

AFONSO MIGUEL SILVA ANTUNES

**INCORPORAÇÃO DE GELUCIRE E DE UM LÍQUIDO
IÓNICO EM IMPLANTES LIPÍDICOS**

Orientador: Prof.^a Doutora Tânia Santos de Almeida

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

Lisboa

2019

AFONSO MIGUEL SILVA ANTUNES

**INCORPORAÇÃO DE GELUCIRE E DE UM LÍQUIDO
IÓNICO EM IMPLANTES LIPÍDICOS**

Dissertação defendida em provas públicas na
Universidade Lusófona de Humanidades e
Tecnologias no dia 9 de Outubro de 2019, perante
o júri, nomeado pelo Despacho de nomeação de
júri nº 204/2019 de 2 de Agosto, com a seguinte
composição:

Presidente: Professor Doutor Luís Monteiro
Rodrigues

Arguente: Professora Doutora Marisa Nicolai

Orientador: Professora Doutora Tânia Santos de
Almeida

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

Lisboa

2019

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer, em primeiro lugar, à minha família, em especial à minha mãe, por sempre fazerem todos os possíveis para que pudesse alcançar os meus objetivos.

À professora Tânia, por ter visto o enorme potencial que havia em mim, ter tido a paciência, o conhecimento e disponibilidade necessária para sempre me ajudar ao longo deste projeto.

À professora Joana, por todo o apoio durante a execução das experiências e pela sua boa disposição constante.

À Ana Júlio, por toda a ajuda prestada sem qualquer tipo de obrigação.
A todos os meus amigos que sempre me incentivaram ao longo do meu percurso académico.

Às minhas colegas, pelo esforço e apoio para que eu conseguisse terminar esta dissertação.
Aos meus mosqueteiros, companheiros de tantas batalhas na guerra que foi este curso.

A todos vocês, um sincero muito obrigado!

RESUMO

A emergência de novos fármacos com problemas no âmbito da veiculação, bem como a necessidade de melhoria das características das moléculas já existentes no mercado, tornou imprescindível a busca por novas tecnologias de administração de fármacos, para alcançar o efeito terapêutico desejado.

Os sistemas de liberação controlada, nomeadamente os implantes lipídicos, podem servir como uma via alternativa que permite superar muitos destes obstáculos inerentes a fármacos cujas características os impedem de ser administrados nas concentrações e taxas necessárias.

O uso de implantes lipídicos pode assim aumentar a eficácia do tratamento farmacológico através da redução da dose e do número de administrações, reduzindo possíveis efeitos secundários, aumentando a qualidade de vida e a *compliance* dos doentes, sendo fundamental perceber a influência da sua composição no processo de liberação. As manipulações do tipo de constituintes presentes nestes implantes podem conduzir a uma maior eficiência deste tipo de sistemas.

Os líquidos iónicos (LI), são reconhecidos pelas suas inúmeras propriedades valiosas, como permitirem aumentar a solubilidade e até a permeação de muitos fármacos. As suas propriedades como promotores da solubilidade podem trazer uma mais valia, enquanto componentes dos sistemas de veiculação.

Assim, neste trabalho, pretendeu-se produzir implantes lipídicos contendo Dynasan, Dynasan/Gelucire e Dynasan/Gelucire/LI e avaliar o efeito dessas variações de composição na uniformidade dos implantes produzidos bem como no doseamento, e liberação da cafeína, usado como fármaco modelo. Os resultados obtidos permitiram concluir que os diferentes excipientes usados não comprometeram a qualidade dos implantes produzidos e que o LI aumenta o perfil de liberação do fármaco estudado.

Palavras Chave: Liberação controlada, Gelucire, Implantes Lipídicos, Líquidos Iónicos.

ABSTRACT

The emergence of new pharmaceutical molecules with complications in terms of delivery, as well as the need of improvement of the molecules that are already on the market, made the search of new technologies for drug administration crucial, to achieve a proper pharmaceutical effect.

Systems of controlled drug release, in particular, lipidic implants, may serve as an alternative that can overcome many of these obstacles, inherent to drugs whose characteristics are a deterrent to the appropriate administration profiles and rates.

The use of lipidic implants can improve the efficacy of the pharmacological treatment through the reduction of dosage and the number of administrations, reducing possible side effects, enhancing the quality of life and patient compliance, being fundamental to understand the influence of their composition in the delivery process. The manipulation of the type of the constituents present in these implants can allow for increased efficiency on this type of systems.

Ionic liquids (IL) are recognized for their multiple valuable properties, such as the solubility and permeability enhancement of many drugs. Thus, their properties as solubility promoters can be an asset, as components of delivery systems.

In this work, it was intended to produce lipidic implants containing Dynasan, Dynasan/Gelucire and Dynasan/Gelucire/IL and to evaluate how these differences in composition impact the content uniformity of the implants produced, as well as on the caffeine release and content, which was used as the model drug. The results allowed to reach the conclusion that the different excipients used did not compromise the quality of the implants produced and that the IL enhances the profile release of the studied drug.

Key words: Controlled Delivery, Gelucire, Lipidic Implants, Ionic Liquids

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

% - Percentagem

% m/m - Percentagem massa por massa

± - Mais ou menos

µg - Microgramas

µL - Microlitros

g - Grama

IL - Líquido Iónico

nm - Nanómetros

°C - Graus Celsius

PLGA - Poli(ácido) láctico-co-glicólico

SLC - Sistemas de Libertação Controlada

TGI - Trato Gastrointestinal

UV - Radiação Ultravioleta

INDICE

1.	Sistemas de Veiculação	1
2.	Polímeros na Administração de Fármacos	7
3.	Libertação Controlada	11
4.	Tipos de Implantes	15
4.1	Aparelhos Reservatório	16
4.2	Sistemas Monolíticos	17
5.	Implantes Lipídicos	19
6.	Métodos de Produção	22
7.	Mecanismos de Libertação	24
7.1	A Dissolução do Fármaco	24
7.2	A Difusão do Fármaco	26
7.3	Relação entre Difusão e Dissolução	28
7.4	A Partição do Fármaco	29
7.5	Osmose	29
7.6	Libertação e <i>Targeting</i> Local	30
8.	Líquidos Iónicos	32
9.	Materiais e Métodos	36
9.1	Materiais	36
9.2	Métodos	38
9.2.1	Preparação dos implantes	38
9.2.2	Cálculo das dimensões do implante.	39
9.2.3	Estudo da uniformidade de conteúdo	39
9.2.4	Estudo de libertação <i>in vitro</i>	39
9.2.5	Doseamento da cafeína no implante	40
10.	Resultados e Discussão	41
10.1	Estudo da uniformidade de conteúdo	41
10.2	Dimensões do implante	43
10.3	Estudo de libertação <i>in vitro</i>	43
10.4	Efeito do adjuvante	44
10.5	Doseamento do implante	46
11.	Conclusão	48

12.	Bibliografia	51
-----	--------------------	----

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Propriedades físico-químicas dos lípidos utilizados	37
Tabela 2 - Propriedades físico-químicas do fármaco modelo	37
Tabela 3 - Composição qualitativa dos lotes	38
Tabela 4 - Cálculo da área de superfície e razão Área/Volume dos implantes.	43

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Implante contendo o corante lipofílico, Sudan III (2,5 %, m/m).....	42
Figura 2 - Implante contendo o corante hidrofílico, Azul-de-metileno (2,5 % m/m).	42
Figura 3 - Efeito da composição do implante (Dynasan, Dynasan/Gelucir, Dynasan/Gelucir/LI) na libertação da cafeína.	45
Figura 4 - Doseamento da cafeína nos implantes preparados com: a) Dynasan, b) Dynasan/Gelucire e c) Dynasan/Gelucire/LI, respetivamente.	46

1. Sistemas de Veiculação

Com o aumento da esperança média de vida verificado na sociedade, a quantidade de vezes que as pessoas ficam doentes também tem aumentado. O estado de doença pode ser classificado como uma condição de enfermidade não causada diretamente por uma lesão física, uma condição anormal que afeta negativamente a função ou estrutura de parte ou do total de um organismo (Wilson, 2012).

O tratamento apropriado das disfunções do organismo através da medicina é um dos pilares de uma civilização evoluída, o que se traduz numa necessidade de recorrer a avanços científicos em áreas como a física, a química, a biologia e a engenharia para responder aos problemas emergentes nesta área.

Um dos principais objetivos da terapia farmacológica é o de atrasar ou reverter os efeitos de infeções e invasões de corpos estranhos, inflamações, envelhecimento, lesões ou excessos e para anular a predisposição genética de certas doenças (Shargel, L.; Andrew & ; Wu-Pong, 1999; Wilson, 2012).

Os fármacos são agentes terapêuticos que permitem a mitigação ou eliminação dos efeitos das patologias, através da interação com alvos celulares para produzir um efeito que amplifique ou bloqueie certos processos celulares de forma seletiva, desde que a sua concentração seja suficiente e não tóxica e o seu local de ação consiga ser atingido. Os fármacos podem ser divididos de acordo com a sua natureza química, os sintomas ou doenças para os quais são utilizados, o sistema de órgãos afetados pela doença, a geração a que pertencem, o tipo de recetores onde atuam, a duração de ação e a via de administração (Rajesh, 2015).

Qualquer composto pode ser classificado como um fármaco desde que consiga causar um efeito reproduzível no organismo que possa ser observado ou que seja mensurável. Na maioria dos casos os fármacos produzem os seus efeitos através da mimetização de transmissores produzidos pelo organismo ou pelo bloqueio de recetores, através da ligação entre uma molécula e uma célula alvo. No entanto nem todas as moléculas com capacidade farmacológica são fármacos úteis, o que

pode ser causado por fatores como a dificuldade de acesso e da manutenção de concentração suficiente no local de ação pretendido, ligação inespecífica a recetores e problemas de estabilidade (Kaur et al., 2018; Roy & Chaguturu, 2017; Wilson, 2012).

Para transportar o fármaco até ao local de ação é necessário um sistema de veiculação, eficaz. Por serem normalmente libertados para a circulação, os fármacos possuem uma ação análoga às hormonas, cuja atividade nos recetores é distal do ponto de libertação. Fármacos com elevada especificidade atuam a concentrações baixas num subtipo particular de recetor, enquanto que fármacos com baixa especificidade atuam numa variedade de recetores simultaneamente (Shen, Jasti, & Li, 2004; Wilson, 2012).

A administração é a técnica ou procedimento para introduzir compostos farmacêuticos em humanos ou animais de modo a alcançar um impacto terapêutico eficaz (Wilson, 2012). A administração de fármacos é um campo extenso de investigação que engloba o desenvolvimento de novos materiais ou sistemas transportadores para a veiculação eficaz de substâncias terapêuticas. Estes sistemas possuem um papel importante no tratamento de muitas patologias. O desenvolvimento de novas moléculas farmacêuticas é dispendioso tanto em termos monetários como temporais, o que faz com que a melhoria das moléculas já existentes seja uma prioridade. Os rácios de eficácia de fármacos já existentes no mercado podem ser melhorados através do uso de várias técnicas tais como a titulação da dose, individualização da terapia e a monitorização da terapia farmacológica (Nayak, Ahmad, Beg, Ara, & Hasnain, 2018).

Os sistemas de veiculação são sistemas que permitem a melhoria da administração de fármacos para os tecidos do corpo e atuam de uma forma constante, continuada ou específica num alvo (Bruck, 2019; Nayak et al., 2018).

Os tecidos do corpo humano podem ser divididos em três grupos no que diz respeito ao fluxo sanguíneo. O coração, cérebro, pulmões, fígado e rins são bem irrigados. Os músculos esqueléticos possuem uma irrigação intermédia e os tecidos adiposos e a pele possuem uma perfusão fraca (Thomas & Sumam, 2016). O fluxo de sangue para o tecido afeta o tempo que demora a estabelecer o equilíbrio de concentração de fármaco nessa zona. Em tecidos bem irrigados, a concentração é bastante semelhante à do plasma com um ligeiro atraso, enquanto que

em tecidos fracamente irrigados o pico de concentração é atenuado, o que permite que fármaco possa lá permanecer mais tempo do que no plasma (Secomb, 2017).

A maioria dos fármacos são absorvidos por processos mediados por difusão passiva nas superfícies externas das células e por uma combinação de transporte ativo, passivo e facilitado nas suas zonas internas (Bruck, 2019; Wilson, 2012). A difusão passiva é uma função de mobilidade e solubilidade dos fármacos numa membrana, é especialmente importante devido às características lipídicas das membranas dos organismos biológicos, e é modulada pela polaridade, estado de ionização e tamanho das moléculas. Através da utilização tanto de transporte facilitado como de transporte ativo, o organismo absorve, de forma seletiva, nutrientes do sistema digestivo e de materiais assimilados, presentes na circulação sistémica, enquanto procura impedir o aumento da concentração de substâncias tóxicas através da sua eliminação (Chillistone & Hardman, 2017; Ku, 2010).

Após o acesso à circulação sistémica, os fatores fisiológicos que têm efeito na concentração de fármaco no tecido alvo são principalmente, o volume de distribuição total no corpo, uma vez que a quantidade total de fármaco é diluída nos fluidos e também se acumula noutros tecidos, a ligação a proteínas, a eliminação pelo metabolismo e outros processos, a excreção renal e biliar, e a capacidade do fármaco de permanecer em circulação. À volta do local alvo, outros tecidos competem pela ligação com o fármaco, o que indica que outro parâmetro chave é a vascularização do mesmo (Gerlowski, L. E., & Jain, 1983).

Para ser eficaz, um fármaco tem de alcançar o local de ação em quantidade suficiente. Para que isso aconteça, este composto tem de se dissolver, ser absorvido, e possuir estabilidade metabólica suficiente para gerar concentrações adequadas nos locais farmacologicamente relevantes para que a ação pretendida seja obtida de uma maneira que seja desejável e reproduzível (Brandl et al., 2009; Kaur et al., 2018; Wilson, 2012).

A absorção de fármacos é influenciada por dois grupos principais de fatores, classificados de forma abrangente como parâmetros físico-químicos e fisiológicos, com influências adicionais de fatores como o estilo de vida, raça e fatores genéticos (Gerlowski, L. E., & Jain, 1983). Os parâmetros físico-químicos dominam a parte da desintegração do fármaco e dos seus excipientes bem como a sua dissolução, em que estão incluídas variáveis como o tamanho das partículas, a

dose (que deve ser de acordo com o peso, idade e gravidade da doença), a solubilidade, as características dos excipientes utilizados, a permeabilidade, e o perfil e taxa de dissolução, que para além de serem controlados por estes parâmetros são também influenciados pelos mecanismos de libertação que consequentemente afetam a dispersão para a circulação sistémica (B. Shekhawat & B. Pokharkar, 2017; Nayak et al., 2018).

A potência de um fármaco pode ser descrita como a quantidade necessária para produzir um efeito de certa intensidade. Esta potência é um reflexo da afinidade, da quantidade de fármaco necessária para se ligar a um recetor, e da eficácia, relação entre o número de ligações e o efeito do fármaco. Este parâmetro é normalmente expresso pelo EC50, a concentração necessária para produzir 50% da resposta máxima (Neubig, Spedding, Kenakin, & Christopoulos, 2003; Shargel, L.; Andrew & ; Wu-Pong, 1999).

A dose necessária para produzir um efeito mensurável varia consideravelmente entre substâncias, dependendo da distribuição de recetores e do tipo de ligação, do modo e local de administração, e dos processos de eliminação. Por exemplo, no controlo da dor, uma dose pequena de um opioide como o fentanilo é capaz de produzir um grande efeito enquanto que a mesma dose de uma substância anti-inflamatória como o ibuprofeno ou o naproxeno quase não produziria uma reação que fosse mensurável (Shargel, L.; Andrew & ; Wu-Pong, 1999; Wilson, 2012).

Uma formulação bem-sucedida de um sistema de veiculação começa com um conhecimento profundo do objetivo terapêutico, das propriedades físico-químicas e do comportamento biológico do fármaco. O perfil farmacodinâmico reflete a soma da afinidade e dos processos de absorção e excreção, bem como do fluxo sanguíneo no local de ação (Kaur et al., 2018; Wilson, 2012).

A ciência dos sistemas de libertação de fármacos é algo multidisciplinar, que integra a ciência dos polímeros, as ciências farmacêuticas, e a biologia clínica e molecular (Tsung & Burgess, 2012). Um conhecimento geral do tratamento necessário, das propriedades dos excipientes e dos fármacos, e de como as características do transportador do fármaco impactam a situação *in vivo* e *in vitro* é imperativo. É necessário saber o uso pretendido do fármaco bem como o seu perfil farmacológico e dos seus metabolitos, incluindo a frequência de administração desejada e o tempo de semivida nos seres humanos bem como o perfil de libertação inicialmente *in vitro* e

depois *in vivo*, para conseguir uma formulação apropriada (Arifin, Lee, & Wang, 2006; Brandl et al., 2009).

Com conhecimento do perfil necessário do fármaco, é possível formular um objetivo em termos do *design* necessário, de modo a traçar o modelo teórico pretendido. A seleção dos componentes para uma aplicação particular depende da dose, da duração de ação, da forma, localização e frequência de administração. Para isto é imperativo ter em consideração as suas incompatibilidades com os fármacos bem como os perfis de toxicidade e resultados clínicos. Por exemplo, sistemas de libertação de fármacos para quimioterapia no sistema nervoso central necessitam de perfis de libertação bem controlados, tais como perfis de cinética de ordem zero, inexistência de uma libertação de *burst* e de toxicidade local (Cao et al., 2014; Tsung & Burgess, 2012).

O processo de manufatura dos sistemas de veiculação deve ser robusto e a correlação entre a sua execução em pequena e grande escala deve ser estabelecida. Compreender o impacto dos processos chave e dos atributos críticos do produto é uma necessidade. Os problemas químicos, de manufatura e de controlo bem como as preocupações clínicas de segurança e eficácia são fulcrais para o desenvolvimento de novos fármacos e de novos sistemas.

Outros fatores não farmacológicos são também importantes na manufatura de fármacos. A indústria tem de responder ao que o consumidor quer e para quem as preocupações em termos de risco tendem a pesar, tal como os benefícios médicos. Qualquer terapia nova, introduzida no mercado deve ser melhor do que as já existentes (Malerba, F.; Orsenigo, 2015; Perrett & Rathbone, 2012).

A produção de novas formas de veiculação tem de ter em conta os fatores que afetam a sua comercialização. Os riscos do desenvolvimento têm vindo a aumentar como resultado das mudanças que estão a ocorrer no âmbito da propriedade intelectual, padrões regulatórios e de segurança, e das exigências dos clientes em termos de preços e de eficácia. O grau de avanço que é exigido de novas terapias medicamentosas, tanto de um ponto de vista económico como científico, tem vindo inevitavelmente a crescer (Malerba, F.; Orsenigo, 2015; Martín del Valle, E. M., Galan, M. A., & Carbonell, 2009).

Avaliando os casos mais recentes, no que diz respeito a alterações na formulação, facilmente se chega à conclusão de que os consumidores se tornaram mais críticos, devido a um aumento do nível de conhecimento, e optam por maior conveniência na terapia, a menos que isso traga custos acrescidos significativos (Comanor, 1986; Perrett & Rathbone, 2012).

2. Polímeros na Administração de Fármacos

Os polímeros, são substâncias cuja estrutura molecular é constituída por um grande número de unidades semelhantes unidas entre si. Um polímero pode ser definido como uma rede de unidades estruturais mais pequenas e recorrentes, unidas umas às outras, através da partilha de eletrões, por ligações covalentes, fenómeno que é conhecido como polimerização. Um exemplo é o da glucose, monómero que através de ligações glicosídicas, resulta na formação de celulose e amido para além de outros polímeros (Dhote et al., 2019; Tsung & Burgess, 2012). Nos últimos anos, o uso de polímeros hidrofóbicos para administração de fármacos, com aplicações como revestimentos, adesivos, espumas, aparelhos biomédicos e dispositivos oculares, aumentou drasticamente. Estes materiais são bastante promissores no que toca a sistemas de libertação controlada (SLC) em períodos prolongados, o que resulta de enormes vantagens clínicas e económicas (Ha & Gardella, 2005; Hughes, 2017; Rasmussen, 2018).

As propriedades físico-químicas e mecânicas dos polímeros impactam o sistema de libertação e a sua *performance in vivo* (Tsung & Burgess, 2012).

No que diz respeito aos polímeros hidrofóbicos, as suas propriedades físico-químicas e o *design* do sistema de libertação afetam a forma através da qual o fármaco se difunde da matriz. O uso de polímeros hidrofóbicos na indústria farmacêutica tem recebido uma atenção aumentada nas últimas décadas, devido principalmente aos benefícios clínicos e económicos que podem ser alcançados através do uso destes componentes. Os polímeros hidrofóbicos podem ser utilizados para produzir sistemas de libertação constante durante períodos mais alargados de tempo aumentando a biodisponibilidade do fármaco o que vai permitir resultados mais reproduzíveis e uniformizar as suas concentrações nos locais desejados. A consequência de estender os efeitos farmacológicos de um fármaco, são a redução da dose necessária e da frequência de administração, devido ao aumento do seu tempo de semivida no organismo, o que resulta numa mais baixa incidência de efeitos secundários (Koch, Rubino, Quan, Yoo, & Choi, 2016; Shen et al., 2004). Estes benefícios podem aumentar a eficácia em termos de custos de um tratamento e o perfil de segurança do fármaco, aumentando assim a *compliance* dos doentes.

Os SLC baseados em polímeros hidrofóbicos podem ser fabricados como sistemas de matriz, nos quais o fármaco é disperso homogeneamente na matriz do polímero, ou sistemas de reservatório, onde o polímero reveste uma zona interior composta por fármaco e nos quais a libertação é controlada pela natureza da membrana (Kar, R. K., Mohapatra, S., & Barik, 2009). As propriedades hidrofóbicas destes polímeros minimizam a penetração de água para dentro e através do sistema, resultando numa difusão de fármaco retardada e numa consequente taxa de libertação reduzida. Este tipo de polímeros permitem ainda um aumento da estabilidade química de um fármaco ao fornecer uma barreira física durante o armazenamento para o proteger de condições ambientais tais como a luz, o oxigénio ou o vapor de água (Abu-Diak, Andrews, & Jones, 2012; Felton, L. A.; Timmins, 2006).

Os polímeros hidrofóbicos, cuja superfície e propriedades químicas podem ser customizadas para estabilizar macromoléculas e melhorar a chegada de fármaco ao tecido alvo, podem ser, de forma abrangente, categorizados como biodegradáveis ou não biodegradáveis. Os polímeros biodegradáveis possuem vantagens sobre os não degradáveis quando utilizados em implantes de libertação prolongada visto que não há a necessidade da remoção física do implante após a conclusão da terapia (Abu-Diak et al., 2012; Arifin et al., 2006).

Dependendo da fonte, os polímeros biodegradáveis estes podem ser divididos em naturais, ou derivados biológicos, e em sintéticos.

Os polímeros naturais encontram-se presentes em plantas, animais ou microrganismos sob a forma de proteínas e polissacarídeos. A maioria dos polímeros naturais são solúveis em água e têm de sofrer processos de ligação cruzada com uma rede de polímeros insolúveis em água. A extensão desta ligação cruzada afeta a taxa de libertação de fármaco dos sistemas que utilizam estes polímeros, através de um processo pode envolver calor e/ou a aplicação de agentes químicos (Campbell, D., Pethrick, R. A., & White, 2014; Tsung & Burgess, 2012). Os polímeros naturais variam em peso molecular e composição e, consequentemente, podem exibir uma enorme variabilidade. Estes compostos possuem uma pureza menor e as suas propriedades físico-químicas são mais difíceis de controlar quando comparados com polímeros sintéticos, produzidos pelo homem através de um tratamento de matérias primas naturais para ser obtida a sua versão final (Shit, S. C., & Shah, 2014; Tsung & Burgess, 2012). Adicionalmente, podem ainda provocar uma

forte resposta imunogénica. A maioria dos polímeros naturais são biodegradáveis através de degradação enzimática *in vivo*. A degradação dos polímeros naturais depende do grau das suas ligações cruzadas e de outras propriedades físico-químicas, como a pureza, e peso molecular, bem como da disponibilidade e concentração de enzimas no local *in vivo*. Estas condições afetam não só a taxa como também o perfil de libertação de fármaco dos sistemas de libertação preparados utilizando este tipo de componentes (Jouenne, S., Chakibi, H., & Levitt, 2018). Os polímeros naturais tipicamente mostram uma falta de reprodutibilidade na taxa de libertação e têm normalmente uma semivida de libertação de fármaco mais curta. A gelatina e o colagénio são os polímeros naturais utilizados de forma mais comum nos produtos comercializados neste momento (Shekhter, A. B., Fayzullin, A. L., Vukolova, M. N., Rudenko, T. G., Osipychcheva, V. D., & Litvitsky, 2019).

Existem vários requisitos necessários para que os polímeros biodegradáveis possam ser usados em sistemas de libertação parentéricos. Os polímeros devem ser eliminados de forma completa e natural do organismo, e tanto os polímeros como os produtos de degradação não devem ser tóxicos nem imunogénicos (Srivastava, A., Yadav, T., Sharma, S., Nayak, A., Kumari, A., & Mishra, 2016).

Os polímeros devem também ser compatíveis com os agentes terapêuticos e com os excipientes, não devendo interferir com os efeitos terapêuticos do fármaco. Do ponto de vista da sua produção, da química e do controlo, o polímero deve ser fácil de sintetizar e caracterizar, os lotes devem ser reproduzíveis, e o polímero deve ser estável e facilmente esterilizável. O processo de produção deve ser simples, económico de efetuar e possível de produzir em grande escala. De um ponto de vista económico, os polímeros devem ser aplicáveis a vários fármacos, incluindo pequenas moléculas, proteínas e fármacos baseados em ácidos nucleicos (Brady, Drig, Lee, & Li, 2016; Tsung & Burgess, 2012).

A seleção do polímero para uma aplicação particular depende da formulação necessária em termos de componentes farmacológicos, localização dos tecidos alvo, frequência de administração, e da duração de ação requerida podendo esta seleção ultrapassar questões de segurança, eficácia, e *targeting* de um fármaco a órgãos ou tecidos específicos (Dhote et al., 2019).

De salientar, no entanto, que a libertação de fármaco dos materiais hidrofóbicos poliméricos pode ser insuficiente para garantir que a quantidade de fármaco necessária seja libertada durante o período normal de residência do sistema no local de ação. Devido a isto, a inclusão de polímeros hidrofílicos dentro destas formulações pode ser necessária para aumentar a taxa de libertação de fármaco, garantido a libertação necessária. Do mesmo modo, a inclusão de polímeros hidrofóbicos dentro de misturas de polímeros hidrofílicos pode ser utilizada para permitir a libertação adequada de fármacos altamente solúveis em água (Abu-Diak et al., 2012).

3. Liberação Controlada

A necessidade de administrar uma quantidade específica de um agente terapêutico trouxe consigo conceitos para a área das ciências farmacêuticas, descritos hoje na farmacopeia, que incluem a identificação, pureza, robustez do produto, e controlo da liberação de fármaco. A extensão do período de liberação tem sido entusiasticamente aceite como um método para manter as concentrações de fármacos constantes e melhorar a adesão dos pacientes, permitindo ainda reduzir picos de concentração associados a formas de liberação imediatas (Abu-Diak et al., 2012; Pongjanyakul, Medlicott, & Tucker, 2004; Wilson, 2012).

O aumento da compreensão do funcionamento do corpo humano, tem permitido perceber que os mecanismos que possibilitam que um fármaco seja eficiente, são diversos e complexos e que dependem igualmente da aplicação pretendida.

Os SLC constituem uma área relativamente recente no campo da tecnologia farmacêutica, no entanto o número de estudos envolvendo este tipo de sistemas e a sua presença no mercado farmacêutico tem vindo a aumentar exponencialmente (Hillery, Andrew, & James, 2005; Nayak et al., 2018).

Até 1940 as formas convencionais de administração constituídas por formulações orais (soluções, suspensões, comprimidos e cápsulas), cremes e pomadas e injeções, eram a única possibilidade para veiculação de fármacos (Hillery et al., 2005; Nayak et al., 2018). Estas formas farmacêuticas simples apresentam, inerentemente, muitas desvantagens para a administração de princípios ativos, e são conhecidas por uma liberação imediata do fármaco com pouco ou nenhum controlo da taxa de liberação. Para alcançar e manter concentrações no plasma, terapeuticamente eficazes, várias doses são necessárias diariamente, o que pode causar flutuações significantes de concentração (Tibbitt, Dahlman, & Langer, 2016). A administração parentérica tradicional é muito invasiva, exige a intervenção de pessoal especializado e os efeitos que produz têm uma ação curta na maioria dos casos (Koch et al., 2016).

Por sua vez a administração oral, embora altamente conveniente, não pode ser utilizada com todos os fármacos, por possuírem características que levam a uma baixa absorção e/ou propensão para se degradarem no trato gastrointestinal (TGI) devido à presença abundante de enzimas digestivas (Hillery et al., 2005; Shen et al., 2004). Os cremes e pomadas estão limitadas a usos tópicos e têm um efeito sistémico limitado (Verma, P., Thakur, A. S., Deshmukh, K., Jha, A. K., & Verma, 2010).

O reconhecimento de que é necessário ultrapassar algumas destas limitações dos sistemas de veiculação tradicionais levou à evolução das ciências e tecnologias farmacêuticas dos tempos modernos e consequentemente conduzindo ao desenvolvimento dos SLC (Hillery et al., 2005; Tibbitt et al., 2016).

Alternativas potenciais estão continuamente a ser estudadas para a administração de fármacos diretamente no local de ação de modo a reduzir a dose necessária para produzir efeitos farmacológicos, minimizando assim a ocorrência de efeitos secundários sistémicos (Hillery et al., 2005; Frauke Kreye et al., 2011).

As formulações orais permanecem o meio principal de terapia, devido à elevada área do TGI, por serem as mais baratas de produzir, mais fáceis de dispensar e mais convenientes para o paciente na maioria dos casos. Os fármacos tradicionais na forma sólida apresentam boa estabilidade no período de vida pretendido do produto, e têm vindo a apresentar algumas inovações que permitem superar as limitações dos seus princípios ativos (Shen et al., 2004; Tibbitt et al., 2016).

O conceito de margem terapêutica surge devido ao facto de que, embora uma concentração mínima para produzir efeitos seja necessária, o aumento dos seus níveis séricos faz com que o limite tóxico seja ultrapassado, visto que elevadas concentrações de um fármaco podem ativar ligações com recetores de baixa afinidade, produzindo efeitos indesejados. Quando um fármaco é administrado, ele é absorvido e disperso para a circulação sistémica, é diluído para os fluidos nos compartimentos disponíveis para isso, liga-se aos componentes do plasma e posteriormente aos tecidos (Katzung, 2017; Neubig et al., 2003).

Com administrações repetidas a concentração vai aumentando e diminuindo como consequência de fatores como a dose, o volume de distribuição, a taxa de metabolização e o intervalo entre doses. Isto produz um padrão com elevadas flutuações normalmente associado a formas de libertação imediata (Wilson, 2012).

Neste âmbito, os SLC podem representar uma mais valia e têm sido desenvolvidos para permitir um controlo superior da exposição a um fármaco ao longo do tempo, melhorando a sua difusão em termos espaciais e temporais, assistindo à passagem através de barreiras fisiológicas, protegendo as substâncias de uma eliminação prematura, e conduzindo o fármaco ao local de ação desejado. Estes sistemas trazem ainda a possibilidade de redução da variabilidade entre produtos farmacêuticos, melhorando o controlo de qualidade na produção e armazenamento destes produtos (Shobaki, Sato, & Harashima, 2018; Siegel & Rathbone, 2012).

Ao desenvolver um sistema de libertação controlada é importante fazer a identificação e perceber os mecanismos envolvidos no processo de libertação, que podem variar ao longo deste processo.

A libertação controlada pode envolver tanto o controlo da taxa como do alvo dessa libertação, permitindo taxas de dissolução previsíveis, otimizando a libertação de fármaco para obter concentrações dentro dos índices terapêuticos *in vivo*, e possibilitando o *targeting* de células, tecidos ou órgãos específicos (Arifin et al., 2006).

A libertação controlada é capaz de reduzir a frequência de administração, podendo reduzir os efeitos secundários sistémicos, e aumentando as hipóteses do tratamento de ser corretamente efetuado. Os SLC permitem a flexibilidade de utilização de várias vias de administração, incluindo, oral, bucal, transdérmica, ocular, nasal, pulmonar e parentérica (Nayak et al., 2018; Pongjanyakul et al., 2004; Tsung & Burgess, 2012).

Ao optar por SLC parentéricos, a implantação/injeção pode reduzir o número de administrações necessárias e fazer com que o fármaco seja protegido de forma eficaz contra ameaças físicas e químicas dentro do organismo. Para além disso, este tipo de sistemas oferece a possibilidade de padrões de libertação otimizados podem levar a melhorias nos efeitos terapêuticos (F. Siepmann, Herrmann, Winter, & Siepmann, 2008).

Numerosos avanços tecnológicos nesta área têm sido desenvolvidos e validados, e muitos produtos parentéricos estão atualmente presentes no mercado, incluindo sistemas de nanopartículas, microesferas, implantes de hidrogel, e profármacos. Estes sistemas são administrados através de injeções intravenosas, subcutâneas ou intramusculares (Abu-Diak et al., 2012; Tsung & Burgess, 2012).

Os sistemas parentéricos de libertação controlada têm vantagens para o paciente em termos de redução de inconvenientes associados a outras formas, de menos doses necessárias e da redução de flutuações nas concentrações plasmáticas. Este tipo de sistemas permite também que fatores como a idade ou doenças que tenham influência direta no TGI, tanto nas mucosas como na motilidade, provoquem alterações na capacidade de absorção do organismo de formulações orais, causando assim problemas de variabilidade nos efeitos terapêuticos (Wilson, 2012).

Os perfis de libertação das formas tradicionais de administração de fármacos são normalmente formados por um aumento rápido na concentração, seguido de uma diminuição abrupta da mesma, o que se traduz num período reduzido no qual a margem terapêutica, zona entre a concentração eficaz mínima e a concentração tóxica mínima, se verifica. Este período reduzido de tempo faz com que seja necessário um elevado número de doses para manter a concentração dentro dos limites, o que traz problemas ao nível da adesão terapêutica e riscos ao nível do controlo (Siegel & Rathbone, 2012).

As formas de administração de libertação prolongada podem manter a concentração de fármaco dentro da margem terapêutica durante períodos continuados e minimizar os episódios de subdosagem e de toxicidade. Este tipo de sistema para que seja eficaz deve ter um período de vida definido e uma distribuição previsível, bem como uma libertação controlada de fármaco. Assim, estes sistemas permitem um maior controlo da concentração de fármaco no plasma, o que produz um efeito constante desde que as suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, que influenciam a absorção, distribuição, metabolização e excreção se mantenham constantes. Os implantes lipídicos são exemplo deste tipo de sistemas tendo, consequentemente, o interesse na sua produção vindo a aumentar (Brandl et al., 2009; Koch et al., 2016).

4. Tipos de Implantes

Os SLC implantáveis podem ser classificados de acordo com a sua estrutura física em aparelhos reservatórios ou sistemas monolíticos, bem como de acordo com o rácio entre a carga inicial e a solubilidade do fármaco presente. Existe a possibilidade de previsão quantitativa da influencia dos parâmetros da formulação na libertação do fármaco, através da análise dos seus componentes e das suas propriedades físico-químicas (Arifin et al., 2006; Kim, S. W., Petersen, R. V., & Feijen, 2016).

São vários os fatores que afetam as taxas de libertação destes sistemas, como as características dos seus excipientes, a quantidade de fármaco, a composição quantitativa dos implantes, e a área de contacto com o meio (Cao et al., 2014).

Dependendo da estrutura interna do sistema de libertação e da sua carga inicial de fármaco quando comparada com a sua solubilidade, estes podem ser distinguidos em quatro tipos, aparelhos reservatórios de atividade constante ou não constante e soluções ou dispersões monolíticas. Estes sistemas podem ser produzidos com várias formas geométricas o que vai influenciar o perfil e a taxa de libertação, devido a alterações na sua área de superfície (Cao et al., 2014; J. Siepmann, Siegel, & Siepmann, 2012).

Se o fármaco e o material que controla a taxa de libertação do sistema, normalmente um polímero, estiverem separados de acordo com uma estrutura núcleo-involucro, em que o fármaco está localizado no centro e o material que controla a libertação forma uma membrana que rodeia o depósito de fármaco, então o implante tem o nome de aparelho reservatório (Bruck, 2019).

Por sua vez, se o fármaco estiver distribuído de forma homogénea numa matriz continua formada pelo material que controla a taxa de difusão, o aparelho tem o nome de sistema monolítico (X. Huang & Brazel, 2001).

4.1 Aparelhos Reservatório

No caso dos aparelhos reservatório, após o contacto com os fluidos corporais aquosos, a água penetra o sistema de libertação e dissolve o fármaco contido no seu interior (Bruck, 2019). Se todo o fármaco for rapidamente dissolvido, o sistema age como um aparelho reservatório com uma fonte de atividade não constante. Isto faz com que as moléculas que são libertadas através da membrana não possam ser substituídas, o que faz com que a concentração de fármaco no interior da membrana diminua rapidamente com o tempo. Se apenas parte do fármaco se dissolver devido a uma solubilidade limitada, a forma farmacêutica atua como um aparelho reservatório, com uma fonte de atividade constante, visto que a concentração no reservatório é superior à sua solubilidade. Nestes sistemas é fornecida uma quantidade continua de fármaco pelo depósito e as moléculas de fármaco libertadas são rapidamente substituídas por dissolução do excesso de fármaco remanescente. Consequentemente, a concentração de fármaco libertada do interior da membrana permanece constante enquanto houver fármaco presente em excesso. Quando a concentração de fármaco no reservatório diminui até a uma concentração inferior à solubilidade, o reservatório torna-se uma fonte de atividade nula (Pundir, S., Badola, A., & Sharma, 2017).

É importante referir que a solubilidade relevante é a do fármaco num meio aquoso complexo no depósito hidratado à temperatura corporal, e não a solubilidade num meio de libertação sem uma constituição semelhante à dos fluidos corporais ou a solubilidade no depósito seco. *In vivo* é difícil saber exatamente a solubilidade do fármaco no centro do sistema após penetração dos fluidos a 37 °C. Por isso é necessário ter cuidado com a quantidade de fármaco incorporada no sistema, para que a libertação tenha a concentração desejada, já que a dissolução na presença de outros componentes pode afetar significativamente este parâmetro. No entanto, o rácio entre a carga inicial de fármaco e a sua solubilidade em água ou em tampão fosfato a 37 °C pode ser um bom indicativo (J. Siepmann, Siegel, et al., 2012).

Uma vez dissolvidas, as moléculas difundem-se através da membrana controladora da taxa de libertação, devido à diferença de um gradiente de concentração entre a sua zona interior e

exterior. Assim sendo, ocorrem em série três processos de transporte em massa, a difusão de água, a dissolução de fármacos, e a difusão de fármaco. Muitas vezes, a difusão de fármaco é muito mais lenta do que as outras etapas e consequentemente é o processo chave. Nestes casos a descrição matemática da difusão através da membrana é suficiente para caracterizar a libertação (Fredenberg, Wahlgren, Reslow, & Axelsson, 2011).

4.2 Sistemas Monolíticos

De forma similar aos sistemas reservatório, dois subtipos de sistemas monolíticos podem ser distinguidos de acordo com o rácio entre a carga inicial de fármaco e a sua solubilidade.

No caso das dispersões monolíticas, a carga inicial de fármaco é superior à sua solubilidade estando, apenas, uma fração da sua quantidade dissolvida na matriz e o restante disperso sob a forma cristalina e/ou partículas amorfas constituídas pelo fármaco não dissolvido. Somente o fármaco dissolvido está disponível para difusão, mas este pode ser rapidamente substituído por dissolução das suas partículas presentes no estado sólido nas redondezas, se estas se encontrarem disponíveis no implante (Blagoeva & Nedev, 2006).

Em soluções monolíticas, a carga inicial de fármaco é inferior à sua solubilidade estando o fármaco totalmente dissolvido na matriz. Neste caso o fármaco difunde-se para o exterior do sistema apenas após a sua dissolução (J. Siepmann, Siegel, et al., 2012).

O fármaco entra na circulação sistémica após a sua libertação, havendo a possibilidade de ser distribuído de acordo com a sua afinidade para os tecidos, e permanecendo apenas uma pequena quantidade perto do local de administração. Em fármacos de ação local, visto que a toxicidade e efeitos secundários de um fármaco se prendem normalmente com a sua acumulação em tecidos que não são o alvo, é possível a obtenção de um perfil que liberte o fármaco apenas no local de ação pretendido, o que reduz substancialmente a dose necessária para obter o efeito pretendido, reduzindo o tempo e a intensidade de exposição desnecessária ao fármaco por parte de outros tecidos. Esta opção é mais eficaz se houver um impedimento, causado por barreiras anatómicas ou

fisiológicas, da transferência de fármaco do tecido alvo para a circulação sistémica, ou no caso de um fármaco que seja rapidamente eliminado, como é o caso de medicamentos para a asma, de quimioterápicos que são colocados diretamente perto do tumor (Kaur et al., 2018; Siegel & Rathbone, 2012).

Uma libertação de ordem zero pode ser assim obtida através de um implante que seja permeável ao fármaco e à água. Quando em contacto com o fluido o implante torna-se hidratado e incha, abrindo canais que vão fazer com que o fármaco se liberte. O implante funciona assim como uma matriz saturada de fármaco que o vai libertar através de difusão para a área circundante. Enquanto a saturação for mantida no interior do implante, irá existir um gradiente de concentração e a libertação irá ocorrer a um ritmo constante. Eventualmente a concentração de fármaco dissolvido no interior do sistema irá cair para níveis inferiores à saturação, o que reduzirá o gradiente de concentração e a taxa de libertação, até este valor ser nulo (P. I. Lee, 2017).

É desejável uma cinética de ordem zero (libertação constante) para minimizar disparidades na concentração de fármaco no sangue. Estes picos de concentrações podem levar a períodos de subdosagem ou sobredosagem, que são bastante comuns em fármacos que são rapidamente absorvidos ou rapidamente eliminados (Shen et al., 2004).

A obtenção do perfil e taxa de libertação desejados pode ser conseguida através do recurso a implantes lipídicos, por possuírem uma boa biocompatibilidade e serem biodegradáveis (Sax, Kessler, Wolf, & Winter, 2012).

5. Implantes Lipídicos

Os lípidos são geralmente insolúveis em água, formando agregados quando em contacto com este meio, e podem ser caracterizados pela sua composição em ácidos gordos, temperatura de fusão, balanço hidrofílico-lipofílico (HBL) e pela sua solubilidade em solventes orgânicos apolares. Os lípidos são anfipáticos devido à sua dupla estrutura molecular, possuindo uma parte hidrofílica e uma parte hidrofóbica. A sua temperatura de fusão aumenta na maioria dos casos com o aumento do peso molecular e diminui com a insaturação do ácido gordo (Bhattacharya & Bajaj, 2005; Jannin, Musakhanian, & Marchaud, 2008).

A definição e classificação dos excipientes lipídicos pode ser feita em quatro tipos: óleos sem surfactantes; óleos e surfactantes insolúveis em água; óleos, surfactantes, co solventes; e surfactantes solúveis em água e co solventes (Colin W. Pouton & Porter, 2008).

Os lípidos oferecem uma alternativa interessante como matrizes, por impedirem a criação de microclimas ácidos que poderiam impedir a utilização de certos fármacos, sensíveis a alterações de pH. Permitem também a utilização de fármacos estáveis nestes climas para que sejam protegidos de forma eficaz contra a degradação no corpo humano. Este tipo de implantes é especialmente conveniente para a libertação de fármacos por longos períodos. Os sistemas de veiculação lipídicos são ferramentas que permitem doses mais elevadas mantendo uma baixa toxicidade (DeTolla, Sanchez, Khan, Tyler, & Guarnieri, 2014; Frauke Kreye et al., 2011; F. Siepmann et al., 2008).

A principal aplicação de excipientes à base de lípidos consiste no aumento da biodisponibilidade através do aumento da solubilidade, normalmente pelo revestimento de fármacos, o alcance do sistema linfático, a modulação do transporte no organismo e a utilização de fármacos que atuem ao nível dos enterócitos (Bhattacharya & Bajaj, 2005; Jannin et al., 2008).

Outras aplicações destes excipientes podem ser o facto de ocultarem certas características organoléticas, como o sabor, a cor ou a textura de certas formas farmacêuticas (Patil et al., 2018), a proteção do princípio ativo de degradação prematura e a utilização em formas de libertação controladas (Koch et al., 2016).

A conjugação bem-sucedida de fármacos e lípidos depende em grande escala do conhecimento dos fatores físico-químicos e fisiológicos que promovem e dos quais depende a sua biodisponibilidade (Y.-C. Lee, Dalton, Regler, & Harris, 2018).

Os implantes lipídicos oferecem um grande potencial para a administração controlada de fármacos por via parentérica especialmente em fármacos suscetíveis a ácidos. Em contraste com os sistemas baseados em poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA), os implantes lipídicos não provocam a criação de microambientes ácidos durante a libertação de fármacos. Estas diminuições do pH podem inativar ou alterar os efeitos dos fármacos incorporados (F. Kreye, Siepmann, Zimmer, et al., 2011).

O interesse em sistemas lipídicos de libertação de fármacos tem vindo a aumentar nos últimos anos, galvanizado por um aumento da compreensão dos variados papéis que estes podem desempenhar no aumento da biodisponibilidade (Patel, Lalani, Bardoliwala, Ghosh, & Misra, 2018).

Devido ao aumento de interesse neste campo, surge uma necessidade crescente de se estabelecerem *guidelines* para a seleção e caracterização de excipientes, manuseamento dos materiais, *design* das formulações e técnicas laboratoriais para a obtenção de formas de libertação eficazes e que promovam a adesão à terapêutica (C. W. Pouton, 2006).

Outro fator relevante é a emergência em encontrar novos excipientes com perfis de segurança aceitáveis e regulados, combinada com os avanços nas tecnologias de formulação que têm aumentado bastante o sucesso e o potencial das formulações baseadas em lípidos (Jannin et al., 2008).

Dependendo da escolha de excipientes e das técnicas de formulação é possível obter uma variedade enorme de sistemas que incluem misturas físicas, soluções líquido/sólido, dispersões sólidas, e micro/nano sistemas emulsificantes de veiculação (Colin W. Pouton & Porter, 2008).

Estes tipos de sistemas possuem ainda a possibilidade de serem encapsulado diretamente ou transformados em granulados ou pós, que podem posteriormente ser utilizados para produzir cápsulas ou comprimidos (Hauss, 2007).

A seleção apropriada de excipientes lipídicos e as estratégias de formulação utilizadas na fase inicial de desenvolvimento de fármacos, é fulcral, pois pode levar a reduções de custo e tempo consideráveis até estes alcançarem o mercado (Arifin et al., 2006).

Parte do interesse dos meios de veiculação à base de lípidos, deve-se à necessidade crescente de novos sistemas que possibilitem a administração da grande maioria das substâncias produzidas recentemente que possuem baixa solubilidade ou capacidade de permeação, e potenciem a difusão de fármacos já existentes ou permitam a utilização de novas formas de administração (O'Driscoll & Griffin, 2008).

A eficácia farmacodinâmica de implantes lipídicos já foi demonstrada *in vivo* bem como a biocompatibilidade de diferentes sistemas lipídicos de veiculação (F. Kreye, Siepmann, Zimmer, et al., 2011; Sax et al., 2012).

Durante a produção deste tipo de sistemas de libertação, não há a necessidade de utilização de solventes orgânicos, e não há desnaturação de certos componentes em interfaces água/solvente. Para além disso há a redução dos riscos de toxicidade, tanto para o paciente, como para o ambiente, devido à não utilização desses solventes (Frauke Kreye et al., 2011).

O uso de misturas de implantes pode também ser utilizado como estratégia para facilitar a preparação dos implantes ou para ajustar as suas propriedades, permitindo a obtenção de perfis de libertação distintos e uma maior eficiência do sistema desenvolvido (Hauss, 2007; O'Driscoll & Griffin, 2008).

6. Métodos de Produção

São várias as técnicas que podem ser utilizadas na preparação de implantes (Duque, Körber, & Bodmeier, 2018). A compressão da mistura de pós fármaco-lípido parece ser o método mais utilizado, devido à sua simplicidade. Neste método tanto a mistura de lípidos como o fármaco são combinados, na forma sólida, através da aplicação de pressão, normalmente numa prensa hidráulica aplicando uma força definida (Myschik, Eberhardt, Rades, & Hook, 2008). No entanto, existem grandes obstáculos que têm de ser ultrapassados para utilizar esta técnica em larga escala (Engert, 2015). Em primeiro lugar o fluxo da mistura de pós fármaco-lípido é normalmente reduzido, maioritariamente devido ao lípido. Em segundo lugar o risco da falta de homogeneidade é considerável o que pode levar a uma falta de uniformidade de concentração de fármaco na forma final, como consequência de separação da mistura de fármaco e lípido durante a produção (Jivraj, Martini, & Thomson, 2000; Frauke Kreye et al., 2011; Zhang, Law, & Chakrabarti, 2003).

O método de fusão e molde, pode aparentemente apresentar uma desvantagem devido à exposição dos fármacos a temperaturas mais elevadas na sequência da sua produção, podendo afetar a atividade biológica dos compostos. No entanto, o período de tempo durante o qual o fármaco é exposto a estas temperaturas é limitado. Adicionalmente, a alteração da temperatura e do processo de armazenamento permite a obtenção de diferentes perfis de libertação (Frauke Kreye et al., 2011).

É necessário cuidado quando se executa esta técnica devido ao facto de que muitos lípidos terem tendência para mostrar polimorfismos. Se após a fusão e moldagem, se verificarem polimorfismos meta-estáveis ou instáveis nos lípidos, durante o armazenamento de longo prazo irão ocorrer transformações para formas termicamente mais estáveis, podendo potencialmente afetar propriedades cruciais que controlam a libertação de fármaco (Cullis, Hope, & Tilcock, 1986; Hafez & Cullis, 2001).

O método pode ser descrito pelo aquecimento do lípido, que geralmente exhibe uma temperatura de fusão relativamente baixa, até este fundir. De seguida, o fármaco é distribuído homogeneamente na mistura fundida e a solução/suspensão obtida é colocada em moldes com o

tamanho e geometria pretendidos. Idealmente, as dimensões e forma do implante devem permitir uma fácil administração, como por exemplo cilindros cujo tamanho permita a sua injeção utilizando agulhas convencionais. Obviamente o fármaco incorporado tem de ser estável às temperaturas aplicadas durante a sua produção (F. Kreye, Siepmann, Willart, Descamps, & Siepmann, 2011).

É importante referir que com este tipo de produção são obtidos perfis de libertação mais lentos, o que pode ser atribuído a diferenças na microestrutura dos implantes visto que no caso da compressão direta é mais provável que as partículas do lípido estejam menos intensamente ligadas umas às outras (F. Kreye, Siepmann, Zimmer, et al., 2011).

7. Mecanismos de Liberação

A permeabilidade dos fármacos é governada tanto por fatores físico-químicos, de acordo com a lei de Fick, como por fatores fisiológicos (Shah & Amidon, 2014). O fluxo através dos sistemas de transporte do organismo é mediado pela afinidade, tempo de contacto, área e concentração de substrato. A liberação de fármacos de um sistema matricial pode ocorrer por difusão através de poros aquosos, difusão através do polímero, regulação do fluxo por osmose, e erosão ou degradação dos componentes da matriz (Fredenberg et al., 2011; Wilson, 2012).

Os mecanismos presentes na liberação controlada de fármacos dos implantes são vários, incluindo a dissolução, difusão, osmose, partição e o *targeting* e liberação próximo do local de ação (Alexis, 2005; Higuchi, 1963).

O estudo do perfil de liberação de um fármaco é efetuado utilizando amostras com fármaco em meios líquidos como uma solução salina de tampão fosfato. Nestas simulações, os mecanismos de *clearance* não influenciam o resultado e a resposta teórica do tecido alvo à concentração local de fármaco mostra uma curva constituída por três zonas distintas, que diferem conforme a concentração aumenta, inicialmente, ocorrem ligações não específicas que não produzem resposta, de seguida ocorre uma resposta concordante com a concentração de fármaco e por último ocorre saturação, tendo a resposta máxima possível sido atingida (Agarwal & Rupenthal, 2013; Fredenberg et al., 2011).

7.1 A Dissolução do Fármaco

Os fármacos possuem uma estabilidade termodinâmica que depende de vários fatores, influenciando a conversão que ocorre entre formas sólidas durante o armazenamento e após a administração (F. Kreye, Siepmann, Willart, et al., 2011). A dissolução depende da estrutura química, da temperatura e constituição do meio, das propriedades físico-químicas dos grupos

funcionais do fármaco, das variações na sua configuração estereoquímica e das propriedades do seu estado (Mantri, Sanghvi, & Zhu, 2017; Savjani, Gajjar, & Savjani, 2012). Consiste na transferência de um fármaco na forma sólida para o meio envolvente, que pode ser água, um polímero ou tecidos (J. Siepmann, Ronald, & Rathbone, 2012; Wassvik, C. M., Holmén, A. G., Draheim, R., Artursson, P., & Bergström, 2008).

A importância da solubilidade advém da necessidade das moléculas de fármaco de estarem dissolvidas para que possam ser transportadas através das membranas biológicas (Mantri et al., 2017).

Uma forma simples para determinar a solubilidade num meio líquido é dispersar um excesso de fármaco sólido, preferencialmente como um pó fino, no líquido à temperatura pretendida e agitar a dispersão. Em vários períodos de tempo, a dispersão é removida e o fármaco na forma sólida é retirado por centrifugação e/ou filtração. A concentração de fármaco que se encontra dissolvido vai aumentar com o tempo até atingir um patamar, que pode ser considerada como a concentração de saturação, ou solubilidade desse fármaco nessa solução, à temperatura em que foi efetuado o estudo (J. Siepmann, Siegel, et al., 2012).

Para determinar a solubilidade de um fármaco num material que constitui a membrana ou a matriz de libertação, amostras finas do material, de volume uniformes, podem ser adicionadas a uma dispersão líquida. Após agitação, são removidas amostras em tempos diferentes e rapidamente lavadas para remover o excesso de fármaco da superfície. O fármaco é então extraído da amostra obtida e analisado. Quando a quantidade de fármaco analisada dividida pelo volume de material da amostra atingir um valor constante, este rácio é considerado como a solubilidade de fármaco no material (Harle, Ingram, Leber, Hess, & Yoder, 2003).

Geralmente existe uma proporcionalidade inversa entre a solubilidade e o ponto de fusão e uma relação direta positiva entre a solubilidade a compatibilidade química do fármaco e do solvente. A diminuição do tamanho das partículas e o aumento da solubilidade são refletidos num aumento da taxa de libertação (Loftsson, 2015).

7.2 A Difusão do Fármaco

A difusão é normalmente a propriedade mais importante no que diz respeito à maioria dos SLC, sendo normalmente o seu mecanismo controlador.

Todas as moléculas estão constantemente sujeitas a colisões aleatórias entre si. O resultado disto, é a ocorrência de reações térmicas. Em qualquer ponto no tempo, a direção e sentido do movimento de uma molécula é aleatória, e muda repetidamente devido a colisões com outras moléculas. Ao longo do tempo, a alteração da localização de uma molécula, desde o seu ponto de origem, é o resultado de um enorme número destes passos aleatórios (McNaught, A. D.; Wilkinson, 1997; Zwolinski, Eyring, & Reese, 1949).

Macroscopicamente, os movimentos independentes e aleatórios que ocorrem num elevado número de moléculas faz com que elas se movimentem de regiões de concentrações elevadas para zonas de concentrações menores. Isto faz com que a difusão de uma substância ocorra consoante o gradiente de concentração (Zwolinski et al., 1949).

O coeficiente de difusão é a medida da mobilidade da molécula no meio. O tempo normal necessário para a difusão numa determinada distância é proporcional ao quadrado dessa distância e inversamente proporcional ao coeficiente de difusão, o que permite verificar que a difusão se torna menos eficiente com o aumento da distância (Paramita & Kasapis, 2019).

Nos implantes lipídicos o fármaco é colocado diretamente numa mistura, que age tanto como sistema de armazenamento como mediador da difusão. O fármaco é uniformemente distribuído na mistura que constitui o implante e a libertação é controlada por difusão através da matriz do implante ou através de poros aquosos. Os implantes lipídicos normalmente apresentam um *burst* inicial de libertação, causado pela difusão das partículas que se encontram na superfície do implante. Com o passar do tempo, a taxa de libertação diminui enquanto o fármaco que está mais no interior tem de se difundir até à superfície. Como a distância a atravessar é superior, a relação entre o tempo e distancia torna-se mais relevante. Neste tipo de implantes é expectável um aumento da taxa de libertação com a introdução de componentes solúveis em água, na mistura que os compõem (Brooke & Washkuhn, 1977; Cao et al., 2014; Siegel & Rathbone, 2012). O efeito

burst pode gerar uma concentração que pode ser tóxica inicialmente, e ainda assim ser insuficiente para induzir a concentração terapêutica mínima. Uma solução para este problema é o revestimento do implante com uma camada de lípido sem princípio ativo, o que diminui o efeito de *burst* inicial ao bloquear a libertação de fármaco à superfície e estabilizando o perfil de libertação (X. Huang & Brazel, 2001).

A importância do efeito *burst* ocorre em implantes planos, mas é ainda mais proeminente em cilindros e esferas, já que a quantidade de fármaco disponível diminui com o aumento da distância à superfície (Cao et al., 2014; Siegel & Rathbone, 2012). A redução do efeito *burst* gerado por estes fatores pode ser efetuada recorrendo, a uma cobertura revestida, a implantes cónicos ou hemisféricos, cujas diferenças nas áreas de superfície vai alterar a difusão de fármaco para os fluidos intersticiais, embora estes processos tornem a sua produção mais difícil (Fu & Kao, 2010).

A difusão depende da molécula e do meio. O tamanho da molécula dificulta a capacidade de difusão, bem como a viscosidade do meio envolvente. A temperatura aumenta a difusão devido ao aumento de intensidade da agitação térmica (Paramita & Kasapis, 2019).

Embora a matriz do implante não seja fluida como um líquido, devido à mobilidade molecular, a mistura que forma o implante possui uma viscosidade própria. Apesar de macroscopicamente a matriz parecer um sólido estático, ela é na verdade uma estrutura dinâmica e flutuante. Isto faz com que o coeficiente de difusão diminua abruptamente com o aumento do raio molecular e com o aumento da densidade da matriz quando esta arrefece (Siegel & Rathbone, 2012).

A libertação de fármaco dos implantes mediados por difusão ocorre em concomitância com a sua erosão, particularmente com a difusão para o sangue e tecidos enquanto os fluidos intersticiais penetram a matriz polimérica e solubilizam e difundem o fármaco (Arifin et al., 2006; Cao et al., 2014).

7.3 Relação entre Difusão e Dissolução

A dissolução ocorre quando uma partícula de fármaco e um meio solvente, não saturado, interagem. Este processo envolve dois passos. Primeiro, o fármaco tem de se dissociar da superfície da partícula e ser envolvido pelo solvente, formando moléculas hidratadas à superfície da partícula. De seguida, o fármaco que acabou de se dissolver tem de se difundir afastando-se da superfície. A menos que o fármaco seja extremamente insolúvel no meio que o envolve. O segundo processo é mais lento que o primeiro. Assim sendo, a concentração nas imediações mais próximas da partícula é muito semelhante à concentração de fármaco à superfície (J. Wang & Flanagan, 1999).

Um gradiente de concentração, diferença da concentração ao longo do espaço, é assim estabelecido entre a partícula/interface da matriz e o meio envolvente. O processo controlador da fluidez do fármaco através deste gradiente é a difusão. Em sistemas de libertação que contêm partículas sólidas de fármaco, a concentração, tamanho das moléculas, composição do meio e distância são particularmente determinantes para a taxa de libertação.

Nos implantes lipídicos a libertação de fármaco ocorre por dissolução, seguida de difusão através da matriz. As partículas à superfície dissolvem-se rapidamente, o que leva, como já referido, a um *burst* inicial (Fu & Kao, 2010). As partículas que se encontram mais no interior dissolvem-se de uma forma mais lenta, visto que a taxa de dissolução é controlada pela difusão através da matriz. Durante o processo intermédio, é possível observar uma frente móvel que separa a zona central que contém o fármaco sólido, da zona periférica que contém o fármaco completamente dissolvido. Devido ao facto de que a distância de difusão necessária até à superfície do implante aumenta com o tempo, a velocidade desta frente diminui com o avançar do processo de libertação, e a taxa de libertação diminui com o tempo (Paramita & Kasapis, 2019).

7.4 A Partição do Fármaco

Durante a administração de fármacos, as moléculas muitas vezes encontram uma zona de interface entre duas fases ou materiais. O coeficiente de partição é a medida de afinidade relativa de um fármaco que permite calcular a quantidade que é distribuída entre os tecidos e o plasma (Poulin & Theil, 2000). Na interface entre dois meios, o coeficiente de partição prevê a frequência relativa, considerando que as condições de mantêm estáveis, com que uma molécula se move para um meio em comparação com o outro. Um coeficiente de partição água/lípidos demasiado elevado, não permite que o fármaco seja administrado para o tecido alvo de forma eficiente (Ku, 2010; Siegel & Rathbone, 2012).

O coeficiente de partição é uma variável termodinâmica, que é estimada como o rácio de solubilidades entre a membrana/matriz libertadora de fármaco e o meio de libertação representa todas as interações passíveis de ocorrer entre ambos (Ong, Liu, & Pidgeon, 1996). Pode também ser estimado através da medição do equilíbrio de amostras de materiais com soluções de fármaco não saturadas, medindo o rácio de concentração de fármaco na amostra em relação à concentração de fármaco no meio de libertação, ambos após atingirem o equilíbrio (J. Siepmann, Siegel, et al., 2012).

7.5 Osmose

A osmose refere-se ao movimento natural da água. É um fenómeno que ocorre quando uma membrana permite a passagem de água, mas não de certos solutos (Herbig, S. M., Cardinal, J. R., Korsmeyer, R. W., & Smith, 1995). A água flui através desta membrana semipermeável numa tentativa de equilibrar as concentrações dos solutos impermeáveis em ambos os lados da mesma. (Verma & Garg, 2004).

A taxa de fluxo osmótico numa unidade de área é determinada pela concentração de osmólitos, solutos que não conseguem atravessar a barreira, pela sua natureza, e pela permeabilidade hidráulica da membrana, um valor determinado pelo fluxo constante de água através da membrana semipermeável para um reservatório (Jiang, Thanoo, & DeLuca, 2002; Kaur et al., 2018).

A utilização do mecanismo de osmose pode ser feita através do revestimento individual de polímeros com membranas semipermeáveis, cujo aumento da pressão osmótica rebenta, libertando o fármaco (Cheng et al., 2018), ou através da utilização de um revestimento com poros aquosos que geram uma taxa de libertação constante que pode ser controlada dentro dos limites fixos do processo osmótico, e permite uma libertação de fármaco relativamente constante. Estes poros podem ser criados com excipientes embutidos na membrana, que se dissolvem quando contactam com água. Isto faz com que a água flua através das partes semipermeáveis da mistura e liberte o fármaco dissolvido através de poros para o meio envolvente (Anal, 2007; Jiang et al., 2002; Ratnaparkhi, M. P., & Gupta Jyoti, 2013). Em ambos os casos a grossura do revestimento permite diferentes perfis de libertação e a libertação de fármacos é causada pela difusão de água para dentro do implante (Ni et al., 2017).

7.6 Libertação e *Targeting* Local

Os benefícios de um fármaco podem ser melhorados através do *targeting* ativo perto do local de ação pretendido e se for possível evitar a sua presença nos locais associados à sua toxicidade, que pode ir desde sistemas de órgãos inteiros, até ao nível dos organelos (Zou, Braegelman, & Webber, 2019).

As entidades moleculares que apresentem características como margem terapêutica estreita, que sejam eliminadas rapidamente pelo organismo, que sofram degradação fisiológica antes da absorção, ou cuja eficácia seja reduzida sem aplicação numa zona específica, são muitas vezes excluídas nas fases iniciais de descoberta e desenvolvimento de fármacos (Takebe, Imai, &

Ono, 2018). Com um aumento dos conhecimentos dos sistemas de libertação e o desenvolvimento continuo das tecnologias inerentes à sua produção, pode ser possível aumentar o número de moléculas com atividade farmacológica que podem ser desenvolvidas/veiculadas para produtos farmacêuticos viáveis.

8. Líquidos Iónicos

Os líquidos iónicos (LI) são sais orgânicos, que têm sido um tópico crescente de interesse científico. Estes compostos encontram-se no estado líquido abaixo dos 100 °C (MacFarlane & Seddon, 2007) ou até mesmo à temperatura ambiente, sendo estes últimos referidos como LI de temperatura ambiente (Benedetto & Ballone, 2018). Devido às suas propriedades peculiares, os LI podem ser utilizados em inúmeras aplicações como alternativas a solventes voláteis orgânicos. Entre essas propriedades estão a sua pressão de vapor negligenciável, o facto de não serem voláteis nem inflamáveis, bem como a sua capacidade de dissolverem materiais orgânicos, inorgânicos e poliméricos, com reduzida solubilidade. Adicionalmente, estes sais têm também elevada termoestabilidade, possuindo um grande intervalo no qual se encontram no estado líquido (Egorova, Gordeev, & Ananikov, 2017; Júlio, 2017). Assim, a utilização destes compostos pode reduzir o risco de inalações nocivas e de acidentes com combustão, e alguns LI podem representar uma diminuição na poluição ambiental, comparativamente com outros solventes orgânicos (Freemantle, 2010; Santos de Almeida et al., 2017). Devido à sua variabilidade e à flexibilidade na sua síntese, os LI são referidos como *designer solvents* na área da química. Estudos recentes demonstram um alargamento das suas possibilidades de utilização (Dean, P. M., Pringle, J. M., & MacFarlane, 2010).

Mais especificamente, a utilidade dos LI já foi demonstrada em diversas áreas. Nomeadamente como catalisadores, processadores de celulose, eletrólitos em baterias, deposição metálica e tratamento de gases. Adicionalmente, os LI também atraíram um grande interesse por parte da comunidade científica na ciência da separação, nomeadamente em técnicas de cromatografia (Y. Huang, Yao, & Song, 2013).

Os LI são sais orgânicos, compostos por um catião orgânico, bem como um anião que pode ser orgânico ou inorgânico. Estes sais possuem pontos de fusão baixos, por serem constituídos por iões estericamente assimétricos, o que impossibilita uma forte interação iónica entre eles, ao contrário dos sais orgânicos comuns (Agatemor, Ibsen, Tanner, & Mitragotri, 2018). As suas propriedades são altamente dependentes dos iões que os constituem, tanto a nível de tamanho como

do tipo, o que permite ser possível a preparação de um líquido iónico com determinadas propriedades desejadas através da customização dos seus constituintes catiónicos e aniónicos (Dobler, Schmidts, Klingenhöfer, & Runkel, 2013; Zakrewsky et al., 2014). Estes compostos possuem também aplicações como solventes mais ecológicos devido às suas propriedades únicas (Dutta, Kundu, & Sarkar, 2018).

A solubilidade nos LI está relacionada com a polaridade e estrutura molecular do solvente, bem como a força das ligações de hidrogénio entre álcoois e os grupos aniónicos que os constituem (Amarasekara, 2016).

A perspetiva redutora que via os LI apenas como sais quaternários de catiões *ammonium*, *imidazolium*, *pyrrolidinium*, *pyridinium*, ou *phosphonium*, foi ultrapassada com a introdução de novos catiões inspirados em substâncias biológicas tais como o *cholinium* e o *guanidinium*, bem como catiões metálicos que após emparelhados com aniões geram sais que podem ser descritos como LI (Agatemor et al., 2018). De acordo com as suas propriedades e características, os LI podem ser classificados em três gerações. Numa fase inicial, os LI designados de primeira geração possuíam um interesse particular como solventes (Freemantle, 2010). De seguida, a segunda geração foi desenvolvida para ser utilizada como meios de reação, como catalisadores para separações e extrações, como lubrificantes, fluidos magnéticos, propulsores e fluidos hidráulicos (Balk, Holzgrabe, & Meinel, 2015). Com o aumento da perceção da toxicidade e da biocompatibilidade, o conceito do uso de LI em formulações com ingredientes farmacologicamente ativos começou a ser estudado, introduzindo assim estes componentes na área das ciências farmacêuticas, quer na síntese de compostos farmacológicos, em processos analíticos ou como solventes de proteínas e outras substâncias com solubilidade reduzida ou como excipientes em microemulsões. Estes LI constituem a terceira geração, que podem ser usados como solventes customizáveis de fármacos ou até fármacos transformados em LI através da criação de sais apropriados (Hough et al., 2007; Shamshina, Kelley, Gurau, & Rogers, 2015).

O conceito de LI como ingredientes farmacologicamente ativos, surgiu, através do emparelhamento de um catião farmacologicamente ativo com um anião, o que permite obter fármacos cuja base é um líquido iónico e que exibem melhorias em termos de solubilidade e capacidade de permeação das barreiras fisiológicas para que o fármaco atinja os tecido-alvo de

forma eficaz (Pinto et al., 2013). Desta forma, a pesquisa de LI com propriedades farmacológicas parece ser uma solução inovadora para contornar alguns problemas inerentes a certas moléculas candidatas a fármacos, através da melhoria de fatores como as suas características lipofílicas (Balk et al., 2015).

A atividade antimicrobiana dos LI está bem demonstrada na literatura, tendo havido um aumento dos estudos destes componentes como agentes antimicrobianos, antifúngicos e antivirais (Aditya et al., 2018; Muñoz-Bonilla & Fernández-García, 2018; Subhedar et al., 2018; Zheng et al., 2017).

Estudos realizados em laboratório demonstraram o potencial dos LI como uma tecnologia promissora de eliminação de certos problemas de substâncias constituintes dos sistemas de veiculação, tais como a ocorrência de polimorfismos e a biodisponibilidade/solubilidade reduzida de certos componentes (Banerjee et al., 2018; Moshikur et al., 2018; Tanner, Ibsen, & Mitragotri, 2018; C. Wang et al., 2018; Wu et al., 2019).

Outros estudos revelam uma enorme variedade de produtos farmacêuticos presentes nos efluentes de estações de tratamento de água o que constitui uma grande preocupação para a saúde pública. Embora as estações de tratamento de água utilizem tecnologia avançada para a remoção de poluentes e contaminantes, nenhum destes processos foi desenhado especificamente para o tratamento dos produtos metabolizados de fármacos, a utilização de LI pode também trazer vantagens a nível ambiental através da sua utilização na área farmacêutica (Marrucho, Branco, & Rebelo, 2014).

Como referido anteriormente, muitos fármacos exibem perfis de libertação limitados, o que reduz a sua biodisponibilidade, e faz com que sejam descartados nas fases iniciais dos estudos, é fundamental a pesquisa de novas estratégias para os solubilizar e/ou veicular. É estimado que 40-70% dos candidatos a novos fármacos não passem na fase inicial dos estudos devido a problemas de solubilidade e biodisponibilidade (Shamshina et al., 2015). Neste âmbito, a utilização de LI em sistemas de veiculação de fármacos pode representar uma mais valia para ultrapassar alguns destes obstáculos, nomeadamente por permitirem o aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis. Adicionalmente, alguns destes LI podem também contribuir para um aumento da permeação destes

ativos através das barreiras fisiológicas e consequentemente melhorar a eficácia terapêutica do ativo (Sidat et al., 2019).

O tipo de sistema de veiculação desenvolvido é determinante para a eficiência de um fármaco e estes devem ser desenhados para o proteger do metabolismo indesejado e para o transportar para o seu local de ação a uma taxa desejável (Shen et al., 2004). Pelo que ao incluir LI em sistemas de veiculação, estes fatores têm de ser considerados.

A toxicidade intrínseca de alguns LI inspirou a síntese dos mesmos utilizando biomoléculas, como o catião *cholinium*, presente nas membranas celulares como um componente da fosfatidilcolina e esfingomielina, na tentativa de permitir que os LI penetrem as membranas de forma mais eficiente e de forma a que estes sejam menos tóxicos (Kawai, Kaneko, Kawakami, & Yonezawa, 2011). É importante referir que as melhorias na solubilidade e permeação dos fármacos dependem, entre outros fatores, da estrutura e das propriedades químicas do líquido iónico, não sendo uma propriedade genérica dos LI com este catião, ou outro catião (Agatemor et al., 2018). Para além disso, os LI constituídos pelo catião derivado de colina podem ser agentes antimicrobianos potentes que atuam contra microrganismos, apresentando-se mais potentes que alguns compostos orgânicos, nomeadamente que a atrazina, o benzeno ou o clorofórmio (Ventura et al., 2014).

No entanto, é fundamental não esquecer que o perfil de toxicidade dos LI é variável, mas com um *design* racional, e não esquecendo a relevância desta característica, é possível formular um líquido iónico com especificidade para uma célula alvo, e com as características desejadas de forma a limitar efeitos indesejados (Agatemor et al., 2018).

Assim, no presente estudo pretende-se avaliar se a presença de um LI em implantes lipídicos influencia as características e performance destes sistemas de veiculação. Para este efeito, usou-se como ativo modelo a cafeína, um alcaloide natural de características hidrofílicas e que pode atuar como estimulante do sistema nervoso central (Ferré, 2016). Este ativo é relativamente acessível financeiramente, de fácil manuseamento, e apresentando algum interesse do ponto de vista farmacêutico (Medina-López, Vara-Gama, Soria-Arteche, Moreno-Rocha, & López-Muñoz, 2018), e cosmético (Herman & Herman, 2012), o que justifica a sua escolha como modelo em alguns estudos (T. Santos de Almeida et al., 2015), bem como neste trabalho.

9. Materiais e Métodos

9.1 Materiais

Na produção dos implantes utilizou-se o lípido Dynasan[®] 118 [Tristearato de glicerilo] que foi adquirido na Cremer OleoGmbH, WerkWitten, (Hamburgo, Alemanha) e o Gelucire[®] 50/02 na Gattefossé (Saint-Priest, França) (**Tabela 1**). A cafeína, usada como fármaco modelo, foi adquirida na Sigma-Aldrich (Saint-Louis, MO, EUA) (**Tabela 2**). Para os ensaios de libertação foi utilizado como meio de libertação tampão fosfato pH 7,4 com 0,01 % (m/v) de azida de sódio, preparado *in house*. No ensaio de doseamento usou-se éter dietílico da PanReac AppliChem[®] ITW Reagents (Barcelona, Espanha).

O líquido iónico utilizado neste estudo foi o (2-hidroxietil)-trimetilamónio-L-fenilalaninato [Cho][Phe], sintetizado no âmbito de outro projeto. A concentração escolhida foi de 0,2 % (m/m), que é a concentração máxima onde é possível manter a viabilidade celular (T. Santos de Almeida et al., 2015).

Para além disso, no ensaio de uniformidade de conteúdo foram utilizados os corantes, azul de metileno (de Sigma Aldrich, St. Louis, MO, EUA) e o sudan III (de Sigma Aldrich, Darmstadt, Alemanha).

Relativamente aos aparelhos utilizados, para o ensaio de libertação usou-se uma Incubadora Heidolph 1000[®] com agitação Heidolph Unimax 1010[®] (Schwabach, Alemanha) e para a quantificação do ativo nos diversos ensaios recorreu-se ao Espectrofotómetro Evolution[®] 300 da Thermo Scientific (Hertfordshire, Inglaterra).

Tabela 1 - Propriedades físico-químicas dos lípidos utilizados

Lípidos	Fórmula molecular	Peso molecular (g/mol)	Ponto de fusão (°C)	Densidade (g/cm³)
Tristearato de glicerilo (Dynasan [®] 118)	C ₅₇ H ₁₁₀ O ₆	891,48	72-75	0,856
Gelucire 50/02	C ₁₅ H ₃₀ O ₄	274,40	50	

Tabela 2 - Propriedades físico-químicas do fármaco modelo

Fármaco	Fórmula molecular	Peso molecular (g/mol)	Ponto de fusão (°C)	Solubilidade em H₂O (mg/mL)
Cafeína	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂	194,19	236-238	60,8±1,1

9.2 Métodos

9.2.1 Preparação dos implantes

A produção de implantes foi realizada pela técnica de fusão e moldagem, descritas por (Frauke Kreye et al., 2011) com algumas alterações, obtendo 3 implantes de composições diferentes (**Tabela 3**). Os componentes lipídicos foram aquecidos, no estado sólido, foram aquecidos em banho de água até fundirem, juntamente com o fármaco previamente pulverizado e tamisado ($\varnothing < 100 \mu\text{m}$), sob agitação, até se visualizar total dispersão do fármaco no lípido. No lote com LI, a sua adição foi feita com recurso a uma micropipeta na proporção 0,2 % (m/m) antes do processo de fusão. De seguida, foi feita a pipetagem com uma pipeta estéril de plástico descartável. Depois do arrefecimento até à temperatura ambiente, os implantes foram retirados do interior da pipeta e conservados no exsiccador. A razão lípido: fármaco em todos os implantes neste trabalho de investigação foi de 90:10 % (m/m). O corte das várias secções com o tamanho necessário foi feito antes da utilização dos implantes. O implante possui a grossura do molde utilizado, neste caso, diâmetro de 0,1 cm e pode ser cortado com o comprimento necessário consoante a dose pretendida, no caso dos testes efetuados foi 0,5 cm. Ambas as medidas podem ser alteradas se necessário, com o aumento do diâmetro da pipeta ou do corte das secções.

Tabela 3 - Composição qualitativa dos lotes

	A	B	C
Dynasan 118	90 % (m/m)	80 % (m/m)	79,8 % (m/m)
Gelucire 50/02	Ausente	10 % (m/m)	10 % (m/m)
Líquido Iónico	Ausente	Ausente	0.2 % (m/m)

9.2.2 Cálculo das dimensões do implante.

O cálculo das dimensões do implante foi efetuado recorrendo à fórmula da área total dos cilindros bem como do volume dos cilindros. Posteriormente foi feita a divisão de ambos os valores obtidos de modo a perceber a razão entre ambos os parâmetros.

9.2.3 Estudo da uniformidade de conteúdo

O estudo da uniformidade de conteúdo foi efetuado utilizando dois lotes: um com Dynasan 118, Gelucire® 50/02, e um corante lipofílico (**Figura 1**) (Sudan III 2,5 % (m/m)) (Asmus, Gurny, & Möller, 2011) e outro contendo um corante hidrofílico (**Figura 2**) (azul-de-metileno 2,5 % (m/m)) em vez do lipofílico (Dong Choon Hyun, 2015) para avaliar a uniformidade de conteúdo no lote.

9.2.4 Estudo de libertação in vitro

Os implantes foram pesados (n=5) e colocados em *eppendorfs* (2 mL). De seguida, foi adicionado 1,5 mL tampão fosfato pH 7,4 com 0,01 % (m/v) de NaN_3 . Posteriormente, os *eppendorfs* foram colocados na incubadora com agitação horizontal de 80 rpm à temperatura constante de 37 °C.

Nos tempos pré-definidos, retirou-se todo o meio de libertação e de seguida foi repostado meio fresco previamente aquecido na incubadora, à mesma temperatura. A quantidade de fármaco libertado foi quantificado por espectrofotometria UV no comprimento de onda máximo, que foi determinado experimentalmente ao comprimento de onda de máxima absorção de cafeína de 273 nm. Durante todos os ensaios, foram sempre mantidas as condições *sink*.

9.2.5 Doseamento da cafeína no implante

O ensaio foi efetuado em triplicado para todos os lotes de implantes produzidos. Para este teste foi efetuada a dissolução total de um implante em 0,5 mL éter dietílico e 1 mL tampão fosfato pH 7,4 com azida de sódio 0,01 % (m/v). Depois de uma hora, retiraram-se 10 µL de fase aquosa e a cafeína foi quantificada por espectrofotometria UV-Visível a 273 nm).

10. Resultados e Discussão

Neste estudo, os implantes foram preparados de acordo com o método descrito por (Frauke Kreye, Siepmann, & Siepmann, 2008), com algumas modificações. Estas alterações ao método, realizadas no âmbito deste projeto, demonstraram-se essenciais no sentido em que otimizam a produção dos mesmos e proporcionam a obtenção de implantes mais homogéneos. Estas alterações permitiram o uso de um molde contínuo, em vez de vários moldes divididos, o que conduziu a uma maior eficácia na produção dos implantes, tanto em termos temporais como monetários.

10.1 Estudo da uniformidade de conteúdo

Para avaliar a uniformidade de conteúdo dos implantes desenvolvidos, foram incorporados dois corantes, um corante lipofílico (Sudan III 2,5 % (m/m)) e um hidrofílico (azul-de-metileno 2,5 % (m/m)).

A avaliação destes implantes preparados (**Figura 1 e 2**) permitiu observar que houve uma boa difusão de ambos os corantes ao longo de todo o lote. Assim, este estudo indica não só que este sistema de veiculação é indicado tanto para fármacos lipofílicos como hidrofílicos, mas também que as alterações efetuadas garantiram a obtenção de implantes homogéneos, ao longo do lote o que é essencial para garantir a eficiência dos implantes.



Figura 1 - Implante contendo o corante lipofílico, Sudan III (2,5 % (m/m)).



Figura 2 - Implante contendo o corante hidrofílico, Azul-de-metileno (2,5 % (m/m)).

10.2 Dimensões do implante

Tabela 4 - Cálculo da área de superfície e razão Área/Volume dos implantes (n=15).

Massa (mg)	Altura (mm)	Diâmetro (mm)	Raio (mm)	Área de superfície (mm ²)	Volume (mm ³)	Razão área/volume
38	5	1	0,5	17,28	3,93	4,40

Estes implantes possuem uma altura e um diâmetro reduzidos, no entanto apresentam uma elevada área de superfície o que é fundamental para a eficácia de um sistema de veiculação em que o fármaco é libertado por difusão (**Tabela 4**).

10.3 Estudo de libertação *in vitro*

Apesar dos implantes lipídicos poderem apresentar vantagens relativamente a outros sistemas de veiculação de fármacos, tais como a proteção do fármaco incorporado, tanto de agentes externos durante a sua conservação como dos processos de degradação organismo após administração, bem como permitir a modulação da sua libertação, muitas vezes estes sistemas apresentam perfis de libertação inflexíveis, sendo essencial encontrar novos componentes para incluir nestes sistemas, que permitam ultrapassar esta problemática. Neste âmbito, a incorporação de LI pode ser uma mais valia e pretendeu-se neste estudo avaliar se a inclusão de um LI podia modelar a libertação do fármaco em estudo.

10.4 Efeito do adjuvante

No âmbito deste trabalho procedeu-se também à avaliação do efeito do tipo de adjuvante na libertação do ativo ao fim de 80 dias (**Figura 3**). Assim, estudou-se a libertação da cafeína não só dos implantes contendo apenas Dynasan, mas também para os implantes contendo como adjuvante, o Gelucire ou o Gelucire/LI, conhecidos promotores de solubilidade.

Os valores de libertação obtidos foram de $4,59 \pm 0,34$ %, para o lote contendo apenas com Dynasan 118, $24,19 \pm 4,72$ %, para o lote com gelucire 50/02, e de $31,60 \% \pm 5,13$ %, para o lote com Gelucire e líquido iónico. Os resultados obtidos demonstram uma libertação continua ao longo do tempo e indicam um aumento da velocidade de libertação no implante contendo o líquido iónico, quando comparado com o implante na ausência deste sal. Este aumento na libertação pode dever-se a uma maior hidrofiliabilidade por parte da inclusão do IL, facilitando a libertação da cafeína.

O lote que revela a menor percentagem de libertação é o implante constituído apenas por dynasan 118. Este facto deve-se à sua elevada hidrofobicidade e baixa molhabilidade que dificulta a libertação da cafeína. Este lote possui uma libertação demasiado baixa para poder ser utilizado no tratamento farmacológico.

Os implantes com gelucire 50/02 revelam uma libertação superior aos implantes sem este componente, como consequência do gelucire ser um reconhecido adjuvante da libertação e permitir a degradação do implante ao longo do tempo (Júlio, 2017). Os resultados dos implantes com lípidos iónicos, são congruentes com a hipótese em estudo que revela que a presença destes sais na constituição dos implantes pode funcionar como fator modelador da libertação de fármacos a uma concentração não citotóxica.

Como esperado nos perfis de libertação dos implantes lipídicos, todos os lotes apresentam um *burst* inicial mínimo (**Figura 3**), referente à quantidade de cafeína presente na superfície do implante que tem maior facilidade para se libertar para o meio, por difusão. Após este *burst* os implantes continuaram a sua libertação seguindo uma cinética de ordem zero, como pretendido para garantir uma libertação continua.

Todas as curvas apresentam um perfil de libertação semelhante o que significa que a diferença de componentes apenas alterou a velocidade, e não o mecanismo de libertação (**Figura 3**). Os resultados ao fim de 3 meses, bem como a tendência cinética de libertação tornam expectável, considerando que a taxa se mantém constante a libertação total ao fim de um ano para o lote contendo o líquido iónico, o que é desejável para o tratamento de doenças crónicas.

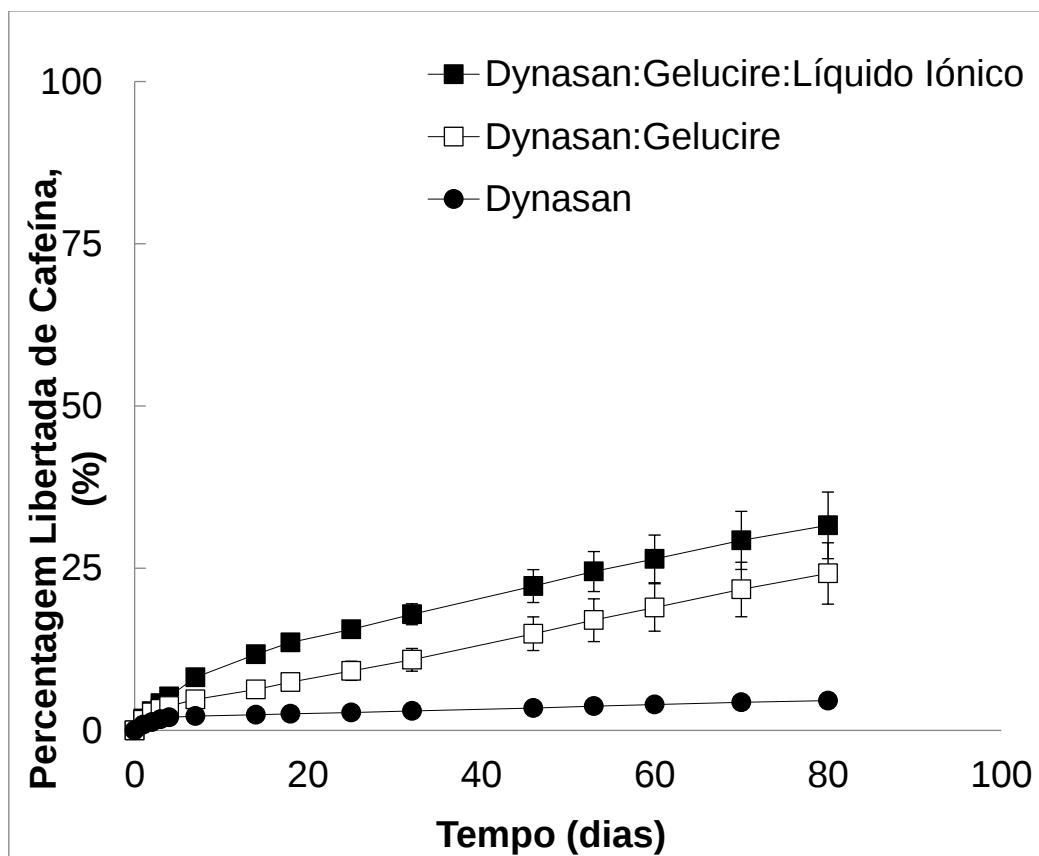


Figura 3 - Efeito da composição do implante (Dynasan, Dynasan/Gelucir, Dynasan/Gelucir/LI) na libertação da cafeína.

10.5 Doseamento do implante

Com o objetivo de verificar a robustez do método considerando os diferentes componentes presentes nos implantes, foi também efetuado o doseamento da cafeína (**Figura 4**) nos três implantes preparados (**Tabela 3**).

Os resultados obtidos para o doseamento foram de $95,5 \pm 5,1\%$, no lote apenas com dynasan, $96,2 \pm 8,5\%$, no lote com gelucire e $100,7 \pm 8,5\%$, no lote contendo gelucire e o líquido iônico em estudo (**Figura 4**). Estes resultados foram comparados com um branco, que não teve valor mensurável no espectrofotômetro.

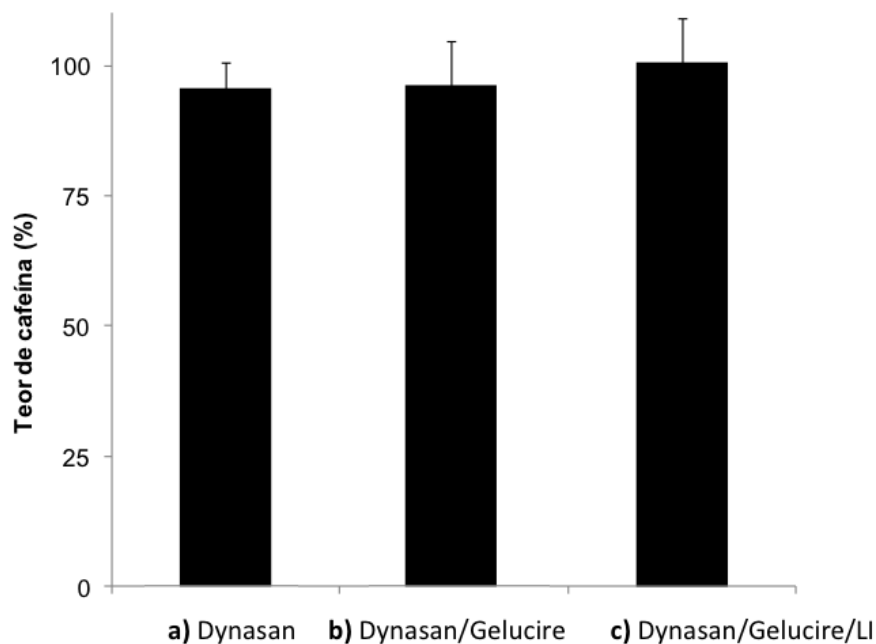


Figura 4 - Doseamento da cafeína nos implantes preparados com: a) Dynasan, b) Dynasan/Gelucire e c) Dynasan/Gelucire/LI, respetivamente.

Os resultados obtidos no estudo do doseamento da cafeína demonstram que não existem diferenças estatisticamente significativas entre os vários lotes analisados. Isto permite concluir que a alteração de excipientes não afetou o teor de do fármaco presente nos implantes preparados, como se pretendia que acontecesse, para garantir que estes possam ser utilizados. De salientar que os implantes produzidos não demonstraram biodegradação visível durante o tempo em que foram estudados, o que representa uma desvantagem uma vez que se pretende que esta degradação dos implantes ocorra ao fim do período adequado a cada terapêutica (variável de acordo com o tempo de tratamento desejado) de forma a que os mesmos sejam naturalmente eliminados.

Assim, com este estudo foi possível concluir que tanto a incorporação de Gelucire como da mistura Gelucire/LI permite a modelação de perfil de libertação do ativo, sem afetar a uniformidade e o doseamento do ativo no implante.

11. Conclusão

A indústria farmacêutica enfrenta desafios constantes, tendo de enfrentar pressões crescentes que vão desde preocupações ambientais, até grandes perdas de receitas devido à expiração de patentes, cortes orçamentais nos sistemas de saúde, aumento dos períodos de desenvolvimento de fármacos e requisitos regulatórios mais exigentes.

A possibilidade de produzir materiais farmacêuticos desenhados especificamente, utilizando o conhecimento da influência da sua composição na sua atividade farmacológica através do controlo das suas propriedades químicas e biológicas efetuando alterações precisas na estrutura química permitiu a síntese de um número de compostos com ação farmacêutica que possuem solubilidade limitada e acabam por ser descartados.

Os aspetos desafiantes de novas formulações dessas moléculas de fármacos estão relacionadas com a sua lenta dissolução nos fluidos biológicos, e consequente insuficiente e constante exposição sistémica o que leva a uma eficácia clínica inadequada. Pelo que se continua em busca continua de estratégias para superar estas limitações.

Isto faz com que formas alternativas de veiculação de fármacos sejam, cada vez mais procuradas como potenciais estratégias alternativas para veicular alguns desses fármacos já existentes, mas com algumas propriedades limitativas, como a sua baixa solubilidade em água. Neste âmbito, os implantes lipídicos podem representar uma mais valia pela possibilidade de conferirem proteção a estes fármacos e uma libertação controlada dos mesmos. O uso de LI como facilitadores da solubilidade de alguns destes fármacos e até como possíveis modeladores de libertação, ao serem incluídos neste tipo de formulações, pode constituir outra vantagem.

Assim, o trabalho efetuado no âmbito desta dissertação teve três objetivos principais, o primeiro foi o de melhorar o sistema de produção dos implantes lipídicos, o segundo foi verificar como é que diferentes composições quantitativas de um implante influenciam o seu perfil de libertação, e a terceira, no seguimento do anterior, foi o de analisar se a incorporação de um líquido iónico, a concentrações não citotóxicas (0,2 % (m/m)), enquanto promotor de solubilidade de um

fármaco, poderia modelar a libertação do fármaco em estudo. Para este estudo foi usada a cafeína como fármaco modelo.

Em conclusão, novo método de produção de implantes permitiu a produção de um molde continuo em vez de uma sequência de moldes de dimensões reduzidas. O método desenvolvido provou ser robusto, o que se pode verificar na análise qualitativa através da utilização de dois corantes com características de lipofilicidade distintas, nos ensaios de uniformidade de massa e nos ensaios de uniformidade de conteúdo.

A análise dos diversos implantes produzidos, com diferentes constituições permitiu concluir que diferentes composições dos implantes lipídicos originam alterações na libertação da cafeína.

Resumidamente, nenhum dos constituintes utilizados demonstrou degradar o fármaco escolhido ou alterar o seu perfil de libertação, tendo as diferenças verificadas sido ao nível da taxa de libertação o que demonstra a viabilidade de todos os componentes utilizados em sistemas de veiculação controlada.

Adicionalmente, os implantes contendo Gelucire demonstraram um perfil de libertação superior em relação aos que não continham este componente, o que é congruente com a hipótese estudada de que a alteração da composição da matriz lipídica de um implante irá influenciar as suas propriedades físico químicas e consequentemente a sua capacidade de libertação.

A incorporação de um líquido iónico, neste caso o (2-hidroxietyl)-trimetilamónio-L-fenilalaninato [Cho][Phe], demonstrou que a presença deste sal, originou um aumento adicional na taxa de libertação da cafeína.

Assim, os resultados obtidos foram promissores, no entanto mais estudos serão necessários para verificar a influencia de diferentes LI neste tipo de formulações, bem como a introdução de outros fármacos, ou de outros excipientes que combinados poderão permitir a modelação das propriedades dos implantes de acordo com as finalidades pretendidas.

Adicionalmente, efetuar um estudo com outros componentes que possam ser biodegradáveis será também útil para a obtenção de implantes que não necessitem de remoção após a conclusão do tratamento.

12. Bibliografia

- Abu-Diak, O. A., Andrews, G. P., & Jones, D. S. (2012). Hydrophobic Polymers of Pharmaceutical Significance. In *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery* (pp. 47–73). Boston, MA: Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0881-9_3
- Aditya, A., Chattopadhyay, S., Jha, D., Gautam, H. K., Maiti, S., & Ganguli, M. (2018). Zinc Oxide Nanoparticles Dispersed in Ionic Liquids Show High Antimicrobial Efficacy to Skin-Specific Bacteria. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 10(18), 15401–15411. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b01463>
- Agarwal, P., & Rupenthal, I. D. (2013). Injectable implants for the sustained release of protein and peptide drugs. *Drug Discovery Today*, 18(7–8), 337–349. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.01.013>
- Agatemor, C., Ibsen, K. N., Tanner, E. E. L., & Mitragotri, S. (2018). Ionic liquids for addressing unmet needs in healthcare. *Bioengineering & Translational Medicine*, 3(1), 7–25. <https://doi.org/10.1002/btm2.10083>
- Alexis, F. (2005). Factors affecting the degradation and drug-release mechanism of poly (lactic acid) and poly [(lactic acid)-co-(glycolic acid)]. *Polymer international*, 54(1), 36–46.
- Amarasekara, A. S. (2016). Acidic Ionic Liquids. *Chemical Reviews*, 116(10), 6133–6183. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00763>
- Anal, A. (2007). Time-Controlled Pulsatile Delivery Systems for Bioactive Compounds. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 1(1), 73–79. <https://doi.org/10.2174/187221107779814096>
- Arifin, D. Y., Lee, L. Y., & Wang, C. H. (2006). Mathematical modeling and simulation of drug release from microspheres: Implications to drug delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58(12–13), 1274–1325. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.09.007>
- Asmus, L. R., Gurny, R., & Möller, M. (2011). Solutions for lipophilic drugs : A biodegradable polymer acting as solvent , matrix , and carrier to solve drug delivery issues, 34(4), 238–242. <https://doi.org/10.5301/IJAO.2011.6392>
- B. Shekhawat, P., & B. Pokharkar, V. (2017). Understanding peroral absorption: regulatory aspects and contemporary approaches to tackling solubility and permeability hurdles. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 7(3), 260–280. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.09.005>
- Balk, A., Holzgrabe, U., & Meinel, L. (2015). Pro et contra' ionic liquid drugs - Challenges and opportunities for pharmaceutical translation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 94(June), 291–304. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.05.027>
- Banerjee, A., Ibsen, K., Brown, T., Chen, R., Agatemor, C., & Mitragotri, S. (2018). Ionic liquids for oral insulin delivery. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(28), 7296–7301. <https://doi.org/10.1073/pnas.1722338115>
- Benedetto, A., & Ballone, P. (2018). Room-Temperature Ionic Liquids and Biomembranes: Setting the Stage for Applications in Pharmacology, Biomedicine, and Bionanotechnology. *Langmuir*, 34(33), 9579–9597. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.7b04361>

- Bhattacharya, S., & Bajaj, A. (2005). Recent advances in lipid molecular design. *Current Opinion in Chemical Biology*, 9(6), 647–655. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2005.10.016>
- Blagoeva, R., & Nedev, A. (2006). Monolithic controlled delivery systems: Part I. Basic characteristics and mechanisms. *Bioautomation*, 4, 80-88.
- Brady, J., Drig, T., Lee, P. I., & Li, J. X. (2016). *Polymer properties and characterization. Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice: Second Edition*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802447-8.00007-8>
- Brandl, F., Kastner, F., Gschwind, R. M., Blunk, T., Teßmar, J., & Göpferich, A. (2009). Release Kinetics. *Journal of Controlled Release*, 142(2), 221–228. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.10.030>
- Brooke, D., & Washkuhn, R. J. (1977). Zero-order drug delivery system: Theory and preliminary testing. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66(2), 159–162. <https://doi.org/10.1002/jps.2600660206>
- Bruck, S. D. (2019). Pharmacological basis of controlled drug delivery. *Controlled Drug Delivery: Volume 2 Clinical Applications*.
- Campbell, D., Pethrick, R. A., & White, J. R. (2014). *Polymer characterization: physical techniques*. CRC press.
- Cao, P., Jeyabalan, J., Aqil, F., Ravoori, S., Gupta, R. C., & Vadhanam, M. V. (2014). Polymeric implants for the delivery of green tea polyphenols. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103(3), 945–951. <https://doi.org/10.1002/jps.23864>
- Cheng, L., Gao, S., Ouyang, D., Wang, H., Wang, Y., Pan, W., & Yang, X. (2018). Release Mechanism Between Ion Osmotic Pressure and Drug Release in Ionic-Driven Osmotic Pump Tablets (I). *AAPS PharmSciTech*, 19(2), 803–811. <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0900-4>
- Chillistone, S., & Hardman, J. G. (2017). Factors affecting drug absorption and distribution. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 18(7), 335–339. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2017.04.007>
- Comanor, W. S. (1986). The political economy of the pharmaceutical industry. *Journal of economic literature*, 24(3), 1178-1217.
- Cullis, P. R., Hope, M. J., & Tilcock, C. P. S. (1986). Lipid polymorphism and the roles of lipids in membranes. *Chemistry and Physics of Lipids*, 40(2–4), 127–144. [https://doi.org/10.1016/0009-3084\(86\)90067-8](https://doi.org/10.1016/0009-3084(86)90067-8)
- Dean, P. M., Pringle, J. M., & MacFarlane, D. R. (2010). Structural analysis of low melting organic salts: perspectives on ionic liquids. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 12(32), 9144-9153.
- DeTolla, L., Sanchez, R., Khan, E., Tyler, B., & Guarnieri, M. (2014). Subcutaneous Implants of Buprenorphine-Cholesterol-Triglyceride Powder in Mice. *Journal of Veterinary Medicine*, 2014, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/365673>
- Dhote, V. K., Dhote, K., Pandey, S. P., Shukla, T., Maheshwari, R., Mishra, D. K., & Tekade, R. K. (2019). *Fundamentals of Polymers Science Applied in Pharmaceutical Product Development. Basic Fundamentals of Drug Delivery*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-817909-3.00003-0>
- Dobler, D., Schmidts, T., Klingenhöfer, I., & Runkel, F. (2013). Ionic liquids as ingredients in topical drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 441(1–2), 620–627. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.10.035>

- Dong Choon Hyun. (2015). A Polymeric Bowl for Multi-Agent Delivery. *Macromolecular Rapid Communications* Volume 36, Issue 16, 1498-1504. <https://doi.org/http://doi.org/10.1002/marc.201500134>
- Duque, L., Körber, M., & Bodmeier, R. (2018). Impact of change of matrix crystallinity and polymorphism on ovalbumin release from lipid-based implants. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 117, 128–137. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.02.019>
- Dutta, R., Kundu, S., & Sarkar, N. (2018). Ionic liquid-induced aggregate formation and their applications. *Biophysical Reviews*, 10(3), 861–871. <https://doi.org/10.1007/s12551-018-0408-5>
- Egorova, K. S., Gordeev, E. G., & Ananikov, V. P. (2017). Biological Activity of Ionic Liquids and Their Application in Pharmaceutics and Medicine. *Chemical Reviews*, 117(10), 7132–7189. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00562>
- Engert, J. (2015). Implants as Sustained Release Delivery Devices for Vaccine Antigens (pp. 221–241). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1417-3_12
- Felton, L. A.; Timmins, G. S. (2006). A nondestructive technique to determine the rate of oxygen permeation into solid dosage forms. *Pharmaceutical development and technology*, 11(1), 141-147.
- Ferré, S. (2016). Mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine: implications for substance use disorders. *Psychopharmacology*, 233(10), 1963–1979. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4212-2>
- Fredenberg, S., Wahlgren, M., Reslow, M., & Axelsson, A. (2011). The mechanisms of drug release in poly(lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems—A review. *International Journal of Pharmaceutics*, 415(1–2), 34–52. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.05.049>
- Freemantle, M. (2010). An introduction to ionic liquids. Royal Society of chemistry.
- Fu, Y., & Kao, W. J. (2010). Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 7(4), 429–444. <https://doi.org/10.1517/17425241003602259>
- Gerlowski, L. E., & Jain, R. K. (1983). Physiologically based pharmacokinetic modeling: principles and applications. *Journal of pharmaceutical sciences*, 72(10), 1103-1127.
- Ha, C. S., & Gardella, J. A. (2005). Surface chemistry of biodegradable polymers for drug delivery systems. *Chemical Reviews*, 105(11), 4205–4232. <https://doi.org/10.1021/cr040419y>
- Hafez, I. M., & Cullis, P. R. (2001). Roles of lipid polymorphism in intracellular delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 47(2–3), 139–148. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00103-X](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00103-X)
- Harle, H. D., Ingram, J. A., Leber, P. A., Hess, K. R., & Yoder, C. H. (2003). A Simple Method for Determination of Solubility in the First-Year Laboratory. *Journal of Chemical Education*, 80(5), 560. <https://doi.org/10.1021/ed080p560>
- Hauss, D. J. (2007). Oral lipid-based formulations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(7), 667–676. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.05.006>
- Herbig, S. M., Cardinal, J. R., Korsmeyer, R. W., & Smith, K. L. (1995). Asymmetric-membrane tablet coatings for osmotic drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 35(2-3), 127-136.
- Herman, A., & Herman, A. P. (2012). Caffeine's mechanisms of action and its cosmetic use. *Skin Pharmacology and Physiology*, 26(1), 8–14. <https://doi.org/10.1159/000343174>

- Higuchi, T. (1963). Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *Journal of pharmaceutical sciences*, 52(12), 1145-1149.
- Hillery, A., Andrew, L., & James, S. (2005). *Drug Delivery and Targeting for P. and P. Scientists*.
- Hough, W. L., Smiglak, M., Rodríguez, H., Swatloski, R. P., Spear, S. K., Daly, D. T., ... Rogers, R. D. (2007). The third evolution of ionic liquids: active pharmaceutical ingredients. *New Journal of Chemistry*, 31(8), 1429. <https://doi.org/10.1039/b706677p>
- Huang, X., & Brazel, C. S. (2001). On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 73(2-3), 121-136. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(01\)00248-6](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(01)00248-6)
- Huang, Y., Yao, S., & Song, H. (2013). Application of ionic liquids in liquid chromatography and electrodriven separation. *Journal of Chromatographic Science*, 51(7), 739-752. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmt076>
- Hughes, G. A. (2017). Nanostructure-mediated drug delivery. In *Nanomedicine in Cancer* (pp. 47-72). Pan Stanford.
- Jannin, V., Musakhanian, J., & Marchaud, D. (2008). Approaches for the development of solid and semi-solid lipid-based formulations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(6), 734-746. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.09.006>
- Jiang, G., Thanoo, B. C., & DeLuca, P. P. (2002). Effect of Osmotic Pressure in the Solvent Extraction Phase on BSA Release Profile from PLGA Microspheres. *Pharmaceutical Development and Technology*, 7(4), 391-399. <https://doi.org/10.1081/PDT-120015040>
- Jivraj, M., Martini, L. G., & Thomson, C. M. (2000). An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 3(2), 58-63. [https://doi.org/10.1016/S1461-5347\(99\)00237-0](https://doi.org/10.1016/S1461-5347(99)00237-0)
- Jouenne, S., Chakibi, H., & Levitt, D. (2018). Polymer stability after successive mechanical-degradation events. *SPE Journal*, 23(01), 18-33.
- Júlio, A. L. G. (2017). Ionic liquids as functional ingredients in drug delivery systems: solubility, permeation and cytotoxicity studies (Master's thesis).
- Kar, R. K., Mohapatra, S., & Barik, B. B. (2009). Design and characterization of controlled release matrix tablets of Zidovudine. *Asian J Pharm Cli Res*, 2(2), 5461.
- Katzung, B. G. (2017). *Basic and clinical pharmacology*. McGraw-Hill Education.
- Kaur, G., Grewal, J., Jyoti, K., Jain, U. K., Chandra, R., & Madan, J. (2018). *Oral controlled and sustained drug delivery systems. Drug Targeting and Stimuli Sensitive Drug Delivery Systems*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813689-8.00015-x>
- Kawai, K., Kaneko, K., Kawakami, H., & Yonezawa, T. (2011). Bioinspired Choline-like Ionic Liquids: Their Penetration Ability through Cell Membranes and Application to SEM Visualization of Hydrated Samples. *Langmuir*, 27(16), 9671-9675. <https://doi.org/10.1021/la201914h>
- Kim, S. W., Petersen, R. V., & Feijen, J. (2016). Polymeric drug delivery systems. *Drug Design*, 10, 193-250.
- Koch, B., Rubino, I., Quan, F. S., Yoo, B., & Choi, H. J. (2016). Microfabrication for drug delivery.

- Materials*, 9(8). <https://doi.org/10.3390/ma9080646>
- Kreye, F., Siepmann, F., Willart, J. F., Descamps, M., & Siepmann, J. (2011). Drug release mechanisms of cast lipid implants. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 78(3), 394–400. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.02.011>
- Kreye, F., Siepmann, F., Zimmer, A., Willart, J. F., Descamps, M., & Siepmann, J. (2011). Controlled release implants based on cast lipid blends. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 43(1–2), 78–83. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2011.03.013>
- Kreye, Frauke, Siepmann, F., & Siepmann, J. (2008). Lipid implants as drug delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 5, 291–307. <https://doi.org/10.1517/17425247.5.3.291>
- Kreye, Frauke, Siepmann, F., Zimmer, A., Willart, J. F., Descamps, M., & Siepmann, J. (2011). *Cast lipid implants for controlled drug delivery: Importance of the tempering conditions*. *Journal of Pharmaceutical Sciences* (Vol. 100). <https://doi.org/10.1002/jps.22574>
- Ku, M. S. (2010). Preformulation consideration for drugs in oral CR formulation. Oral controlled release formulation design and drug delivery: Theory to practice, 47-70.
- Lee, P. I. (2017). Diffusion-controlled matrix systems. In *Treatise on controlled drug delivery* (pp. 155-197). Routledge.
- Lee, Y.-C., Dalton, C., Regler, B., & Harris, D. (2018). Drug solubility in fatty acids as a formulation design approach for lipid-based formulations: a technical note. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 44(9), 1551–1556. <https://doi.org/10.1080/03639045.2018.1483395>
- Loftsson, T. (2015). Physicochemical Properties and Pharmacokinetics. In *Essential Pharmacokinetics* (pp. 85–104). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801411-0.00003-2>
- MacFarlane, D. R., & Seddon, K. R. (2007). Ionic Liquids—Progress on the Fundamental Issues. *Australian Journal of Chemistry*, 60(1), 3. <https://doi.org/10.1071/CH06478>
- Malerba, F.; Orsenigo, L. (2015). The evolution of the pharmaceutical industry. *Business History*, 57(5), 664-687.
- Mantri, R. V., Sanghvi, R., & Zhu, H. (J. . (2017). Solubility of Pharmaceutical Solids. In *Developing Solid Oral Dosage Forms* (pp. 3–22). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802447-8.00001-7>
- Marrucho, I. M., Branco, L. C., & Rebelo, L. P. N. (2014). Ionic Liquids in Pharmaceutical Applications. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, 5(1), 527–546. <https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-060713-040024>
- Martín del Valle, E. M., Galan, M. A., & Carbonell, R. G. (2009). Drug delivery technologies: the way forward in the new decade. *Industrial & engineering chemistry research*, 48(5), 2475-2486.
- McNaught, A. D.; Wilkinson, A. (1997). *Compendium of chemical terminology* (Vol. 1669). Oxford: Blackwell Science.
- Medina-López, R., Vara-Gama, N., Soria-Arteche, O., Moreno-Rocha, L. A., & López-Muñoz, F. J. (2018). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of (S)-ketoprofen co-administered with caffeine: A preclinical study in arthritic rats. *Pharmaceutics*, 10(1). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10010020>
- Moshikur, R. M., Chowdhury, M. R., Wakabayashi, R., Tahara, Y., Moniruzzaman, M., & Goto, M. (2018).

- Characterization and cytotoxicity evaluation of biocompatible amino acid esters used to convert salicylic acid into ionic liquids. *International Journal of Pharmaceutics*, 546(1–2), 31–38. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.05.021>
- Muñoz-Bonilla, A., & Fernández-García, M. (2018). Poly(ionic liquid)s as antimicrobial materials. *European Polymer Journal*, 105, 135–149. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2018.05.027>
- Myschik, J., Eberhardt, F., Rades, T., & Hook, S. (2008). Immunostimulatory biodegradable implants containing the adjuvant Quil-A—Part I: Physicochemical characterisation. *Journal of Drug Targeting*, 16(3), 213–223. <https://doi.org/10.1080/10611860701848860>
- Nayak, A. K., Ahmad, S. A., Beg, S., Ara, T. J., & Hasnain, M. S. (2018). Drug delivery. In *Applications of Nanocomposite Materials in Drug Delivery* (pp. 255–282). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813741-3.00012-1>
- Neubig, R. R., Spedding, M., Kenakin, T., & Christopoulos, A. (2003). Update on Terms and Symbols in Quantitative Pharmacology. *Pharmacological Reviews*, 55(4), 597–606. <https://doi.org/10.1124/pr.55.4.4.and>
- Ni, Z., Talattof, A., Fan, J., Tsakalozou, E., Sharan, S., Sun, D., ... Zhang, X. (2017). Physiologically Based Pharmacokinetic and Absorption Modeling for Osmotic Pump Products. *The AAPS Journal*, 19(4), 1045–1053. <https://doi.org/10.1208/s12248-017-0075-7>
- O'Driscoll, C. M., & Griffin, B. T. (2008). Biopharmaceutical challenges associated with drugs with low aqueous solubility—The potential impact of lipid-based formulations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(6), 617–624. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.10.012>
- Ong, S., Liu, H., & Pidgeon, C. (1996). Immobilized-artificial-membrane chromatography: measurements of membrane partition coefficient and predicting drug membrane permeability. *Journal of Chromatography A*, 728(1–2), 113–128. [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(95\)00837-3](https://doi.org/10.1016/0021-9673(95)00837-3)
- Paramita, V. D., & Kasapis, S. (2019). Molecular dynamics of the diffusion of natural bioactive compounds from high-solid biopolymer matrices for the design of functional foods. *Food Hydrocolloids*, 88, 301–319. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.09.007>
- Patel, V., Lalani, R., Bardoliwala, D., Ghosh, S., & Misra, A. (2018). Lipid-Based Oral Formulation Strategies for Lipophilic Drugs. *AAPS PharmSciTech*, 19(8), 3609–3630. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1188-8>
- Patil, A., Bhide, S., Bookwala, M., Soneta, B., Shankar, V., Almotairy, A., ... Narasimha Murthy, S. (2018). Stability of Organoleptic Agents in Pharmaceuticals and Cosmetics. *AAPS PharmSciTech*, 19(1), 36–47. <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0866-2>
- Perrett, S., & Rathbone, M. J. (2012). The Shaping of Controlled Release Drug Product Development by Emerging Trends in the Commercial, Regulatory, and Political Macroenvironment. In *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery* (pp. 571–577). Boston, MA: Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0881-9_18
- Pinto, P. C. A. G., Ribeiro, D. M. G. P., Azevedo, A. M. O., Dela Justina, V., Cunha, E., Bica, K., ... Saraiva, M. L. M. F. S. (2013). Active pharmaceutical ingredients based on salicylate ionic liquids: insights into the evaluation of pharmaceutical profiles. *New Journal of Chemistry*, 37(12), 4095. <https://doi.org/10.1039/c3nj00731f>
- Pongjanyakul, T., Medlicott, N. J., & Tucker, I. G. (2004). Melted glyceryl palmitostearate (GPS) pellets

- for protein delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 271(1–2), 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2003.10.017>
- Poulin, P., & Theil, F. (2000). A Priori Prediction of Tissue:Plasma Partition Coefficients of Drugs to Facilitate the Use of Physiologically-Based Pharmacokinetic Models in Drug Discovery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 89(1), 16–35. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6017\(200001\)89:1<16::AID-JPS3>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6017(200001)89:1<16::AID-JPS3>3.0.CO;2-E)
- Pouton, C. W. (2006). Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. *European journal of pharmaceutical sciences*, 29(3–4), 278–287.
- Pouton, Colin W., & Porter, C. J. H. (2008). Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: Materials, methods and strategies. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(6), 625–637. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.10.010>
- Pundir, S., Badola, A., & Sharma, D. (2017). Sustained release matrix technology and recent advance in matrix drug delivery system: a review. *International Journal of drug research and technology*, 3(1), 8.
- Rajesh, D. (2015). The need of a uniform drug classification in text books of pharmacology. *Indian Journal of Pharmacology*, 47(6), 695. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.169599>
- Rasmussen, S. C. (2018). Early history of conductive organic polymers. In *Conductive Polymers* (pp. 1–22). CRC Press.
- Ratnaparkhi, M. P., & Gupta Jyoti, P. (2013). Sustained release oral drug delivery system-an overview. *Terminology*, 3, 4.
- Roy, A., & Chaguturu, R. (2017). Holistic Drug Targeting. In *Innovative Approaches in Drug Discovery* (pp. 65–88). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801814-9.00003-9>
- Santos de Almeida, T., Júlio, A., Saraiva, N., Fernandes, A. S., Araújo, M. E. M., Baby, A. R., ... Mota, J. P. (2017). Choline- versus imidazole-based ionic liquids as functional ingredients in topical delivery systems: cytotoxicity, solubility, and skin permeation studies. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43(11), 1858–1865. <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1349788>
- Savjani, K. T., Gajjar, A. K., & Savjani, J. K. (2012). Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *ISRN Pharmaceutics*, 2012, 1–10. <https://doi.org/10.5402/2012/195727>
- Sax, G., Kessler, B., Wolf, E., & Winter, G. (2012). In-vivo biodegradation of extruded lipid implants in rabbits. *Journal of Controlled Release*, 163(2), 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.08.026>
- Secomb, T. W. (2017). Blood flow in the microcirculation. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 49, 443–461.
- Shah, V. P., & Amidon, G. L. (2014). G.L. Amidon, H. Lennernas, V.P. Shah, and J.R. Crison. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability, *Pharm Res* 12, 413–420, 1995—Backstory of BCS. *The AAPS Journal*, 16(5), 894–898. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9620-9>
- Shamshina, J. L., Kelley, S. P., Gurau, G., & Rogers, R. D. (2015). Chemistry: Develop ionic liquid drugs. *Nature*, 528(7581), 188–189. <https://doi.org/10.1038/528188a>
- Shargel, L.; Andrew, B. C., & ; Wu-Pong, S. (1999). *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics* (pp. 32–35). Stamford: Appleton & Lange.

- Shekhter, A. B., Fayzullin, A. L., Vukolova, M. N., Rudenko, T. G., Osipycheva, V. D., & Litvitsky, P. F. (2019). Medical applications of collagen and collagen-based materials. *Current medicinal chemistry*, 26(3), 506-516.
- Shen, S. I., Jasti, B. R., & Li, X. (2004). STANDARD HANDBOOK OF BIOMEDICAL ENGINEERING AND DESIGN CHAPTER 22 DESIGN OF CONTROLLED- RELEASE DRUG DELIVERY SYSTEMS. *Library*, 1-14.
- Shit, S. C., & Shah, P. M. (2014). Edible polymers: Challenges and opportunities. *Journal of Polymers*.
- Shobaki, N., Sato, Y., & Harashima, H. (2018). Mixing lipids to manipulate the ionization status of lipid nanoparticles for specific tissue targeting. *International Journal of Nanomedicine*, 13, 8395-8410. <https://doi.org/10.2147/IJN.S188016>
- Sidat, Z., Marimuthu, T., Kumar, P., du Toit, L. C., Kondiah, P. P. D., Choonara, Y. E., & Pillay, V. (2019). Ionic Liquids as Potential and Synergistic Permeation Enhancers for Transdermal Drug Delivery. *Pharmaceutics*, 11(2), 96. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11020096>
- Siegel, R. A., & Rathbone, M. J. (2012). Overview of Controlled Release Mechanisms. In *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery* (pp. 19-43). Boston, MA: Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0881-9_2
- Siepmann, F., Herrmann, S., Winter, G., & Siepmann, J. (2008). A novel mathematical model quantifying drug release from lipid implants. *Journal of Controlled Release*, 128(3), 233-240. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.03.009>
- Siepmann, J., Ronald, S. A., & Rathbone, M. J. (2012). *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery* (Vol. 3).
- Siepmann, J., Siegel, R. A., & Siepmann, F. (2012). Diffusion Controlled Drug Delivery Systems. In *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery* (pp. 127-152). Boston, MA: Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0881-9_6
- Srivastava, A., Yadav, T., Sharma, S., Nayak, A., Kumari, A., & Mishra, N. (2016). Polymers in drug delivery. *J Biosci Med*, 4(01), 69-84.
- Subhedar, D. D., Shaikh, M. H., Tupe, S. G., Deshpande, M. V., Khedkar, V. M., Jha, P. C., & Shingate, B. B. (2018). Facile and Solvent-free Domino Synthesis of New Quinolidinyl-2,4- thiazolidinones: Antifungal Activity and Molecular Docking. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 18(7), 622-630. <https://doi.org/10.2174/1389557516666161226161152>
- Takebe, T., Imai, R., & Ono, S. (2018). The Current Status of Drug Discovery and Development as Originated in United States Academia: The Influence of Industrial and Academic Collaboracion on Drug Discovery and Development. *Clinical and Translational Science*, 11(6), 597-606. <https://doi.org/10.1111/cts.12577>
- Tanner, E. E. L., Ibsen, K. N., & Mitragotri, S. (2018). Transdermal insulin delivery using choline-based ionic liquids (CAGE). *Journal of Controlled Release*, 286, 137-144. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.07.029>
- Thomas, B., & Sumam, K. S. (2016). Blood Flow in Human Arterial System-A Review. *Procedia Technology*, 24, 339-346. <https://doi.org/10.1016/j.protcy.2016.05.045>
- Tibbitt, M. W., Dahlman, J. E., & Langer, R. (2016). Emerging Frontiers in Drug Delivery. *Journal of the*

- American Chemical Society*, 138(3), 704–717. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b09974>
- Tsung, J., & Burgess, D. J. (2012). Biodegradable Polymers in Drug Delivery Systems. In *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery* (pp. 107–123). Boston, MA: Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0881-9_5
- Ventura, S. P. M., e Silva, F. A., Gonçalves, A. M. M., Pereira, J. L., Gonçalves, F., & Coutinho, J. A. P. (2014). Ecotoxicity analysis of cholinium-based ionic liquids to *Vibrio fischeri* marine bacteria. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 102, 48–54. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2014.01.003>
- Verma, P., Thakur, A. S., Deshmukh, K., Jha, A. K., & Verma, S. (2010). Routes of drug administration. *International Journal of Pharmaceutical Studies and Research*, 1(1), 54–59.
- Verma, R. K., & Garg, S. (2004). Development and evaluation of osmotically controlled oral drug delivery system of glipizide. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57(3), 513–525. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2004.02.003>
- Wang, C., Chopade, S. A., Guo, Y., Early, J. T., Tang, B., Wang, E., ... Sun, C. C. (2018). Preparation, Characterization, and Formulation Development of Drug–Drug Protic Ionic Liquids of Diphenhydramine with Ibuprofen and Naproxen. *Molecular Pharmaceutics*, 15(9), 4190–4201. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00569>
- Wang, J., & Flanagan, D. R. (1999). General solution for diffusion-controlled dissolution of spherical particles. 1. Theory. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88(7), 731–738. <https://doi.org/10.1021/js980236p>
- Wassvik, C. M., Holmén, A. G., Draheim, R., Artursson, P., & Bergström, C. A. (2008). Molecular characteristics for solid-state limited solubility. *Journal of medicinal chemistry*, 51(10), 3035–3039.
- Wilson, C. G. (2012). The Need for Drugs and Drug Delivery Systems. In *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery* (pp. 3–18). Boston, MA: Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0881-9_1
- Wu, X., Chen, Z., Li, Y., Yu, Q., Lu, Y., Zhu, Q., ... Wu, W. (2019). Improving dermal delivery of hydrophilic macromolecules by biocompatible ionic liquid based on choline and malic acid. *International Journal of Pharmaceutics*, 558, 380–387. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.021>
- Yang, D. P., Oo, M. N. N. L., Deen, G. R., Li, Z., & Loh, X. J. (2017). Nano-Star-Shaped Polymers for Drug Delivery Applications. *Macromolecular rapid communications*, 38(21), 1700410.
- Zakrewsky, M., Lovejoy, K. S., Kern, T. L., Miller, T. E., Le, V., Nagy, A., ... Mitragotri, S. (2014). Ionic liquids as a class of materials for transdermal delivery and pathogen neutralization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(37), 13313–13318. <https://doi.org/10.1073/pnas.1403995111>
- Zhang, Y., Law, Y., & Chakrabarti, S. (2003). Physical properties and compact analysis of commonly used direct compression binders. *AAPS PharmSciTech*, 4(4), 489–499. <https://doi.org/10.1208/pt040462>
- Zheng, Z., Guo, J., Mao, H., Xu, Q., Qin, J., & Yan, F. (2017). Metal-Containing Poly(ionic liquid) Membranes for Antibacterial Applications. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 3(6), 922–928. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.7b00165>
- Zou, L., Braegelman, A. S., & Webber, M. J. (2019). Spatially Defined Drug Targeting by in Situ Host–Guest Chemistry in a Living Animal. *ACS Central Science*, 5(6), 1035–1043. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.9b00195>

Zwolinski, B. J., Eyring, H., & Reese, C. E. (1949). Diffusion and Membrane Permeability. *The Journal of Physical and Colloid Chemistry*, 53(9), 1426–1453. <https://doi.org/10.1021/j150474a012>