

UMA VISÃO GERAL DOS SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

AN OVERVIEW OF CONTROLLED DRUG RELEASE SYSTEMS

DIEGO THALISSON DORNELLES PEREIRA^{1*}, TIAGO MARCEL OLIVEIRA², ÂNGELO MÁRCIO LEITE DENADAI³

1. Acadêmico do curso de graduação em Engenharia Química da Faculdade Única de Ipatinga; 2. Professor do curso de Engenharia Química da Faculdade Única de Ipatinga, Graduado em Química, Mestre em Engenharia Industrial e Doutorando do PMBqBM da UFJF-GV; 3. Professor do PMBqBM da UFJF-GV, Graduado em Química Industrial, Mestre em Agroquímica e Doutor em Química.

* Rua Antônio Júlio Mafrá, 217, Centro, Iapu, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35190-000. diego.thalisson@hotmail.com

Recebido em 01/08/2022. Aceito para publicação em 20/10/2022

RESUMO

Os sistemas de liberação controlada de fármacos são metodologias que visam sua aplicação e ação no organismo humano, normalmente aqueles que são utilizados nos sistemas convencionais, de um modo mais eficaz, carreando-os até o local determinado, liberando-os dentro de uma faixa terapêutica desejada, em um período constante sem haver grandes variações. Existem duas classes de sistemas de liberação controlada de fármacos que são mais utilizadas: os sistemas de difusão e os sistemas de dissolução; a primeira, subdividida em sistemas de reservatório e sistemas matriciais; e a segunda subdivide-se em sistemas encapsulados e sistemas biodegradáveis. Este trabalho é uma revisão bibliográfica de alguns dos sistemas de liberação controlada de fármacos mais utilizados, e.g. as matrizes poliméricas, as ciclodextrinas, os lipossomas e as biocerâmicas, além de seus mecanismos de ação e as áreas de tratamento em que são aplicados.

PALAVRAS-CHAVE: sistema de liberação controlada fármacos, matrizes poliméricas, ciclodextrinas, lipossomas, biocerâmicas.

ABSTRACT

Controlled drug released systems are methodologies that aim at their application and action in the human body, usually those that are used in conventional systems, in a more effective way, carrying them to the determined place, releasing them within a desired therapeutic range, in a constant period without major variations. There are two classes of controlled drug released systems that are most used: diffusion systems and dissolution systems; the first, subdivided into reservoir systems and matrix systems; and the second is divided into encapsulated systems and biodegradable systems. This work is a bibliographic review of some of the most used drug released systems, e.g., polymeric matrices, cyclodextrins, liposomes and bioceramics, in addition to their mechanisms of action and the treatment areas in which they are applied.

KEYWORDS: controlled release system drugs, polymeric matrices, cyclodextrins, liposomes, bioceramics.

1. INTRODUÇÃO

Os sistemas de liberação controlada (SLC) de fármacos têm como objetivo carrear o fármaco até o local desejado no organismo, assim como liberá-lo de forma controlada e manter-se constante em uma faixa terapêutica desejada no ambiente plasmático. Os modos convencionais de administração de fármacos são limitados quanto a sua ação no organismo, pois não conseguem ser constantemente eficazes nos tratamentos terapêuticos, além de poder atingir um alto nível de concentração considerado tóxico, sendo necessário a aplicação de diversas doses para a manutenção do tratamento terapêutico, dependendo do desempenho daquele que o manuseia em estar aplicando dentro dos períodos requeridos (Figura 1)¹.

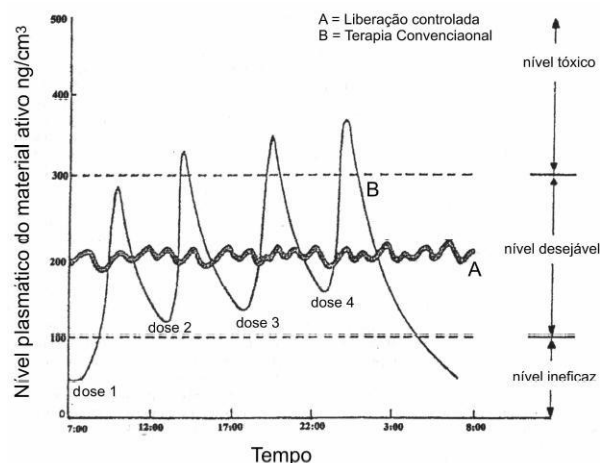


Figura 1. Duas metodologias de liberação de fármacos: Liberação controlada (A) e Terapia Convencional (B). **Fonte:** Silva V, Bizerra A, 2016¹.

Nas formulações dos SLC de fármacos, utiliza-se dispositivos que formam uma barreira entre o fármaco e o ambiente externo, o que funciona como uma proteção contra os efeitos de Temperatura, pH, oxidação, redução e tantos outros obstáculos que podem facilmente impedir a eficiência do tratamento terapêutico. Essas barreiras podem ser formadas por

nano/microencapsulação, revestimentos, por meio de dissolução ou adesão a superfície de uma matriz, como também por meio de dispositivos osmóticos².

Os SLC de fármacos apresentam diversas vantagens, como também podem apresentar desvantagens. Destaca-se entre as desvantagens, a dificuldade de interrupção no tratamento após o início de sua ação, a possibilidade de incompatibilidade com o organismo e a sua rejeição, dependendo do tipo de material carreador, podendo dificultar a sua eliminação do sistema plasmático, e em alguns casos precisa-se até mesmo, da realização de cirurgias para a possível retirada, além de um maior custo de fabricação ou manutenção³.

Portanto, dentro dos SLC por difusão, existem os sistemas matriciais e reservatórios, dentre os quais se destacam, respectivamente, os sistemas de matrizes poliméricas e os lipossomas. Os SLC por dissolução são divididos em duas classes: os sistemas encapsulados e os biodegradáveis, dos quais estão em evidência, respectivamente, as macromoléculas de ciclodextrinas (CDs) e as biocerâmicas porosas, que apesar de representarem sistemas de difusão reservatório, também possuem a característica de um sistema biodegradável quando em meio plasmático⁴.

Existe também, uma terceira espécie de SLC, não tão citadas na literatura como a difusão e a dissolução, que é o SLC por osmose. Neste sistema, o fármaco está envolvido em uma membrana semipermeável, que por sua vez, terá uma pequena cavidade que facilitará, por pressão osmótica, a entrada do fluido fisiológico em seu interior, e logo após, começará a bombear, de forma controlada, o fármaco para o seu exterior (Figura 2)⁵.

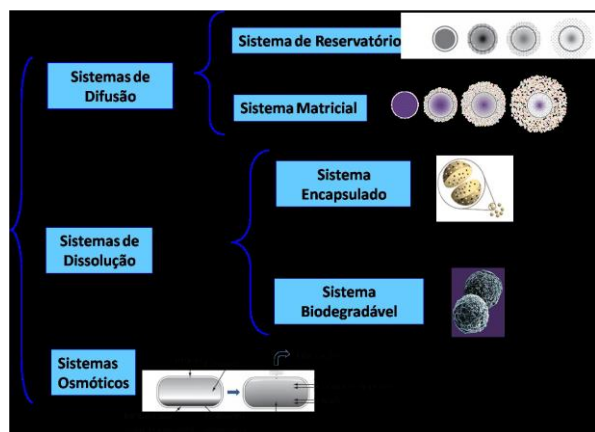


Figura 2. Sistemas de liberação de fármacos, e as suas classificações. **Fonte:** Lima RSC, 2010.⁵

Os sistemas de dissolução não são tão utilizados quanto os sistemas de difusão, pois, apesar de sua mais fácil obtenção e o seu custo inferior, eles apresentam uma grande instabilidade no meio plasmático, pela fragilidade de suas interações, podendo não ter bons resultados nos tratamentos terapêuticos de maior duração⁶.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho é uma revisão bibliográfica,

que tem como objetivo, por meio de pesquisas nos buscadores de internet, em bases de dados, como por exemplo, no Google Acadêmico, Scielo e Master Editora, encontrar artigos, teses, dissertações, monografias e anais de congressos, que enfatizam a relevância de alguns sistemas de liberação controlada no carregamento de fármacos, bem como as áreas de utilização, suas estruturas, composição química e mecanismos de ação no organismo.

Portanto, foram utilizadas publicações entre o período de 2001 e 2022, enfatizando alguns grupos de busca como: sistemas de liberação controlada, dispositivos de liberação controlada, dispositivo de liberação controlada, liberação controlada de fármacos com ciclodextrinas, cerâmicas porosas e sistemas de liberação de fármacos, ciclodextrinas e lipossomas, limitando a pesquisa dentro dos grupos em questão.

3. DESENVOLVIMENTO

Matrizes Poliméricas

Os polímeros vem sendo a principal via de desenvolvimento dos SLC de fármacos, pela sua biocompatibilidade, aplicabilidade, funcionalidade e flexibilidade. Os polímeros são classificados em naturais e sintéticos, assim como biodegradáveis e não biodegradáveis. Os polímeros sintéticos apresentam uma grande vantagem de poderem ser manipulados e ajustados em sua estrutura, para atenderem os requisitos necessários e atuarem como um eficiente carreador de fármacos, atingindo assim os objetivos propostos no qual se é utilizado⁷.

A palavra polímero tem sua procedência dos termos, transliterados do grego, poli (muitos) e mero (partes). Os polímeros são macromoléculas formadas de muitas unidades de monômeros, que possuem uma estrutura simples, e.g. o etileno (C_2H_4). Eles podem ser caracterizados de acordo com as espécies ligantes, com os tipos de ligações e número de monômeros em sua cadeia polimérica⁸.

Os polímeros podem carrear grandes quantidades de fármacos, devido as suas características de formarem matrizes. As matrizes poliméricas mais utilizadas são as hidrofílicas por apresentarem afinidade maior com o sistema do organismo e serem mais facilmente eliminadas; dentre as quais, se destaca a matriz do polímero conhecida como hidroxipropilmetil-celulose (HPMC). Essas matrizes poliméricas atuam como eficientes carreadores de fármacos ao entrarem em contato com os líquidos gastrointestinais por meio dos complexos processos de gelificação (formação de camada de gel), intumescimento, difusão e erosão (Figura 3)⁹. Na vetorização dos fármacos até o sítio desejado, elas são administradas no estado seco, com as sua estrutura bem compactada (1); ao serem hidratadas pelo meio aquoso, as moléculas de água começam interagir com as hidroxilas das cadeias poliméricas, passando por um processo de solvatação, conduzindo a um processo de gelificação da camada externa, que, por sua vez, permite o intumescimento da matriz, mas também

forma uma barreira para a difusão do(s) fármaco(s) (2); todavia, haverá uma abertura nos poros da matriz, devido ao constante intumescimento, por intermédio do qual os fármacos se difundirão para o meio externo, como também as moléculas de água penetrarão em seus poros (3); contudo, a matriz chega ao seu limite de expansão, a dissolução passa a ser constante, e começa a haver erosões na estrutura da matriz (4); as quebras das ligações são constantes e a estrutura é desfeita, facilitando a difusão do(s) fármaco(s) (5), até que há uma ruptura completa da matriz polimérica e a difusão do restante dos fármacos no meio se encerra (6)⁹.

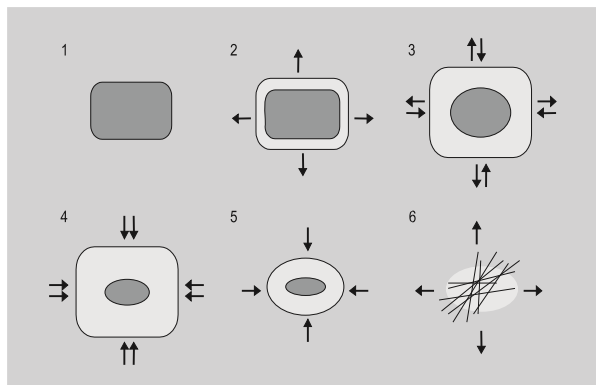


Figura 3. Metodologia de liberação de fármacos das matrizes poliméricas: Estado Seco (1); Intumescimento da Matriz (2); Intumescimento da Matriz e Difusão dos Fármacos (3); Dissolução das moléculas de água e começo de Erosão da Matriz (4); Continua Erosão da Matriz e difusão dos Fármacos (5); Completa ruptura da Matriz e instantânea liberação dos Fármacos Restantes (6). **Fonte:** Lopes CM, Lobo JMS, Costa P, 2005.⁹

Além das matrizes poliméricas hidrofílicas, que são as mais utilizadas na formulação SLC de fármacos, existem as matrizes poliméricas hidrofóbicas que também são muito utilizadas, como aquelas que são inertes e insolúveis, que não se degradam no organismo humano, bem como as matrizes poliméricas insolúveis e erodíveis em meio aquoso. Polietilenos e Triglicerídeos são exemplos das duas espécies de matrizes respectivamente¹⁰.

As matrizes poliméricas hidrofóbicas à base de quitosana, estão sendo fortemente estudadas para o tratamento de câncer. Pesquisadores, ao realizarem os testes em ratos, observaram que a taxa de desenvolvimento do câncer apresentou uma forte queda, como também houve uma visível diminuição no espalhamento por metástases, e uma significativa redução da recorrência, algo em torno de 69%, revelando assim, a eficiência destes dispositivos no tratamento do câncer¹¹.

Ciclodextrinas

As ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos cíclicos compostos por uma membrana hidrofílica, no qual, a sua estrutura apresenta em formato troncocônica, com uma cavidade hidrofóbica em seu interior. As CDs, pela sua baixa toxicidade no organismo humano, pequeno custo, fácil obtenção e com uma importante característica na formação de complexos de inclusão, é empregada em muitas áreas

das ciências, dentre as quais se destacam: a função de identificação de diversos compostos na área da fotoquímica e na formação de SLC de fármacos na área de farmacoterapia¹².

As ciclodextrinas, por possuírem afinidade com uma grande quantidade de fármacos, têm sido bastante estudadas e utilizadas em tratamentos terapêuticos com fármacos. Existem inúmeros compostos que possuem baixa solubilidade, bioafinidade e estabilidade em organismo humano, que ao ser encapsulado pela ciclodextrina, em meio aquoso ou sólido, tem a sua estrutura modificada e suas características alteradas para melhor atuarem em sua área de aplicação, podendo ser utilizadas no meio plasmático com uma maior eficiência. O processo peculiar de encapsulação com CDs, que depende do tamanho e geometria da molécula a ser transportada e afinidade com a sua cavidade interna, permite a elas carrear o fármaco até o local em que ele deve ser aplicado com a maior eficácia possível¹³.

As CDs são formadas pela ação da enzima Ciclodextrina Glicosil Transferase (CGTase), advindas de bactérias, e.g. *Bacillus Macerans*, na hidrólise do amido. As CDs mais conhecidas são as CDs naturais α -CDs, β -CDs e γ -CDs, formadas por ligações de glicoses, 6, 7 e 8 glicoses respectivamente, e possuindo tamanhos diferentes, tendo no seu tamanho, uma característica fundamental para a formação de complexos de inclusão (Figura 4)¹⁴.

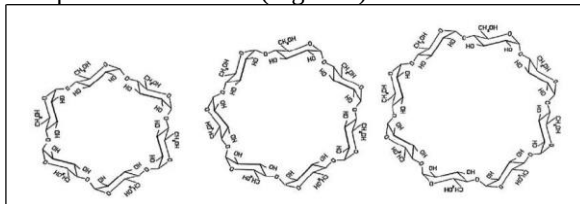


Figura 4. Estrutura das α -CDs, β -CDs e γ -CDs, respectivamente. **Fonte:** Lima TRF, 2011.¹⁴

As CDs também desempenham um importante papel na formulação de outros dispositivos de inclusão de fármacos, e.g. os lipossomas que têm uma eficiente função vetorial de carrear fármacos até os tecidos e órgãos específicos no organismo humano. Porém, nem sempre conseguem manter a sua estabilidade na presença de fármacos importantes no tratamento terapêutico. Utiliza-se as CDs nestas formulações para se conseguir uma estabilidade maior e atingir os objetivos propostos¹⁵.

Também existem as CDs semissintéticas, derivadas das CDs naturais, fruto da modificação nas hidroxilas da cadeia carbônica. Elas são desenvolvidas para melhorar a solubilidade em meio aquoso, baixar o nível de toxicidade de medicamentos aplicados por via parenteral, aumentar a biodisponibilidade, e assim ajudar a atingir os objetivos propostos no uso do fármaco. Destacam-se, dentre elas, a Hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) e a Sulfobutil-éter- β -ciclodextrina (SBE- β -CD). As CDs naturais e semissintéticas têm desempenhado uma importante função no carregamento de fármacos, melhorando a sua

estabilidade à luz, calor, oxidação, como também na modificação do odor e sabor dos fármacos administrados por via oral, além de serem utilizadas no tratamento de doenças¹⁶.

Lipossomas

Os lipossomas são pequenas vesículas constituídas por uma ou mais bicamadas (lamelas) fosfolipídicas homocêntricas, distanciadas entre si por meio aquoso. Por possuírem camadas hidrofóbicas e um interior hidrofílico, elas podem carrear diversos tipos de fármacos, seja por adsorção ou absorção. Os lipossomas são altamente eficientes em carregamento de fármacos, pois possuem características peculiares, e.g, baixa toxicidade, biocompatibilidade, biodegradabilidade, grande fluidez em meio plasmático e celular, e uma grande flexibilidade para a manutenção de sua estrutura¹⁷.

Os lipossomas podem ser classificados a partir de muitos aspectos; dentre eles, o tamanho dos seus colóides, o número de lamelas e de sua composição (Figura 5)¹⁸. Pela complexidade estrutural de alguns lipossomas, e.g, as MLVs, SOVs, LOVs, GOVs e MVLs, eles não são tão utilizados como os lipossomas com estruturas mais simples, entre eles a SUV (20 a 50 nm de diâmetro), a LUV (>100 nm) e a GUV (>1 µm), sendo, o tamanho dos lipossomas, de grande importância no carregamento dos fármacos lipofílicos, mas principalmente dos fármacos hidrofílicos que devem ser encapsulados pelos lipossomas¹⁸.

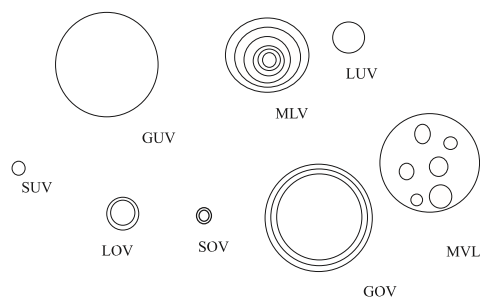


Figura 5. Ilustração representativa de diversos tipos de lipossomas e sua classificação conforme o tamanho dos seus colóides, o número de lamelas e a composição de cada um deles, além de suas siglas advindas da língua inglesa: Vesículas unilamelares pequenas (SUV), vesículas unilamelares grandes (LUV), vesículas unilamelares gigantes (GUV), vesículas multilamelares (MLV), vesículas oligolamelares pequenas (SOV), vesículas oligolamelares grandes (LOV), vesículas oligolamelares gigantes (GOV) e lipossomas multivesiculares (MVL). **Fonte:** Santos NC, Castanho MARB, 2002.¹⁸

No tratamento da leishmaniose e esquistossomose, os complexos de antimônio possuíam bastante eficiência; porém, apresentavam bastante limitações, e.g, na sua toxicidade e na contínua administração via parenteral (intravenosa ou muscular). Havia três alternativas para se reverter esta situação, no período em que começaram a utilizá-lo: a modificação química na estrutura dos medicamentos já existentes, o desenvolvimento de novos fármacos ou a utilização de carreadores de fármacos. No entanto, os lipossomas demonstraram ser uma alternativa viável no transporte

de fármacos, uma vez que mantinham por mais tempo o fármaco no organismo, aumentando assim, o período de tratamento, i.e, mantendo a concentração requerida de fármacos por mais tempo em meio plasmático, e conduzindo grande parte do fármaco até o local desejado de ação. Contudo, os pesquisadores observaram que os lipossomas convencionais (LC) apresentaram limitações no tratamento, uma vez que eram capturados pelos macrófagos no meio plasmático e seu transporte era interrompido, e por esta razão começaram a utilizar os lipossomas furtivos (LF), que nada mais são que os lipossomas modificados em sua estrutura química para não serem reconhecidos e capturados pelos macrófagos, e assim conseguirem uma maior eficiência no tratamento, atingindo o local de ação desejado¹⁹.

Uma alternativa viável para não serem reconhecidos pelos macrófagos é o incremento do colesterol na camada externa dos lipossomas. O colesterol é utilizado como um revestimento externo destes carreadores, colaborando com a estabilidade do sistema no organismo, diminuindo a sua taxa de liberação de fármacos durante a rota de carregamento, mantendo seu tempo de meia vida e possibilitando que maior quantidade de fármacos chegue ao destino final²⁰.

Os lipossomas também podem ser utilizados no tratamento do câncer, e sua complexação com a doxorrubicina foram os primeiros medicamentos comercializados para tal tratamento. A quimioterapia é o modo convencional desse tratamento, que tem como objetivo atingir as células tumorais; todavia, também afetam as células saudáveis ao seu redor. Na utilização dos lipossomas, estas complicações diminuem, pois eles vetorizam o fármaco para as células doentes. Mais eficaz ainda é a ação destes dispositivos depois de inserido o polietilenoglicol (PEG) nesta complexação. Esses lipossomas, também chamados de “Pegylated”, retarda a velocidade da fagocitose, evitando assim, o acúmulo de medicamentos no fígado, aumentando o tempo do fármaco no organismo e direcionando maior quantidade de fármaco até as células afetadas²¹.

Biocerâmicas

As cerâmicas são materiais advindos de um processamento térmico à altas temperaturas. Sua estrutura é formada por uma junção de constituintes metálicos e não-metálicos, unindo-se entre si, por ligações iônicas e covalentes. As cerâmicas possuem características peculiares, e.g, por apresentarem uma alta resistência à temperatura e à eletricidade, sua temperatura de fusão elevada e estabilidade em sua estrutura química. Por conta destas e outras características elas são bastante utilizadas em carregamento de fármacos²².

As cerâmicas ainda apresentam outras propriedades essenciais para o carregamento de fármacos, que são a sua biodisponibilidade e a sua flexível manutenção para a formação de vários tamanhos de poros. Um exemplo de cerâmica utilizada como SLC de fármacos

é a alumina que pode ser formada com macroporos (>50 nm), mesoporos (2 a 50 nm) e microporos (<2 nm), podendo assim, carrear diversas espécies de fármacos de vários formatos e tamanhos, de acordo com o tamanho dos seus poros e afinidade entre os seus constituintes²³.

As cerâmicas utilizadas *in vivo* podem ser denominadas como biocerâmicas. As biocerâmicas podem ser utilizadas no tratamento de doenças e implantes dentários e ósseos, podendo carrear diversos tipos de fármacos, como antibióticos, antiosteoporóticos e etc. As mais comuns para a utilização em implantes ósseos são aquelas formadas por fosfatos de cálcio porosos, que apresentam bastante afinidade com os tecidos ósseos, e.g, as hidroxiapatitas e o beta fosfato tricálcico, em uma formulação híbrida com as matrizes poliméricas biodegradáveis, bem como com esferas de sílica, podendo assim moldar o tamanho de seus poros (Figura 6)²⁴.

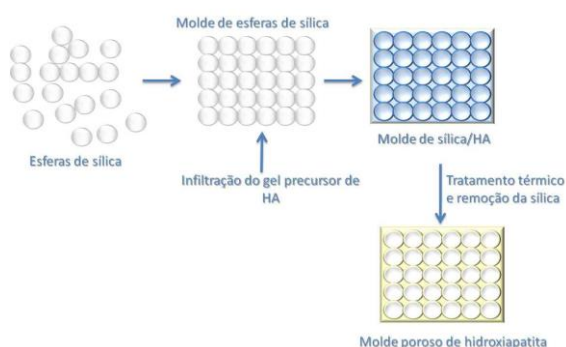


Figura 6. Processo de formação de hidroxiapatita porosa através de um molde de sílica. **Fonte:** Costa TP, 2017.²⁴

As vantagens desses sistemas biocerâmicos são que eles possuem seus poros muito bem ordenados e com tamanhos homogêneos, podendo assim, absorver e armazenar fármacos com a mesma faixa de tamanho, tendo uma tendência de liberá-los de forma coletiva, favorecendo um controle maior sobre o sistema de liberação²⁵.

As biocerâmicas híbridas aplicadas em implantes ósseos, funcionam como um suporte mecânico, que substitui o tecido ósseo, permitindo que os vasos sanguíneos penetrem em seus poros, e à medida que se alastram em seu interior, ocorre o crescimento dos tecidos ósseos, e consequentemente a junção aos demais tecidos. O objetivo do revestimento polimérico em seus poros consiste, não somente em aprimorar as características do mecânicas do suporte e o estímulo para a regeneração óssea, como também em operar como liberador de fármaco para tratamento terapêutico no sítio de interesse, caso ocorra a necessidade²⁶.

4. CONCLUSÃO

Os sistemas de liberação controlada de fármacos, apresentam vantagens que sobrepõem as desvantagens, em relação aos convencionais, pois assumem a função de carrear os fármacos até o local de ação, além de liberar de forma controlada e manter constante esta liberação. Destacam-se os sistemas de difusão e os

sistemas de dissolução. Dentro do sistema de difusão, as matrizes poliméricas e os lipossomas representam uma grande importância no tratamento do câncer, pela sua eficiência em retardar a proliferação das células doentes sem afetar as saudáveis. Por outro lado, o sistema de dissolução, utilizando as ciclodextrinas desempenham um eficiente papel, principalmente, quando associados aos lipossomas, melhorando o seu desempenho no tratamento de doenças. E, por fim, as biocerâmicas que atuam no tratamento de ossos, servindo como suporte e carreador de fármacos além de serem biodegradáveis. Portanto, em sua aplicação, elas representam um grande avanço para a sociedade.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Silva V, Bizerra A. Sistemas de Liberação Controlada: Mecanismos e Aplicações. Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA, Três Lagoas, v, 3, n.2, p. 1-12, ago/dez. 2016. ISSN: 2447-8822. [cited 2022 Jun 27] Available from: <https://desafioonline.ufms.br/index.php/sameamb/article/view/1943>
- [2] Lyra MAM, SOARES-SOBRINHO JL, Brasileiro MT, et al. Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos. Lat. Am. J. Pharm. 26 (5): 784-94 (2007). [cited 2022 Jul 02] Available from: http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/5/LAJOP_26_5_5_1_5NH237W57Y.pdf
- [3] Henrique JS, Falcare RS, Lopes OS. Sistemas de liberação controlada. Pharmacia Brasileira – Novembro/Dezembro 2006. [cited 2022 Jun 27] Available from: <https://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/11/22.pdf>
- [4] Denadai AML, Junior PDF, Marino JESB, et al. Caracterização físico-química de nanopartículas de losartanato de cobalto como dispositivo de liberação controlada de losartan. Journal of Exact Sciences – JES. Vol.30, n.1, pp. 08-14 (Jul-Set 2021). [cited 2022 Jun 28] Available from: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20210903_093155.pdf
- [5] Lima RSC. Desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos: quitosana/insulina. [tese] Campina Grande – Paraíba: Universidade Federal de Campina Grande. 2010. [cited 2022 Jul 01] Available from: http://bdtd.ibict.br/vufind/Record/UFCG_c9115284a78d5c86056d89488026bc15/Details
- [6] Denadai AML, Oliveira TM. Dispositivos de liberação controlada por difusão x dispositivos de liberação controlada por dissociação: estudo comparativo. Journal of Exact Sciences – JES. Vol.31, n.1, pp. 12-17 (Out – Dez 2021). [cited 2022 Jun 28] Available from: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20211013_095557.pdf
- [7] Oliveira RB, Lima EM. Polímeros na obtenção de sistemas de liberação de fármacos. Revista Eletrônica de Farmácia Vol 3 (1), 29-35, 2006. ISSN 1808-0804. [cited 2022 Jul 02] Available from: [file:///C:/Users/Usuario/Downloads/admin,+ref_v3_1-2006_p29-35%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Usuario/Downloads/admin,+ref_v3_1-2006_p29-35%20(2).pdf)
- [8] Macedo KRM. Sistemas poliméricos aplicados em liberação controlada de princípios ativos. Monografia,

- Universidade Federal Fluminense. Niterói, Rio de Janeiro. 2020. [cited 2022 Jul 14] Available from: https://app.uff.br/riuff/bitstream/handle/1/21789/MFC%202020.1_Katharina%20Rodrigues%20Malafaia%20Macedo.pdf;jsessionid=5E1B9DC8B5DE079D7B447100D53D3B3D?sequence=1
- [9] Lopes CM, Lobo JMS, Costa P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. Vol. 41, n. 2, abr./jun., 2005. [cited 2022 Jul 12] Available from: <https://www.scielo.br/j/rbcbf/a/Zm3kPKZnXCV7bYWQqCgIRhb/?lang=pt&format=pdf>
- [10] Oliveira BS. Estudo de liberação controlada com secnidazol. Monografia, Universidade Federal de Ouro Preto – Escola de Farmácia. Ouro Preto, Minas Gerais. Janeiro de 2022. [cited 2022 Jul 13] Available from: https://www.monografias.ufop.br/bitstream/35400000/3906/1/MONOGRRAFIA_EstudoLibera%C3%A7%C3%A3oControlada.pdf
- [11] Batista JGS. Desenvolvimento de matrizes poliméricas biodegradáveis à base de quitosana e possíveis blends como sistemas de liberação controlada de fármacos. Dissertação (Mestrado), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. São Paulo, SP. 2015. [cited 2022 Jul 16] Available from: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/85/85134/td-e-18022016-145449/publico/2015BatistaDesenvolvimento.pdf>
- [12] Venturini CG, Nicolini J, Machado C, et al. Propriedades e aplicações recentes das ciclodextrinas. Quim. Nova, Vol.31, No. 2, 360-368, 2008. [cited 2022 Jul 05] Available from: <https://www.scielo.br/j/qn/a/h9pQf5XJWSQhYXPfFYnK6x/?lang=pt>
- [13] Oliveira R, Santos D, Coelho P – Ciclodextrinas: formação de complexos e sua aplicação farmacêutica. Revista da Faculdade de Ciências da Saúde. Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa. ISSN 1646-0480. 6 (2009) 70-83. [cited 2022 Jul 05] Available from: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/12712/70-83_FCS_06_-15.pdf
- [14] Lima TRF. Ciclodextrina: Sistema de liberação de fármacos. [monografia] Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA. Ariquemes – Ro (2011). [cited 2022 Jul 07] Available from: <https://repositorio.faelma.edu.br/bitstream/123456789/726/1/LIMA,%20T.%20R.%20F.%20-%20CICLODEXTRINA..%20SISTEMA%20DE%20LIBERA%C3%87%C3%83O%20DE%20F%C3%81RMACOS.pdf>
- [15] Saltão R, Veiga F. Ciclodextrinas em novos sistemas terapêuticos. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. Vol. 37, n. 1, jan./abr., 2001. [cited 2022 Jul 08] Available from: https://www.researchgate.net/publication/242759218_Ciclodextrinas_em_novos_sistemas_terapeuticos
- [16] Teixeira ACLS. Interação de fármacos com ciclodextrinas: formação de complexos de inclusão em solução. Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde. Porto-2012. [cited 2022 Jul 09] Available from: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3573/6/T_11657.pdf
- [17] Batista CM, Carvalho CMB, Magalhães NSS. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: Estado da arte. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. Vol. 43, n.2, abr./jun., 2007. [cited 2022 Jul 17] Available from: <https://www.scielo.br/j/rbcbf/a/mr6XKhDw6NbBMwSTKdZRjfp/?format=pdf&lang=pt>
- [18] Santos NC, Castanho MARB. Lipossomas: A bala mágica acertou? Quim. Nova, Vol. 25, No. 6B, 1181-1185, 2002. [cited 2022 Jul 18] Available from: <https://www.scielo.br/j/qn/a/hxSjfMfm6QnBdXxbhQVnLbs/?format=pdf&lang=pt>
- [19] Frézard F, Schettini DA, Rocha OGF, et al. Lipossomas: Propriedades físico-químicas e farmacológicas, aplicações na quimioterapia à base de antimônio. Quim. Nova, Vol.28, No. 3, 511-518, 2005. [cited 2022 Jul 19] Available from: <https://www.scielo.br/j/qn/a/gSrzGNSmMPPWvCQcWfrypj/?format=pdf&lang=pt>
- [20] Neves MT, Santos FR, Gonçalves DJR, et al. Uso da tecnologia de lipossomas no encapsulamento de compostos bioativos – Revisão. The Journal of Engineering and Exact Sciences – JCEC, Vol. 07 N. 04 (2021). [cited 2022 Jul 21] Available from: <https://periodicos.ufv.br/jcec/article/view/13295/6932>
- [21] Machado LC, Gnoatto SA, Kluppel MLW. Lipossomas aplicados em farmacologia: uma revisão da literatura. Pontifícia Universidade do Paraná. Curitiba, Paraná – Brasil. 2007. [cited 2022 Jul 20] Available from: file:///C:/Users/Usuario/Downloads/LIPOSSOMAS_APLICADOS_EM_FARMACOLOGIA_Uma_revisao_d.pdf
- [22] Souza AMT. Avaliação de toxicidade da pseudoboemita para liberação controlada de fármacos. Dissertação (Mestrado), Universidade Presbiteriana Mackenzie. São Paulo, SP. 2013. [cited 2022 Jul 22] Available from: <https://dspace.mackenzie.br/bitstream/handle/10899/24163/Ana%20Maria%20Thiago%20de%20Souza.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [23] Costa EF. Alumina porosa para liberação controlada de fármacos. Dissertação (Mestrado), Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Londrina, Paraná. 2019. [cited 2022 Jul 23] Available from: http://repositorio.roca.utfpr.edu.br/jspui/bitstream/1/4508/1/LD_PPGCEM_M_Costa%2C_Eduardo_Fabiano_da_2019.pdf
- [24] Costa TP. Biocerâmica porosa com liberação de fármaco para o tratamento de osteoporose. Tese (Doutorado), Universidade Estadual Paulista. Araraquara, São Paulo. 2017. [cited 2022 Jul 25] Available from: [file:///C:/Users/Usuario/Downloads/costa_tp_dr_araiq_int%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Usuario/Downloads/costa_tp_dr_araiq_int%20(1).pdf)
- [25] Souza TGF, Sousa EMB. Funcionalização de sílica mesoporosa para aplicação em liberação controlada de drogas. Anais do 50º Congresso Brasileiro de Cerâmica, Blumenau, Santa Catarina. 2006. [cited 2022 Jul 26] Available from: https://abceram.org.br/wp-content/uploads/area_associado/50/artigos/50cbc-16-03.pdf
- [26] Oliveira LSAF, Oliveira CS, Machado APL, et al. Biomateriais com aplicação na regeneração óssea – método de análise e perspectivas futuras. Revista de Ciências Médicas e Biológicas. ISSN 1677-5090. 2010. [cited 2022 Jul 26] Available from: <https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/4730/3503>