

NANOPARTÍCULAS EMPREGADAS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

NANOPARTICLES IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

¹MELLO, Nicole Damasceno; ²MICHELOTO, Fábio; ³GUARIDO, Cristiane de Fátima;

⁴DAINESI, Eduardo Alvares; ⁵KAWAUCHI, Márcia Yuri

^{1, 2, 3, e 5}Curso de Farmácia do Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos – Unifio/FEMM

⁴ Pós-doutor em Ortodontia pela Faculdade de Odontologia de Bauru-USP

RESUMO

A possibilidade de conduzir um fármaco até o local exato no nosso organismo e permitir a sua dispensação de acordo com a necessidade, não é mais um desafio a ser ultrapassado. A nanotecnologia por meio de nanopartículas permite este carregamento e esta entrega gradativa ao tecido, promove a identificação de células tumorais funcionando como biomarcadores em exames de imagem e permite a utilização de terapias gênicas. Embora com um futuro promissor, existe ainda uma barreira para a sua aplicabilidade clínica. Essa barreira consiste no entendimento dos mecanismos responsáveis pela sua toxicidade. Este trabalho objetivou buscar informações a respeito da aplicabilidade das nanopartículas na indústria farmacêutica bem como sobre seus efeitos tóxicos. Desta forma, uma revisão de literatura foi realizada, utilizando-se o banco de dados PUBMED, de janeiro de 2018 a agosto de 2023, com as palavras-chaves “nanopartículas”, “nanotecnologia”, “toxicidade” e “drogas farmacêuticas”. De uma forma geral, sobre a toxicidade ainda os estudos orientam a necessidade de maiores informações a respeito, principalmente quando da utilização crônica.

Palavras-chaves: Nanopartículas; Nanotecnologia; Drogas Farmacêuticas.

ABSTRACT

The possibility of delivery a drug to the exact place in our body and allowing its dispensing according to need, is no longer a challenge to be overcome. Nanotechnology through nanoparticles allows this loading and this gradual delivery to the tissue, promotes the identification of tumor cells functioning as biomarkers in imaging exams and allows the use of gene therapies. Although with a promising future, there is still a barrier to its clinical applicability. This barrier consists in understanding the mechanisms responsible for its toxicity. This work aimed to get information about the applicability of nanoparticles in the pharmaceutical industry as well as about their toxic effects. Thus, a literature review was carried out, using the PUBMED database, from January 2018 to August 2023, with the keywords "nanoparticles", "nanotechnology", "toxicity" and "pharmaceutical drugs". In general, studies still guide the need for more information on toxicity, especially when using it chronically.

Keywords: Nanoparticles; Nanotechnology; Pharmaceutical Drug.

INTRODUÇÃO

A nanotecnologia sofreu um grande avanço na última década apresentando um aumento de sua aplicabilidade em várias áreas do desenvolvimento humano (HABIB *et al.*, 2023; JEON *et al.*, 2016; NAJAH-MISSAOUI; ARNOLD; CUMMINGS, 2021). Essa tecnologia considera a utilização de partículas extremamente pequenas, em escala nanométrica, denominadas de nanopartículas e que variam de 1 a 100 nanômetros (um nanômetro corresponde a um bilionésimo do metro), demonstrando diferentes propriedades dependendo do seu tamanho e da sua superfície. Além disso, podem ser

feitas de diversos materiais, incluindo metais, polímeros, lipídios e compostos inorgânicos, sendo projetadas e manipuladas para desempenhar funções específicas (CHEN *et al.*, 2022; HABIB *et al.*, 2023; JEON *et al.*, 2016; LI *et al.*, 2022; NAJAHIMISSAOUI; ARNOLD; CUMMINGS, 2021). Suas propriedades únicas tornam as nanopartículas extremamente versáteis e são amplamente utilizadas em várias áreas da ciência e da tecnologia, como na indústria farmacêutica. Devido às suas propriedades únicas podem melhorar a entrega de medicamentos, a estabilidade de formulações e até mesmo a eficácia terapêutica, entretanto, por essa eficácia clínica, a toxicidade das mesmas sempre deverá ser avaliada. Esta revisão de literatura dos últimos cinco anos, objetivou apresentar os diversos tipos de nanopartículas e seu emprego na indústria farmacêutica e médica, abordando a sua toxicidade.

DESENVOLVIMENTO

Nos últimos anos, a nanotecnologia tem sido empregada em vários setores do desenvolvimento humano, como na ciência dos materiais, no processamento de alimentos, na agricultura, em cosméticos, nos exames de diagnóstico médico e na medicina como um todo (HABIB *et al.*, 2023). E na ciência farmacêutica não é diferente. Dentre os várias tipos de nanopartículas e as suas aplicações, destacam-se: as nanopartículas poliméricas, as nanopartículas metálicas (sólidas), as nanopartículas de carbono, as nanopartículas lipídicas, as nanoemulssões e as nanopartículas para aplicações médicas (NAJAHIMISSAOUI; ARNOLD; CUMMINGS, 2021). Uma descrição sucinta apresenta-se no quadro 1.

Quadro 1 – Descrição sucinta das nanopartículas

Nanopartículas poliméricas	Consistem em polímeros biodegradáveis que podem liberar medicamentos de forma controlada ao longo do tempo, sendo especialmente útil para a administração de medicamentos de longa duração. Dois polímeros biocompatíveis e biodegradáveis, aprovados pela <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) são comumente usados, como o poliácido glicólico láctico e a quitosana.
Nanopartículas metálicas	As nanopartículas de ouro, prata e outros metais, como o óxido de ferro, apresentam propriedades únicas que podem ser exploradas para aplicações terapêuticas, como tratamento de câncer por terapia fototérmica e serem utilizados como biomarcadores para exames por ressonância magnética
Nanopartículas de carbono	As nanopartículas de carbono frequentemente são utilizadas para o carregamento e a entrega de fármacos (<i>drug delivery</i>), terapia gênica e no diagnóstico por imagem
Nanopartículas lipídicas	Essas nanopartículas constituídas de lipídios são utilizadas para a entrega de medicamentos lipofílicos, como alguns medicamentos contra o câncer. Elas podem melhorar a solubilidade do medicamento e sua absorção no corpo
Nanoemulssões	Representam dispersões coloidais que podem ser utilizadas para o carregamento de fármacos cujas moléculas apresentam solubilidade limitada na água. Utilizadas, frequentemente, em vacinas e agentes anticancerígenos
Nanopartículas para aplicação médica	Principalmente, as nanopartículas lipídicas, poliméricas e metálicas são utilizadas para estudos clínicos em medicina, incluindo o carregamento de fármacos e as terapias gênicas

Fonte: dos autores

De um modo geral, a grande aplicação das nanopartículas encontra-se na possibilidade de levar o fármaco ao seu local de atuação e a dispensação controlada e gradativa do mesmo. Nesta mesma ideia, podem funcionar como biomarcadores como as nanopartículas de óxido de ferro, que por sua característica fisicoquímica - metálica e magnética – permitem a visualização em exames diagnósticos de imagem de células vivas. Já as nanopartículas de ouro, podem funcionar como marcadores para o diagnóstico, terapia e radioterapia de câncer.

Os lipossomas consistem em exemplos clássicos de vesículas lipídicas nanoparticuladas. Foi descrita em 1965 e da mesma forma que a membrana celular, compõe-se de uma bicamada de fosfolipídios e colesterol. Contudo, os lipossomas convencionais apresentavam limitações como a pequena meia vida útil e a rápida metabolização pelo sistema reticuloendotelial. Desta forma, a associação com as nanopartículas poliméricas, como o polietilenoglicol, trouxe maior estabilidade e uma

meia vida prolongada. Dentre as nanopartículas, as lipídicas apresentam menos efeitos tóxicos para aplicações *in vivo*. A FDA, aprovou o *doxorubicin liposomes Doxil*[®] (Centocor Ortho Biotech, Horsham, PA, USA) para o tratamento do câncer de mama metastático e para o Sarcoma de *Kaposi* (NAJAH-MISSAOUI; ARNOLD; CUMMINGS, 2021).

As nanoemulssões maiores do que 500 nanômetros, comumente empregadas em vacinas apresentam uma limitação que é a instabilidade termodinâmica. Para controlar este fator, as partículas devem apresentar tamanhos de 20 a 200 nanômetros. Estas nanoemulssões permitem a utilização em várias formas de administração, como o parenteral, transdérmico e ocular, por sua capacidade de proteger fármacos encapsulados da degradação enzimática e da hidrólise.

Embora, diante de uma eficácia promissora do emprego destas nanopartículas ainda a sua utilização encontra-se limitada, principalmente pelo potencial da toxicidade cujo mecanismo ainda não é compreendido, especialmente na necessidade de administração crônica do fármaco.

A toxicidade das nanopartículas depende da forma de administração e/ou da forma de exposição. Essa exposição pode se dar por ingestão, inalação, injeção ou por contato e depende de sua distribuição sistêmica posteriormente. É importante lembrar que a toxicidade de um fármaco está na dependência da dose e da susceptibilidade do órgão envolvido (LI *et al.*, 2022). Estudos recentes com modelos animais demonstraram que as nanopartículas acumulam em diferentes órgãos, interagem com macromoléculas celulares e causam estresse oxidativo (JEON *et al.*, 2016; NAJAH-MISSAOUI; ARNOLD; CUMMINGS, 2021). Contudo, a maior parte das informações a respeito da toxicidade partem de estudos a curto prazo e exposições pontuais, poucos abordam os efeitos das exposições crônicas (LIANG *et al.*, 2022; SINGH, 2019).

Após exposição sistêmica aguda, as nanopartículas metálicas parecem promover estresse oxidativo, processo inflamatório e dano ao DNA, principalmente nos rins, pulmões e no fígado, inibindo o efeito antioxidante e podendo resultar em apoptose (CHEN *et al.*, 2022; CZYŻOWSKA; BARBASZ, 2022; NAJAH-MISSAOUI; ARNOLD; CUMMINGS, 2021; SMIJS; PAVEL, 2011). Sezer *et al.*, em 2023, em experimento com zebrafish, observaram um alto índice de mortalidade e de malformações com a utilização de nanopartículas de óxido de zinco associado ao dióxido de titânio (SEZER

et al., 2023). Contudo, parece que a toxicidade encontra-se na dependência das propriedades biofísicas das nanopartículas, como o tamanho, a área e a carga da superfície bem como a forma de agregação das mesmas (NAJAH-MISSAOUI; ARNOLD; CUMMINGS, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a utilização de nanopartículas represente um futuro bastante promissor na saúde, o seu emprego clínico ainda encontra barreiras a serem elucidadas. A grande barreira consiste no entendimento da toxicidade destes materiais na fisiologia do corpo humano. A maior parte dos estudos de toxicidade referem-se à utilização pontual e não a utilização crônica, que é o grande desafio da indústria farmacêutica para o controle de doenças que mais acometem a população. Contudo, já estes estudos pontuais têm demonstrado reações adversas como o estresse oxidativo e a dificuldade de controlá-lo. Mesmo assim, muitos estudos estão sendo desenvolvidos buscando a aplicabilidade segura das nanopartículas.

REFERÊNCIAS

- CHEN, Y. Y. *et al.* Skin damage induced by zinc oxide nanoparticles combined with UVB is mediated by activating cell pyroptosis via the NLRP3 inflammasome–autophagy–exosomal pathway. **Particle and Fibre Toxicology**, v. 19, n. 1, p. 1–22, 2022.
- CZYŻOWSKA, A.; BARBASZ, A. A review: zinc oxide nanoparticles–friends or enemies? **International Journal of Environmental Health Research**, v. 32, n. 4, p. 885–901, 2022.
- HABIB, S. *et al.* Antibacterial and Cytotoxic Effects of Biosynthesized Zinc Oxide and Titanium Dioxide Nanoparticles. **Microorganisms**, v. 11, n. 6, p. 1363, 2023.
- JEON, S. KYUNG *et al.* Potential risks of TiO₂ and ZnO nanoparticles released from sunscreens into outdoor swimming pools. **Journal of Hazardous Materials**, v. 317, p. 312–318, 2016.
- LI, X. *et al.* Comparison of cytotoxicity effects induced by four different types of nanoparticles in human corneal and conjunctival epithelial cells. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 1–10, 2022.
- LIANG, Y. *et al.* Antagonistic Skin Toxicity of Co-Exposure to Physical Sunscreen Ingredients Zinc Oxide and Titanium Dioxide Nanoparticles. **Nanomaterials**, v. 12, n. 16, 2022.

NAJAH-MISSAOUI, W.; ARNOLD, R. D.; CUMMINGS, B. S. Safe nanoparticles: Are we there yet? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 1, p. 1–22, 2021.

SEZER, S. *et al.* Comparison of ZnO doped different phases TiO₂ nanoparticles in terms of toxicity using zebrafish (*Danio rerio*). **Chemosphere**, v. 325, n. March, 2023.

SINGH, S. Zinc oxide nanoparticles impacts: cytotoxicity, genotoxicity, developmental toxicity, and neurotoxicity. **Toxicology Mechanisms and Methods**, v. 29, n. 4, p. 300–311, 2019.

SMIJS, T. G.; PAVEL, S. Titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens: Focus on their safety and effectiveness. **Nanotechnology, Science and Applications**, v. 4, n. 1, p. 95–112, 2011.