



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE BIOTECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA REDE NORDESTE
DE BIOTECNOLOGIA – RENORBIO**

**SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTENDO DERIVADO ESPIRO-ACRIDÍNICO:
DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA VISANDO A TERAPIA
ANTICANCERÍGENA**

CAMILA DE OLIVEIRA MELO

JOÃO PESSOA

2023

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE BIOTECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA REDE NORDESTE
DE BIOTECNOLOGIA – RENORBIO**

**SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTENDO DERIVADO ESPIRO-ACRIDÍNICO:
DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA VISANDO A TERAPIA
ANTICANCERÍGENA**

CAMILA DE OLIVEIRA MELO

Tese a ser apresentada à Universidade Federal da Paraíba para obtenção do título de doutor em biotecnologia pelo programa de pós-graduação em biotecnologia rede nordeste de biotecnologia – RENORBIO.

Orientador:

PROF. DR. ELQUIO ELEAMEN OLIVEIRA

Centro de ciências biológicas e sociais aplicadas, CCBSA/UEPB- Campus V

Laboratório de síntese e vetorização de moléculas- LSVM

JOÃO PESSOA

2023

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

M528s Melo, Camila de Oliveira.
Sistemas de liberação contendo derivado
espiro-acridínico : desenvolvimento e avaliação
biológica visando a terapia anticancerígena / Camila de
Oliveira Melo. - João Pessoa, 2023.
78 f. : il.

Orientação: Elquio Eleamen Oliveira.
Tese (Doutorado) - UFPB/CBiotec.

1. Nanotecnologia. 2. Nanopartículas. 3. Derivados
espiro-acridínicos. 4. Câncer. I. Oliveira, Elquio
Eleamen. II. Título.

UFPB/BC

CDU 620.3(043)



Coordenação Ponto Focal do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia
Universidade Federal da Paraíba
Centro de Biotecnologia
Cidade Universitária, Campus I. CEP:58051-900. João Pessoa, PB.
Telefone : (83) 3216.7173 E-mails: secrenorbio@cbiotec.ufpb.br
Homepage: <http://www.renorbio.org>



FOLHA DE APROVAÇÃO – DEFESA DE TESE

ALUNA: CAMILA DE OLIVEIRA MELO

TÍTULO DO PROJETO: "SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTENDO DERIVADO ESPIRO-ACRIDÍNICO: DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA VISANDO A TERAPIA ANTICANCERÍGENA".

PROFESSOR ORIENTADOR: Prof. Dr. Elquio Eleamen Oliveira

BANCA EXAMINADORA:

CONCEITO

ASSINATURA

Prof. Dr. Elquio Eleamen Oliveira
(Orientador/Presidente)

APROVADA

Documento assinado digitalmente
gov.br ELQUIO ELEAMEN OLIVEIRA
Data: 24/02/2023 11:03:16-0300
Verifique em <https://verificador.itb.br>

Prof. Dr. Demetrius Antonio Machado de
Araújo (Examinador interno)

APROVADA

Prof. Dr. Enéas Ricardo Morais Gomes
(Examinador interno)

APROVADA

Prof. Dr. Fábio Rocha Formiga
(Examinador externo)

APROVADA

Documento assinado digitalmente
gov.br FABIO ROCHA FORMIGA
Data: 24/02/2023 10:25:47-0300
Verifique em <https://verificador.itb.br>

Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho
(Examinador externo)

Aprovada

Documento assinado digitalmente
gov.br JOSE LAMARTINE SOARES SOBRINHO
Data: 24/02/2023 08:55:09-0300
Verifique em <https://verificador.itb.br>

LOCAL: Sala Virtual Plataforma Google
Meet

DATA DA APROVAÇÃO: 15 de fevereiro de 2023

Aos meus pais,
Por sempre acreditarem que a educação é o caminho, eu sou o reflexo do amor, dedicação e
esforço deles.

Dedico.

AGRADECIMENTOS

Ao prof. **Dr. Elquio Eleamen Oliveira**, meu orientador, por todos esses anos de completa alegria, ensinamentos e entusiasmo pela ciência. Cheguei ao seu laboratório uma menina “verdinha” como a gente chama e cheia de sonhos, todavia com a sua paciência, dedicação e companheirismo sou agora uma cientista que com os olhos de admiração e respeito se dispõe a seguir acreditando que vale a pena todo nosso esforço seja na bancada ou nas horas lendo e produzindo artigos científicos. Serei sempre grata pela confiança e amizade, e finalizo meus agradecimentos com uma frase do pai da nanotecnologia, Richard Feynman, *“If you find science boring, you're learning it from a wrong teacher.”* Que sorte a minha ter encontrado o professor certo!

Ao prof. **Dr. Ricardo Olímpio de Moura**, meu querido ex-professor, que enxergou em mim o potencial que nem eu mesma acreditava. Muito obrigada pela sua amizade, paciência com meus “dramas”, e parceria. Minha eterna gratidão por naquela seleção de mestrado você ter estendido a mão e se disposto a ajudar, talvez sem aquele gesto eu não tivesse chegado até aqui, serei para sempre grata. Agradeço por ter cedido a molécula **AMTAC-01** para o desenvolvimento desta tese.

Ao prof. **Dr. Henrique Rodrigues Marcelino**, a quem chamo de parceiro científico, obrigada pela sua paciência e dedicação para contribuição não só dos meus artigos, mas para o meu crescimento profissional e acadêmico. Meu muito obrigado!

Ao Instituto Gonçalo Muniz (Fiocruz-BA), principalmente aos pesquisadores **Dr. Daniel Pereira Bezerra, Dra. Valdenizia Rodrigues Silva e Luciano de Souza Santos**, pela disponibilidade de infraestrutura e material biológico para os ensaios de citotoxicidade desta tese, bem como por terem me recebido no instituto. Minha sincera gratidão!

Aos meus queridos e grandes amigos do Laboratório de Síntese e Vetorização de Moléculas (LSVM-UEPB, campus V) **Izabele Araújo, Rafael Limongi, Rodrigo Santos, Silvana Cartaxo, Marini Lima, Miguel Segundo** por toda amizade e companheirismo ao longo desses anos. Aos que continuam e aos que já se foram, meu muito obrigada!

Ao Laboratório de sistemas disperso (**Lasid-UFRN**) pela disponibilidade do equipamento Zetasizer e analisador térmico e toda infraestrutura para as demais análises presentes nessa tese.

Ao Departamento de Engenharia de Materiais (**DEMat- UFRN**) pelas análises de microscopia eletrônica de varredura e microscopia de força atômica.

Ao Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste (**Cetene – PE**) pelas análises de difração de Raios-X (DRX).

Ao Laboratório Desenvolvimento de Medicamentos (**LEFI-UFRN**) pelas análises de Infravermelho – IV.

Ao Programa de Doutorado em Biotecnologia – Rede Nordeste de Biotecnologia (**RENORBIO**) ponto focal Universidade Federal da Paraíba pelo corpo docente e contribuição a minha formação.

A Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado da Paraíba (**Fapesq**) pelo apoio financeiro na modalidade bolsa.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Deus pelo dom da vida e por me guiar e fortalecer a minha trajetória.

Aos meus pais José Soares e Mônica Sueli de Melo por serem a minha fonte de amor inesgotável.

As minhas irmãs Jaíza Melo e Vivian Suene por todo carinho e apoio.

A minha família por acreditarem e incentivarem a busca pelos meus sonhos.

Aos meus grandes amigos Renê Monteiro, Douglas Dourado, Thayse Medeiros, Joandra Maysa, Vanessa Nascimento, Widson Santos, Fernanda Almeida, Wilson Neto e Hervesson Pereira e tantos outros por toda amizade e companheirismo.

*Acaso alguém se admira de ter frio no inverno, de ter náusea no mar,
de ser sacudido numa viagem? É forte a alma diante dos males para os quais vem
preparada.*

Sêneca

RESUMO

Nas últimas décadas, os pesquisadores têm obtido avanços significativos no entendimento da patogênese, nas características e nas terapias do câncer. A quimioterapia é frequentemente o tratamento escolhido para muitos tipos de câncer e por este motivo a pesquisa por novos agentes quimioterápicos constitui um dos alicerces na luta contra o câncer. Estratégias da Química Medicinal associadas a outras grandes áreas de conhecimento, como a biotecnologia, facilitam o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos ou biofármacos. As nanopartículas poliméricas apresentam potencial para diversas aplicações como diagnóstico e administração de medicamentos, além disso em condições ajustadas, as nanopartículas conseguem acumular-se em tumores sólidos. Complexos de inclusão além de melhorar a solubilidade aparente de fármacos pode diminuir a toxicidade e proteger contra degradação prematura. Esse trabalho tem por objetivo obter um sistema nanoparticulado contendo o derivado espiro-acridínico (AMTAC-01) e a obtenção de um complexo de inclusão para melhorar a solubilidade aparente do derivado. O complexo de inclusão HP β CD:AMTAC-01 foi preparado pelo método da liofilização e caracterizados pelas técnicas físico-químicas de difração de raios-X (DRX), ressonância magnética nuclear (RMN), microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), espectroscopia de fluorescência, Raman, além da solubilidade de fases e *docking* molecular. A solubilidade de fases demonstrou que à medida que aumentava a concentração da ciclodextrinas a solubilidade do fármaco também aumentava, sugerindo a formação de um complexo na proporção de 1:1 com valor de constante de estabilidade (K_s) de 1145.3 M^{-1} , indicando uma boa eficiência de complexação do AMTAC-01 no interior da ciclodextrinas. A análise de DRX demonstrou que após a complexação o AMTAC-01 sofreu uma diminuição de intensidade da sua cristalinidade, sugerindo um maior poder de dissolução em fluidos biológicos, esse resultado corrobora com as imagens obtidas pela técnica de MEV que também mostraram mudanças na forma do cristal após a complexação. As demais técnicas corroboram com a confirmação do complexo de inclusão formado entre a HP β CD e o AMTAC-01. As nanopartículas foram obtidas pelo método da nanoprecipitação (nanocápsulas) e emulsão simples/evaporação do solvente (nanoesferas) e caracterizada quanto a sua eficiência de encapsulação (EE%) e caracterização físico-química. A atividade citotóxica foi realizada em linhagens de câncer de colón humano (HCT-116). Os resultados demonstram que o método da emulsão simples foi mais eficiente em aprisionar o derivado. As técnicas utilizadas para caracterização demonstram que a presença do derivado nas nanopartículas diminui sua cristalinidade, a ausência do pico endotérmico do derivado sugere que houve aprisionamento do fármaco na matriz polimérica. Os resultados de citotoxicidade em células HCT-116 revelam que ambas as formulações possuem atividade citotóxica, com destaque para as nanoesferas. A análise de ciclo celular realizada com as nanoesferas demonstraram que o derivado causa interrompimento do ciclo celular na fase Sub G0/G1 sendo um indicativo de morte celular por apoptose. Os achados encontrados nesse trabalho demonstram a potencial atividade do derivado AMTAC-01 em nanopartículas para a aplicação em câncer colorretal como sua complexação em ciclodextrinas. Entretanto, estudos mais aprofundados são necessários para comprovar sua futura aplicação como sistema de liberação para o tratamento do câncer.

ABSTRACT

In recent decades researchers have made significant advances in understanding the pathogenesis, characteristics, and therapies of cancer. Chemotherapy is often the treatment of choice for many types of cancer and for this reason the search for new chemotherapeutic agents is one of the cornerstones in the fight against cancer. Strategies of Medicinal Chemistry associated with other major areas of knowledge, such as biotechnology, facilitate the development of new candidates for drugs or biopharmaceutics. Polymeric nanoparticles have potential for several applications such as diagnosis and drug administration, moreover under adjusted conditions, nanoparticles can accumulate in solid tumours. Inclusion complexes, in addition to improve the apparent solubility of drugs, can decrease toxicity, and protect against premature degradation. This work aims to obtain a nanoparticulate system containing the spiro-acridine derivative (AMTAC-01) and to obtain an inclusion complex to improve the apparent solubility of the derivative. The HP β CD: AMTAC-01 inclusion complex was prepared by the lyophilization method and characterized by the physicochemical techniques of X-ray diffraction (XRD), nuclear magnetic resonance (NMR), scanning electron microscopy (SEM), infrared spectroscopy with Fourier transform (FT-IR), fluorescence spectroscopy, Raman, in addition to phase solubility and molecular docking. The phase solubility showed that as the concentration of cyclodextrins increased the solubility of the drug also increased, suggesting the formation of a complex in the proportion of 1:1 with a stability constant value (K_s) of 1145.3 M^{-1} indicating a good complexation efficiency of AMTAC-01 in cyclodextrins. XRD analysis showed that after complexation AMTAC-01 suffered a decrease in its crystallinity intensity, suggesting a greater dissolution power in biological fluids, this result corroborates the images obtained by the SEM technique that also showed changes in the shape of the crystal after complexation. The other techniques corroborate the confirmation of the inclusion complex formed between HP β CD and AMTAC-01. The nanoparticles were submitted by the method of nanoprecipitation (nanocapsules) and simple emulsion/solvent evaporation (nanospheres) and determined as to their encapsulation efficiency (EE%) and physical-chemical characterization. Cytotoxic activity was performed on human colon cancer cell lines (HCT-116). The results demonstrated that the simple emulsion method was more efficient in trapping the derivative. The techniques used for characterization demonstrated that the presence of the derivative in the nanoparticles decreases its crystallinity, the absence of the endothermic peak of the derivative suggests that there was entrapment of the drug in the polymeric matrix. The cytotoxicity results in HCT-116 cells show that both formulations have cytotoxic activity, with emphasis on the nanospheres. The cell cycle analysis carried out with the imposed nanospheres that the derivative causes interruption of the cell cycle in the Sub G0/G1 phase, being an indication of cell death by apoptosis. The findings found in this work demonstrate the potential activity of the AMTAC-01 derivative in nanoparticles for application in colorectal cancer as its complexation in cyclodextrins. However, further studies are needed to verify its future application as a delivery system for the treatment of cancer.

Palavras-chaves: Derivado espiro-acridinico, nanopartículas, complexo de

LISTA DE FIGURAS

Lista do referencial teórico

Figura 1: Estrutura química da acridina	17
Figura 2: Derivados da acridina com atividade anticancerígena	19
Figura 3: Representação esquemática da intercalação clássica, ligação ao sulco e intercalação de rosca do DNA. Adaptado de (RESCIFIANA et al., 2014)	21
Figura 4- Representação esquemática do mecanismo de ação da topoisomerase II (Adaptado de NITISS., 2009)	22
Figura 5 -Síntese do AMTAC-01. Reagentes e condições (a) CH ₃ CO ₂ H, EtOH, 45 °C; (b) CH ₃ CO ₂ H, ZnCl ₂ , 230 °C; (c) PCC, CH ₂ Cl ₂ , 25 °C; (d) EtOH, trietilonamina, 60 °C. (Adaptado de ALMEIDA et al., 2016).....	23
Figura 6- Representação esquemática da estrutura da nanocapsula e nanoesfera. Adaptado de (SUFFREDINI; EAST; LEVY, 2014).....	27
Figura 7 - Estrutura química do ácido poli láctico	28
Figura 8 - Representação esquemática mostrando os mecanismos de internalização celular de nanopartículas (Adaptado de AUGUSTINE et al., 2020).....	30
Figura 9 - Representação esquemática da estrutura geral (a) estrutura tridimensional das ciclodextrinas (b) e estrutura química da α , β e γ ciclodextrinas (c) (Adaptado de CRINI et al., 2018)	35
Figura 10 - Estrutura química hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) (a) e a sulfobutil-éter- β -ciclodextrina (SBE- β -CD) (b) (Adaptado de AKHTAR, SADAQUAT., 2020).....	36
Figura 11: (A) Atividade enzimática que nanomateriais podem desempenhar e (B) Potenciais aplicações biomédicas. Adaptado de ROLBAND et al., 2022.....	38
Figura 12: Segurança da nanotecnologia no ambiente. Adaptado de ILARIA et al., 2023	37
Figura 13: Segurança da nanotecnologia no ambiente. Adaptado de ILARIA et al., 2023.....	40

LISTA DE TABELAS

Lista do referencial teórico

Tabela 1: Aplicação de nanopartículas para entrega de ativos para câncer colorretal	15
Tabela 2: Estudos publicados com o AMTAC-01.....	25
Tabela 3: Características do efeito EPR na nanomedicina	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMSA	Amsacrina
AMTAC-01	Derivado aridinico 3-(acridin-9-il) -N-benzilideno-2-cianoacriló-hidrazida
CD	Ciclodextrina
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRX	Difração de raios-x
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTIR	<i>Fourier transform infrared spectroscopy</i>
HPBCD	Hidroxipropil-ciclodextrina
INCA	Instituto Nacional do Câncer
SEM	<i>Scanning eletronic microscopy</i>
RMN	Ressonância magnética nuclear

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1 Derivados de acridina na terapia anticancerígena.....	17
2.1.1 Acridina e seus derivados	17
2.1.2 Mecanismo de ação no câncer	20
2.2 AMTAC-01: Obtenção e estado da arte.....	22
2.2.1 Rota sintética de obtenção	22
2.2.2 Estudos em andamento e concluídos	24
2.3 Sistemas de liberação de fármacos e para aumento da solubilidade	26
2.3.1 Nanopartículas poliméricas	26
2.3.2 Complexo de inclusão	33
2.4 Nanobiotecnologia: Aplicações nanotecnológicas em sistemas biológicos.....	37
2.4.1 Nanossistemas obtidos de fontes naturais.....	37
2.4.2 Impacto socioeconômico e ambiental.....	39
SEÇÃO I - PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXO DE INCLUSÃO PARA MELHORAMENTO DA SOLUBILIDADE DO AMTAC-01.....	41
3. CAPÍTULO I- Preparation and characterization of spiro-acridine derivative and 2- hydroxypropyl-β-cyclodextrin inclusion complex	44
SEÇÃO II - OBTENÇÃO E AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE DE NANOPARTÍCULAS CONTENDO AMTAC-01 PARA TERAPIA ANTICANCERÍGENA	47
4. CAPÍTULO II - Spiro-acridine derivatives-loaded PLA nanoparticles for colorectal cancer treatment.....	49
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	51
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
7. ANEXOS.....	80

1. INTRODUÇÃO

Apesar do avanço na medicina clínica, o câncer ainda é considerado um problema de saúde mundial, sendo definido como um conjunto de doenças caracterizado pelo crescimento anormal e desordenado de células, devido diversas alterações na expressão gênica que conduzem a um desequilíbrio na proliferação e morte celular (INCA,2022). O câncer de colón ou colorretal é o terceiro tipo de câncer mais comum e o segundo mais mortal. Além disso, é mais prevalente em países desenvolvidos e mais comum em homens (XIE; CHEN; FANG, 2020)

Os principais tratamentos disponíveis para câncer colorretal e outros cancers são quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e mais recentemente terapia molecular direcionada. Apesar dos avanços, esses tratamentos isolados possuem limitações significativas, como no tratamento de metástase (WARGO et al., 2015; YU et al., 2022). Existe um arsenal de moléculas disponíveis para o tratamento do câncer amplamente utilizadas na quimioterapia. Entretanto, a maioria não é eficaz para todos os tipos de câncer e causam sérios efeitos adversos ao paciente. Por isso a busca por novas moléculas quimioterápicas continua, baseada nesse contexto e na emergência de tratamentos menos agressivos ao paciente (ALMEIDA, 2015).

Os derivados da acridina representam uma nova classe de moléculas promissoras e eficazes para o tratamento do câncer. A amsacrina, principal derivado comercialmente disponível dessa classe foi o primeiro fármaco totalmente sintético do tipo intercalador de topoisomerase II utilizado na clínica. O mecanismo de ação da atividade anticancerígena ocorre por intercalação nas fitas do DNA levando a um complexo DNA-topoisomerase II ocasionando rupturas na dupla fita de DNA (MELO, 2018; LARRIPA et al., 1984). Uma nova classe de derivados da acridina foram sintetizados por ALMEIDA et al., 2016 com ciclização espontânea após síntese, os derivados espiro-acridínicos. Entre eles o derivado 3-(acridin-9-il) -N-benzidileno-2-cianoacrilo-hidrazila (AMTAC-01) apresentou potente atividade inibidora de topoisomerase II α humana e atividade anticancerígena em linhagens de células tumorais de próstata, mama e melanoma. Apesar da eficácia, o AMTAC-01 assim como muitas moléculas quimioterápicas possuem baixa solubilidade aquosa, podendo ocasionar baixa biodisponibilidade e, consequentemente, diminuição da eficácia terapêutica, além de poder aumentar os efeitos adversos e erros de dosagem (MENG et al., 2022).

Novos sistemas de liberação de fármacos podem aumentar a solubilidade aparente de fármacos, além de direcionar o insumo farmacêutico ativo (IFA) para o sítio ativo, diminuir os efeitos adversos e toxicidade, aumentando assim a sua estabilidade e biodisponibilidade (JUN CHEN et al., 2014; PATRA et al., 2018). Nanopartículas poliméricas são sistema de liberação de fármacos que apresentam vantagens como: bom controle sobre o tamanho, maior tempo de depuração plasmática, liberação controlada do ativo encapsulado, melhora na eficácia terapêutica e redução da toxicidade. Nanopartículas com tamanho < 200nm são adequadas para veiculação de agentes quimioterápicos devido sua habilidade de se acumular de maneira passiva em tumores sólidos através do efeito de aumento de retenção e permeabilidade, conhecido como efeito EPR (KALYANE et al., 2019; NEJATI et al., 2022; SUR et al., 2019a). Além disso, muitas pesquisas vêm sendo desenvolvidas para aplicação de nanopartículas carregadas com fármacos anticancerígenos para o tratamento do câncer colorretal (Tab.1).

Tabela 1: Aplicação de nanopartículas para entrega de ativos para câncer colorretal

Fármaco / ativo	Nanopartículas	Vantagem	Referência
Curcumina	Nanopartículas de Eudragit®	Aumentou a eficácia da curcumina <i>in vivo</i> quando comparada ao fármaco livre	(CHAURASIA et al., 2016)
Resveratrol	Nanopartículas de sílica	Aumentou a apoptose quando comparado ao ativo livre	(SUMMERLIN et al., 2016)
Resveratrol	Nanopartículas de ouro	Melhor direcionamento <i>in vivo</i> do ativo	(KAMAL; CHADHA; DHAWAN, 2018)
Paclitaxel	Nanopartículas de poli (ácido ferúlico)	Além do efeito anticancerígeno do fármaco, o polímero apresentou atividade anticancerígena <i>in vivo</i>	(ZHENG et al., 2019)
Fluorouracil (5-FU)	Nanopartículas de ouro	Aumento da eficácia da 5-FU após nanoencapsulação e indução de apoptose	(SAFWAT et al., 2016)
Encorafenib	Nanopartículas de ácido hialurônico	Boa compatibilidade e atividade sustentada do ativo devido a	(BHATTACHARYA et al., 2022a)

		encapsulação	
Cabazitaxel	Nanopartículas de PCL-MPEG	As nanopartículas mantiveram a atividade do fármaco e reduziram sua toxicidade em tecidos normais	(CHEN <i>et al.</i> , 2021a)
Curcumina e Metotrexato	Nanopartículas de PLGA	A dupla nanoencapsulação superou a atividade apoptótica dos compostos livres.	(MENG <i>et al.</i> , 2021a)
Imatinib	Nanopartículas de quitosana	atividade sustentada do ativo após nanoencapsulação	(BHATTACHARYA, 2020)

FONTE: Autor

As ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos compostos por unidades de D-glicose que estão ligadas por ligações α 1-4 glicosídicas e são obtidas a partir do processamento enzimático do amido, possuem uma forma tridimensional (3D) semelhante a um cone (JUN CHEN *et al.*, 2014; LIU *et al.*, 2021b). São capazes de formar complexos com fármacos ou moléculas hidrofóbicas e melhorar suas propriedades físico-química sem modificações moleculares (SAOKHAM *et al.*, 2018).

O desenvolvimento de novos sistemas de entrega de fármacos é uma alternativa promissora para a terapia do câncer. Além disso, a veiculação de moléculas com potencial terapêutico elucidado, como é o caso dos derivados espiro acridínicos, aprimora a perspectiva de novo tratamento anticancerígeno. Assim, esse trabalho propôs o desenvolvimento e avaliação biológica de um sistema polimérico nanoparticulado contendo derivado espiro-acridínico para o tratamento do câncer colorretal, além do desenvolvimento de um complexo de inclusão com o derivado para aprimoramento da solubilidade aquosa.

O presente manuscrito está dividido em duas seções. Na primeira seção, o capítulo I descreve a pesquisa do melhoramento da solubilidade do derivado espiro-acridínico AMTAC-01 através do uso de ciclodextrinas, obtenção e caracterização físico-química. Na segunda seção, o capítulo II descreve a obtenção, caracterização e avaliação da citotoxicidade

de nanopartículas poliméricas contendo o derivado através de duas técnicas de preparação afim de avaliar o impacto do método em características desejadas para formulação final.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Derivados de acridina na terapia anticancerígena

2.1.1 Acridina e seus derivados

Os primeiros uso da acridina e seus derivados ocorreram até o final do século XIX como pigmento e corante. Acridina (Fig.1) foi descoberta em 1870, por Graebe e Caro em frações do alcatrão da hulha. Durante a primeira guerra mundial suas propriedades farmacológicas foram exploradas como agente antibacteriano e antimalária (DEMEUNYNCK; CHARMANTRAY; MARTELLI, 2001). Suas propriedades antissépticas foram descobertas no início dos anos 1900 e em 1920 seu potencial contra o câncer foi notado pela primeira vez. A pesquisa como agente antimalária dos derivados de acridinas teve sua expressão em meados da década de 1960 (NADARAJ; THAMARAI SELVI; MOHAN, 2009).

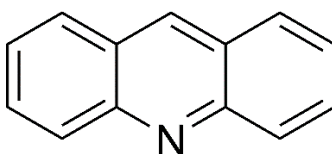


Figura 1: Estrutura química da acridina

A acridina, $C_{13}H_9N$, é um composto orgânico heterocíclico de nitrogênio cujas atividades biológicas dos derivados produzidos têm sido associadas à habilidade de intercalação do DNA. Essa habilidade intercaladora deve-se em parte à protonação do nitrogênio do anel acridina em condições neutras, gerando assim derivados catiônicos (BARROS *et al.*, 2012a).

O primeiro interesse clínico em fármacos que atuam intercalando DNA ocorreu devido ao seu potencial como agente antineoplásico em 1978, o derivado da acridina *m*-ansacrina se tornou o primeiro agente intercalante de DNA sintético introduzido na clínica com sucesso, os autores deduziram que a citotoxicidade da *m*-AMSA consistia na habilidade

da molécula induzir quebras na fita de DNA induzidas por proteínas nas células humanas (CHEN *et al.*, 2005). Desde então, muitos esforços têm sido dirigidos para a concepção e preparação de novos análogos de amsacrina, com o objetivo de desenvolver novos fármacos com melhoria na atividade antitumoral (BAGULEY; KERNOHAN; WILSON, 1983; WOYNAROWSKI; SIGMUND; BEERMAN, 1988; ZHANG *et al.*, 2019).

A amsacrina (*m*-AMSA) é utilizado como fármaco de escolha para tratamento de cânceres hematológicos nos Estados Unidos e é utilizada para tratar leucemias linfóides agudas e leucemia de Hodgkin em outros países (KETRON *et al.*, 2012). Apesar da amsacrina ser um excelente intercalador e inibidor de topo II com utilização aprovada na clínica, radicais livres produzidos na fase de metabolização do fármaco podem estar correlacionados com danos a tecidos saudáveis (KOZURKOVA; SABOLOVA; KRISTIAN, 2021).

Uma série de derivados da amsacrina monosubstituído foi desenvolvido por BAGULEY, KERNOHAN, WILSON., 1983 para tratamento de neoplasias. A série [4'-(9-acridina amino) metanossulfônico-*m*-anisidina] foi testada quanto a sua atividade contra células leucêmicas p388 e células de carcinoma de pulmão Lewis. Os autores concluíram que os derivados da amsacrina forma mais ativos que a própria amsacrina para tumores do tipo sólido. Reforçando a seletividade da amsacrina para o tratamento da leucemia (BAGULEY; KERNOHAN; WILSON, 1983b).

Alguns derivados da acridina com atividade anticancerígena são bem reportados na literatura, incluindo a asulacrina, análogos com um 1'-carbamato, acridina-carboxamidas, por exemplo, N-(2-(dimetilamino) etil) acridina-4-carboxamida (DACA), nitroacridinas, por exemplo, nitropirazolo-acridina e as bis(acridinas) (Fig.2).

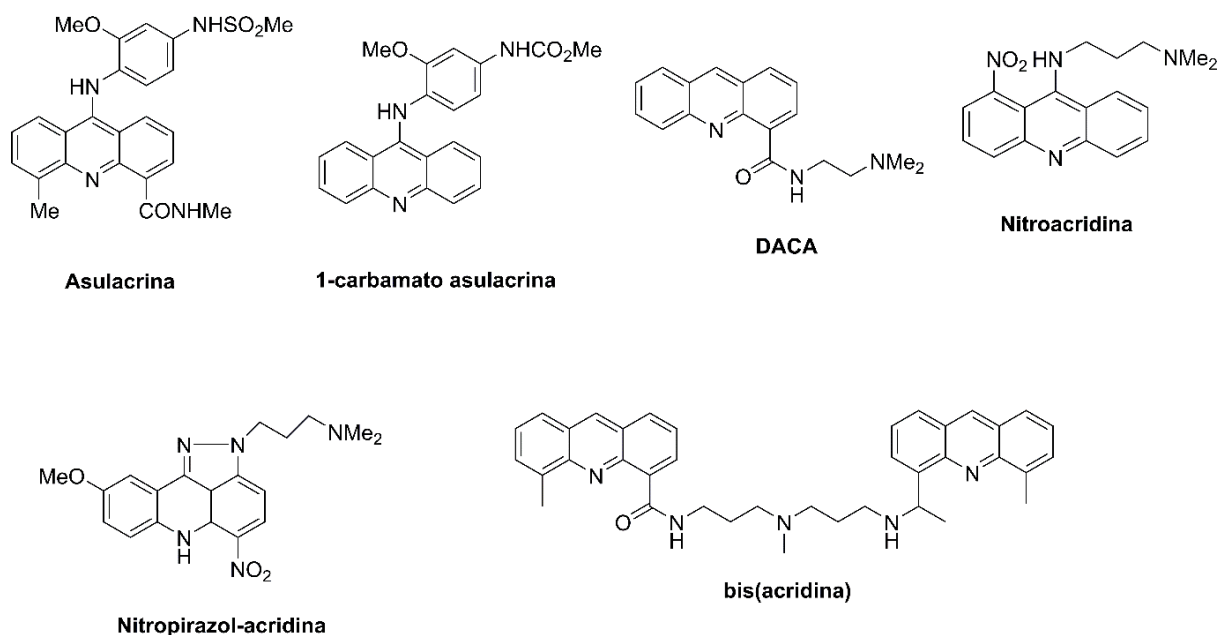


Figura 2: Derivados da acridina com atividade anticancerígena

A asulacrina é um composto altamente lipofílico, foi sintetizada em 1980 no laboratório de pesquisa do câncer de Auckland com substituições na amsacrina nas porções 3,4 e 5 do anel de acridina. Ao contrário da *m*-AMSA, a asulacrina não apresentou atividade citotóxica somente para leucemia e tumor de pulmão de Lewis, como também para vários outros tipos de tumor sólido. A asulacrina está em ensaios clínicos de fase II e tem mostrado resultados promissores, mas sua toxicidade, especialmente a flebite, é um obstáculo em sua implementação clínica (AFZAL et al., 2016). Enquanto a DACA está em fase clínica I possui a habilidade mais de um mecanismo de ação anticancerígena, inibindo tanto Topoisomerase I quanto a II (BIETA PASTWA et al., 1998). No entanto, dois cromóforos, sendo eles o elacridar (derivado da acridona) e um derivado da bis acridina apresentaram resultados altamente eficazes em estudo clínico de fase I com coadministração da doxorubicina para tumores sólidos multirresistentes (CHOLEWIŃSKI; DZIERZBICKA; KOŁODZIEJCZYK, 2011b; KUKOWSKA, 2017).

2.1.2 Mecanismo de ação no câncer

O tratamento convencional para o câncer baseia-se em quimioterapia, radioterapia, cirurgia, terapia hormonal e imunoterapia, e recentemente a terapia gênica (KIMBERLY D. MILLER, 2019). Dentre essas, a quimioterapia é a mais utilizada podendo ser empregada concomitantemente com outras terapias. O mecanismo de ação dos agentes quimioterápicos pode ser dividido em agentes alquilantes, antimetabolitos, inibidores de topoisomerase,

inibidores de fusos mitóticos, entre outros (NUSSBAUMER et al., 2011). O uso de agentes quimioterápicos com propriedades de intercalar as enzimas topoisomerases já são bem adotadas em terapias convencionais. No ano de 1984, a topoisomerase II foi identificada como alvo primário para fármacos prescritos clinicamente para terapia anticancerígena, como a amsacrina, doxorrubicina, etoposídeo e camptotecina (LIANG et al., 2019a) .

Os derivados acridínicos constituem uma classe de compostos químicos interessantes para uso em quimioterapia devido sua alta citotoxicidade (Cholewiński et al., 2011). São caracterizadas por possuírem uma estrutura policíclica planar contendo três anéis e um ou dois grupos substituintes (Salem et al., 2016), essa estrutura planar permite que os derivados atuem como intercaladores de DNA, além de atuarem na inibição das enzimas topoisomerases, afetando a replicação do DNA (Liang et al., 2019). Em geral, as acridinas podem interagir com o DNA por meio de intercalação ou ligação ao sulco, ou ainda os dois simultâneos podendo bloquear a replicação, a transcrição ou o reparo do DNA (Fig.2). O mecanismo de intercalação do DNA advindo das acridinas e, conseqüentemente, dos seus derivados foi proposto pela primeira vez por L.S. Lerman, em 1960, o qual analisou uma solução de DNA com pequenas quantidades de acridina ou proflavina e observou que a viscosidade da solução foi acentuadamente diminuída e os resultados de difração de raios-X confirmaram as modificações causadas nas fitas de DNA (Andrezálová & Országhová, 2021; Lerman, 1961).

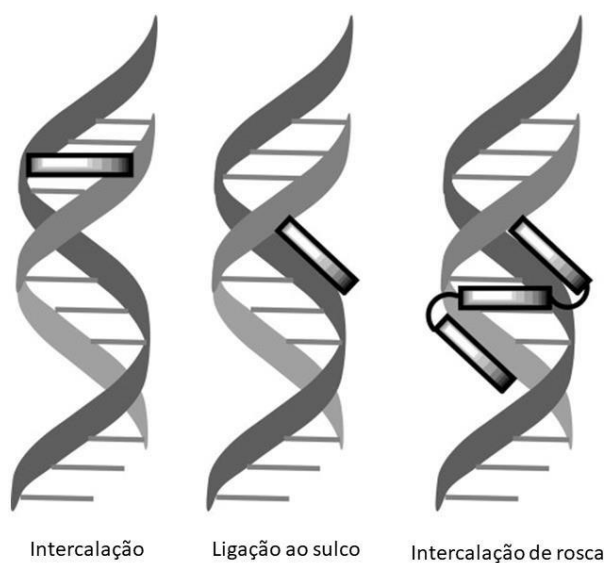


Figura 3: Representação esquemática da intercalação clássica, ligação ao sulco e intercalação de rosca do DNA. Adaptado de (RESCIFIANA et al., 2014).

Outro alvo da acridina são as enzimas topoisomerases, uma família de enzimas diretamente relacionadas com a transcrição e replicação do DNA responsáveis por relaxar as cadeias do DNA enoveladas (positivo ou negativo) e introduzir ou remover superenovelamento no DNA circular ou linear (Hevener et al., 2018). Em organismos eucarióticos são subdivididas em dois tipos conforme sua estrutura e função, a topoisomerase I (topo I) e topoisomerase II (topo II). A topo I é uma proteína monomérica que não requer cofatores para sua atividade, é responsável pela regulação topológica do DNA após sua clivagem, seja através da passagem de uma fita simples no DNA clivado usando um resíduo de sítio ativo de tirosina (Topo I α) ou permitindo a rotação da fita clivada em torno da fita não clivada (Topo I β) (BAGLINI *et al.*, 2021; CAPRANICO; MARINELLO; CHILLEMI, 2017).

Já a topoisomerase do tipo II são proteínas homodímeras que requerem ATP e Mg²⁺ para sua atividade catalítica, ela interage com as duas fitas de DNA para efetuar a passagem da fita, é responsável por introduzir quebras transitórias em uma das fitas dupla do DNA (segmento G), transportando uma segunda fita intacta (segmento T). Na presença de Mg²⁺, a enzima pode clivar o DNA, formando uma ligação fosfotirosina entre cada fita simples e uma tirosina em cada subunidade. A ligação de ATP a enzima forma um grampo fechado. O grampo fechado também pode capturar outra fita que passará pela quebra feita no segmento G. Depois de passando pela quebra no segmento G, a fita T sai da enzima através do terminal carboxi. A hidrólise do ATP ocorre em duas etapas do ciclo de reação, o primeiro ATP hidrolisado pode auxiliar na passagem da fita, enquanto a segunda etapa de hidrólise (juntamente com a liberação de ADP e fosfato inorgânico (Pi) permite a reabertura da pinça, e permite a liberação do segmento G (para uma distribuição reação) (fig.3).

1990, pelo pesquisador Von Bayer com a síntese do primeiro espiro hidrocarboneto bicíclico (PRADHAN et al., 2006; BORA; KAUSHAL; SHANKARAIAH, 2021). Uma característica marcante desses derivados é a sua ciclização espontânea, (VILKOVÁ; PROKAIIOVÁ; IMRICH, 2014). Recentemente, (ALMEIDA *et al.*, 2016b) sintetizaram novos derivados espiro-acridínicos a partir da introdução do grupamento N-acil-hidrazona entre o anel de acridina e o grupamento fenil seguido da ciclização espontânea (fig.4).

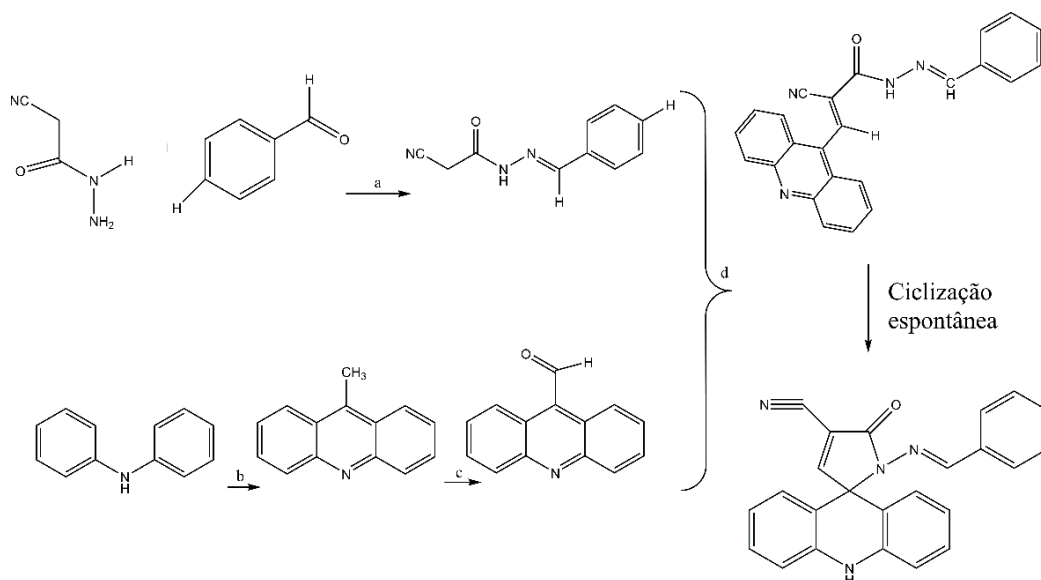


Figura 5 -Síntese do AMTAC-01. Reagentes e condições (a) $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, EtOH, 45 °C; (b) $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, ZnCl_2 , 230 °C; (c) PCC, CH_2Cl_2 , 25 °C; (d) EtOH, trietilonamina, 60 °C. (Adaptado de ALMEIDA et al., 2016)

O derivado acridínico 3-(acridin-9-il) -N-benzilideno-2-cianoacrilo-hidrazida (AMTAC-01) é a molécula protótipo dessa nova classe, as demais possuem substituições no anel aromático originando novos membros. O AMTAC-01 foi avaliado quanto a sua capacidade de interagir com o DNA e as topoisomerase I e II α humana, assim como seu potencial antiproliferativo. O candidato a fármaco foi capaz de interagir com o DNA, com constante de ligação 10^4 M^{-1} . Além disso, foi efetivo em teste *in vitro* contra diversas linhagens celulares de carcinoma, sendo mais notória em carcinoma de próstata, melanoma humano e carcinoma de mama. Apesar da molécula não ter inibido topoisomerase I, foi notavelmente efetiva em topoisomerase II α comparável ao potencial da amsacrina (ALMEIDA et al., 2016).

Assim, esses estudos evidenciam o potencial anticancerígeno que essa nova classe apresenta. Entretanto, estudos *in vivo* para comprovar essa atividade não foram possíveis devido sua alta lipofilicidade o que compromete sua biodisponibilidade em fluidos

biológicos. Portanto, a alternativa de veicular a molécula para contornar essa limitação é uma necessidade.

2.2.2 Estudos em andamento e concluídos

Diversos estudos estão em fase de andamento com o derivado AMTAC-01 ou já publicados como mostrado na tabela 1. Além da atividade anticancerígena, estudos para o tratamento da leishmaniose foram avaliados e inibição da enzima tirosinase. No artigo de (ALMEIDA *et al.*, 2021) além da atividade antileishmanicida, foi avaliado o perfil de citotoxicidade contra células mononuclear do sangue periférico (PBMC, do inglês *peripheral blood mononuclear cell*) e calculado a concentração citotóxica (CC_{50}). Comparando os resultados com o controle positivo (anfotericina B) o AMTAC-01 foi menos tóxico (CC_{50} = 44.16 μ g/mL) contra CC_{50} = 7.634 μ g/mL para anfotericina B.

No trabalho de conclusão de curso, Albino., 2019 avaliou a atividade antileishmanicida em outra cepa de leishmania, a *Leishmania amazonenses*, na forma promastigota (forma infectante do parasita). O AMTAC-01 apresentou uma atividade intermediária para a cepa testada que pode estar relacionada a sua não substituição. Dentro os integrantes dos derivados espiro-acridinico, o AMTAC-01 é o protótipo, ou seja, a molécula modelo sem substituições. Ao avaliar a resposta, pode-se observar que o AMTAC-06 (radical cloro) obteve um resultado superior, provavelmente devido um efeito mesomérico positivo, que tende a aumentar a nuvem eletrônica sobre a estrutura química, favorecendo a atividade farmacológica nas cepas promastigotas (ALBINO, 2019).

A enzima tirosinase desempenha um papel chave em processos de melanogênese (pigmentação da pele) esse processo atua na proteção contra os raios UV's solares. Dessa forma, desordens nessa enzima pode gerar despigmentação da pele, assim como sua alta expressão pode levar ao desenvolvimento de melanoma, considerado um dos câncer mais letal

Tabela 2: Estudos publicados com o AMTAC-01

Atividade	Modelo do estudo	Resultado	Natureza do trabalho	Ano da publicação	Autor
Lieshmanicida	Teste <i>in vitro</i> contra promastigota do tipo <i>Leishmania amazonensis</i>	IC ₅₀ = 1.23 µM	Trabalho de conclusão de curso	2019	(ALBINO, 2019)
Inibição da Tirosinase	ELISA	IC ₅₀ = 189.40 µM	Artigo	2019	(MENEZES <i>et al.</i> , 2019)
Leishmanicida	Teste <i>in vitro</i> contra promastigota do tipo <i>Leishmania infantum</i>	IC ₅₀ (µg/mL) = 2.039 ± 0.06	Artigo	2021	(ALMEIDA <i>et al.</i> , 2021)
Obtenção de dendrímeros associados ao AMTAC-01 para câncer, leishmania, doença de chagas e malária	Interação com o DNA	K _b = 7,54 x 10 ⁵	Patente de invenção	2018	(UNIVERSIDADE FEDERAL DO PERNAMBUCO, 2018)

Fonte: Autor

(DESAI; ALEXIS, 2014). A inibição da tirosinase pelo AMTAC-01 ocorreu de modo não competitivo, diferente do seu análogo o AMTAC-02, que inibiu a enzima de maneira mista. Evidenciando que uma pequena mudança na estrutura do fármaco (no caso o AMTAC-02 possui um grupamento metoxi) pode gerar diferentes respostas biológicas (MENEZES et al., 2019).

Por outro lado, a patente de invenção depositada pela Universidade Federal do Pernambuco, reivindica a obtenção da complexação do AMTAC-01 em estruturas dendrimeras, desde a sua obtenção aos testes de intercalação do DNA e inibição de topoisomerase II α . Os resultados mostraram que o AMTAC-01 na estrutura dendrimerica apresentou maior interação com o DNA e a inibição enzimática topo IIa humana sugere uma mudança na conformação da estrutura da dupla hélice do DNA, com melhoria da inibição do alvo enzimático(UNIVERSIDADE FEDERAL DO PERNAMBUCO, 2018)

2.3 Sistemas de liberação de fármacos e para aumento da solubilidade

2.3.1 Nanopartículas poliméricas

No campo da nanotecnologia e da nanomedicina diversos nanomateriais podem ser utilizados para melhorar propriedades físico-químicas de alguns ativos biológicos ou fármacos, como aumentar a solubilidade aparente, aumentar o tempo de meia-vida, diminuir a toxicidade, direcionar para sítio alvo, entre outras (CHOWDHURY et al., 2021). As nanopartículas são sistemas de liberação de fármacos podendo ser definidas como partículas solidas coloidais com tamanho entre 1-1000 nm podendo ser obtidas de diferentes materiais, os principais são polímeros biodegradáveis ou não-biodegradáveis, obtendo assim as nanopartículas poliméricas e metais, como ouro e prata, obtendo assim as nanopartículas inorgânicas. Nanopartículas poliméricas podem carrear desde fármacos a proteínas e material genético para órgãos específicos ou células de maneira controlada e ainda possuem a habilidade de combinar terapia e diagnostico (teranóstica)(CARUSO et al., 2012; KRASIA-CHRISTOFOROU; GEORGIOU, 2013; PUGAZHENDHI et al., 2018; SUR et al., 2019).

Dependendo do método de obtenção empregado na obtenção das nanopartículas poliméricas e da composição podem ser obtido dois tipos de nanopartículas: as nanoesferas e as nanocapsulas (fig.7) (CRUCHO, 2015). As nanocapsulas são do tipo “core-shell” com um

núcleo aquoso ou oleoso onde o ativo fica aprisionado e envolto por um involucro polimérico, já as nanoesferas são compostas de uma matriz polimérica em que o composto fica disperso na rede polimérica (CRUCHO; BARROS, 2017).

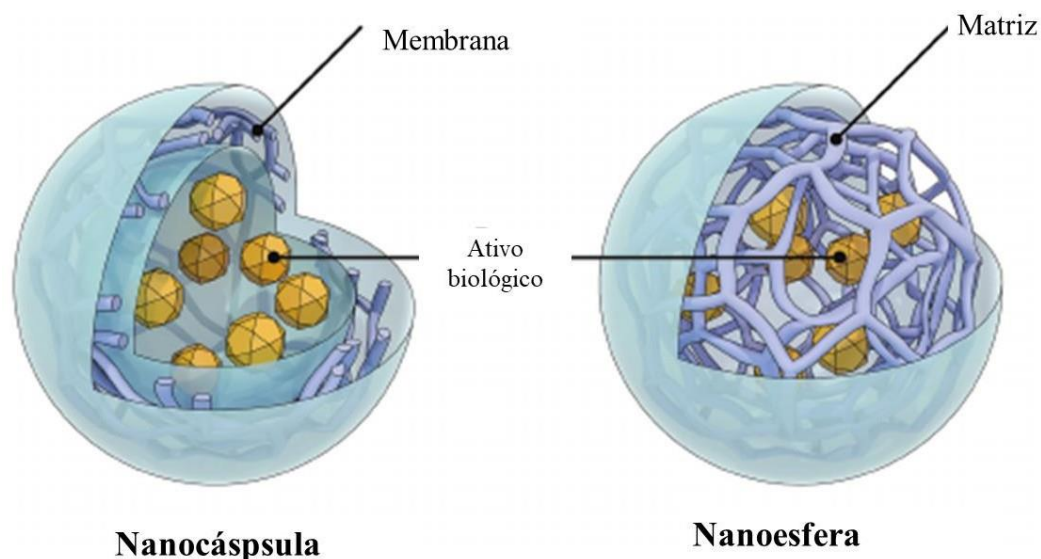


Figura 6- Representação esquemática da estrutura da nanocapsula e nanoesfera. Adaptado de (SUFFREDINI; EAST; LEVY, 2014)

Os métodos de obtenção frequentemente utilizados para obtenção de nanopartículas poliméricas são: nanoprecipitação, *salting-out*, emulsificação/evaporação do solvente, emulsificação/difusão do solvente para produção em escala laboratorial. Já para grande escala temos, a membrana de extrusão e a técnica de fluido supercrítico (HERDIANA *et al.*, 2022b).

A nanoprecipitação envolve a colisão da mistura de duas fases miscíveis que inclui as seguintes etapas: solução, depois mistura instantânea do anti-solvente para criar uma condição de supersaturação desencadeando o processo de nucleação do soluto (fármaco) e crescimento por coagulação e condensação, isso simultaneamente estabilizados pela precipitação do polímero e os surfactantes para controlar o tamanho da nanopartícula. O fármaco fica aprisionado no núcleo hidrofóbico do polímero e o surfactante promove a estabilização estérica hidrofílica na camada externa da nanopartícula, evitando assim a agregação e nucleação das partículas (TAO; CHOW; ZHENG, 2019)

O método da emulsificação/ evaporação do solvente é uma técnica amplamente utilizada para produção de nanopartículas por dispersão do polímero pré-formado. Nesse método, duas estratégias para formação da emulsão se destacam: a formação de uma emulsão simples,

comumente do tipo óleo em água (O/A) ou dupla emulsão, por exemplo água-óleo em água (AO/A). As etapas desse método incluem: solubilização do soluto (fármaco) em um solvente orgânico imiscível e emulsificação em fase aquosa com surfactante obtendo assim a emulsão simples ou dupla. O solvente orgânico é evaporado, normalmente em rotaevaporador, induz a precipitação do polímero em nanopartículas de forma esférica, em seguida são coletadas e purificadas (ZIMMERMANN et al., 2023).

Na obtenção de nanopartículas poliméricas são utilizados comumente polímeros biodegradáveis devido sua característica de serem degradados pelas vias metabólicas do corpo, podendo ser sintéticos ou naturais, entre os polímeros naturais os mais utilizados são quitosana, alginato de sódio e albumina e entre os polímeros sintéticos destacam-se o poliestireno, as poliamidas e os poliésteres. (GEORGE; SHAH; SHRIVASTAV, 2019). Os poliéster são a classe mais empregada na fabricação de nanomateriais para uso clínico, são exemplos dessa classe o ácido poli láctico (PLA), o poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) e a poli (ϵ - caprolactona) (PCL) (ZHAO et al., 2018).

O PLA é um poliéster alifático hidrofóbico (fig.8) aprovado pela *US Food and Drug Administration* (FDA) para aplicações biomédicas como na engenharia de tecidos para remodelação óssea e fraturas (SHEIKH et al., 2015).

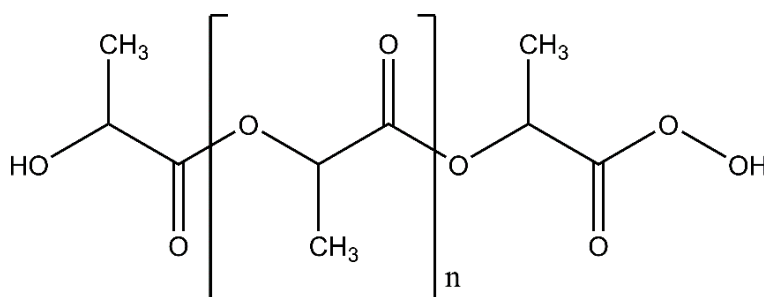


Figura 7 - Estrutura química do ácido poli láctico

O PLA existe em três formas estereoquímicas: poli (L-lactideo) (PLLA), poli (D-lactideo) (PDLA) e poli (D,L – lactideo)(PDLLA). É um polímero amplamente utilizado na área biomédica devido suas características de biodegradabilidade e biocompatibilidade, principalmente na área de engenharia de tecido devido suas similaridades com o tecido ósseo por isso é uma matriz ideal para “*scaffolds*” ósseos, além de aplicações em implantes (fixos ou removíveis), prótese, suturas, enxertos entre outros (DA SILVA et al., 2018; ELSAYED et al., 2019; LIU et al., 2020; SHEBI; LISA, 2018; SHEIKH et al., 2015).

Na nanomedicina o PLA tem aplicação expressiva na produção de nanossistemas, com destaque para nanopartículas poliméricas (TONG et al., 2012). Nanopartículas de PLA foram estudadas para terapia antifúngica (RANA et al., 2021) antibacteriana (MARCET et al., 2018a) anti-inflamatória (BOISGARD et al., 2017), antirretroviral (MAINARDES; KHALIL; GREMIÃO, 2010) antioxidante (KUMARI et al., 2011a) e anticancerígena (DARIVA et al., 2020).

Na terapia anticancerígena, uma formulação de nanopartículas de PLA foi aprovada pela FDA e já está disponível no mercado para o tratamento de câncer de mama com metástase desde 2007, o Genexol PM[®] fabricado pela Samyang Corporation, uma suspensão de micelas poliméricas de copolímeros em bloco a base de PEG (mPEG-PLA) contendo Paclitaxel (LEE et al., 2008). Outros estudos com nanopartículas de PLA estão em fase clínica II, como a formulação de nanopartículas direcionada contendo docetaxel (BIND-014) revestida com ligantes alvos para o PSMA (antígeno de membrana específico para próstata) possibilitando a entrega direcionada para esse tipo de tumor, o estudo revelou que dos 42 pacientes avaliados, 30% apresentaram resposta por PSA. Dos 19 pacientes com doença mensurável, 32% apresentaram algum grau de resposta. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 9,9 meses, evidenciando a eficácia do tratamento alvo-específico (AUTIO et al., 2018).

Apesar dos avanços nos estudos e aplicações dessas nanomedicinas, algumas limitações e desvantagens ainda existem, como problemas de escalonamentos, muitos métodos utilizados para obter nanopartículas são adequados apenas para obtenção em escala laboratorial. A toxicidade, pois as nanopartículas apresentam propriedades únicas que são diferentes das suas matérias-primas de origem, a falta de controle sobre a liberação do ativo a partir das nanopartículas, para alguns sistemas uma baixa taxa de aprisionamento do ativo ainda é um problema, entre outros problemas que limitam sua aplicação clínica (PANYAM; LABHASETWAR, 2003; DE JONG; BORM, 2008; WILCZEWSKA et al., 2012; DANG; GUAN, 2020).

Os benefícios ou efeitos indesejáveis dos nanossistemas dependem da forma como esses interagem com as vias intracelulares, influenciando não apenas na sua farmacocinética ou farmacodinâmica, como também na sua biodisponibilidade, toxicidade e eficácia terapêutica (MAZUMDAR; CHITKARA; MITTAL, 2021). Ao entrar em contato com as células, as nanopartículas começam a interagir com a matriz extracelular, membrana plasmática,

proteínas plasmáticas e outras organelas celulares, resultando em internalização dessas partículas (AUGUSTINE et al., 2020).

Diversos fatores como tamanho, carga, presença de grupos funcionais, forma, carga de superfície podem afetar a interação dos nanomateriais e a membrana celular e, consequentemente, sua internalização e interação com os demais componentes celulares (CONTINI et al., 2018). Para conseguirem chegar ao interior das células, as nanopartículas utilizam de várias vias endocíticas, as predominantemente são via da endocitose mediada por clatrina, mediada por caveolina, via independente de clatrina e caveolina (macropinocitose) e em alguns casos por macropinocitose e fagocitose (fig.9) (DONAHUE; ACAR; WILHELM, 2019).

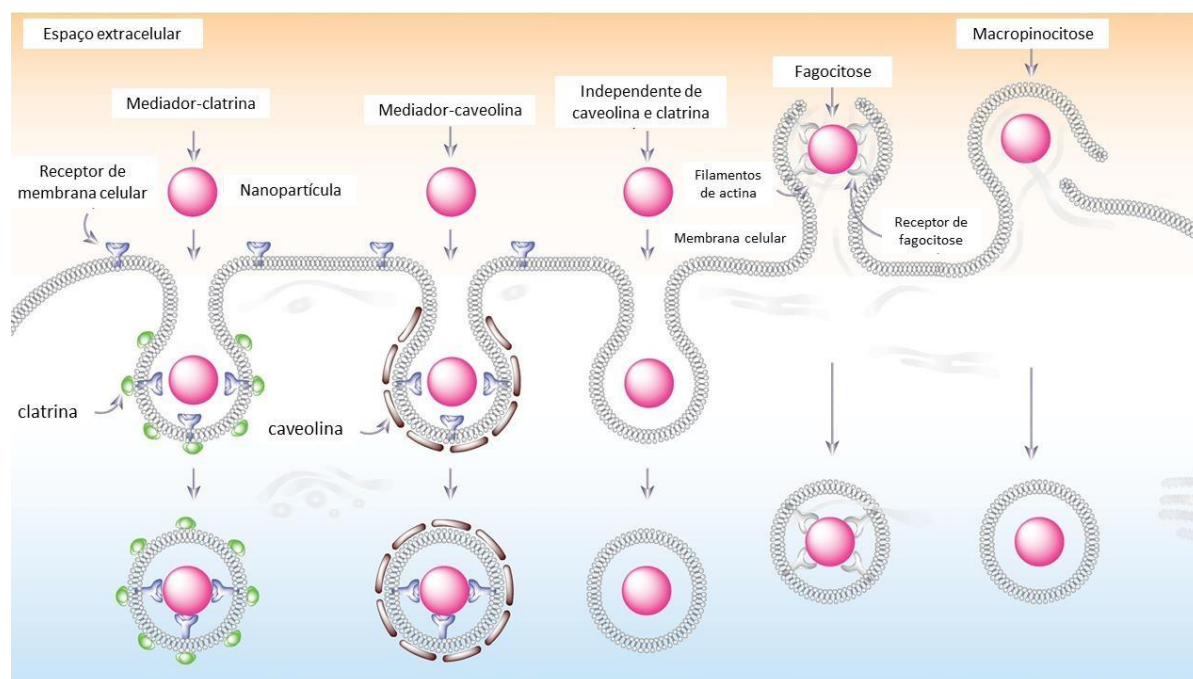


Figura 8 - Representação esquemática mostrando os mecanismos de internalização celular de nanopartículas (Adaptado de AUGUSTINE et al., 2020)

O mecanismo de endocitose pode ser classificado em pinocitose e fagocitose. Para partículas com tamanho >500 nm normalmente a via da fagocitose é a mais utilizada por meio de fagócitos que atuam também removendo patógenos e células mortas, as nanopartículas se ligam a receptores presente na superfície dos fagócitos e são internalizadas (PRIETL et al., 2014; GUSTAFSON et al., 2015). Já a pinocitose é a principal rota celular para internalização de pequenas moléculas e pode ser classificada em endocitose mediada por

receptores, como caveolina e clatrina, e ainda a via independente de clatrina e caveolina (KOU et al., 2013).

O mecanismo de endocitose mediado por clatrina foi descrito pela primeira vez a mais de 50 anos e desde então mais de 50 proteínas demonstraram fazer parte da maquinaria molecular que gera as vesículas endocíticas revestidas de clatrina (KAKSONEN; ROUX, 2018). É a via preferível por nanopartículas constituídas de lipídeos (I. RIVOLTA¹ et al., 2011). As vesículas formadas possuem tamanho de 70-150 nm dependendo do tipo de célula. A formação da vesícula inicia com a interação da nanopartícula com receptores de membrana que leva a formação da vesícula poligonal revestida de clatrina. Em seguida a vesícula é internalizada, perde o revestimento de clatrina e se funde com outras vesículas para formar endossomos que se funde ao lisossomo (POPOVA; DEYEV; PETRENKO, 2013; MANZANARES; CEÑA, 2020).

A endocitose mediada por caveolina forma vesículas de 60-80 nm na membrana plasmática e diferente do que ocorre nas vesículas revestidas por clatrina, as proteínas caveolina-1 não se dissociam das vesículas após a absorção, essas vesículas se fundem a outras vesículas de caveolina formando estruturas multicaveolares chamadas de caveossomas que se fundem com o endossomo e podem deslocar-se para o retículo endoplasmático ou complexo de Golgi, a depender do tipo da célula (PELKMAN et al., 2004; RENNICK; R JOHNSTON; PARTON, 2021). Já a via independente de caveolina e clatrina requer colesterol e composições lipídicas específicas para internalizar a nanopartícula sem a necessidade de um mediador (MAYOR; PAGANO, 2007; KOU et al., 2013).

Enquanto a macropinocitose pode ser definida como uma endocitose transitória induzida por fatores de crescimento e filamentos de actina que internalizam as nanopartículas em grandes vacúolos (0,2–5 µm) para dentro da célula. Esta via normalmente é ativada por receptores tirosina-quinase que medeia uma cascata de ativações que induz a formação de pregas na membrana plasmática (MERCER; HELENIUS, 2009; KOU et al., 2013). A macropinocitose permite a internalização de partículas maiores, na escala micrométrica, por células que não possuem atividade fagocítica, sendo essa internalização não possível por outras via endocíticas, como por clatrina ou caveolina. Essas vias são as mais discutidas e conhecidas sobre a absorção de nanopartículas, entretanto outros processos como a difusão passiva (interações químicas ou formação de poros) podem estar envolvidas (ROTHEN-RUTISHAUSER et al., 2006; SOUSA DE ALMEIDA et al., 2021)

Para terapia anticancerígena com nanopartículas, em especial para tumores sólidos, uma via passiva vem ganhando destaque nas últimas décadas, o efeito de aumento de retenção e permeação, do inglês *enhanced and permeation retention* (EPR) effect, foi reportada na literatura pela primeira vez em 1986 por Matsumura e Maeda (MATSUMURA, 2022; MATSUMURA; MAEDA, 1986) Tumores sólidos possuem uma vasculatura falha e um sistema de drenagem linfática deficiente. Essas características aumentam o acúmulo de nanopartículas no tecido tumoral (Fig.11).

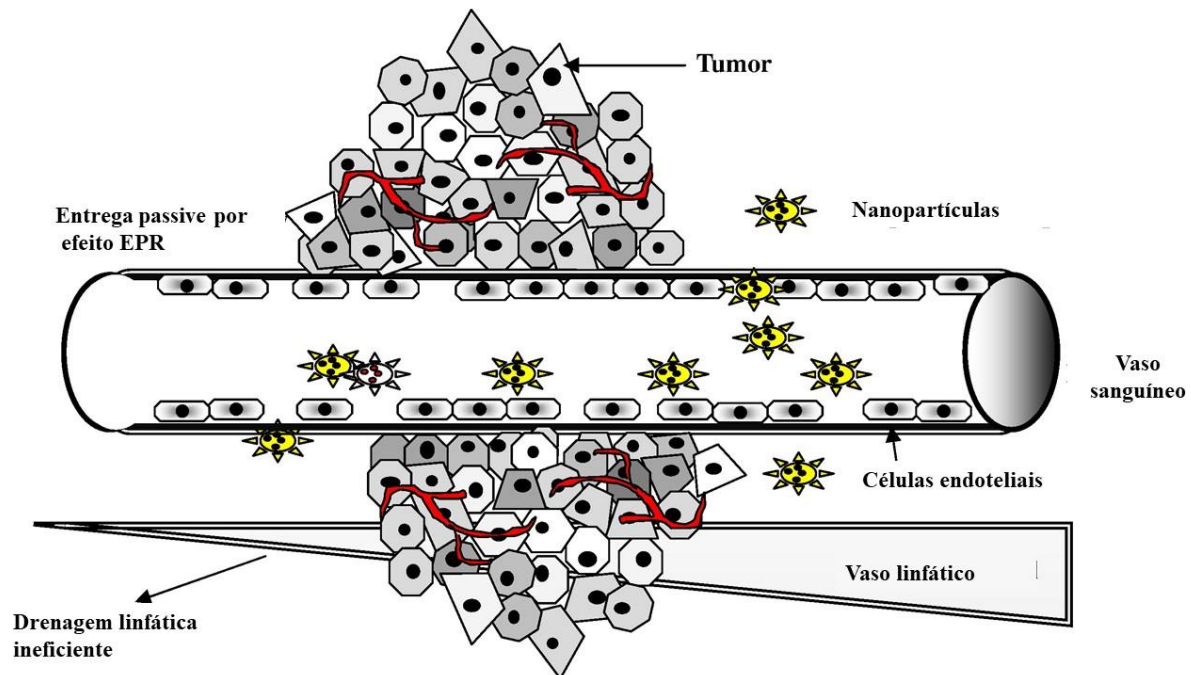


Figure 9: Acúmulo passivo de nanopartículas pelo efeito EPR. (Adaptado de (ACHARYA; SAHOO, 2011))

Vários fatores influenciam o efeito EPR, o principal deles é o tamanho maior que 40 kDa (MAEDA *et al.*, 1994) contudo, apenas o tamanho não é suficiente para que o efeito ocorra. As principais características do efeito EPR estão listadas na tabela 2.

Tabela 3: Características do efeito EPR na nanomedicina

Biocompatibilidade	Nenhuma interação com componentes sanguíneos ou vasos sanguíneos, sem antigenicidade, sem depuração pelo sistema reticuloendotelial, sem lise celular
Tamanho molecular	Maior que 40 kDa
Carga de superfície	Fracamente negativa quase neutra

Tempo de alcance	Várias horas na circulação sistêmica em camundongos, com acumulação distinta observada aos 30 min
------------------	---

Tempo de retenção de fármacos	Geralmente dias ou semanas
-------------------------------	----------------------------

FONTE: (MAEDA; NAKAMURA; FANG, 2013a)

Apesar dos estudos do efeito EPR mostrarem vantagens superiores para entrega de nanomedicina no tumor, alguns obstáculos podem diminuir a sua eficácia como: heterogeneidade do tumor, dinâmica vascular, áreas de necrose no tumor, assim como o tipo de tumor. Por exemplo, estudos pré-clínicos demonstraram que em câncer renal e hepático o efeito EPR foi maior devido à alta perfusão sanguínea, enquanto para câncer de pâncreas e próstata o efeito EPR foi menor (EKDAWI; JAFFRAY; ALLEN, 2016; ZI *et al.*, 2022). Por isso há uma discussão sobre a veracidade da eficácia do efeito EPR no acúmulo passivo de nanomedicina. Entretanto, é necessário entender que o efeito EPR é uma questão multifatorial, que envolve diversos fatores já citados, principalmente os fatores fisiopatológicos que o ambiente tumoral possui (FANG; ISLAM; MAEDA, 2020). Mesmo assim, estudos demonstram um acúmulo tumoral de 5-10% do total do nanomedicamento injetado, resultado esse que foi superior ao acúmulo demonstrado por fármacos anticancerígenos de menor peso molecular administrados (NICHOLS; BAE, 2014; YOUN; BAE, 2018)

2.3.2 Complexo de inclusão

Para um IFA (ingrediente farmacêutico ativo) apresentar atividade farmacológica, esse deve ter algum grau de solubilidade aquosa. A baixa solubilidade aquosa e uma baixa taxa dissolução que moléculas hidrofóbicas apresentam em fluidos aquosos gastrointestinais, podem levar a uma baixa biodisponibilidade e comprometer a eficácia da terapia. Estima-se que mais de 40% dos novos candidatos fármacos em processo de desenvolvimento falham por não apresentar propriedades biofarmaceuticas ideais (PATIL; SHIRKHEDKAR, 2016).

Várias técnicas podem ser adotadas para contornar essas características e aumentar a solubilidade e taxa de dissolução, entre elas, a formação de um complexo de inclusão a partir de ciclodextrinas (KUMAR; SINGH, 2016). A descoberta das ciclodextrinas aconteceu no século XIX, quando o pesquisador Antonie Villiers estudou a ação de enzimas em diferentes

carboidratos, especificamente o fermento butírico *Bacillus amylobacter* (*Clostridium butyricum*) na fécula de batata (CRINI, 2014).

Desta forma, ciclodextrinas (CD) são oligômeros cíclicos obtidos da degradação enzimática do amido. São compostas de seis ou mais unidades de D-glicopirranose unidas por ligações α 1-4 (fig.5a), as ciclodextrinas chamadas de nativas possuem seis, sete ou oito unidades de glicose e são camadas de α -ciclodextrina, β -ciclodextrina e γ -ciclodextrina, respectivamente (fig.5b)(CRINI et al., 2018). Devido as conformações das cadeias das unidades de glicose, as ciclodextrinas possuem o formato de um cilindro truncado (cone), moléculas ou parte da molécula hidrofóbica podem ser incluída na cavidade interna da ciclodextrina (fig.4c) através, principalmente, de interações hidrofóbicas entre as paredes da ciclodextrina e as moléculas hóspedes. Além disso, outras forças como interações dipolo-dipolo e van der Waals, podem estar envolvidas (CHEIRSILP; RAKMAI, 2017; JANSOOK; OGAWA; LOFTSSON, 2018) As funções hidroxilas do açúcar estão orientadas na cavidade externa do cone, as hidroxilas primárias na borda estreita do cone e as hidroxilas secundárias na borda mais larga enquanto o interior é composto por carbonos e oxigênios da função éter dos resíduos de açúcar que conferem um caráter mais lipofílico para essa região (JAMBHEKAR; BREEN, 2016).

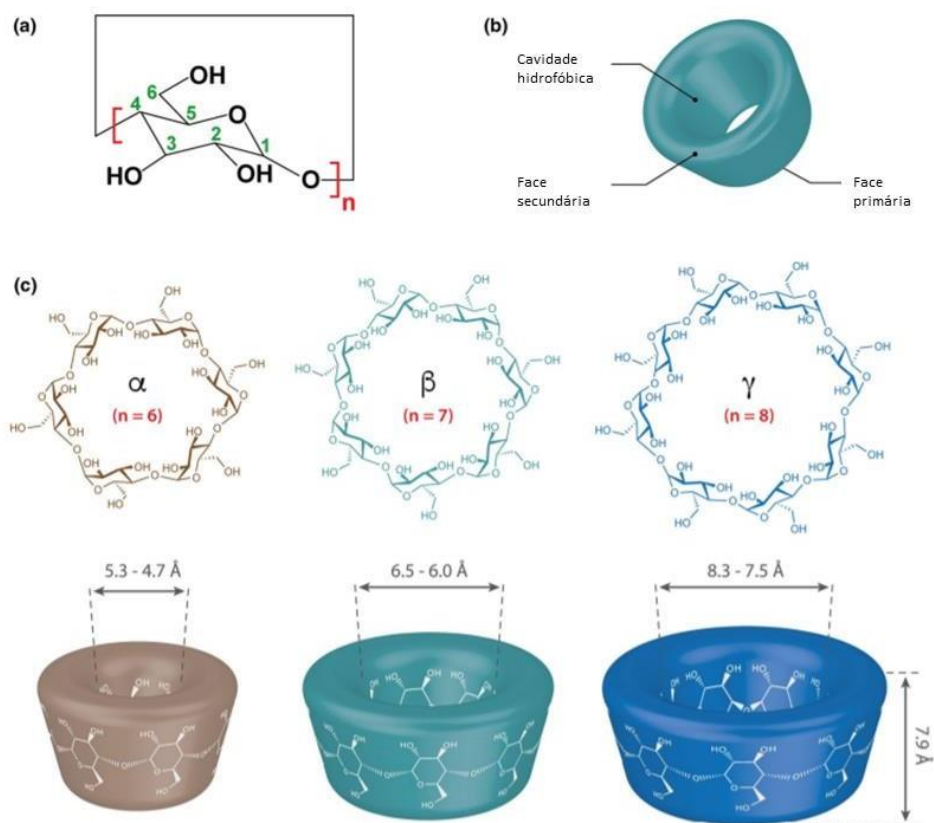


Figura 10 - Representação esquemática da estrutura geral (a) estrutura tridimensional das ciclodextrinas (b) e estrutura química da α , β e γ ciclodextrinas (c) (Adaptado de CRINI et al., 2018)

O uso de CDs na indústria alimentícia é bem estabelecido, utilizado principalmente na redução do colesterol em laticínios, como fibras alimentares para controle do peso e como probiótico para flora intestinal (ALONSO et al., 2009; BRAGA CARNEIRO et al., 2019). Apesar das ciclodextrinas naturais α e β , com exceção da γ , não poderem ser hidrolisadas pelas amilases humanas da saliva e pancreática, podem ser fermentadas pela microbiota intestinal normal (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000). Também são estudadas na fabricação de embalagens inteligentes para alimentos ajudando a estabilizar ativos voláteis, prevenir oxidação, além de aumentar sua solubilidade (VELÁZQUEZ-CONTRERAS et al., 2022).

Apesar das vantagens e ampla utilização das CDs, em especial a β -ciclodextrina possui baixa solubilidade em água (1,85 mg/mL), é altamente hemolítica e pode causar nefrotoxicidade grave o que dificulta sua aplicação na clínica (WANG et al., 2011; REN; WANG; CHEN, 2019). Uma nova classe de ciclodextrinas chamadas de ciclodextrinas modificadas foram desenvolvidas para superar essas limitações. A hidroxipropil- β -

ciclodextrina (HP- β -CD) e a sulfobutil-éter- β -ciclodextrina (SBE- β -CD) (fig.6) são exemplos dessa nova classe de ciclodextrinas.

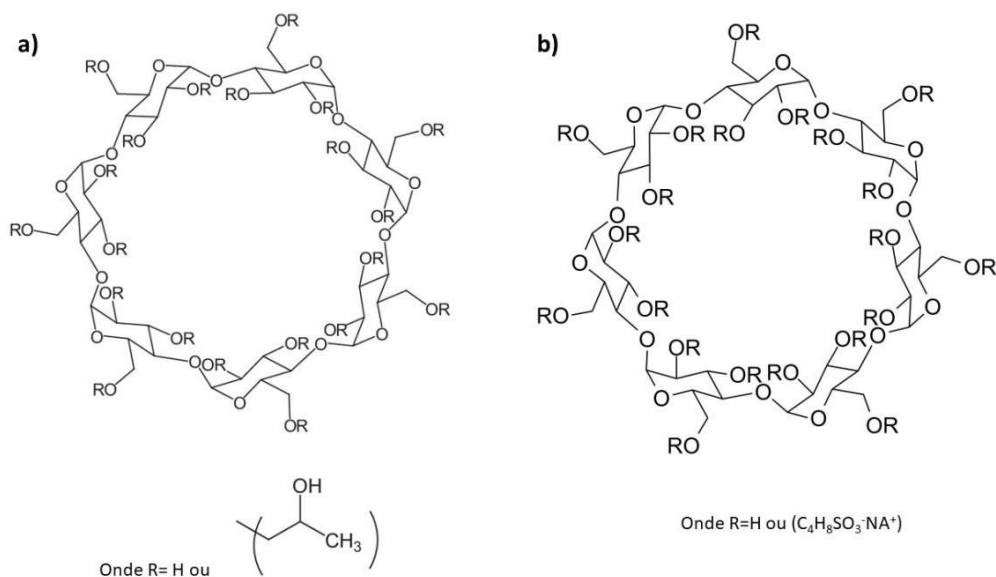


Figura 11 - Estrutura química hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) (a) e a sulfobutil-éter- β -ciclodextrina (SBE- β -CD) (b) (Adaptado de AKHTAR, SADAQUAT., 2020)

A HP- β -CD é uma ciclodextrina hidroxilada mais solúvel em água (>600 mg/mL) e menos tóxica, por isso é amplamente utilizada em formulações para uso oral, parenteral, transdérmico e ocular devido sua baixa toxicidade *in vivo* (GOULD; SCOTT, 2005; UPADHYE et al., 2010; HSU et al., 2019; DEVINE et al., 2020). Diversas formulações já estão disponíveis no mercado, entre elas a Sporanox[®], uma solução oral contendo o agente antifúngico itraconazol solubilizado em HP- β -CD (BERBEN et al., 2017). O itraconazol é um fármaco de baixa solubilidade em água e sua solubilidade foi altamente elevada após a complexação com HP- β -CD (BERBEN et al., 2018).

A toxicidade da HP- β -CD foi avaliada tanto em animais (cachorro, rato e camundongos) quanto em humanos por via oral e intravenosa. Os resultados mostraram que a HP- β -CD possui apenas toxicidade limitada em estudos de curta e longa duração. Produziu mudanças mínimas no perfil hematológico e histopatológico. Além disso, não apresentou perfil carcinogênico e nem alterou o desenvolvimento embrionário fetal de ratos e coelhos. A HP- β -CD demonstrou ser bem tolerado em humanos, com o principal evento adverso sendo a diarreia e não houve eventos adversos na função renal (GOULD; SCOTT, 2005b). Recentemente foi demonstrado que a HP- β -CD possui atividade antiviral contra o Sars-cov-2, inibindo a replicação viral com alto índice de seletividade. Além disso, demonstrou um efeito

imunomodulador com inibição das citocinas pró-inflamatórias induzidas pelo vírus, apresentando-se assim como uma alternativa terapêutica para o tratamento da COVID-19 (BEZERRA et al., 2022).

2.4 Nanobiotecnologia: Aplicações nanotecnológicas em sistemas biológicos

Nanobiotecnologia é considerada uma combinação da nanotecnologia e a biotecnologia, mesclando a nanotecnologia convencional com uma abordagem molecular real. A partir dessa união, podem ser desenvolvidas pequenas máquinas moleculares ou atômicas incorporando ou imitando fenômenos biológicos, ou sintetizando pequenas ferramentas para modular diversas propriedades de sistemas vivos em nível molecular (THIRUMAVALAVAN; SETTU; LEE, 2016). Nanotecnologia e biotecnologia são as tecnologias mais promissoras do século 21 (QAMAR *et al.*, 2019) A biotecnologia estuda processos fisiológicos e metabolitos de organismos vivos, incluindo espécies microbianas. Enquanto a nanotecnologia lida com aplicação e desenvolvimento de materiais em escala nanométrica (10^{-9} m). Recentes estudos têm demonstrado que microrganismos, extrato de plantas e fungos podem produzir nanopartículas por vias biológicas (SHAFIQ; AL-SHAMMARI; MAJEED, 2016; VERMA et al., 2019).

2.4.1 Nanossistemas obtidos de fontes naturais

A Nanobiotecnologia é considerada um ponto focal nos sistemas de liberação de fármacos. Uma nova abordagem em Nanobiotecnologia para aplicações biomédicas são os projetos computacionais de nanoenzimas. As nanoenzimas seriam na verdade nanomateriais que imitam as funções catalíticas das enzimas em organismos vivos, o principal exemplo de nanomateriais que poderiam mimetizar essas funções são as nanopartículas inorgânicas. Como por exemplo, a atividade da peroxidase que nanopartículas de óxido de ferro pode desempenhar ativa H_2O_2 que é abundante em células tumorais, induzindo a necrose ou apoptose da célula. Já a catalase converte H_2O_2 em O_2 o que é útil para gerar um quadro de hipóxia no tumor. Assim, devido a sua capacidade de desempenhar atividades semelhantes a enzimas, os nanomateriais têm potencial em terapias quimiodinâmicas de tumores, anti-hipóxia e proteção antioxidante (Fig. 12)(ROLBAND et al., 2022; SHEN et al., 2020).

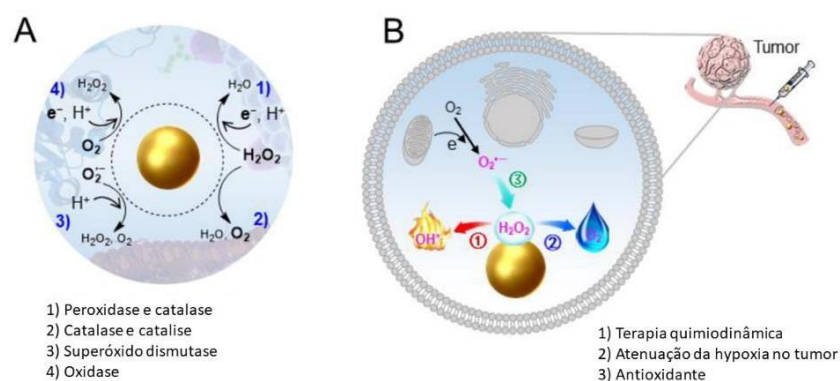


Figura 12: (A) Atividade enzimática que nanomateriais podem desempenhar e (B) Potenciais aplicações biomédicas. Adaptado de ROLBAND et al., 2022

A pandemia da COVID-19 deixou claro como ainda temos muitos desafios biológicos que ainda não estamos preparados. Entretanto, avanços significativos foram alcançados e agora temos um potencial enorme disponível para soluções aceleradas que podem ser fornecidas para futuras ameaças à saúde (VISHWESHWARAI AH *et al.*, 2022). Uma delas e ainda pouco exploradas, são as nanopartículas de ácidos nucleicos, do inglês *nucleic acids nanoparticles* (NANPs) onde os ácidos nucleicos são usados como *nanoscaffolds* para coordenar a entrega simultânea de ácidos nucleicos terapêuticos para a mesma célula doente (SAITO *et al.*, 2021) Entretanto, os NANPs necessitam de um carreador para entrega intracelular e para imunoreconhecimento. Além disso, o transportador fornece proteção extensiva para NANPs da degradação por nucleases e define a sua biodistribuição. Pensando nisso, (AVILA *et al.*, 2021) avaliaram a indução de citocinas por NANPs depende do tipo de transportador de fármaco utilizado. Em seu estudo foi utilizado dendrímeros para transportar NANPs comparando ao transporte com um carreador lipídico. Os resultados demonstraram que a presença do transportador é crucial para a ativação da interleucina do tipo 1 α comumente associada a estresse e a tempestade de citocinas. Na ausência do dendrímero, as NANPs não produziram efeito, enquanto NANPs carregadas induziram a ativação de IL-1 α . Já NANPs carregadas com o transportador lipídico não induziram ativação da citocina, porém induziram interferons tipo I e tipo III.

A técnica de *microarrays* com proteínas para detecção de doenças é uma alternativa para uma eficiência superior de diagnóstico. Os *microarrays* de proteína são geralmente fabricados por imobilização de proteínas em uma microlâmina usando contato padrão ou não

padrão (MOORE; AJALA; ZHU, 2016). A superfície é coberta com outro material de revestimento para evitar a desnaturação da proteína e para ajustar a proteína na direção apropriada para fornecer um ambiente hidrofóbico para promover reações de ligação e aumentar a acessibilidade do local de ligação (QAMAR *et al.*, 2019) Diversas empresas estão investindo nessa engenharia da nanobiotecnologia, a NanoInk® está aplicando nanolitografia com caneta de imersão para montar *microarrays* de proteínas em nanoescala. A Agilent® utiliza a técnica do modo não contato para fabricação de *microarrays* imprimindo cDNA ou oligo inteiros em chips de vidro em nanoescala (LEE *et al.*, 2002).

Os fungos têm uma grande perspectiva de aplicação na Nanobiotecnologia, desde a síntese ao desenvolvimento de novos produtos. A Nanobiotecnologia dos fungos pode ser aplicada em setores como agricultura, medicina e indústria para a melhoria e entrega de bens e serviços à humanidade (ADEBAYO *et al.*, 2021). A aplicação de fungos para obtenção de nanopartículas metálicas é bem reportada na literatura (AYGÜN *et al.*, 2020; CHATTERJEE *et al.*, 2020; JOSHI *et al.*, 2017; MOHMED *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2019b).

KHATUA *et al.*, 2020 obtiveram nanopartículas de ouro a partir de extrato de folha de *Pongamia pinnata*, uma alternativa de biossíntese para aplicações biomédicas. As nanopartículas obtidas foram testadas em cepas de fungos *Oomycetes* SR1 e BP1120. Os resultados mostraram que as nanopartículas apresentaram concentração inibitória mínima (CIM) de 1,6 a 0,8 mg/mL para a cepa de fungo testada. Desse modo, a rota sintética proposta no estudo demonstrou um método simples, eficaz e ecológico para obtenção de nanopartículas metálicas, utilizando uma abordagem da química verde.

2.4.2 Impacto ambiental

Devido suas múltiplas aplicações em diversas áreas como medicina, agricultura, energia entre outras, a nanotecnologia desperta a necessidade para o desenvolvimento de nanobiomateriais ambientalmente sustentáveis e seguros, incorporando os princípios da “química verde” no seu desenvolvimento e aplicação. Do ponto de vista da química verde, os nanomateriais “verdes” são aquelas estruturas que foram desenvolvidas para reduzir seu risco ambiental e à saúde pública desde sua concepção, síntese, aplicação e disposição final, embora do ponto de vista prático e científico, nanomateriais “verde” são aqueles obtidos por síntese que apresentam menor impacto ecológico. Isso pode ser alcançado

diminuindo/substituindo o uso de solventes tóxicos, o consumo de energia e as emissões de gases de efeito estufa e, possivelmente, empregando fontes de base biológica e reciclando-as após o uso (GARCÍA-QUINTERO; PALENCIA, 2021).

Existem muitos fatores que controlam a efeito dos nanomateriais no meio ambiente como concentração, presença de materiais orgânicos ou inorgânicos, pH. Se a partícula permanece no ecossistema por longo período aumenta a sua toxicidade. À medida que o tamanho das partículas diminui, aumenta a produção de radicais livres, assim como a toxicidade. Geralmente, as nanopartículas são distribuídas difusamente através de correntes de ar e percorrem grandes distâncias podendo depositar-se nas folhas, no solo ou água etc. Algumas nanopartículas como as de prata são boas para o meio ambiente, mas a maioria delas são perigosos para o ecossistema. Por exemplo, podem ocasionar diminuição da fertilidade e da qualidade do solo (PUROHIT *et al.*, 2017).

O uso de nanomateriais manufaturado para remediação ambiental, conhecido como nanorremediação, tem crescido como uma tecnologia que oferece soluções “ganha-ganha” para garantir uma detecção e remoção rápida e eficiente de poluentes de compartimentos ambientais contaminados (Fig.12) (BOREGOWDA *et al.*, 2022; FEI *et al.*, 2022; TRATNYEK; JOHNSON, 2006). Os nanorremediadores são obtidos através de um sistema de *eco-design* incorporando eficiência e desempenhos dos nanorremediadores, uma síntese sustentável e processos de aplicação com avaliação de nanosseguurança para humanos e ecossistemas (ILARIA *et al.*, 2023) Os biopolímeros derivados de fontes naturais podem ser considerados os materiais de partida preferenciais para a produção de nanomateriais para remediação ambiental, pois são potencialmente capazes de combinar a sustentabilidade do processo de produção com a ecocompatibilidade dos produtos derivados (BARHOUM *et al.*, 2020).

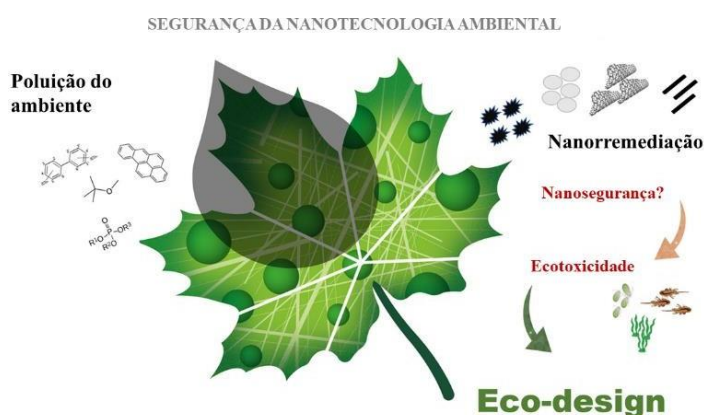


Figura 13: Segurança da nanotecnologia no ambiente. Adaptado de ILARIA *et al.*, 2023

O amido e a celulose são amplamente empregados na obtenção desses nanorremediadores. Em uma abordagem da síntese verde, Yin et al., 2021 avaliaram a remediação de um solo contaminado com fenantreno (PHE) usando um fluido de nanocelulose como agente ecológico. O estudo foi realizado através do ensaio de ecotoxicidade em algas verdes de água doce *Chlamydomonas reinhardtii*, escolhidas por sua sensibilidade a hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, mas também por seu papel principal na cadeia alimentar. O fluido de nanocelulose funcionou como um agente de lavagem e foi capaz de promover uma desintoxicação nas algas, sustentando a viabilidade da química verde na diminuição da toxicidade que nanomateriais podem causar ao meio ambiente (YIN et al., 2021).

Uma abordagem multidisciplinar unindo a química, a ciência dos materiais e a ecotoxicologia faz-se necessária para realizar o *eco-design* de nanomateriais seguros para remediação ambiental por meio de processos ambientalmente sustentáveis. A Nanociência Verde enfrenta de forma sistemática e mais abrangente as questões de nanosseguurança, levando em consideração que o que é natural nem sempre é seguro e o que é sintético nem sempre é tóxico. Ao expandir e favorecer a disseminação do conhecimento e das ferramentas para a nanosseguurança da nanotecnologia ambiental, será possível orientar políticas, apoiar órgãos reguladores e estimular tomadas de decisão de maneira a sustentar nanosoluções mais seguras e ecologicamente corretas para o meio ambiente (ILARIA et al., 2023).

Seção I

PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXO DE INCLUSÃO PARA MELHORAMENTO DA SOLUBILIDADE DO AMTAC-01

INTRODUÇÃO

Esse manuscrito é o resultado de um estudo detalhado da formação de um complexo de inclusão com o derivado espiro-acridínico AMTAC-01 e a hidroxipropil- β -ciclodextrina em parceria com colaboradores da Universidade Federal da Bahia e a Universidade do Vale do São Francisco.

É um estudo pioneiro da aplicação do composto espiro-acridínicos AMTAC-01 com melhoramento da solubilidade através da incorporação em complexo de inclusão usando o método de liofilização. A formação de complexos foi caracterizada por microscopia eletrônica de varredura, difratometria de raios-X (DRX), espectroscopia de ressonância magnética nuclear, espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier, espectroscopia Raman e espectrofotometria de fluorescência. Adicionalmente, foram realizados estudos de modelagem molecular e solubilidade de fases.

O manuscrito foi publicado no ano de 2020 no *Journal of Molecular Structure* (ISSN 0022-2860), uma revista da Elsevier (Anexo). O jornal tem fator de impacto 3.196 e apresenta qualis Capes A4.

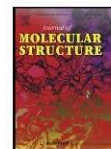
3. CAPÍTULO I

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF SPIRO-ACRIDINE DERIVATIVE AND 2-HYDROXYPROPYL-B-CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPLEX



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Molecular Structure

journal homepage: www.elsevier.com/locate/molstr

Preparation and characterization of spiro-acridine derivative and 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex

Camila de Oliveira Melo^a, Maria Salete da Silva Rodrigues^a, Marcus Vinicius Santos da Silva^b, Henrique Rodrigues Marcelino^c, Marcelo Montenegro Rabello^d, Ricardo Olímpio de Moura^a, Elquio Eleamen Oliveira^{a,*}

^a Laboratory of Synthesis and Drug Delivery, State University of Paraíba, Brazil

^b Institute of Physics, Federal University of Bahia, Brazil

^c College of Pharmacy, Federal University of Bahia, Brazil

^d Central for Analysis of Drugs, Medicines and Food, Federal University of San Francisco Valley, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 May 2020

Revised 7 July 2020

Accepted 20 July 2020

Available online 22 July 2020

Keywords:

Inclusion complex

Acridine derivative

Molecular modeling

NMR spectroscopy

Fluorescence spectrophotometry

ABSTRACT

The spiro-acridine derivative (*E*)-1'-(benzylideneamino)-5'-oxo-1',5'-dihydro-10H-spiro[acridine-9,2'-pyrrole]-4-carbonitrile (AMTAC-01) is a synthetic compound with limited water solubility, which restricts its physiological activities and therapeutic applications. Hence, we investigated the complexation of AMTAC-01 with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD) using the freeze-drying method. Complex formation was characterized by scanning electron microscopy, X-ray diffractometry (XRD), nuclear magnetic resonance spectroscopy, Fourier transform infrared spectroscopy, Raman spectroscopy, and fluorescence spectrophotometry. Additionally, molecular modeling and phase solubility studies were performed. Molecular modeling demonstrated the most stable inclusion model, and phase solubility studies indicated that AMTAC-01 and HP β CD formed a 1:1 inclusion complex with an apparent stability constant of 1145.3 M^{-1} . XRD and spectroscopy results suggest intermolecular interactions between AMTAC-01 and HP β CD, with the formation of a 1:1 inclusion complex demonstrating an amorphous pattern and alterations in band distribution intensities compared with free drug.

© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Acridines are a class of heterocyclic compounds possessing a wide range of pharmaceutical properties [1]. Reportedly, acridine derivatives have demonstrated antibacterial [2], anticancer [3,4], anti-Alzheimer [5], antimalarial [6], anti-inflammatory [7], and anti-tuberculosis [8] activities. Recently, a new and promising class of acridine derivatives have been synthesized, namely spiro-acridines [9]. Our group synthesized a new spiro-acridine by introducing a cyano-N-acylhydrazone group between the acridine and phenyl rings, followed by spontaneous cyclization. The compound (*E*)-1'-(benzylideneamino)-5'-oxo-1',5'-dihydro-10H-spiro[acridine-9,2'-pyrrole]-4-carbonitrile (AMTAC-01) (Fig. 1) demonstrated DNA binding properties with a calculated binding constant of $K_b = 10^4 \text{ M}^{-1}$, inhibition of human topoisomerase II α at a concentration of $50 \mu\text{M}$, and antiproliferative activity against

different cancer cell lines. However, the therapeutic application of AMTAC-01 is limited owing to its poor water solubility [10].

For hydrophobic drugs, apparent aqueous solubility has been enhanced by utilizing various techniques, including encapsulation into polymeric nanoparticles [11] and liposomes [12] and by complexation with cyclodextrins [13]. The later technique includes the use of water-soluble oligosaccharides that possess a cyclic structure consisting 6–8 D-glucose monomers linked by α -1,4-glycosidic bonds [14–16]. The presence of the hydroxyl groups on the surface and glycosidic oxygens inside the cavity renders their interior hydrophobic and their exterior hydrophilic, with the drug entrapped by non-covalent interactions [17]. For the formation of a stable complexation between a drug and cyclodextrin, the drug must be hydrophobic with a molecular weight in the range of 100 to 400 Da [18]. The chemical interactions normally involved in complex formation are non-covalent interactions, such as van der Waals forces and hydrogen bonding [19].

The three natural cyclodextrins include α -cyclodextrin (α -CD) containing 6 glucose units, β -cyclodextrin (β -CD) containing 7 glucose units, and γ -cyclodextrin (γ -CD) containing 8 glucose units. Among these, the most commonly used is

* Corresponding author.

E-mail address: elquioeleamen@cbsa.uepb.edu.br (E. Eleamen Oliveira).

<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128945>

0022-2860/© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

Seção II

OBTENÇÃO E AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE DE NANOPARTÍCULAS CONTENDO AMTAC-01 PARA TERAPIA ANTICANCERÍGENA

INTRODUÇÃO

Esse manuscrito é o resultado de um estudo detalhado da obtenção de nanopartículas poliméricas contendo o derivado espiro-acridínico AMTAC-01 para o tratamento do câncer colorretal em parceria com colaboradores da Universidade Federal da Bahia e o Instituto Gonçalo Muniz – FIOCRUZ-BA.

O intuito da pesquisa foi avaliar a influência do método de obtenção das nanopartículas com relação a parâmetros como: tamanho, P.D.I, zeta e eficiência de encapsulação. Para isso, variáveis foram realizadas nos dois métodos de produção utilizados afim de obter uma formulação com tamanho em torno de 200 n.m para aplicação passiva via efeito de aumento de permeabilidade e retenção (EPR). Assim como, a eficiência da atividade anticancerígena do derivado após encapsulação em células de câncer humano de colón. Os resultados demonstram o aumento da atividade do derivado após encapsulação, sugerindo o potencial das formulações obtidas para o tratamento do câncer colorretal.

O manuscrito será submetido no *International Journal of Pharmaceutics* (ISSN 1873-3476), uma revista da Elsevier. O jornal tem fator de impacto 6.51 e apresenta qualis Capes A1.

4. CAPÍTULO II

SPIRO-ACRIDINE DERIVATIVES-LOADED PLA NANOPARTICLES FOR COLORECTAL CANCER TREATMENT

Spiro-acridine derivatives-loaded PLA nanoparticles for colorectal cancer treatment

Camila de Oliveira Melo^a; Valdenizia Rodrigues Silva ^b; Luciano de Souza Santos^b; Silvana Cartaxo Urtiga^a; Ricardo Olímpio de Moura ^a; Henrique Rodrigues Marcelino ^c; Daniel Pereira Bezerra ^b; Elquio Eleamen Oliveira ^{a*};

^a Laboratory of Synthesis and Drug Delivery, State University of Paraiba, Paraiba, Brazil

^b Gonçalo Muniz Institute, FIOCRUZ- Bahia, Bahia, Brazil

^c Department of Medicine, Federal University of Bahia, Bahia, Brazil

*** Corresponding author**

Dr. Elquio Eleamen Oliveira

E-mail address: elquioeleamen@yahoo.com.br

Address: Universidade Estadual da Paraíba, Rua Horácio Trajano de Oliveira, s/n, Cristo Redentor,

CEP: 58070-450, João Pessoa- PB Brazil.

Telephone: +55 83 3223 1128

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conjunto de trabalhos realizados nesta tese permitiu concluir que:

- O derivado espiro-acridinico foi complexado a ciclodextrina HPBCD com sucesso;
- A caracterização físico-química do complexo de inclusão HPBCD:AMTAC-01 permite concluir que de fato a presença do fármaco gerou modificações no ambiente da ciclodextrinas;
- A análise de RMN permite sugerir que a presença do AMTAC-01 na cavidade hidrofóbica da HPBCD gerou interação com os hidrogênios presente no interior e exterior da ciclodextrina;
- As nanopartículas de PLA contendo AMTAC-01 foram obtidas com sucesso pela técnica de nanoprecipitação e emulsão simples/evaporação do solvente;
- Por meio das análises de microscopia (AFM, MEV-FEG e MET) foi possível observar que as nanopartículas possuem forma esférica, superfície bem definida e tamanho estreito;
- As análises de DRX e análise térmica (DSC e TG/DTG) revelaram que o AMTAC-01 se encontra molecularmente dispersa na matriz polimérica;
- A liberação *in vitro* revelou que as nanocápsulas tiveram uma liberação cumulativa maior ($\cong 54\%$) quando comparada às nanoesferas ($\cong 25\%$).
- A citotoxicidade em células de câncer de colon humana (HCT-116) revelou que ambas as formulações foram citotóxicas, com destaque para as nanoesferas.
- A análise de ciclo celular demonstrou que as nanoesferas impedem o ciclo celular na fase sub G0/G1 indicando que o processo de morte celular pode ocorrer através da apoptose.

Em estudos ainda não publicados foram desenvolvidas nanopartículas poliméricas contendo o complexo de inclusão HPBCD:AMTAC-01 (nanocápsulas e nanoesferas) e avaliadas quanto ao seu potencial anticancerígeno em linhagens celulares de carcinoma de mama humano (MCF-7) e carcinoma de colón humano (HCT-116) no Instituto Gonçalo Muniz (FIOCRUZ-BA). Os resultados obtidos mostraram que o complexo de inclusão não apresentou atividade citotóxica, enquanto as nanocápsulas contendo o complexo de inclusão

apresentaram atividade superior ao fármaco livre nos dois tipos de linhagem celular, com notável atividade para o sistema encapsulado nas nanocápsulas. Apesar do derivado encapsulado nas nanopartículas também apresentarem citotoxicidade, esta foi aprimorada quando presente no complexo de inclusão e veiculado nas nanopartículas.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BIETA PASTWA, E.; CIESIELSKA, E.; PIETRZENIEWICZ, M. K.; DENNY, W. A.; GNIAZDOWSKI, M.; SZMIGIERO, L. **Cytotoxic and DNA-Damaging Properties of N-[2-(Dimethylamino)ethyl]acridine-4-Carboxamide (DACA) and Its Analogues**. [s.l: s.n.].
- ACHARYA, S.; SAHOO, S. K. PLGA nanoparticles containing various anticancer agents and tumour delivery by EPR effect. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 63, n. 3, p. 170–183, 18 mar. 2011. . Acesso em: 3 jan. 2023.
- ADEBAYO, E. A.; AZEEZ, M. A.; ALAO, M. B.; OKE, A. M.; AINA, D. A. Fungi as veritable tool in current advances in nanobiotechnology. **Heliyon**, v. 7, n. 11, p. e08480, 1 nov. 2021. . Acesso em: 8 jan. 2023.
- AFZAL, A.; SARFRAZ, M.; WU, Z.; WANG, G.; SUN, J. **Integrated scientific data bases review on asulacrine and associated toxicity***Critical Reviews in Oncology/Hematology*Elsevier Ireland Ltd, 1 ago. 2016.
- AHMADITABAR, P.; MOMTAZI-BOROJENI, A. A.; REZAYAN, A. H.; MAHMOODI, M.; SAHEBKAR, A.; MELLAT, M. Enhanced Entrapment and Improved in Vitro Controlled Release of N-Acetyl Cysteine in Hybrid PLGA/Lecithin Nanoparticles Prepared Using a Nanoprecipitation/Self-Assembly Method. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 118, n. 12, p. 4203–4209, 1 dez. 2017.
- ALBINO, L. S. **Desenvolvimento e avaliação preliminar denovos derivados espiro-acridinicos com potencial atividade antilheismanicida**. 2019. Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2019.
- ALMEIDA, S. M. V. de; LAFAYETTE, E. A.; SILVA, W. L.; LIMA SERAFIM, V. de; MENEZES, T. M.; NEVES, J. L.; RUIZ, A. L. T. G.; CARVALHO, J. E. de; MOURA, R. O. de; BELTRÃO, E. I. C.; CARVALHO JÚNIOR, L. B. de; LIMA, M. do C. A. de. New spiro-acridines: DNA interaction, antiproliferative activity and inhibition of human DNA topoisomerases. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 92, p. 467–475, 2016a.
- ALMEIDA, S. M. V. de; LAFAYETTE, E. A.; SILVA, W. L.; LIMA SERAFIM, V. de; MENEZES, T. M.; NEVES, J. L.; RUIZ, A. L. T. G.; CARVALHO, J. E. de; MOURA, R. O. de; BELTRÃO, E. I. C.; CARVALHO JÚNIOR, L. B. de; LIMA, M. do C. A. de. New spiro-acridines: DNA interaction, antiproliferative activity and inhibition of human DNA topoisomerases. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 92, p. 467–475, 1 nov. 2016b. . Acesso em: 14 fev. 2022.
- ALMEIDA, F. S.; SOUSA, G. L. S.; ROCHA, J. C.; RIBEIRO, F. F.; DE OLIVEIRA, M. R.; DE LIMA GRISI, T. C. S.; ARAÚJO, D. A. M.; MICHELANGELO, M. S.; CASTRO, R. N.; AMARAL, I. P. G.; KEESEN, T. S. L.; DE MOURA, R. O. In vitro anti-Leishmania activity and molecular docking of spiro-acridine compounds as potential multitarget agents against Leishmania infantum. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 49, p. 128289, 1 out. 2021. . Acesso em: 1 jan. 2023.
- ALONSO, L.; CUESTA, P.; FONTECHA, J.; JUAREZ, M.; GILLILAND, S. E. Use of β -cyclodextrin to decrease the level of cholesterol in milk fat. **Journal of Dairy Science**, v. 92, n. 3, p. 863–869, 2009.
- AL-QUBAISI, M. S.; RASEDEE, A.; FLAIFEL, M. H.; EID, E. E. M.; HUSSEIN-AL-ALI, S.; ALHASSAN, F. H.; SALIH, A. M.; HUSSEIN, M. Z.; ZAINAL, Z.; SANI, D.; ALJUMAILY, A. H.; SAEED, M. I. Characterization of thymoquinone/hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex: Application to anti-allergy properties. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 133, p. 167–182, 15 maio 2019.

ALSHAMSAN, A. Nanoprecipitation is more efficient than emulsion solvent evaporation method to encapsulate cucurbitacin I in PLGA nanoparticles. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 22, n. 3, p. 219–222, 1 jul. 2014. . Acesso em: 13 set. 2022.

ALTMAYER, C.; KARAM, T. K.; KHALIL, N. M.; MAINARDES, R. M. Tamoxifen-loaded poly(L-lactide) nanoparticles: development, characterization and in vitro evaluation of cytotoxicity. **Materials Science & Engineering C**, v. 60, p. 135–142, 2015.

ALTMAYER, C.; KARAM, T. K.; KHALIL, N. M.; MAINARDES, R. M. Tamoxifen-loaded poly(L-lactide) nanoparticles: Development, characterization and in vitro evaluation of cytotoxicity. **Materials Science and Engineering C**, v. 60, p. 135–142, 1 mar. 2016.

ANDRÉ, T.; SHIU, K.-K.; KIM, T. W.; JENSEN, B. V.; JENSEN, L. H.; PUNT, C.; SMITH, D.; GARCIA-CARBONERO, R.; BENAVIDES, M.; GIBBS, P.; DE LA FOUCARDIERE, C.; RIVERA, F.; ELEZ, E.; BENDELL, J.; LE, D. T.; YOSHINO, T.; VAN CUTSEM, E.; YANG, P.; FAROOQUI, M. Z. H.; MARINELLO, P.; DIAZ, L. A. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 23, p. 2207–2218, 3 dez. 2020.

ANDREZÁLOVÁ, L.; ORSZÁGHOVÁ, Z. Covalent and noncovalent interactions of coordination compounds with DNA: An overview. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 225, p. 111624, 1 dez. 2021. . Acesso em: 11 jan. 2022.

ANTONIO, E.; ANTUNES, O. D. R. J.; DE ARAUJO, I. S.; KHALIL, N. M.; MAINARDES, R. M. Poly(lactic acid) nanoparticles loaded with ursolic acid: Characterization and in vitro evaluation of radical scavenging activity and cytotoxicity. **Materials science & engineering. C, Materials for biological applications**, v. 71, p. 156–166, 2017.

ANTÔNIO, E.; ANTUNES, O. dos R.; DE ARAÚJO, I. S.; KHALIL, N. M.; MAINARDES, R. M. Poly(lactic acid) nanoparticles loaded with ursolic acid: Characterization and in vitro evaluation of radical scavenging activity and cytotoxicity. **Materials Science and Engineering: C**, v. 71, p. 156–166, 1 fev. 2017. . Acesso em: 14 dez. 2022.

ARRUA, E. C.; HARTWIG, O.; LORETZ, B.; GOICOECHEA, H.; MURGIA, X.; LEHR, C. M.; SALOMON, C. J. Improving the oral delivery of benznidazole nanoparticles by optimizing the formulation parameters through a design of experiment and optimization strategy. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 217, p. 112678, 1 set. 2022. . Acesso em: 19 dez. 2022.

AUGUSTINE, R.; HASAN, A.; PRIMAVERA, R.; WILSON, R. J.; THAKOR, A. S.; KEVADIYA, B. D. Cellular uptake and retention of nanoparticles: Insights on particle properties and interaction with cellular components. **Materials Today Communications**, v. 25, p. 101692, 1 dez. 2020. . Acesso em: 22 mar. 2022.

AUTIO, K. A.; DREICER, R.; ANDERSON, J.; GARCIA, J. A.; ALVA, A.; HART, L. L.; MILOWSKY, M. I.; POSADAS, E. M.; RYAN, C. J.; GRAF, R. P.; DITTAMORE, R.; SCHREIBER, N. A.; SUMMA, J. M.; YOUSSEOUFIAN, H.; MORRIS, M. J.; SCHER, H. I. Safety and Efficacy of BIND-014, a Docetaxel Nanoparticle Targeting Prostate-Specific Membrane Antigen for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer A Phase 2 Clinical Trial. 2018. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/>>.

AVILA, Y. I.; CHANDLER, M.; CEDRONE, E.; NEWTON, H. S.; RICHARDSON, M.; XU, J.; CLOGSTON, J. D.; LIPTROTT, N. J.; AFONIN, K. A.; DOBROVOLSKAIA, M. A. Induction of cytokines by nucleic acid nanoparticles (Nanps) depends on the type of delivery carrier. **Molecules**, v. 26, n. 3, 1 fev. 2021.

AYGÜN, A.; ÖZDEMİR, S.; GÜLCAN, M.; CELLAT, K.; ŞEN, F. Synthesis and characterization of Reishi mushroom-mediated green synthesis of silver nanoparticles for the biochemical applications. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 178, p. 112970, 30 jan. 2020. . Acesso em: 8 jan. 2023.

BAGLINI, E.; SALERNO, S.; BARRESI, E.; ROBELLO, M.; DA SETTIMO, F.; TALIANI, S.; MARINI, A. M. Multiple Topoisomerase I (TopoI), Topoisomerase II (TopoII) and Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase (TDP) inhibitors in the development of anticancer drugs. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 156, p. 105594, 1 jan. 2021. . Acesso em: 26 jan. 2022.

BAGULEY, B. C.; KERNOHAN, A. R.; WILSON, W. R. Divergent activity of derivatives of amsacrine (m-AMSA) towards Lewis lung carcinoma and P388 leukaemia in mice. **European Journal of Cancer and Clinical Oncology**, v. 19, n. 11, p. 1607–1613, 1 nov. 1983a. . Acesso em: 27 dez. 2022.

BAGULEY, B. C.; KERNOHAN, A. R.; WILSON, W. R. Divergent activity of derivatives of amsacrine (m-AMSA) towards Lewis lung carcinoma and P388 leukaemia in mice. **European Journal of Cancer and Clinical Oncology**, v. 19, n. 11, p. 1607–1613, 1 nov. 1983b. . Acesso em: 27 dez. 2022.

BANCK, M.; VANDERMEERSCH, T.; O'BOYLE, N. M.; HUTCHISON, G. R.; MORLEY, C.; JAMES, C. A. Open Babel: An open chemical toolbox. **Journal of Cheminformatics**, v. 3, n. 1, p. 33, 2011.

BARHOUM, A.; JEEVANANDAM, J.; RASTOGI, A.; SAMYN, P.; BOLUK, Y.; DUFRESNE, A.; DANQUAH, M. K.; BECHELANY, M. Plant celluloses, hemicelluloses, lignins, and volatile oils for the synthesis of nanoparticles and nanostructured materials. **Nanoscale**, v. 12, n. 45, p. 22845–22890, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/D0NR04795C>>.

BARROS, F. W. A.; BEZERRA, D. P.; FERREIRA, P. M. P.; CAVALCANTI, B. C.; SILVA, T. G.; PITTA, M. G. R.; DE LIMA, M. D. C. A.; GALDINO, S. L.; PITTA, I. D. R.; COSTA-LOTUFO, L. V.; MORAES, M. O.; BURBANO, R. R.; GUECHEVA, T. N.; HENRIQUES, J. A. P.; PESSOA, C. Inhibition of DNA topoisomerase I activity and induction of apoptosis by thiazacridine derivatives. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 268, n. 1, p. 37–46, 2013.

BARROS, F. W. A.; SILVA, T. G.; DA ROCHA PITTA, M. G.; BEZERRA, D. P.; COSTA-LOTUFO, L. V.; DE MORAES, M. O.; PESSOA, C.; DE MOURA, M. A. F. B.; DE ABREU, F. C.; DE LIMA, M. D. C. A.; GALDINO, S. L.; DA ROCHA PITTA, I.; GOULART, M. O. F. Synthesis and cytotoxic activity of new acridine-thiazolidine derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 11, p. 3533–3539, 1 jun. 2012a. . Acesso em: 25 dez. 2022.

BARROS, F. W. A.; SILVA, T. G.; DA ROCHA PITTA, M. G.; BEZERRA, D. P.; COSTA-LOTUFO, L. V.; DE MORAES, M. O.; PESSOA, C.; DE MOURA, M. A. F. B.; DE ABREU, F. C.; DE LIMA, M. D. C. A.; GALDINO, S. L.; DA ROCHA PITTA, I.; GOULART, M. O. F. Synthesis and cytotoxic activity of new acridine-thiazolidine derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 11, p. 3533–3539, 1 jun. 2012b.

BECK-BROICHSITTER, M.; RYTTING, E.; LEBHARDT, T.; WANG, X.; KISSEL, T. Preparation of nanoparticles by solvent displacement for drug delivery: A shift in the “ouzo region” upon drug loading. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 41, n. 2, p. 244–253, 9 out. 2010. . Acesso em: 13 dez. 2022.

BERBEN, P.; MOLS, R.; BROUWERS, J.; TACK, J.; AUGUSTIJNS, P. Gastrointestinal behavior of itraconazole in humans – Part 2: The effect of intraluminal dilution on the performance of a

cyclodextrin-based solution. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 526, n. 1–2, p. 235–243, 30 jun. 2017. . Acesso em: 4 mar. 2022.

BERBEN, P.; STAPPAERTS, J.; VINK, M. J. A.; DOMÍNGUEZ-VEGA, E.; SOMSEN, G. W.; BROUWERS, J.; AUGUSTIJNS, P. Linking the concentrations of itraconazole and 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin in human intestinal fluids after oral intake of Sporanox®. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 132, p. 231–236, 1 nov. 2018. . Acesso em: 4 mar. 2022.

BEZERRA, B. B.; SILVA, G. P. D. da; COELHO, S. V. A.; CORREA, I. A.; SOUZA, M. R. M. de; MACEDO, K. V. G.; MATOS, B. M.; TANURI, A.; MATASSOLI, F. L.; COSTA, L. J. da; HILDRETH, J. E. K.; ARRUDA, L. B. de. Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP-BCD) inhibits SARS-CoV-2 replication and virus-induced inflammatory cytokines. **Antiviral Research**, v. 205, p. 105373, 1 set. 2022. . Acesso em: 3 jan. 2023.

BHATTACHARJEE, S. DLS and zeta potential – What they are and what they are not? **Journal of Controlled Release**, v. 235, p. 337–351, 10 ago. 2016. . Acesso em: 13 set. 2022.

BHATTACHARYA, P.; MONDAL, S.; BASAK, S.; DAS, P.; SAHA, A.; BERA, T. In Vitro susceptibilities of wild and drug resistant *Leishmania donovani* amastigotes to piperolactam A loaded hydroxypropyl- β -cyclodextrin nanoparticles. **Acta Tropica**, v. 158, p. 97–106, 1 jun. 2016.

BHATTACHARYA, S. Fabrication and characterization of chitosan-based polymeric nanoparticles of Imatinib for colorectal cancer targeting application. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 151, p. 104–115, 15 maio 2020. . Acesso em: 9 jan. 2023.

BHATTACHARYA, S.; SINGH, D.; AICH, J.; AJAZUDDIN; SHETE, M. B. Development and characterization of hyaluronic acid surface scaffolds Encorafenib loaded polymeric nanoparticles for colorectal cancer targeting. **Materials Today Communications**, v. 31, p. 103757, 1 jun. 2022a. . Acesso em: 9 jan. 2023.

BHATTACHARYA, S.; SINGH, D.; AICH, J.; AJAZUDDIN; SHETE, M. B. Development and characterization of hyaluronic acid surface scaffolds Encorafenib loaded polymeric nanoparticles for colorectal cancer targeting. **Materials Today Communications**, v. 31, p. 103757, 1 jun. 2022b. . Acesso em: 22 dez. 2022.

BOISGARD, A. S.; LAMRAYAH, M.; DZIKOWSKI, M.; SALMON, D.; KIRILOV, P.; PRIMARD, C.; PIROT, F.; FROMY, B.; VERRIER, B. Innovative drug vehicle for local treatment of inflammatory skin diseases: Ex vivo and in vivo screening of five topical formulations containing poly(lactic acid) (PLA) nanoparticles. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 116, p. 51–60, 1 jul. 2017. . Acesso em: 21 mar. 2022.

BOLLIMPELLI, V. S.; DHOLANIYA, P. S.; KONDAPI, A. K. Topoisomerase II β and its role in different biological contexts. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 633, p. 78–84, 1 nov. 2017. . Acesso em: 26 jan. 2022.

BORA, D.; KAUSHAL, A.; SHANKARAIAH, N. Anticancer potential of spirocompounds in medicinal chemistry: A pentennial expedition. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 215, p. 113263, 5 abr. 2021. . Acesso em: 31 jan. 2022.

BOREGOWDA, N.; JOGIGOWDA, S. C.; BHAVYA, G.; SUNILKUMAR, C. R.; GEETHA, N.; UDIKERI, S. S.; CHOWDAPPA, S.; GOVARTHANAN, M.; JOGAIAH, S. Recent advances in nanoremediation: Carving sustainable solution to clean-up polluted agriculture soils. **Environmental Pollution**, v. 297, p. 118728, 15 mar. 2022. . Acesso em: 15 jan. 2023.

BRAGA CARNEIRO, S.; ÍLARY COSTA DUARTE, F.; HEIMFARTH, L.; DE SOUZA SIQUEIRA QUINTANS, J.; JOSÉ QUINTANS-JÚNIOR, L.; FLORÊNCIO DA VEIGA JÚNIOR, V.;

- ANTONINI NEVES DE LIMA, Á. Cyclodextrin-Drug Inclusion Complexes: In Vivo and In Vitro Approaches. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, p. 642, 2019. Disponível em: <www.mdpi.com/journal/ijms>.
- BUDHIAN, A.; SIEGEL, S. J.; WINEY, K. I. Haloperidol-loaded PLGA nanoparticles: Systematic study of particle size and drug content. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 336, n. 2, p. 367–375, 24 maio 2007. . Acesso em: 13 set. 2022.
- BUTSTRAEN, C.; SALAÜN, F. Preparation of microcapsules by complex coacervation of gum Arabic and chitosan. **Carbohydrate Polymers**, v. 99, p. 608–616, 2 jan. 2014. . Acesso em: 16 dez. 2022.
- CAMILA DE OLIVEIRA MELO. **Nanopartículas de PLA contendo derivado espiro-acridínico com atividade anticancerígena**. 2018. Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande- PB, 2018.
- CAPRANICO, G.; MARINELLO, J.; CHILLEMI, G. Type I DNA Topoisomerases. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 6, p. 2169–2192, 23 mar. 2017.
- CARUSO, F.; HYEON, T.; ROTELLO, V.; KAMALY, N.; XIAO, Z.; VALENCIA, P. M.; RADOVIC-MORENO, A. F.; FAROKHZAD, O. C. Nanomedicine themed issue Targeted polymeric therapeutic nanoparticles: design, development and clinical translationw. **Chem. Soc. Rev**, v. 12, p. 2971–3010, 2012. Disponível em: <www.rsc.org/csr>.
- CASSILETH, P. A.; GALE, R. P. **Amsacrine: A review** **Leukemia Research** Pergamon, 1 jan. 1986.
- CHAKRABORTY, S.; GHOSH, P.; BASU, B.; MANDAL, A. Inclusion complex of β -cyclodextrin with tetrabutylammonium bromide: Synthesis, characterization and interaction with calf thymus DNA. **Journal of Molecular Liquids**, v. 293, p. 111525, 1 nov. 2019.
- CHANDRAN, S.; RAVICHANDRAN, V.; CHANDRAN, S.; CHEMMANDA, J.; CHANDARSHEKAR, B. Biosynthesis of PVA encapsulated silver nanoparticles. **Journal of Applied Research and Technology**, v. 14, n. 5, p. 319–324, 1 out. 2016. . Acesso em: 16 dez. 2022.
- CHATTERJEE, S.; MAHANTY, S.; DAS, P.; CHAUDHURI, P.; DAS, S. Biofabrication of iron oxide nanoparticles using manglicolous fungus *Aspergillus niger* BSC-1 and removal of Cr(VI) from aqueous solution. **Chemical Engineering Journal**, v. 385, p. 123790, 1 abr. 2020. . Acesso em: 8 jan. 2023.
- CHAUURASIA, S.; CHAUBEY, P.; PATEL, R. R.; KUMAR, N.; MISHRA, B. Curcumin-polymeric nanoparticles against colon-26 tumor-bearing mice: cytotoxicity, pharmacokinetic and anticancer efficacy studies. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 42, n. 5, p. 694–700, 3 maio 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1064941>.
- CHEIRSILP, B.; RAKMAI, J. Inclusion complex formation of cyclodextrin with its guest and their applications. **Biology, Engineering and Medicine**, v. 2, n. 1, 2017.
- CHEN, Y. L.; CHEN, I. L.; WANG, T. C.; HAN, C. H.; TZENG, C. C. Synthesis and anticancer evaluation of certain 4-anilino-furo[2,3-b]quinoline and 4-anilino-furo[3,2-c]quinoline derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, n. 9, p. 928–934, 1 set. 2005. . Acesso em: 26 dez. 2022.
- CHEN, Y.; LU, Y.; HU, D.; PENG, J.; XIAO, Y.; HAO, Y.; PAN, M.; YUAN, L.; QIAN, Z. Cabazitaxel-loaded MPEG-PCL copolymeric nanoparticles for enhanced colorectal cancer therapy. **Applied Materials Today**, v. 25, p. 101210, 1 dez. 2021a. . Acesso em: 9 jan. 2023.

CHEN, Y.; LU, Y.; HU, D.; PENG, J.; XIAO, Y.; HAO, Y.; PAN, M.; YUAN, L.; QIAN, Z. Cabazitaxel-loaded MPEG-PCL copolymeric nanoparticles for enhanced colorectal cancer therapy. **Applied Materials Today**, v. 25, p. 101210, 1 dez. 2021b. . Acesso em: 18 dez. 2022.

CHEN, Y.; LU, Y.; HU, D.; PENG, J.; XIAO, Y.; HAO, Y.; PAN, M.; YUAN, L.; QIAN, Z. Cabazitaxel-loaded MPEG-PCL copolymeric nanoparticles for enhanced colorectal cancer therapy. **Applied Materials Today**, v. 25, p. 101210, 1 dez. 2021c. . Acesso em: 22 dez. 2022.

CHEOW, W. S.; HADINOTO, K. Enhancing encapsulation efficiency of highly water-soluble antibiotic in poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles: Modifications of standard nanoparticle preparation methods. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 370, n. 1–3, p. 79–86, 5 nov. 2010. . Acesso em: 13 set. 2022.

CHITTASUPHO, C.; ATHIKOMKULCHAI, S. Nanoparticles of Combretum quadrangulare leaf extract induce cytotoxicity, apoptosis, cell cycle arrest and anti-migration in lung cancer cells. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 45, p. 378–387, 1 jun. 2018. . Acesso em: 3 dez. 2022.

CHOLEWIŃSKI, G.; DZIERZBICKA, K.; KOŁODZIEJCZYK, A. M. **Natural and synthetic acridines/acridones as antitumor agents: Their biological activities and methods of synthesis**Pharmacological ReportsElsevier B.V., 2011a.

CHOLEWIŃSKI, G.; DZIERZBICKA, K.; KOŁODZIEJCZYK, A. M. Natural and synthetic acridines/acridones as antitumor agents: their biological activities and methods of synthesis. **Pharmacological Reports**, v. 63, n. 2, p. 305–336, 1 mar. 2011b. . Acesso em: 1 jan. 2023.

CHORNY, M.; FISHBEIN, I.; DANENBERG, H. D.; GOLOMB, G. Lipophilic drug loaded nanospheres prepared by nanoprecipitation: effect of formulation variables on size, drug recovery and release kinetics. **Journal of Controlled Release**, v. 83, n. 3, p. 389–400, 30 out. 2002. . Acesso em: 10 dez. 2022.

CHOWDHURY, N. K.; DEEPIKA; CHOUDHURY, R.; SONAWANE, G. A.; MAVINAMAR, S.; LYU, X.; PANDEY, R. P.; CHANG, C. M. Nanoparticles as an effective drug delivery system in COVID-19. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 143, p. 112162, 1 nov. 2021. . Acesso em: 4 mar. 2022.

CONTINI, C.; SCHNEEMILCH, M.; GAISFORD, S.; QUIRKE, N. Nanoparticle-membrane interactions. **Journal of Experimental Nanoscience**, v. 13, n. 1, p. 62–81, 2018. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=tjen20>>.

COSCO, D.; MARE, R.; PAOLINO, D.; SALVATICI, M. C.; CILURZO, F.; FRESTA, M. Sclareol-loaded hyaluronan-coated PLGA nanoparticles: Physico-chemical properties and in vitro anticancer features. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 132, p. 550–557, 1 jul. 2019.

CRINI, G. **Review: A history of cyclodextrins**Chemical ReviewsAmerican Chemical Society, 12 nov. 2014.

CRINI, G.; FOURMENTIN, S.; FENYVESI, É.; TORRI, G.; FOURMENTIN, M.; MORIN-CRINI, N. **Cyclodextrins, from molecules to applications**Environmental Chemistry LettersSpringer Verlag, 15 dez. 2018.

CRUCHO, C. I. C. **Stimuli-responsive polymeric nanoparticles for nanomedicine**ChemMedChemJohn Wiley and Sons Ltd, 2015.

CRUCHO, C. I. C.; BARROS, M. T. **Polymeric nanoparticles: A study on the preparation variables and characterization methods**Materials Science and Engineering Cjun. 2017a.

CRUCHO, C. I. C.; BARROS, M. T. Polymeric nanoparticles: A study on the preparation variables and characterization methods. **Materials Science and Engineering: C**, v. 80, p. 771–784, 1 nov. 2017b. . Acesso em: 6 mar. 2022.

CUI, Z.; LI, X.; LI, L.; ZHANG, B.; GAO, C.; CHEN, Y.; TAN, C.; LIU, H.; XIE, W.; YANG, T.; JIANG, Y. Design, synthesis and evaluation of acridine derivatives as multi-target Src and MEK kinase inhibitors for anti-tumor treatment. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 2, p. 261–269, 15 jan. 2016.

CUNHA, S.; COSTA, C. P.; MOREIRA, J. N.; SOUSA LOBO, J. M.; SILVA, A. C. Using the quality by design (QbD) approach to optimize formulations of lipid nanoparticles and nanoemulsions: A review. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 28, p. 102206, 1 ago. 2020. . Acesso em: 19 dez. 2022.

DA SILVA, D.; KADURI, M.; POLEY, M.; ADIR, O.; KRINSKY, N.; SHAINSKY-ROITMAN, J.; SCHROEDER, A. Biocompatibility, biodegradation and excretion of polylactic acid (PLA) in medical implants and theranostic systems. **Chemical Engineering Journal**, v. 340, p. 9–14, 15 maio 2018.

DA SILVA MALHEIROS, P.; MICHELETTO, Y. M. S.; SILVEIRA, N. P. da; BRANDELLI, A. Development and characterization of phosphatidylcholine nanovesicles containing the antimicrobial peptide nisin. **Food Research International**, v. 43, n. 4, p. 1198–1203, 1 maio 2010. . Acesso em: 19 dez. 2022.

DAHIYA, M.; AWASTHI, R.; DUA, K.; DUREJA, H. Sorafenib tosylate loaded superparamagnetic nanoparticles: Development, optimization and cytotoxicity analysis on HepG2 human hepatocellular carcinoma cell line. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 79, p. 104044, 1 jan. 2023. . Acesso em: 19 dez. 2022.

DALMOLIN, L. F.; KHALIL, N. M.; MAINARDES, R. M. Delivery of vanillin by poly (lactic-acid) nanoparticles : Development , characterization and in vitro evaluation of antioxidant activity. **Materials Science and Engineering C**, v. 62, p. 1–8, 2016a.

DALMOLIN, L. F.; KHALIL, N. M.; MAINARDES, R. M. Delivery of vanillin by poly(lactic-acid) nanoparticles: Development, characterization and in vitro evaluation of antioxidant activity. **Materials Science and Engineering: C**, v. 62, p. 1–8, 1 maio 2016b. . Acesso em: 14 dez. 2022.

DANG, Y.; GUAN, J. Nanoparticle-based drug delivery systems for cancer therapy. **Smart Materials in Medicine**, v. 1, p. 10–19, 1 jan. 2020. . Acesso em: 21 mar. 2022.

DANGI, D.; MATTOO, M.; KUMAR, V.; SHARMA, P. Synthesis and characterization of galactomannan polymer hydrogel and sustained drug delivery. **Carbohydrate Polymer Technologies and Applications**, v. 4, p. 100230, 1 dez. 2022. . Acesso em: 22 dez. 2022.

DARIVA, C. G.; FIGUEIREDO, J. P. H.; FERREIRA, C.; LARANJO, M.; BOTELHO, M. F.; FONSECA, A. C.; COELHO, J. F. J.; SERRA, A. C. Development of red-light cleavable PEG-PLA nanoparticles as delivery systems for cancer therapy. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 196, p. 111354, 1 dez. 2020. . Acesso em: 21 mar. 2022.

DAS, S. K.; KAHALI, N.; BOSE, A.; KHANAM, J. Physicochemical characterization and in vitro dissolution performance of ibuprofen-Captisol® (sulfobutylether sodium salt of β -CD) inclusion complexes. **Journal of Molecular Liquids**, v. 261, p. 239–249, 1 jul. 2018.

DE ALMEIDA, S. M. V.; RIBEIRO, A. G.; DE LIMA SILVA, G. C.; FERREIRA ALVES, J. E.; BELTRÃO, E. I. C.; DE OLIVEIRA, J. F.; DE CARVALHO, L. B.; ALVES DE LIMA, M. do C.

DNA binding and Topoisomerase inhibition: How can these mechanisms be explored to design more specific anticancer agents?*Biomedicine and Pharmacotherapy* Elsevier Masson, 1 dez. 2017.

DE ARAÚJO, M. V. G.; VIEIRA, E. K. B.; LÁZARO, G. S.; DE SOUZA CONEGERO, L.; FERREIRA, O. P.; ALMEIDA, L. E.; BARRETO, L. S.; DA COSTA, N. B.; GIMENEZ, I. F. Inclusion complexes of pyrimethamine in 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin: Characterization, phase solubility and molecular modelling. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 17, p. 5752–5759, 1 set. 2007a.

DE ARAÚJO, M. V. G.; VIEIRA, E. K. B.; LÁZARO, G. S.; DE SOUZA CONEGERO, L.; FERREIRA, O. P.; ALMEIDA, L. E.; BARRETO, L. S.; DA COSTA, N. B.; GIMENEZ, I. F. Inclusion complexes of pyrimethamine in 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin: Characterization, phase solubility and molecular modelling. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 17, p. 5752–5759, 1 set. 2007b.

DE ARAÚJO, M. V. G.; VIEIRA, E. K. B.; SILVA LÁZARO, G.; CONEGERO, L. S.; ALMEIDA, L. E.; BARRETO, L. S.; DA COSTA, N. B.; GIMENEZ, I. F. Sulfadiazine/hydroxypropyl- β -cyclodextrin host-guest system: Characterization, phase-solubility and molecular modeling. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 10, p. 5788–5794, 15 maio 2008.

DE JONG, W. H.; BORM, P. J. **Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards***International Journal of Nanomedicine*. [s.l: s.n.].

DE M. SILVA, M.; MACEDO, T. S.; TEIXEIRA, H. M. P.; MOREIRA, D. R. M.; SOARES, M. B. P.; ANA, A. L.; DE L. SERAFIM, V.; MENDONÇA-JÚNIOR, F. J. B.; DO CARMO A. DE LIMA, M.; DE MOURA, R. O.; DA SILVA-JÚNIOR, E. F.; DE ARAÚJO-JÚNIOR, J. X.; MARIA, M. D.; DE O. O. NASCIMENTO, E.; MACIEL, T. M. S.; DE AQUINO, T. M.; FIGUEIREDO, I. M.; SANTOS, J. C. C. Correlation between DNA/HSA-interactions and antimalarial activity of acridine derivatives: Proposing a possible mechanism of action. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 189, p. 165–175, 1 dez. 2018.

DEMEUNYNCK, M.; CHARMANTRAY, F.; MARTELLI, A. **Interest of Acridine Derivatives in the Anticancer Chemotherapy***Current Pharmaceutical Design*. [s.l: s.n.].

DESAI, S. R.; ALEXIS, A. Hyperpigmentation Therapy: A Review. **Skkn of color**, v. 7, n. 8, p. 13–17, 2014.

DEVINE, R.; MARTIN, D. S. D.; KINSELLA, G. K.; FINDLAY, J. B. C.; STEPHENS, J. C. Characterization of an aryl piperazine/2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin association, a complex with antidiabetic potential. **Results in Chemistry**, v. 2, p. 100026, 1 jan. 2020. . Acesso em: 4 mar. 2022.

DI MARTINO, A.; SEDLARIK, V. Amphiphilic chitosan-grafted-functionalized polylactic acid based nanoparticles as a delivery system for doxorubicin and temozolomide co-therapy. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 474, n. 1–2, p. 134–145, 20 out. 2014. . Acesso em: 16 dez. 2022.

DIVERDI, L. A.; TOPP, M. R. Subnanosecond time-resolved fluorescence of acridine in solution. **Journal of Physical Chemistry**, v. 88, n. 16, p. 3447–3451, 1984.

DONAHUE, N. D.; ACAR, H.; WILHELM, S. Concepts of nanoparticle cellular uptake, intracellular trafficking, and kinetics in nanomedicine. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 143, p. 68–96, 15 mar. 2019. . Acesso em: 23 mar. 2022.

DOS REIS ANTUNES JUNIOR, O.; ANTÔNIO, E.; MAINARDES, R. M.; KHALIL, N. M. Preparation, physicochemical characterization and antioxidant activity of diphenyl diselenide-loaded

poly(lactic acid) nanoparticles. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 39, p. 176–185, 1 jan. 2017. . Acesso em: 16 dez. 2022.

DURÁN, N.; DURÁN, M.; TASIC, L.; MARCATO, P. D. **Tecnologia de nanocristais em fármacos**Química Nova2010.

EKDAWI, S. N.; JAFFRAY, D. A.; ALLEN, C. Nanomedicine and tumor heterogeneity: Concept and complex reality. **Nano Today**, v. 11, n. 4, p. 402–414, 1 ago. 2016. . Acesso em: 3 jan. 2023.

ELEAMEN, G. R. A.; DA COSTA, S. C.; LIMA-NETO, R. G.; NEVES, R. P.; ROLIM, L. A.; ROLIM-NETO, P. J.; MOURA, R. O.; DE AQUINO, T. M.; BENTO, E. S.; SCOTTI, M. T.; MENDONÇA, F. J. B.; MENDONÇA, E. A. M.; OLIVEIRA, E. E. Improvement of solubility and antifungal activity of a new aminothiophene derivative by complexation with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 28, n. 1, p. 116–125, 2017.

ELSAWY, M. A.; KIM, K. H.; PARK, J. W.; DEEP, A. Hydrolytic degradation of polylactic acid (PLA) and its composites. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 79, p. 1346–1352, 1 nov. 2017. . Acesso em: 18 dez. 2022.

EL-SAY, K. M.; EL-SAWY, H. S. Polymeric nanoparticles: Promising platform for drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 528, n. 1–2, p. 675–691, 2017.

ELSAYED, H.; REBESAN, P.; CROVACE, M. C.; ZANOTTO, E. D.; COLOMBO, P.; BERNARDO, E. Biosilicate® scaffolds produced by 3D-printing and direct foaming using preceramic polymers. **Journal of the American Ceramic Society**, v. 102, n. 3, p. 1010–1020, 1 mar. 2019.

FANG, J.; ISLAM, W.; MAEDA, H. Exploiting the dynamics of the EPR effect and strategies to improve the therapeutic effects of nanomedicines by using EPR effect enhancers. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 157, p. 142–160, 1 jan. 2020. . Acesso em: 3 jan. 2023.

FATHY, M.; EL-BADRY, M. **PREPARATION AND EVALUATION OF PIROXICAM-2003. . PLURONIC SOLID DISPERSIONS**Bull. Pharm. Sci., Assiut University. [s.l.]

FEI, L.; BILAL, M.; QAMAR, S. A.; IMRAN, H. M.; RIASAT, A.; JAHANGEER, M.; GHAFOR, M.; ALI, N.; IQBAL, H. M. N. Nano-remediation technologies for the sustainable mitigation of persistent organic pollutants. **Environmental Research**, v. 211, p. 113060, 1 ago. 2022. . Acesso em: 15 jan. 2023.

FENG, C.; YUAN, X.; CHU, K.; ZHANG, H.; JI, W.; RUI, M. Preparation and optimization of poly (lactic acid) nanoparticles loaded with fisetin to improve anti-cancer therapy. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 125, p. 700–710, 15 mar. 2019. . Acesso em: 28 ago. 2022.

FESSI, H.; PUISIEUX, F.; DEVISSAGUET, J. P.; AMMOURY, N.; BENITA, S. Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 55, n. 1, p. 1–4, 1989.

FISCHER, B.; HEFFETER, P.; KRYEZIU, K.; GILLE, L.; MEIER, S. M.; BERGER, W.; KOWOL, C. R.; KEPPLER, B. K. Poly(lactic acid) nanoparticles of the lead anticancer ruthenium compound KP1019 and its surfactant-mediated activation. **Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)**, v. 43, n. 3, p. 1096–104, 2014.

GAO, S.; BIE, C.; JI, Q.; LING, H.; LI, C.; FU, Y.; ZHAO, L.; YE, F. Preparation and characterization of cyanazine–hydroxypropyl-beta-cyclodextrin inclusion complex. **RSC Advances**, v. 9, n. 45, p. 26109–26115, 2019.

GARCÍA-QUINTERO, A.; PALENCIA, M. A critical analysis of environmental sustainability metrics applied to green synthesis of nanomaterials and the assessment of environmental risks associated with the nanotechnology. **Science of The Total Environment**, v. 793, p. 148524, 1 nov. 2021. . Acesso em: 12 jan. 2023.

GEORGE, A.; SHAH, P. A.; SHRIVASTAV, P. S. Natural biodegradable polymers based nano-formulations for drug delivery: A review. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 561, p. 244–264, 20 abr. 2019. . Acesso em: 6 mar. 2022.

GISELA LLERA-ROJAS, V.; HERNÁNDEZ-SALGADO, M.; QUINTANAR-GUERRERO, D.; LEYVA-GÓMEZ, G.; MENDOZA-ELVIRA, S.; VILLALOBOS-GARCÍA, R. Comparative study of the release profiles of ibuprofen from polymeric nanocapsules and nanospheres. **Chem. Soc.**, v. 2019, n. 2, [s.d.]Disponível em: <<http://dx.doi.org/jmcs.v63i2.943>>.

GOUGH, A.; COURTNEY, C.; GRAZIANO, M. Induction of small intestinal adenocarcinomas in Wistar rats administered amsacrine. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 46, n. 4–5, p. 275–281, 1 out. 1994.

GOULD, S.; SCOTT, R. C. 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD): A toxicology review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 43, n. 10, p. 1451–1459, 1 out. 2005a. . Acesso em: 4 mar. 2022.

GOULD, S.; SCOTT, R. C. 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD): A toxicology review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 43, n. 10, p. 1451–1459, 1 out. 2005b. . Acesso em: 3 jan. 2023.

GOULD, S.; SCOTT, R. C. **2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD): A toxicology review****Food and Chemical Toxicology**Pergamon, 1 out. 2005c.

GRIZZI, I.; GARREAU, H.; LI, S.; VERT, M. Hydrolytic degradation of devices based on poly(dl-lactic acid) size-dependence. **Biomaterials**, v. 16, n. 4, p. 305–311, 1 mar. 1995. . Acesso em: 18 dez. 2022.

GROTHERY, A.; SOBRERO, A. F.; SHIELDS, A. F.; YOSHINO, T.; PAUL, J.; TAIEB, J.; SOUGLAKOS, J.; SHI, Q.; KERR, R.; LABIANCA, R.; MEYERHARDT, J. A.; VERNEREY, D.; YAMANAKA, T.; BOUKOVINAS, I.; MEYERS, J. P.; RENFRO, L. A.; NIEDZWIECKI, D.; WATANABE, T.; TORRI, V.; SAUNDERS, M.; SARGENT, D. J.; ANDRE, T.; IVESON, T. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 13, p. 1177–1188, 29 mar. 2018.

GÜNDÜZ, M. G.; TAHIR, M. N.; ARMAKOVIĆ, S.; ÖZKUL KOÇAK, C.; ARMAKOVIĆ, S. J. Design, synthesis and computational analysis of novel acridine-(sulfadiazine/sulfathiazole) hybrids as antibacterial agents. **Journal of Molecular Structure**, v. 1186, p. 39–49, 15 jun. 2019.

GUSTAFSON, H. H.; HOLT-CASPER, D.; GRAINGER, D. W.; GHANDEHARI, H. Nanoparticle uptake: The phagocyte problem. **Nano Today**, v. 10, n. 4, p. 487–510, 1 ago. 2015. . Acesso em: 23 mar. 2022.

HĂDĂRUGĂ, N. G.; BANDUR, G. N.; DAVID, I.; HĂDĂRUGĂ, D. I. A review on thermal analyses of cyclodextrins and cyclodextrin complexes. **Environmental Chemistry Letters**, v. 17, n. 1, p. 349–373, 2019.

HAIDER, M. R.; AHMAD, K.; SIDDIQUI, N.; ALI, Z.; AKHTAR, M. J.; FULORIA, N.; FULORIA, S.; RAVICHANDRAN, M.; YAR, M. S. Novel 9-(2-(1-arylethylidene)hydrazinyl)acridine derivatives: Target Topoisomerase 1 and growth inhibition of HeLa cancer cells. **Bioorganic Chemistry**, v. 88, p. 102962, 1 jul. 2019.

- HALGREN, T. A. MMFF VI. MMFF94s option for energy minimization studies. **Journal of Computational Chemistry**, v. 20, n. 7, p. 720–729, 1999.
- HE, H.; LU, Y.; QI, J.; ZHU, Q.; CHEN, Z.; WU, W. **Adapting liposomes for oral drug delivery** *Acta Pharmaceutica Sinica B* Elsevier, 1 jan. 2019.
- HENG, X.; LE, W. D. **The function of DNA topoisomerase II β in neuronal development** *Neuroscience Bulletin* out. 2010.
- HERDIANA, Y.; WATHONI, N.; SHAMSUDDIN, S.; MUCHTARIDI, M. Drug release study of the chitosan-based nanoparticles. **Heliyon**, v. 8, n. 1, p. e08674, 1 jan. 2022a. . Acesso em: 20 dez. 2022.
- HERDIANA, Y.; WATHONI, N.; SHAMSUDDIN, S.; MUCHTARIDI, M. Scale-up polymeric-based nanoparticles drug delivery systems: Development and challenges. **OpenNano**, v. 7, p. 100048, 1 jul. 2022b. . Acesso em: 2 jan. 2023.
- HEVENER, K. E.; VERSTAK, T. A.; LUTAT, K. E.; RIGGSBEE, D. L.; MOONEY, J. W. Recent developments in topoisomerase-targeted cancer chemotherapy. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 8, n. 6, p. 844–861, 1 out. 2018. . Acesso em: 25 jan. 2022.
- HIGUCHI; T. A phase solubility technique. **Adv. Anal. Chem. Instrum.**, v. 4, p. 117–211, 1965.
- HOO, C. M.; STAROSTIN, N.; WEST, P.; MECARTNEY, M. L. A comparison of atomic force microscopy (AFM) and dynamic light scattering (DLS) methods to characterize nanoparticle size distributions. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 10, n. SUPPL. 1, p. 89–96, dez. 2008.
- HORCAJADA, P.; MÁRQUEZ-ALVAREZ, C.; RÁMILA, A.; PÉREZ-PARIENTE, J.; VALLET-REGÍ, M. Controlled release of Ibuprofen from dealuminated faujasites. **Solid State Sciences**, v. 8, n. 12, p. 1459–1465, 1 dez. 2006. . Acesso em: 22 dez. 2022.
- HSU, C. M.; YU, S. C.; TSAI, F. J.; TSAI, Y. Characterization of in vitro and in vivo bioactivity of a ferulic acid-2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 180, p. 68–74, 1 ago. 2019. . Acesso em: 4 mar. 2022.
- HU, Q.; GAO, X.; GU, G.; KANG, T.; TU, Y.; LIU, Z.; SONG, Q.; YAO, L.; PANG, Z.; JIANG, X.; CHEN, H.; CHEN, J. Glioma therapy using tumor homing and penetrating peptide-functionalized PEG-PLA nanoparticles loaded with paclitaxel. **Biomaterials**, v. 34, n. 22, p. 5640–5650, 1 jul. 2013.
- I. RIVOLTA¹, A. P. B.; LETTIERO¹; S. SESANA; P. GASCO²; M.R. GASCO²; M. MASSERINI¹; G. MISEROCCHI. CELLULAR UPTAKE OF COUMARIN-6 AS A MODEL DRUG LOADED IN SOLID LIPID NANOPARTICLES. **JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY** , v. 62, p. 45–53, 2011.
- ILARIA, C.; IOLE, V.; FRANCESCO, T.; CARLO, P. Environmental safety of nanotechnologies: The eco-design of manufactured nanomaterials for environmental remediation. **Science of The Total Environment**, v. 864, p. 161181, 15 mar. 2023. . Acesso em: 15 jan. 2023.
- JAIN, A.; KUNDURU, K. R.; BASU, A.; MIZRAHI, B.; DOMB, A. J.; KHAN, W. Injectable formulations of poly(lactic acid) and its copolymers in clinical use. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 107, p. 213–227, 2016.
- JAIN, C. K. Topoisomerases. *Em: Reference Module in Life Sciences*. [s.l.] Elsevier, 2017.
- JAMBHEKAR, S. S.; BREEN, P. Cyclodextrins in pharmaceutical formulations I: structure and physicochemical properties, formation of complexes, and types of complex. **Drug Discovery Today**, v. 21, n. 2, p. 356–362, 1 fev. 2016. . Acesso em: 14 fev. 2022.

JANSOOK, P.; OGAWA, N.; LOFTSSON, T. Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 535, n. 1–2, p. 272–284, 15 jan. 2018. . Acesso em: 14 fev. 2022.

JHA, J.; CHAKRABORTY, S.; CHAUDHURI, M. G.; DEY, R. In Vitro Release Kinetics and Transferrin Saturation Study of Intravenous Iron Sucrose Entrapped in Poly(ethylene glycol)-Assisted Silica Xerogel. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 178, n. 7, p. 1351–1362, 1 abr. 2016.

JOSHI, C. G.; DANAGOUDAR, A.; POYYA, J.; KUDVA, A. K.; BL, D. Biogenic synthesis of gold nanoparticles by marine endophytic fungus-*Cladosporium cladosporioides* isolated from seaweed and evaluation of their antioxidant and antimicrobial properties. **Process Biochemistry**, v. 63, p. 137–144, 1 dez. 2017. . Acesso em: 8 jan. 2023.

JUN CHEN; WEN-LI LU; WEI GU; SHAN-SHAN LU; ZHI-PENG CHEN; BAO-CHANG CAI & XI-XIONG YANG. Drug-in-cyclodextrin-in-liposomes: a promising delivery system for hydrophobic drugs. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 11, n. 4, p. 565–577, 2014.

KACI, M.; MEZIANI, S.; ARAB-TEHRANY, E.; GILLET, G.; DESJARDINS-LAVISSE, I.; DESOBRY, S. Emulsification by high frequency ultrasound using piezoelectric transducer: Formation and stability of emulsifier free emulsion. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 21, n. 3, p. 1010–1017, 1 maio 2014. . Acesso em: 30 set. 2022.

KAKSONEN, M.; ROUX, A. **Mechanisms of clathrin-mediated endocytosis** *Nature Reviews Molecular Cell Biology* Nature Publishing Group, 1 maio 2018.

KALYANE, D.; RAVAL, N.; MAHESHWARI, R.; TAMBE, V.; KALIA, K.; TEKADE, R. K. Employment of enhanced permeability and retention effect (EPR): Nanoparticle-based precision tools for targeting of therapeutic and diagnostic agent in cancer. **Materials Science and Engineering: C**, v. 98, p. 1252–1276, 1 maio 2019. . Acesso em: 1 maio. 2022.

KAMAL, R.; CHADHA, V. D.; DHAWAN, D. K. Physiological uptake and retention of radiolabeled resveratrol loaded gold nanoparticles (99mTc-Res-AuNP) in colon cancer tissue. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 14, n. 3, p. 1059–1071, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1549963418300194>>.

KAMIMURA, J. A.; SANTOS, E. H.; HILL, L. E.; GOMES, C. L. Antimicrobial and antioxidant activities of carvacrol microencapsulated in hydroxypropyl-beta-cyclodextrin. **LWT - Food Science and Technology**, v. 57, n. 2, p. 701–709, 1 jul. 2014.

KARAVELIDIS, V.; GILIOPOULOS, D.; KARAVAS, E.; BIKIARIS, D. Nanoencapsulation of a water soluble drug in biocompatible polyesters. Effect of polyesters melting point and glass transition temperature on drug release behavior. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 41, n. 5, p. 636–643, 23 dez. 2010. . Acesso em: 30 set. 2022.

KETRON, A. C.; DENNY, W. A.; GRAVES, D. E.; OSHEROFF, N. Amsacrine as a topoisomerase II poison: Importance of drug-DNA interactions. **Biochemistry**, v. 51, n. 8, p. 1730–1739, 28 fev. 2012.

KHATUA, A.; PRIYADARSHINI, E.; RAJAMANI, P.; PATEL, A.; KUMAR, J.; NAIK, A.; SARAVANAN, M.; BARABADI, H.; PRASAD, A.; GHOSH, L.; PAUL, B.; MEENA, R. Phytosynthesis, Characterization and Fungicidal Potential of Emerging Gold Nanoparticles Using *Pongamia pinnata* Leave Extract: A Novel Approach in Nanoparticle Synthesis. **Journal of Cluster Science**, v. 31, n. 1, p. 125–131, 1 jan. 2020.

KIMBERLY D. MILLER, M. L. N. P. M. A. B. M. P. J. H. R. P. K. R. Y. P. C. M. A. P. A. J. D. P. J. L. K. M. R. L. S. M. Cancer Treatment and Survivorship Statistics. **CA CANCER J CLIN**, v. 69, p. 363–385, 2019.

KONDO, Y.; TOKUMARU, H.; ISHITSUKA, Y.; MATSUMOTO, T.; TAGUCHI, M.; MOTOYAMA, K.; HIGASHI, T.; ARIMA, H.; MATSUO, M.; HIGAKI, K.; OHNO, K.; IRIE, T. In vitro evaluation of 2-hydroxyalkylated β -cyclodextrins as potential therapeutic agents for Niemann-Pick Type C disease. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 118, n. 3, p. 214–219, 1 jul. 2016.

KOU, L.; SUN, J.; ZHAI, Y.; HE, Z. The endocytosis and intracellular fate of nanomedicines: Implication for rational design. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 8, n. 1, p. 1–10, 2013.

KOZURKOVA, M.; SABOLOVA, D.; KRISTIAN, P. **A new look at 9-substituted acridines with various biological activities** *Journal of Applied Toxicology* John Wiley and Sons Ltd, 1 jan. 2021.

KRASIA-CHRISTOFOROU, T.; GEORGIOU, T. K. Polymeric theranostics: using polymer-based systems for simultaneous imaging and therapy. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 1, p. 3002–3025, 2013. Disponível em: <www.rsc.org/MaterialsB>.

KRISHNAN, V.; LOGANATHAN, C.; THAYUMANAVAN, P. Green synthesized selenium nanoparticle as carrier and potent delivering agent of s-allyl glutathione: Anticancer effect against hepatocarcinoma cell line (HepG2) through induction of cell cycle arrest and apoptosis. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 53, p. 101207, 1 out. 2019. . Acesso em: 3 dez. 2022.

KUKOWSKA, M. Amino acid or peptide conjugates of acridine/acridone and quinoline/quinolone-containing drugs. A critical examination of their clinical effectiveness within a twenty-year timeframe in antitumor chemotherapy and treatment of infectious diseases. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 109, p. 587–615, 15 nov. 2017. . Acesso em: 1 jan. 2023.

KUMAR, S.; SINGH, P. The Pharma Innovation Journal 2016; 5(1): 23-28 Various techniques for solubility enhancement: An overview. 2016. Disponível em: <www.thepharmajournal.com>.

KUMARI, A.; YADAV, S. K.; PAKADE, Y. B.; KUMAR, V.; SINGH, B.; CHAUDHARY, A.; YADAV, S. C. Nanoencapsulation and characterization of Albizia chinensis isolated antioxidant quercitrin on PLA nanoparticles. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 82, n. 1, p. 224–232, 1 jan. 2011a. . Acesso em: 21 mar. 2022.

KUMARI, A.; YADAV, S. K.; PAKADE, Y. B.; KUMAR, V.; SINGH, B.; CHAUDHARY, A.; YADAV, S. C. Nanoencapsulation and characterization of Albizia chinensis isolated antioxidant quercitrin on PLA nanoparticles. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 82, n. 1, p. 224–232, 1 jan. 2011b. . Acesso em: 10 dez. 2022.

KUMARI, A.; YADAV, S. K.; PAKADE, Y. B.; KUMAR, V.; SINGH, B.; CHAUDHARY, A.; YADAV, S. C. Nanoencapsulation and characterization of Albizia chinensis isolated antioxidant quercitrin on PLA nanoparticles. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 82, n. 1, p. 224–232, 1 jan. 2011c. . Acesso em: 16 dez. 2022.

KUMARI, A.; YADAV, S. K.; PAKADE, Y. B.; KUMAR, V.; SINGH, B.; CHAUDHARY, A.; YADAV, S. C. Nanoencapsulation and characterization of Albizia chinensis isolated antioxidant quercitrin on PLA nanoparticles. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 82, n. 1, p. 224–232, 1 jan. 2011d. . Acesso em: 22 nov. 2022.

KUMARI, A.; YADAV, S. K.; YADAV, S. C. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 75, n. 1, p. 1–18, 1 jan. 2010. . Acesso em: 22 dez. 2022.

LARRIPA, I.; MUDRY DE PARGAMENT, M.; LABAL DE VINUESA, M.; DEMATTEI, A.; BRIEUX DE SALUM, S. In vivo and in vitro cytogenetic effects of the anti-tumor agent amsacrine (AMSA). **Mutation Research/Genetic Toxicology**, v. 138, n. 1, p. 87–91, 1 out. 1984. . Acesso em: 30 abr. 2022.

LEE, K. B.; PARK, S. J.; MIRKIN, C. A.; SMITH, J. C.; MRKSICH, M. Protein nanoarrays generated by dip-pen nanolithography. **Science**, v. 295, n. 5560, p. 1702–1705, 1 mar. 2002.

LEE, K. S.; CHUNG, H. C.; IM, S. A.; PARK, Y. H.; KIM, C. S.; KIM, S. B.; RHA, S. Y.; LEE, M. Y.; RO, J. Multicenter phase II trial of Genexol-PM, a Cremophor-free, polymeric micelle formulation of paclitaxel, in patients with metastatic breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 108, n. 2, p. 241–250, mar. 2008.

LEPAGE CLEMENCE; LIAGRE BERTRAND; JEANNE COOK-MOREAU; ALINE PINON; JEAN-LOUIS BENEYTOUT. Cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase pathways in diosgenin-induced apoptosis in HT-29 and HCT-116 colon cancer cells. **International Journal of Oncology**, v. 36, n. 5, 24 mar. 2010.

LERMAN, L. S. Structural considerations in the interaction of DNA and acridines. **Journal of Molecular Biology**, v. 3, n. 1, p. 18–IN14, 1 fev. 1961. . Acesso em: 11 jan. 2022.

LI, F.; ZHU, A.; SONG, X.; JI, L.; WANG, J. The internalization of fluorescence-labeled PLA nanoparticles by macrophages. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, n. 2, p. 506–513, 10 set. 2013.

LI, L.; QIAN, Y.; SUN, L.; HAN, F. Y.; ZHANG, R.; WANG, P. Y.; XU, Z. P. Albumin-stabilized layered double hydroxide nanoparticles synergized combination chemotherapy for colorectal cancer treatment. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 34, p. 102369, 1 jun. 2021. . Acesso em: 22 dez. 2022.

LI, W.; LU, B.; CHEN, F.; YANG, F.; WANG, Z. Host-guest complex of cypermethrin with β -cyclodextrin: A spectroscopy and theoretical investigation. **Journal of Molecular Structure**, v. 990, n. 1–3, p. 244–252, 2011.

LIANG, X.; WU, Q.; LUAN, S.; YIN, Z.; HE, C.; YIN, L.; ZOU, Y.; YUAN, Z.; LI, L.; SONG, X.; HE, M.; LV, C.; ZHANG, W. A comprehensive review of topoisomerase inhibitors as anticancer agents in the past decade. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 171, p. 129–168, 1 jun. 2019a. . Acesso em: 11 jan. 2022.

LIANG, X.; WU, Q.; LUAN, S.; YIN, Z.; HE, C.; YIN, L.; ZOU, Y.; YUAN, Z.; LI, L.; SONG, X.; HE, M.; LV, C.; ZHANG, W. A comprehensive review of topoisomerase inhibitors as anticancer agents in the past decade. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 171, p. 129–168, 1 jun. 2019b. . Acesso em: 10 jan. 2022.

LIANG, Z.; YANG, N.; JIANG, Y.; HOU, C.; ZHENG, J.; SHI, J.; ZHANG, R.; LI, D.; LIU, Y.; ZUO, P. Targeting docetaxel-PLA nanoparticles simultaneously inhibit tumor growth and liver metastases of small cell lung cancer. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 494, n. 1, p. 337–345, 15 out. 2015.

LIU, E.; ZHAO, S.; LI, X.; MENG, X.; LIU, B. Preparation, characterization of PLGA/chitosan nanoparticles as a delivery system for controlled release of DHA. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 185, p. 782–791, 31 ago. 2021a. . Acesso em: 29 ago. 2022.

LIU, M.; DONG, J.; YANG, Y.; YANG, X.; XU, H. Characterization and release of triptolide-loaded poly (D, L-lactic acid) nanoparticles. **European Polymer Journal**, v. 41, n. 2, p. 375–382, 2005.

LIU, S.; QIN, S.; HE, M.; ZHOU, D.; QIN, Q.; WANG, H. Current applications of poly(lactic acid) composites in tissue engineering and drug delivery. **Composites Part B: Engineering**, v. 199, p. 108238, 15 out. 2020. . Acesso em: 16 mar. 2022.

LIU, X.; LIN, H. S.; THENMOZHIYAL, J. C.; CHAN, S. Y.; HO, P. C. Inclusion of Acitretin into Cyclodextrins: Phase Solubility, Photostability, and Physicochemical Characterization. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 92, n. 12, p. 2449–2457, 1 dez. 2003.

LIU, Z.; YE, L.; XI, J.; WANG, J.; FENG, Z. guo. Cyclodextrin polymers: Structure, synthesis, and use as drug carriers. **Progress in Polymer Science**, v. 118, p. 101408, 1 jul. 2021b. . Acesso em: 5 maio. 2022.

LOFTSSON, T.; HREINSDÓTTIR, D.; MÁSSON, M. Evaluation of cyclodextrin solubilization of drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 302, n. 1–2, p. 18–28, 2005.

MAEDA, H. The enhanced permeability and retention (EPR) effect in tumor vasculature: The key role of tumor-selective macromolecular drug targeting. **Advances in Enzyme Regulation**, v. 41, n. 1, p. 189–207, 1 maio 2001.

MAEDA, H.; NAKAMURA, H.; FANG, J. The EPR effect for macromolecular drug delivery to solid tumors: Improvement of tumor uptake, lowering of systemic toxicity, and distinct tumor imaging in vivo. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 1, p. 71–79, 2013.

MAEDA, H.; NOGUCHI, Y.; SATO, K.; AKAIKE, T. **Enhanced Vascular Permeability in Solid Tumor Is Mediated by Nitric Oxide and Inhibited by Both New Nitric Oxide Scavenger and Nitric Oxide Synthase Inhibitor** *Japanese Journal of Cancer Research* 1994.

MAHDAVIJALAL, M.; AHMAD PANAH, H.; MONIRI, E. Synthesis of PAMAM dendrimers anchored to WS2 nano-sheets for controlled delivery of docetaxel: Design, characterization and in vitro drug release. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 79, p. 104066, 1 jan. 2023. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773224722009777>>. Acesso em: 22 dez. 2022.

MAINARDES, R. M.; EVANGELISTA, R. C. PLGA nanoparticles containing praziquantel: effect of formulation variables on size distribution. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 290, n. 1–2, p. 137–144, 16 fev. 2005. . Acesso em: 18 jul. 2022.

MAINARDES, R. M.; KHALIL, N. M.; GREMIÃO, M. P. D. Intranasal delivery of zidovudine by PLA and PLA–PEG blend nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 395, n. 1–2, p. 266–271, 16 ago. 2010. . Acesso em: 21 mar. 2022.

MALANGA, M.; SZEMÁN, J.; FENYVESI, É.; PUSKÁS, I.; CSABAI, K.; GYÉMÁNT, G.; FENYVESI, F.; SZENTE, L. “Back to the Future”: A New Look at Hydroxypropyl Beta-Cyclodextrins. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 105, n. 9, p. 2921–2931, 2016.

MANGUEIRA, V. M.; BATISTA, T. M.; BRITO, M. T.; SOUSA, T. K. G. de; CRUZ, R. M. D. da; ABRANTES, R. A. de; VERAS, R. C.; MEDEIROS, I. A. de; MEDEIROS, K. K. de P.; PEREIRA, A. L. da C.; SERAFIM, V. de L.; MOURA, R. O. de; SOBRAL, M. V. A new acridine derivative induces cell cycle arrest and antiangiogenic effect on Ehrlich ascites carcinoma model. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 90, p. 253–261, 1 jun. 2017. . Acesso em: 25 dez. 2022.

MANZANARES, D.; CEÑA, V. **Endocytosis: The nanoparticle and submicron nanocompounds gateway into the cell** *Pharmaceutics* MDPI AG, 1 abr. 2020.

- MANZARI, M. T.; SHAMAY, Y.; KIGUCHI, H.; ROSEN, N.; SCALTRITI, M.; HELLER, D. A. **Targeted drug delivery strategies for precision medicines** *Nature Reviews Materials* Nature Research, 1 abr. 2021.
- MARCET, I.; WENG, S.; SÁEZ-ORVIZ, S.; RENDUELES, M.; DÍAZ, M. Production and characterisation of biodegradable PLA nanoparticles loaded with thymol to improve its antimicrobial effect. **Journal of Food Engineering**, v. 239, p. 26–32, 1 dez. 2018a. . Acesso em: 21 mar. 2022.
- MARCET, I.; WENG, S.; SÁEZ-ORVIZ, S.; RENDUELES, M.; DÍAZ, M. Production and characterisation of biodegradable PLA nanoparticles loaded with thymol to improve its antimicrobial effect. **Journal of Food Engineering**, v. 239, p. 26–32, 1 dez. 2018b. . Acesso em: 15 ago. 2022.
- MARCET, I.; WENG, S.; SÁEZ-ORVIZ, S.; RENDUELES, M.; DÍAZ, M. Production and characterisation of biodegradable PLA nanoparticles loaded with thymol to improve its antimicrobial effect. **Journal of Food Engineering**, v. 239, p. 26–32, 1 dez. 2018c. . Acesso em: 18 dez. 2022.
- MARTINA, K.; CRAVOTTO, G. Cyclodextrins. *Em: Handbook of Analysis of Active Compounds in Functional Foods*. [s.l.] Elsevier, 2012. p. 593–603.
- MARTÍNEZ RIVAS, C. J.; TARHINI, M.; BADRI, W.; MILADI, K.; GREIGE-GERGES, H.; NAZARI, Q. A.; GALINDO RODRÍGUEZ, S. A.; ROMÁN, R. Á.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. **Nanoprecipitation process: From encapsulation to drug delivery** *International Journal of Pharmaceutics* Elsevier, 30 out. 2017.
- MARTINS, M. L.; ECKERT, J.; JACOBSEN, H.; DOS SANTOS, E. C.; IGNAZZI, R.; DE ARAUJO, D. R.; BELLISSENT-FUNEL, M. C.; NATALI, F.; MAREK KOZA, M.; MATIC, A.; DE PAULA, E.; BORDALLO, H. N. Raman and Infrared spectroscopies and X-ray diffraction data on bupivacaine and ropivacaine complexed with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin. **Data in Brief**, v. 15, p. 25–29, 2017.
- MATSUMURA, Y. 35 years of discussions with Prof. Maeda on the EPR effect and future directions. **Journal of Controlled Release**, v. 348, p. 966–969, 1 ago. 2022. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365922003765>>. Acesso em: 30 ago. 2022.
- MATSUMURA, Y.; MAEDA, H. A New Concept for Macromolecular Therapeutics in Cancer Chemotherapy: Mechanism of Tumoritropic Accumulation of Proteins and the Antitumor Agent Smancs1. **Cancer Research**, v. 46, n. 12_Part_1, p. 6387–6392, 1 dez. 1986.
- MATSUMURA, Y.; MAEDA2, H. A New Concept for Macromolecular Therapeutics in Cancer Chemotherapy: Mechanism of Tumoritropic Accumulation of Proteins and the Antitumor Agent Smancs1. **Cancer research** , v. 46, p. 6387–6392, 1986. Disponível em: <http://aacrjournals.org/cancerres/article-pdf/46/12_Part_1/6387/2424185/cr04612p16387.pdf>.
- MATTOS, A. C.; ALTMAYER, C.; TOMINAGA, T. T.; KHALIL, N. M.; MAINARDES, R. M. Polymeric nanoparticles for oral delivery of 5- fluorouracil: Formulation optimization, cytotoxicity assay and pre-clinical pharmacokinetics study. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 84, p. 83–91, 2016.
- MAYOR, S.; PAGANO, R. E. **Pathways of clathrin-independent endocytosis** *Nature Reviews Molecular Cell Biology* ago. 2007.
- MAZUMDAR, S.; CHITKARA, D.; MITTAL, A. Exploration and insights into the cellular internalization and intracellular fate of amphiphilic polymeric nanocarriers. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 11, n. 4, p. 903–924, 1 abr. 2021. . Acesso em: 22 mar. 2022.

MAZZARINO, L.; TRAVELET, C.; ORTEGA-MURILLO, S.; OTSUKA, I.; PIGNOT-PAINTRAND, I.; LEMOS-SENNA, E.; BORSALI, R. Elaboration of chitosan-coated nanoparticles loaded with curcumin for mucoadhesive applications. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 370, n. 1, p. 58–66, 15 mar. 2012. . Acesso em: 13 dez. 2022.

MCCALL, R. L.; SIRIANNI, R. W. PLGA nanoparticles formed by single- or double-emulsion with vitamin E-TPGS. **Journal of visualized experiments : JoVE**, n. 82, p. 51015, 2013.

MCCLENDON, A. K.; OSHEROFF, N. DNA topoisomerase II, genotoxicity, and cancer. **Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 623, n. 1–2, p. 83–97, 1 out. 2007.

MEDAREVIĆ, D.; KACHRIMANIS, K.; DJURIĆ, Z.; IBRIĆ, S. Influence of hydrophilic polymers on the complexation of carbamazepine with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 78, p. 273–285, 12 out. 2015.

MELO, C. D. O.; RODRIGUES, M. S. D. S.; DA SILVA, M. V. S.; MARCELINO, H. R.; RABELLO, M. M.; DE MOURA, R. O.; ELEMEN OLIVEIRA, E. Preparation and characterization of spiro-acridine derivative and 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex. **Journal of Molecular Structure**, v. 1222, 2020.

MENEZES, T. M.; DE ALMEIDA, S. M. V.; DE MOURA, R. O.; SEABRA, G.; DE LIMA, M. do C. A.; NEVES, J. L. Spiro-acridine inhibiting tyrosinase enzyme: Kinetic, protein-ligand interaction and molecular docking studies. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 122, p. 289–297, 1 fev. 2019. . Acesso em: 1 jan. 2023.

MENG, F.; YUN, Z.; YAN, G.; WANG, G.; LIN, C. Engineering of anticancer drugs entrapped polymeric nanoparticles for the treatment of colorectal cancer therapy. **Process Biochemistry**, v. 111, p. 36–42, 1 dez. 2021a. . Acesso em: 9 jan. 2023.

MENG, F.; YUN, Z.; YAN, G.; WANG, G.; LIN, C. Engineering of anticancer drugs entrapped polymeric nanoparticles for the treatment of colorectal cancer therapy. **Process Biochemistry**, v. 111, p. 36–42, 1 dez. 2021b. . Acesso em: 22 dez. 2022.

MENG, Q.; ZHONG, S.; XU, L.; WANG, J.; ZHANG, Z.; GAO, Y.; CUI, X. Review on design strategies and considerations of polysaccharide-based smart drug delivery systems for cancer therapy. **Carbohydrate Polymers**, v. 279, p. 119013, 1 mar. 2022. . Acesso em: 30 abr. 2022.

MERCER, J.; HELENIUS, A. Virus entry by macropinocytosis. **nature cell biology**, v. 11, n. 5, p. 510–520, 2009.

MOHAN, P. R. K.; SREELAKSHMI, G.; MURALEEDHARAN, C. V.; JOSEPH, R. Water soluble complexes of curcumin with cyclodextrins: Characterization by FT-Raman spectroscopy. **Vibrational Spectroscopy**, v. 62, p. 77–84, 2012.

MOHMED, A.; HASSAN, S.; FOUADA, A.; ELGAMAL, M.; SALEM, S. Extracellular Biosynthesis of Silver Nanoparticles Using *Aspergillus* sp. and Evaluation of their Antibacterial and Cytotoxicity. **Journal of Applied Life Sciences International**, v. 11, n. 2, p. 1–12, 10 jan. 2017.

MOKHTAR, M. S.; SULIMAN, F. E. O.; ELBASHIR, A. A. Experimental and molecular modeling investigations of inclusion complexes of imazapyr with 2-hydroxypropyl(β/γ) cyclodextrin. **Journal of Molecular Liquids**, v. 262, p. 504–513, 15 jul. 2018.

MONDUZZI, M.; LINDMAN, B. **Lipid and surfactant self-assembly: Significance of NMR in developing our understanding** *Current Opinion in Colloid and Interface Science* Elsevier, 1 dez. 2019.

MONTENEGRO RABELLO, M.; ROLIM, L. A.; ROLIM NETO, P. J.; HERNANDES, M. Z. CycloMolder software: building theoretical cyclodextrin derivatives models and evaluating their host:guest interactions. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 93, n. 3–4, p. 301–308, 2019.

MOORE, C. D.; AJALA, O. Z.; ZHU, H. Applications in high-content functional protein microarrays. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 30, p. 21–27, 1 fev. 2016. . Acesso em: 5 jan. 2023.

MORA-HUERTAS, C. E.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Influence of process and formulation parameters on the formation of submicron particles by solvent displacement and emulsification–diffusion methods: Critical comparison. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 163, n. 2, p. 90–122, 14 abr. 2011. . Acesso em: 13 set. 2022.

MORA-HUERTAS, C. E.; GARRIGUES, O.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Nanocapsules prepared via nanoprecipitation and emulsification–diffusion methods: Comparative study. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 80, n. 1, p. 235–239, 1 jan. 2012. . Acesso em: 13 set. 2022.

MR, S.; NALLAMUTHU, I.; SINGSIT, D.; ANAND, T. Toxicological evaluation of PLA/PVA-naringenin nanoparticles: In vitro and in vivo studies. **OpenNano**, v. 7, p. 100061, 1 jul. 2022. . Acesso em: 13 dez. 2022.

MUSCIA, G. C.; BULDAIN, G. Y.; ASÍS, S. E. Design, synthesis and evaluation of acridine and fused-quinoline derivatives as potential anti-tuberculosis agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 73, p. 243–249, 12 fev. 2014.

NADARAJ, V.; THAMARAI SELVI, S.; MOHAN, S. Microwave-induced synthesis and anti-microbial activities of 7,10,11,12-tetrahydrobenzo[c]acridin-8(9H)-one derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 3, p. 976–980, 1 mar. 2009. . Acesso em: 25 dez. 2022.

NAEIMI, R.; NAJAFI, R.; MOLAEI, P.; AMINI, R.; PECIC, S. Nanoparticles: The future of effective diagnosis and treatment of colorectal cancer? **European Journal of Pharmacology**, v. 936, p. 175350, 5 dez. 2022a. . Acesso em: 18 dez. 2022.

NAEIMI, R.; NAJAFI, R.; MOLAEI, P.; AMINI, R.; PECIC, S. Nanoparticles: The future of effective diagnosis and treatment of colorectal cancer? **European Journal of Pharmacology**, v. 936, p. 175350, 5 dez. 2022b. . Acesso em: 22 dez. 2022.

NAIK, J.; DAVID, M. ROS mediated apoptosis and cell cycle arrest in human lung adenocarcinoma cell line by silver nanoparticles synthesized using Swietenia macrophylla seed extract. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 80, p. 104084, 1 fev. 2023. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773224722009959>>. Acesso em: 24 dez. 2022.

NAJAFI, Z.; SAEEDI, M.; MAHDAVI, M.; SABOURIAN, R.; KHANAVI, M.; TEHRANI, M. B.; MOGHADAM, F. H.; EDRAKI, N.; KARIMPOR-RAZKENARI, E.; SHARIFZADEH, M.; FOROUMADI, A.; SHAFIEE, A.; AKBARZADEH, T. Design and synthesis of novel anti-Alzheimer's agents: Acridine-chromenone and quinoline-chromenone hybrids. **Bioorganic Chemistry**, v. 67, p. 84–94, 1 ago. 2016.

NARANG, A. S.; DELMARRE, D.; GAO, D. Stable drug encapsulation in micelles and microemulsions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 345, n. 1–2, p. 9–25, 10 dez. 2007. . Acesso em: 16 dez. 2022.

NARVA, D. L.; MCCLURE, D. S. VIBRATIONAL ANALYSES, VIBRONIC COUPLING AND IDENTIFICATION OF ELECTRONIC ORIGINS IN THE LOWER 'n_x' AND %I* STATES OF

PHENAZ-INE AND ACRIDIINE IN ABIPHE HOSTAT2IC. **Chemical Physics**, v. 56, p. 167–180, 1981.

NASIR, A.; KAUSAR, A.; YOUNUS, A. A Review on Preparation, Properties and Applications of Polymeric Nanoparticle-Based Materials. **Polymer - Plastics Technology and Engineering**, v. 54, n. 4, p. 325–341, 2015.

NEJATI, K.; RASTEGAR, M.; FATHI, F.; DADASHPOUR, M.; ARABZADEH, A. A. Nanoparticle-based drug delivery systems to overcome gastric cancer drug resistance. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 70, p. 103231, 1 abr. 2022. . Acesso em: 1 maio. 2022.

NGOUNE, R.; PETERS, A.; VON ELVERFELDT, D.; WINKLER, K.; PÜTZ, G. Accumulating nanoparticles by EPR: A route of no return. **Journal of Controlled Release**, v. 238, p. 58–70, 28 set. 2016.

NGUYEN, T. P.; TAN, P. B.; LE, T. Effect of poly(vinyl alcohol) (PVA) capping agent on structural, photoluminescent and photometric properties of ZnO nanoparticles. **Optical Materials**, v. 125, p. 112132, 1 mar. 2022. . Acesso em: 16 dez. 2022.

NICHOLS, J. W.; BAE, Y. H. EPR: Evidence and fallacy. **Journal of Controlled Release**, v. 190, p. 451–464, 28 set. 2014. . Acesso em: 3 jan. 2023.

NOWAK, K. **Chemical structures and biological activities of bis- and tetrakis-acridine derivatives: A review** **Journal of Molecular Structure** Elsevier, 15 out. 2017a.

NOWAK, K. Chemical structures and biological activities of bis- and tetrakis-acridine derivatives: A review. **Journal of Molecular Structure**, v. 1146, p. 562–570, 15 out. 2017b. . Acesso em: 25 dez. 2022.

NUSSBAUMER, S.; BONNABRY, P.; VEUTHEY, J. L.; FLEURY-SOUVERAIN, S. Analysis of anticancer drugs: A review. **Talanta**, v. 85, n. 5, p. 2265–2289, 15 out. 2011. . Acesso em: 24 mar. 2022.

OLEG TROTT, A. J. O. Software News and Update AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. **Journal of Computational Chemistry**, v. 31, n. 2, p. 456–461, 2010.

OL'KHOVICH, M.; SHARAPOVA, A.; BLOKHINA, S.; PERLOVICH, G.; SKACHILOVA, S.; SHILOVA, E. A study of the inclusion complex of bioactive thiadiazole derivative with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin: Preparation, characterization and physicochemical properties. **Journal of Molecular Liquids**, v. 273, p. 653–662, 1 jan. 2019.

ONNAINTY, R.; LONGHI, M. R.; GRANERO, G. E. Complex formation of chlorhexidine gluconate with hydroxypropyl- β - cyclodextrin (HP β CD) by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy (1H NMR). **Carbohydrate Research**, v. 346, n. 8, p. 1037–1046, 1 jun. 2011.

PANDEY, S. K.; GHOSH, S.; MAITI, P.; HALDAR, C. Therapeutic efficacy and toxicity of tamoxifen loaded PLA nanoparticles for breast cancer. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 72, p. 309–319, 2015a. . Acesso em: 21 jun. 2016.

PANDEY, S. K.; GHOSH, S.; MAITI, P.; HALDAR, C. Therapeutic efficacy and toxicity of tamoxifen loaded PLA nanoparticles for breast cancer. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 72, p. 309–319, 1 jan. 2015b. . Acesso em: 30 set. 2022.

PANDEY, S. K.; PATEL, D. K.; THAKUR, R.; MISHRA, D. P.; MAITI, P.; HALDAR, C. Anti-cancer evaluation of quercetin embedded PLA nanoparticles synthesized by emulsified nanoprecipitation. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 75, p. 521–529, 2015c.

PANDEY, S. K.; PATEL, D. K.; THAKUR, R.; MISHRA, D. P.; MAITI, P.; HALDAR, C. Anti-cancer evaluation of quercetin embedded PLA nanoparticles synthesized by emulsified nanoprecipitation. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 75, p. 521–529, 2015d. . Acesso em: 21 jun. 2016.

PANYAM, J.; LABHASETWAR, V. Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 55, n. 3, p. 329–347, 24 fev. 2003. . Acesso em: 21 mar. 2022.

PANYAM, J.; WILLIAM, D.; DASH, A.; LESLIE-PELECKY, D.; LABHASETWAR, V. Solid-state solubility influences encapsulation and release of hydrophobic drugs from PLGA/PLA nanoparticles. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 93, n. 7, p. 1804–1814, 1 jul. 2004.

PASWAN, S. K.; SAINI, T. R. Comparative evaluation of in vitro drug release methods employed for nanoparticle drug release studies. **Dissolution Technologies**, v. 28, n. 4, p. 30–38, 1 nov. 2021.

PATIL, M. S.; SHIRKHEDKAR, A. A. A REVIEW - SOLUBILITY ENHANCEMENT OF POORLY WATER SOLUBLE DRUGS. **International Journal of Advances in Pharmacy and Biotechnology**, v. 2, n. 1, p. 10–24, 15 maio 2016. Disponível em: <<http://ijapbjournal.com/2016/2016020102.pdf>>.

PATRA, J. K.; DAS, G.; FRACETO, L. F.; CAMPOS, E. V. R.; RODRIGUEZ-TORRES, M. D. P.; ACOSTA-TORRES, L. S.; DIAZ-TORRES, L. A.; GRILLO, R.; SWAMY, M. K.; SHARMA, S.; HABTEMARIAM, S.; SHIN, H. S. **Nano based drug delivery systems: Recent developments and future prospects** *Journal of Nanobiotechnology* BioMed Central Ltd., 19 set. 2018.

PELKMANS, L.; BÜ, T.; ZERIAL, M.; HELENIUS, A. **Caveolin-Stabilized Membrane Domains as Multifunctional Transport and Sorting Devices in Endocytic Membrane Traffic Other Rab GTPases of early and recycling endosomes are segregated into distinct membrane domains that display different biochemical composition and phar-macological properties (Gruenberg, 2001; Zerial and McBride, 2001)** *Cell*. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.cell.>>.

POPOVA, N. v; DEYEV, I. E.; PETRENKO, A. G. **Clathrin-Mediated Endocytosis and Adaptor Proteins-Early Endosome Antigen 1; GPCR-G-Protein-Coupled Receptor; GRK-G-protein-coupled Receptor Kinase; LDLR-Low-Density Lipoprotein Receptor; PtdIns(4,5)P2-phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate62 | ActA nAturAe** |. [s.l: s.n.].

POSE-VILARNOVO, B.; PERDOMO-LÓPEZ, I.; ECHEZARRETA-LÓPEZ, M.; SCHROTH-PARDO, P.; ESTRADA, E.; TORRES-LABANDEIRA, J. J. Improvement of water solubility of sulfamethizole through its complexation with β - and hydroxypropyl- β -cyclodextrin - Characterization of the interaction in solution and in solid state. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, n. 3, p. 325–331, 1 jun. 2001.

PRADHAN, R.; PATRA, M.; BEHERA, A. K.; MISHRA, B. K.; BEHERA, R. K. A synthon approach to spiro compounds. **Tetrahedron**, v. 62, n. 5, p. 779–828, 30 jan. 2006. . Acesso em: 31 jan. 2022.

PRIETL, B.; MEINDL, C.; ROBLEGG, E.; PIEBER, T. R.; LANZER, G.; FRÖHLICH, E. Nano-sized and micro-sized polystyrene particles affect phagocyte function. **Cell Biology and Toxicology**, v. 30, n. 1, p. 1–16, 2014.

PUGAZHENDHI, A.; PRABAKAR, D.; JACOB, J. M.; KARUPPUSAMY, I.; SARATALE, R. G. Synthesis and characterization of silver nanoparticles using *Gelidium amansii* and its antimicrobial property against various pathogenic bacteria. **Microbial Pathogenesis**, v. 114, p. 41–45, 1 jan. 2018.

PUROHIT, R.; MITTAL, A.; DALELA, S.; WARUDKAR, V.; PUROHIT, K.; PUROHIT, S. **Social, Environmental and Ethical Impacts of Nanotechnology** *Materials Today: Proceedings*. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.sciencedirect.com/www.materialstoday.com/proceedings2214-7853>.

QAMAR, S. A.; ASGHER, M.; KHALID, N.; SADAF, M. Nanobiotechnology in health sciences: Current applications and future perspectives. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 22, p. 101388, 1 nov. 2019. . Acesso em: 3 jan. 2023.

QIU, N.; ZHAO, X.; LIU, Q.; SHEN, B.; LIU, J.; LI, X.; AN, L. Inclusion complex of emodin with hydroxypropyl- β -cyclodextrin: Preparation, physicochemical and biological properties. **Journal of Molecular Liquids**, v. 289, p. 111151, 1 set. 2019.

RACHMAWATI, H.; YANDA, Y. L.; RAHMA, A.; MASE, N. Curcumin-loaded PLA nanoparticles: Formulation and physical evaluation. **Scientia Pharmaceutica**, v. 84, n. 1, p. 191–202, 2016.

RAMALINGAM, V.; REVATHIDEVI, S.; SHANMUGANAYAGAM, T.; MUTHULAKSHMI, L.; RAJARAM, R. Biogenic gold nanoparticles induce cell cycle arrest through oxidative stress and sensitize mitochondrial membranes in A549 lung cancer cells. **RSC Advances**, v. 6, n. 25, p. 20598–20608, 2016.

RAMOT, Y.; HAIM-ZADA, M.; DOMB, A. J.; NYSKA, A. **Biocompatibility and safety of PLA and its copolymers** *Advanced Drug Delivery Reviews* Elsevier, 15 dez. 2016.

RANA, S.; SINGH, J.; WADHAWAN, A.; KHANNA, A.; SINGH, G.; CHATTERJEE, M. Evaluation of In Vivo toxicity of Novel Biosurfactant from *Candida parapsilosis* loaded in PLA-PEG Polymeric Nanoparticles. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 110, n. 4, p. 1727–1738, 1 abr. 2021. . Acesso em: 21 mar. 2022.

RAO, J. P.; GECKELER, K. E. Polymer nanoparticles: Preparation techniques and size-control parameters. **Progress in Polymer Science**, v. 36, n. 7, p. 887–913, 1 jul. 2011. . Acesso em: 26 jul. 2022.

REN, L.; WANG, J.; CHEN, G. Preparation, optimization of the inclusion complex of glaucocalyxin A with sulfobutylether- β -cyclodextrin and antitumor study. **Drug delivery**, v. 26, n. 1, p. 309–317, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/10717544.2019.1568623>>.

RENNICK, J. J.; R JOHNSTON, A. P.; PARTON, R. G. Key principles and methods for studying the endocytosis of biological and nanoparticle therapeutics. **Nature Nanotechnology**, v. 16, p. 266–276, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41565-021-00858-8>>.

ROCAS, P.; FERNÁNDEZ, Y.; GARCÍA-ARANDA, N.; FORADADA, L.; CALVO, P.; AVILÉS, P.; GUILLÉN, M. J.; SCHWARTZ, S.; ROCAS, J.; ALBERICIO, F.; ABASOLO, I. Improved pharmacokinetic profile of lipophilic anti-cancer drugs using $\alpha\beta$ 3-targeted polyurethane-polyurea nanoparticles. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 14, n. 2, p. 257–267, 1 fev. 2018.

ROLBAND, L.; BEASOCK, D.; WANG, Y.; SHU, Y.-G.; DINMAN, J. D.; SCHLICK, T.; ZHOU, Y.; KIEFT, J. S.; CHEN, S.-J.; BUSSI, G.; OUKHALED, A.; GAO, X.; ŠULC, P.; BINZEL, D.; BHULLAR, A. S.; LIANG, C.; GUO, P.; AFONIN, K. A. Biomotors, viral assembly, and RNA nanobiotechnology: Current achievements and future directions. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 20, p. 6120–6137, 1 jan. 2022. . Acesso em: 5 jan. 2023.

ROTHEN-RUTISHAUSER, B. M.; SCHÜRCH, S.; HAENNI, B.; KAPP, N.; GEHR, P. Interaction of fine particles and nanoparticles with red blood cells visualized with advanced microscopic techniques. **Environmental Science and Technology**, v. 40, n. 14, p. 4353–4359, 15 jul. 2006.

ROUSSAKI, M.; GAITANAROU, A.; DIAMANTI, P. C.; VOUYIOUKA, S.; PAPASPYRIDES, C.; KEFALAS, P.; DETSI, A. Encapsulation of the natural antioxidant aureusidin in biodegradable PLA nanoparticles. **Polymer Degradation and Stability**, v. 108, p. 182–187, 1 out. 2014.

RUAN, L. P.; YU, B. Y.; FU, G. M.; ZHU, D. N. Improving the solubility of ampelopsin by solid dispersions and inclusion complexes. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 38, n. 3, p. 457–464, 1 jul. 2005.

RUIZ, E.; OROZCO, V. H.; HOYOS, L. M.; GIRALDO, L. F. Study of sonication parameters on PLA nanoparticles preparation by simple emulsion-evaporation solvent technique. **European Polymer Journal**, v. 173, p. 111307, 15 jun. 2022a. . Acesso em: 26 jul. 2022.

RUIZ, E.; OROZCO, V. H.; HOYOS, L. M.; GIRALDO, L. F. Study of sonication parameters on PLA nanoparticles preparation by simple emulsion-evaporation solvent technique. **European Polymer Journal**, v. 173, p. 111307, 15 jun. 2022b. . Acesso em: 30 set. 2022.

SAENGER, W.; JACOB, J.; GESSLER, K.; STEINER, T.; HOFFMANN, D.; SANBE, H.; KOIZUMI, K.; SMITH, S. M.; TAKAHA, T. Structures of the common cyclodextrins and their larger analogues - beyond the doughnut. **Chemical Reviews**, v. 98, n. 5, p. 1787–1802, 1998.

SAFWAT, M. A.; SOLIMAN, G. M.; SAYED, D.; ATTIA, M. A. Gold nanoparticles enhance 5-fluorouracil anticancer efficacy against colorectal cancer cells. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 513, n. 1–2, p. 648–658, 20 nov. 2016. . Acesso em: 9 jan. 2023.

SAITO, R. F.; RANGEL, M. C.; HALMAN, J. R.; CHANDLER, M.; DE SOUSA ANDRADE, L. N.; ODETE-BUSTOS, S.; FURUYA, T. K.; CARRASCO, A. G. M.; CHAVES-FILHO, A. B.; YOSHINAGA, M. Y.; MIYAMOTO, S.; AFONIN, K. A.; CHAMMAS, R. Simultaneous silencing of lysophosphatidylcholine acyltransferases 1-4 by nucleic acid nanoparticles (NANPs) improves radiation response of melanoma cells. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 36, p. 102418, 1 ago. 2021. . Acesso em: 5 jan. 2023.

SALEM, O. M.; VILKOVÁ, M.; JANOČKOVÁ, J.; JENDŽELOVSKÝ, R.; FEDOROČKO, P.; ŽILECKÁ, E.; KAŠPÁRKOVÁ, J.; BRABEC, V.; IMRICH, J.; KOŽURKOVÁ, M. New spiro tria(thia)zolidine-acridines as topoisomerase inhibitors, DNA binders and cytostatic compounds. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 86, p. 690–700, 1 maio 2016a. . Acesso em: 10 jan. 2022.

SALEM, O. M.; VILKOVÁ, M.; JANOČKOVÁ, J.; JENDŽELOVSKÝ, R.; FEDOROČKO, P.; ŽILECKÁ, E.; KAŠPÁRKOVÁ, J.; BRABEC, V.; IMRICH, J.; KOŽURKOVÁ, M. New spiro tria(thia)zolidine-acridines as topoisomerase inhibitors, DNA binders and cytostatic compounds. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 86, p. 690–700, 1 maio 2016b.

SAOKHAM, P.; MUANKAEW, C.; JANSOOK, P.; LOFTSSON, T. **Solubility of cyclodextrins and drug/cyclodextrin complexes** MDPI AG, 2018.

SHAFIQ, S. A.; AL-SHAMMARI, R. H.; MAJEED, H. Z. Isolation and purification of an enzyme from bacteria. Use of high temperature as a curing to change antibiotic resistance of *Salmonella typhi*. **International Journal of Innovation and Applied Studies**, v. 15, n. 1, p. 43–50, 2016. Disponível em: <<http://www.ijias.issr-journals.org/>>.

SHAHID-UL-ISLAM; SHAHID, M.; MOHAMMAD, F. Green chemistry approaches to develop antimicrobial textiles based on sustainable biopolymers - A review. **Industrial and Engineering Chemistry Research**, v. 52, n. 15, p. 5245–5260, 2013.

SHARMA, N.; BALDI, A. Exploring versatile applications of cyclodextrins: An overview. **Drug Delivery**, v. 23, n. 3, p. 739–757, 2016.

SHEBI, A.; LISA, S. Pectin mediated synthesis of nano hydroxyapatite-decorated poly(lactic acid) honeycomb membranes for tissue engineering. **Carbohydrate Polymers**, v. 201, p. 39–47, 1 dez. 2018.

SHEIKH, Z.; NAJEEB, S.; KHURSHID, Z.; VERMA, V.; RASHID, H.; GLOGAUER, M. Biodegradable materials for bone repair and tissue engineering applications. **Materials**, v. 8, n. 9, p. 5744–5794, 2015. . Acesso em: 6 mar. 2022.

SHEN, X.; WANG, Z.; GAO, X.; ZHAO, Y. Density Functional Theory-Based Method to Predict the Activities of Nanomaterials as Peroxidase Mimics. **ACS Catalysis**, v. 10, n. 21, p. 12657–12665, 6 nov. 2020.

SIEBER, D.; MÜHLENFELD, C. The Use of Cyclodextrins in Preparing an Oral Liquid Dosage Form of Itraconazole. **Always Solving**, p. 4–7, 2018.

SILVA, D. K. F.; DUARTE, S. S.; LISBOA, T. M. H.; FERREIRA, R. C.; LOPES, A. L. D. O.; CARVALHO, D. C. M.; RODRIGUES-MASCARENHAS, S.; DA SILVA, P. M.; SEGUNDO, M. A. S. P.; DE MOURA, R. O.; MEDEIROS, K. C. P.; SOBRAL, M. v. Antitumor effect of a novel spiro-acridine compound is associated with up-regulation of Th1-type responses and antiangiogenic action. **Molecules**, v. 25, n. 1, 2020.

SINARA MÔNICA VITALINO DE ALMEIDA. **SÍNTESE, ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL, AVALIAÇÃO DA INTERAÇÃO COM DNA, ATIVIDADES ANTIPROLIFERATIVA E ANTI-TOPOISOMERASE DE NOVOS DERIVADOS DE ACRIDINA**. 2015. Universidade Federal de Pernambuco, Recife- PE, 2015.

SONDHI, S. M.; SINGH, J.; RANI, R.; GUPTA, P. P.; AGRAWAL, S. K.; SAXENA, A. K. Synthesis, anti-inflammatory and anticancer activity evaluation of some novel acridine derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 2, p. 555–563, 1 fev. 2010.

SOOD, A.; GUPTA, A.; BHARADWAJ, R.; RANGANATH, P.; SILVERMAN, N.; AGRAWAL, G. Biodegradable disulfide crosslinked chitosan/stearic acid nanoparticles for dual drug delivery for colorectal cancer. **Carbohydrate Polymers**, v. 294, p. 119833, 15 out. 2022. . Acesso em: 22 dez. 2022.

SOUSA DE ALMEIDA, M.; SUSNIK, E.; DRASLER, B.; TALADRIZ-BLANCO, P.; PETRI-FINK, A.; ROTHEN-RUTISHAUSER, B. Understanding nanoparticle endocytosis to improve targeting strategies in nanomedicine. **Chemical Society Reviews**, v. 50, n. 9, p. 5397–5434, 7 maio 2021. . Acesso em: 23 mar. 2022.

SRIVALLI, K. M. R.; MISHRA, B. Improved Aqueous Solubility and Antihypercholesterolemic Activity of Ezetimibe on Formulating with Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin and Hydrophilic Auxiliary Substances. **AAPS PharmSciTech**, v. 17, n. 2, p. 272–283, 2016.

STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements. **Journal of Molecular Modeling**, v. 13, n. 12, p. 1173–1213, 2007.

STIEPEL, R. T.; PENA, E. S.; EHRENZELLER, S. A.; GALLOVIC, M. D.; LIFSHITS, L. M.; GENITO, C. J.; BACHELDER, E. M.; AINSLIE, K. M. A predictive mechanistic model of drug release from surface eroding polymeric nanoparticles. **Journal of Controlled Release**, v. 351, p. 883–895, 1 nov. 2022. . Acesso em: 22 dez. 2022.

SUMMERLIN, N.; QU, Z.; PUJARA, N.; SHENG, Y.; JAMBHRUNKAR, S.; MCGUCKIN, M.; POPAT, A. Colloidal mesoporous silica nanoparticles enhance the biological activity of resveratrol. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 144, p. 1–7, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927776516302314>>.

SUR, S.; RATHORE, A.; DAVE, V.; REDDY, K. R.; CHOUHAN, R. S.; SADHU, V. Recent developments in functionalized polymer nanoparticles for efficient drug delivery system. **Nano-Structures & Nano-Objects**, v. 20, p. 100397, 1 out. 2019a. . Acesso em: 1 maio. 2022.

SUR, S.; RATHORE, A.; DAVE, V.; REDDY, K. R.; CHOUHAN, R. S.; SADHU, V. Recent developments in functionalized polymer nanoparticles for efficient drug delivery system. **Nano-Structures & Nano-Objects**, v. 20, p. 100397, 1 out. 2019b. . Acesso em: 6 mar. 2022.

SUVARNA, V.; GUJAR, P.; MURAHARI, M. **Complexation of phytochemicals with cyclodextrin derivatives – An insight** *Biomedicine and Pharmacotherapy* Elsevier Masson, 1 abr. 2017.

TANWAR, S.; BARBEY, C.; DUPONT, N. Experimental and theoretical studies of the inclusion complex of different linear aliphatic alcohols with cyclodextrins. **Carbohydrate Polymers**, v. 217, p. 26–34, 1 ago. 2019.

TAO, J.; CHOW, S. F.; ZHENG, Y. Application of flash nanoprecipitation to fabricate poorly water-soluble drug nanoparticles. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 9, n. 1, p. 4–18, 1 jan. 2019. . Acesso em: 3 jan. 2023.

TAVARES, M. R.; MENEZES, L. R. de; DUTRA FILHO, J. C.; CABRAL, L. M.; TAVARES, M. I. B. Surface-coated polycaprolactone nanoparticles with pharmaceutical application: Structural and molecular mobility evaluation by TD-NMR. **Polymer Testing**, v. 60, p. 39–48, 1 jul. 2017. . Acesso em: 15 dez. 2022.

TEWES, F.; MUNNIER, E.; ANTOON, B.; NGABONI OKASSA, L.; COHEN-JONATHAN, S.; MARCHAIS, H.; DOUZIECH-EYROLLES, L.; SOUCÉ, M.; DUBOIS, P.; CHOURPA, I. Comparative study of doxorubicin-loaded poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles prepared by single and double emulsion methods. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 66, n. 3, p. 488–492, 1 jun. 2007. . Acesso em: 30 nov. 2022.

THAKRAL, N. K.; ZANON, R. L.; KELLY, R. C.; THAKRAL, S. **Applications of Powder X-Ray Diffraction in Small Molecule Pharmaceuticals: Achievements and Aspirations** *Journal of Pharmaceutical Sciences* Elsevier, 1 dez. 2018.

THIRUMAVALAVAN, M.; SETTU, K.; LEE, J.-F. A Short Review on Applications of Nanomaterials in Biotechnology and Pharmacology. **Current Bionanotechnology**, v. 02, p. 1, 24 nov. 2016.

THU, H. P.; NAM, N. H.; QUANG, B. T.; SON, H. A.; TOAN, N. L.; QUANG, D. T. In vitro and in vivo targeting effect of folate decorated paclitaxel loaded PLA-TPGS nanoparticles. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 23, n. 6, p. 683–688, 1 nov. 2015.

TONG, R.; GABRIELSON, N. P.; FAN, T. M.; CHENG, J. Polymeric nanomedicines based on poly(lactide) and poly(lactide-co-glycolide). **Current Opinion in Solid State and Materials Science**, v. 16, n. 6, p. 323–332, 1 dez. 2012. . Acesso em: 21 mar. 2022.

TÓTH, T.; KISS, É. A method for the prediction of drug content of poly(lactic-co-glycolic)acid drug carrier nanoparticles obtained by nanoprecipitation. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 50, p. 42–47, 1 abr. 2019.

TRATNYEK, P. G.; JOHNSON, R. L. Nanotechnologies for environmental cleanup. **Nano Today**, v. 1, n. 2, p. 44–48, 1 maio 2006. . Acesso em: 15 jan. 2023.

TYLER, B.; GULLOTTI, D.; MANGRAVITI, A.; UTSUKI, T.; BREM, H. Polylactic acid (PLA) controlled delivery carriers for biomedical applications[white star]. **Adv Drug Deliv Rev**, v. 107, p. 163–175, 2016.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PERNAMBUCO. **OBTENÇÃO E FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS BIOTECNOLÓGICAS BASEADOS EM ARQUITETURAS DENDRÍTICAS DE DERIVADO ESPIRO-ACRIDÍNICO**. 2018.

UPADHYE, S. B.; KULKARNI, S. J.; MAJUMDAR, S.; AVERY, M. A.; GUL, W.; ELSOHLI, M. A.; REPKA, M. A. Preparation and characterization of inclusion complexes of a hemisuccinate ester prodrug of Δ^9 -tetrahydrocannabinol with modified beta-cyclodextrins. **AAPS PharmSciTech**, v. 11, n. 2, p. 509–517, jun. 2010.

URTIGA, S. C. da C.; ALVES, V. M. O.; MELO, C. de O.; LIMA, M. N. de; SOUZA, E.; CUNHA, A. P.; RICARDO, N. M. P. S.; OLIVEIRA, E. E.; EGITO, E. S. T. do. Xylan microparticles for controlled release of mesalamine: Production and physicochemical characterization. **Carbohydrate Polymers**, v. 250, p. 116929, 15 dez. 2020. . Acesso em: 19 maio. 2021.

VANDERHOFF ET ALL. **POLYMER EMULSIFICATION PROCESS**. 1979.

VELÁZQUEZ-CONTRERAS, F.; ZAMORA-LEDEZMA, C.; LÓPEZ-GONZÁLEZ, I.; MESEGUER-OLMO, L.; NÚÑEZ-DELICADO, E.; GABALDÓN, J. A. **Cyclodextrins in polymer-based active food packaging: A fresh look at nontoxic, biodegradable, and sustainable technology trends**PolymersMDPI, 1 jan. 2022.

VERMA, M. L.; KUMAR, P.; SHARMA, D.; VERMA, A. D.; JANA, A. K. Advances in Nanobiotechnology with Special Reference to Plant Systems. *Em*: PRASAD, R. **Plant Nanobionics: Volume 1, Advances in the Understanding of Nanomaterials Research and Applications**. Cham: Springer International Publishing, 2019. p. 371–387.

VILKOVÁ, M.; PROKAIOVÁ, M.; IMRICH, J. Spontaneous cyclization of (acridin-9-ylmethyl)thioureas to spiro [dihydroacridine-9'(10'H),5-imidazolidine]-2-thiones, a novel type of acridine spirocycles. **Tetrahedron**, v. 70, n. 4, p. 944–961, 28 jan. 2014. . Acesso em: 2 fev. 2022.

VISHWESWARAIAH, Y. L.; HNATH, B.; RACKLEY, B.; WANG, J.; GONTU, A.; CHANDLER, M.; AFONIN, K. A.; KUCHIPUDI, S. v; CHRISTENSEN, N.; YENNAWAR, N. H.; DOKHOLYAN, N. v. Adaptation-proof SARS-CoV-2 vaccine design. **bioRxiv : the preprint server for biology**, 18 maio 2022. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35611332>>.

WANG, H.; XIE, X.; ZHANG, F.; ZHOU, Q.; TAO, Q.; ZOU, Y.; CHEN, C.; ZHOU, C.; YU, S. Evaluation of cholesterol depletion as a marker of nephrotoxicity in vitro for novel β -cyclodextrin derivatives. **Food and Chemical Toxicology**, v. 49, n. 6, p. 1387–1393, 1 jun. 2011. . Acesso em: 16 fev. 2022.

WARGO, J. A.; REUBEN, A.; COOPER, Z. A.; OH, K. S.; SULLIVAN, R. J. Immune Effects of Chemotherapy, Radiation, and Targeted Therapy and Opportunities for Combination With Immunotherapy. **Seminars in Oncology**, v. 42, n. 4, p. 601–616, 1 ago. 2015. . Acesso em: 30 abr. 2022.

WENG, J.; TONG, H. H. Y.; CHOW, S. F. In vitro release study of the polymeric drug nanoparticles: Development and validation of a novel method. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 8, p. 1–18, 1 ago. 2020.

WILCZEWSKA, A. Z.; NIEMIROWICZ, K.; MARKIEWICZ, K. H.; CAR, H. Nanoparticles as drug delivery systems. **Pharmacological Reports**, v. 64, n. 5, p. 1020–1037, 1 set. 2012. . Acesso em: 21 mar. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Evaluation of certain food additives and contaminants Eightieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://www.who.int/bookorders>>.

WOYNAROWSKI, J. M.; SIGMUND, R. D.; BEERMAN, T. A. Topoisomerase-II-mediated lesions in nascent DNA: Comparison of the effects of epipodophyllotoxin derivatives, VM-26 and VP-16, and 9-anilinoacridine derivatives, m-AMSA and o-AMSA. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Structure and Expression**, v. 950, n. 1, p. 21–29, 6 maio 1988. . Acesso em: 27 dez. 2022.

XIE, Y. H.; CHEN, Y. X.; FANG, J. Y. **Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer** *Signal Transduction and Targeted Therapy* Springer Nature, 1 dez. 2020.

XING, J.; ZHANG, D.; TAN, T. Studies on the oridonin-loaded poly(d,l-lactic acid) nanoparticles in vitro and in vivo. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 40, n. 2, p. 153–158, 30 jan. 2007. . Acesso em: 22 nov. 2022.

XU, Y.; SZELL, P. M. J.; KUMAR, V.; BRYCE, D. L. Solid-state NMR spectroscopy for the analysis of element-based non-covalent interactions. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 411, p. 213237, 31 maio 2020.

YEUNG, T. M.; GANDHI, S. C.; WILDING, J. L.; MUSCHEL, R.; BODMER, W. F. Cancer stem cells from colorectal cancer-derived cell lines. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, n. 8, p. 3722–3727, 23 fev. 2010.

YIN, J.; HUANG, G.; AN, C.; ZHANG, P.; XIN, X.; FENG, R. Exploration of nanocellulose washing agent for the green remediation of phenanthrene-contaminated soil. **Journal of Hazardous Materials**, v. 403, p. 123861, 5 fev. 2021. . Acesso em: 15 jan. 2023.

YOUN, Y. S.; BAE, Y. H. Perspectives on the past, present, and future of cancer nanomedicine. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 130, p. 3–11, 1 maio 2018. . Acesso em: 3 jan. 2023.

YU, S.; WANG, Y.; HE, P.; SHAO, B.; LIU, F.; XIANG, Z.; YANG, T.; ZENG, Y.; HE, T.; MA, J.; WANG, X.; LIU, L. Effective Combinations of Immunotherapy and Radiotherapy for Cancer Treatment. **Frontiers in oncology**, v. 12, p. 1–18, 2022. Disponível em: <www.frontiersin.org>.

YUA, Y. H.; LIN, C. Y.; YEH, J. M.; LIN, W. H. Preparation and properties of poly(vinyl alcohol)–clay nanocomposite materials. **Polymer**, v. 44, n. 12, p. 3553–3560, 1 jun. 2003. . Acesso em: 18 dez. 2022.

ZANKER, V.; SCHIMD, W. DIE TIEFTEMPERATURSPEKTREN DER BASEN UND KATIONEN DES PYRIDINS, CHINOLINS, ACRIDINS, 2,3-BENZACRIDINS UND VORHERSAGE DER BANDENLAGEN FÜR DAS 2,3,6,7-DIBENZACRIDIN. p. 2253–2265, 1957.

ZHANG, B.; DOU, Z.; XIONG, Z.; WANG, N.; HE, S.; YAN, X.; JIN, H. Design, synthesis and biological research of novel N-phenylbenzamide-4-methylamine acridine derivatives as potential topoisomerase I/II and apoptosis-inducing agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 29, n. 23, p. 126714, 1 dez. 2019a. . Acesso em: 27 dez. 2022.

ZHANG, H.; ZHOU, H.; BAI, J.; LI, Y.; YANG, J.; MA, Q.; QU, Y. Biosynthesis of selenium nanoparticles mediated by fungus *Mariannaea* sp. HJ and their characterization. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 571, p. 9–16, 20 jun. 2019b. . Acesso em: 8 jan. 2023.

ZHANG, L.; CHAN, J. M.; GU, F. X.; RHEE, J. W.; WANG, A. Z.; RADOVIC-MORENO, A. F.; ALEXIS, F.; LANGER, R.; FAROKHZAD, O. C. Self-assembled lipid-polymer hybrid nanoparticles: A robust drug delivery platform. **ACS Nano**, v. 2, n. 8, p. 1696–1702, ago. 2008.

ZHANG, Y.; HUO, M.; ZHOU, J.; ZOU, A.; LI, W.; YAO, C.; XIE, S. DDSolver: An add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles. **AAPS Journal**, v. 12, n. 3, p. 263–271, set. 2010.

ZHAO, J.; WENG, G.; LI, J.; ZHU, J.; ZHAO, J. Polyester-based nanoparticles for nucleic acid delivery. **Materials Science and Engineering: C**, v. 92, p. 983–994, 1 nov. 2018. . Acesso em: 6 mar. 2022.

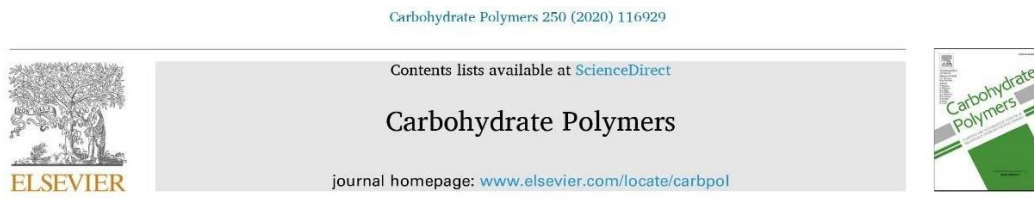
ZHENG, Y.; YOU, X.; GUAN, S.; HUANG, J.; WANG, L.; ZHANG, J.; WU, J. Poly(Ferulic Acid) with an Anticancer Effect as a Drug Nanocarrier for Enhanced Colon Cancer Therapy. **Advanced Functional Materials**, v. 29, n. 15, p. 1808646, 1 abr. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/adfm.201808646>>.

ZI, Y.; YANG, K.; HE, J.; WU, Z.; LIU, J.; ZHANG, W. Strategies to enhance drug delivery to solid tumors by harnessing the EPR effects and alternative targeting mechanisms. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 188, p. 114449, 1 set. 2022. . Acesso em: 3 jan. 2023.

ZIMMERMANN, R.; LEAL, B. B. J.; BRAGHIROLI, D. I.; PRANKE, P. Production of nanostructured systems: Main and innovative techniques. **Drug Discovery Today**, v. 28, n. 2, p. 103454, 1 fev. 2023. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359644622004470>>. Acesso em: 3 jan. 2023.

7. ANEXOS

Artigos em colaboração



Xylan microparticles for controlled release of mesalamine: Production and physicochemical characterization

Silvana Cartaxo da Costa Urtiga^a, Vitória Maria Oliveira Alves^b, Camila de Oliveira Melo^c,
Marini Nascimento de Lima^b, Ernane Souza^d, Arcelina Pacheco Cunha^e,
Nágila Maria Pontes Silva Ricardo^e, Elquio Eleamen Oliveira^b, Eryvaldo Sócrates Tabosa
do Egito^{a,*}

^a Graduate Program in Health Sciences, Federal University of Rio Grande do Norte, Gen. Gustavo Cordeiro de Faria, 59010-180, Natal, Rio Grande do Norte, Brazil

^b Department of Biology, State University of Paraíba, Horácio Trajano, 58070-450, João Pessoa, Paraíba, Brazil

^c Federal University of Paraíba, Conjunto Presidente Castelo Branco III, 58033-455, João Pessoa, Paraíba, Brazil

^d University of Michigan, College of Pharmacy, 428 Church St., Ann Arbor, Michigan, 48109, USA

^e Laboratory of Polymers and Materials Innovation, Department of Organic and Inorganic Chemistry, Sciences Center, Federal University of Ceará, Campus of Pici, 60455-760, Fortaleza, Ceará, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Mesalazine

Biopolymer

Hemicellulose

Drug delivery systems

DDsolver

Chemical compounds studied in this article:

Sodium trimetaphosphate (PubChem CID

24579)

Mesalamine (PubChem CID 4075)

ABSTRACT

Xylan extracted from corn cobs was used to produce mesalamine-loaded xylan microparticles (XMP5-ASA) by cross-linking polymerization using a non-hazardous cross-linking agent. The microparticles were characterized by thermal analysis (DSC/TG), X-ray diffraction (XRD), Infrared spectroscopy (FTIR-ATR) and scanning electron microscopy (SEM). A comparative study of the *in vitro* drug release from XMP5-ASA and from gastro-resistant capsules filled with XMP5-ASA (XMPCAP5-ASA) or 5-ASA was also performed. NMR, FTIR-ATR, XRD and DSC/TG studies indicated molecularly dispersed drug in the microparticles with increment on drug stability. The release studies showed that XMPCAP5-ASA allowed more efficient drug retention in the simulated gastric fluid and a prolonged drug release lasting up to 24 h. XMPCAP5-ASA retained approximately 48 % of its drug content after 6 h on the drug release assay. Thus, the encapsulation of 5-ASA into xylan microparticles together with gastro-resistant capsules allowed a better release control of the drug during different simulated gastrointestinal medium.

1. Introduction

Over the last years, biopolymers extracted from agricultural wastes have received a great attention in several research fields, of which xylan has substantial importance (Lucena, Costa, Eleamen, Mendonça, & Oliveira, 2017; Oliveira et al., 2010; Samanta et al., 2012, 2015). Xylan, the most common hemicellulose and the second most abundant biopolymer in the plant kingdom, can be extracted from many different agricultural products including wheat straw, corn stalks and cob, sorghum and sugar cane, hulls and husks from starch production, as well as from forest and pulping waste products from hardwoods and softwoods (Ebringerová & Heinze, 2000; Kayserilioglu, Bakir, Yilmaz, & Akkas, 2003).

Several beneficial properties related to xylans have been reported in

the literature, such as antiphlogistic effects, immune function, anti-mutagenic activity, inhibitory action on the growth rate of tumors and antimicrobial activity (Ebringerová & Heinze, 2000; Ebringerová, Hromádková, Alfödi, & Hříbalová, 1998; Melo-Silveira et al., 2012, 2019). Additionally, studies reported that xylan has the ability to remain intact in the physiological stomach environment and small intestine, once its complete degradation requires the activity of several enzymes specifically produced by human colonic microflora (Rubinstein, 1995). Such characteristic would allow the use of this polymer as a suitable raw material for the development of a colon-specific mesalamine (5-ASA) drug (Oliveira et al., 2010).

5-ASA is an anti-inflammatory drug commonly used on the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis (Mladenovska et al., 2007). However, the conventional oral administration of 5-ASA is associated to

* Corresponding author at: Department of Pharmacy, Federal University of Rio Grande do Norte, Rua Gen. Gustavo Cordeiro de Faria, SN, CEP 59010-180, Natal, Rio Grande do Norte, Brazil.

E-mail address: socrates@ufrnet.br (E.S.T. Egito).

<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116929>

Received 3 March 2020; Received in revised form 6 August 2020; Accepted 6 August 2020

Available online 17 August 2020

0144-8617/© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.