsão regular ou óleo em água (O/A).



Fonte: Adaptado de (OLIVEIRA et al., 2004).

Singh et al. (2009) conduziu um estudo que buscou melhorar a solubilidade e a biodisponibilidade oral do exemestano, um fármaco antiestrogênico, através do desenvolvimento de uma microemulsão. Eles utilizaram um sistema composto por uma mistura isotrópica de óleo (óleo de castor ou Capryol 90), tensoativo (Cremophore ELP ou Labrasol) e cosurfactante (Lauroglycol FCC ou Transcutol P), que, ao ser diluída em meio aquoso, formavam espontaneamente uma microemulsão com gotas menores que 100 nm. A formulação proporcionou um aumento significativo na solubilidade aparente

do exemestano e, nos estudos farmacocinéticos realizados em ratos, resultou em um aumento de 2,9 vezes na biodisponibilidade em comparação com a suspensão convencional. Este estudo demonstrou o potencial do SMEDDS para melhorar a administração oral de fármacos hidrofóbicos como o exemestano, oferecendo uma alternativa promissora para melhorar a eficácia terapêutica.

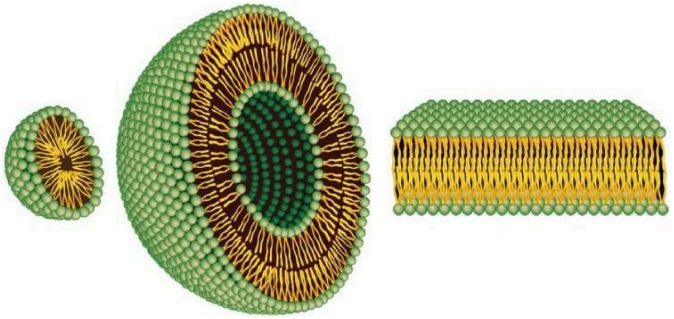
Uma pesquisa conduzida por Ohadi et al. (2020) investigou o impacto dos biotensoativos nas propriedades das microemulsões. Os biotensoativos são compostos de origens naturais que possuem a capacidade única de reduzir a tensão superficial entre líquidos imiscíveis, como óleo e água, facilitando a formação e estabilidade das microemulsões. No estudo, foram realizados experimentos detalhados para avaliar como diferentes tipos de biotensoativos (lipídios de manosileritritol, ramnolipídios, soforolipídios, trealoselipídeo e surfactina) influenciam na formação e estabilidade das microemulsões. Os pesquisadores investigaram diversas variáveis, como concentração do biotensoativos, tipo de óleo utilizado e condições de agitação, para otimizar as propriedades das microemulsões. Observou-se que os biotensoativos não apenas promovem a formação de microemulsões estáveis, mas também melhoram significativamente a capacidade de solubilização de compostos ativos e a eficiência dos processos envolvidos.

Uma pesquisa sobre a ciclosporina microemulsão genérica (Sigmasporin Microral®), realizada por Abensur et al. (2002), avaliou sua equivalência farmacêutica e bioequivalência em relação ao Neoral® da Novartis. A principal razão para essa abordagem é aumentar a solubilidade da ciclosporina, uma molécula hidrofóbica que apresenta baixa solubilidade em água e absorção gastrointestinal limitada. Utilizando matéria-prima aprovada por agências reguladoras internacionais, os estudos laboratoriais comprovaram que a formulação genérica atende aos padrões de qualidade exigidos. Os desafios incluíram garantir a mesma eficácia terapêutica, abordada através de estudos de bioequivalência com 24 voluntários saudáveis e testes clínicos com pacientes transplantados renais estáveis. Os resultados demonstraram que a ciclosporina genérica possui valores de Cmax e AUC equivalentes ao medicamento de referência, confirmando sua bioequivalência e eficácia. Assim, concluiu-se que a ciclosporina microemulsão genérica é uma alternativa eficaz e acessível, destacando a importância das microemulsões na melhoria da administração oral de fármacos.

5.2.2. Lipossomas

Os lipossomas são vesículas compostas por bicamadas de fosfolipídios, podendo ser unilamelares ou multilamelares, com um compartimento aquoso em seu interior (DE LEO et al., 2022). Atualmente, sua composição pode incluir lipídios naturais e/ou sintéticos (LARGE et al, 2021). Essas vesículas variam em tamanho, indo de nanômetros a micrômetros. Desde sua descoberta na década de 1960, os lipossomas passaram por diversas modificações e melhorias para alcançar resultados mais eficientes (BOZZUTO et al., 2015). Eles têm sido amplamente estudados e constituem um campo de pesquisa vasto e dinâmico. Os lipossomas são altamente valorizados por suas vantagens biológicas e tecnológicas, sendo considerados o sistema de entrega oral mais bem-sucedido conhecido até o momento (MAGAR et al, 2022). Seu desenvolvimento contínuo tem levado a progressos notáveis na medicina, proporcionando formas mais eficazes e direcionadas de tratamento. A versatilidade e eficácia dos lipossomas garantem seu lugar de destaque na pesquisa e na aplicação clínica, refletindo seu potencial revolucionário na terapêutica moderna. (BOZZUTO et al., 2015), a Figura 03 abaixo demonstra de forma ilustrativa a estrutura de um Lipossoma.

Figura 3: Representação da organização estérica de uma micela (esquerda), um lipossomo (centro) e uma bicamada lipídica (direita). Enquanto os lipossomos são compostos de uma bicamada lipídica, as micelas são construídas de uma camada lipídica na qual a seção apolar se volta para dentro e as cabeças polares interagem com o ambiente.



Fonte: Adaptado de (BOZZUTO et al., 2015).

A terapia combinada de paclitaxel (PTX) e doxorrubicina (DXR) usando lipossomas fusogênicos de circulação prolongada mostrou-se promissora ao proteger o

coração dos animais e aumentar significativamente a taxa de sobrevivência comparada aos fármacos livres, reduzindo a cardiotoxicidade. No entanto, a formulação enfrenta desafios como a instabilidade física e química das dispersões lipídicas aquosas, que limita sua vida útil. A tentativa de superar essa limitação com a liofilização não foi viável, pois as condições necessárias para máxima retenção de PTX e DXR nas vesículas não são adequadas para aplicação industrial, exigindo novas estratégias para estabilização do produto (ROQUE, 2021).

Grandes dificuldades são encontradas na fisiologia humana, na produção e na farmacotécnica dos lipossomas. O TGI, em particular, representa um dos principais desafios. O muco intestinal atua como uma barreira significativa, caracterizada por sua malha carregada negativamente e estruturas densamente unidas, o que impacta de maneira crucial na liberação efetiva dos fármacos encapsulados em lipossomas (HE et al., 2018).

Além disso, a absorção oral dos lipossomas enfrenta obstáculos adicionais, devido à rápida secreção e eliminação do muco. Os lipossomas podem ficar presos nas camadas mucosas por meio de interações hidrofóbicas, dificultando sua movimentação e absorção. Esses desafios fisiológicos são amplamente descritos na literatura e destacam a necessidade de desenvolver estratégias inovadoras para melhorar a eficácia dos lipossomas na administração oral (BOZZUTO et al., 2015).

Quando experimentalmente submetidos a fluido intestinal por um período de 120 minutos, a maioria dos lipossomas apresentou membranas notoriamente danificadas. Os sais biliares demonstraram ser capazes de romper as bicamadas lipídicas quebrando grandes glóbulos de gordura em micelas menores, aumentando a área de superfície para a ação enzimática das lipases. Além disso, o líquido pancreático, que contém enzimas lipolíticas como lipases, fosfolipases A2 e colesterol, promove a hidrólise dos fosfolipídios, comprometendo significativamente a estrutura lipossomal (BOZZUTO et al., 2015).

Esses fatores ilustram a fragilidade dos lipossomas em ambientes fisiológicos complexos. A resistência à ação dos sais biliares e das enzimas lipolíticas é crucial para garantir a integridade dos lipossomas durante a passagem pelo TGI. Portanto, diferentes abordagens têm sido estudadas para aumentar a estabilidade desses nanossistemas em condições biológicas adversas, maximizar sua eficácia terapêutica e viabilizar sua aplicação clínica em larga escala (DIMER et al., 2013).

A encapsulação de fármacos em lipossomas enfrenta uma série de desafios complexos, A eficiência do processo é fortemente influenciada pela polaridade do fármaco e seu coeficiente de partição (BOZZUTO et al., 2015). Fármacos apolares tendem a residir nas cadeias de hidrocarbonetos da bicamada lipídica, sendo liberados facilmente para o meio externo, o que pode comprometer sua eficácia terapêutica. Por outro lado, fármacos polares se localizam no meio aquoso interno dos lipossomas, onde são mais bem aprisionados, proporcionando uma liberação mais controlada, isso deve-se a boa seleção do lipídio e ao métodos de preparo dos lipossomas, pois umas vez feita a hidratação do filme lipídico, onde ocorre dissolução em solvente orgânico, seguido da evaporação do solvente, promove a formação da dispersão de lipossomas multilamelares, que são várias bicamadas lipídicas com compartimentos aquosos intercalados, logo o fármaco destinado à encapsulação pode ser adicionado à solução aquosa (BIZERRA e SILVA, 2016).

Para melhorar o aprisionamento e direcionamento dos fármacos, podem-se adicionar cadeias hidrofílicas à superfície dos lipossomas como acontece no polietilenoglicol (PEG), que é um polímero hidrofílico. Seu papel de revestimento nos lipossomas é aumentar a repulsão entre os componentes séricos e os lipossomas, tornando-se difíceis de serem detectados por fagócitos e outros componentes do sistema imunológico (LE et al., 2019). Essa modificação não apenas aumenta a eficiência de encapsulação dos fármacos polares, mas também favorece o direcionamento preciso ao local de ação, a fim de escapar da depuração do retículo-endotelial e alcançar uma circulação prolongada no corpo evitando a liberação em locais inadequados e potencializando o efeito terapêutico (HE et al., 2019).

Fármacos anticancerígenos que, frequentemente, possuem solubilidade intermediária, apresentam uma fácil partição entre as bicamadas lipídicas, resultando em uma rápida liberação para o meio externo (ARIAS et al., 2011). Para mitigar esse problema, uma estratégia eficaz é a incorporação de colesterol nas bicamadas, criando uma fase sólida que mimetiza o extravasamento, aumentando a estabilidade e controlando a liberação (ZASADZINSKI et al., 2011).

No entanto, esses lipossomas menores enfrentam o desafio de armazenar quantidades adequadas do fármaco. A capacidade de encapsulação pode ser limitada devido ao espaço reduzido, o que requer um equilíbrio delicado entre o tamanho dos lipossomas e a quantidade de fármaco que pode carregar eficientemente (ONG et al., 2016).

A ciência dos lipossomas, com suas interações entre composição, tamanho e ambiente biológico, continua a ser um campo de pesquisa vibrante e desafiador. O desenvolvimento de novas estratégias para aprimorar a estabilidade, a capacidade de encapsulação e a liberação controlada dos fármacos promete avanços na terapêutica, tais são fundamentais para superar os desafios atuais e explorar todo o potencial dos lipossomas como sistemas de entrega de alta eficiência.

5.2.3. Nanosuspensões

De acordo com Jacob et al. (2020), nanosuspensões são sistemas de tamanho de partícula de 1–1000 nm com propriedades físico-químicas distintas capazes de minimizar problemas de formulação e distribuição de fármacos pouco solúveis. Segundo Wang et al., (2013), as nanosuspensões são sistemas termodinamicamente instáveis com tendência à aglomeração ou ao crescimento de cristais e devem ser estabilizadas por tensoativos e/ou polímeros.

O uso de nanosuspensões para a liberação de fármacos hidrofóbicos apresenta diversas vantagens. Entre elas, destaca-se a melhoria do desempenho biofarmacêutico do fármaco em termos de biodisponibilidade, como evidenciado por estudos que demonstraram a superioridade das nanosuspensões em relação às formulações convencionais existentes (PATRAVALE et al., 2004; WANG et al, 2013).

Além disso, a capacidade de controlar o tamanho das partículas de forma precisa, por meio de técnicas como a moagem em meio líquido e a homogeneização em alta pressão, contribui para a eficácia terapêutica do fármaco. Jacob et al. (2020) também destaca várias vantagens da nanosuspensão oral, como a estabilidade química, preferência na administração em idosos e crianças, mascaramento do sabor amargo e prolongamento da ação dos fármacos.

A facilidade de escalonamento da produção, quando a formulação é otimizada adequadamente, também se destaca como uma vantagem importante, tornando as nanosuspensões uma estratégia viável para a fabricação em larga escala (JACOB et al., 2020).

Hanafy et al. (2007) destacam que o fármaco nanoestruturado pode melhorar a taxa de dissolução, devido ao aumento da área superficial e, consequentemente, da solubilidade de saturação. Isso resulta em uma maior velocidade de dissolução e em um

gradiente de concentração mais acentuado no TGI, levando a uma maior absorção e, por conseguinte, melhora da biodisponibilidade.

Portanto, as nanosuspensões são especialmente benéficas para fármacos das classes II e IV do (SCB). Estudos de biodisponibilidade do fenofibrato, um fármaco pouco solúvel em água formulado como nanosuspensão (Dissocube®), mostraram um aumento duas vezes maior na taxa e extensão de absorção em comparação com a formulação de suspensão micronizada de fenofibrato (HANAFY et al., 2007; JACOB et al., 2020).

Apesar de suas vantagens, as nanosuspensões podem apresentar falhas de estabilidade devido à nucleação e ao crescimento de partículas, além de promover aglomeração, floculação e crescimento de cristais (WANG et al., 2013). Estudo de Sudhir Verma et al. (2009) identificaram que fatores de formulação, como o tipo e a concentração de estabilizador, bem como fatores de processamento, como pressão de microfluidização, tempo de moagem e temperatura, são críticos e significativos para a estabilidade da nanosuspensão.

De acordo com Singare et al. (2010) o potencial zeta desempenha um papel crucial na caracterização das nanosuspensões, sendo uma medida da carga elétrica na superfície dos cristais dos fármacos. Em um estudo conduzido pelo mesmo, o potencial zeta foi medido utilizando um Malvern Zetasizer ZS200 a 25 ± 0,5 °C, com os valores variando de -11,3 a -33 mV, indicando a estabilidade das partículas na suspensão. A análise do potencial zeta é essencial para compreender o comportamento e a estabilidade das nanosuspensões, fornecendo informações valiosas sobre a repulsão e atração entre as partículas, o que influencia diretamente suas propriedades físico-químicas e sua aplicabilidade em formulações farmacêuticas.

De acordo com Ali et al. (2009) estabilizadores são essenciais para prevenir a agregação de nanosuspensões de alta energia, porém diferentes fármacos exigem estabilizadores poliméricos variados, e não há um sistema estabilizador único adequado para todos os fármacos e processos de preparação.

Diversas estratégias podem ser adotadas para superar os desafios e otimizar a eficácia das nanosuspensões orais. Para manter a estabilidade da superfície dos nanocristais e evitar a formação de agregados e precipitação, têm sido empregadas diferentes abordagens na formulação dessas nanosuspensões, como a incorporação de estabilizadores poliméricos na superfície dos nanocristais para estabelecer uma barreira estérica que evite a agregação (BERNARD et al., 2008).

Um estudo de Liu et al. (2022) visou melhorar a biodisponibilidade oral do Aprepitante, um fármaco de baixa solubilidade e permeabilidade classificado como SCB IV. Utilizando hidroxipropil quitosana (HPCS) como estabilizador, a nanosuspensão foi preparada por moagem úmida, resultando em partículas de tamanho médio de 151 ± 14,5 nm e potencial zeta de 63,5 ± 0,34 mV, evidenciando boa estabilidade. Porém enfrentou-se desafios na preparação como a necessidade de aumentar a solubilidade e permeabilidade do Aprepitante, sendo a HPCS crucial por reduzir a resistência transepitelial (TEER) em células Caco-2.

A nanosuspensão mostrou uma solubilidade duas vezes maior que a forma convencional do Aprepitante. Estudos de permeação *in vitro* revelaram um coeficiente de permeabilidade aparente 2,2 vezes superior ao do Aprepitante. Além disso, a biodisponibilidade relativa da nanosuspensão foi de 147,7% em comparação com a cápsula comercial de Aprepitante (Emend®), indicando um substancial incremento na absorção oral do fármaco.

Apesar dos benefícios, desafios, como a instabilidade termodinâmica e a necessidade de estabilizadores eficazes para evitar aglomeração e crescimento de cristais, são destacados (WANG et al., 2013; DU et al., 2015). Avanços contínuos na pesquisa são essenciais para desenvolver estratégias que superem esses obstáculos, promovendo assim a aplicação mais ampla e eficaz das nanosuspensões na indústria farmacêutica.

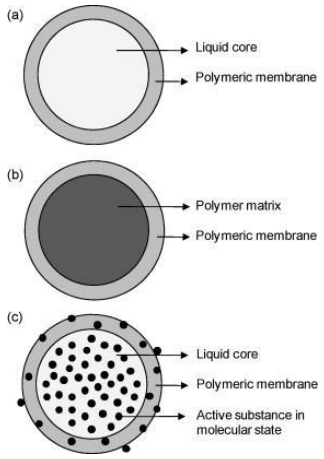
5.2.4. Nanocápsulas

Nanocápsulas poliméricas têm sido estudadas como sistemas de liberação de fármacos, visando resultados otimizados na proteção dos mesmos contra degradação prematura, controle da liberação do princípio ativo e no direcionamento específico dos fármacos para locais desejados no corpo (LIMA et al., 2022). Esse enfoque não apenas melhora a eficácia terapêutica, mas também minimiza os efeitos colaterais indesejados, tornando o tratamento mais seguro e eficiente (DENG et al., 2020). Modificações que aumentam a estabilidade das nanopartículas e prolongam sua circulação são de extrema importância para a eficácia desses sistemas. Essas melhorias visam assegurar que as nanopartículas possam atingir seu destino terapêutico com maior eficiência, evitando a rápida eliminação pelo sistema imunológico e permitindo uma liberação controlada do fármaco (EMMERNEGGER et al., 2011).

Nas nanocápsulas, o fármaco está confinado dentro de uma cavidade interna ou na interface dos polímeros e tensoativos. A cavidade consiste em um núcleo líquido, que é cercado por uma membrana polimérica, criando uma barreira protetora e que pode controlar a liberação do conteúdo (KOTHAMASU et al., 2012).

Destacam que esta estrutura permite uma encapsulação eficiente de substâncias ativas, garantindo sua estabilidade e proteção até o momento da liberação. A cavidade interna das nanocápsulas pode conter a substância ativa em diferentes formas, seja líquida, sólida ou como uma dispersão molecular, (FESSI et al., 1989). A natureza do reservatório pode variar, sendo lipofílico ou hidrofóbico, dependendo do método de preparação e das matérias-primas utilizadas. Essa flexibilidade na composição permite a adaptação das nanocápsulas a uma ampla gama de fármacos, otimizando a sua eficácia e estabilidade (EMMERNEGGER et al*.,* 2011). A Figura 04 abaixo apresenta de forma ilustrada as diferentes estruturas de uma nanocápsula.

Figura 4: Diferentes estruturas nanocápsulares: (a) núcleo líquido, (b) matriz polimérica e (c) substância ativa em dispersão molecular.



Fonte: Adaptado por (FESSI et al., 2010).

A fim de melhorar a entrega de L-DOPA ao sistema nervoso central (SNC) e proteger contra sua conversão sistêmica, o uso de nanopartículas tem sido explorado. As nanopartículas orgânicas podem encapsular L-DOPA, evitando sua degradação sistêmica e aumentando a captação cerebral. Os desafios incluem otimizar o tamanho para penetrar a barreira hematoencefálica, ajustar o potencial zeta para maximizar o tempo de circulação e minimizar a toxicidade (VAN VLIET et al., 2023).

Uma das problemáticas mais notáveis encontradas nas nanocápsulas decorre do seu contato com meios biológicos, que resulta na rápida alteração de suas propriedades devido à interação com proteínas (MOSQUEIRAET al., 2001). A instabilidade das nanocápsulas pode manifestar-se por meio de agregação de partículas, floculação, precipitação ou adsorção de proteínas indesejáveis (DENG et al., 2020). A adsorção de proteínas na superfície das nanocápsulas pode afetar significativamente a interação das nanopartículas com as células, bem como seu comportamento na corrente sanguínea, prejudicando o hospedeiro e iniciando respostas biológicas desfavoráveis (EMMERNEGGER et al., 2011). As proteínas adsorvidas podem alterar a forma como as nanocápsulas interagem com as células, afetando sua internalização e distribuição nos tecidos, modificação da superfície das nanocápsulas pode alterar sua biodistribuição, resultando em uma depuração rápida do sangue, além de desencadear respostas imunes indesejáveis, como inflamação e outros efeitos adverso (OLIVEIRA et al., 2017). A eficiência desses sistemas depende de várias condições físico-químicas das nanocápsulas. Quanto menores são, mais facilmente são fagocitadas, podendo escapar mais eficientemente da captação. Aqueles que apresentam carga superficial positiva são mais propícios à fagocitose. Os que apresentam superfícies hidrofóbicas tendem a adsorver mais proteínas opsonizantes, que sinalizam para os macrófagos que estas partículas devem ser eliminadas (DENG et al, 2020).

O comportamento de liberação *in vitro* da substância ativa das nanocápsulas é influenciado por diferentes fatores. Estes incluem a concentração e as características físico-químicas da substância ativa, especialmente sua solubilidade e coeficiente de partição óleo/água (DENG et al., 2020). Além disso, a natureza, peso molecular e concentração do polímero utilizado podem desempenhar papéis críticos. A microestrutura sólida do polímero após a precipitação, a natureza do óleo empregado, o tamanho das nanocápsulas, e as condições do teste de liberação *in vitro* (como pH médio, temperatura, tempo de contato, entre outros) também são determinantes significativos (THANG, CHIEN e CUONG, 2023).

Cada um desses elementos interage de maneira complexa para influenciar a cinética e o perfil de liberação da substância ativa das nanocápsulas ao longo do tempo. A escolha cuidadosa e a otimização desses parâmetros durante a formulação das nanocápsulas são essenciais para alcançar um controle preciso sobre a liberação do fármaco, garantindo assim sua eficácia terapêutica.

5.2.5. Nanoesferas

As nanoesferas são compostas por uma matriz polimérica onde o fármaco está distribuído na matriz ou adsorvido à superfície da partícula (Araújo, 2019). Ao contrário das nanocápsulas, as nanoesferas são constituídas apenas por essa matriz polimérica, sem a presença de um núcleo oleoso, onde o fármaco pode ser retido ou adsorvido (SCHAFFAZICK et al., 2003).

As nanoesferas oferecem várias vantagens em comparação com as formas tradicionais de entrega de fármacos, incluindo uma melhor biodisponibilidade, liberação controlada e direcionada do fármaco e a capacidade de atravessar barreiras biológicas. Além disso, a superfície das nanoesferas pode ser modificada para aumentar a estabilidade no organismo e evitar a rápida degradação ou eliminação, proporcionando uma liberação prolongada do princípio ativo (Souto et al., 2012).

A preparação de nanoesferas abrange técnicas diversas, como a polimerização em emulsão, precipitação e nanoespreiagem (SCHAFFAZICK et al., 2003). Cada método apresenta suas especificidades e é selecionado conforme as características desejadas para o sistema de liberação. Um dos principais desafios no desenvolvimento das nanoesferas é assegurar sua estabilidade, tanto durante o armazenamento quanto após a administração. A utilização de estabilizadores, como crioprotetores e surfactantes, é essencial para evitar a aglomeração das partículas e preservar suas propriedades funcionais (DONINI et al., 2002).

Pesquisas contínuas nesse campo têm demonstrado que as nanoesferas possuem um grande potencial para aprimorar a eficácia terapêutica e minimizar os efeitos colaterais, consolidando-se como uma ferramenta promissora na medicina moderna (DIMER et al., 2013).

Um estudo realizado com o objetivo de preparar nanoesferas de poli(ácido metacrílico-g-poli(etilenoglicol)) através de polimerização por solução/precipitação para aplicações farmacêuticas. Eles empregaram uma metodologia de síntese em meio aquoso seguida de liofilização para obter um produto sólido. Enfrentaram desafios como a aglomeração das nanoesferas após a secagem, investigando os efeitos das condições de preparação e o uso de estabilizadores, como Pluronics®, para preservar o tamanho das partículas e facilitar a redispersão. O estudo também descreveu a síntese dos hidrogéis P(MAA-g-EG) por polimerização radical livre em água, enfatizando a importância da purificação para assegurar a qualidade das nanoesferas. Concluíram que

as nanoesferas têm potencial para a administração oral de proteínas, mas são necessários ajustes nas técnicas de secagem e redispersão para otimizar sua eficácia como transportadores de fármacos (Donini et al., 2002).

Um estudo investigou a administração oral de insulina encapsulada em nanoesferas de poliéster e polianidrido usando a técnica de Nanoencapsulamento de Inversão de Fase (PIN). Eles desenvolveram uma formulação que protege a insulina contra degradação no TGI e facilita sua absorção sistêmica. A formulação de 1,6% de insulina de zinco em oligômeros de ácido fumárico com 10% de Fe3O4 reduziu significativamente os níveis de glicose plasmática em ratos, tanto em jejum quanto após um desafio de glicose, sendo pelo menos 11,4% tão eficaz quanto injeções intraperitoneais de insulina de zinco. Esses resultados sugerem que nanoesferas termoplásticas têm potencial para oferecer uma alternativa conveniente e eficaz para o tratamento do diabetes mellitus por via oral (Carino et al., 2000).

Uma pesquisa explorando o uso de nanoesferas como veículos para a entrega oral de insulina, utilizando biomateriais mucoadesivos, biodegradáveis e protetores ácidos para melhorar a eficácia do transporte do fármaco. A formulação das nanoesferas envolveu a dispersão de nanoemulsão seguida pela gelificação instantânea das partículas, resultando em um núcleo de alginato/dextrano complexado com quitosana e albumina como revestimento. O estudo apresentou desafios na otimização das propriedades das nanoesferas, variando as condições de revestimento, com foco na escolha do polímero e sua concentração. Os resultados demonstraram eficiência de encapsulação de insulina entre 31% e 85%, com distribuição de tamanho unimodal. A seleção adequada do polímero de revestimento influenciou o perfil de liberação da insulina e foi crucial para evitar a degradação péptica (Reis et al., 2008). Concluiu-se que as nanoesferas mostraram-se promissoras como transportadores de insulina para administração oral, destacando a importância dos biomateriais polieletrolíticos na formulação desses sistemas de entrega de fármacos.

5.2.6. Micelas

De acordo com Torchilin et al. (2006), micelas são partículas coloidais nanométricas automontáveis com um núcleo hidrofóbico e uma casca hidrofílica, usadas como transportadores farmacêuticos para fármacos insolúveis em água. Micelas têm sido estudadas como carreadoras de fármacos por décadas devido ao seu potencial de

alto acúmulo de fármaco no local alvo através do efeito de permeabilidade e retenção aprimorado (LU et al., 2018).

As micelas poliméricas podem oferecer sistemas de administração de fármacos estáveis e com alta capacidade de carga para produtos farmacêuticos pouco solúveis, com potencial para administração direcionada e diagnóstico por imagem. (TORCHILIN et al., 2001).

Torchilin et al. (2006) destacam que as principais vantagens das micelas poliméricas como veículos farmacêuticos são sua capacidade de aumentar a biodisponibilidade de fármacos lipofílicos e sua alta estabilidade *in vivo*, resultante do baixo valor de concentração micelar crítica.

Ghezzi et al. (2021) destacam que, em comparação com outros nanocarreadores, as micelas poliméricas geralmente possuem menor tamanho, processos de preparação e esterilização mais simples, além de boas propriedades de solubilização. Assim, devido à sua formação por simples automontagem em solução, as micelas apresentam uma preparação mais fácil e maior viabilidade de escalonamento em comparação com outros nanocarreadores, como nanopartículas poliméricas e lipossomas, que requerem procedimentos de fabricação mais complexos (GHEZZI et al., 2021). No entanto, essas vantagens são acompanhadas por uma menor estabilidade em fluidos biológicos e uma caracterização mais complexa.

Visando os benefícios das micelas farmacêuticas, Trivedi e Kompella (2010) realizaram um estudo para analisar estratégias de entrega sustentada de fármacos utilizando nanocarreadores como sistemas micelares. A preparação de micelas com núcleo estabilizado por reticulação demonstrou maior estabilidade e capacidade de sobreviverresistir à diluição em água e variações de temperatura, oferecendo uma liberação sustentada mais prolongada em comparação com micelas não modificadas. Além disso, foram discutidas abordagens como micelas reversas, micelas de múltiplas camadas, filmes poliméricos formadores de micelas *in vivo* e micelas revestidas em suporte sólido. Os resultados destacaram o potencial desses novos sistemas micelares para a entrega sustentada de fármacos, prometendo melhorar a eficácia terapêutica e a segurança dos tratamentos.

Gaucher et al. (2010) investigaram o uso de micelas poliméricas como veículos para a entrega de fármacos por via oral. O estudo teve como objetivo avaliar o potencial dessas micelas na administração eficiente de diversos compostos terapêuticos, considerando as limitações comuns nesse tipo de entrega. A metodologia incluiu a

formulação e caracterização das micelas, além de estudos de liberação *in vitro* e performance *in vivo* para determinar a eficácia desses sistemas de entrega. Os resultados destacaram que, além das micelas poliméricas serem uma abordagem relativamente nova para entrega oral de fármacos, elas demonstraram ser promissoras como veículos de entrega eficazes.

No entanto, o estudo identificou desafios significativos, como a necessidade de melhorar as condições dos estudos de liberação *in vitro* para melhor simular o ambiente *in vivo*, além de aprofundar a compreensão dos mecanismos de interação entre as micelas e a membrana intestinal. Apesar dessas limitações, foi concluído que as micelas poliméricas representam uma alternativa viável e promissora para a entrega de fármacos por via oral.

Um estudo de Hwang et al. (2021) avaliou a nanoformulação micelar polimérica de paclitaxel (POXOL hl -PM), baseada em poli(2-oxazolina), comparando sua bioequivalência com Abraxane®, uma nanoformulação clinicamente aprovada de paclitaxel. A pesquisa envolveu a caracterização físico-química detalhada e a análise de toxicidade do POXOL hl -PM, utilizando protocolos padronizados pelo Nanotechnology Characterization Laboratory (NCL). A bioequivalência foi avaliada em modelos de ratos e macacos rhesus usando o ensaio de ultrafiltração de traçador de isótopos estáveis (SITUA), que permite distinguir as frações encapsuladas, ligadas à proteína e livres de paclitaxel no plasma. Os resultados indicaram perfis farmacocinéticos comparáveis entre POXOL hl -PM e Abraxane®, tanto para paclitaxel total quanto para suas diferentes frações, sugerindo bioequivalência em modelos animais específicos. Além disso, o estudo destacou a robustez do método SITUA na análise precisa de nanoformulações, contribuindo para o desenvolvimento de métodos padronizados para avaliação pré-clínica de medicamentos nanoformulados antes de ensaios clínicos. Esses achados são relevantes para avançar a compreensão dos efeitos das nanoformulações na farmacocinética e na atividade terapêutica dos fármacos, facilitando potencialmente a tradução clínica de novas terapias baseadas em nanomedicina.

Trivedi e Kompella (2010) destacam que os principais desafios na preparação e uso das micelas incluem a instabilidade do sistema ao longo do tempo, pois as micelas convencionais podem ser instáveis durante longos períodos, o que pode afetar a eficácia do sistema de liberação de fármacos. Além disso, Ahmad et al. (2014) afirma que as

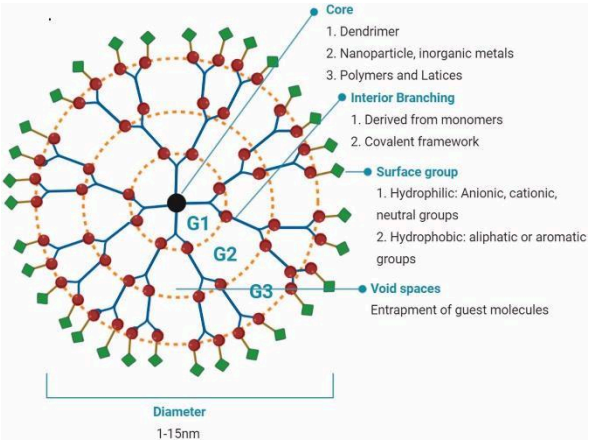
micelas podem não fornecer uma liberação sustentada por períodos prolongados, essencial para o tratamento de doenças crônicas.

Outra limitação é a adequação limitada para fármacos hidrofílicos, já que as micelas podem não ser adequadas para a entrega eficaz desses fármacos devido às suas propriedades de autoestruturação. Também é necessária a otimização do sistema para cada fármaco específico, pois a eficácia das micelas como sistemas de entrega de farmácos pode depender da formulação e do fármaco em questão, exigindo otimização individual. A toxicidade potencial é outro desafio, pois alguns tensoativos catiônicos utilizados na formação de micelas podem ser tóxicos devido à sua interação com as membranas celulares, o que pode limitar sua aplicação clínica (GHEZZI et al., 2021). Ressalta-se a necessidade contínua de mais estudos e esforços para aprimorar o design e a eficácia desses sistemas de entrega, visando melhorar a absorção de fármacos e superar as barreiras no TGI.

5.2.7. Dendrímeros

Dendrímeros são estruturas poliméricas globulares, altamente ramificadas e simétricas, com tamanhos que variam de 1 a 15 nanômetros (nm). A estrutura dos dendrímeros consiste em núcleo central ao qual estão ligadas unidades de ramificação, também chamadas de gerações (MITTAL et al., 2022). A quantidade dessas gerações pode variar, resultando em diferentes estruturas e complexidades e os grupos terminais destas ramificações são igualmente importantes, contribuindo para as propriedades únicas dos dendrímeros. Sua aplicabilidade está principalmente no campo farmacêutico, onde desempenham um papel crucial no aumento da biodisponibilidade. Eles são capazes de modificar as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas da porção ativa do fármaco, aprimorando sua eficácia terapêutica. Isso é possível graças à capacidade dos dendrímeros de se ligarem aos fármacos por meio de interações hidrofóbicas e eletrostáticas, formando complexos estáveis (FERNANDES et al*.,* 2021), a Figura 05 abaixo apresenta a demonstração de um dendrímero G3 ilustrada.

Figura 5: Interpretação diagramática de um dendrímero G3.



Fonte: Adaptado de (FERNANDES et al., 2021).

Entre as diversas classes de dendrímeros, os dendrímeros PAMAM (Poliamidoamina) são os mais utilizados para aplicações orais. Tais demonstram grande potencial devido à sua excelente solubilidade em água, o que facilita sua administração e absorção (SINGH et al., 2017).

A solubilidade dos dendrímeros é influenciada por diversos fatores, incluindo os grupos terminais, o número de gerações e o núcleo. Com um interior hidrofóbico e um exterior hidrofílico, os dendrímeros apresentam maior solubilidade em solventes polares, e vice-versa em grupos terminais hidrofílicos aumentam a solubilidade em solventes polares, como água, devido à capacidade de formar interações favoráveis com as moléculas de solvente. Por outro lado, grupos terminais hidrofóbicos aumentam a solubilidade em solventes apolares, como certos óleos e solventes orgânicos, permitindo a interação através de forças de Van der Waalse outras interações hidrofóbicas (FERNANDES et al., 2021).

A versatilidade dos dendrímeros PAMAM permite sua utilização em uma ampla gama de formulações farmacêuticas, proporcionando melhorias significativas na entrega e eficácia (SVENSON, 2009). Além disso, os dendrímeros apresentam uma plataforma versátil para a conjugação de moléculas terapêuticas, possibilitando o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada, obtendo também a capacidade de manipular a estrutura dos dendrímeros com precisão atômica permitindo a criação de veículos de entrega altamente específicos e eficientes (FERNANDES et al., 2021).

A farmacocinética dos dendrímeros é fortemente influenciada por elementos estruturais, como tamanho, carga periférica, peso molecular, geometria e volume hidrodinâmico. Após a administração oral, alterações arquitetônicas podem ocorrer,

resultando em liberação gradual ou imediata do fármaco (YELLEPEDDI e GHANDEHARI, 2016). Embora os dendrímeros sejam candidatos promissores para a distribuição de compostos farmacêuticos, sua natureza complexa apresenta desafios significativos no desenvolvimento farmacêutico, incluindo pureza do material, caracterização, separação, aumento de escala e questões regulatórias (WANG et al., 2022).

A liberação do fármaco dos dendrímeros pode ocorrer por degradação enzimática das ligações covalentes ou por alterações físicas, como mudanças no pH. Em pH ácido, a liberação é lenta devido à protonação do fármaco, formando ligações de hidrogênio fracas com os grupos terminais dos dendrímeros. Em pH básico, a forma parcialmente desprotonada do fármaco pode formar ligações de hidrogênio mais fortes, resultando em uma liberação mais rápida (CHAUHAN, 2018).

A degradação dos dendrímeros pode ocorrer por meio de desmontagem geométrica, hidrólise, fotólise e em condições enzimáticas. No entanto, se essa degradação não ocorrer corretamente, os dendrímeros podem se acumular no organismo, aumentando os efeitos tóxicos. A presença de grupos terminais como amina e carboxila pode influenciar significativamente a liberação do fármaco, com a protonação e desprotonação modulando a eficiência e afetando a segurança dos dendrímeros (FERNANDES et al., 2021).

No TGI esses nanomateriais são rapidamente absorvidos pelas células e têm a capacidade de atravessar a barreira epitelial, graças à carga presente em sua superfície. O epitélio intestinal, uma barreira vital, serve como um filtro permeável entre o ambiente externo e o interno do corpo, permitindo a absorção de nutrientes essenciais enquanto protege contra organismos estranhos e patógenos. A interação dos dendrímeros com esta barreira é particularmente promissora, pois seus tamanhos minúsculos e cargas específicas são cruciais para a permeação da membrana intestinal. Estudos têm explorado extensivamente o potencial dos dendrímeros no sistema gastrointestinal, dada a sua capacidade de transportar fármacos e outros agentes terapêuticos de forma eficiente (SADEKAR; GHANDEHARI, 2012). A estrutura ramificada dos dendrímeros, aliada à sua superfície carregada, permite uma melhor penetração e absorção celular, destacando-os como veículos de entrega promissores no campo da nanomedicina (SADEKAR et al., 2013) e (LI et al., 2022).

Elementos estruturais e interações químicas determinam o padrão de liberação do fármaco. Dendrímeros de maior geração oferecem mais espaço para encapsulação, mas

também podem enfrentar maior impedimento estérico, o que pode dificultar a liberação do fármaco. O pKa do dendrímero e da molécula encapsulada pode influenciar a carga superficial, afetando a interação com a membrana celular e, consequentemente, a permeação e liberação do fármaco. O tamanho molecular e a lipofilicidade também desempenham papéis cruciais, determinando como o dendrímero e a molécula bioativa interagem com o ambiente biológico. Os grupos funcionais presentes, como aminas ou carboxilas, podem formar ligações químicas ou interações de hidrogênio com a molécula bioativa, modulando a liberação do fármaco de acordo com o pH e outras condições do meio (FERNANDES et al., 2021).

Os dendrímeros sulfatados de ácido siálico, exemplificados pelo sulfo-6, exibiram uma notável capacidade de inibição contra diversas cepas do HIV-1, demonstrando eficácia em níveis micromolares. Por outro lado, dendrímeros que se baseiam em galactosilceramida sulfatada (SGalCer) e outros compostos, embora efetivos na interação com a proteína do HIV-1, revelaram-se associados a considerável toxicidade celular. Além disso, dendrímeros como o G1-ácido gálico-trietilenoglicol (GATG) mostraram habilidade em impedir a oligomerização da proteína do capsídeo do HIV-1. Tais avanços delineiam o potencial dos dendrímeros como agentes terapêuticos promissores contra o HIV-1, apesar dos persistentes desafios relacionados à toxicidade e à necessidade de otimização para alcançar máxima eficácia clínica (AVTI e KAKKAR, 2013).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse trabalho possibilitou compreender as diversas estratégias e desafios envolvidos no uso de nanossistemas para administração oral de fármacos, destacando a eficiência e potencial desses sistemas em comparação com as formas farmacêuticas convencionais. Além de identificar as principais formulações que estão sendo pesquisadas e desenvolvidas atualmente, além do mais, abordou as vantagens e limitações dos nanossistemas e os desafios relacionados à produção, caracterização e aplicação desses.

A fim de alcançar uma compreensão aprofundada dessa realidade, foram estabelecidos os objetivos de realizar uma análise abrangente da literatura especializada sobre nanossistemas para administração oral de fármacos, visando, elucidar os

obstáculos enfrentados durante o percurso pelo TGI, as estratégias empregadas para aprimorar sua eficiência e a aplicações destes na clínica. Percebeu-se a importância da via oral na administração de fármacos devido segurança e aceitação, e dos estudos em demonstrar as principais limitações em cada um dos sistemas apresentados, de modo a identificar, tratar e aprimorar certas deficiências no meio.

Conforme detalhado nos tópicos de revisão tem-se, de maneira geral, algumas limitações relacionadas aos nanossistemas relacionados à complexidade estrutural, produção em larga escala, interações biológicas complexas, e necessidade de garantia de segurança e eficácia para aplicações clínicas, apontando também dificuldades em vencer tais barreiras sem trazer prejuízos para os sistemas e para o organismo humano. Em consonância com os exemplos elencados em nossa revisão pode-se acreditar que em decorrência dos estudos em andamento, á um grande potencial em novas estratégias em entrega de fármacos, com capacidade de alcançar alvos específicos e reduzir efeitos adversos, tal medida requer investimento em pesquisas, exploração de novos materiais, técnicas de fabricação e compreender melhor as interações biológicas e toxicológicas dos nanossistemas.

7. REFERÊNCIAS

ABENSUR, H. Ciclosporina microemulsão (oral) genérica brasileira. **J. Bras. Nefrol.**, v. 24, n. 1 suppl. 1, p. 1–4, 7 mar. 2002.

AHMAD, Z. et al. Polymeric micelles as drug delivery vehicles. **RSC Adv.**, v. 4, n. 33, p. 17028–17038, 2014.

ALI, H. S. M.; et al. Preparation of hydrocortisone nanosuspension through a bottom-up nanoprecipitation technique using microfluidic reactors. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 375, n. 1-2, p. 107–113, jun. 2009.

AMIDON, G. L. et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical research**, v. 12, n. 3, p. 413–20, 1995.

AVTI, K ; et al. Dendrimers as anti-inflammatory agents. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 49, n. spe, p. 57–65, 2013.

BERARDI, A; et al. **Nanotechnology systems for oral drug delivery: challenges and opportunities**. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/312581578>. Acesso em: 3 jul. 2024.

BERNARD VAN EERDENBRUGH; et al. Top-down production of drug nanocrystals: Nanosuspension stabilization, miniaturization and transformation into solid products. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 364, n. 1, p. 64–75, 19 nov. 2008.

BHAT, J; et al. O desafio de desenvolver medicamentos mais eficientes. **Medicinasa**, [*S. l.*], p. 1-3, 17 maio 2022.

BIZERRA, A; et al. SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA: Mecanismos e aplicações. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 3, n. 2, p. 1–12, 2016.

BOSIO, C; et al. Pesquisa Translacional: o desempenho dos Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia na área da saúde. **Saúde em Debate**, v. 43, n. spe2, p. 48–62, nov. 2019.

BOZZUTO, G; et al. Liposomes as nanomedical devices. **International Journal of Nanomedicine**, v. 10, p. 975, 2015.

BUTNARASU, C; et al. Mucosomes: Intrinsically Mucoadhesive Glycosylated Mucin Nanoparticles as Multi‐Drug Delivery Platform. **Advanced healthcare materials/Advanced Healthcare Materials**, v. 11, n. 15, 2022.

CAMPOS, D; et al. Farmacocinética Aplicada à Farmacoterapia. *In*: STORPIRTIS, Silvia *et al*. **Farmacocinética Básica e Aplicada**. Rio de Janeiro - RJ: GUANABARA KOOGAN LTDA., 2011. cap. 14, p. 101-111. ISBN 978-85-277-1896-7.

CARDOSO, F. D. **Nanotecnologia aplicada à dermofarmácia**. Universidade Federal de Campina Grande: Universidade Federal de Campina Grande, 18 nov. 2019.

CARINO, G; et al. Nanosphere based oral insulin delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 65, n. 1-2, p. 261–269, mar. 2000.

CHAUHAN, A. Dendrimers for Drug Delivery. **Molecules**, v. 23, n. 4, p. 938, 2018.

CONRADO, D; et al. Role of drug absorption in the pharmacokinetics of therapeutic interventions for stroke. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1207, n. 1, p. 134–142, out. 2010.

CUSTODIO, J; et al. Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, n. 6, p. 717–733, mar. 2008.

DARAEE, H; et al. Application of liposomes in medicine and drug delivery. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, v. 44, n. 1, p. 381–391, 2016.

DE LEO, V; et al. Liposomes containing nanoparticles: preparation and applications. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 218, p. 112737, 2022.

DE, R; et al. Structure‐Based Varieties of Polymeric Nanocarriers and Influences of Their Physicochemical Properties on Drug Delivery Profiles. **Advanced Science**, v. 9, n. 10, p. 2105373, 2022.

DEMETZOS, C; et al. Advanced drug delivery nanosystems (aDDnSs): a mini-review. **Drug Delivery**, v. 21, n. 4, p. 250–257, 2013.

DENG, S; et al. Polymeric Nanocapsules as Nanotechnological Alternative for Drug Delivery System: Current Status, Challenges and Opportunities. **Nanomaterials**, v. 10, n. 5, p. 847, 2020.

DHANANJAY, S; et al. Optimization of formulation and process variable of nanosuspension: An industrial perspective. v. 402, n. 1-2, p. 213–220, 15 dez. 2010.

DIMER, F; et al. Impactos da nanotecnologia na saúde: produção de medicamentos. **Química Nova**, v. 36, n. 10, p. 1520–1526, 2013.

DONINI, C; et al. Preparation of poly(methacrylic acid-g-poly(ethylene glycol)) nanospheres from methacrylic monomers for pharmaceutical applications. **International journal of pharmaceutics**, v. 245, n. 1-2, p. 83–91, 1 out. 2002.

DU, J; et al. Nanosuspensions of poorly water-soluble drugs prepared by bottom-up technologies. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 495, n. 2, p. 738–749, 30 nov. 2015.

ENSIGN, L; et al. Oral drug delivery with polymeric nanoparticles: The gastrointestinal mucus barriers. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, n. 6, p. 557–570, 2012.

FERNANDES, G; et al. Supramolecular dendrimers based novel platforms for effective oral delivery of therapeutic moieties. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 64, p. 102647, 2021.

FRANCO, N. Nanopartículas e suas Aplicações em Ciências Farmacêuticas: O Estado da Arte. **Universidade Fernando Pessoa**, Porto, p. 1-67, 3 dez. 2013.

GARCIA, R. Sistema Nacional De Inovação: Análise do setor farmacêutico. **Editora Thoth**. 2024.

GAUCHER, G; et al. Polymeric micelles for oral drug delivery. **European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics**, 76, p. 147-158, 2010.

GHEZZI, M. Polymeric micelles in drug delivery: An insight of the techniques for their characterization and assessment in biorelevant conditions. **Journal of Controlled Release**, v. 332, p. 312–336, 10 abr. 2021.

HE, C; et al.Microemulsions as drug delivery systems to improve the solubility and the bioavailability of poorly water-soluble drugs. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 7, n. 4, p. 445–460, 4 mar. 2010.

HE, H; et al. Adapting liposomes for oral drug delivery. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 9, n. 1, p. 36–48, 2019.

HU, C; et al. Progress in evaluation/prediction of bioequivalence of solid oral preparations by dissolution test. **Chinese Journal of New Drugs**. 23. 44-51, jan. 2014.

HUA, S. Orally administered liposomal formulations for colon targeted drug delivery. **Frontiers in Pharmacology**, v. 5, 2014.

HWANG, D; et al. Bioequivalence assessment of high-capacity polymeric micelle nanoformulation of paclitaxel and Abraxane® in rodent and non-human primate models using a stable isotope tracer assay. **Biomaterials**, v. 278, p. 121140–121140, 1 nov. 2021.

JACOB, S; et al. Emerging role of nanosuspensions in drug delivery systems. **Biomaterials Research**, v. 24, n. 1, 15 jan. 2020.

JAIN, K; et al. Dendrimer toxicity: Let's meet the challenge. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 394, n. 1-2, p. 122–142, 2010.

KARAVOLOS, M; et al. Nanosized Drug Delivery Systems in Gastrointestinal Targeting: Interactions with Microbiota. **Pharmaceuticals**, v. 9, n. 4, p. 62, 2016.

KHALILI F; et al. A Review of Molecular Mechanisms Involved in Toxicity of Nanoparticles. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 5, n. 4, p. 447–454, 2015.

KOTHAMASU, P; et al. Nanocapsules: the weapons for novel drug delivery systems. **BioImpacts : BI**, v. 2, n. 2, p. 71–81, 2012.

KREUTER, J. Nanoparticles a historical perspective. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 331, n. 1, p. 1–10, 22 fev. 2007.

ARIAS, J; et al. Lipid-Based Drug Delivery Systems for Cancer Treatment. **Current Drug Targets**, v. 12, n. 8, p. 1151–1165, 2011.

LARGE, D; et al. Liposome composition in drug delivery design, synthesis, characterization, and clinical application. **Advanced Drug Delivery Reviews**, p. 113851, 2021.

LAWRENCE, M. Microemulsions as drug delivery vehicles. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v. 1, n. 6, p. 826–832, dez. 1996.

LAWRENCE, M; et al. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, p. 175–193, dez. 2012.

LE, N; et al. Soy Lecithin-Derived Liposomal Delivery Systems: Surface Modification and Current Applications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 19, p. 4706, 2019.

LI, X; et al. Safety Challenges and Application Strategies for the Use of Dendrimers in Medicine. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 6, p. 1292, 2022.

LIMA, A; et al. Polymeric nanocapsules: A review on design and production methods for pharmaceutical purpose. **Methods**, v. 199, p. 54–66, 2022.

LIN, G; et al. Smart Nanosystems for Overcoming Multiple Biological Barriers in Cancer Nanomedicines Transport: Design Principles, Progress, and Challenges. **Small**, v. 19, n. 28, 2023.

LIU, J; et al. Fabrication of an aprepitant nanosuspension using hydroxypropyl chitosan to increase the bioavailability. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 631, p. 72–77, 1 nov. 2022.

LU, Y; et al. Strategies to improve micelle stability for drug delivery. **Nano Research**, v. 11, n. 10, p. 4985–4998, 1 ago. 2018.

MIGNANI, S; et al. Expand classical drug administration ways by emerging routes using dendrimer drug delivery systems: A concise overview. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 10, p. 1316–1330, out. 2013.

MITTAL, P; et al. Dendrimers: A New Race of Pharmaceutical Nanocarriers. **BioMed Research International**, v. 2021, p. e8844030, 2021.

MORA-HUERTAS, C; et al. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 385, n. 1-2, p. 113–142, 2010.

MOSQUEIRA, V; et al. Relationship between complement activation, cellular uptake and surface physicochemical aspects of novel PEG-modified nanocapsules. **Biomaterials**, v. 22, n. 22, p. 2967–2979, 2001.

MURAKAMI, T. Absorption sites of orally administered drugs in the small intestine. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 12, n. 12, p. 1219–1232, 17 set. 2017.

NAAHIDI, S; et al. Biocompatibility of engineered nanoparticles for drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 166, n. 2, p. 182–194, 2013.

NAEEM, M; et al. Advances in colon-targeted nano-drug delivery systems: challenges and solutions. **Archives of Pharmacal Research**, v. 43, n. 1, p. 153–169, jan. 2020.

NGUYEN, T; et al. Recent advances in liposome surface modification for oral drug delivery. **Nanomedicine**, v. 11, n. 9, p. 1169–1185, 2016.

OHADI, M; et al. Potential Use of Microbial Surfactant in Microemulsion Drug Delivery System: A Systematic Review. **Drug Design, Development and Therapy**, v. Volume 14, p. 541–550, fev. 2020.

OLIVEIRA, A; et al. Microemulsões: estrutura e aplicações como sistema de liberação de fármacos. **Química Nova**, v. 27, p. 131–138, 1 fev. 2004.

OLIVEIRA J; et al. Introdução aos fundamentos da farmacologia. **Princípios da Farmacologia Básica em Ciências Biológicas e da Saúde**. 1. ed. São Paulo: Rideel, 2011. cap. 2, p. 13-30. ISBN 9788533917088.

OLIVEIRA, L; et al. Impact of dose and surface features on plasmatic and liver concentrations of biodegradable polymeric nanocapsules. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 105, p. 19–32, 2017.

ONG, S; et al. Influence of the Encapsulation Efficiency and Size of Liposome on the Oral Bioavailability of Griseofulvin-Loaded Liposomes. **Pharmaceutics**, v. 8, n. 3, p. 25, 2016.

ONOUE, S; et al. Nanodrugs: pharmacokinetics and safety. **International Journal of Nanomedicine**, p. 1025, fev. 2014.

PANDEY, R; et al. Molecular and immunological toxic effects of nanoparticles. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 107, n. 1, p. 1278–1293, 2018.

PANDITA, D; et al. Dendrimers in drug delivery and targeting: Drug-dendrimer interactions and toxicity issues. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, v. 6, n. 3, p. 139, 2014.

PATRAVALE, V; et al. Nanosuspensions: a promising drug delivery strategy. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 56, n. 7, p. 827–840, jul. 2004.

PIMENTEL, L; et al. Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, p. 503–514, dez. 2007.

QIN, S; et al. Use of novel taurine-chitosan mediated liposomes for enhancing the oral absorption of doxorubicin via the TAUT transporter. **Carbohydrate polymers**, v. 329, p. 121780–121780, 2024.

RANG, H; et al. Editora Elsevier, 8ªedição, 2016. **Farmacologia Clínica**. Fuchs, F.D.; Wannmacher, L. Editora Guanabara Koogan, 8ªedição, 2016.

REIS, C; et al. Polyelectrolyte Biomaterial Interactions Provide Nanoparticulate Carrier for Oral Insulin Delivery. **Drug Delivery**, v. 15, n. 2, p. 127–139, jan. 2008.

RODRIGUEZ, C; et al. Polymeric nanocapsules ultra stable in complex biological media. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 83, n. 2, p. 376–381, 2011.

ROQUE, M; et al. Estudos de pré-formulação de preparação lipossomal contendo paclitaxel e doxorrubicina: avaliação da toxicidade aguda e liofilização. **repositorio.ufmg.br**, 2021.

SADEKAR, S; et al. Transepithelial transport and toxicity of PAMAM dendrimers: Implications for oral drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, n. 6, p. 571–588, 2012.

SADEKAR, S; et al. Poly(amido amine) dendrimers as absorption enhancers for oral delivery of camptothecin. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 456, n. 1, p. 175–185, 2013.

SAHOO, D; et al. Oral drug delivery of nanomedicine. **Theory and Applications of Nonparenteral Nanomedicines**, p. 181–207, 2021.

SCHAFFAZICK, S; et al. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 726–737, out. 2003.

SINGH, A; et al. Oral Bioavailability Enhancement of Exemestane from Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS). **AAPS PharmSciTech**, v. 10, n. 3, p. 906–916, 17 jul. 2009.

SINGH, A; et al. Oral drug delivery potential of dendrimers. **Nanostructures for Oral Medicine**, p. 231–261, 2017.

SJÖGREN, E; et al. In silico predictions of gastrointestinal drug absorption in pharmaceutical product development: Application of the mechanistic absorption model GI-Sim. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 49, n. 4, p. 679–698, jul. 2013.

SOUTO, E; et al. Preparação de nanopartículas poliméricas a partir da polimerização de monômeros: parte I. **Polímeros**, v. 22, n. 1, p. 96–100, 9 fev. 2012.

SUSEELA, P; et al. Formulation, characterization and pharmacokinetic evaluation of naringenin- loaded gastroretentive mucoadhesive polymeric nanosystem for oral drug delivery. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 5, n. 2, 2015.

SVENSON, S. Dendrimers as versatile platform in drug delivery applications. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 71, n. 3, p. 445–462, 2009.

THANG, H; et al. Polymer-Based Hydrogels Applied in Drug Delivery: An Overview. **Gels**, v. 9, n. 7, p. 523–523, 2023.

THAPA M; et al. Liposome-based delivery of biological drugs. **Chinese Chemical Letters**, v. 33, n. 2, p. 587–596, 2022.

TORCHILIN, V. Micellar Nanocarriers: Pharmaceutical Perspectives. **Pharmaceutical Research**, v. 24, n. 1, p. 1–16, 16 nov. 2006.

TRIVEDI, R; et al. Nanomicellar formulations for sustained drug delivery: strategies and underlying principles. **Nanomedicine**, v. 5, n. 3, p. 485–505, abr. 2010.

VAN V; et al.Levodopa-loaded nanoparticles for the treatment of Parkinson's disease. **Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society**, v. 360, p. 212–224, 2023.

VERMA, S; et al. Quality by design approach to understand the process of nanosuspension preparation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 377, n. 1-2, p. 185–198, jul. 2009.

VERTZONI, M; et al. Impact of regional differences along the gastrointestinal tract of healthy adults on oral drug absorption: An UNGAP review. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 134, p. 153–175, jun. 2019.

VINAROV, Z; et al. Impact of gastrointestinal tract variability on oral drug absorption and pharmacokinetics: An UNGAP review. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 162, p. 105812, jul. 2021.

WANG, J; et al. Dendrimer-based drug delivery systems: history, challenges, and latest developments. **Journal of Biological Engineering**, v. 16, n. 1, 2022.

WANG, Y; et al. Stability of nanosuspensions in drug delivery. **Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society**, v. 172, n. 3, p. 1126–1141, 28 dez. 2013.

WHALEN, K; et al. **Farmacologia Ilustrada**. 6. ed. [*S. l.*]: Artmed, 2016. 680 p. ISBN 8582713223.

WISSING, S; et al. Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 9, p. 1257–1272, maio 2004.

YELLEPEDDI, V; et al. Poly(amido amine) dendrimers in oral delivery. **Tissue Barriers**, v. 4, n. 2, p. e1173773, 2016.

ZASADZINSKI, ; et al. Novel methods of enhanced retention in and rapid, targeted release from liposomes. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v. 16, n. 3, p. 203–214, 2011.

ZHU, L; et al. **Chapter 11 - Oral Absorption Basics: Pathways and Physicochemical and Biological Factors Affecting Absorption**. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B978012802447800011X?via%3Dihub>. Acesso em: 18 jun. 2024.

SOSNIK, A; et al. Mucoadhesive polymers in the design of nano-drug delivery systems for administration by non-parenteral routes: A review. **Progress in Polymer Science**, v. 39, n. 12, p. 2030–2075, 2014.