

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA I E II

**NANOEMULSÕES PARA ADMINISTRAÇÃO PARENTERAL
DE FÁRMACOS**

LUISA BARTMANN WILD

PORTO ALEGRE, 29 DE NOVEMBRO DE 2010.

Luisa Bartmann Wild

**NANOEMULSÕES PARA ADMINISTRAÇÃO PARENTERAL
DE FÁRMACOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito para a obtenção do título de
Farmacêutico pelo curso de Farmácia da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Helder Teixeira

Orientador

Farm. MSc. Fernanda Bruxel

Co-Orientadora

Porto Alegre

2010

RESUMO

Nanoemulsões são sistemas nanométricos em que gotículas de óleo estão dispersas em uma fase contínua aquosa. A maior aplicação destes sistemas encontra-se na possibilidade de administrar substâncias de reduzida hidrossolubilidade intravenosamente, além de apresentarem a possibilidade, através de ligantes específicos, de direcionar os compostos veiculados a locais de interesse. Assim, foi realizada uma revisão na literatura, em busca de fármacos incorporados em nanoemulsões, de uso parenteral, e que estão presentes no mercado ou são potenciais candidatos. Dentre os resultados mais relevantes, encontram-se: a) a aclacinomicina A, que está veiculada em nanoemulsões contendo PEG-folato, aumentando o efeito citotóxico através do direcionamento a células tumorais; b) a anfotericina B, que por estar incorporada nessas gotículas, permanece no estado monomérico; c) a camptotecina e seus pró-fármacos, com elevada retenção nesses sistemas e protegidos da degradação enzimática; d) a carbamazepina, que alcançou maior permeabilidade através da barreira hematoencefálica; e) a claritromicina, que apresentou uma redução na incidência da dor no local de administração, quando incorporada nas nanoemulsões; f) a dexametasona, que foi detectada em elevadas concentrações no tecido inflamado; g) a morfina, que demonstrou prolongada atividade antinoceptiva; h) o paclitaxel, que somou a vantagem da formulação à associação com outras substâncias no interior das gotículas, aumentando o efeito citotóxico; i) o propofol, que com um núcleo oleoso diferente da formulação disponível no mercado, apresentou maior aceitabilidade pelos pacientes; j) e enfim a prostaglandina E₁, que reduziu sua dose efetiva em cerca de dez vezes com a incorporação em nanoemulsões. No seu conjunto esta revisão evidencia o interesse da incorporação de moléculas de reduzida hidrossolubilidade em nanoemulsões.

Palavras-chave: nanoemulsão; aclacinomicina A; anfotericina B; camptotecina; carbamazepina; claritromicina; dexametasona; morfina; paclitaxel; propofol e prostaglandina E₁.

LISTA DE ABREVIATURAS

AB: anfotericina B
ACM: aclacinomicina A
apo E: apolipoproteína E
ASC: área sob a curva
CBZ: carbamazepina
CER: ceramidas
CL: claritromicina
Cl: *clearance*
 C_{\max} : concentração máxima
CPT: camptotecina
CUR: curcumina
DEX: dexametasona
DMSO: dimetilsulfóxido
DSPE-PEG: diestearilfosfatidiletanolamina-polietilenoglicol
HCPT: hidróxicamptotecina
IV: intravenoso
LDE: *cholesterol-rich nanoemulsion*
LDL: lipoproteína de baixa densidade
MONCPT: 10-alkoxy-9-nitrocamptothecin
MOR: morfina
NF κ B: fator nuclear kappa B
O/A: óleo em água
PEG: polietilenoglicol
PF: propofol
PF68: pluronic F68
PGE₁: prostaglandina E₁
PTX: paclitaxel
RES: sistema reticuloendotelial
TCL: triglicerídeos de cadeia longa.
TCM: triglicerídeos de cadeia média.

v/v: volume/volume

V_{ss} : volume de distribuição no *steady-state*.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	10
3. FÁRMACOS	11
3.1. ACLACINOMICINA A.....	11
3.2. ANFOTERICINA B.....	13
3.3. CAMPTOTECINA.....	15
3.4. CARBAMAZEPINA.....	17
3.5. CLARITROMICINA	18
3.6. DEXAMETASONA.....	20
3.7. MORFINA	21
3.8. PACLITAXEL.....	23
3.9. PROPOFOL	26
3.10. PROSTAGLANDINA E ₁	28
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
REFERÊNCIAS.....	32
APÊNDICE.....	46

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, mais de 40% das novas entidades químicas farmacologicamente ativas são moléculas de reduzida hidrossolubilidade (Lipinski, Lombardo *et al.*, 2001), diversas delas apresentando problemas relacionados à solubilidade e biodisponibilidade (Muller, Schmidt *et al.*, 2004). Por esta razão, há uma crescente necessidade de novas formulações visando à administração destes compostos lipofílicos (Gershkovich, Wasan *et al.*, 2008). Assim, a associação desses fármacos a sistemas carreadores pode conduzir a sua chegada em quantidades terapêuticas diretamente ao local desejado, podendo aumentar a efetividade (Yokoyama e Watanabe, 1996), a estabilidade, devido à proteção diante da degradação química e enzimática nos fluidos biológicos (Tomii, 2002; Gershkovich, Wasan *et al.*, 2008), e ainda, reduzir os problemas relacionados aos efeitos adversos (Yokoyama e Watanabe, 1996).

Neste contexto, nanoemulsões lipídicas têm sido recentemente desenvolvidas como carreadores de fármacos de reduzida hidrossolubilidade. Esses sistemas são constituídos por uma mistura de dois líquidos imiscíveis, em que uma fase oleosa é dispersa, na forma de gotículas, em outra fase aquosa, formando o sistema "óleo em água" (O/A) (Gershkovich, Wasan *et al.*, 2008). Essas gotículas normalmente possuem um tamanho compreendido entre 200 e 400 nm, adequado para a administração intravenosa (Washington, 1996), e são estabilizadas por uma monocamada (Igarashi, Takenaga *et al.*, 1996) de emulsificantes na interface óleo/água (Liu e Liu, 1995). As lecitinas são os tensoativos (Gershkovich, Wasan *et al.*, 2008) usados na preparação da maioria das emulsões parenterais. Elas são constituídas por misturas de fosfolípídeos, dentre os quais fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina, que são neutros em pH 7, e fosfatidilserina e ácido fosfatídico, que são carregados negativamente em pH 7. Esses fosfolípídeos estão presentes em lecitinas de ovo e de soja, compreendendo de 1-2% do total de lipídeos. Apesar disso, eles são de grande importância para a estabilidade das emulsões, pois a sua concentração é suficiente para conferir uma carga de - 40 a - 60 mV à superfície das gotículas (Washington, 1996). Tensoativos sintéticos também são utilizados na estabilização das emulsões, principalmente como co-emulsificantes. Entre eles se encontram os derivados do polioxietileno e polioxipropileno, como o poloxâmero 188 (PF68), e ainda os tensoativos polioxietileno-sorbitanos (Tweens) e ésteres de sorbitano (Spans) (Floyd, 1999).

Diversos métodos podem ser empregados no preparo dessas formulações, incluindo-se a homogeneização a altas pressões (passagem de uma dispersão grosseira através de um orifício), a microfluidização (passagem da emulsão através de uma série de microcanais) (Jafari, He *et al.*, 2008), a sonicação (aplicação de um campo acústico ultrassônico) (Li e Fogler, 1978), SolEmuls® (mistura do pó do fármaco ao Lipofundin® que então é submetida à homogeneização a alta pressão) (Muller *et al.*, 2002), além da emulsificação espontânea (que utiliza solventes orgânicos e pressão reduzida) (Kelmann, Kuminek *et al.*, 2007).

Devido a sua estrutura, as nanoemulsões permitem uma liberação controlada dos fármacos veiculados, considerando-se que eles necessitam de um certo tempo para serem liberados da fase oleosa interna para a fase aquosa externa desses sistemas (Lu, Zhang *et al.*, 2009). Assim, uma liberação lenta do fármaco no local de ação poderia aumentar a eficácia terapêutica, bem como manter seu efeito terapêutico por mais tempo, aumentando sua biodisponibilidade no sítio de ação (Panyam e Labhasetwar, 2004).

As nanoemulsões também apresentam adequadas propriedades farmacêuticas em termos de biodegradabilidade, biocompatibilidade, estabilidade física e facilidade de produção (Santos-Magalhaes, Pontes *et al.*, 2000), podendo ser preparadas em escala industrial. Quando comparadas a lipossomas, são sistemas relativamente estáveis a temperaturas inferiores à 25° C por longos períodos (Liu & Liu, 1995). Os fenômenos de instabilidade estão relacionados a dois processos distintos. O primeiro deles, a floculação, é considerado um fenômeno reversível no qual as gotículas da emulsão formam massas aderentes, mas mantendo a sua integridade individual. O segundo é um fenômeno irreversível, a coalescência, em que a interface entre as gotas é perdida e se formam gotículas maiores (Washington, 1996).

Desde a década de 1960 (Gershkovich, Wasan *et al.*, 2008), essas emulsões já eram utilizadas como uma fonte de calorias e ácidos graxos essenciais para pacientes graves (Floyd, 1999). A primeira emulsão lipídica para administração parenteral de forma segura (Intralipid®) foi desenvolvida para a nutrição parenteral (Gershkovich, Wasan *et al.*, 2008).

Em relação à segurança de administração intravenosa das nanoemulsões, existe a necessidade de manter uma distribuição de tamanho de partícula menor que 5µm, uma vez que partículas maiores podem levar à incidência de embolia (Davis, 1974) e aumento da

pressão sanguínea. O pH da nanoemulsão deve permanecer dentro do intervalo de 6 a 7, pois um pH baixo (valores inferiores a 5) leva a diminuição da repulsão eletrostática entre as partículas, resultando num aumento do tamanho dos glóbulos e em coalescência (Floyd, 1999). Além disso, o pH neutro minimiza a hidrólise da lecitina (Filippin, Souza *et al.*, 2008).

Apesar das vantagens do uso de nanoemulsões como carreadores de compostos lipofílicos, existem também algumas limitações, relacionadas principalmente ao sistema reticuloendotelial (RES). Quando as emulsões são administradas intravenosamente, elas sofrem um processo de opsonização de proteínas plasmáticas (Gref, Domb *et al.*, 1995) e são rapidamente captadas pelos fagócitos mononucleares presentes no fígado, baço e medula óssea (Liu & Liu, 1995). Isto pode ser vantajoso para a vetorização de fármacos ao RES, mas é certamente problemático para o direcionamento a outros alvos (Liu & Liu, 1995). Outra limitação desses sistemas é sua instabilidade termodinâmica, que pode levar a uma significativa tendência à perda de estabilidade física durante o armazenamento (Huang, Hua *et al.*, 2008).

Neste contexto, o presente trabalho visa revisar na literatura as diferentes estratégias e resultados, obtidos com a incorporação de fármacos de reduzida hidrossolubilidade em nanoemulsões lipídicas, para a administração intravenosa. Além de diferentes mecanismos e resultados, buscou-se uma diversidade de classes terapêuticas, incluindo fármacos que estão em desenvolvimento e os que já estão sendo comercializados na forma de nanoemulsões, como a dexametasona, propofol e prostaglandina E₁.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica da presente revisão foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa, selecionaram-se dez fármacos pertencentes a diferentes classes terapêuticas, com modo de ação e estratégias de formulação variadas, com alguns representantes de fármacos com formulações já presentes no mercado, e que possuísem uma maior quantidade de artigos publicados nos bancos de dados pubmed e scopus. As palavras chaves utilizadas foram: *nanoemulsion*, *nanoemulsion* AND *pharmacodynamics* e *nanoemulsion* AND *pharmacokinetics*.

Já na segunda etapa, realizou-se uma busca mais ampla, nas mesmas bases de dados anteriores, porém utilizando o nome de cada fármaco selecionado, alternado com diferentes palavras chaves: *nanoemulsion*, *emulsion*, *submicron* e *nanoparticles*.

Todas essas buscas foram realizadas entre os meses de agosto e novembro de 2010.

3. FÁRMACOS

3.1. ACLACINOMICINA A

Cloridrato de Aclacinomicina A (ACM) é um antibiótico antitumoral que pertence a classe das antraciclinas (Shiokawa, Hattori *et al.*, 2005), e é amplamente usado para o tratamento do câncer. Porém, sua utilização clínica ainda é bastante limitada, devido a sua toxicidade (Ohguchi, Kawano *et al.*, 2008). Seu mecanismo de ação ocorre através da inibição da síntese de ácidos nucleicos, especialmente RNA, pela ativação de um inibidor da topoisomerase I e II (Nitiss, Pourquier *et al.*, 1997).

Visando aumentar a atividade antitumoral e diminuir a toxicidade deste fármaco, direcionando-o efetivamente ao tumor (Ohguchi, Kawano *et al.*, 2008), nanoemulsões contendo polietilenoglicol (PEG) se mostraram promissoras (Wang, Maitani *et al.*, 2002). Sabe-se que o uso de PEG, em emulsões O/A, permite prolongar o tempo de permanência das emulsões na corrente sanguínea (Liu e Liu, 1995). Assim, foi desenvolvida uma formulação composta de cloridrato de ACM, vitamina E, colesterol e diestearilfosfatidiletanolamina - polietilenoglicol (DSPE-PEG). Comparando-se as nanoemulsões com soluções salinas de ACM em ensaios *in vivo*, observou-se uma ASC significativamente menor no fígado e baço (sistema fagocítico mononuclear), o que foi atribuído à barreira estérica formada pela camada PEG, além de uma menor biodistribuição e um maior tempo de circulação das nanoemulsões. Foi observado pelos autores, que as emulsões (80-150 nm) não atravessaram eficientemente o endotélio celular presente na maioria dos tecidos normais, pois o diâmetro dos poros desses tecidos é normalmente menor que 80 nm. Já no tecido vascular tumoral, a difusão através da parede dos vasos ocorre para partículas de até 400 nm de diâmetro. Portanto, as partículas que permaneceram mais tempo em circulação, provavelmente acumulam-se no tumor, conduzindo a uma maior ASC para as nanoemulsões, direcionando o efeito e diminuindo a toxicidade nos tecidos normais, como o coração, que é o principal órgão atingido pelos efeitos tóxicos da ACM (Wang, Maitani *et al.*, 2002).

Outra formulação contendo DSPE-PEG e colesterol tem sido descrita, adicionada de folato (Shiokawa, Hattori *et al.*, 2005). Essa abordagem se torna uma alternativa promissora,

porque o receptor de folato é expresso abundantemente em grande parte das células tumorais humanas (Shen, Ross *et al.*, 1994). Esse receptor permite a ligação do ácido fólico com alta afinidade, e possui três isoformas (α , β e γ), com padrões de distribuição tecidual variáveis (Ohguchi, Kawano *et al.*, 2008). A inclusão de folato na formulação deve ocorrer em baixas concentrações, uma vez que altas frações molares de folato reduzem a absorção celular (Reddy, Abburi *et al.*, 2002), pois essas moléculas podem formar dímeros, trímeros e até mesmo se reunir em quatro moléculas (Ciuchi, Dinicola *et al.*, 1994), impedindo a ligação ao receptor, que permite a ligação de apenas uma molécula de ácido fólico (Antony, Utley *et al.*, 1981).

Em estudo *in vitro*, a inclusão de folato nas nanoemulsões mostrou um aumento na absorção e citotoxicidade quando comparadas com nanoemulsões isentas de folato. Observou-se também uma maior concentração de ACM no baço e no fígado após 24 horas, o que pode estar relacionado a uma neutralização do revestimento PEG da gotícula pelos resíduos de folato. O aumento da associação da formulação com as células é atingido não só devido à presença de folato, mas também devido à presença da cadeia de PEG₅₀₀₀ (mais longa) ao qual o folato está ligado (Shiokawa, Hattori *et al.*, 2005). O folato conjugado ao polímero PEG de menor tamanho reduz a exposição do mesmo, dificultando a possibilidade de interação com o receptor (Gabizon, Horowitz *et al.*, 1999). Nos estudos *in vivo* não observou-se maior eficiência em relação à absorção e a atividade, o que poderia estar relacionado à necessidade de extravasamento a partir da corrente circulatória, à passagem pelo espaço intercelular e a alcançar os receptores na superfície celular, ou mesmo à saturação dos receptores (Shiokawa, Hattori *et al.*, 2005).

Mais um estudo também reportou uma formulação com DSPE-PEG revestidas com PEG₂₀₀₀, e folato ligado às cadeias PEG₅₀₀₀ ou PEG₃₄₀₀ (para que o folato permanecesse no exterior da camada de PEG) (Ohguchi, Kawano *et al.*, 2008). A biodistribuição foi avaliada em camundongos, verificando-se uma maior concentração de ACM no baço, explicado pela natural tendência do fármaco a se acumular nesse órgão (Shiokawa, Hattori *et al.*, 2005), e pela regulação ascendente dos receptores de folato no baço, por dieta deficiente neste composto (Gabizon, Shmeeda *et al.*, 2004). A vantagem da inclusão do folato na nanoemulsão foi verificada com o aumento da quantidade de fármaco acumulada no tumor (2,7 e 2,6 vezes maior, para uma concentração de 0,03 e 0,24mol%, respectivamente, de folato conjugado com PEG₅₀₀₀), quando em comparação com nanoemulsões isentas de folato. Por outro lado, a

atividade antitumoral não mostrou diferença entre as formulações contendo ou não folato, ocorrendo apenas maior supressão do tumor para todas as nanoemulsões quando comparadas com a solução de ACM (Ohguchi, Kawano *et al.*, 2008).

3.2. ANFOTERICINA B

Anfotericina B (AB) é um padrão de fármaco para o tratamento de infecções fúngicas invasivas. AB exerce seu efeito fungicida devido a sua capacidade de ligação irreversível ao ergosterol, um componente encontrado nas células de fungos, desestabilizando a membrana e causando a morte celular (Filippin, Souza *et al.*, 2008). Entretanto, sua administração parenteral é limitada devido a sua toxicidade. Assim, um baixo índice terapêutico é alcançado com a formulação disponível comercialmente (Fungizone® Bristol-Myers-Squibb), na forma desoxicolato (Filippin, Souza *et al.*, 2008).

Muitos estudos têm sugerido que a toxicidade de AB está relacionada ao seu estado físico-químico, e particularmente a suas formas de auto-associação (Filippin, Souza *et al.*, 2008). Resultados indicam que a seletividade da AB aparece quando se utiliza o estado monomérico, ou um estado levemente agregado do fármaco (Kawabata, Onda *et al.*, 2001). Isso porque, os monômeros de AB associam-se com os esteróis das membranas de células fúngicas, enquanto a auto associação, formando oligômeros de AB, podem também permeabilizar as membranas das células do hospedeiro devido a complexação da AB com o colesterol, levando à toxicidade (Filippin, Souza *et al.*, 2008). Esta é a primeira observação da diferença entre o colesterol e o ergosterol na formação do complexo com a AB, em membranas (Kawabata, Onda *et al.*, 2001). Desse modo, o desenvolvimento de uma nova formulação lipídica, para administração IV de AB, é desejável, porque as emulsões lipídicas possuem a hipótese de diminuir a associação das moléculas de AB, e assim reduzir a interação desse fármaco com o colesterol (Heinemann, Kahny *et al.*, 1997).

Desenvolveu-se uma formulação de nanoemulsões ricas em triglicerídeos contendo AB, de fácil produção, com componentes biocompatíveis (triglicerídeos caprílico, lecitina de soja e colesterol) e que não utiliza solventes orgânicos (Filippin, Souza *et al.*, 2008). Observou-se em teste *in vitro* de inibição do crescimento de *Candida albicans*, que a formulação comercialmente disponível demonstrou menor atividade antifúngica em relação a

uma nanoemulsão contendo AB (Filippin, Souza *et al.*, 2008). Como AB é pouco solúvel em água e em óleo, suas moléculas se integram na camada de lecitina das emulsões (Schmidt e Muller, 2003).

Já se demonstrou que a liberação de AB de lipossomas (AmBisome® - Gilead Sciences) é lenta, e assim pode ser incapaz de mostrar a sua forte atividade antifúngica, apesar de AmBisome® poder entregar altos níveis de AB para o local infectado (Filippin, Souza *et al.*, 2008). Dessa maneira, Fukui *et al.* (2003) supõem que a diferença na atividade antifúngica entre AmBisome® e nanoemulsões contendo AB, é devido à seletividade na transferência do fármaco, que é regulada pelas características físico-químicas do carreador e das células alvo. Uma vez, que AB em nanoemulsões é rapidamente liberada na presença de células fúngicas, porque o fármaco tem maior afinidade pelo ergosterol do que pelo componente lipídico da emulsão, contribuindo para uma maior atividade antifúngica (Filippin, Souza *et al.*, 2008).

Utilizando a formulação comercial Intralipid® (20%) e adicionando AB, foram realizados testes em camundongos com candidíase sistêmica. Em comparação com o tratamento convencional, as nanoemulsões foram mais efetivas, porém um aumento na dose para 10 mg/kg foi necessário para obter uma maior sobrevivência dos animais. Entretanto, este aumento não foi possível para a formulação convencional de AB desoxicolato, por se tornar letal. Esta dose em nanoemulsões, levou a quase 100% de sobrevivência com um tratamento de 5 dias (Shadkchan e Segal, 1999).

AB também tem sido utilizada como fármaco de primeira escolha para o tratamento da leishmaniose visceral em regiões endêmicas. Apesar dos seus efeitos adversos, como miocardite, anafilaxia, hipocalemia, nefrotoxicidade, além de hospitalização prolongada e necessidade de monitorização contínua, AB continua a ser o fármaco mais eficaz (quase 100% de eficácia) e é uma droga amplamente utilizada (Sundar e Rai, 2005). A forma lipossomal, que possui menos efeitos adversos, está fora do alcance da população endêmica, devido ao seu custo elevado. Assim desenvolveram-se emulsões lipídicas com AB (ABLE; Bharat Serum and Vaccines Limited, Mumbai, India) que contém óleo de soja, lecitina de ovo e glicerina. A formulação teve uma excelente tolerabilidade (11% dos pacientes tiveram leves reações na infusão), taxa de cura de 91%, redução do tratamento de 4 semanas para 3 dias, quando comparado com AB desoxicolato. Porém, a limitação do estudo foi o pequeno tamanho da amostra (Sundar, Chakravarty *et al.*, 2008). Em um segundo estudo desse mesmo

grupo, foi analisado a possibilidade de administração de uma dose única de AB 15 mg/kg, onde não se observou nenhum efeito adverso significativo, e alcançou-se uma taxa de cura de 100% (Sundar, Singh *et al.*, 2009).

3.3. CAMPTOTECINA

Camptotecina (CPT) é um potente agente citotóxico com atividade contra um amplo espectro de cânceres, como o de cólon, de mama, de ovário e de pulmão. O seu modo de ação e de seus análogos ocorre através da inibição da DNA topoisomerase I, causando a estabilização do complexo topoisomerase-DNA, resultando na apoptose das células cancerígenas (Koo, Rubinstein *et al.*, 2006). Derivados da CPT têm sido utilizados clinicamente, apesar de nenhum deles ser tão eficaz quanto a CPT (Thomas, Rahier *et al.*, 2004), além de possuírem sínteses demoradas e caras (Fang, Hung *et al.*, 2009).

A CPT é ativa na forma de lactona, que é pouco solúvel em água e possui estabilidade pH dependente, podendo ser convertida em carboxilato, na busca do equilíbrio entre as duas formas (Zhaoa, Gaoa *et al.*, 2007). O que contribui para a formação de mais carboxilato, é a preferência da albumina humana de se ligar a essa forma, favorecendo uma abertura mais rápida do anel da lactona no sangue (Mi e Burke, 1994). Assim, a incorporação desse fármaco na nanoemulsão, visa proteger a molécula na sua forma ativa, alcançando elevada atividade antiproliferativa no tumor (Zhaoa, Gaoa *et al.*, 2007), além de promover sua solubilização, já que é insolúvel na maioria dos solventes biocompatíveis, e para evitar sua toxicidade para as demais células (Hatefi e Amsden, 2002).

Fang *et al.* (2009) formularam uma nanoemulsão contendo um gás no seu núcleo, o perfluorocarbono, o qual foi adicionado na forma líquida junto com o óleo de coco, se transformando em gás após a sonicação. A baixa tensão de superfície, baixa viscosidade, alta densidade e/ou propriedade de fusão das nanoemulsões compostas com perfluorocarbono, melhoram a capacidade de fusão destes veículos com membranas celulares ou de serem fagocitados pelas células (Lindner, Song *et al.*, 2000; Unger, Porter *et al.*, 2004). Além da presença de um ambiente ácido entorno do tumor favorecer a absorção e retenção da CPT e de seus derivados, prótons também são atraídos pelas gotículas negativamente carregadas da nanoemulsão, diminuindo ainda mais o pH no local (Fang, Hung *et al.*, 2009). Assim, são

mantidos níveis elevados da CPT na sua forma ativa (lactona) neste pH ácido (Opanasopit, Ngawhirunpat *et al.*, 2006), o que proporciona um aumento do efeito citotóxico do fármaco quando encapsulado nas nanoemulsões. A alta taxa de encapsulação da CPT (maior que 90%) foi relacionada à presença do perfluorcarbono, pois estas nanoemulsões continham baixa quantidade de óleo (2%), e também à retenção do fármaco na camada fosfolipídica (Fang, Hung *et al.*, 2009).

Derivados de CPT também foram incorporados em nanoemulsões (Han, He *et al.*, 2009; Zhaoa, Gaoa *et al.*, 2007). A encapsulação do 10-alkoxy-9-nitrocamptothecin (MONCPT), facilmente obtido, é desejável, pois quando injetado intravenosamente em solução alcalina ocorre a formação de sais solúveis em água, devido a sua baixa solubilidade e estabilidade, levando à redução da atividade. A incorporação da molécula na nanoemulsão contribui para a estabilização dos níveis sanguíneos do fármaco, devido a uma liberação sustentada, prolongando o seu efeito. Além disso, leva a um aumento na atividade antitumoral, que poderia estar associada a uma penetração da nanoemulsão na membrana nuclear da célula (Han, He *et al.*, 2009), já que o alvo desse fármaco é a topoisomerase I, situada no núcleo celular (Zhaoa, Gaoa *et al.*, 2007).

O mesmo foi sugerido para o derivado hidróxicamptotecina (HCPT) que, ao ser incorporado em nanoemulsões, mostrou maior citotoxicidade em comparação com o HCPT usado na clínica, obtido da Harbin Sanctity Pharmaceutical Co. Ltd. As formulações foram incubadas durante 4 horas com células HeLa (linha de células de câncer cervical), as quais exibiram uma considerável mudança de morfologia e apresentaram uma sugestão de morte celular por apoptose em 72 horas. Com a determinação das quantidades de fármaco no núcleo e citoplasma nas células HeLa, a concentração de HCPT nas expostas a emulsão ultrapassou a concentração das expostas a formulação comercial, cerca de 18 a 33 vezes (Zhaoa, Gaoa *et al.*, 2007).

Huang *et al.* (2008) mostraram uma modulação da liberação *in vitro* de CPT a partir de nanopartículas lipídicas, em comparação ao fármaco livre. Esta taxa de liberação depende principalmente da composição da fase interna da gotícula. Nanopartículas com núcleo lipídico sólido promoveram uma liberação mais sustentada do fármaco (45% em 30 horas) em relação à nanoemulsões (75% em 30 horas). Esse fato pode ser explicado pela menor viscosidade e rigidez da fase líquida dispersa na nanoemulsão, que causa uma rápida difusão do fármaco

para o exterior da estrutura (Westesen, Bunjes *et al.*, 1997). Uma menor taxa de liberação do fármaco a partir das nanopartículas lipídicas sólidas, apresenta-se como uma vantagem destes sistemas, que se soma ao fato delas possuírem também maior carga negativa e, portanto, atraírem mais prótons entorno do tumor, baixando o pH e aumentando o efeito citotóxico da CPT (Huang, Hua *et al.*, 2008).

3.4. CARBAMAZEPINA

A carbamazepina (CBZ) é um bloqueador dos canais de sódio das membranas dos neurônios, um dos fármacos mais importantes para a terapia da epilepsia psicomotora (Barakat e Yassin, 2006). Atualmente, está disponível comercialmente nas formas farmacêuticas de uso oral, como comprimidos (Akkar e Muller, 2003). Porém, busca-se uma forma alternativa de uso parenteral para pacientes que não são capazes de utilizar a via oral (Muller, Schmidt *et al.*, 2004), ou visando minimizar o número de doses administradas ao dia, buscando uma liberação controlada e evitando flutuações plasmáticas, normalmente responsáveis pelos efeitos adversos do tratamento, como náuseas, tonturas e visão dupla (Aldenkamp, Alpherts *et al.*, 1987).

A CBZ é um fármaco pouco solúvel em água e em óleo, assim localiza-se preferencialmente na interface das nanoemulsões. Para introduzir o fármaco na camada interfacial de lecitina, é necessário dissolvê-lo juntamente com a lecitina em um solvente orgânico, evaporar este solvente, e utilizar a mistura (lecitina + fármaco) na produção da emulsão (Muller, Schmidt *et al.*, 2004). Assim, esse processo (emulsificação espontânea) tem recebido grande atenção pelo fato de ser facilmente realizado em escala laboratorial, não requerer sofisticados equipamentos, nem altas temperaturas, e por geralmente levar à formulações com gotículas de tamanhos pequenos, entre outras vantagens (Kelman, Kuminek *et al.*, 2007). Porém, este processo gera alto custo, além de não ser simples para a produção industrial, em larga escala (Akkar e Muller, 2003). Desta maneira, buscando uma formulação sem o uso de solventes orgânicos, Müller *et al.* (2002) desenvolveram a produção de SolEmuls®, onde o pó do fármaco é misturado com a emulsão lipídica disponível comercialmente (Lipofundin®) e submetido a um processo de homogeneização a alta pressão.

A farmacocinética de nanoemulsões contendo CBZ foi avaliada em cachorros beagle e comparada a uma solução contendo ciclodextrinas. Essas duas formulações tiveram um perfil similar em muitos aspectos (área sobre a curva, tempo de meia-vida, *clearance*), porém o volume de distribuição mostrou-se significativamente mais baixo para as nanoemulsões. Além disso, observou-se uma liberação mais lenta da CBZ a partir do complexo com ciclodextrinas comparado à CBZ a partir das nanoemulsões, uma vantagem às nanoemulsões quando um efeito mais rápido é desejado (Kuminek, Kratz *et al.*, 2009).

Considerando-se o tecido cerebral como o alvo do tratamento da epilepsia, estudou-se uma formulação para administração de CBZ estabilizada por 1-O-alkilgliceróis, como o 1-O-deciliglicerol ou 1-O-hexadeciliglicerol (Madhusudhan, Rambhau *et al.*, 2007), uma vez que os 1-O-alkilgliceróis são anfifílicos e podem causar uma abertura transitória na barreira hematoencefálica e melhorar a liberação de alguns agentes anticâncer ao cérebro (Erdlenbruch, Jendrossek *et al.*, 2000). Analisando vários tecidos de camundongos, observou-se um aumento na retenção de nanoemulsões contendo CBZ combinada com 1-O-alkilgliceróis, especialmente 1-O-deciliglicerol, aumentando a biodisponibilidade do fármaco aos tecidos, que pode estar relacionada à rápida distribuição, seguido por lento *clearance* das gotículas oleosas presentes na base dos capilares, nos tecidos. Isso sugere, que esta formulação interage com células do endotélio capilar por adesão, envolvendo provavelmente moléculas de éter glicerol presentes na superfície das nanoemulsões. Após a penetração, ocorre a permeabilização da membrana celular, e por isso, o mecanismo parece ser o responsável pelo aumento nos níveis de CBZ em vários tecidos. No cérebro, os níveis de fármaco atingidos com essa formulação chegaram à uma concentração 2,37 vezes maior, quando comparado com o fármaco dissolvido em uma mistura de solventes, composto de solução salina-etanol-PEG 400 em 2:1:3 (v/v/v) (Madhusudhan, Rambhau *et al.*, 2007).

3.5. CLARITROMICINA

Claritromicina (CL) é um antibiótico macrolídeo com um grupamento metoxila ligado à posição C₆ da eritromicina, que a torna uma molécula mais estável (Nakagawa, Itai *et al.*, 1992). Este fármaco pode ser administrado intravenosamente na forma de sal de lactobionato, solúvel em água em pH menor ou igual a cinco, causando dor durante a administração (Lovell, Johnson *et al.*, 1995) e restringindo sua aplicação clínica (Lu, Zhang *et al.*, 2009).

Objetivando minimizar a dor no momento da injeção, nanoemulsões de CL foram desenvolvidas, contendo na fase oleosa o ácido oléico e o ácido hexanóico, visando aumentar a solubilidade do fármaco (Lovell, Johnson *et al.*, 1995). Devido ao fato do método de filtração ser utilizado para a esterilização da formulação anterior, a sua produção em escala industrial se torna inadequada (Lu, Zhang *et al.*, 2009). A substituição por um método que utiliza calor também não é viável, devido à presença dos ácidos oléico e hexanóico, que podem se separar do filme interfacial dos emulsificantes e causar a desestabilização da formulação (Lu, Wang *et al.*, 2008; Nakagawa, Itai *et al.*, 1992). Assim substituiu-se o núcleo oleoso por vitamina E, a qual apresenta boa solubilidade para CL e pode ser submetido à esterilização térmica. Além disso, uma formulação de emulsão de CL sem nenhum antioxidante, faz com que fosfolipídios e óleos facilmente sofram oxidação e hidrólise, que são processos que reduzem a estabilidade dos complexos fosfolipídeos-CL e resultam na parcial dissociação do complexo. Os ácidos graxos livres, que são os principais produtos da degradação, são instáveis e podem degradar a CL, reduzindo a quantidade de fármaco disponível. Finalmente, os autores verificaram que o poder antioxidante da vitamina E não produziu efeito suficiente quando a mesma foi submetida à altas temperaturas, e assim esta foi substituída pelo antioxidante L-cisteína (Lu, Zhang *et al.*, 2009).

Comparando-se as nanoemulsões com a solução de CL, a emulsão de CL mostrou um perfil de liberação similar ao da solução, o que provavelmente está relacionado à presença do fármaco no filme interfacial da emulsão, sendo liberado mais rapidamente para a corrente sanguínea do que se estivesse no núcleo oleoso. Mesmo assim, a concentração sanguínea de CL administrada sob forma de nanoemulsões foi mais alta que após administração da solução de CL, visto que esta última pode ser mais rapidamente distribuída aos tecidos (Lu, Zhang *et al.*, 2009).

Visando estudar a dor no local da injeção em modelos animais, avaliou-se primeiramente o número de lambidas nas patas dos ratos após administração de 2,5 mg/mL de CL incorporada em nanoemulsões contendo vitamina E (dose subterapêutica). Quando a solução de CL foi injetada, verificou-se que todos os animais lambiam suas patas em média 20 vezes. No entanto, quando a emulsão de CL foi administrada, apenas 80% dos animais lambeiram suas patas com uma média de 7,9 vezes. Em outro teste realizado, que usou o modelo de irritação da veia da orelha de coelhos, o grupo que recebeu a solução de CL apresentou uma leve descoloração após a infusão, com dano ao redor do local da injeção após

24 horas, enquanto o grupo que recebeu a emulsão, não apresentou dano visível (Lu, Wang *et al.*, 2008). Apesar da redução da dor, a concentração do fármaco foi de 2,5 mg/mL, a qual não é suficiente para o uso terapêutico (Li, Nie *et al.*, 2008).

3.6. DEXAMETASONA

Dexametasona (DEX) possui excelente atividade antiinflamatória (Yokoyama e Watanabe, 1996), e seu mecanismo de ação ocorre através da ligação a receptores glicocorticóides presentes no citoplasma celular (Panyam e Labhasetwar, 2004). Assim, apesar de sua potência e uma variedade de efeitos farmacológicos favoráveis, o uso clínico de corticosteróides é limitado devido a seus efeitos colaterais (Mizushima, Hamano *et al.*, 1982). Logo, desenvolveu-se palmitato de DEX em microesferas lipídicas, como “Lipoesteróide”, o qual é disponível comercialmente como Limethason® (Green Cross Co., Osaka, Japão) (Yokoyama e Watanabe, 1996; Klang e Benita, 1998).

Como os lipossomas, as microesferas lipídicas são facilmente absorvidas pelos fagócitos e se acumulam em tecidos inflamados, possuindo uma atividade antiinflamatória muito mais forte do que o fármaco livre (Mizushima, Kaneko *et al.*, 1983). Incubando-se Limethason® com macrófagos, ocorreu o aprisionamento do mesmo pelos macrófagos, ocorrendo a hidrólise do pró-fármaco à DEX, que é liberado gradualmente no meio de incubação. Limethason® suprimiu mais de 80% da atividade fagocitária dos macrófagos na concentração de 0,03 mg/mL, enquanto a solução de fostafato de DEX inibiu somente 30%, mesmo na concentração de 0,3 mg/mL. Limethason® também suprimiu fortemente a liberação do ânion superóxido pelos macrófagos. A taxa de inibição foi de 74.5 e 80.6% na concentração de 0.03 e 0.1 mg/mL respectivamente. O tempo de meia vida do palmitato de DEX foi de 2,7 horas, e é amplamente distribuído nos órgãos que fazem parte do sistema retículo endotelial, como o fígado e baço (Yokoyama e Watanabe, 1996).

Yokoyama e Watanabe (1996) realizaram um estudo, onde 138 pacientes com artrite reumatóide (doença para qual o produto comercial Limethason® é indicado) (Klang e Benita, 1998), foram tratados com a nanoemulsão Limethason® ou com Decadron® (solução de fosfato de DEX). Nesse estudo, os pacientes que receberam Limethason® demonstraram uma maior taxa de melhora acompanhada de menor taxa de respostas agravantes (Yokoyama e

Watanabe, 1996). Há relato na literatura que a atividade anti-inflamatória de palmitato de DEX incorporada na emulsão lipídica é de 5 a 6 vezes mais potente que o da solução de fosfato de DEX (Mizushima, Hamano *et al.*, 1982). A incidência de efeitos adversos foi de 8.3% com Limethason® e 15.2 % com Decadron® (Yokoyama e Watanabe, 1996). Nanoemulsões são significativamente mais efetivas para o alívio de sintomas em pacientes com artrite reumatóide, quando comparado com DEX livre em doses 1 a 3 vezes mais altas (Mizushima, Kaneko *et al.*, 1983).

Outro estudo demonstrou que a concentração plasmática de palmitato de DEX em nanoemulsões foi mais alta do que a solução de fosfato de DEX, poucas horas após a administração. O padrão de distribuição entre ambas formulações foi diferente, estando palmitato de DEX em menor concentração nos músculos, mesmo que o padrão de eliminação das duas formulações foi o mesmo. Esses resultados indicam que após a injeção intravenosa, fosfato de DEX distribui-se rapidamente em tecidos ricos em água, como os músculos, enquanto que a nanoemulsão de palmitato de DEX, é retida nos vasos sanguíneos. As concentrações no fígado, rim e pulmão foram similares para as duas formulações, mas foi observada uma concentração muito maior de palmitato de DEX no baço, após 2,5 horas da injeção, resultado da grande quantidade de células fagocitárias presente nesse órgão. No tecido inflamado, a distribuição de palmitato de DEX foi maior (Mizushima, Hamano *et al.*, 1982).

Assim nanoemulsões contendo palmitato de DEX se mostraram úteis para o tratamento de diversas doenças, como doenças inflamatórias, artrite reumatóide, e outras doenças auto-imunes, tais como anemia hemolítica e púrpura trombocitopênica idiopática, para as quais os corticosteróides são eficazes, pelo menos parcialmente, através do bloqueio do sistema retículoendotelial (Mizushima, Hamano *et al.*, 1982).

3.7. MORFINA

A morfina (MOR) é o analgésico opióide mais amplamente utilizado para dor aguda e crônica (Lugo e Kern, 2002). A via parenteral é frequentemente escolhida para sua administração, porque assim, um estado estável é alcançado mais rapidamente, o que evita o aparecimento de picos de dor (Morales, Lara *et al.*, 2004).

No entanto, a rápida distribuição da MOR do compartimento central, combinado com um tempo de meia vida curto, resulta numa concentração plasmática terapêutica para somente 1 a 3 horas após a administração (Wang, Sung *et al.*, 2008). Devido à baixa solubilidade lipídica deste fármaco, a sua penetração na barreira hemato-encefálica é adiada, e o pico de efeito não ocorre até 20 minutos após a administração intravenosa (Lugo e Kern, 2002). Além disso, o uso da via subcutânea ou intravenosa para a sua administração é limitado, devido à necessidade de manutenção do acesso parenteral e por apresentar maior custo (Wang, Sung *et al.*, 2008).

O desenvolvimento de nanoemulsão contendo MOR utiliza uma estratégia para prolongar o tempo de retenção do fármaco nas emulsões após a administração, através do aumento da lipofilia do fármaco por modificação química, com um pró-fármaco (Kawakami, Yamashita *et al.*, 2000). Assim três pró-fármacos foram sintetizados por esterificação: propionato de morfina (MPR), enantato de morfina (MEN), e decanoato de morfina (MDE) (Wang, Sung *et al.*, 2008). Assim, a duração da atividade antinoceptiva da MOR pode ser prolongada e, devido à maior lipofilia obtida, a disponibilidade do pró-fármaco no sistema nervoso central é maior (Wang, Hung *et al.*, 2008).

Na composição da nanoemulsão, optou-se pelo emulsificante fosfatidiletanolamina, porque fosfatidilcolina, apesar de ser comumente usado como emulsificante para emulsões lipídicas, pode se ligar a proteínas de superfície, como as lipoproteínas, e desestabilizar a emulsão (Hung, Chen *et al.*, 2006). A presença de colesterol, também contribui para a diminuição da capacidade de ligação às apolipoproteínas, aumentando o tempo de meia vida da formulação (Saito, Miyako *et al.*, 1997). Já a presença de PF68, causou aumento da hidrofiliabilidade, formando uma barreira estérica na superfície da emulsão (Kawakami, Yamashita *et al.*, 2000), prolongando o tempo de circulação sanguínea, contribuindo para a redução da captação hepática e prolongando a ação analgésica. Como núcleo oleoso utilizou-se o esqualeno, devido aos problemas relatados ao uso do óleo de soja, que foram a “*fat overload syndrome*” ou inflamação (Wang, Sung *et al.*, 2008).

Por fim, as emulsões lipídicas mostraram uma liberação mais lenta dos pró-fármacos MEN e MDE do que para MPR. MDE não apresentou diferenças no perfil de analgesia quando comparadas às formas solução aquosa e emulsão lipídica. Porém emulsões contendo MPR demonstraram um efeito analgésico mais longo, e emulsões contendo MEN maior valor

da ASC do tempo de latência, como uma maior intensidade analgésica, quando comparadas às soluções dos respectivos pró- fármacos (Wang, Sung *et al.*, 2008).

3.8. PACLITAXEL

Paclitaxel (PTX) é um fármaco que apresenta atividade antitumoral, utilizado no tratamento de diversos tipos de câncer (Singh e Dash, 2009). Seu modo de ação ocorre através da sua ligação aos microtúbulos, preferencialmente à β -tubulina, estimulando a fosforilação (Laferriere e Brown, 1995) e estabilizando os microtúbulos, causando impedimento da despolimerização, que resulta em morte celular (Geney, Sun *et al.*, 2005). O FDA aprova o uso do PTX como fármaco de primeira escolha, em combinação com cisplatina, para o tratamento do câncer de ovário avançado, com ou sem outro tratamento quimioterápico prévio, e como de segunda opção, para o tratamento do sarcoma de Kaposi (Singh e Dash, 2009).

Atualmente PTX é comercializado (Taxol®) como uma mistura de 50:50% (v/v) de óleo de rícino polioxiethylado (Cremophor EL) e álcool desidratado (Lundberg, Risovic *et al.*, 2003), porém essa formulação está associada com preocupações farmacológicas e farmacocinéticas, incluindo sérias reações de hipersensibilidade (Weiss e Donehower *et al.*, 1990).

PTX é uma molécula de elevado peso molecular e com alta lipofilia, sendo praticamente insolúvel em água (Singh e Dash, 2009). Além disso, a dose desta molécula é limitada pelo seu risco de toxicidade (Safavy, 2008). A partir disso, sua incorporação nos veículos oleosos se torna uma abordagem promissora.

O desenvolvimento de uma formulação intravenosa, mais segura e livre de Cremophor é um ponto importante a ser investigado, uma vez que muitas das reações adversas relatadas (hipersensibilidade, nefrotoxicidade, neurotoxicidade, vasodilatação, dificuldade respiratória, letargia e hipotensão) se associam à presença de Cremophor (Singh e Dash, 2009; Lundberg, Risovic *et al.*, 2003). Devido à solubilidade limitada do PTX e sua rápida liberação das emulsões O/A (Lundberg, 1997), o uso de um pró-fármaco mais lipofílico se torna uma alternativa (Lundberg, Risovic *et al.*, 2003). A partir disso, Lundberg *et al.* (2003)

esclareceram a perspectiva do comportamento farmacológico e farmacocinético do derivado oleato de PTX, em nanoemulsões O/A contendo o polímero hidrofílico, PEG, combinado com fosfatidiletanolamina e fosfatidilcolina (principal agente emulsificante). PEG possui a função de prevenir a rápida absorção pelo sistema mononuclear fagocitário e conseqüentemente aumentar o tempo de circulação. Foi observada, após incubação com células cervicais humanas, uma pronunciada absorção do composto em baixas concentrações, provavelmente como resultado da ligação das gotas da emulsão a superfície celular e um conseqüente aumento da ação citotóxica. Porém, revelou-se um atraso na atividade citotóxica com o pró-fármaco, devido a uma lenta liberação do oleato de PTX hidrolizado (PTX livre). Isto pode ser favorável, uma vez que a citotoxicidade do PTX é mais dependente do tempo de exposição, do que da concentração do fármaco à qual as células são expostas. Sendo o pró-fármaco mais lipofílico, ele tem uma menor tendência à liberação a partir desses veículos. Assim, em experimentos utilizando coelhos, obteve-se maior ASC, maior C_{max} , menor CI e menor V_{SS} , além de uma maior concentração plasmática em comparação com a formulação não esterificada de PTX, seja em emulsão lipídica ou em Cremophor EL: etanol (1:1, v/v). Maior ASC tem mostrado um aumento no índice terapêutico em estudos pré-clínicos (Lundberg, Risovic *et al.*, 2003).

Como no estudo anterior, Dias *et al.* (2007) também incorporaram o pró-fármaco oleato de PTX em nanoemulsões, contendo colesterol e denominadas de LDE. Estas, em contato com o plasma, adquirem apolipoproteínas E (apo E), que serão reconhecidas pelos receptores celulares, permitindo a internalização das nanoemulsões. Assim, há uma vantagem no direcionamento das emulsões aos tecidos tumorais, pois se sabe que diversas células cancerígenas super expressam os receptores LDL, e por isso possuem uma absorção 3,6 vezes maior dessas nanoemulsões do que os tecidos normais. Neste estudo, os experimentos foram realizados em pacientes portadores de câncer de ovário, de endométrio ou cervical, e verificou-se que a absorção varia não somente em relação ao órgão afetado, mas também em relação ao tipo de tumor, estando relacionada à quantidade de receptores expressos. Quando comparadas com a formulação comercializada, as LDE mostraram uma diminuição na liberação do fármaco antes de chegar ao seu alvo, maior tempo de meia vida e maior ASC, estando de acordo com o estudo anterior. Assim, sugere-se que em iguais concentrações de fármaco administradas, as nanoemulsões LDE mantêm concentrações superiores por mais tempo, aumentando o tempo de exposição das células ao fármaco, resultando em maior efetividade (Dias, Carvalho *et al.*, 2007).

Focando em outro tecido passível de tratamento com PTX (tecido mamário), com o mesmo interesse de diminuir a toxicidade e aumentar a ação antitumoral, oleato de PTX foi incorporado em nanoemulsões contendo colesterol. Foram testadas doses nas quais a formulação convencional de PTX (em Cremophor EL) frequentemente causa sérios efeitos adversos, os quais não foram observados na presença da nanoemulsão (Pires, Hegg *et al.*, 2009). A redução da toxicidade (de até 10 vezes) do oleato de PTX em nanoemulsões, quando comparado com a formulação de Cremophor EL já havia sido previamente descrita em animais (Rodrigues, Maria *et al.*, 2005).

Tumores cerebrais constituem outro alvo para este fármaco. As limitações para o tratamento desses tumores são: a baixa permeabilidade dos fármacos através da barreira hematoencefálica e da junção entre as células do endotélio cerebral; a expressão de ativas bombas de efluxo transportadoras de drogas, tais como glicoproteína-P e enzimas metabolizadoras, incluindo o citocromo P-450 (Desai, Vyas *et al.*, 2008). A fim de contornar os problemas de permeabilidade, nanoemulsões têm sido utilizadas, concomitantemente com ceramidas (CER), que atuam nas células como segundo mensageiros, apresentando um papel crucial como mediadores na sinalização da apoptose (Woodcock, 2006). As CER, além da restrita solubilidade (como o PTX), possuem ainda a propensão de degradação enzimática na circulação sistêmica (Stover, Sharma *et al.*, 2005), o que é contornado pela presença da emulsão. Nos estudos *in vitro*, em células de glioblastoma humano, após administração de PTX (10 nM) sob forma de nanoemulsão, obteve-se em média 63% de células viáveis, comparadas a mais de 82% quando o medicamento foi administrado sob forma de solução aquosa. Numa combinação de dose de 10 nM de PTX e 10 μ M de CER, a viabilidade celular diminuiu para 85% sob a forma de solução aquosa e mais de 53% sob a forma de nanoemulsão, indicando significativo aumento da citotoxicidade. Observou-se também, que a administração de CER proporcionou um aumento na atividade da caspase, relacionada à indução da apoptose (Desai, Vyas *et al.*, 2008).

Na busca por uma formulação que supere a resistência dos tumores à múltiplos fármacos, outra associação foi estudada: PTX com curcumina (CUR), incorporados simultaneamente em nanoemulsões contendo óleo de linhaça, para o tratamento de adenocarcinoma de ovário (Ganta e Amiji, 2009). CUR possui a capacidade de inibir a superexpressão de glicoproteína-P, diminuindo a resistência do tumor ao fármaco PTX (Ganta e Amiji, 2009), e de bloquear o fator transcricional, ou fator nuclear kappa B (NF κ B), que é

um regulador da inflamação, proliferação celular e apoptose (Aggarwal, Shishodia *et al.*, 2005). O núcleo oleoso contendo óleo de linhaça, que possui em sua composição os ácidos graxos ômega 3 e ômega 6, apresenta uma possível propriedade de prevenção do câncer (Rose e Connolly, 1999), como outra vantagem. No ensaio *in vitro* com células de adenocarcinoma de ovário, observou-se eficiente internalização dos fármacos encapsulados, tanto em células resistentes a múltiplos fármacos, como nas sensíveis (Ganta e Amiji, 2009), bem como a supressão do crescimento celular, mesmo em baixas doses. Após a adição de cadeias PEG nessa formulação, porém, não se observou um aumento no efeito, ao contrário do que se vinha observando por outros autores (Lundberg, Risovic *et al.*, 2003). Deduziu-se que a hidrofília dessas cadeias PEG formariam uma barreira estérica, reduzindo a absorção da nanoemulsão pela célula tumoral (Ganta e Amiji, 2009).

3.9. PROPOFOL

Propofol (PF) é administrado comumente com o objetivo de induzir e manter a anestesia cirúrgica, e para a sedação em Unidades de Tratamento Intensivo (UTI) (Smith, White *et al.*, 1994). É insolúvel em água, e por isso necessita de um veículo oleoso. Nos Estados Unidos existem duas formulações comercialmente disponíveis que são: Diprivan® emulsão injetável a 1% (AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE) e PF emulsão injetável a 1% (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL) (Ward, Norton *et al.*, 2002). No Brasil, há a produção do genérico pela Eurofarma (Eurofarma, 2010). Na Alemanha existe ainda uma formulação que mistura triglicerídeos de cadeia média e longa (Propofol-Lipuro®; B. Braun, Melsungen) (Ward, Norton *et al.*, 2002).

A inclusão de PF nas nanoemulsões diminui o volume de distribuição, o que o limita ao espaço vascular central, aumentando o *clearance*, diminuindo o tempo para o início da ação e para o efeito máximo, melhorando a segurança, além de diminuir a duração de efeito e dose necessária deste fármaco (Dutta e Ebling, 1997).

Como já citado, uma das formulações presentes no mercado contém uma concentração de 1% de PF em nanoemulsões (Diprivan®) (Knibbe, Voortman *et al.*, 1999). A formulação possui como núcleo oleoso o óleo de soja (composto por triglicerídeos de cadeia longa), que favorece a elevação dos triglicerídeos plasmáticos, principalmente quando o medicamento é

administrado por infusão contínua, durante um longo período de tempo (Ward, Norton *et al.*, 2002). Além disso, a formulação possui em sua composição lecitina de gema de ovo (emulsificante), que se converte em liso-lecitina, com propriedades hemolíticas *in vitro*. Este composto tem sido considerado o responsável pelo efeito hemolítico do Diprivan® (Knibbe, Voortman *et al.*, 1999).

A partir dos inconvenientes citados, principalmente quando um longo prazo de administração é requerido, desenvolveu-se uma nova formulação parenteral de PF 6% em Lipofundin® TCM/TCL 10% (PF 6% SAZN). Lipofundin® TCM/TCL 10%, é uma emulsão O/A composta de uma mistura de triglicerídeos de cadeia média (TCM) e triglicerídeos de cadeia longa (TCL). Desse modo, uma diferente composição do núcleo oleoso, possibilitou a inclusão de uma maior concentração de PF, e conseqüente diminuição na concentração de lipídeos e emulsificantes necessários (Knibbe, Voortman *et al.*, 1999), acompanhada de uma farmacocinética e eficácia de sedação similar à formulação comercial Diprivan® (Doenicke, Roizen *et al.*, 1997; Knibbe, Naber *et al.*, 2004).

Doenicke *et al.* (1997) demonstraram, em voluntários saudáveis, que a formulação contendo um núcleo oleoso composto por TCM e TCL, exibiu uma melhor aceitabilidade pelos pacientes em relação à formulação contendo apenas TCL, por diminuir a incidência de dor no local da injeção. Os autores têm atribuído este resultado a baixa concentração de PF livre na fase aquosa da nova formulação (Doenicke, Roizen *et al.*, 1997). Babl *et al.* (1995) relataram que emulsões com 50% de TCM na fase oleosa resultam em significativa redução da concentração de PF na fase aquosa, comparando-se com uma composição de apenas TCL. Entretanto, outros fatores poderiam ter contribuído para a redução da dor no local de injeção, como a própria presença de TCM, ou o menor volume de formulação administrado (Knibbe, Voortman *et al.*, 1999).

Uma última vantagem deve ser citada a essa formulação contendo reduzida concentração de lipídeos, a qual se refere ao fato de que muitos pacientes que recebem sedação por longos períodos, recebem também nutrição parenteral. A nutrição parenteral total também é composta por emulsões lipídicas, e assim, sua concomitante administração com nanoemulsões de PF, pode levar a uma elevação excessiva na concentração de triglicerídeos plasmáticos, tornando-se um fator limitante do tratamento. Assim, as formulações de PF com reduzida taxa de lipídios, apresentam a vantagem de não ter a necessidade de ajustar o suporte

nutricional, porém é aconselhável que o nível de lipídeos no soro do paciente continue a ser monitorado (Knibbe, Naber *et al.*, 2004).

Outra formulação comercialmente disponível, Aquafol™ (Daewon Pharmaceutical Co., Ltd., Seoul, Korea), contém 8% de PF e é livre do solvente lipídico (TCL). Esta formulação constitui-se de uma microemulsão, que é um sistema opticamente transparente, termodinamicamente estável, com diâmetro aproximado entre 10 e 50 nm (Morey e Modell *et al.*, 2010) e que visou buscar vantagens sobre as nanoemulsões, visando eliminar os efeitos adversos apresentados pelo Diprivan® (infecção, embolia gordurosa, hipertrigliceridemia e pancreatite) (Baker e Naguib, 2005). Porém, em estudo realizado em humanos, os efeitos adversos entre Aquafol™ e Diprivan® não diferem em relação ao tipo, incidência e severidade, durante o período avaliado, além das formulações serem bioequivalentes (Kim, Choi *et al.*, 2007). Outros pesquisadores verificaram que as microemulsões evitaram a pancreatite, a hipertrigliceridemia (relacionados à presença dos triglicerídeos), e o embolismo gorduroso (causado pela instabilidade da formulação contendo TCM). Entretanto, Aquafol™ teria causado mais severa e frequente dor no local da injeção, o que estaria associado com a alta concentração de PF livre na fase aquosa, de acordo com os autores (Jung, Choi *et al.*, 2010).

3.10. PROSTAGLANDINA E₁

Prostaglandina E₁ (PGE₁) apresenta várias atividades fisiológicas, como vasodilatação, redução da pressão sanguínea, angiogênese, e inibição da agregação plaquetária (Igarashi, Takenaga *et al.*, 2001). Devido ao seu curto tempo de meia vida e a necessidade de administração de altas doses, causando diversos efeitos adversos, como hipotensão, diarreia (Hoshi, 1996) e dor na administração (Igarashi, Takenaga *et al.*, 1996), este fármaco foi introduzido em esferas lipídicas (lipo-PGE₁). A veiculação do fármaco nesse sistema, possui a capacidade de transportar PGE₁ ao sítio da lesão vascular, resultando na acumulação dessas esferas lipídicas nas paredes dos vasos lesionados (Igarashi, Takenaga *et al.*, 2001). Além disso, ocorre a liberação mais lenta do fármaco e a inibição da inativação da PGE₁, que normalmente ocorre devido ao efeito de 1ª passagem nos pulmões (Igarashi, Takenaga *et al.*, 1996).

Essas lipo-PGE₁ foram disponibilizadas a partir do ano de 1985, mas PGE₁ em ciclodextrinas (Ono Pharmaceutical, Osaka, Japão) já estava disponível no mercado desde 1975. Em um estudo comparativo entre essas duas formulações, mostrou-se que lipo-PGE₁ é mais potente, pois para atingir um mesmo efeito, ela requer uma dose dez vezes menor, reduzindo os efeitos adversos. Além disso, a duração do efeito de PGE₁ incorporada em ciclodextrinas é de apenas alguns minutos após a infusão, necessitando-se de infusão contínua para o tratamento, enquanto que o efeito de lipo-PGE₁ perdura por alguns dias (Momma, 1996).

Para serem utilizadas no tratamento clínico, muitas emulsões lipídicas são diluídas em fluídos de transfusão, como a solução salina. Foi verificado que o pH dessas soluções tampão (a partir de 4,5) tem forte influência na retenção da PGE₁ nas partículas lipídicas. Sabendo-se que uma maior retenção do fármaco, permite uma maior eficácia clínica, o controle do pH é indispensável. A faixa de pH entre 3 e 5,5 permitiu uma retenção maior que 90% da quantidade de PGE₁ nas nanoemulsões. Em pH mais elevado, a PGE₁ permanece na forma dissociada, altamente solúvel em soluções aquosas, e possui um maior permeabilidade através da membrana interfacial da partícula do que a forma não-dissociada (Yamaguchi, Fukushima *et al.*, 1995).

Apesar da vantagem de utilização das nanoemulsões sobre a complexação do fármaco com ciclodextrinas, verificou-se um acúmulo de lipo-PEG₁ na aorta torácica após a infusão em ratos hipertensivos (Mizushima, Hamano *et al.*, 1990).

A existência de instabilidade química da PGE₁ nessas estruturas lipídicas também foi demonstrada, resultando numa liberação mais rápida do fármaco após a administração (Igarashi, Takenaga *et al.*, 2001). Em função disso, buscou-se uma nova formulação que substitui PGE₁ por seu pró-fármaco AS013, sintetizado por esterificação, resultando no aumento da estabilidade química e da solubilidade em lipídios, e sendo efetivamente convertido em PGE₁ quando *in vivo* (Igarashi, Mizushima *et al.*, 1992).

Em experimentos em ratos, lipo-AS013 apresentou um atraso de 10 segundos (de um total de 40 segundos) no seu pico de efeito, quando comparado com lipo-PEG₁, pelo fato da sua conversão em PGE₁. Além disso, apresentou um efeito mais prolongado, demorando mais tempo para o nível da pressão sanguínea retornar ao valor inicial, fato possivelmente

resultante da maior quantidade de fármaco que alcançou os vasos sanguíneos. Os ratos hipertensos, em comparação com ratos normais, tiveram uma maior resposta à nova formulação, e uma menor resposta a lipo-PEG₁, provavelmente devido à maior permeabilidade dos vasos nos animais doentes, e assim maior disponibilidade de lipo-AS013 no tecido alvo (Igarashi, Takenaga *et al.*, 2001). No Reino Unido foi realizado um estudo em humanos, que confirmou a efetividade de lipo-AS013 (Belch et al., 1997) (96).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho demonstrou que fármacos empregados para administração parenteral, e que apresentam reduzida hidrossolubilidade, podem ser incorporados em nanoemulsões, sendo estas formulações consideradas seguras, uma vez que são utilizadas para a nutrição parenteral há mais de 50 anos.

Nanoemulsões são constituídas de diferentes componentes, os quais influenciam o comportamento dessas formulações no organismo. As variações desses componentes resultam em alterações em relação ao direcionamento, estabilidade, segurança, tempo de circulação sanguínea, velocidade de liberação do fármaco e até mesmo podem ter um efeito farmacológico, como no caso do óleo de linhaça. Soma-se a essas estratégias de formulações, o uso de pró-fármacos, que já é bem conhecido no âmbito farmacêutico.

As nanoemulsões podem permitir um direcionamento e portanto, uma maior quantidade de fármaco exposto à região de interesse, levando, conseqüentemente, a um aumento na eficácia terapêutica. Também podem melhorar a segurança do tratamento, o transporte intracelular, protegendo o fármaco contra degradações. Ainda, esses sistemas podem proporcionar um maior conforto na administração, que junto com a redução dos efeitos adversos, tornam o tratamento mais aceitável pelo paciente, possuem uma liberação sustentada, que estabiliza os níveis sanguíneos, prolongando a ação, e possibilitam a administração de uma dose maior do que a dose em solução, tudo em busca de uma farmacodinâmica adequada.

Como foi reportado ao longo do trabalho, diversas formulações já estão presentes no mercado, e possuem uma tendência de crescimento. Elas estão presentes como carreadores de fármacos pertencentes a uma variedade de classes terapêuticas (APÊNDICE A). Porém, as nanoemulsões são somente um tipo de formulação dentro dos nanosistemas, outras alternativas para a melhora dos tratamentos farmacológicos e para a inclusão de novos fármacos também são intensamente estudadas.

REFERÊNCIAS

AGGARWAL, B. B. *et al.* Curcumin suppresses the paclitaxel-induced nuclear factor-kappa B pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice. *Clinical Cancer Research*, v. 11, n. 20, p. 7490-7498, 2005.

AKKAR, A.; MULLER, R. H. Formulation of intravenous Carbamazepine emulsions by SolEmuls (R) technology. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 55, n. 3, p. 305-312, 2003.

ALDENKAMP, A. P. *et al.* Controlled release carbamazepine - cognitive side-effects in patients with epilepsy. *Epilepsia*, v. 28, n. 5, p. 507-514, 1987.

ANTONY, A. C. *et al.* Isolation and characterization of a folate receptor from human-placenta. *Journal of Biological Chemistry*, v. 256, n. 18, p. 9684-9692, 1981.

BABL, J. *et al.* New formulation of propofol in an LCT/MCT emulsion. *Environmental Health Perspectives* [S.I.], v.1, p. 15-21, 1995.

BAKER, M. T.; NAGUIB, M. Propofol - The challenges of formulation. *Anesthesiology*, v. 103, n. 4, p. 860-876, 2005.

BARAKAT, N. S.; YASSIN, A. E. B. In vitro characterization of carbamazepine-loaded precipitated lipospheres. *Drug Delivery*, v. 13, n. 2, p. 95-104, 2006.

CIUCHI, F. *et al.* Self-recognition and self-assembly of folic-acid salts - columnar liquid-crystalline polymorphism and the column growth-process. *Journal of the American Chemical Society*, v. 116, n. 16, p. 7064-7071, 1994.

DAVIS, S. S. Pharmaceutical aspects of i.v. fat emulsions. *Journal Hospital Pharmacy*, v.32, p.149-170, 1974.

DESAI, A. *et al.* Cytotoxicity and apoptosis enhancement in brain tumor cells upon coadministration of paclitaxel and ceramide in nanoemulsion formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 97, n. 7, p. 2745-2756, 2008.

DIAS, M. L. N. *et al.* Pharmacokinetics and tumor uptake of a derivatized form of paclitaxel associated to a cholesterol-rich nanoemulsion (LDE) in patients with gynecologic cancers. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, v. 59, n. 1, p. 105-111, 2007.

DOENICKE, A.W. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a new solvent. *Anesthesia & Analgesia*, v.85, n.6, p.1399-1403, 1997.

DUTTA, S.; EBLING, W. F. Emulsion formulation reduces propofol's dose requirements and enhances safety. *Anesthesiology*, v. 87, n. 6, p. 1394-1405, 1997.

ERDLLENBRUCH, B. *et al.* Transient and controllable opening of the blood-brain barrier to cytostatic and antibiotic agents by alkylglycerols in rats. *Experimental Brain Research*, v. 135, n. 3, p. 417-422, 2000.

EUROFARMA. Produtos comercializados. Disponível em:
<<http://www.eurofarma.com.br/versao/pt/produtos/index.asp?medicamento=2>> Acesso em:
27 nov. 2010.

FANG, J.Y.*et al.*, Acoustically active perfluorocarbon nanoemulsions as drug delivery carriers for camptothecin: Drug release and cytotoxicity against cancer cells. *Ultrasonics*, v.49, n. 1, p. 39-46, 2009

FILIPPIN, F. B. *et al.* Amphotericin B associated with triglyceride-rich nanoemulsion: Stability studies and in vitro antifungal activity. *Quimica Nova*, v. 31, n. 3, p. 591-594, 2008.

FUKUI, H. *et al.*, Comparison of LNS-AmB, a novel low-dose formulation of amphotericin B with lipid nano-sphere (LNS®), with commercial lipid-based formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, v.267 p. 101- 112, 2003.

FLOYD, A. G. Top ten considerations in the development of parenteral emulsions. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, v. 2, n. 4, p. 134-143, 1999.

GABIZON, A. *et al.* Targeting folate receptor with folate linked to extremities of poly(ethylene glycol)-grafted liposomes: In vitro studies. *Bioconjugate Chemistry*, v. 10, n. 2, p. 289-298, 1999.

_____. Tumor cell targeting of liposome-entrapped drugs with phospholipid-anchored folic acid-PEG conjugates. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 56, n. 8, p. 1177-1192, 2004.

GANTA, S.; AMIJI, M. Coadministration of Paclitaxel and Curcumin in Nanoemulsion Formulations To Overcome Multidrug Resistance in Tumor Cells. *Molecular Pharmaceutics*, v. 6, n. 3, p. 928-939, 2009.

GENEY, R. *et al.* Use of the tubulin bound paclitaxel conformation for structure-based rational drug design. *Chemistry & Biology*, v. 12, n. 3, p. 339-348, Mar 2005.

GERSHKOVICH, P. *et al.* A Review of the Application of Lipid-Based Systems in Systemic, Dermal/Transdermal, and Ocular Drug Delivery. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, v. 25, n. 6, p. 545-584, 2008.

GRAF, R. *et al.* The controlled intravenous delivery of drugs using peg-coated sterically stabilized nanospheres. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 16, n. 2-3, p. 215-233, 1995.

HAN, M. *et al.* A Novel Camptothecin Derivative Incorporated in Nano-Carrier Induced Distinguished Improvement in Solubility, Stability and Anti-tumor Activity Both In Vitro and In Vivo. *Pharmaceutical Research*, v. 26, n. 4, p. 926-935, 2009.

HATEFI, A.; AMSDEN, B. Camptothecin delivery methods. *Pharmaceutical Research*, v.19, n.10, p. 1389-1399, 2002.

HEINEMANN, V. *et al.* Serum pharmacology of amphotericin B applied in lipid emulsions. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 41, n. 4, p. 728-732, 1997.

HOSHI, K. Approved indications of lipo-PGE(1) in Japan. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 20, n. 2-3, p. 171-176, 1996.

HUANG, Z. R. *et al.* Development and evaluation of lipid nanoparticles for camptothecin delivery: a comparison of solid lipid nanoparticles, nanostructured lipid carriers, and lipid emulsion. *Acta Pharmacologica Sinica*, v. 29, n. 9, p. 1094-1102, 2008.

HUNG, C. F. *et al.* Development and evaluation of emulsion-liposome blends for resveratrol delivery. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, v. 6, n. 9-10, p. 2950-2958, 2006.

IGARASHI, R. *et al.* A stable pgl prodrug for targeting therapy. *Journal of Controlled Release*, v. 20, n. 1, p. 37-45, 1992.

_____. Distribution of lipid microsphere preparations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 20, n. 2-3, p. 147-154, 1996.

_____. Marked hypotensive and blood flow-increasing effects of a new lipo-PGE(1) (lipo-AS013) due to vascular wall targeting. *Journal of Controlled Release*, v. 71, n. 2, p. 157-164, 2001.

JAFARI, S.M. *et al.* Production of sub-micron emulsions by ultrasound and microfluidization techniques. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, n. 9, p. 170-175, 2008.

JUNG, J. A. *et al.* Effectiveness, safety, and pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of microemulsion propofol in patients undergoing elective surgery under total intravenous anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, v. 104, n. 5, p. 563-576, 2010.

KAWABATA, M. *et al.* Effect of aggregation of amphotericin B on lysophosphatidylcholine micelles as related to its complex formation with cholesterol or ergosterol. *Journal of Biochemistry*, v. 129, n. 5, p. 725-732, 2001.

KAWAKAMI, S. *et al.* Disposition characteristics of emulsions and incorporated drugs after systemic or local injection. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 45, n. 1, p. 77-88, 2000.

KELMANN, R. G. *et al.* Carbamazepine parenteral nanoemulsions prepared by spontaneous emulsification process. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 342, p. 231-239, 2007.

KIM, K. M. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol microemulsion and lipid emulsion after an intravenous bolus and variable rate infusion. *Anesthesiology*, v. 106, n. 5, p. 924-934, 2007.

KLANG, S.; BENITA, S. Design and evaluation of submicron emulsions as colloidal drug carriers for intravenous administration. In: BENITA, S (Ed.). *Submicron emulsions in drug targeting and delivery*. Amsterdam: OPA, 1998. p. 119-152

KNIBBE, C. A. J. *et al.* Long-term sedation with propofol 60 mg ml⁻¹ vs. propofol 10 mg ml⁻¹ in critically ill, mechanically ventilated patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, v. 48, n. 3, p. 302-307, 2004.

_____. Pharmacokinetics, induction of anaesthesia and safety characteristics of propofol 6% SAZN vs propofol 1% SAZN and Diprivan (R)-10 after bolus injection. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 47, n. 6, p. 653-660, 1999.

KOO, O. M. Y. *et al.* Camptothecin in sterically stabilized phospholipid nano-micelles: A novel solvent pH change solubilization method. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, v. 6, n. 9-10, p. 2996-3000, 2006.

KUMINEK, G. *et al.* Pharmacokinetic study of a carbamazepine nanoemulsion in beagle dogs. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 378, n. 1-2, p. 146-148, 2009.

LAFERRIERE, N. B.; BROWN, D. L. Effects of taxol on the polymerization and posttranslational modification of class III beta-tubulin in P19 embryonal carcinoma cells. *Biochemistry and Cell Biology-Biochimie Et Biologie Cellulaire*, v. 73, n. 9-10, p. 687-694, Sep-Oct 1995.

LI, H. *et al.* Optimization of tocol emulsions for the intravenous delivery of clarithromycin. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 356, n. 1-2, p. 282-290, 2008.

LI, M.K. *et al.* Acoustic emulsification - 1. The instability of the oil-water interface to form the initial dropets. *Journal of Fluid Mechanics*, n.88, p. 499-511, 1978.

LINDNER, J. R. *et al.* Noninvasive ultrasound imaging of inflammation using microbubbles targeted to activated leukocytes. *Circulation*, v. 102, n. 22, p. 2745-2750, 2000.

LIPINSKI, C. A. *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 46, n. 1-3, p. 3-26, 2001.

LIU, F.; LIU, D. Long-circulating emulsions (oil-in-water) as carriers for lipophilic drugs. *Pharmaceutical Research*, v. 12, n. 7, p. 1060-1064, 1995.

LOVELL, M. W. *et al.* Stability of a less-painful intravenous emulsion of clarithromycin. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 118, n. 1, p. 47-54, 1995.

LU, Y. *et al.* Formulation and thermal sterile stability of a less painful intravenous clarithromycin emulsion containing vitamin E. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 346, n. 1-2, p. 47-56, 2008.

_____. Formulation of an intravenous emulsion loaded with a clarithromycin-phospholipid complex and its pharmacokinetics in rats. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 366, n. 1-2, p. 160-169, 2009.

LUGO, R.A.; KERN, S.E. Clinical pharmacokinetics of morphine. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, v.16, p. 5-18, 2002.

LUNDBERG, B. B. A submicron lipid emulsion coated with amphipathic polyethylene glycol for parenteral administration of paclitaxel (Taxol). *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 49, n. 1, p. 16-21, Jan 1997.

LUNDBERG, B. B. *et al.* A lipophilic paclitaxel derivative incorporated in a lipid emulsion for parenteral administration. *Journal of Controlled Release*, v. 86, n. 1, p. 93-100, Jan 2003.

MADHUSUDHAN, B. *et al.* 1-O-alkylglycerol stabilized carbamazepine intravenous o/w nanoemulsions for drug targeting in mice. *Journal of Drug Targeting*, v. 15, n. 2, p. 154-161, 2007.

MI, Z. H.; BURKE, T. G. Differential interactions of camptothecin lactone and carboxylate forms with human blood components. *Biochemistry*, v. 33, n. 34, p. 10325-10336, 1994.

MIZUSHIMA, Y. *et al.* Distribution of lipid microspheres incorporating prostaglandin-e1 to vascular-lesions. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, v. 41, n. 4, p. 269-272, 1990.

_____. Tissue distribution and anti-inflammatory activity of corticosteroids incorporated in lipid emulsion. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 41, n. 3, p. 263-267, 1982.

_____. Targeting steroid-therapy in rheumatoid-arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 42, n. 4, p. 479-480, 1983.

MOMMA, K. Lipo-PGE(1) treatment of the neonate with critical congenital heart disease and ductus-arteriosus dependent circulation. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 20, n. 2-3, p. 177-180, 1996.

MORALES, M. E. *et al.* Comparative study of morphine diffusion from sustained release polymeric suspensions. *Journal of Controlled Release*, v. 95, n. 1, p. 75-81, 2004.

MOREY E MODELL Thromboelastographic and Pharmacokinetic Profiles of Micro- and Macro-emulsions of Propofol in Swine. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, v. 31 p. 269-277, 2010.

MULLER, R. H. *et al.* SolEmuls (R) - novel technology for the formulation of i.v. emulsions with poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 269, n. 2, p. 293-302, 2004.

NAKAGAWA, Y. *et al.* Physicochemical properties and stability in the acidic solution of a new macrolide antibiotic, clarithromycin, in comparison with erythromycin. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, v. 40, n. 3, p. 725-728, 1992.

NITISS, J. L. *et al.* Aclacinomycin A stabilizes topoisomerase I covalent complexes. *Cancer Research*, v. 57, n. 20, p. 4564-4569, 1997.

OHGUCHI, Y. *et al.* Selective delivery of folate-PEG-linked, nanoemulsion-loaded aclacinomycin A to KB nasopharyngeal cells and xenograft: Effect of chain length and amount of folate-PEG linker. *Journal of Drug Targeting*, v. 16, n. 9, p. 660-667, 2008.

OPANASOPIT, P. *et al.* Incorporation of camptothecin into N-phthaloyl chitosan-g-mPEG self-assembly micellar system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 64, n. 3, p. 269-276, 2006.

PANYAM, J.; LABHASETWAR, V. Sustained cytoplasmic delivery of drugs with intracellular receptors using biodegradable nanoparticles. *Molecular Pharmaceutics*, v. 1, n. 1, p. 77-84, 2004.

PIRES, L. *et al.* Use of cholesterol-rich nanoparticles that bind to lipoprotein receptors as a vehicle to paclitaxel in the treatment of breast cancer: pharmacokinetics, tumor uptake and a pilot clinical study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, v. 63, n. 2, p. 281-287, 2009.

REDDY, J. A. *et al.* Folate-targeted, cationic liposome-mediated gene transfer into disseminated peritoneal tumors. *Gene Therapy*, v. 9, n. 22, p. 1542-1550, 2002.

RODRIGUES, D. G. *et al.* Improvement of paclitaxel therapeutic index by derivatization and association to a cholesterol-rich microemulsion: in vitro and in vivo studies. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, v. 55, n. 6, p. 565-576, Jun 2005.

ROSE, D. P.; CONNOLLY, J. M. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 83, n. 3, p. 217-244, 1999.

SAFAVY, A. Recent development in taxane drug delivery. *Current Drug Delivery*, v.5, n. 1, p. 42-54, 2008.

SAITO, H. *et al.* Effect of cholesterol on apolipoprotein A-I binding to lipid bilayers and emulsions. *Journal of Lipid Research*, v. 38, n. 2, p. 287-294, 1997.

SANTOS-MAGALHAES, N. S. *et al.* Colloidal carriers for benzathine penicillin G: Nanoemulsions and nanocapsules. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 208, n. 1-2, p. 71-80, 2000.

SCHMIDT, S.; MULLER, R. H. Plasma protein adsorption patterns on surfaces of Amphotericin B-containing fat emulsions. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 254, n. 1, p. 3-5, 2003.

SHADKCHAN, Y.; SEGAL, E. Antifungal activity of amphotericin B-lipid admixtures in experimental systemic candidosis in naive mice. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 44, n. 6, p. 787-790, 1999.

SHEN, F. *et al.* Identification of a novel folate receptor, a truncated receptor, and receptor-type-beta in hematopoietic-cells - cDNA cloning, expression, immunoreactivity, and tissue-specificity. *Biochemistry*, v. 33, n. 5, p. 1209-1215, 1994.

SHIOKAWA, T. *et al.* Effect of polyethylene glycol linker chain length of folate-linked microemulsions loading aclacinomycin a on targeting ability and antitumor effect in vitro and in vivo. *Clinical Cancer Research*, v. 11, n. 5, p. 2018-2025, 2005.

SINGH, S.; DASH, A. K. Paclitaxel in Cancer Treatment: Perspectives and Prospects of its Delivery Challenges. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, v. 26, n. 4, p. 333-372, 2009.

SMITH, I. *et al.* Propofol - an update on its clinical use. *Anesthesiology*, v. 81, n. 4, p. 1005-1043, 1994.

STOVER, T. C. *et al.* Systemic delivery of liposomal short-chain ceramide limits solid tumor growth in murine models of breast adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research*, v. 11, n. 9, p. 3465-3474, 2005.

SUNDAR, S.; RAI M. Treatment of visceral leishmaniasis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v.6 p. 2821-2829, 2005.

SUNDAR, S. *et al.* Safety of a pre-formulated amphotericin B lipid emulsion for the treatment of Indian Kala-azar. *Tropical Medicine & International Health*, v. 13, n. 9, p. 1208-1212, 2008.

_____. Safety and Efficacy of High-Dose Infusions of a Preformed Amphotericin B Fat Emulsion for Treatment of Indian Visceral Leishmaniasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 80, n. 5, p. 700-703, 2009.

THOMAS, C. J. *et al.* Camptothecin: current perspectives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 12, n. 7, p. 1585-1604, 2004.

TOMII, Y. Lipid formulation as a drug carrier for drug delivery. *Current Pharmaceutical Design*, v. 8, n. 6, p. 467-474, 2002.

UNGER, E. C. *et al.* Therapeutic applications of lipid-coated microbubbles. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 56, n. 9, p. 1291-1314, 2004.

ZHAOA, Y. *et al.* Enhanced nuclear delivery and cytotoxic activity of hydro -xycamptothecin using o/w emulsions. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, v. 10, n. 1, p. 61-70, 2007.

WANG, J. J. *et al.* The release and analgesic activities of morphine and its ester prodrug, morphine propionate, formulated by water-in-oil nanoemulsions. *Journal of Drug Targeting*, v. 16, n. 4, p. 294-301, 2008.

_____. The delivery and antinociceptive effects of morphine. and its ester prodrugs from lipid emulsions. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 353, n. 1-2, p. 95-104, 2008.

WANG, J. P. *et al.* Antitumor effects and pharmacokinetics of aclacinomycin A carried by injectable emulsions composed of vitamin E, cholesterol, and PEG-lipid. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 91, n. 4, p. 1128-1134, 2002.

WARD, D. S. *et al.* Pharmacodynamics and pharmacokinetics of propofol in a medium-chain triglyceride emulsion. *Anesthesiology*, v. 97, n. 6, p. 1401-1408, 2002.

WASHINGTON, C. Stability of lipid emulsions for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 20, n. 2-3, p. 131-145, 1996.

WEISS, R.B.; DONEHOWER, R. C. *et al.*, Hypersensitivity reactions from taxol. *Journal of Clinical Oncology*, v.8, n.7, p. 1263-1268, 1990

WESTESEN, K. *et al.* Physicochemical characterization of lipid nanoparticles and evaluation of their drug loading capacity and sustained release potential. *Journal of Controlled Release*, v. 48, n. 2-3, p. 223-236, 1997.

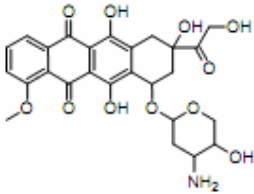
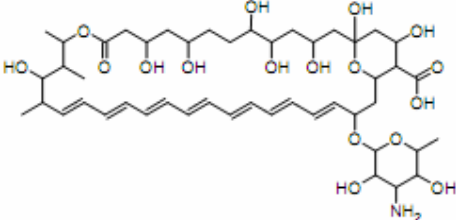
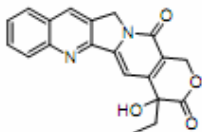
WOODCOCK, J. Sphingosine and ceramide signalling in apoptosis. *IUBMB Life*, v. 58, n. 8, p. 462-466, 2006.

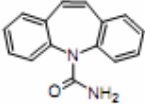
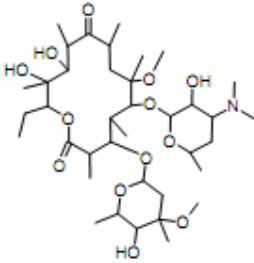
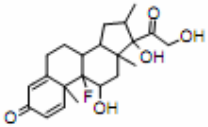
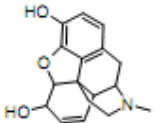
YAMAGUCHI, T. *et al.* Rate of release and retentivity of prostaglandin e(1) in lipid emulsion. *Biochimica Et Biophysica Acta-Lipids and Lipid Metabolism*, v. 1256, n. 3, p. 381-386, 1995.

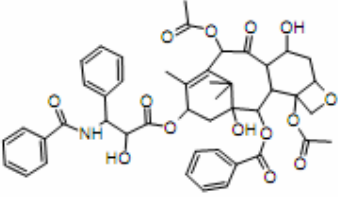
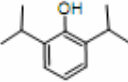
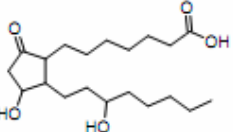
YOKOYAMA, K.; WATANABE, M. Limethason as a lipid microsphere preparation: An overview. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 20, n. 2-3, p. 195-201, 1996.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Análise das principais indicações e referências dos fármacos revisados.

FÁRMACO	PROBLEMA E ESTRATÉGIA UTILIZADA	RESULTADOS	PRINCIPAIS REFERÊNCIAS
<p style="text-align: center;">Aclacinomicina A (Antitumoral)</p> 	<p style="text-align: center;">Problema: toxicidade.</p> <p>Estratégia: incorporação do fármaco em nanoemulsões revestidas por PEG e/ou PEG-folato, visando direcionamento ao tumor.</p>	<p style="text-align: center;">Aumento da atividade antitumoral;</p> <p style="text-align: center;">Redução da toxicidade.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ohguchi, Kawano <i>et al.</i>, 2008; - Shiokawa, Hattori <i>et al.</i>, 2005; - Wang, Maitani <i>et al.</i>, 2002;
<p style="text-align: center;">Anfotericina B (Antifúngico)</p> 	<p style="text-align: center;">Problema: toxicidade.</p> <p>Estratégia: incorporação do fármaco em nanoemulsões para evitar a auto associação de seus monômeros.</p>	<p style="text-align: center;">Aumento da atividade antifúngica;</p> <p style="text-align: center;">Redução da toxicidade.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Filippin, Souza <i>et al.</i>, 2008; - Heinemann, Kahny <i>et al.</i>, 1997; - Kawabata, Onda <i>et al.</i>, 2001; - Schmidt e Muller, 2003; - Shadkchan e Segal, 1999; - Sundar, Chakravarty <i>et al.</i>, 2008; - Sundar, Singh <i>et al.</i>, 2009.
<p style="text-align: center;">Camptotecina (Antitumoral)</p> 	<p style="text-align: center;">Problema: conversão da forma ativa (lactona) na inativa (carboxilato).</p> <p>Estratégia: incorporação do fármaco em nanoemulsões, protegendo a forma ativa da molécula.</p>	<p style="text-align: center;">Aumento da concentração da forma ativa (lactona).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Fang, Hung <i>et al.</i>, 2009; - Han, He <i>et al.</i>, 2009; - Huang, Hua <i>et al.</i>, 2008; - Koo, Rubinstein <i>et al.</i>, 2006; - Zhaoa, Gaoa <i>et al.</i>, 2007.

<p>Carbamazepina (Antiepiléptico)</p> 	<p>Problema: efeitos adversos devido às flutuações plasmáticas;</p> <p>Estratégia: incorporação do fármaco em nanoemulsões contendo alquilgliceróis.</p>	<p>Liberação controlada;</p> <p>Redução dos efeitos adversos e do número de doses administradas ao dia;</p> <p>Aumento da penetração no sistema nervoso central.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Akkar e Muller, 2003; - Barakat e Yassin, 2006; - Kelmann, Kuminek <i>et al.</i>, 2007; - Kuminek, Kratz <i>et al.</i>, 2009; - Madhusudhan, Rambhau <i>et al.</i>, 2007; - Muller, Schmidt <i>et al.</i>, 2004.
<p>Claritromicina (Antibiótico)</p> 	<p>Problema: dor na administração;</p> <p>Estratégia: incorporação do fármaco em nanoemulsões contendo núcleo composto por antioxidante.</p>	<p>Redução da dor durante a administração.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Li, Nie <i>et al.</i>, 2008; - Lovell, Johnson <i>et al.</i>, 1995; - Lu, Wang <i>et al.</i>, 2008; - Lu, Zhang <i>et al.</i>, 2009.
<p>Dexametasona* (Antiinflamatório)</p> 	<p>Problema: efeitos adversos;</p> <p>Estratégia: incorporação do pró-fármaco, palmitato de dexametasona, nas nanoemulsões.</p>	<p>Redução dos efeitos adversos;</p> <p>Aumento da atividade antiinflamatória.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mizushima, Hamano <i>et al.</i>, 1982; - Mizushima, Kaneko <i>et al.</i>, 1983; - Panyam e Labhasetwar, 2004); - Yokoyama e Watanabe, 1996.
<p>Morfina (Analgésico)</p> 	<p>Problemas: curto tempo de meia-vida e baixa lipofilia do fármaco.</p> <p>Estratégia: incorporação do pró-fármaco lipofílico nas nanoemulsões.</p>	<p>Aumento da penetração no sistema nervoso central e aumento no tempo de circulação sanguínea.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Wang, Hung <i>et al.</i>, 2008; - Wang, Sung <i>et al.</i>, 2008.

<p>Paclitaxel (Antitumoral)</p> 	<p>Problema: efeitos adversos.</p> <p>Estratégia: incorporação do pró-fármaco, oleato de paclitaxel, em nanoemulsões contendo colesterol, e associação do paclitaxel com ceramidas ou curcumina no núcleo oleoso da nanoemulsão.</p>	<p>Aumento da atividade antitumoral e redução dos efeitos adversos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Desai, Vyas <i>et al.</i>, 2008; - Dias, Carvalho <i>et al.</i>, 2007; - Ganta e Amiji, 2009; - Lundberg, Risovic <i>et al.</i>, 2003; - Pires, Hegg <i>et al.</i>, 2009; - Singh e Dash, 2009.
<p>Propofol* (Anestésico)</p> 	<p>Problemas: dor na administração do fármaco incorporado nas nanoemulsões.</p> <p>Estratégia: alteração da composição do núcleo oleoso da nanoemulsão.</p>	<p>Redução da dor;</p> <p>Aumento da dose administrada.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Jung, Choi <i>et al.</i>, 2010; - Kim, Choi <i>et al.</i>, 2007; - Knibbe, Naber <i>et al.</i>, 2004; - Knibbe, Voortman <i>et al.</i>, 1999; - Ward, Norton <i>et al.</i>, 2002.
<p>Prostaglandina E₁* (Vasodilatador/Inibidor da agregação plaquetária)</p> 	<p>Problemas: curto tempo de meia-vida e efeitos adversos.</p> <p>Estratégia: incorporação do pró-fármaco na nanoemulsão.</p>	<p>Aumento do tempo de meia-vida e redução dos efeitos adversos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hoshi, 1996 - Igarashi, Takenaga <i>et al.</i>, 1996 - Igarashi, Takenaga <i>et al.</i>, 2001 - Momma, 1996 - Yamaguchi, Fukushima <i>et al.</i>, 1995

* fármacos disponíveis no mercado em formulações do tipo nanoemulsão.