

APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS DE SISTEMAS MICELARES POLIMÉRICOS

THERAPEUTIC APPLICATIONS OF MICELLAR POLYMERIC SYSTEMS

Raquel Alexandra Silva Pinho¹, Ana Rita Figueiras¹

¹Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra - Portugal

*Correspondência:
e-mail: rfigueiras@ff.uc.pt

RESUMO

As micelas poliméricas têm vindo a emergir como uma nova plataforma com variadas aplicações terapêutica, nomeadamente, no tratamento do cancro, no aumento da solubilidade aquosa e consequentemente da biodisponibilidade oral de fármacos, bem como no transporte de fármacos através das membranas biológicas. De entre as diversas aplicações terapêuticas das micelas poliméricas, a quimioterapia por via oral apresenta elevada relevância científica na medicina do século XXI, na medida em que pode alterar radicalmente o regime de administração tradicional da quimioterapia e, consequentemente, aumentar fortemente a qualidade de vida dos pacientes. Esta nova família de transportadores farmacêuticos pode também ser utilizada com sucesso na solubilização de fármacos fracamente solúveis em água, bem como no transporte destes para os diversos alvos terapêuticos. Neste caso específico destaca-se a passagem dos fármacos através da barreira hemato-encefálica, que se encontra facilitada recorrendo à utilização destes sistemas. O objetivo do presente trabalho é realizar uma descrição detalhada das micelas poliméricas, nomeadamente, descrever os diferentes métodos de preparação das mesmas, enumerar os polímeros utilizados, as características que tornam as micelas poliméricas veículos promissores na melhoria da biodisponibilidade de fármacos e, finalmente, elucidar acerca das suas aplicações terapêuticas.

Palavras-chave: Micelas poliméricas, aplicações terapêuticas; biodisponibilidade; administração oral; quimioterapia.

ABSTRACT

Polymeric micelles are emerging as a new nanoplatform in several therapeutic applications, namely, in cancer treatment, increasing water solubility, consequently, the oral bioavailability of the drugs, as well as drug carriers across the biological membranes. Among the therapeutic applications of polymeric micelles, the oral chemotherapy shows high scientific relevance in the 21st century medicine, this may radically change the traditional regimen of administration of chemotherapy and, consequently, greatly improve the quality life of the patients. This new family of pharmaceutical carriers can also be used successfully in the solubilisation of poorly water soluble drugs as well as for the transport of these various therapeutic targets. In this particular case, stands out the passage of drugs through the blood-brain barrier, which is facilitated through the use of these systems. The purpose of this work is to perform a detailed description of polymeric micelles, in particular, describe the different methods of preparation, enumerate the polymers used, the characteristics that make polymeric micelles promising vehicles to improve the bioavailability of drugs and, finally, clarifying about their therapeutic applications

Keywords: polymeric micelles, therapeutic applications; bioavailability; oral administration; chemotherapy.

INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida deve-se em grande parte aos avanços da medicina e na aposta no desenvolvimento de novas tecnologias farmacêuticas. Inerente a esta temática está o desenvolvimento de novos sistemas terapêuticos com vista à aplicação em patologias, até então, designadas por “incuráveis”. Assim, a Tecnologia Farmacêutica denota-se de elevada importância, na medida em que um dos seus principais objetivos é o “design” de veículos tecnologicamente ideais para a administração de fármacos (CHIAPPETTA & SOSNIK, 2007).

Nesta perspectiva, os sistemas terapêuticos inovadores irão permitir uma melhoria da solubilidade aquosa dos fármacos, bem como a maximização da sua estabilidade e, conseqüentemente, da biodisponibilidade. Investigações recentes demonstraram que o atual número de candidatos a fármacos, que podem ser categorizados na classe II ou IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB), é de aproximadamente 75% (MILLER et al., 2013). Subjacente a estas moléculas, está a sua baixa solubilidade em ambientes fisiologicamente aquosos, limitando a sua absorção gastrointestinal e conseqüentemente diminuindo a sua biodisponibilidade oral (CHIAPPETTA & SOSNIK, 2007).

Deste modo, a dissolução do fármaco é frequentemente o passo limitante que controla a biodisponibilidade, constituindo a melhoria da solubilidade aquosa de fármacos um desafio para que a sua atividade terapêutica seja efetiva. Neste sentido, novas estratégias de transporte de fármacos têm sido desenvolvidas, nomeadamente a nanotecnologia. Dentro desta, uma tecnologia altamente promissora na solubilização de fármacos é a preparação de sistemas micelares, nomeadamente, micelas poliméricas (MILLER et al., 2013).

Esta estratégia de transporte de fármacos foi introduzida no início de 1990 pelo grupo de trabalho Kataoka (CAL et al., 2011). As micelas poliméricas são sistemas particulares que protegem os fármacos contra a degradação ao longo do trato gastrointestinal (TGI), prolongando o seu tempo de permanência no TGI e facilitando a sua passagem através das barreiras epiteliais, melhorando a sua absorção e promovendo o seu transporte para alvos terapêuticos desejados.

O presente trabalho tem como principal foco mostrar as diversas aplicações e potencialidades das micelas poliméricas como veículo de fármacos, no sentido de promover um aumento da sua solubilidade, estabilidade,

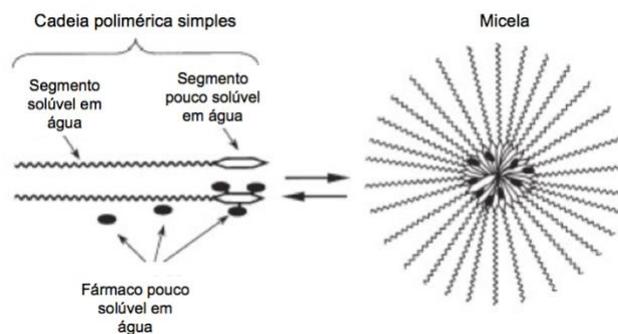
1. Micelas poliméricas como veículos de fármacos

1.1 Definição

Devido ao seu baixo peso molecular, os polímeros anfífilicos associam-se em água para formar “micelas poliméricas”, acima de uma certa concentração, designada concentração micelar crítica (CMC) (CHIAPPETTA & SOSNIK, 2007). Micelas poliméricas consistem em nano-sistemas constituídas por um núcleo interior hidrofóbico rodeado por uma camada exterior hidrofílica (MAZZAFERRO, BOUCHEMAL & PONCHEL, 2013; YUAN et al., 2010) (Figura 1).

O interior hidrofóbico apresenta elevada capacidade para encapsular compostos hidrofóbicos, melhorando a solubilidade aquosa dos mesmos; enquanto o exterior hidrofílico serve como interface estabilizante entre o núcleo hidrofóbico e o ambiente externo aquoso (MAZZAFERRO, BOUCHEMAL & PONCHEL, 2013). Assim sendo, as micelas poliméricas são sistemas que apresentam um elevado potencial como transportadores de fármacos hidrofóbicos, que são instáveis e insolúveis em meio fisiológico, possuindo uma farmacocinética indesejável.

Figura 1 - Formação da micela a partir de amonómeros



Fonte: Adaptado de TORCHILIN, 2004.

Estes sistemas apresentam inúmeras vantagens, nomeadamente, permitem o acondicionamento de fármacos pouco solúveis, transportando-os para o local de ação terapêutica desejado a concentrações que podem exceder a sua solubilidade aquosa intrínseca e conseqüentemente aumentando a sua biodisponibilidade (FRANCIS, CRISTEA & WINNIK, 2004). Por outro lado, o exterior hidrofílico permite que as micelas se mantenham dispersas em meio fisiológico, diminuindo interações indesejáveis do fármaco com células, proteínas (MAZZAFERRO, BOUCHEMAL & PONCHEL, 2013) e enzimas inativadoras (FRANCIS, CRISTEA & WINNIK, 2004) e diminuindo ainda a possibilidade

de ocorrência de efeitos secundários, uma vez que o fármaco se encontra “camuflado” pela camada exterior hidrofílica.

Outra grande vantagem das micelas poliméricas é a sua elevada estabilidade estrutural na corrente sanguínea, bem como o seu tamanho reduzido, que ronda os 10-100nm, permitindo amplificar as aplicações terapêuticas destes sistemas transportadores (SHIRAIISHI et al., 2009).

Na corrente sanguínea, as micelas poliméricas são cineticamente estáveis e dissociam-se lentamente, mesmo acima da CMC, o que resulta num tempo de circulação sanguínea aumentado (CHIAPPETTA & SOSNIK, 2007). O tempo de circulação na corrente sanguínea também se vê aumentado devido à combinação da biocompatibilidade e do elevado peso molecular das micelas poliméricas, que fazem com que estas não sejam capturadas por filtração glomerular renal, bem como pelo sistema reticulo-endotelial (OSADA, CHRISTIE & KATAOKA, 2009).

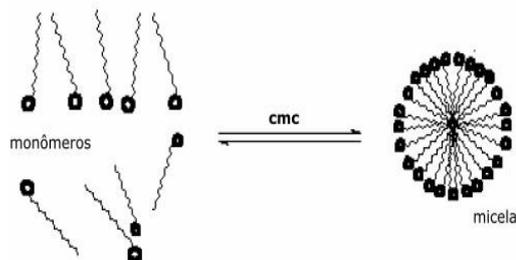
Como meio de transporte de fármacos, as micelas poliméricas têm vindo a ser extensivamente estudadas, nomeadamente para formulações injetáveis de compostos com baixa solubilidade em água, como é o caso do paclitaxel, indometacina, anfotericina B, adriamicina e di-hidrotestosterona (FRANCIS, CRISTEA & WINNIK, 2004). O ácido desoxirribonucleico (DNA) também tem sido alvo de estudos, no que respeita ao uso de sistemas micelares poliméricos como meio de transporte (FRANCIS, CRISTEA & WINNIK, 2004). A resolução de problemas associados à administração oral de fármacos é outra das várias potencialidades destes sistemas amplamente estudados atualmente, mais especificamente na área da quimioterapia.

O uso de micelas baseadas em polímeros tem vindo a ganhar crescente atenção devido à elevada diversidade de polímeros, à sua biocompatibilidade, biodegradação, e multiplicidade de grupos funcionais que exibem na conjugação de moléculas (FRANCIS, CRISTEA & WINNIK, 2004).

1.2 Estrutura e formação

Tal como representado na figura 2, em meio aquoso, os monómeros de polímero associam-se formando micelas, denominadas “micelas poliméricas”.

Figura 2- Ilustração do processo de formação de micelas.

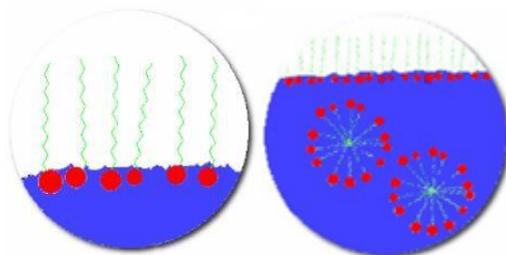


Fonte: Adaptado de MINATTI, 2013.

A concentração a partir da qual se inicia o processo de formação das micelas é chamada Concentração Micelar Crítica (CMC), que é uma propriedade intrínseca e característica de cada surfactante (MINATTI, 2013). A temperatura abaixo da qual as moléculas anfifílicas existem como monómeros e acima da qual se formam agregados é designada por Temperatura de Micelização Crítica (CMT). Quanto menor for o valor da CMC para um determinado polímero anfifílico, mais estáveis são as micelas formadas (TORCHILIN, 2004).

Relativamente à forma das micelas poliméricas, geralmente, quando o segmento hidrofílico é mais longo do que o segmento hidrofóbico, a micela adquire uma forma esférica. Reciprocamente, aumentando o comprimento do segmento hidrofóbico relativamente ao segmento hidrofílico, podem gerar-se várias estruturas não esféricas, incluindo hastes e lamelas. De notar que, quanto mais longa é a camada hidrofóbica, maior é o diâmetro da micela e menor é a CMC (GAUCHER et al., 2005). Quando é atingida a CMC os monómeros formam micelas que não alteram a tensão superficial, ao contrário dos monómeros isolados em solução. Tal aspecto encontra-se ilustrado na Figura 3.

Figura 3 – Ilustração do comportamento dos monómeros, em solução aquosa, antes e após atingir a CMC.



Fonte: Adaptado de MINATTI, 2013.

A relação entre o número de segmentos hidrofílicos e hidrofóbicos tem efeitos significativos nas propriedades das micelas, incluindo na sua

dissolução, estabilidade, CMC e eficiência de encapsulação. Aumentando o número de segmentos hidrofóbicos diminui a solubilidade das micelas em água (SHI et al., 2012). Para uma melhor previsão e controle das propriedades do sistema micelar, é crucial que os polímeros utilizados sejam bem conhecidos nomeadamente, no que diz respeito às suas propriedades físico-químicas. Também o grau de compatibilidade ou interação entre o polímero e o fármaco tem influência em vários fatores importantes, tais como a estabilidade do sistema micelar, a eficiência de encapsulação e a cinética de libertação do fármaco (TORCHILIN, 2004).

A maioria dos copolímeros anfífilicos utilizados para o transporte de fármacos contém como segmento hidrofóbico um derivado poliéster ou um derivado poli(aminoácido). O ácido poliláctico (PLA), a poli(caprolactona) (PCL) e o ácido poliglicólico (PGA) são poliésteres biocompatíveis e biodegradáveis, aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para aplicações biomédicas em humanos. Os poliésteres constituem outra classe de polímeros que podem ser utilizados na preparação de micelas poliméricas (GAUCHER et al., 2005).

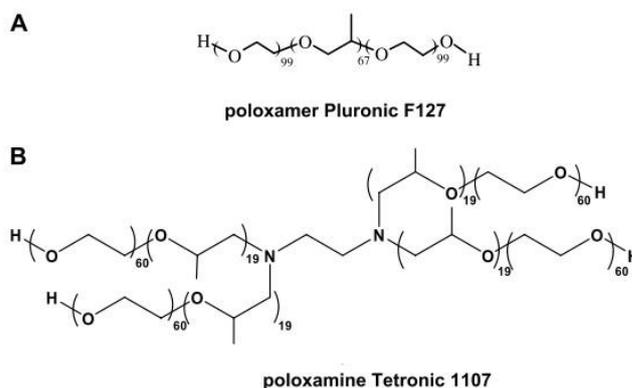
O polietilenoglicol (PEG) é utilizado como segmento hidrofílico na maioria das micelas poliméricas, (GAUCHER et al., 2005; SHI et al., 2012) na medida em que não apresenta imunogenicidade, não é tóxico e é facilmente eliminado do organismo por filtração renal (GAO et al., 2008). A PEGuilação é um dos métodos mais utilizados para evitar a absorção das micelas poliméricas por parte dos macrófagos, que conduz à diminuição do seu tempo de meia-vida na corrente sanguínea (CAL et al., 2011). Além disso, a funcionalização da parte terminal do PEG permite a incorporação de ligandos ou outros biomarcadores na micela, permitindo controlar a sua biodistribuição e captação específica pelas células no local ativo (OSADA, CHRISTIE & KATAOKA, 2009).

Porém, de entre os materiais anfífilicos mais amplamente estudados, encontram-se os copolímeros derivados de óxido de polietileno e óxido de polipropileno (PEO-PPO-PEO) (CHIAPPETTA & SOSNIK, 2007).

Estes copolímeros são conhecidos como *smart materials*, uma vez que à temperatura ambiente encontram-se em solução e a temperaturas superiores (~37°C) estes materiais gelificam, tornando-se bastante atrativos para o *design* de matrizes injetáveis para aplicações biomédicas não invasivas (CHIAPPETTA & SOSNIK, 2007). Vários copolímeros de PEO-PPO-PEO foram aprovados pela FDA e pela *Environmental*

Protection Agency (EPA) como materiais termoviscosificantes com aplicação directa ou indirecta em aditivos alimentares, como agentes farmacêuticos ou produtos utilizado para a agricultura. Comercialmente já se encontram disponíveis duas famílias: a linear e bifuncional tricamada PEO-PPO-PEO ou poloxamero (Pluronic[®]) (figura 4, A) e a ramificada em quatro braços chamada poloxamina (Tetronic[®]) (figura 4, B) (CHIAPPETTA & SOSNIK, 2007).

Figura 4 – Estrutura molecular dos copolímeros em camada PEO-PPO.



Legenda: (A) Linear e bifuncional tricamada PEO- PPO-PEO Pluronic F127 e (B) ramificada em quatro braços Tetronic 1107.

FONTE: Adaptado de CHIAPPETTA & SOSNIK, 2007.

Formulações micelares constituídas pela conjugação de copolímeros Pluronic[®] P105 e Pluronic[®] F127, têm sido recentemente estudadas no âmbito de terapias anti-tumorais.¹⁴ Este sistema micelar demonstra elevada capacidade no que respeita ao aumento do tempo de circulação do fármaco na corrente sanguínea, e ao combate da multi-resistência do tumor a fármacos anti-tumorais (CHEN et al., 2013).

No caso das poloxaminas, existe uma notável vantagem devido à presença de dois grupos de amins terciárias no centro da molécula, que contribuem para a estabilidade térmica e que conferem à molécula sensibilidade ao pH e à temperatura (CHIAPPETTA & SOSNIK, 2007). Estes grupos funcionais também permitem modificações, tais como a incorporação de grupos funcionais capazes de conferir à micela capacidade para reconhecer e atuar em locais e tecidos específicos.

Vários são os polímeros disponíveis para formar as micelas, sendo que a escolha deve reger-se pelo fármaco a incorporar, bem como pelas particularidades específicas que o

transporte até ao local ativo implica, tais como as condições de pH, o possível contato com enzimas e proteínas, ou mesmo a penetração no alvo terapêutico.

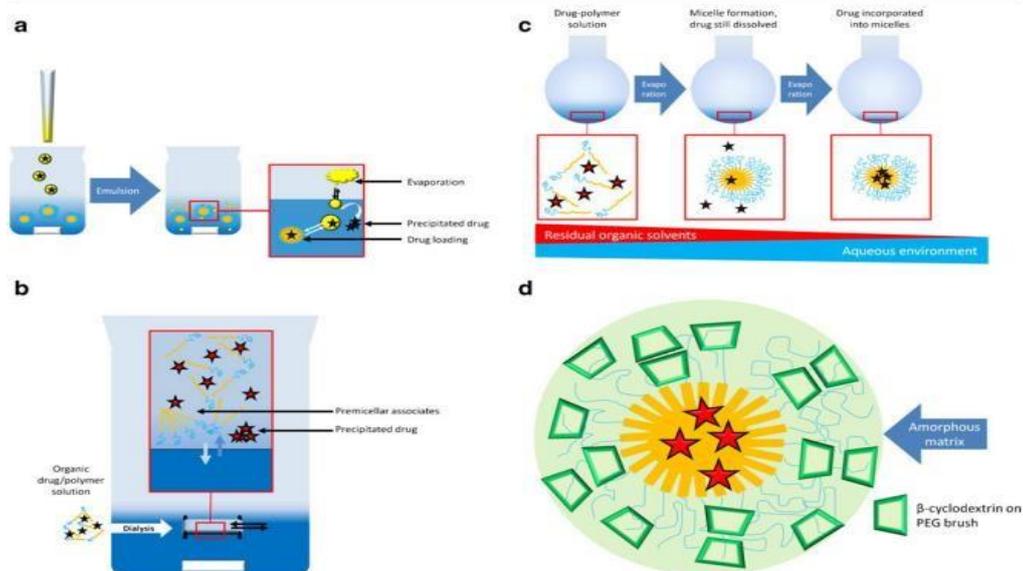
1.3 Métodos de preparação

A técnica de preparação das micelas poliméricas é decisiva para o sucesso na encapsulação do fármaco no interior do núcleo hidrofóbico, mesmo quando o solvente utilizado é o mais apropriado (GAUCHER et al., 2005; MILLER et al., 2013). No entanto, a utilização de solventes orgânicos na preparação de micelas também possui grande influência no encapsulamento do fármaco no interior da micela polimérica, bem como no seu tamanho (MILLER et al., 2013). De notar que é a solubilidade aquosa do copolímero que dita qual o método de preparação a ser utilizado.

solvente orgânico miscível em água, tal como o dimetilsulfóxido (DMSO). A mistura é posteriormente sujeita a agitação constante, e em seguida é sujeita a um processo de diálise contra a água destilada. Durante o processo de diálise a formação das micelas é induzida e o solvente orgânico removido (MILLER et al., 2013).

No método de evaporação do solvente, é importante definir e selecionar qual o solvente orgânico miscível em água mais apropriado a utilizar de acordo com a solubilidade do fármaco em questão, a fim de evitar a precipitação precoce do fármaco aquando da evaporação do cosolvente. Com o decorrer da evaporação, as micelas vão sendo formadas, contendo baixas quantidades de solventes residuais, que são numa fase posterior minimizadas por diálise (MILLER et al., 2013)

Figura 5- Figura esquemática dos métodos de preparação das micelas



Legenda: (a) técnica de emulsão óleo/água; (b) método de diálise; (c) processo de evaporação do solvente.

Fonte: Adaptado de MILLER et al., 2013

Assim sendo, atualmente existem três métodos de preparação de micelas: técnica de emulsão óleo/água (figura 5, a), método de diálise (figura 5, b) e método de evaporação do solvente (figura 5, c). A técnica de emulsão óleo/água baseia-se no uso de solventes imiscíveis em água. Inicialmente, o fármaco é dissolvido no solvente imiscível, sendo este, posteriormente, adicionado à fase aquosa que se encontra em constante agitação. Numa fase final, o solvente é evaporado obtendo-se as micelas poliméricas (MILLER et al., 2013). O método de diálise é usado frequentemente quando as micelas são formadas por copolímeros pouco solúveis em água. Neste caso, o copolímero é dissolvido num

A seleção do método mais apropriado para a síntese de micelas poliméricas deve basear-se nas propriedades dos solventes e polímeros utilizados, bem como no fármaco em questão, a fim de proporcionar condições favoráveis à sua absorção. Tem sido demonstrado que a captação das partículas pelo intestino e a extensão da absorção do fármaco aumenta com o decréscimo do tamanho de partícula e o aumento da área de superfície específica (FRANCIS, CRISTEA & WINNIK, 2004). Assim sendo, a escolha do método de preparação das micelas denota-se de grande importância, uma vez que influencia diretamente o tamanho das micelas obtidas

2. Algumas aplicações terapêuticas dos sistemas micelares

2.1 Aumento da biodisponibilidade de fármacos

Por todas as características e propriedades até aqui descritas, as micelas poliméricas constituem uma alternativa inovadora para moléculas com perfil hidrofóbico e que, até então, apresentam a sua aplicação terapêutica limitada. Cerca de 50% dos fármacos apresentam baixa solubilidade nos fluidos biológicos, tal facto limita não só a sua administração oral, mas também a parenteral e transdérmica (CHIAPPETTA & SOSNIK, 2007).

A baixa solubilidade aquosa dos fármacos traduz-se em sérios desafios terapêuticos, sobretudo em termos de formulação. Exemplo disto é o caso da administração de fármacos pouco solúveis por via intravenosa que pode resultar em complicações sérias como embolismo e falha do sistema respiratório devido à precipitação do fármaco (TAN et al., 2012).

Neste contexto, as micelas poliméricas podem ser usadas eficientemente como transportadores de fármacos pouco solúveis em água (MAZZAFERRO, BOUCHEMAL & PONCHEL, 2013). Como descrito anteriormente, o seu núcleo hidrofóbico apresenta capacidade para encapsular compostos lipofílicos, enquanto que a sua periferia hidrofílica permite que este sistema permaneça em equilíbrio com os fluidos biológicos. Dependendo do local de ação do fármaco modelo, o tamanho, a carga, as propriedades dos polímeros e das micelas podem ser modulados, com vista à obtenção de um sistema micelar funcionalizado, isto é, direcionado para um local de ação terapêutica específico (MAZZAFERRO, BOUCHEMAL & PONCHEL, 2013).

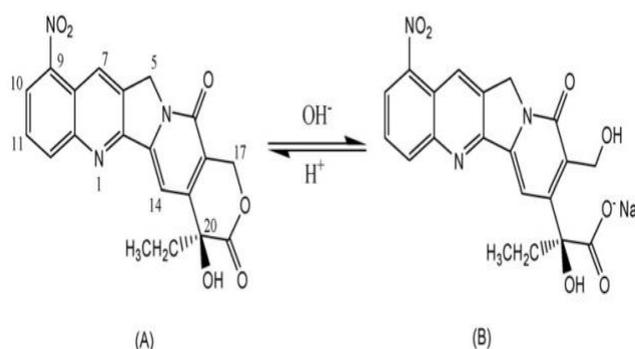
A camptotecina (CPT), um inibidor da topoisomerase I, extraída da casca e folhas da *Camptotheca acuminata* e *Mappia foetida*, demonstrou efetiva atividade anti-tumoral pela estabilização do complexo DNA-topoisomerase, causando a apoptose das células tumorais (GAO et al., 2008). A 9-Nitro-20(S)-camptotecina (9-NC), um análogo da CPT, tem demonstrado em estudos farmacológicos recentes, atividade anti-tumoral superior à CPT (GAO et al., 2008).

No entanto, as aplicações clínicas da 9-NC vêm-se largamente dificultadas devido à sua baixa solubilidade aquosa e baixa estabilidade, resultando numa reduzida eficiência terapêutica e um elevado número de efeitos secundários nos

tecidos saudáveis. A conversão da 9-NC sob a forma de lactona (forma ativa) na 9-NC sob a forma de carboxilato (forma inativa), em condições fisiológicas adversas, parece estar na origem da ocorrência dos efeitos indesejados acima supracitados (GAO et al., 2008).

O mecanismo de conversão reversível, dependente do pH, entre a forma lactona e carboxilato está representado na figura 6.

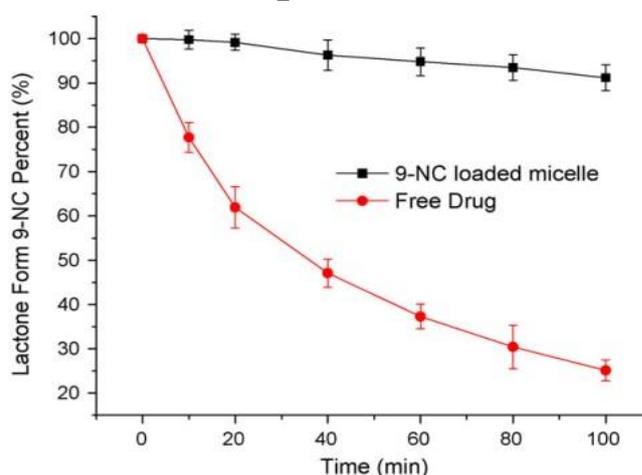
Figura 6 – Equilíbrio dependente do pH entre a 9-NC na forma de lactona (A) e 9-NC na forma de carboxilato (B).



Fonte: Adaptado de GAO et al., 2008.

Com o objetivo de melhorar a estabilidade, a 9-NC foi encapsulada em micelas poliméricas biodegradáveis, tendo o polietilenoglicol metilado (mPEG) como fragmento hidrofílico e o poli (D, L-LA-co-carbonato de trimetileno) como fragmento hidrofóbico. Este sistema micelar apresentou capacidade de promover a prevenção da degradação da forma lactona por hidrólise (figura 7) (GAO et al., 2008).

Figura 7 – Percentagem da forma lactona da 9-NC na micela (■) e no fármaco livre (●). Ambas as amostras foram incubadas a pH 7,4 a 37°C. O limite de detecção da 9-NC na forma de lactona foi de 1ng/ml.



Fonte: Adaptado de GAO et al., 2008.

Os resultados indicam que a incorporação de 9-NC no núcleo hidrofóbico da micela polimérica é vantajosa na preservação da 9-NC sob a forma de lactona, traduzindo-se numa elevada concentração de fármaco ativo por um período de tempo mais longo (GAO et al., 2008).

A administração oral de agentes terapêuticos representa de longe a mais fácil e conveniente forma de administrar fármacos, especialmente no caso de terapias crônicas (FRANCIS, CRISTEA & WINNIK, 2004). No entanto, para fármacos lipofílicos, o tempo de dissolução no tracto gastrointestinal pode ser mais longo do que o tempo de permanência no organismo, não chegando o fármaco ao local de ação (FRANCIS, CRISTEA & WINNIK, 2004; GAUCHER et al., 2010).

Assim sendo, sistemas micelares que conduzem à solubilização de fármacos hidrofóbicos constituem uma mais valia para o aumento da biodisponibilidade oral. Por outro lado, o pH no tracto gastrointestinal varia fortemente de acordo com a localização, desde um pH de 1,2 no estômago, passando por 5-7 no intestino delgado e chegando até 6-7,5 no cólon. Embora partes do processo de digestão ocorra na cavidade oral e no estômago devido à presença da amilase salivar e das proteases gástricas (pepsina), respectivamente, o intestino delgado funciona como o local primordial tanto para a digestão como para a absorção (GAUCHER et al., 2010).

O transporte do fármaco através da membrana intestinal é um processo de transferência complexo que envolve vários mecanismos, nomeadamente: o transporte transcelular, o transporte ativo, a difusão facilitada, a endocitose mediada por receptor, o transporte paracelular e a pinocitose (FRANCIS, CRISTEA & WINNIK, 2004).

Polímeros como PEG, PAA e quitosano, correntemente utilizados na síntese de micelas poliméricas constituem exemplos de polímeros sintéticos bioadesivos. Estes polímeros apresentam inúmeras aplicações em várias formulações farmacêuticas, melhorando a absorção do fármaco e permitindo manter as concentrações plasmáticas de fármaco constantes durante um período de tempo superior (GAUCHER et al., 2010).

Estes polímeros ligam-se ao muco via ligação não-covalente, como ligações de hidrogénio, interações eletrostáticas e forças de Van der Waals, promovendo um contato íntimo com a mucosa, reduzindo o metabolismo pré-sistémico do fármaco, prolongando o tempo de retenção no local de ação absorção e fornecendo um elevado gradiente de

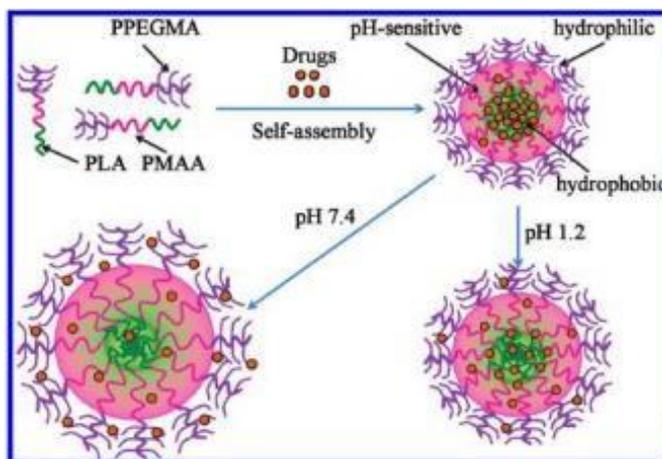
concentração na absorção membranar (GAUCHER et al., 2010).

As micelas poliméricas parecem atuar como potentes solubilizadores de fármacos classe II (baixa solubilidade e elevada permeabilidade). Aquando o desenvolvimento de formulações orais baseadas em micelas poliméricas para fármacos desta classe, é importante um controlo adequado da taxa de libertação do fármaco a fim de evitar tanto a precipitação após diluição, como a retenção dentro da fase micelar que pode conduzir a uma incompleta absorção (GAUCHER et al., 2010).

Uma vantagem das micelas poliméricas pode ser a sua inerente propriedade para controlar a libertação do fármaco incorporado, podendo assim ter interesse na libertação controlada de fármacos (MEI et al., 2013). Uma abordagem para garantir uma completa e progressiva libertação de fármaco no tracto gastrointestinal consiste no uso de micelas poliméricas que exibem um perfil de ionização/dissociação dependente do pH (GAUCHER et al., 2010).

Tais micelas minimizam a libertação rápida e inadequada do fármaco e a possível precipitação no estômago pela libertação de pequenas quantidades de fármaco encapsulado a pH ácido. No pH intestinal (pH>5), as micelas ionizam-se parcial ou completamente, libertando, assim o restante fármaco encapsulado no intestino delgado, onde a absorção é máxima (GAUCHER et al., 2010). Na figura 8 encontra-se esquematizado um exemplo de libertação dependente do pH de fármacos encapsulados em micelas poliméricas.

Figura 8 – Esquema do encapsulamento de fármaco e libertação pH-dependente através de micelas de PLA-b-MAA-b-PPEGMA.



FONTE: Adaptado de YANG et al., 2012.

Neste estudo a nifedipina foi encapsulada

em micelas de (poli (láctico) -*b*-ácido poli (metacrílico)-*b*-poli-(etilenoglicol)-monometacrilato de metiléter) (PLA-*b*-PMAA-*b*- PPEGMA) A pH 1,2 a percentagem de libertação cumulativa da nifedipina foi relativamente baixa, enquanto que a pH 7,4 mais de 96% de nifedipina foi libertada em 24 horas, sendo, portanto, este sistema considerado desejável no transporte de fármacos administrados por via oral. Estes resultados permitiram demonstrar que estas micelas, constituídas por PLA-*b*-PMAA-*b*-PPEGMA, poderão ser utilizadas como veículo promissor no transporte oral de fármacos hidrofóbicos (YANG et al., 2012).

Concluindo, as micelas poliméricas apresentam elevada capacidade para superar obstáculos inerentes à baixa solubilidade aquosa dos fármacos quando administrados oralmente, sendo cada vez mais estudadas para o desenvolvimento de formulações farmacêuticas eficazes.

cancro envolvendo a administração oral de fármacos anti-tumorais (BROMBERG, 2008).

As fortes propriedades de mucoadesão dos copolímeros de Pluronic-PAA devem-se tanto às propriedades mucoadesivas, pelo estabelecimento de interações mucina-grupo carboxílico do PAA; como à capacidade dos segmentos de poliéteres em interpenetrar a mucosa (BROMBERG, 2008).

Por outro lado, a presença da glicoproteína P (GPPI) intestinal está associada ao decréscimo da biodisponibilidade oral de fármacos (GAUCHER et al., 2010), uma vez que a maioria dos fármacos anti-tumorais funciona como substrato da GpP (MEI et al., 2013). Assim, a modulação desta atividade torna-se um dos grandes objetivos a atingir a fim de melhorar a biodisponibilidade oral de fármacos antitumorais (GAUCHER et al., 2010).

Tabela 1 – Inibidores da glicoproteína-G frequentemente utilizados na administração oral de fármacos antitumorais.

First generation	Second generation	Third generation	Surfactants and polymeric Inhibitors
Verapamil	PSC 833	GF120918	PEG
Cyclosporine A	R-verapamil	LY335979	Pluronic P85
Ketoconazole	KR-30031	OC144093	Tween® 80
Lidocaine	VX-710	XR9576	Chitosan-4-thiobutylamidine
Quinidine	MS-209		Glutathion
Erythromycin			Cysteine
Tamoxifen			TPGS 1000
Reserpine			Solutol® HS15

Fonte: Adaptado de (MAZZAFERRO, BOUCHEMAL & PONCHEL, 2013)

2.2 Estratégia alternativa para a quimioterapia por via oral

Ao contrário das infusões intravenosas, as formulações orais podem incluir moléculas de alto peso molecular, polímeros e geles não-degradáveis, desde que estes componentes sejam excretáveis (BROMBERG, 2008).

Um sistema micelar mucoadesivos e dependente do pH em desenvolvimento para a quimioterapia por via oral baseiam-se na conjugação de Pluronic® com ácido poliacrílico, (copolímero de óxido de polietileno- óxido de polipropileno- óxido de polietileno- ácido poliacrílico ou Pluronic-PAA) (BROMBERG, 2008). O copolímero Pluronic-PAA possui várias características físico-químicas e farmacológicas que permitem associar a sua utilização ao tratamento do

Atualmente várias são as moléculas identificadas como inibidores ou moduladores da GpP, encontrando-se divididas em quatro gerações, listadas na tabela 1.

Moléculas como o verapamil e a ciclosporina A estão associadas a efeitos secundários tóxicos, neste sentido os estudos têm sido conduzidos para a utilização de moduladores da GpP mais seguros. Estruturas anfífilas, nomeadamente, os Pluronic® têm sido apresentados como potenciais alternativos (GAUCHER et al., 2010).

O Paclitaxel, é um agente antitumoral que foi inicialmente extraído através da casca da árvore *Taxus brevifolia*, possui elevada capacidade anti-tumoral contra um amplo espectro de cancros, tais como, cancro da mama metastático,

cancro do ovário refratário, cancro do cólon e cancro do pescoço. Comercialmente existem no mercado duas formulações para administração intravenosa, nomeadamente o Taxol[®] e o Paxeno[®] (MO et al., 2011).

No entanto, existem várias desvantagens associadas à administração intravenosa destes medicamentos, nomeadamente: a formulação em solução apresenta baixa estabilidade física (12-24h); risco de infecção associado à utilização do cateter; potencial ocorrência de extravasamento e trombose e, ainda, reações adversas como hipersensibilidade, hipotensão, nefrotoxicidade, neurotoxicidade, entre outros. Por todos estes inconvenientes, a administração oral do paclitaxel constitui uma alternativa adequada. Porém, a biodisponibilidade oral do paclitaxel é inferior a 10%, facto que pode ser atribuído aos seguintes aspectos: dissolução e solubilidade aquosa limitada; constitui um substrato para a glicoproteína P e apresenta elevada afinidade para as enzimas metabólicas intestinais e do cito cromo P450 (CYP450) do fígado (MO et al., 2011).

As micelas poliméricas podem funcionar como transportadores versáteis, melhorando a biodisponibilidade do paclitaxel como resultado da melhoria da sua solubilidade nos fluidos fisiológicos, inibição do cito cromo P450 ou GpP, bem como o transporte do paclitaxel fora do alcance do reconhecimento da GpP e CYP450 (MO et al., 2011).

Estudos realizados *in vivo*, indicaram que as formulações micelares de copolímeros de Pluronic P85 e PAA parecem ser sistemas eficientes no transporte oral de paclitaxel em modelos roedores (BROMBERG, 2008). Os resultados obtidos após a administração oral de sistemas micelares Pluronic- PAA contendo paclitaxel, quando comparados com a administração intravenosa de Taxol[®] revelaram-se bastante promissores, uma vez que a área sob a curva (AUC) calculada após a administração oral das micelas foi semelhante à calculada na administração intravenosa do Taxol[®] (tabela 2).

Um elevado número de resultados *in vivo* está disponível, demonstrando que a administração oral de formulações contendo fármacos anti-tumorais encapsulados em micelas de copolímeros de Pluronic-PAA resultam numa melhoria da biodisponibilidade do fármaco, primariamente devido ao efeito mucoadesivo, que prolonga o tempo de retenção e, posteriormente, devido à supressão do efluxo de fármaco na membrana, essencialmente por inibição da GP P (BROMBERG, 2008).

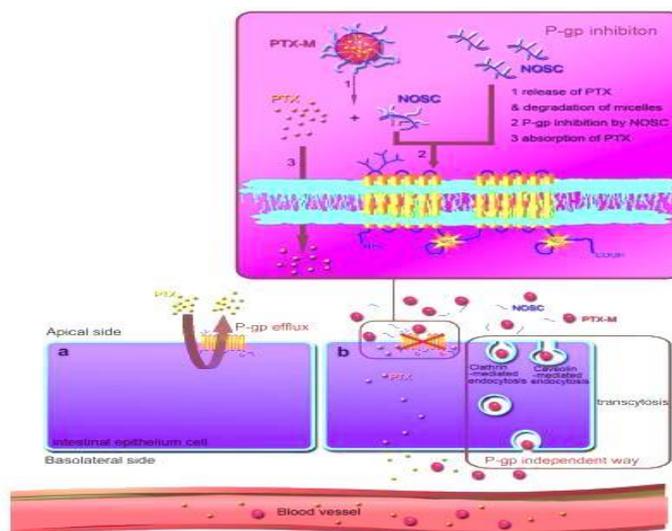
Tabela 2 – Parâmetros farmacocinéticos determinados após administração única por via oral e intravenosa das micelas poliméricas contendo paclitaxel e do Taxol[®], em ratos fêmeos. Dose de Paclitaxel administrada= 10 mg/Kg (para ambos os sistemas).

Amostra	Via	AUC (µgh/mL)
Taxol [®]	i.v.	90.2 ± 24.5
PTX-PM	i.v.	110.0 ± 29.1
Taxol [®]	Oral	ND
PTX-PM	oral	99.2 ± 17.3

Fonte: Adaptado de YUAN et al., 2010.

Outros sistemas micelares formulados, utilizando quitosano N-octal-O-sulfato (NOSC), foram desenvolvidos para encapsulamento de paclitaxel. A administração oral das micelas NOSC foi diretamente comparada com a administração intravenosa de Taxol[®], identificando-se, nomeadamente, o NOSC como inibidor da GpP e ocorrendo a internalização das micelas independentemente da GpP, e conseqüentemente, melhorando a absorção oral do paclitaxel. Na figura 9 apresenta-se esquematizado o mecanismo pelo qual as micelas NOSC inibem o efluxo do paclitaxel. Este estudo permitiu demonstrar que as micelas NOSC melhoram significativamente a biodisponibilidade oral do paclitaxel comparativamente ao fármaco comercialmente disponível (Taxol[®]) (MO et al., 2011)

Figura 9 – Esquema do efeito das micelas NOSC na melhoria da absorção oral do paclitaxel.



Legenda: (a): inibição da absorção do paclitaxel pelo efeito do efluxo de múltiplos fármacos através da

glicoproteína P (GpP) presente nas células do epitélio intestinal. (b): mecanismo hipotético da melhoria da absorção oral do paclitaxel transportado pelas micelas NOSC.

Fonte: Adaptado de MO et al., 2011.

Um outro fármaco utilizado no cancro, a doxorubicina (DOX), foi encapsulada em micelas com o objetivo de avaliar a sua biodisponibilidade oral. Neste estudo, foram utilizadas micelas de quitosano-g-ácido esteárico (CS-SA) e os resultados demonstraram que este sistema pode inibir significativamente o efluxo de fármaco via GpP, permitindo demonstrar a elevada capacidade de copolímeros de CS-SA em proteger o fármaco do efluxo pela GpP e melhorar a sua biodisponibilidade, prolongando o tempo de circulação e mantendo concentrações elevadas de fármaco no plasma (YUAN et al., 2010).

O transporte de fármacos através das várias barreiras fisiológicas como a barreira gastrointestinal para a quimioterapia por via oral é um grande desafio ao *design* e formulação de fármacos. O sonho da “Quimioterapia por via oral” pode em breve tornar-se realidade através do transporte oral de fármacos anti-tumorais recorrendo à utilização de sistemas micelares (MEI et al., 2013).

2.3 Entregam de antibióticos ao cérebro

A barreira hematoencefálica (BHE) localiza-se nas células endoteliais dos tecidos capilares do cérebro. As células endoteliais encontram-se conectadas por estreitas junções, que resultam numa barreira de elevada resistência, a qual restringe o transporte de macromoléculas, nomeadamente de antibióticos através da BHE e, conseqüentemente a sua chegada ao cérebro (LIU et al., 2008).

Infecções sistémicas causadas por fungos invasivos constituem uma importante causa de mobilidade e mortalidade. Os fungos podem com facilidade disseminar-se pelo sistema nervoso central (SNC), sobretudo em doentes imunocomprometidos (SHAO et al., 2010).

O antibiótico macrólido polieno, anfotericina B (AmB), é um fármaco de elevada importância no tratamento de infecções sistémicas severas causadas por fungos, devido às suas propriedades químicas e terapêuticas únicas. Porém, a sua baixa solubilidade e a toxicidade sistémica associada, que inclui reações associadas à infusão, nefrotoxicidade, hipocalemia e hepatotoxicidade, têm limitado severamente a administração convencional da AmB (SHAO et al., 2010). Embora a forma

lipossomal da AmB, com menores efeitos secundários, tenha sido desenvolvida para o tratamento de infecções fúngicas sistémicas, há a necessidade de aumentar cinco vezes ou mais a dose convencional de AmB de forma a alcançar efeitos terapêuticos equivalentes no combate às infecções fúngicas intracerebrais. Para além disso, a AmB demonstra nefrotoxicidade relacionada com as doses elevadas administradas e a duração do tratamento (SHAO et al., 2010).

Assim, um grupo de investigadores desenvolveu um sistema de transporte micelar polimérico incorporando AmB com vista à resolução de problemas, nomeadamente, a baixa solubilidade, a baixa eficiência de penetração no SNC e a toxicidade sistémica associada. Para tal, foram preparadas micelas de fosfolípidos PEGuilados, o 1,2-Distearoil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolamina-N-[metoxi (polietilenoglicol)-2000] (PE-PEG₂₀₀₀), que revelaram ser polímeros seguros, biocompatíveis e não-tóxicos aprovados pela FDA (SHAO et al., 2010).

Estudos científicos atuais demonstraram ainda que a acumulação de micelas poliméricas no SNC pode melhorar significativamente quando são acoplados à sua superfície ligandos, tais como anticorpos, peptídeos, lectinas, sacarídeos, hormonas e alguns compostos de baixo peso molecular (SHAO et al., 2010).

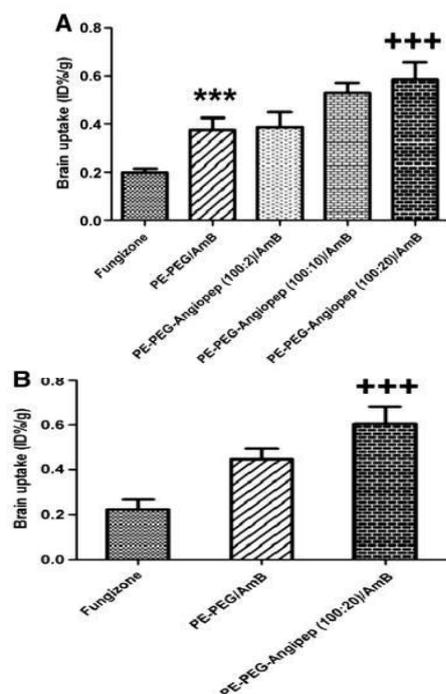
O Angiopep-2 é um membro da família dos angiopep, que exhibe elevada capacidade de transcitose e de acumulação parenquimal quando comparado com a transferrina, a lactoferrina e a avidina, tendo já sido demonstrado que o angiopep-2 facilita eficientemente a passagem de nanopartículas através da BHE e a sua acumulação no cérebro. Estudos já realizados demonstram que as micelas poliméricas baseadas em polietileno-polietilenoglicol (PE-PEG) e modificadas com angiopep-2 incorporando AmB possuem inúmeras vantagens que melhoram a penetração da AmB no tecido cerebral, nomeadamente, a melhoria da solubilização do fármaco pouco solúvel em água, a AmB; a melhoria da permeação da AmB através da BHE e conseqüentemente uma favorável mudança da biodistribuição da AmB; e a redução da toxicidade celular associada à AmB (SHAO et al., 2010).

Num estudo de biodistribuição realizado, a Fungizona[®] (anfotericina B emulsificada numa solução sódica de desoxicolato para administração intravenosa) apresentou níveis negligenciáveis no tecido cerebral (INFORMED, 2013; SHAO et al., 2010).

Por outro lado, os resultados obtidos

com a AmB incorporada nas micelas modificadas com angiopep-2 apresentaram vantagens adicionais, tais como, elevados níveis de acumulação de AmB no cérebro, tanto 1 hora como 4 horas após a sua administração, em comparação com a Fungizona[®], bem como com as micelas não modificadas quando administrada a mesma dose de fármaco (figura 10) (SHAO et al., 2010).

Figura 10 – Biodistribuição da AmB em cérebros de ratos após a administração intravenosa de Fungizona[®].



Legenda: Micelas PE-PEG incorporando AmB e micelas PE-PEG-Angiopep-2 incorporando AmB, ao final de 1 hora (A) e 4 horas (B), tendo sido administrada uma dose de 3mg de AmB por quilograma de peso corporal. Acumulação de AmB no cérebro determinada após a sua administração em micelas modificadas nas quais foi aumentada a taxa molar de angiopep-2 ao final de 1h. (A) Percentagem de dose injetada por grama de tecido (%ID/g) no cérebro. (A,B).

Fonte: Adaptado de LIU et al., 2008.

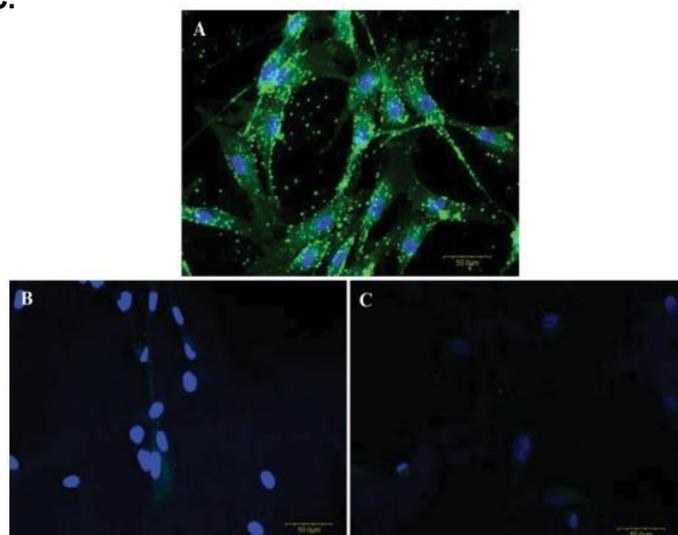
Os resultados obtidos demonstram que quantos mais ligandos as micelas exibirem à sua superfície, maior é a melhoria na capacidade de entrega da AmB ao cérebro. Além disso, as formulações micelares demonstraram um decréscimo na citotoxicidade e hemólise em estudos realizados *in vitro* utilizando como termo de comparação a Fungizona[®] (SHAO et al., 2010).

A libertação lenta do fármaco no interior do parênquima limita a sua aplicação, especialmente no caso de fármacos com uma

curta janela terapêutica, como é o caso de fármacos direcionados para infecções cerebrais agudas. Tendo em atenção esta problemática, outros estudos envolvendo micelas poliméricas foram desenvolvidos. Num destes estudos, foi utilizado o PEG incorporando colesterol numa das suas extremidades e TAT (proteína de transdução do vírus de imunodeficiência humana tipo-1) na outra extremidade, com a finalidade de encapsular eficazmente antibióticos no seu núcleo hidrofóbico e com este sistema micelar melhorar a captação de fármacos, nomeadamente antibióticos, pelo cérebro (LIU et al., 2008)

Como demonstrado na figura 11, as micelas contendo o peptídeo TAT entraram nas células uma hora após a sua incubação.²¹ (Figura 11, A) Sendo a captação das micelas com TAT mais elevada (figura 11, B) comparativamente às micelas PEG-*b*-Colesterol marcadas com 5-isotiocianato de Fluoresceína (FITC) mas sem TAT (figura 11, C). Estes factos devem-se à incorporação do peptídeo de penetração nas células nas micelas, que facilita a captação das micelas pelo cérebro (LIU et al., 2008).

Figura 11 – Imagens de microscopia de fluorescência de astrócitos incubados com micelas TAT-PEG-*b*-Colesterol incorporando FITC.



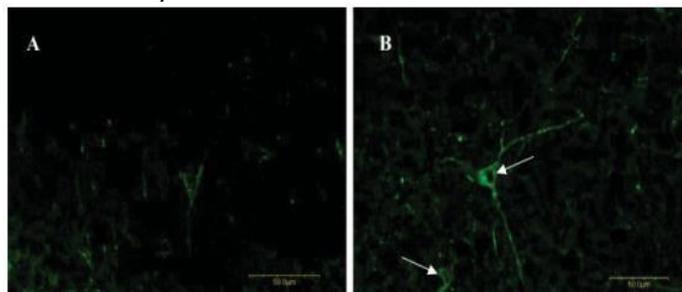
Legenda:(A), sem FITC (B), e micelas PEG-*b*-Colesterol incorporadas com FITC (C) após 1 hora de incubação a 37°C. O núcleo da célula foi marcado com DAPI. Tamanho da escala: 100µm para (A), (B) e (C).

Fonte: adaptado de LIU et al., 2008.

A fim de determinar se as micelas atravessam à barreira hematoencefálica, a distribuição do FITC nas secções do hipocampo cerebral de ratos foi observada 2 horas após a administração

intravenosa de FITC e de micelas incorporando FITC. As moléculas de FITC administradas isoladamente foram incapazes de atravessar a BHE (Figura 12, A). Em contraste, as micelas TAT-PEG-*b*-Colesterol incorporando FITC atravessaram a BHE (Figura 12, B) (LIU et al., 2008).

Figura 12 – Transporte de FITC (A) e micelas incorporando FITC (B) através da barreira hematoencefálica. Secções do hipocampo cerebral em ratos 2 horas após a administração intravenosa.



Legenda: De notar que no grupo controle (A), as células não apresentam FITC, enquanto que no grupo (B) ao qual foi administrado micelas que incorporam FITC, as células apresentam micelas no seu interior (setas brancas).

Fonte: adaptado de LIU et al., 2008.

Deste estudo é possível concluir que a presença de TAT promoveu uma melhoria na captação das micelas pelos astrócitos humanos. Para além disso, estas micelas foram capazes de atravessar a barreira hematoencefálica. Assim, micelas conjugadas com TAT mostram ser um sistema promissor no transporte de antibióticos ao cérebro pela capacidade de passagem da BHE (LIU et al., 2008).

CONCLUSÕES:

No presente trabalho foi realizada uma abordagem sobre micelas poliméricas, nomeadamente, as características físico-químicas e morfológicas inerentes, os polímeros utilizados, os métodos de preparação, bem como, algumas aplicações terapêuticas destes sistemas de transporte de fármacos. Na preparação de micelas poliméricas, vários são os polímeros disponíveis, nomeadamente, os derivados poliéster ou os derivados poli (aminoácido) utilizados como segmento hidrofóbico, e o PEG como segmento hidrofílico. As famílias Pluronic[®] e Tetronic[®] também constituem polímeros amplamente utilizados na preparação de sistemas micelares poliméricos. Estes polímeros utilizados na preparação de micelas, tomam a designação de excipientes funcionais, na medida

em que permitem otimizar a ação terapêutica de fármacos, não só pela adição de ligandos aos segmentos de polímeros, mas também pela capacidade de mucoadesão, pela adaptação ao pH do meio em que se encontram, ou mesmo pela capacidade de inibição da atividade de proteínas de efluxo, como é o caso da glicoproteína P presente nas células intestinais e tumorais. As micelas poliméricas podem ser preparadas pelo método de evaporação do solvente, emulsão óleo/água ou por diálise. A escolha do solvente a utilizar denota-se de elevada relevância, uma vez que definirá qual o método mais apropriado à síntese das micelas poliméricas. Sistemas micelares poliméricos têm como principal desafio aumentar a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água e, assim, aumentar a sua efetividade terapêutica. O seu núcleo hidrofóbico permite solubilizar o fármaco lipofílico, enquanto que o segmento hidrofílico da micela mantém este sistema estável, transportando-o ao local de ação. A possibilidade de administrar fármacos antitumorais oralmente constitui um enorme desafio e neste contexto vários são os estudos em curso que demonstram melhoria significativa da biodisponibilidade oral destes fármacos quando administrados em sistemas micelares poliméricos. A passagem dos fármacos através da barreira hematoencefálica também pode ser melhorada através da utilização de micelas poliméricas, acoplando ligandos à sua superfície, como é o caso da TAT e do Angiopep-2. Em conclusão, as micelas poliméricas constituem veículos de elevada capacidade no transporte de fármacos no organismo, cada vez mais funcionalizados e adaptados às necessidades terapêuticas.

REFERÊNCIAS:

- BROMBERG, L. Polymeric micelles in oral chemotherapy. **Journal of Controlled Release**, v. 128, n. 2, 2008.
- CAI, L.-L.; LIU, P.; LI, X.; HUANG, X.; YE, Y.-Q.; CHEN, F.-Y.; DU, Y.-Z. RGD peptide-mediated chitosan-based polymeric micelles targeting delivery for integrin-overexpressing tumor cells. **International Journal of Nanomedicine**, v.6, 2011.
- CHIAPPETTA, D.A.; SOSNIK, A. Poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide) block copolymer micelles as drug delivery agents: Improved hydrosolubility, stability and bioavailability of drugs. **European Journal of Pharmaceutics and**

Biopharmaceutics, v. 66, n. 3, 2007.

CHEN, Y.; SHA, X.; ZHANG, W.; FAN, Z.; REN, Q.; CHEN, L.; FRANG, X. Pluronic mixed micelles overcoming methotrexate multidrug resistance: in vitro and in vivo evaluation. **International Journal of Nanomedicine**, v. 8, 2013.

FRANCIS, M. F.; CRISTEA, M.; WINNIK, F. M. Polymeric micelles for oral drug delivery: Why and how. **Pure and Applied Chemistry**, v. 76, n.2, 2004.

GAO, J.; MING, J.; HE, B.; FAN, Y.; GU, Z.; ZHANG, X. Preparation and characterization of novel polymeric micelles for 9-nitro-20(S)-camptothecin delivery. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 34, n. 2-3, 2008.

GAUCHER, G.; DUFRESNE, M-H.; SANT, V.P.; KANG, N.; MAYSINGER, D.; LEROUX, J-C. Block copolymer micelles: preparation, characterization and application in drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 109, n. 1-3, 2005.

GAUCHER, G.; SATTURWAR, PRASHNT, S.; JONES, M-C.; FURTOS, A.; LEROUX, J.C. Polymeric micelles for oral drug delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.76, n.2, 2010.

INFOMED . Base de dados de medicamentos de uso humano. Disponível em: <www.infarmed.pt> Acesso em 15 mai. 2013.

LIU, L.; VENKATRAMAN, S.S.; YANG, Y.Y.; GUO, K.; LU, J.; HE, B.; MOOCHNHALA, S.; KAN, L. Polymeric Micelles Anchored With TAT for Delivery of Antibiotics Across the Blood-Brain Barrier. **Peptide Science**, v. 90, n. 5, 2008.

MAZZAFERRO, S.; BOUCHEMAL, K.; PONCHEL, G. Oral delivery of anticancer drugs III: formulation using drug delivery systems. **Drug Discovery Today**, v. 18, n. 1-2, 2013.

MEI, L.; ZHANG, Z.; ZHAO, L.; HUANG, L.; YANG, X.L.; TANG, J.; FENG, S.S. Pharmaceutical nanotechnology for oral delivery of anticancer drugs. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n.6, 2013.

MILLER, T.; COLEN, V.G.; SANDER, B.; GOLAS, M.M.; UEZGUEN, S.; WEIGANDT, M.;

GOEPFERICH, A. Drug Loading of Polymeric Micelles. **Pharmaceutical Research**, v.30, n. 2, 2013.

MINATTI, E. **Interação entre Polímeros e Surfactantes**. Disponível em: <<http://www.gmc.ufsc.br>>. Acessado em 7 jan. 2013.

MO, R.; JIN, X.; JU, C.; SUN, M.; ZHANG, C.; PING, Q. The mechanism of enhancement on oral absorption of paclitaxel by N-octyl-O-sulfate chitosan micelles. **Biomaterials**, v. 32, n. 20, 2011.

OSADA, K.; CHRISTIE, R. J.; KATAOKA, K. Polymeric micelles from poly(ethylene glycol)-poly(amino acid) block copolymer for drug and gene delivery. **Journal of the Royal Society Interface**, v. 6, n. 3, 2009.

SHAO, K.; HUANG, R.; LI, J.; LOU, J.; JIANG, C. Angiopep-2 modified PE-PEG based polymeric micelles for amphotericin B delivery targeted to the brain. **Journal of Controlled Release**, v. 147, n. 1, 2010.

SHI, S.; ZHU, X.; GUO, Q.; WANG, Y.; ZUO, T.; LUO, F.; QUIAN, Z. Self-assembled mPEG-PCL-g-PEI micelles for simultaneous codelivery of chemotherapeutic drugs and DNA: synthesis and characterization in vitro. **International Journal of Nanomedicine**, v. 7, 2012.

SHIRAIISHI, K.; KAWANO, k.; MINOWA, T.; MAITANI, Y.; YOKOYAMA, M. Preparation and in vivo imaging of PEG-poly-(L-lysine)-based polymeric micelle MRI contrast agents. **Journal of Controlled Release**, v. 136, n.1, 2009.

TAN, B. J.; LIU, Y.; CHANG, K.L.; LIM, B.K.; CHIU, G.N. Perorally active nanomicellar formulation of quercetin in the treatment of lung cancer. **International Journal of Nanomedicine**, v.7, 2012.

TORCHILIN, V. P. Targeted polymeric micelles for delivery of poorly soluble drugs. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 61, n. 19-20, 2004.

YANG, Y. Q.; LIN, W. J. L.; ZHAO, B.; WEN, F.X.; GUO, D.X.; ZHANG, L. J. Synthesis and Physicochemical Characterization of Amphiphilic Triblock Copolymer Brush Containing pH-Sensitive Linkage for Oral Drug Delivery. **Langmuir**, v. 28, n. 21, 2012.

YUAN, H.; LU, L.J.; DU, Y.Z.; HU, F.Q. Stearic Acid-g-chitosan Polymeric Micelle for Oral Drug Delivery: In Vitro Transport and in Vivo Absorption. **Molecular Pharmaceutics**, v.8, n.1, 2010.

