

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS

Tecnologias emergentes empregando polifenóis ou imatinibe: nanotecnologia e
impressão 3D

THAYSE VIANA DE OLIVEIRA

PORTO ALEGRE, 2021.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS

Tecnologias emergentes empregando polifenóis ou imatinibe: nanotecnologia e
impressão 3D

Dissertação apresentada por **Thayse Viana de Oliveira** para a obtenção do GRAU DE MESTRE em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Ruy Carlos Ruver Beck

Co-orientador: Prof. Dr. Diogo André Pilger

PORTO ALEGRE, 2021.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 29.09.2021, pela Banca Examinadora constituída por:

Profa. Dra. Monique Deon

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Profa. Dra. Renata Vidor Contri

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Valquiria Linck Bassani

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Viana de Oliveira, Thayse
Tecnologias emergentes empregando polifenóis ou imatinibe: nanotecnologia e impressão 3D / Thayse Viana de Oliveira. -- 2021.
149 f.

Orientadora: Ruy Carlos Ruver Beck.

Coorientadora: Diogo André Pilger.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Nanotecnologia. 2. Impressão 3D. I. Ruver Beck, Ruy Carlos, orient. II. André Pilger, Diogo, coorient. III. Título.

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório 405 da Faculdade de Farmácia da UFRGS, na cidade de Porto Alegre, com financiamento da CAPES, FAPERGS e CNPq. A autora recebeu bolsa de estudos da CAPES.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Ruy Carlos Ruver Beck pela paciência, incentivo, conhecimento, parceria e oportunidade de participar do grupo de pesquisa. Obrigada por tudo prof, o senhor é o melhor orientador que eu poderia ter.

Aos professores Diogo André Pilger e Simone Cristina Gnoatto pela colaboração e contribuição para elaboração desse trabalho.

À UFRGS e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas pela oportunidade.

À CAPES, órgão financiador da bolsa de pesquisa.

Aos colegas e amigos do laboratório 405, todos fizeram a diferença de alguma forma, em especial à Danieli Dallemole que sempre me ajudou, mas que agora na reta final foi incrível comigo; à Graziela Scheuer pelas trocas de experiências, à Tainara Benin pelos desabafos e apoio sempre; e à Lana Baron pelo companheirismo, inclusive almoços no RU.

Ao grupo de pesquisa Nano3D, que foram mais do que amigos, foram família em todos os momentos, à Rafaela Santos de Oliveira pela paciência e incentivo; à Juliana Santos pelos aprendizados; à Maiara Velho pela descontração e amizade; à Nadine Funk pela ajuda e conhecimento; ao Renan Stein por topar produzir o artigo comigo e pelas palavras de incentivo; à minha parceira de perrengues Laís Maltha, pelo apoio, principalmente na reta final; e aos ICs Guilherme Silveira e Stephani Fantaus pela parceria.

Ao Diego Fontana de Andrade e Débora Renz Barreto Vianna pelas parcerias e colaborações.

Em especial, à minha mãe e ao meu pai, que sempre me ajudaram e estiveram do meu lado em todos os momentos, me apoiando, tanto financeira quando emocionalmente, em todas as minhas decisões; e ao Fernando, meu amor, que de forma incansável me ajudou, me apoiou, me fez rir nos momentos mais difíceis, batalhou (e batalha) do meu lado dia após dia.

À minha família, primos, avós, irmão, cunhados, sobrinhos, sogra e aos meus amigos que sabiam das dificuldades dessa etapa e sempre torceram por mim.

RESUMO

O estudo de novas técnicas para melhorar o desempenho de fármacos vem sendo alvo de pesquisadores pelo mundo todo. Tecnologias emergentes como nanotecnologia e impressão tridimensional (3D) estão ganhando espaço devido a sua versatilidade em promover aumento do efeito biológico de substâncias ativas, assim como o desenvolvimento de abordagens terapêuticas para a medicina personalizada. Neste trabalho, a atividade antitumoral de substâncias bioativas foi explorada no contexto dessas tecnologias emergentes. Realizamos uma revisão sistemática com meta-análise (Capítulo 1), o resultado demonstrou a evidência de que a curcumina nanoencapsulada possui maior atividade antitumoral em modelo de roedores quando comparado com curcumina em solução. No capítulo 2, estudamos a viabilidade do emprego da impressão 3D para obtenção de formas sólidas contendo nanocápsulas de curcumina e resveratrol co-encapsulados, utilizando a técnica de extrusão semissólida, esse estudo representa uma prova de conceito no qual foi impresso formas farmacêuticas sólidas contendo 160 µg/unidade de cada polifenol. E por último, no Capítulo 3, nanocápsulas contendo imatinibe foram desenvolvidas e caracterizadas para posteriores testes de sua atividade antitumoral *in vitro* frente à modelo celular de leucemia mielóide crônica. Foram produzidas nanocápsulas contendo imatinibe com distribuição de tamanho de partícula monomodal (240 ± 4 nm e PDI de $0,16 \pm 0,01$) e um conteúdo de imatinibe de $0,495$ mg mL⁻¹. Os resultados aqui apresentados reforçam que a nanotecnologia é uma ferramenta importante na melhora da eficácia de fármacos antitumorais. As evidências obtidas na meta-análise realizada a partir de estudos pré-clínicos encorajam pesquisadores a conceber futuros ensaios clínicos. Além disso, os dados experimentais deste trabalho reforçam a potencial aliança entre a nanotecnologia e a impressão 3D, duas tecnologias emergentes, no desenvolvimento de sistemas inovadores de liberação de fármacos.

Palavras-chave: Curcumina, imatinibe, impressão 3D, nanotecnologia, resveratrol

ABSTRACT

Emerging technologies using polyphenols or imatinib: nanotechnology and 3D printing

The study of new techniques to improve the performance of drugs has been the target of researchers around the world. Emerging technologies such as nanotechnology and three-dimensional (3D) printing are gaining ground due to their versatility in promoting increased biological effect of active substances as well as in the development of therapeutic approaches to personalized medicine. In this study, the antitumor activity of bioactive substances was explored in the context of emerging technologies. In this work, the antitumor activity of bioactive substances was explored in the context of these emerging technologies. A systematic review with meta-analysis was performed (Chapter 1), the result demonstrated evidence that nanoencapsulated curcumin has greater antitumor activity in a rodent model when compared to curcumin in solution. In chapter 2, the feasibility of using 3D printing to obtain solid forms containing co-encapsulated curcumin and resveratrol nanocapsules using the semi-solid extrusion technique was evaluated, this study represents a proof of concept in which solid dosage forms containing 160 µg/unit of each polyphenol were printed. Finally, in Chapter 3, nanocapsules containing imatinib were developed and characterized for further *in vitro* tests of their antitumor activity against a cellular model of chronic myeloid leukemia. Foram produzidas nanocápsulas contendo imatinibe com distribuição de tamanho de partícula monomodal (240 ± 4 nm e PDI de 0.16 ± 0.01) e um conteúdo de imatinibe de $0,495$ mg mL⁻¹. The results presented here reinforce that nanotechnology is an important tool in improving the effectiveness of antitumor drugs. The evidence obtained in the meta-analysis carried out from preclinical studies encourages researchers to design future clinical trials. Furthermore, the experimental data from this work reinforce the potential alliance between nanotechnology and 3D printing, two emerging technologies, in the development of innovative drug delivery systems.

Keywords: Curcumin, imatinib, 3D printing, nanotechnology, resveratrol

LISTA DE FIGURAS

REVISÃO DO TEMA

Figura 1: Estrutura química da curcumina.....	38
Figura 2: Estrutura química do resveratrol.....	39
Figura 3: Estrutura química do mesilato de imatinibe.....	42

CAPÍTULO 1

<i>Graphical abstract</i>	50
Figura 1: Diagrama de fluxo da pesquisa sistemática da literatura para ensaios pré-clínicos.....	58
Figura 2. Distribuição (%) dos estudos que avaliaram o efeito antitumoral de nanocápsulas poliméricas carregadas com curcumina.....	60
Figura 3: <i>Forest plot</i> mostrando o resultado da meta-análise realizada nos valores de inibição do crescimento tumoral.....	64
Figura 4. <i>Forest plot</i> mostrando o resultado da meta-análise realizada nos valores de peso do tumor.....	64
Figura 5. <i>Forest plot</i> mostrando o resultado da meta-análise realizada nos valores de volume tumoral entre os grupos de nanopartículas poliméricas contendo curcumina e a associação da curcumina com outro ingrediente ativo.....	64

CAPÍTULO 2

Figura 1: Impressora BioEdPrinterV2 3D durante o processo de impressão 3D da forma sólida.....	90
Figura 2: Distribuição de tamanho de partícula para três lotes diferentes de suspensões de nanocápsulas.....	95
Figura 3: Perfil de liberação <i>in vitro</i> dos polifenóis das nanocápsulas.....	96
Figura 4: Análise da textura do hidrogel contendo nanocápsulas pelo teste de <i>back extrusion</i>	98
Figura 5: Análise da textura do hidrogel contendo nanocápsulas utilizando <i>forward extrusion</i>	99
Figura 6: Dimensões do G-CODE do comprimido e da forma sólida impressa em 3D.....	100

Figura 7: Distribuição de tamanho de partícula da forma sólida impressa em 3D redispersa e a suspensão de nanocápsulas original.....102

Figura 8: Termogramas de calorimetria de varredura diferencial de forma impressa em 3D, Na-CMC, resveratrol e curcumina.....103

CAPÍTULO 3

Figura 1: Perfil de liberação *in vitro* de imatinibe de nanocápsulas poliméricas e perfil de difusão de imatinibe de sua solução hidroalcoólica.....120

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 1

Tabela 1: Estratégias de pesquisa utilizadas para pesquisar artigos nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science.....	53
Tabela 2: Ferramenta SYRCLE para avaliar o risco de viés.....	57
Tabela 3: Protocolos <i>in vivo</i> para avaliação dos efeitos antitumorais de nanocápsulas poliméricas carregadas com curcumina.....	59
Tabela 4: Resumo das características descritivas das nanocápsulas poliméricas avaliadas nos estudos pré-clínicos incluídos nesta revisão sistemática.....	61
Tabela 5: Risco de viés em estudos individuais determinado pelos critérios RoB do SYRCLE.....	65

CAPÍTULO 2

Tabela 1: Composição das tintas de impressão utilizadas no processo de impressão SSE.....	88
Tabela 2: Propriedades físico-químicas das nanocápsulas.....	94
Tabela 3: Propriedades físico-químicas de formas farmacêuticas sólidas impressas em 3D.....	101

CAPÍTULO 3

Tabela 1: Propriedades físico-químicas de nanocápsulas contendo imatinib e nanocápsulas brancas.....	119
Tabela 2: Coeficientes de correlação, constantes de taxa, MSC e $t_{1/2}$ calculados pela modelagem matemática do perfil de liberação / difusão de imatinibe das nanocápsulas poliméricas e sua solução orgânica.....	121

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- 3D – Tridimensional (*three-dimensional*)
- B-NC - Formulações brancas (*blank formulations*)
- C - Concentração do fármaco liberado (*concentration of drug released*)
- CAD – Desenho Assistido por Computador (*Computer Aided Design*)
- CFL – Conjugado fármaco-lipídeo (*drug-lipid conjugate*)
- CI – Intervalo de confiança (*confidence interval*)
- CLN – Nanocarreador lipídico (*lipid nanocarrier*)
- CML - Leucemia Mielóide Crônica (*Chronic Myeloid Leukemia*)
- C₀ - Concentração inicial de fármaco (*initial concentration of the drug*)
- Curc-S - Curcumina em solução (*curcumin in solution*)
- CUR-PN - Nanocápsulas poliméricas carregadas de curcumina (*curcumin-loaded polymeric nanoparticles*)
- D – Dia (day)
- DSC - Calorimetria Diferencial de Varredura (*Differential Scanning Calorimetry*)
- EAC - Carcinoma de Ascite de Ehrlich (*Ehrlich Ascites Carcinoma*)
- EE - Eficiência de encapsulação (*encapsulation efficiency*)
- EPR effect - Efeito de permeação de retenção (*permeability and retention effect*)
- F – Fêmea (*female*)
- FDA – *Food and Drug Administration*
- FDM – Modelagem por deposição fundida (*fused deposition modeling*)
- HG – Hidrogel de carboximetilcelulose sódica (*Sodium carboxymethylcellulose hydrogel*)
- HG-RC-NC - Hidrogel de carboximetilcelulose sódica contendo nanocápsulas poliméricas carregadas de curcumina e resveratrol (*Sodium carboxymethylcellulose hydrogel containing resveratrol and curcumin-loaded polymeric nanoparticles*)

HPLC – Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (*high performance liquid chromatography*)

HPMC – Hidroxipropilmetil celulose (*hydroxypropylmethyl cellulose*)

IM-NC - Nanocápsulas poliméricas carregadas de imatinibe (*imatinib loaded polymeric nanoparticles*)

IM-S - Imatinibe em solução (*imatinib in solution*)

k - Constante de liberação (*release constant*)

LC - Carregamento de fármaco (*drug loading*)

LD - Difração à laser (*laser diffraction*)

LPS – Lipopolissacáídeos (*lipopolysaccharides*)

M – Macho (*male*)

MSC - Critérios de seleção de modelo (*model selection criteria*)

Na-CMC – Carboximetilcelulose sódica (*Sodium carboxymethylcellulose*)

NLS – Nanopartículas lipídicas sólidas (*Solid Lipid Nanoparticles*)

Nr - Não reportado (*non reported*)

PAE - Éster de anidrido de ácido poli L-láctico (*polyL-lactic acid anhydride ester*)

PCL - Poli (ϵ -caprolactona (*poly (ϵ -caprolactone*))

PDA – Polidopamina (*polydopamine*)

PDI - Índice de polidispersão (*polydispersity index*)

PEG - Polietileno glicol (*poly (ethyleneglycol)*)

PICO - População, intervenção, condição e resultado (*population, Intervention, Condition and Outcome*)

PLA - Poli (D, L-lactídeo) (*poly (D, L-lactide)*)

PLGA - Ácido poli-láctico-co-glicólico (*polylactic-co-glycolic acid*)

PRISMA - Revisões sistemáticas e meta-análises (*systematic Reviews and Meta-Analyses*)

PROSPERO - Registro Prospectivo de Revisões Sistemáticas (*Prospective Register of Systematic Reviews*)

PVA – Álcool polivinílico (*polyvinyl alcohol*)

PVP – Polivinilpirrolidona (*polyvinylpyrrolidone*)

RC-NC – Nanocápsulas poliméricas carregadas de curcumina e resveratrol (*resveratrol and curcumin-loaded polymeric nanoparticles*)

Resv-S - Resveratrol em solução (*resveratrol in solution*)

RevMan - *Review Manager* (gerente de revisão)

SD – Forma farmacêutica sólida impressa por impressora 3D (*solid dosage form printed by 3D printer*)

SD-RC-NC- Forma farmacêutica sólida impressa por impressora 3D contendo nanocápsulas poliméricas carregadas de curcumina (*solid dosage form printed by 3D printer containing resveratrol and curcumin-loaded polymeric nanoparticles*)

SLA – Estereolitografia (*stereolithography*)

SLS – Sinterização seletiva à laser (*selective laser sintering*)

SMD - Diferença média padrão (*standard mean difference*)

SSE – Extrusão semissólida (*semi-solid extrusion*)

SYRCLE - Centro de Revisão Sistemática para Experimentação com Animais de Laboratório (*Systematic Review Center for Laboratory Animal Experimentation*)

t - Tempo (*time*)

$t_{1/2}$ - Tempo de meia vida (*half-life time*)

TCM - Triglicerídeos de cadeia média (*medium chain triglycerides*)

TPP - Fosfato de polianiontripolia (*polyaniontripoly phosphate*)

W – Semana (*week*)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	23
2. OBJETIVOS	29
2.1. Objetivo geral.....	31
2.2. Objetivos específicos	31
3. REVISÃO DO TEMA.....	33
3.1. Nanotecnologia	35
3.1.1. Nanomateriais orgânicos	35
3.1.2. Nanomateriais inorgânicos	37
3.2. Antitumorais.....	38
3.2.1. Polifenóis	39
3.2.1.1. Curcumina	40
3.2.1.2. Resveratrol.....	41
3.2.2. Imatinibe	43
3.3. Impressão 3D.....	45
4. CAPÍTULO 1 (ARTIGO 1).....	49
5. CAPÍTULO 2 (ARTIGO 2).....	81
6. CAPÍTULO 3 (ARTIGO 3).....	111
7. DISCUSSÃO.....	129
8. CONCLUSÃO	135
9. REFERÊNCIAS.....	139

1. INTRODUÇÃO

É crescente a busca por novas tecnologias para aperfeiçoar o desempenho de fármacos, aumentando sua eficácia biológica, assim como para desenvolver novas estratégias para melhorar a biodisponibilidade e diminuir efeitos adversos e resistência de fármacos já conhecidos (VAZ e KUMAR, 2021). A nanotecnologia é uma estratégia que tem sido amplamente estudada nas últimas três décadas para alcançar esses objetivos.

Nanocarreadores são sistemas de entrega de fármacos que possuem tamanho nanométrico e, assim, desempenham papéis importantes na busca por inovação no âmbito farmacêutico (WILCZEWSKA *et al.*, 2012). Elas são capazes de proteger o fármaco contra degradação, possuem uma alta relação superfície-área-volume, permitindo por vezes a incorporação de uma grande quantidade de fármaco, aumento da solubilidade aparente de moléculas hidrofóbicas, liberação sustentada ou controlada de fármacos, ou ainda o aumento do seu aporte em tecidos-alvo (DOS SANTOS *et al.*, 2021a). Dentro do grande grupo que são esses nanocarreadores, destacam-se as nanocápsulas poliméricas para encapsulação de fármacos hidrofóbicos. Elas possuem um núcleo lipídico oleoso rodeado por uma parede polimérica estabilizada por um tensoativo, sendo que o fármaco pode estar distribuído no núcleo e/ou na parede polimérica (MORA-HUERTAS *et al.*, 2010; DENG *et al.*, 2020).

Câncer é a segunda maior causa de morte em diferentes países do mundo, e pesquisas vem demonstrando que isso é independente do índice de desenvolvimento humano (SUNG *et al.*, 2021). Essa doença ainda é um desafio para o setor da saúde, uma vez que a quimioterapia, a principal forma de abordagem para o tratamento do câncer, apresenta casos de resistência aos medicamentos e efeitos adversos que dificultam o tratamento. Esses desafios motivam pesquisadores a buscar alternativas como o estudo de novas substâncias ativas com propriedades antitumorais e tecnologias inovadoras para combater essa doença, como por exemplo a nanotecnologia (VASAN *et al.*, 2019).

Estudos vem sendo desenvolvidos para melhorar a atividade de fármacos antitumorais. Como exemplos de substâncias bioativas com limitada biodisponibilidade, devido a sua baixa capacidade de solubilização em meios

aquosos, destacamos os polifenóis curcumina e resveratrol. Eles possuem conhecida atividade antitumoral, antioxidante, anti-inflamatória, entre outras (ANAND *et al.*, 2008; FERRAZ DA COSTA *et al.*, 2020). Da mesma forma, com a necessidade de diminuir efeitos adversos e resistências já descritos, o imatinibe, um representante da classe de inibidores de tirosina quinase e o fármaco de primeira escolha no tratamento da leucemia mielóide crônica (LMC), também vem sendo alvo de estudos para otimização de sua terapia. Essas moléculas são alvos interessantes para a nanoencapsulação e busca por melhoras nas suas propriedades físico-químicas, farmacocinéticas, farmacodinâmicas e efeito biológico *in vitro* e *in vivo* (HOCHHAUS *et al.*, 2002).

Ainda se tratando de tecnologias para melhorar a qualidade de vida da população melhorando o efeito biológico de fármacos, a impressão tridimensional (3D) tem chamado a atenção de pesquisadores nos últimos anos pela sua versatilidade aplicada à área da saúde através de sua capacidade de produzir dispositivos biomédicos promissores. Na área farmacêutica, sua utilização está muito ligada à individualização da dose de medicamentos e possibilidade de desenvolver formas farmacêuticas com perfis de liberação ajustadas para cada necessidade. A tecnologia de impressão 3D se baseia na comunicação do computador contendo um software, que produz o objeto virtual, e a impressora, que entende a linguagem G-CODE, e imprime o objeto físico (PRODAN ŽITNIK *et al.*, 2018). São muitas as técnicas de impressão 3D que têm sido estudadas para aplicação na tecnologia farmacêutica, entre elas a extrusão semissólida (SSE). Na SSE, um material semissólido é extrudido através de uma seringa e vai sendo depositado em uma mesa de impressão, camada por camada, até a formação do objeto. Essa técnica tem sido estudada para a preparação de formas sólidas orais, filmes, adesivos e outras formas farmacêuticas (AZAD *et al.*, 2020).

Com base no exposto acima, o presente trabalho pretende estudar a aliança destas tecnologias inovadoras para buscar novos horizontes na área farmacêutica, produzindo dados e informações para encorajar futuras pesquisas no âmbito de

pesquisa e desenvolvimento de produtos farmacêuticos, estudos pré-clínicos e clínicos.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Estudar as potencialidades da nanotecnologia e impressão 3D, e sua aliança no desenvolvimento de sistemas de liberação de substâncias antitumorais, com foco na curcumina, resveratrol e imatinibe.

2.2. Objetivos específicos

- Realizar uma revisão sistemática com meta-análise avaliando o efeito da nanoencapsulação da curcumina na diminuição do tamanho de tumor em roedores;
- Preparar e caracterizar nanocápsulas poliméricas contendo polifenóis (curcumina e resveratrol) co-encapsulados;
- Desenvolver e caracterizar formas farmacêuticas sólidas contendo nanocápsulas poliméricas carregadas com curcumina e resveratrol co-encapsulados empregando uma impressora 3D do tipo SSE;

3. REVISÃO DO TEMA

3.1. Nanotecnologia

A nanotecnologia permite trabalhar com materiais em tamanho nanométrico, sendo que seu limite inferior de tamanho fica entre 5-10 nm e podem chegar a até 1000 nm (QUINTANAR-GUERRERO *et al.*, 1998; SAHU *et al.*, 2021). Nanomateriais são aqueles que possuem pelo menos uma de suas dimensões na escala nanométrica, podendo ser diâmetro, superfície, porosidade, entre outras (EMA, 2020), pois as suas propriedades são diretamente relacionadas a sua forma, tamanho e química de superfície.

Na área farmacêutica, nanopartículas podem atuar como sistemas de entrega de fármacos e devido ao seu tamanho, possuem propriedades físico-químicas e características únicas, tais como: capacidade de proteger o fármaco contra degradação ou rápida depuração; possuem uma alta relação superfície-área-volume, facilitando a obtenção de uma alta carga de fármaco, em alguns casos; aumento da solubilidade aparente de moléculas hidrofóbicas; modificação da liberação de fármacos; e aumento da concentração do fármaco em tecidos-alvo pelo efeito de permeação e retenção aumentados. Muitas vezes, uma grande vantagem explorada por esses sistemas é a sua capacidade de obtenção do mesmo efeito biológico ou até um efeito biológico superior empregando doses mais baixas de fármaco (WILCZEWSKA *et al.*, 2012; DOS SANTOS *et al.*, 2021a).

Lipossomas, nanopartículas lipídicas sólidas, dendrímeros, nanopartículas poliméricas, materiais a base de silício ou carbono e nanopartículas magnéticas são alguns exemplos de nanocarreadores explorados na área da saúde. Dependendo da sua constituição, esses nanomateriais podem ser divididos em nanocarreadores orgânicos e inorgânicos, cujos representantes mais importantes serão brevemente apresentados a seguir (DOS SANTOS, *et al.*, 2021a).

3.1.1. Nanomateriais orgânicos

Os nanomateriais orgânicos têm sido muito estudados como carreadores de fármacos, o que pode ser explicado pela gama de materiais disponíveis que

podem ser considerados seguros para uso humano. Entretanto, muitos estudos ainda têm sido realizados para avaliar a segurança dos nanossistemas administrados por diferentes vias (VIRLAN *et al.*, 2016).

As nanopartículas poliméricas são partículas coloidais sólidas que podem ser entendidas como nanoesferas e nanocápsulas, dependendo de sua organização estrutural. Nanoesferas são constituídas de uma matriz polimérica onde o fármaco pode estar adsorvido ou retido, enquanto nanocápsulas podem ser entendidas como um núcleo oleoso rodeado por uma parede polimérica, estabilizadas por um tensoativo. No caso das nanocápsulas o fármaco pode estar dissolvido ou disperso no núcleo e/ou adsorvido à superfície polimérica (ZIELIŃSKA *et al.*, 2020; LIMA *et al.*, 2021). A variação na composição do núcleo oleoso, caracterizado como uma composição de lipídios líquidos e sólidos à temperatura ambiente, resulta na obtenção de nanocápsulas de núcleo lipídico (LIMA *et al.*, 2021). Existem também relatos da obtenção de nanocápsulas de núcleo aquoso, que tem sido estudadas para encapsulação de moléculas hidrofílicas (MIRCHANDANI *et al.*, 2021).

Lipossomas são vesículas esféricas compostas de fosfolipídeos e esteróides, que se formam espontaneamente quando dispersos em meio aquoso. Eles têm sido amplamente estudados para aumentar a solubilidade dos fármacos e melhorar suas propriedades farmacocinéticas (LIU *et al.*, 2020). Entretanto, os lipossomas apresentam uma estabilidade físico-química bastante limitada, dependendo da via de administração a ser utilizada.

Como alternativa à baixa estabilidade físico-química dos lipossomas, nanopartículas lipídicas sólidas constituídas por lipídios sólidos a temperatura corporal foram propostas na década de 90. Esses transportadores nanoestruturados apresentam boa estabilidade física, proteção dos fármacos incorporados frente a degradação por fatores extrínsecos, liberação controlada do fármaco e boa tolerabilidade (SCIOLI MONTOTO *et al.*, 2020). As nanopartículas lipídicas podem ser classificadas em nanopartículas lipídicas sólidas (NLS), carreador lipídico nanoestruturado (CLN) e conjugado fármaco-lipídio (CFL) (MARCATO, 2009).

Nanoemulsões são dispersões coloidais, em que dois líquidos imiscíveis são dispersos na forma de gotículas e estabilizados por um tensoativo, o qual pode afetar as propriedades gerais de nanoemulsões, como tamanho de gota formada e estabilidade em longo prazo. São estruturas termodinamicamente instáveis, isotrópicas e cineticamente estáveis (BARRADAS *et al.*, 2021). Por possuírem um tamanho de partícula de 20-200 nm tem capacidade de carrear grande quantidade de fármaco, o que leva a um aumento da biodisponibilidade de compostos pouco solúveis (JAIN e CHELLA, 2021).

Nanocristais de fármacos puros também tem sido explorados há longa data para melhorar a biodisponibilidade de fármacos ou até mesmo para tornar possível a administração por via intravenosa de fármacos pouco solúveis. Em geral, os nanocristais apresentam tamanho de partícula entre 10 e 800 nm (GIGLIOBIANCO *et al.*, 2018). Outra alternativa muito explorada para melhorar a solubilidade de fármacos e seu comportamento biofarmacêutico é a sua complexação com ciclodextrinas. As ciclodextrinas são polissacarídeos naturais que formam um complexo de inclusão com o fármaco, melhorando a biodisponibilidade e estabilidade das moléculas hóspedes (DHIMAN e BHATIA, 2020; DONEDA *et al.*, 2021).

3.1.2. Nanomateriais inorgânicos

Os nanomateriais inorgânicos podem apresentar boas propriedades ópticas, térmicas, magnéticas e mecânicas, sendo que essas podem muitas vezes ser modificadas pela manipulação de suas dimensões na escala nanométrica. Diferentemente dos nanomateriais orgânicos, as nanopartículas inorgânicas muitas vezes são aplicadas à área farmacêutica pelas suas próprias atividades intrínsecas (como a atividade bactericida, por exemplo), e não apenas como nanocarreadores de fármacos (PAUL e SHARMA, 2020).

Os nanotubos de carbono formam uma arquitetura única composta por uma ou mais camadas de grafeno com uma grande área superficial e possuindo condutividade térmica. É possível modificar a superfície dos nanotubos

aumentando sua biocompatibilidade e, portanto, seu potencial de aplicação na área médica. A imobilização de fármacos nas estruturas de carbono compreende três tipos: encapsulação de um fármaco no nanotubo de carbono, adsorção química na superfície ou nos espaços entre os nanotubos e fixação dos fármacos nos nanotubos de carbono funcionalizados (SU *et al.*, 2020). Outra particularidade destas estruturas para aplicação farmacêutica é o controle da liberação de fármacos que pode ser por estímulos elétricos ou químicos.

As nanopartículas metálicas são estruturas com um núcleo metálico, com tamanho que pode variar de 10 nm a 200 nm de diâmetro, cuja composição pode conter metais puros, como ouro e prata, ou óxidos metálicos, como óxido de zinco e dióxido de titânio. Devido ao seu tamanho, as nanopartículas metálicas possuem propriedades de superfície, carga, solubilidade e agregação bastante particulares, com inúmeras perspectivas de aplicação nas áreas biológica (BOEY e HO, 2020). A forma dessas nanoestruturas também pode influenciar na atividade biológica, sendo relatado que formas esféricas de nanopartículas de ouro podem ser mais facilmente capturadas pelas células do que formas em bastão (RAMALINGAM, 2019).

Nos últimos anos, os materiais de sílica mesoporosa tem sido bastante estudados, entre os nanomateriais inorgânicos, para aplicações farmacêuticas. Esses materiais são caracterizados como estruturas compostas por poros que variam entre 2 a 50 nm de diâmetro, além de sua estabilidade mecânica, grande área superficial e volume de poros. Essas vantagens, muitas vezes, permitem a incorporação de grande quantidade de fármacos. Além disso, a versatilidade desses materiais é ainda mais promissora visto a possibilidade da funcionalização dos grupos silanois reativos em sua superfície (DEON *et al.*, 2015).

3.2. Antitumorais

Atualmente, cerca de 20 milhões de novos casos de câncer são descobertos, e aproximadamente 10 milhões de mortes por câncer foi estimado em 2020. Essa doença é umas das maiores causas de morte no mundo e ainda é um desafio para

o setor da saúde (SUNG *et al.*, 2021). Quimioterapia é um dos tipos mais comuns de tratamento contra o câncer, e consiste na combinação de medicamentos para matar, controlar ou inibir o crescimento de células tumorais (SCHIRRMACHER *et al.*, 2019).

Os agentes antitumorais tem a capacidade de desencadear apoptose das células tumorais, dano ao DNA, catástrofe mitótica, entre outros mecanismos de ação conhecidos. Porém além de causar efeitos adversos importantes, a utilização frequente de um antitumoral específico está intimamente correlacionado com o desenvolvimento de resistência das células cancerosas frente aos agentes quimioterápicos (ASHRAFIZADEH *et al.*, 2020). Dessa forma, é evidente a necessidade da busca por novos fármacos com atividade antitumoral que sejam eficazes e seguros para combater essa doença de preocupação mundial. A seguir serão apresentadas algumas substâncias ativas com propriedades antitumorais, que serão o foco desse trabalho.

3.2.1. Polifenóis

Os polifenóis são uma grande família de moléculas de origem natural caracterizadas por mais de um anel fenólico, hidroxilados ou multi-hidroxilados. Na natureza, existe uma vasta diversidade estrutural destes compostos, por isso foram divididos em 4 grupos: ácido fenólico, estilbenos, lignanas e flavonóides (SINGLA *et al.*, 2019). São encontrados em fontes naturais, incluindo maçãs, uvas, chá preto, suco de romã, vinho tinto, chá verde, morango, banana, milho, melancia, ameixa, kiwi, batata, suco de limão, soja, cerejas, entre outros. Os polifenóis possuem propriedades terapêuticas curativas e preventivas bastante estudadas para doenças como Alzheimer, Huntington, Parkinson, hipercolesterolemia, diabetes, acidente vascular cerebral e várias formas de câncer, nas quais suas atividades antioxidante e anti-inflamatória são também exploradas (DAS *et al.*, 2016).

3.2.1.1. Curcumina

A curcumina (Figura 1) é um polifenol amplamente estudado e foi descoberta por Vogel e Pelletier nos rizomas da cúrcuma (*Curcuma longa*) (PRASAD *et al.*, 2014). Ela possui propriedade anti-inflamatórias (AGGARWAL *et al.*, 2013), antitumorais (GUPTA *et al.*, 2020), antivirais (JENNINGS; PARKS, 2020), antibacterianas (YADAV *et al.*, 2020), e antioxidantes (CORADINI *et al.*, 2014). A fração metoxi, hidroxila, α , β -carbonila insaturada ou grupos dicetona presentes na curcumina explicam essa ampla gama de atividades biológicas (KUNNUMAKKARA *et al.*, 2017). A curcumina é capaz de dificultar a proliferação e metástase de células cancerosas induzindo a parada do ciclo celular na fase G2/M (ASHRAFIZADEH *et al.*, 2020). Entretanto, todas essas potencialidades desse polifenol são limitadas devido a sua baixa solubilidade em água (0,00575 mg/mL) (LEWANDOWSKA e KALINOWSKA, 2020) e baixa biodisponibilidade, fatores que podem estar relacionados a sua má absorção, metabolismo rápido e rápida eliminação sistêmica (ANAND *et al.*, 2008).

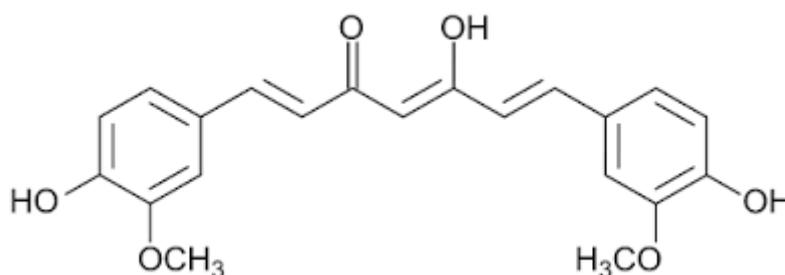


Figura 1: Estrutura química da curcumina (MOLVIEW, 2021)

Na tentativa de contornar esses problemas, diversos pesquisadores buscam novas estratégias farmacêuticas, como a formulação de nanopartículas, dispersões sólidas, micelas, emulsões, lipossomas e microesferas para melhorar a biodisponibilidade da curcumina (GHALANDARLAKI *et al.*, 2014; HASSANZADEH *et al.*, 2020). A curcumina também foi complexada com hidroxipropil- β -ciclodextrina e sua atividade frente à doença inflamatória intestinal foi avaliada em ratos. O complexo demonstrou redução importante na

inflamação (YADAV *et al.*, 2009). Da mesma forma, Zanotto-Filho e colaboradores desenvolveram nanocápsulas de núcleo lipídico carregadas com curcumina, utilizando o polímero poli (ϵ -caprolactona) como formador da parede polimérica das nanocápsulas. A atividade antitumoral da curcumina nanoencapsulada foi avaliada em modelo de gliomas em roedores. Houve diminuição do tamanho do tumor quando comparado com a curcumina não encapsulada (ZANOTTO-FILHO *et al.*, 2013).

3.2.1.2. Resveratrol

O resveratrol (3,4', 5-triidroxistilbeno) (Figura 2) é também um polifenol bastante conhecido, que pode se apresentar como dois isômeros geométricos, trans- e cis-. É comumente encontrado em amoras, amendoins e uvas e possui importante papel no tratamento ou prevenção de doenças crônicas. Entre seus efeitos já descritos estão antioxidantes, anti-inflamatórios, antiproliferativos, anti-angiogênicos e cardiovasculares (TALIB *et al.*, 2020; MENG *et al.*, 2021).

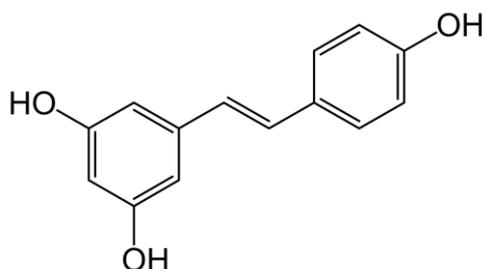


Figura 2: Estrutura química do resveratrol (MOLVIEW, 2021)

O efeito anti-inflamatório é uma das atividades biológicas mais bem descritas do resveratrol, normalmente associado à inibição de vias de sinalização. Fuggetta e colaboradores estudaram a supressão de fatores pró inflamatórios como IL-1 α , IL-6 e TNF- α (FUGGETTA *et al.*, 2016). O resveratrol também reduz expressão dos fatores inflamatórios, receptor do produto final da glicação (RAGE), NF- κ B (P65) e fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NADPH) oxidase 4 (NOX4) (XIAN *et al.*, 2020).

Além das atividades já citadas, o resveratrol tem sido estudado pela sua atividade antitumoral. Um estudo de 2017 indica que o resveratrol pode reverter a resistência de células tumorais frente a certas substâncias biologicamente ativas e, quando combinado com fármacos usados clinicamente, pode sensibilizar as células tumorais a esses agentes, incluindo células de câncer de pele, próstata, mama, entre outras (KO *et al.*, 2017). Da mesma forma que a curcumina, o resveratrol é pouco biodisponível após administração oral, sendo um dos principais limitantes de sua atividade biológica (FERRAZ DA COSTA *et al.*, 2020).

Estudos relatam a aplicação da nanotecnologia para melhorar o desempenho do resveratrol. Peñalva, *et al* (2018) avaliaram a capacidade das nanopartículas de caseína como carreadores orais do resveratrol, para melhorar sua biodisponibilidade. Os estudos demonstraram que biodisponibilidade oral do resveratrol quando carregado em nanopartículas de caseína foi 10 vezes maior do que quando o polifenól foi administrado como solução oral (PEÑALVA *et al.*, 2018). Oliveira, *et al* (2019) analisaram, em dois trabalhos, a atividade antioxidante e anti-inflamatória de nanocápsulas de núcleo lipídico contendo resveratrol em lesão pulmonar aguda, com a administração oral da formulação 4 horas antes da estimulação de lipopolissacarídeo (LPS) e 6 horas após a exposição, em camundongos. Ambos tiveram como resultado uma maior biodisponibilidade do resveratrol e a diminuição da inflamação pulmonar (DE OLIVEIRA *et al.*, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2021). Nanocápsulas de núcleo lipídico contendo resveratrol também foram avaliadas para o tratamento de glioma em ratos. Os resultados demonstraram que essa nanoencapsulação do resveratrol induziu a diminuição *in vitro* da viabilidade de células de glioma através da indução de morte celular por apoptose e promoveu uma acentuada diminuição *in vivo* no tamanho do tumor, além de reduzir a incidência de algumas características associadas ao tumor maligno, como hemorragia intratumoral e edema intratumoral (FIGUEIRÓ *et al.*, 2013).

Corroborando com esse trabalho, um estudo de revisão recente destaca o aumento notável da atividade antitumoral *in vitro* e *in vivo* de nanopartículas

contendo resveratrol, discutindo a nanotecnologia como uma estratégia potencial para combater diversos tipos de câncer (ANNAJI *et al.*, 2021).

Adicionalmente, estudos sugerem que a co-encapsulação de substâncias ativas pode favorecer um efeito sinérgico. O resveratrol foi nanoencapsulado com ácido lipóico, e essa co-encapsulação melhorou a estabilidade química e fotoestabilidade dos compostos, bem como suas propriedades antioxidantes, sem sinais de citotoxicidade para os fibroblastos (DAVIES *et al.*, 2020). Coradine *et al* (2014; 2015), em dois estudos desenvolveram nanocápsulas poliméricas contendo uma combinação de resveratrol e curcumina, com o intuito de avaliar o efeito da sua nanoencapsulação frente a radicais livres e processos inflamatórios. A co-nanoencapsulação levou a um aumento da atividade antioxidante dos dois polifenóis, mostrando ser uma possível ferramenta contra doenças associadas ao estresse oxidativo (CORADINI *et al.*, 2014); assim como a nanoencapsulação demonstrou melhora da eficácia como agentes edematogênicos na artrite induzida por adjuvante completo de Freund (CFA) em ratos, sem evidências de efeitos hepatotóxicos (CORADINI, *et al.*, 2015). O sinergismo da co-encapsulação também foi verificado na administração via tópica em pele humana excisada. Foi observada, em 24 horas, uma penetração nas primeiras camadas da epiderme dos polifenóis co-encapsulados, demonstrando uma possível aplicação no tratamento de doenças de pele (FRIEDRICH *et al.*, 2015).

3.2.2. Imatinibe

O imatinibe (Figura 3) é um representante da classe de inibidores de tirosina quinase e é o fármaco de primeira escolha no tratamento da leucemia mielóide crônica (LMC). O imatinibe foi desenvolvido em 1994 como uma estratégia para reverter as características hematológicas e clínicas da LMC (DRUKER; LYDON, 2000). Seu mecanismo de ação consiste em inibir competitivamente o sítio de ligação de ATP na oncoproteína BCR-ABL, bloqueando a capacidade da enzima em ativar moléculas efetoras que causam o fenótipo leucêmico (MUGHAL *et al.*, 2016).

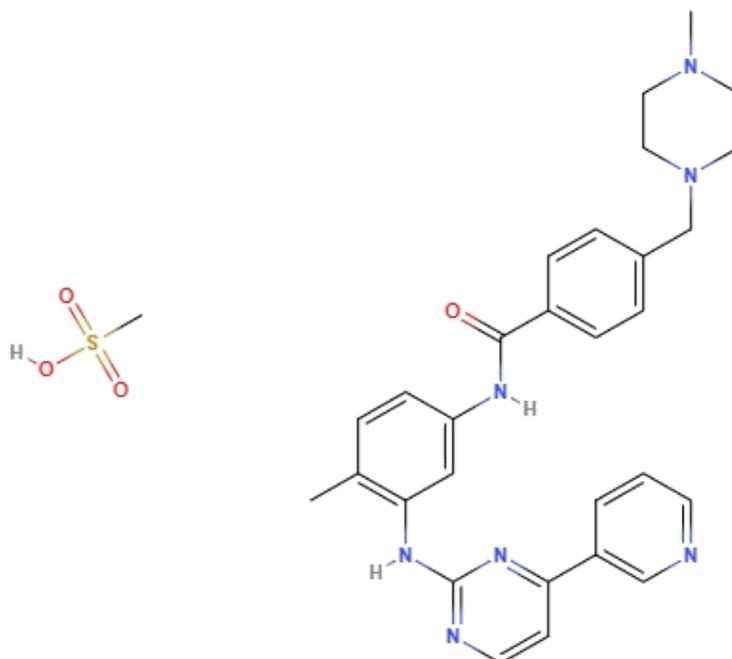


Figura 3: Estrutura química do mesilato de imatinibe (MOLVIEW, 2021)

O imatinibe é eficaz em reduzir a atividade da oncoproteína BCR-ABL relacionada à LMC, mas segundo estudos, há falhas no tratamento em alguns casos, onde há uma resposta sub-ótima ou recidiva da doença. Isso se deve provavelmente devido a mecanismos de resistência que as células leucêmicas podem desenvolver (WESTERDIJK *et al.*, 2020). Ainda, há relatos de baixa adesão à medicação devido aos efeitos adversos como distúrbios gastrointestinais e sangramentos, bem como toxicidade hepática e cardíaca (JABBOUR, 2020).

Vinhas e colaboradores (2017) combinaram o uso do imatinibe com nanopartículas de ouro, revelando a diminuição da sobrevivência celular e da viabilidade de linhagens celulares de LMC resistentes ao imatinibe livre (VINHAS *et al.*, 2017). Cortese e colaboradores (2018) também desenvolveram uma formulação de nanocápsulas contendo imatinibe e nilotinibe, na tentativa de fazer uma combinação terapêutica contra células de LMC. Os resultados demonstraram uma diminuição na concentração inibitória mínima frente às

células de leucemia mielóide crônica humana (KU812), evidenciando um resultado sinérgico (CORTESE *et al.*, 2018). Em outro estudo, conduzido por Acharya *et al.* (2016), foi abordado o sinergismo como estratégia de diminuir a resistência (ACHARYA e SAHOO, 2016). Os autores desenvolveram nanocápsulas contendo imatinibe e curcumina, explorando a atividade antioxidante do polifenol. O efeito dessa associação foi testado frente a células de LMC, demonstrando um aumento da captação celular, maior citotoxicidade *in vitro* e uma modulação da resistência, regulando diferentes vias de sinalização mediadas por espécies reativas de oxigênio (ROS).

3.3. Impressão 3D

A impressão tridimensional (3D) é uma técnica de manufatura aditiva, a qual se baseia na criação de objetos através de CAD (Desenho Assistido por Computador) softwares. O objeto virtual é desenvolvido e a informação é enviada à impressora 3D, que imprime o objeto físico (PRODAN ŽITNIK *et al.*, 2018). A medicina personalizada é o principal objetivo da impressão 3D no âmbito farmacêutico. Entre suas vantagens está a individualização da dose do (s) fármaco (s), considerando as características fisiológicas, perfil genético e resposta de cada organismo, diminuindo o desenvolvimento de reações adversas aos medicamentos ou respostas terapêuticas ineficazes (PRODAN ŽITNIK *et al.*, 2018).

A versatilidade da impressão 3D permite criar formas farmacêuticas com diferentes geometrias, para diversas vias de administração, contendo associações de fármacos e com perfis de liberação distintos, desde liberação imediata até liberações controladas (VAZ e KUMAR, 2021). Diferentes tecnologias de impressão 3D podem ser empregadas na área farmacêutica. Entre elas estão a impressão por jato de material, modelagem por deposição fundida (FDM), estereolitografia (SLA), sinterização seletiva a laser (SLS) e extrusão semissólida (SSE) (DOS SANTOS *et al.*, 2021a).

A impressão por jato de material utiliza uma técnica de jato de tinta de impressão semelhante às impressoras domésticas. Porém, na área farmacêutica, sua utilização baseia-se no uso de um produto farmacêutico em substituição à tinta e a impressão ocorre geralmente sobre uma folha constituída por material comestível (DOS SANTOS *et al.*, 2021a). É utilizada na preparação de filmes (VUDDANDA *et al.*, 2018) e bioaerogels (SOORBAGHI *et al.*, 2019) personalizados.

A FDM é considerada uma tecnologia de impressão 3D de fácil acesso e baixo custo. O processo baseia-se na impressão de materiais termoplásticos, geralmente filamentos. Eles são fundidos e extrudidos por uma cabeça de impressão capaz de se mover nos eixos X e Y sobre uma mesa de impressão. O objeto é formado camada por camada. Na área farmacêutica, a FDM vem sendo muito utilizada para impressão de formas farmacêuticas de uso oral (BECK *et al.*, 2017), tópica (ECONOMIDOU *et al.*, 2018) ou no desenvolvimento de implantes (DOS SANTOS *et al.*, 2021b). Nesta técnica, o material polimérico, tais como polivinilpirrolidona (PVP), álcool polivinílico (PVA), entre outros, pode ser misturado com o fármaco e o filamento é produzido por extrusão por fusão a quente. Os filamentos precisam ter boa qualidade para conseguir suportar as tensões mecânicas e térmicas na cabeça de impressão para alcançar uma boa qualidade de impressão (PEREIRA *et al.*, 2020).

A SLA baseia-se na impressão usando uma resina fotocurável, geralmente epóxi ou acrílica. Essa resina é exposta a uma luz de alta energia, como o laser, para que suas camadas se solidifiquem a partir da fotopolimerização. Um fotoiniciador é necessário para iniciar o processo de polimerização (LEE *et al.*, 2017). Os estudos de aplicação desta técnica na área farmacêutica têm sido focados na produção de medicamentos personalizados, com diferentes perfis de liberação, assim como para impressão de *scaffolds* com geometria interna adequada para regeneração do tecido ósseo. Uma das principais desvantagens dessa técnica é a baixa disponibilidade de materiais biocompatíveis, principalmente no caso dos fotoiniciadores, o que tem sido ainda alvo de estudos por formuladores (DOS SANTOS *et al.*, 2021a).

A técnica de impressão 3D por SLS é do tipo fusão em leito de pós em que um leito de polímero em pó, resina ou metal é irradiado parcialmente ou totalmente por uma fonte de aquecimento de alta potência, como laser, que resulta em uma camada solidificada de pó. Quando a camada é sinterizada, uma nova camada de pó é adicionada e o procedimento acontece novamente até que o objeto esteja totalmente formado (WANG *et al.*, 2017). Na biomedicina, essa técnica é bastante utilizada tanto para o desenvolvimento de medicamentos, quanto de implantes metálicos personalizados (FINA *et al.*, 2017).

A impressão 3D por jato de aglutinante é semelhante à técnica SLS, mas produz objetos porosos, camada por camada, utilizando um líquido aglutinante em substituição à aplicação do laser. Essa técnica foi bastante destacada em 2015, quando o FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou o Spritam[®], o primeiro comprimido impresso em 3D, que possui alta porosidade e é facilmente dispersível quando em contato com líquidos. A técnica de jato de aglutinante produz formas farmacêuticas porosas de desintegração rápida, assim como materiais cerâmicos odontológicos (CHANG *et al.*, 2020; REDDY *et al.*, 2020).

A SSE emprega um material semissólido, que é adicionado em uma seringa e extrudido continuamente, camada por camada, sobre uma mesa de impressão, até a impressão completa do objeto. O material semissólido é composto por uma mistura de polímero, solvente e excipientes em uma proporção adequada. Nesta técnica, após a impressão, é comum a necessidade de uma etapa de secagem para eliminação do solvente. (AZAD *et al.*, 2020). Cui e colaboradores (2018) imprimiram comprimidos a base de carboximetilcelulose sódica contendo levetiracetam e discutiram a potencial capacidade da impressora SSE em imprimir medicamentos personalizados (CUI *et al.*, 2018).

A associação da nanotecnologia com a impressão 3D no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas é ainda uma abordagem muito nova e um desafio para os pesquisadores. Beck *et al* (2017) desenvolveram *printlets* de poli(ϵ -caprolactona) (PCL) e Eudragit RL100 através da técnica de FDM. Após a impressão, os comprimidos foram embebidos em uma suspensão de nanocápsulas contendo deflazacort. Os autores observaram que diferentes fatores

influenciavam o perfil de liberação do fármaco a partir das formas sólidas, como o tipo de polímero, a porcentagem de preenchimento e a presença de um agente formador de canal (BECK *et al.*, 2017).

O texto completo do capítulo 1, que no texto completo da tese defendida ocupa o intervalo das páginas compreendido entre as páginas 51 - 80, foi suprimido por tratar-se de manuscrito em preparação para publicação em periódico científico. Consta da descrição de uma revisão sistemática com meta-análise sobre o efeito da nanoencapsulação da curcumina sobre a atividade antitumoral da mesma em roedores, quando comparado com sua forma não encapsulada. Dezoito estudos (116 animais) preencheram os critérios de inclusão. As meta-análises evidenciaram que nanocápsulas poliméricas carregadas com curcumina inibem o crescimento do tumor e diminuem o peso do tumor em roedores, independentemente do modelo de tumor sólido.

O texto completo do capítulo 2, que no texto completo da tese defendida ocupa o intervalo das páginas compreendido entre as páginas 83 - 109, foi suprimido por tratar-se de manuscrito em preparação para publicação em periódico científico. Consta da descrição, preparação de hidrogel de carboximetilcelulose contendo resveratrol e curcumina co-encapsulados em nanocápsulas poliméricas, utilizando o polímero poli (ϵ -caprolactona). Este hidrogel foi utilizado como tinta de impressão para impressora 3D, utilizando a técnica de extrusão semissólida, onde formas sólidas de formato cilíndrico foram impressas. A presença das nanoestruturas na redispersão aquosa dessas formas sólidas foi confirmada por análises de difração a laser.

6. CAPÍTULO 3 (ARTIGO 3)

O texto completo do capítulo 2, que no texto completo da tese defendida ocupa o intervalo das páginas compreendido entre as páginas 113 - 128, foi suprimido por tratar-se de manuscrito em preparação para publicação em periódico científico. Consta da descrição, produção e caracterização de nanocápsulas poliméricas contendo imatinibe, um inibidor de tirosina quinase e medicamento de escolha para tratamento de leucemia mieloide crônica. As análises de difração a laser da formulação mostraram distribuição de tamanho de partícula monomodal, sem a presença de população de partículas micrométricas. Os perfis de liberação in vitro mostraram que a nanoencapsulação melhorou a aparente solubilidade aquosa do imatinibe.

7. DISCUSSÃO

No âmbito farmacêutico, novas tecnologias estão sendo cada vez mais estudadas com o objetivo de melhorar o comportamento de fármacos no organismo, sua biodisponibilidade e, por consequência, seu efeito biológico (VAZ e KUMAR, 2021). Neste trabalho, foram abordadas duas estratégias tecnológicas emergentes, que unidas ou individualmente, demonstram resultados promissores na busca por tratamentos de saúde mais eficazes, assim como a utilização de bioativos com conhecidas atividades antitumorais.

A curcumina é um polifenol com conhecida atividade antitumoral, porém sua baixa solubilidade em água torna sua biodisponibilidade limitada. Diversos estudos vêm demonstrando que a nanoencapsulação da curcumina é uma estratégia para contornar essa dificuldade, neste contexto, o Capítulo 1 da dissertação apresentou uma revisão sistemática abordando a nanotecnologia. A busca de trabalhos na literatura buscou assegurar a inclusão de todos os artigos sobre o tema, disponíveis nos bancos de dados utilizados e no período delimitado. Através de uma análise sistemática inédita na literatura, foi observado que nanocápsulas poliméricas contendo curcumina são capazes de diminuir o tamanho e peso de tumor em roedores, em comparação com a administração da curcumina livre. O resultado encontrado ainda foi comprovado por meta-análises, tratamentos estatísticos que julgam a relevância de cada um dos artigos e proporciona uma pesquisa baseada em evidências, encorajando uma possível translação dos resultados para uma etapa clínica (SENA *et al.*, 2014). Essa revisão reuniu os artigos publicados sobre a aplicação de nanocápsulas poliméricas contendo curcumina em modelos pré-clínicos de tumores sólidos e trouxe evidências que essa estratégia de nanoencapsulação é capaz de modificar as propriedades de fármacos tornando-os mais eficazes e biodisponíveis no local de ação desejado. Ainda, demonstra as possibilidades da co-encapsulação da curcumina com outras moléculas biologicamente ativas para melhorar mais a sua ação antitumoral.

Ainda explorando as potencialidades da curcumina, o Capítulo 2 traz a produção de formas farmacêuticas sólidas empregando nanocápsulas poliméricas contendo curcumina co-encapsulada com resveratrol, como modelo de moléculas

ativas, através da impressão de objetos físicos a partir de modelos virtuais empregando impressão 3D. A extrusão semissólida, uma técnica de impressão 3D, é nova e ainda um desafio diante de tantos parâmetros a serem otimizados, como a consistência adequada da tinta de impressão (ou semissólido), a velocidade de extrusão, o diâmetro da ponteira da seringa, entre outros. No presente trabalho, foi testado diversos polímeros formadores de géis, como carbopol, hidroxipropilmetil celulose e alginato, mas ou a baixa consistência do hidrogél ou a desestruturação da forma impressa impossibilitou sua utilização. Então demonstramos, de maneira inédita, a possibilidade da impressão 3D de formas sólidas contendo nanocápsulas poliméricas contendo polifenóis com conhecida atividade antitumoral, utilizando carboximetil celulose sódica. BECK *et al.* estudam a impressão 3D de objetos contendo nanossistemas e destacam que a pouca quantidade de estudos na área torna esse desafio ainda maior (BECK *et al.*, 2017).

Com o objetivo de melhorar a atividade antitumoral de um ativo já utilizado, o Capítulo 3 traz um estudo que aborda o uso da nanotecnologia como uma estratégia para melhorar a solubilidade intrínseca de substâncias ativas e sua potencialidade em contornar a resistência de células tumorais a alguns fármacos. O imatinibe é o fármaco de primeira escolha para tratamento de leucemia mielóide crônica. Sua associação com nanocápsulas poliméricas biocompatíveis e biodegradáveis a fim de melhorar sua eficácia antitumoral foi avaliada nesse trabalho. A formulação de nanocápsulas contendo imatinibe promoveu um aumento na sua solubilidade aparente em água. Sabe-se que a baixa solubilidade em água dificulta a biodistribuição dos fármacos no organismo, levando à necessidade de altas doses de medicamento para alcançar o efeito biológico esperado (LI *et al.*, 2017; KESHARWANI *et al.*, 2020). Então, o desenvolvimento da formulação proposta nesse estudo abre as perspectivas para a futura avaliação da sua atividade antiproliferativa frente a células K-562 resistentes e não resistentes ao imatinibe, assim como testes de co-administração das nanocápsulas contendo imatinibe e nanocápsulas contendo curcumina e resveratrol co-encapsulados frente aos mesmos modelos celulares. Embora

inicialmente prevista, essa etapa do estudo configura como uma das perspectivas de sua continuidade, em decorrência das restrições sanitárias impostas pela pandemia Covid-19.

8. CONCLUSÃO

A revisão sistemática com meta-análise realizada quantifica de forma sistemática e objetiva o efeito positivo da nanoencapsulação da curcumina, em roedores. Assim como a co-encapsulação da curcumina com outra substância com atividade biológica melhora ainda mais o efeito antitumoral. Esse tipo de estudo é um desafio em função da falta de padronização de estudos pré-clínicos, mas ainda assim, é uma ferramenta útil que abre possibilidades de tradução desses achados para uma pesquisa clínica envolvendo a curcumina como um potencial antitumoral.

Neste trabalho foi demonstrada uma prova de conceito onde formas farmacêuticas sólidas contendo nanocápsulas poliméricas foram impressas utilizando uma impressora 3D do tipo extrusão semissólida. A presença de nanocápsulas contendo curcumina e resveratrol co-encapsulados no hid

rogel de Na-CMC não alterou as propriedades físico-químicas, de desintegração e mucoadesivas das formas sólidas impressas em 3D. O processo não alterou o tamanho das nanoestruturas e nem causou nenhuma perda ou degradação dos polifenóis. Mais estudos são necessários para entender melhor essa nova técnica de produzir formas farmacêuticas sólidas, porém observa-se que este é um campo promissor de aplicação de suspensão de nanocápsulas em uma forma farmacêutica com dose e liberação customizáveis.

Ainda, foi abordada também, a produção de nanocápsulas poliméricas biodegradáveis e biocompatíveis contendo imatinibe. As nanocápsulas foram produzidas e caracterizadas quanto ao seu teor, eficiência de encapsulação, pH, tamanho de partícula e perfil de liberação, e mostraram-se aptas para novos estudos envolvendo modelo celular de LMC.

Como conclusão geral dessa dissertação, pode-se destacar a polivalência da nanotecnologia e da impressão 3D em promover novas abordagens visando melhorar a performance de fármacos. A aliança entre as duas tecnologias promete revolucionar o setor da saúde, desenvolvendo cada vez mais estratégias

para contornar problemas relacionados a medicamentos, suas doses e suas formas de administração.

9. REFERÊNCIAS

ACHARYA, S.; SAHOO, S. K. Exploitation of redox discrepancy in leukemia cells by a reactive oxygen species nanoscavenger for inducing cytotoxicity in imatinib resistant cells. **J Colloid Interface Sci**, v. 467, n., p. 180-191, 2016.

AGGARWAL, B. B.; YUAN, W.; LI, S.; GUPTA, S. C. Curcumin-free turmeric exhibits anti-inflammatory and anticancer activities: Identification of novel components of turmeric. **Mol Nutr Food Res**, v. 57, n. 9, p. 1529-1542, 2013.

ANAND, P.; SUNDARAM, C.; JHURANI, S.; KUNNUMAKKARA, A. B.; AGGARWAL, B. B. Curcumin and cancer: an "old-age" disease with an "age-old" solution. **Cancer Lett**, v. 267, n. 1, p. 133-164, 2008.

ANNAJI, M.; POUDEL, I.; BODDU, S. H. S.; ARNOLD, R. D.; TIWARI, A. K.; BABU, R. J. Resveratrol-loaded nanomedicines for cancer applications. **Cancer Rep (Hoboken)**, v. 4, n. 3, p. e1353, 2021.

ASHRAFIZADEH, M., ZARRABI, A., HASHEMI, F., ZABOLIAN, A., SALEKI, H., BAGHERIAN, M., AZAMI, N., BEJANDI, A. K., HUSHMANDI, K., ANG, H. L., MAKVANDI, P., KHAN, H., KUMAR, A. P. Polychemotherapy with Curcumin and Doxorubicin via Biological Nanoplatforms: Enhancing Antitumor Activity. **Pharmaceutics**, v. 12, p. 1080, 2020.

AZAD, M. A.; OLAWUNI, D.; KIMBELL, G.; BADRUDDOZA, A. Z. M.; HOSSAIN, M. S.; SULTANA, T. Polymers for Extrusion-Based 3D Printing of Pharmaceuticals: A Holistic Materials-Process Perspective. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 2, p., 2020.

BARRADAS, T. N.; DE HOLANDA E SILVA, K. G. Nanoemulsions of essential oils to improve solubility, stability and permeability: a review. **Environmental Chemistry Letters**, v. 19, n. 2, p. 1153-1171, 2021.

BECK, R. C. R.; CHAVES, P. S.; GOYANES, A.; VUKOSAVLJEVIC, B.; BUANZ, A.; WINDBERGS, M.; BASIT, A. W.; GAISFORD, S. 3D printed tablets loaded with polymeric nanocapsules: An innovative approach to produce customized drug delivery systems. **Int J Pharm**, v. 528, n. 1-2, p. 268-279, 2017.

BOEY, A.; HO, H. K. All Roads Lead to the Liver: Metal Nanoparticles and Their Implications for Liver Health. **Small**, v. 16, n. 21, p. 2000153, 2020.

CHANG, S.-Y.; LI, S. W.; KOWSARI, K.; SHETTY, A.; SORRELLS, L.; SEN, K.; NAGAPUDI, K.; CHAUDHURI, B.; MA, A. W. K. Binder-Jet 3D Printing of Indomethacin-laden Pharmaceutical Dosage Forms. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 109, n. 10, p. 3054-3063, 2020.

CORADINI, K.; LIMA, F. O.; OLIVEIRA, C. M.; CHAVES, P. S.; ATHAYDE, M. L.; CARVALHO, L. M.; BECK, R. C. Co-encapsulation of resveratrol and curcumin in lipid-core nanocapsules improves their in vitro antioxidant effects. **Eur J Pharm Biopharm**, v. 88, n. 1, p. 178-185, 2014.

CORADINI, K.; FRIEDRICH, R. B.; FONSECA, F. N.; VENCATO, M. S.; ANDRADE, D. F.; OLIVEIRA, C. M.; BATTISTEL, A. P.; GUTERRES, S. S.; DA ROCHA, M. I. U. M.; POHLMANN, A. R.; BECK, R. C. R. A novel approach to arthritis treatment based on resveratrol and curcumin co-encapsulated in lipid-core nanocapsules: In vivo studies. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 78, n., p. 163-170, 2015.

CORTESE, B.; D'AMONE, S.; PALAMÀ, I. E. Wool-Like Hollow Polymeric Nanoparticles for CML Chemo-Combinatorial Therapy. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 2, p., 2018.

CUI, M.; LI, Y.; CHAI, Y.; LOU, J.; CHEN, F.; LI, Q.; PAN, W.; DING, P. Exploration and preparation of a dose-flexible regulation system for levetiracetam tablets via novel semisolid extrusion (SSE) 3D printing. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 108, n., p., 2018.

DAS, J.; RAMANI, R.; SURAJU, M. O. Polyphenol compounds and PKC signaling. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1860, n. 10, p. 2107-2121, 2016.

DAVIES, S.; CONTRI, R. V.; GUTERRES, S. S.; POHLMANN, A. R.; GUERREIRO, I. C. K. Simultaneous nanoencapsulation of lipoic acid and resveratrol with improved antioxidant properties for the skin. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 192, n., p. 111023, 2020.

DE OLIVEIRA, M. T. P.; DE SÁ COUTINHO, D.; TENÓRIO DE SOUZA, É.; STANISÇUASKI GUTERRES, S.; POHLMANN, A. R.; SILVA, P. M. R.; MARTINS, M. A.; BERNARDI, A. Orally delivered resveratrol-loaded lipid-core nanocapsules ameliorate LPS-induced acute lung injury via the ERK and PI3K/Akt pathways. **Int J Nanomedicine**, v. 14, n., p. 5215-5228, 2019.

DE OLIVEIRA, M. T. P.; COUTINHO, D. D. S.; GUTERRES, S. S.; POHLMANN, A. R.; SILVA, P. M. R. E.; MARTINS, M. A.; BERNARDI, A. Resveratrol-Loaded Lipid-Core Nanocapsules Modulate Acute Lung Inflammation and Oxidative Imbalance Induced by LPS in Mice. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 5, p. 683, 2021.

DENG, S.; GIGLIOBIANCO, M. R.; CENSI, R.; DI MARTINO, P. Polymeric Nanocapsules as Nanotechnological Alternative for Drug Delivery System: Current Status, Challenges and Opportunities. **Nanomaterials (Basel)**, v. 10, n. 5, p., 2020.

DEON, M.; CALDAS, E. M.; DA ROSA, D. S.; DE MENEZES, E. W.; DIAS, S. L. P.; PEREIRA, M. B.; COSTA, T. M. H.; ARENAS, L. T.; BENVENUTTI, E. V. Mesoporous silica xerogel modified with bridged ionic silsesquioxane used to immobilize copper tetrasulfonated phthalocyanine applied to electrochemical determination of dopamine. **Journal of Solid State Electrochemistry**, v. 19, n. 7, p. 2095-2105, 2015.

DHIMAN, P.; BHATIA, M. Pharmaceutical applications of cyclodextrins and their derivatives. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 98, n. 3, p. 171-186, 2020.

DONEDA, E.; BIANCHI, S. E.; PITTOL, V.; KREUTZ, T.; SCHOLL, J. N.; IBAÑEZ, I. L.; BRACALENTE, C.; DURÁN, H.; FIGUEIRÓ, F.; KLAMT, F.; BASSANI, V. L. 3-O-Methylquercetin from *Achyrocline satureioides*-cytotoxic activity against A375-derived human melanoma cell lines and its incorporation into cyclodextrins-hydrogels for topical administration. **Drug Deliv Transl Res**, v., n., p., 2021.

DOS SANTOS, J.; DE OLIVEIRA, R. S.; DE OLIVEIRA, T. V.; VELHO, M. C.; KONRAD, M. V.; DA SILVA, G. S.; DEON, M.; BECK, R. C. R. 3D Printing and Nanotechnology: A Multiscale Alliance in Personalized Medicine. **Advanced Functional Materials**, v. 31, n. 16, p. 2009691, 2021.

DOS SANTOS, J.; DEON, M.; DA SILVA, G. S.; BECK, R. C. R. Multiple variable effects in the customisation of fused deposition modelling 3D-printed medicines: A design of experiments (DoE) approach. **Int J Pharm**, v. 597, n., p. 120331, 2021.

DRUKER, B. J.; LYDON, N. B. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. **The Journal of clinical investigation**, v. 105, n. 1, p. 3-7, 2000.

ECONOMIDOU, S. N.; LAMPROU, D. A.; DOUROUMIS, D. 3D printing applications for transdermal drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 544, n. 2, p. 415-424, 2018.

EMA, E. M. A. Glossary - Nanotechnology European Medicines Agency: secondary title, 2020. 2021.

FERRAZ DA COSTA, D. C.; PEREIRA RANGEL, L.; QUARTI, J.; SANTOS, R. A.; SILVA, J. L.; FIALHO, E. Bioactive Compounds and Metabolites from Grapes and Red Wine in Breast Cancer Chemoprevention and Therapy. **Molecules**, v. 25, n. 15, p., 2020.

FIGUEIRÓ, F.; BERNARDI, A.; FROZZA, R. L.; TERROSO, T.; ZANOTTO-FILHO, A.; JANDREY, E. H.; MOREIRA, J. C.; SALBEGO, C. G.;

EDELWEISS, M. I.; POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S. S.; BATTASTINI, A. M. Resveratrol-loaded lipid-core nanocapsules treatment reduces in vitro and in vivo glioma growth. **J Biomed Nanotechnol**, v. 9, n. 3, p. 516-526, 2013.

FINA, F.; GOYANES, A.; GAISFORD, S.; BASIT, A. W. Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 529, n. 1, p. 285-293, 2017.

FRIEDRICH, R. B.; KANN, B.; CORADINI, K.; OFFERHAUS, H. L.; BECK, R. C.; WINDBERGS, M. Skin penetration behavior of lipid-core nanocapsules for simultaneous delivery of resveratrol and curcumin. **Eur J Pharm Sci**, v. 78, n., p. 204-213, 2015.

FUGGETTA, M. P.; BORDIGNON, V.; COTTARELLI, A.; MACCHI, B.; FREZZA, C.; CORDIALI-FEI, P.; ENSOLI, F.; CIAFRÈ, S.; MARINOMERLO, F.; MASTINO, A.; RAVAGNAN, G. Downregulation of proinflammatory cytokines in HTLV-1-infected T cells by Resveratrol. **J Exp Clin Cancer Res**, v. 35, n. 1, p. 118, 2016.

GHALANDARLAKI, N.; ALIZADEH, A. M.; ASHKANI-ESFAHANI, S. Nanotechnology-applied curcumin for different diseases therapy. **Biomed Res Int**, v. 2014, n., p. 394264, 2014.

GIGLIOBIANCO, M. R.; CASADIDIO, C.; CENSI, R.; DI MARTINO, P. Nanocrystals of Poorly Soluble Drugs: Drug Bioavailability and Physicochemical Stability. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 3, p., 2018.

GUPTA, N.; VERMA, K.; NALLA, S.; KULSHRESHTHA, A.; LALL, R.; PRASAD, S. Free Radicals as a Double-Edged Sword: The Cancer Preventive and Therapeutic Roles of Curcumin. **Molecules**, v. 25, n. 22, p., 2020.

HASSANZADEH, K.; BUCCARELLO, L.; DRAGOTTO, J.; MOHAMMADI, A.; CORBO, M.; FELIGIONI, M. Obstacles against the Marketing of Curcumin as a Drug. **Int J Mol Sci**, v. 21, n. 18, p., 2020.

HOCHHAUS, A.; KREIL, S.; CORBIN, A. S.; LA ROSÉE, P.; MÜLLER, M. C.; LAHAYE, T.; HANFSTEIN, B.; SCHOCH, C.; CROSS, N. C.; BERGER, U.; GSCHAIIDMEIER, H.; DRUKER, B. J.; HEHLMANN, R. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. **Leukemia**, v. 16, n. 11, p. 2190-2196, 2002.

JAIN, H.; CHELLA, N. Methods to improve the solubility of therapeutical natural products: a review. **Environmental Chemistry Letters**, v. 19, n. 1, p. 111-121, 2021.

JENNINGS, M. R.; PARKS, R. J. Curcumin as an Antiviral Agent. *Viruses*, v. 12, n. 11, p. 1242, 2020.

KESHARWANI, S. S.; JAIN, V.; DEY, S.; SHARMA, S.; MALLYA, P.; KUMAR, V. A. An overview of advanced formulation and nanotechnology-based approaches for solubility and bioavailability enhancement of silymarin. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 60, n., p. 102021, 2020.

KO, J. H.; SETHI, G.; UM, J. Y.; SHANMUGAM, M. K.; ARFUSO, F.; KUMAR, A. P.; BISHAYEE, A.; AHN, K. S. The Role of Resveratrol in Cancer Therapy. **Int J Mol Sci**, v. 18, n. 12, p., 2017.

KUNNUMAKKARA, A. B.; BORDOLOI, D.; PADMAVATHI, G.; MONISHA, J.; ROY, N. K.; PRASAD, S.; AGGARWAL, B. B. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. **Br J Pharmacol**, v. 174, n. 11, p. 1325-1348, 2017.

LEE, J.-Y.; AN, J.; CHUA, C. K. Fundamentals and applications of 3D printing for novel materials. **Applied Materials Today**, v. 7, p. 120-133, 2017.

LEWANDOWSKA, H., KALINOWSKA, M. New Polyphenol-Containing LDL Nano-Preparations in Oxidative Stress and DNA Damage: A Potential Route for Cell-Targeted PP Delivery. **Materials**, v. 13, p. 5106, 2020.

LI, Y.; HONG, J.; LI, H.; QI, X.; GUO, Y.; HAN, M.; WANG, X. Genkwanin nanosuspensions: a novel and potential antitumor drug in breast carcinoma therapy. **Drug Deliv**, v. 24, n. 1, p. 1491-1500, 2017.

LIMA, A. L.; GRATIERI, T.; CUNHA-FILHO, M.; GELFUSO, G. M. Polymeric nanocapsules: A review on design and production methods for pharmaceutical purpose. **Methods**, 2021.

LIU, G.; HOU, S.; TONG, P.; LI, J. Liposomes: Preparation, Characteristics, and Application Strategies in Analytical Chemistry. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v., n., p. 1-21, 2020.

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

MENG, T.; XIAO, D.; MUHAMMED, A.; DENG, J.; CHEN, L.; HE, J. Anti-Inflammatory Action and Mechanisms of Resveratrol. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 26, n. 1, p. 229, 2021.

MOLVIEW, 2021. <https://molview.org/>. Acesso em: 30 de agosto de 2021

MIRCHANDANI, Y.; PATRAVALE, V. B.; S, B. Solid lipid nanoparticles for hydrophilic drugs. **Journal of Controlled Release**, v. 335, n., p. 457-464, 2021.

MORA-HUERTAS, C. E.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. **Int J Pharm**, v. 385, n. 1-2, p. 113-142, 2010.

MUGHAL, T. I.; RADICH, J. P.; DEININGER, M. W.; APPERLEY, J. F.; HUGHES, T. P.; HARRISON, C. J.; GAMBACORTI-PASSERINI, C.; SAGLIO, G.; CORTES, J.; DALEY, G. Q. Chronic myeloid leukemia: reminiscences and dreams. **Haematologica**, v. 101, n. 5, p. 541-558, 2016.

PAUL, W.; SHARMA, C. P. 13 - Inorganic nanoparticles for targeted drug delivery. In: Sharma, C. P. (Ed.). *Biointegration of Medical Implant Materials (Second Edition)*: Woodhead Publishing, 2020, p.333-373.

PEÑALVA, R.; MORALES, J.; GONZÁLEZ-NAVARRO, C. J.; LARRAÑETA, E.; QUINCOSES, G.; PEÑUELAS, I.; IRACHE, J. M. Increased Oral Bioavailability of Resveratrol by Its Encapsulation in Casein **Nanoparticles**. *Int J Mol Sci*, v. 19, n. 9, p., 2018.

PEREIRA, G. G.; FIGUEIREDO, S.; FERNANDES, A. I.; PINTO, J. F. Polymer Selection for Hot-Melt Extrusion Coupled to Fused Deposition Modelling in Pharmaceutics. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 9, p. 795, 2020.

PRASAD, S.; TYAGI, A. K.; AGGARWAL, B. B. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. **Cancer research and treatment**, v. 46, n. 1, p. 2-18, 2014.

PRODAN ŽITNIK, I.; ČERNE, D.; MANCINI, I.; SIMI, L.; PAZZAGLI, M.; DI RESTA, C.; PODGORNIK, H.; REPIČ LAMPRET, B.; TREBUŠAK PODKRAJŠEK, K.; SIPEKY, C.; VAN SCHAIK, R.; BRANDSLUND, I.; VERMEERSCH, P.; SCHWAB, M.; MARC, J. Personalized laboratory medicine: a patient-centered future approach. **Clin Chem Lab Med**, v. 56, n. 12, p. 1981-1991, 2018.

QUINTANAR-GUERRERO, D.; ALLÉMANN, E.; FESSI, H.; DOELKER, E. Preparation techniques and mechanisms of formation of biodegradable nanoparticles from preformed polymers. **Drug Dev Ind Pharm**, v. 24, n. 12, p. 1113-1128, 1998.

RAMALINGAM, V. Multifunctionality of gold nanoparticles: Plausible and convincing properties. **Adv Colloid Interface Sci**, v. 271, n., p. 101989, 2019.

REDDY*, C. V.; BALAMURALIDHARA, V.; VENKATESH, M. P.; KUMAR, T. M. P. First FDA Approved 3D Printed Drug Paved New Path for Increased

Precision in Patient Care. Applied Clinical Research, **Clinical Trials and Regulatory Affairs (Discontinued)**, v. 7, n. 2, p. 93-103, 2020.

SAHU, T.; RATRE, Y. K.; CHAUHAN, S.; BHASKAR, L. V. K. S.; NAIR, M. P.; VERMA, H. K. Nanotechnology based drug delivery system: Current strategies and emerging therapeutic potential for medical science. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 63, n., p. 102487, 2021.

SCIOLI MONTOTO, S.; MURACA, G.; RUIZ, M. E. Solid Lipid Nanoparticles for Drug Delivery: Pharmacological and Biopharmaceutical Aspects. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 7, n. 319, p., 2020.

SENA, E. S.; CURRIE, G. L.; MCCANN, S. K.; MACLEOD, M. R.; HOWELLS, D. W. Systematic reviews and meta-analysis of preclinical studies: why perform them and how to appraise them critically. Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral **Blood Flow and Metabolism**, v. 34, n. 5, p. 737-742, 2014.

SINGLA, R. K.; DUBEY, A. K.; GARG, A.; SHARMA, R. K.; FIORINO, M.; AMEEN, S. M.; HADDAD, M. A.; AL-HIARY, M. Natural Polyphenols: Chemical Classification, Definition of Classes, Subcategories, and Structures. **Journal of AOAC INTERNATIONAL**, v. 102, n. 5, p. 1397-1400, 2019.

SOORBAGHI, F. P.; ISANEJAD, M.; SALATIN, S.; GHORBANI, M.; JAFARI, S.; DERAKHSHANKHAH, H. Bioaerogels: Synthesis approaches, cellular uptake, and the biomedical applications. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 111, n., p. 964-975, 2019.

SU, Z.; HOU, W.; SUN, Z. Recent advances in carbon nanotube-geopolymer composite. **Construction and Building Materials**, v. 252, n., p. 118940, 2020.

SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA Cancer J Clin**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

SCHIRRMACHER, V. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). **Int J Oncol**, v. 54, n. 2, p. 407-419, 2019.

TALIB, W. H.; ALSAYED, A. R.; FARHAN, F.; AL KURY, L. T. Resveratrol and Tumor Microenvironment: Mechanistic Basis and Therapeutic Targets. **Molecules**, v. 25, n. 18, p. 4282, 2020.

VASAN, N.; BASELGA, J.; HYMAN, D. M. A view on drug resistance in cancer. **Nature**, v. 575, n. 7782, p. 299-309, 2019.

VAZ, V. M.; KUMAR, L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. **AAPS PharmSciTech**, v. 22, n. 1, p. 49, 2021.

VINHAS, R.; MENDES, R.; FERNANDES, A. R.; BAPTISTA, P. V. Nanoparticles—Emerging Potential for Managing Leukemia and Lymphoma. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 5, n. 79, p., 2017.

VIRLAN, M. J. R.; MIRICESCU, D.; RADULESCU, R.; SABLIOV, C. M.; TOTAN, A.; CALENIC, B.; GREABU, M. Organic Nanomaterials and Their Applications in the Treatment of Oral Diseases. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 21, n. 2, p. 207, 2016.

VUDDANDA, P. R.; ALOMARI, M.; DODOO, C. C.; TRENFIELD, S. J.; VELAGA, S.; BASIT, A. W.; GAISFORD, S. Personalisation of warfarin therapy using thermal ink-jet printing. **Eur J Pharm Sci**, v. 117, n., p. 80-87, 2018.

WANG, X.; JIANG, M.; ZHOU, Z.; GOU, J.; HUI, D. 3D printing of polymer matrix composites: A review and prospective. **Composites Part B: Engineering**, v. 110, n., p. 442-458, 2017.

WESTERDIJK, K.; DESAR, I. M. E.; STEEGHS, N.; VAN DER GRAAF, W. T. A.; VAN ERP, N. P. Imatinib, sunitinib and pazopanib: From flat-fixed dosing towards a pharmacokinetically guided personalized dose. **Br J Clin Pharmacol**, v. 86, n. 2, p. 258-273, 2020.

WILCZEWSKA, A. Z.; NIEMIROWICZ, K.; MARKIEWICZ, K. H.; CAR, H. Nanoparticles as drug delivery systems. **Pharmacol Rep**, v. 64, n. 5, p. 1020-1037, 2012.

XIAN, Y.; GAO, Y.; LV, W.; MA, X.; HU, J.; CHI, J.; WANG, W.; WANG, Y. Resveratrol prevents diabetic nephropathy by reducing chronic inflammation and improving the blood glucose memory effect in non-obese diabetic mice. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 393, n., p., 2020.

YADAV, S.; SINGH, A. K.; AGRAHARI, A. K.; SHARMA, K.; SINGH, A. S.; GUPTA, M. K.; TIWARI, V. K.; PRAKASH, P. Making of water soluble curcumin to potentiate conventional antimicrobials by inducing apoptosis-like phenomena among drug-resistant bacteria. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 14204, 2020.

YADAV, V. R.; SURESH, S.; DEVI, K.; YADAV, S. Effect of cyclodextrin complexation of curcumin on its solubility and antiangiogenic and anti-

inflammatory activity in rat colitis model. **AAPS PharmSciTech**, v. 10, n. 3, p. 752-762, 2009.

ZANOTTO-FILHO, A.; CORADINI, K.; BRAGANHOL, E.; SCHRÖDER, R.; DE OLIVEIRA, C. M.; SIMÕES-PIRES, A.; BATTASTINI, A. M.; POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S. S.; FORCELINI, C. M.; BECK, R. C.; MOREIRA, J. C. Curcumin-loaded lipid-core nanocapsules as a strategy to improve pharmacological efficacy of curcumin in glioma treatment. **Eur J Pharm Biopharm**, v. 83, n. 2, p. 156-167, 2013.

ZIELIŃSKA, A.; CARREIRÓ, F.; OLIVEIRA, A. M.; NEVES, A.; PIRES, B.; VENKATESH, D. N.; DURAZZO, A.; LUCARINI, M.; EDER, P.; SILVA, A. M.; SANTINI, A.; SOUTO, E. B. Polymeric Nanoparticles: Production, Characterization, Toxicology and Ecotoxicology. **Molecules**, v. 25, n. 16, p., 2020.