

# DISPOSITIVOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA POR DIFUSÃO X DISPOSITIVOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA POR DISSOCIAÇÃO: ESTUDO COMPARATIVO

DIFFUSION CONTROLLED RELEASE DEVICES X DISSOCIATION CONTROLLED RELEASE DEVICES: A COMPARATIVE STUDY

ÂNGELO MÁRCIO LEITE DENADAI<sup>1</sup>, TIAGO MARCEL OLIVEIRA<sup>2\*</sup>

1. Acadêmico do curso de graduação em Engenharia Química da Faculdade Única; 2. Professor do curso de Engenharia Química da Faculdade Única de Ipatinga, Graduado em Química e Mestre em Engenharia Industrial.

\*Rua Salerno,299 – Bethânia, Ipatinga- MG, Brasil. CEP: 35164-779. [tiagomarcel10@yahoo.com.br](mailto:tiagomarcel10@yahoo.com.br)

Recebido em 29/06/2021. Aceito para publicação em 30/08/2021

## RESUMO

Os sistemas de liberação controlada de fármacos e correlatos compõem um conjunto de métodos e técnicas específicas que permitem a manutenção da concentração plasmática de um composto administrado ao organismo no nível terapêutico durante um tempo prolongado, ou em outras aplicações, permite a manutenção do regime permanente da concentração do constituinte químico num determinado meio. Basicamente, existem dois tipos de sistemas de liberação controlada de fármacos, sendo aqueles baseados em difusão a partir de matrizes macromoleculares, como polímeros ou cerâmicas; e aqueles baseados em dissociação de espécies moleculares ou supramoleculares em regimes de diluição. Em ambos os casos existem vantagens e desvantagens as quais serão abordadas no presente trabalho.

**PALAVRAS-CHAVE:** sistemas de liberação controlada, macromoléculas, sistemas supramoleculares, difusão, dissociação.

## ABSTRACT

The controlled release systems of drugs and correlates comprise a set of specific methods and techniques that allow the maintenance of the plasmatic concentration of a drug administered to the organism at the therapeutic level for a long time, or in other applications, the maintenance of the permanent concentration of the chemical constituent in each medium. Basically, there are two types of controlled drug transfer systems, being the first one based on diffusion from macromolecular matrices, such as polymers or ceramics; and the second one, based on dissociation of molecular or supramolecular species in dilution regimes. In both cases, there are advantages and disadvantages such as those that will be addressed in the present work.

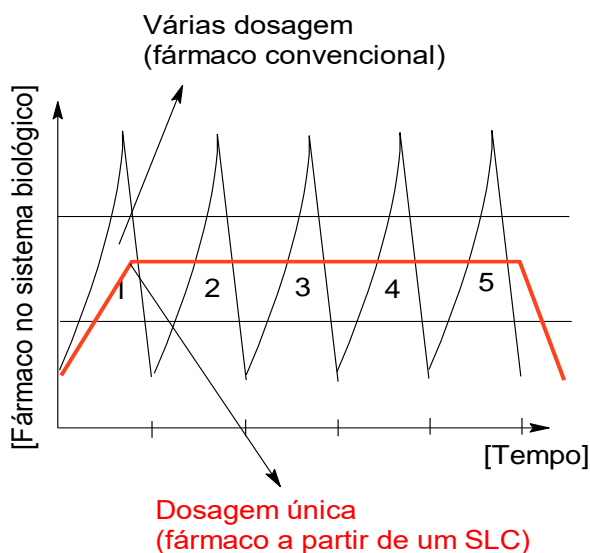
**KEYWORDS:** controlled-release systems, macromolecules, supramolecular systems, diffusion. dissociation.

## 1. INTRODUÇÃO

Terapias e métodos convencionais de administração de fármacos ou substâncias correlatas são desenvolvidos para disponibilizar o agente ativo ou terapêutico no meio biológico de forma mais eficiente possível.

Atualmente, tem crescido o interesse em sistemas que se fundamentam na incorporação do princípio ativo em uma forma farmacêutica que seja capaz de proteger o agente da degradação indesejada no meio biológico (geralmente pela ação de biomoléculas) ou a degradação causada por fatores físicos, como a luz e a temperatura, aumentando assim seu tempo de prateleira e reduzindo efeitos colaterais. Contudo, uma outra vantagem esperada para tais dispositivos é a possibilidade de manutenção da concentração plasmática do princípio no meio biológico, num maior intervalo de tempo possível. Desse modo, espera-se prolongar o seu efeito. Tais dispositivos são conhecidos como Sistemas de Liberação Controlada de fármacos (SLCs).

A Figura 1 mostra os perfis de biodisponibilidade de fármacos convencionais frente a fármacos liberados a partir de SLCs. No caso de fármacos convencionais, são necessárias várias dosagens, pois o metabolismo faz com que a concentração plasmática do composto extrapole os níveis terapêuticos, onde podem ocorrer efeitos colaterais ao paciente. Nos níveis hipoterapêuticos, não se tem nenhum efeito clínico expressivo. Por outro lado, fármacos liberados a partir de SLCs tem mecanismos de transporte de massa diferentes dos fármacos convencionais, de tal maneira que pode ocorrer a desaceleração da sua taxa de difusão ou solubilização em um determinado meio, aumentando assim, seu tempo de residência.



**Figura 1.** Perfis farmacológicos e fármacos liberados a partir de dispositivos convencionais e fármacos liberados a partir de SLCs.  
**Fonte:** os Autores.

O uso destes sistemas apresenta inúmeras vantagens e perspectivas tecnológicas que transcendem a farmacologia e a indústria de cosméticos, podendo também encontrar aplicações em catálise, nutrição, agricultura, detergência, terapia gênica, tratamento de resíduos, entre outros.

Dentre os dispositivos conhecidos, temos aqueles baseados em dissociação de estruturas supramoleculares, em regime de diluição nos fluidos biológicos, como é o caso dos compostos de inclusão de fármacos em ciclodextrinas, calixarenos e demais estruturas cíclicas, complexos de coordenação, adutos, pares iônicos e sistemas micelares. Por outro lado, temos os dispositivos baseados em difusão a partir de matrizes macromoleculares orgânicas, como os polímeros de modo geral, ou inorgânicas, como materiais cerâmicos (geralmente formado por óxidos, oxidróxidos e sais insolúveis). Ainda dentro dessa classe, temos os dispositivos baseados em sistemas de lipossomas (nanopartículas lipídicas sólidas).

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Pretende-se efetuar alguns estudos de casos, através de pesquisa bibliográfica na internet, em bases de dados como Science Direct e Web of Science, buscando artigos que exemplifiquem os dois sistemas, de modo que possamos efetuar um levantamento das principais estruturas químicas que os constitui, bem como dos mecanismos de transferência de massa envolvido na liberação do princípio ativo, vantagens e desvantagens de cada um.

Para isso, utilizamos as palavras-chave “*controlled drug delivery*” e “*modeling*” combinadas com as palavras “*macromolecules*” ou “*supramolecular system*”, e “*diffusion*” ou “*dissociation*”; gerando assim, 4 grupos de busca. Foi dada preferência para artigos que tratavam de modelagens matemáticas de sistemas de liberação controlada, especialmente com dedução de equações matemáticas voltadas para sistemas diversos.

Não foi aplicado nenhum filtro que restringisse o tipo, composição, formato, ou qualquer propriedade dos dispositivos. Nenhuma restrição temporal foi aplicada.

## 3. DESENVOLVIMENTO

### Sistemas Nanoparticulados (DIFUSÃO)

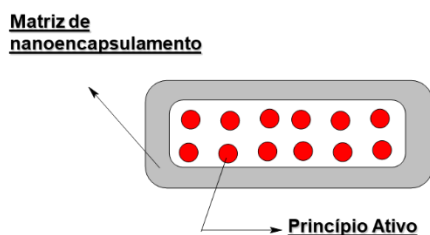
Sistemas de liberação controlada por difusão são dispositivos onde o princípio ativo fica retido numa matriz de encapsulamento micro ou nanoparticulada, conforme demonstrado na Figura 2. Tais sistemas podem ser de natureza orgânica ou inorgânica, de elevada massa molar, onde o princípio ativo, além de poder efetuar interações intermoleculares com a matriz, é também retido pelo emaranhado macromolecular ou retículo iônico.

É importante destacar que para que o material tenha um uso satisfatório, é pré-requisito que a matriz de encapsulamento seja biodegradável e facilmente eliminada do organismo, para que não haja problemas adversos com o paciente no futuro.

Dentre os exemplos de sistemas de liberação controlada formados por materiais orgânicos, destacam-se como os mais comuns, aqueles formados por matrizes macromoléculas poliméricas biodegradáveis, como polissacarídeos naturais ou modificados exemplificados pelas dextranas<sup>1</sup>, quitosanas<sup>2</sup>, xantanas<sup>3</sup>, celulose<sup>4</sup>; ou polímeros sintéticos, como ácido polilático<sup>5</sup>, polianidridos<sup>6</sup>, polietilenoglicol<sup>7</sup>, ácido polilático/glicólico (copolímero)<sup>8</sup>, etc. Dentre os sistemas orgânicos, também são muito comumente descritos na literatura, aqueles formados por aglomerados supramoleculares anfífilos, vesículas lipídicas simples<sup>9,10</sup>, vesículas compostas com polímeros<sup>11,12</sup>, vesículas poliméricas<sup>13</sup>, proteínas<sup>14</sup>. Em ambas as situações, como os constituintes das matrizes geralmente possuem elevada massa molar, costumam ter baixa solubilidade demandando uso de cossolvente. Nos SLCs orgânicos, é comum a incorporação do princípio ativo por meio de dissolução conjunta com os constituintes da matriz de encapsulamento num mesmo solvente seguido pela etapa de homogeneização (sonicação ou agitação) e, por fim, evaporação do solvente. O resultado é a obtenção de uma solução sólida após a secagem e estruturação do sistema.

Também são comumente descritos na literatura, sistemas de liberação controlada por difusão onde o princípio ativo é incorporado em material cerâmico inorgânico ou composto, como hidroxiapatitas<sup>15</sup>, alumina<sup>16</sup>, zeólitas<sup>17</sup>, ferritas<sup>18</sup>. Tais matérias são geralmente porosas e, por esta razão, o processo de incorporação do princípio ativo pode ser o de dissolução, como descrito acima, por adsorção a partir de uma solução concentrada, ou ainda, por reação de nucleação em soluções inorgânicas.

Destaca-se que para cada nanodispositivo é possível a liberação de uma quantidade muito grande de moléculas.



**Figura 2.** Exemplo genérico de dispositivo de liberação controlada de fármaco, via mecanismo de difusão. **Fonte:** os Autores.

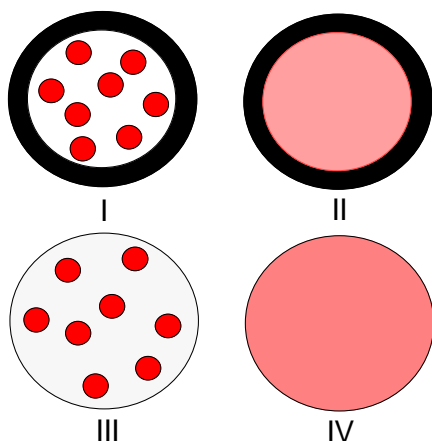
Dependendo do processo de produção e das interações, o princípio ativo pode se encontrar sob diversas formas, podendo ainda ser compactos ou podem ser no formato de casca.

Além disso, quanto mais intensas forem as interações que quanto mais robusto for o processo, maior será a homogeneidade. A Figura 3 mostra quatro exemplos de sistemas de liberação controlada por difusão.

Nos casos I e III, temos SLCs onde o princípio ativo (vermelho) não interage muito bem com a fração polimérica, formando domínios no interior das partículas. Já nas situações II e IV temos a condição em que o princípio ativo interage bem com a matriz, formando uma solução sólida.

Os sistemas I e II, por possuírem uma camada protetora, geralmente polimérica ou formada por lipídeos, são denominados sistemas reservatórios, nanocápsulas, sistemas casca-núcleo.

Os sistemas III e IV por serem compactos e por não possuírem casca, são denominados monolíticos ou sistemas de um bloco.



**Figura 3:** Exemplo genérico de dispositivos de liberação controlada de fármacos, por nanocápsulas e por esferas rígidas. **Fonte:** os Autores.

SLCs controlados por difusão têm a liberação controlada é um processo difusivo. Pela natureza cinética, depende da diferença instantânea de concentração.

A Lei de Fick para este sistema se fundamenta na diferença de concentração gera uma diferença de energia livre de Gibbs, que por sua vez, produz um fluxo.

$$J = -D \frac{dC}{dx} \quad \text{Eq. 1}$$

$$J = \frac{Dc_i}{RT} \frac{d(\Delta G)}{dx} \quad \text{Eq. 2}$$

A depender da geometria do dispositivo, solubilidade do princípio ativo e existência ou não de casca, a taxa de liberação dos dispositivos pode ser modelada. Siepmann J. & Siepmann F. (2012)<sup>19</sup> descreveram diversas equações para SLCs baseados em difusão, os quais são apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Modelos difusivos de sistemas de liberação controlada, segundo diversas configurações

Tipo de sistema	Modelo difusivo
Esfera reservatório com ativo dissolvido	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \exp\left(-\frac{3R_0DKt}{R_i^2R_0 - R_i^3}\right)$
Cilindro reservatório com ativo dissolvido	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \exp\left[-\frac{(R_iH + R_0H + 2R_iR_0)DKt}{R_i^2H(R_0 - R_i)}\right]$
Esfera reservatório com ativo precipitado	$M_t = \left(\frac{4\pi DKc_sR_0R_i}{R_0 - R_i}\right) \cdot t$
Cilindro reservatório com ativo precipitado	$M_t = \left(\frac{2\pi HDKc_s}{\ln(R_0/R_i)}\right) \cdot t$
Esfera monolítica com ativo dissolvido	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \exp\left(-\frac{\pi^2 Dt}{R^2}\right)$
Cilindro monolítico com ativo dissolvido	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{4}{2,405^2} \exp\left(-\frac{(2,405)^2 Dt}{R^2}\right)$
Esfera monolítica com ativo precipitado	$\frac{M_t}{M_\infty} = \frac{3}{2} \left[1 - \left(1 - \frac{M_t}{M_\infty}\right)^{2/3}\right]$ $= -\frac{3D}{R^2} \cdot \frac{c_s}{c_{ini}} \cdot t$
Cilindro monolítico com ativo precipitado	$\frac{M_t}{M_\infty} + \left(1 - \frac{M_t}{M_\infty}\right) \ln\left[1 - \frac{M_t}{M_\infty}\right] = -\frac{4D}{R^2} \cdot \frac{c_s}{c_{ini}} \cdot t$

$M_t$ : concentração cumulativa do ativo no tempo "t";  $M_\infty$ : concentração cumulativa do ativo no equilíbrio;  $D$ : coeficiente de difusão;  $R$ : raio do dispositivo ( $R_i$  e  $R_0$  raios interno e externo em dispositivos reservatório);  $H$ : comprimento do dispositivo (no caso de cilindros);  $c_{ini}$ : concentração inicial do ativo;  $c_s$ : constante de solubilidade do ativo;  $A$ : área superficial do filme exposto;  $K$ : coeficiente de partição do ativo entre o meio e o reservatório;  $L$ : espessura da membrana. **Fonte:** Adaptado de Siepmann J. & Siepmann F., 2012)<sup>19</sup>.

### Sistemas de liberação controlada por dissociação

Sistemas de liberação controlada por dissociação química são sistemas onde o princípio ativo fica retido forma alguma estrutura supramolecular com uma espécie química hospedeira.

Nesses casos, a liberação controlada ocorre em condições de diluição, em que agregados são separados por efeitos de solvatação. Tais efeitos se fundamentam no fato de que um aumento de volume (do solvente) desloca o equilíbrio de solubilidade para o sentido de maior entropia, ou seja, para o estado onde as espécies químicas estão dissociadas. Quando se trata do meio biológico, a diluição se dá nos fluidos fisiológicos.

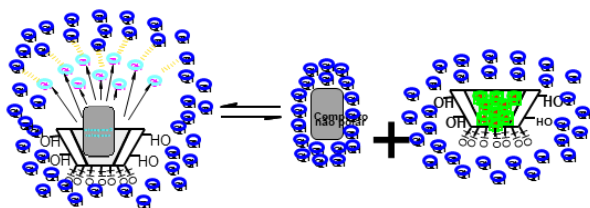
Esses sistemas possuem a vantagem de serem formados espontaneamente por reação/processo de complexação ou associação de espécies. Por esta razão, são mais fáceis de serem produzidos e tendem a apresentar menor valor comercial.

Como exemplos, temos os sistemas

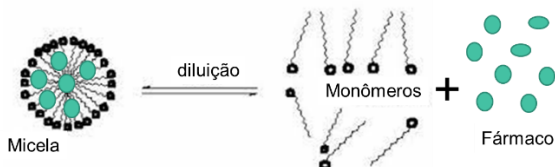
supramoleculares formados por ciclodextrinas<sup>20</sup>, calixarenos<sup>21</sup>, éteres de coroa<sup>22</sup>, complexos de coordenação, adutos, surfactantes<sup>23</sup>, etc.

Neste caso, o princípio ativo deve estabelecer interações intermoleculares com a matriz, de modo a estabilizar a estrutura. A liberação controlada então passa a ser definida pelo rompimento das interações intermoleculares durante a diluição. A desvantagem neste caso é que o perfil de liberação é geralmente bem mais rápido, ou seja, a taxa de retenção das espécies químicas é relativamente baixa, já que se tem apenas um mecanismo envolvido.

Nas Figuras 4 e 5 são mostrados, respectivamente, exemplos genéricos de liberação de fármacos a partir de dissociação de complexo de inclusão de um fármaco (cinza) com ciclodextrina e de um fármaco a partir de micelas. Tais complexos, por diluição, sofre dissociação, liberando a espécie farmacologicamente ativa para o meio. É interessante que as espécies hospedeiras, nestes casos as ciclodextrinas ou os surfactantes, tenham boa biocompatibilidade e biodegradabilidade, de modo que possa ser facilmente eliminados pelo organismo após a liberação.



**Figura 4.** Exemplo genérico de dispositivos de liberação controlada de fármacos, via mecanismo de dissociação de um complexo supramolecular. **Fonte:** os Autores.

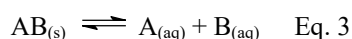


**Figura 5.** Esquema genérico de dispositivos de liberação controlada de fármacos, via mecanismo de dissociação a partir de uma micela de surfactante. **Fonte:** os Autores.

Diferente dos dispositivos de liberação controlada por difusão, cada espécie química libera um número pequeno de espécies ativas. No exemplo acima, para cada complexo supramolecular ciclodextrina/fármaco, libera-se apenas uma molécula de fármaco.

Considerando que muitos fármacos são utilizados em formulações sólidas, podemos estabelecer uma relação entre a Lei de Fick e a constante de equilíbrio de solubilidade ou produto de solubilidade.

Para isso, consideremos inicialmente, o caso em que temos uma espécie do tipo “AB”, o qual pode ser um complexo supramolecular ou um aduto. Tal complexo pode se dissociar levando à formação das espécies “A” e “B”, conforme equação 3:



É necessário também considerar que a concentração da espécie de interesse é igual à sua atividade termodinâmica (equação 4), e que a atividade do sólido é igual à unidade (equação 5):

$$[A] = a_A \quad \text{Eq. 4}$$

$$a_{\text{SÓLIDO}} \approx [AB] = 1 \quad \text{Eq. 5}$$

A expressão da constante de equilíbrio de dissociação ( $K_d$ ) do processo descrito na equação 3 será:

$$K_d = \frac{[A][B]}{[AB]} \quad \text{Eq. 6}$$

Mediante rearranjos e levando-se em conta que a constante de dissociação é o produto de solubilidade, temos:

$$[A][B] = K_{ps}[AB] \quad \text{Eq. 7}$$

$$K_{ps} = [A][B] \quad \text{Eq. 8}$$

Considerando que  $[A] = [B]$  e supondo que “A” é a espécie química ativa, podemos expressar o  $K_{ps}$  em termos somente da espécie A.

$$K_{ps} = [A]^2 \quad \text{Eq. 9}$$

$$[A] = \sqrt{K_{ps}} \quad \text{Eq. 10}$$

Fazendo-se uso da forma integrada da equação 1, temos a equação 11, em que o termo  $\Delta x = \delta$ , representa a espessura da interface da partícula.

$$J = -D \frac{\Delta C}{\Delta x} = -D \frac{C_2 - C_1}{\delta} \quad \text{Eq. 11}$$

Considerando que a concentração do componente “A” na fase sólida é zero (pelo fato de “A” estar ligado quimicamente a “B”, na forma de “AB<sub>(s)</sub>”), e substituindo a equação 10 na equação 11 temos a equação 12 (com  $C_2 = [A]$ ):

$$J = -D \frac{\sqrt{K_{ps}}}{\delta} \quad \text{Eq. 11}$$

A equação 12 mostra, dentro das devidas aproximações, que a taxa de difusão será proporcional ao produto de solubilidade da espécie, bem como de seu estado granulométrico (definido pela área  $A$ ) e do coeficiente de difusão  $D$ .

A Tabela 2 mostra equações de coeficiente de difusão para outras formulações. Como pode ser observado, quando o complexo supramolecular é um sólido de baixa solubilidade, o fluxo é diretamente proporcional ao produto de solubilidade e inversamente proporcional

à estequiometria. Quando a espécie  $A_nB_b$  é solúvel, temos a dependência da sua concentração inicial, que pode ser interpretada como sendo a concentração na formulação.

**Tabela 2.** Modelos difusivos de sistemas de liberação controlada por dissociação, segundo diversas formulações.

Tipo de sistema	Modelo difusivo
Dissociação de uma espécie sólida, pouco solúvel de estequiometria $A_nB_b$ .	$J = - \frac{2n \sqrt{K_{ps}} \cdot D}{\delta}$
Dissociação de uma espécie de estequiometria $A_nB_b$ solúvel com $K_d$ baixo.	$J = - \frac{1}{\delta} \left[ \frac{2n \sqrt{K_d [AB]_i}}{n^2} \cdot D \right]$
Dissociação de uma espécie supramolecular pouco solúvel de elevada estequiometria $A_nB_b$ , com $K_d$ baixo.	$J = - \frac{1}{\delta} \left[ \frac{K_{ps}}{a^a b^b} \cdot D \right]$
Dissociação de uma espécie supramolecular solúvel de elevada estequiometria $A_nB_b$ , com $K_d$ baixo.	$J = - \frac{1}{\delta} \left[ \frac{K_d [A_n B_b]_i}{a^a b^b} \cdot D \right]$

$K_d$ : constante de dissociação da espécie  $A_nB_b$ .  $K_{ps}$ : produto de solubilidade da espécie  $A_nB_b$  (quando  $A_nB_b$  for pouco solúvel).  $a$ : coeficiente estequiométrico da espécie  $a$ .  $b$ : coeficiente estequiométrico da espécie  $b$ .  $[A_nB_b]_i$ : concentração inicial da espécie  $[A_nB_b]$  adicionada no meio (na formulação). **Fonte:** o Autor.

## 4. CONCLUSÃO

Sistemas de liberação controlada tem sido cada vez mais comuns, de modo que tem crescido as estratégias de produção de tais dispositivos. Os SLCs, por sua vez, se dividem em dispositivos baseados em difusão a partir de matrizes macromoleculares, e em dispositivos baseados em dissociação de complexos supramoleculares. No caso dos SLSs direcionados por difusão, tem-se sistemas mais robustos, com liberação mais lenta e por um espaço de tempo maior. Por outro lado, possuem um processo de preparação mais demorado e oneroso, o que pode inviabilizar a comercialização desses produtos. Já no caso dos SLCs, temos processos de produção mais simples, geralmente espontâneos e rápidos, mas que produzem materiais com perfis de liberação bem mais rápidos e menos robustos. Em ambos os casos, tem-se vantagens e desvantagens que devem ser exploradas pelo fabricante e profissionais que atuam no processo de produção.

## REFERÊNCIAS

[1] Hovgaard L, Brondsted H. Dextran Hydrogels for Colon-Specific Drug-Delivery. *Journal of Control Release*. 1995; 36:159-166.

[2] Campos L M, Lemos A S D, da Cruz L F, Araujo M G D, Botti G, Reis J L, Rocha V N, Denadai A M L, da Silva, T P, Tavares G D, Scio E; Fabri R L, Pinto P F. Development and in vivo evaluation of chitosan-gel containing *Mitracarpus frigidus* methanolic extract for vulvovaginal candidiasis treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020; 130:1-10.

[3] Shiroodi S G, Lo Y M. The effect of pH on the rheology of mixed gels containing whey protein isolate and

xanthan-curdlan hydrogel. *Journal of Dairy Research*. 2015; 82:506-512.

[4] Blackburn R S, Harvey A, Kettle L L, Manian A P, Payne J D, Russell S J. Sorption of chlorhexidine on cellulose: Mechanism of binding and molecular recognition. *Journal of Physical Chemistry B*. 2007; 111: 8775-8784.

[5] Falk R, Randolph T W, Meyer J D, Kelly R M, Manning M C. Controlled release of ionic compounds from poly (L-lactide) microspheres produced by precipitation with a compressed antisolvent. *Journal of Control Release*. 1997; 44: 77-85.

[6] Gopferich A, Gref R, Minamitake Y, Shieh L, Alonso M J, Tabata Y, Langer R. Drug-Delivery From Bioerodible Polymers - Systemic And Intravenous Administration. In *Formulation and Delivery of Proteins and Peptides*; Cleland, J. L., Langer, R. 1994; 567:242-277.

[7] Ma L L, Deng L, Chen J M. Applications of poly(ethylene oxide) in controlled release tablet systems: a review *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2014; 40:845-851.

[8] Niwa T, Takeuchi H, Hino T, Kunou N, Kawashima Y. Preparations of Biodegradable Nanospheres of Water-Soluble and Insoluble Drugs with D,L-Lactide Glycolide Copolymer by a Novel Spontaneous Emulsification Solvent Diffusion Method, and the Drug Release Behavior. *Journal of Control Release*. 1993; 25:89-98.

[9] Kostarelou K, Emfietzoglou D, Papakostas A, Yang W H, Ballangrud A M, Sgouros G. Engineering lipid vesicles of enhanced intratumoral transport capabilities: Correlating liposome characteristics with penetration into human prostate tumor spheroids. *Journal of Liposome Research*. 2005; 15:15-27.

[10] Hadrich G, Monteiro S O, Rodrigues M R, de Lima V R, Putaux J L, Bidone J, Teixeira H F, Muccillo-Baisch A L, Dora C L. nanocarrier for quercetin delivery: system characterization and molecular interactions studies *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2016; 42:1165-1173.

[11] Chen T, Palmer L R, Fenske D B, Lam A M I, Wong K F, Cullis P R. Distal cationic poly(ethylene glycol) lipid conjugates in large unilamellar vesicles prepared by extrusion enhance liposomal cellular uptake *Journal of Liposome Research*. 2004; 14:155-173.

[12] Karathanasis E, Bhavane R, Annapragada A V. Triggered release of inhaled insulin from the agglomerated vesicles: Pharmacodynamic studies in rats. *Journal of Control Release*. 2006; 113:117-127.

[13] Krishnamoorthy B, Karanam V, Chellan V R, Siram K, Natarajan T S, Gregory M. Polymersomes as an effective drug delivery system for glioma - a review. *Journal of Drug Targeting*. 2014; 22:469-477.

[14] Steinberg D, Friedman M, Soskolne A, Sela M N J, A New Degradable Controlled Release Device for Treatment of Periodontal-Disease - *In Vitro Release Study*. *Periodontol*. 1990; 61:393-398.

[15] Palazzo B, Sidoti M C, Roveri N, Tampieri A, Sandri M, Bertolazzi L, Galbusera F, Dubini G, Vena P. Controlled drug delivery from porous hydroxyapatite grafts: An experimental and theoretical approach. *Control Release Material Science Engineering C-Bio S*. 2005; 25:207-213.

[16] Krajewski A, Ravaglioli A, Roncari E, Pinasco P, Montanari L. Porous ceramic bodies for drug delivery. *Journal of Materials Sci-Mater M*. 2000; 11:763-771.

[17] Jha V K, Matsuda M, Miyake M. Sorption properties of the activated carbon-zeolite composite prepared from

- coal fly ash for Ni<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup> and Pb<sup>2+</sup>. *Journal of Hazardous Materials*. 2008; 160:148-153.
- [18] Sinisterra R D M, Diaz A B, Mohallem N D S. Preparation of a ferrofluid using cyclodextrin and magnetite. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2003; 6:936-941.
- [19] Siepmann J, Siepmann F. Modeling of diffusion controlled drug delivery. *Journal of Control Release*. 2012; 161:351-362.
- [20] Guimarães P P G, de Menezes A C, Teixeira K I R, Denadi A M L, Fills R A, Cortés M E, Sinisterra R D. *Journal of Inclusion Phenomenon and Macrocyclical Chemistry*. 2021.
- [21] Yuksel N, Kose A, Fellah M F. The supramolecularly complexes of calix 4 arene derivatives toward favipiravir antiviral drug (used to treatment of COVID-19): a DFT study on the geometry optimization, electronic structure and infrared spectroscopy of adsorption and sensing *Journal of Inclusion Phenomenon and Macrocyclical Chemistry*. 2021; in press.
- [22] Fatin-Rouge N, Bunzli J C G. Thermodynamic and structural study of inclusion complexes between trivalent lanthanide ions and native cyclodextrins. *Inorganic Chimica Acta*. 1999; 293: 53-60.
- [23] Alves M R A, Virtuoso L S, De Alvarenga E S, Denadi A M L. Study of the interaction between glucosamine hydrochloride and sodium dodecylsulphate micelles using conductometric, isothermal calorimetry, zeta-potential titrations, and NMR NOESY. *Turkish Journal of Chemistry*. 2014; 38:248-259.