NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS: SORO ALBUMINA BOVINA COMO ALTERNATIVA POLIMÉRICA.

ALBUMIN NANOPARTICLES: AN INTERESTING ALTERNATIVE FOR THE CONTROLLED RELEASE OF DRUGS

CAPARICA, Rebeca¹; MACENA, Julio Cesar²; CAMARGO, Luciana Erzinger Alves^{1,3*},

¹Universidade Estadual do Centro Oeste, Programa de Pós Graduação em Química, Doutoranda em Química Orgânica; ² Programa de Pós Graduação em Farmácia, Doutorando em Farmácia, *Rua Simeão Camargo Varela de Sá 03, 85040-080, Guarapuava, PR-Brasil*,
(fone: + 55 42 3629-8160, fax: +55 42 3629-8135)

³Faculdade Guairacá, Departamento de Farmácia, Rua XV de Novembro, 7050, cep 85010-000, Guarapuava – PR, Brasil
(fone: +55 42 3622-2000; fax: +55 42 3622-2000)

* Autor correspondente

e-mail: luciana@faculdadeguairaca.com.br

Received 10 February 2018; received in revised form 30 June 2018; accepted 17 July 2018

RESUMO

A nanotecnologia compreende ferramenta que através de controle da matéria em nanoescala objetiva a alteração das propriedades físico químicas de determinado material. Seu uso é bastante variado, no entanto observa-se uma crescente aplicabilidade no ramo farmacêutico. Diversos são os métodos de obtenção, tipos de nanopartículas obtidas que proporcionam a liberação controlada e sustentadas do composto encapsulado bem como a biocompatibilidade do sistema. Ausência de reação do sistema de modo nocivo ao organismo, sua biocompatibilidade, se dá principalmente pela escolha do polímero. No presente estudo ressalta-se o emprego da soro albumina bovina como polímero, uma proteína de origem natural, homóloga à soro albumina humana, extremamente biocompatível. Dentre as vantagens do emprego dessa proteína como polímero para nanotecnologia farmacêutica, destacamos sua facilidade metodológica para preparação, além da não necessidade de solventes orgânicos tóxicos na metodologia.

Palavras-chave: *Nanotecnologia Farmacêutica, Sistema de Liberação de compostos, Liberação de compostos, Nanopartículas Proteicas.*

ABSTRACT

Nanotechnology presents a tool, which controls the nanoscale matter to change its physicochemical properties. The Nanotechnology application is varied, observing an increase in the pharmaceutical area. There are several methods of obtaining; the different nanoparticles obtained provide controlled and sustained release of the encapsulated compound as well as the biocompatibility of the body system. The biocompatibility and harmless ness depends on the polymer choice. In the present study we highlight the use of bovine serum albumin as a polymer, an origin natural protein, homologous to human serum albumin. Among the advantages of using this protein as a polymer for pharmaceutical nanotechnology, we highlight its easy obtaining methodology, besides the absence of toxic organic solvents and low cost to prepare them.

Keywords: *Pharmaceutical Nanotechnology, Drug Delivery System, Drug Release, Protein Nanoparticles.*

INTRODUÇÃO

A nanotecnologia, é o estudo, *designe*, criação, síntese, manipulação e aplicação de materiais, dispositivos e sistemas funcionais através de controle da matéria em nanoescala e da exploração de fenômenos e propriedades destas (Drexler, 1991). Quando a matéria é manipulada em uma escala tão minúscula de átomos e moléculas, ela demonstra características e propriedades totalmente novas. Portanto, os cientistas usam a nanotecnologia para criar materiais, dispositivos e sistemas inovadores e de baixo custo com propriedades únicas (Bushan, 2004). Uma das características marcantes da nanotecnologia é sua multidisciplinaridade, a junção da química, física, engenharia e biologia (Porter, 2009).

Esta tecnologia está sendo utilizada nas mais diversas aplicações, como na indústria têxtil, revestimento de nanofilmes antibacterianos, na eletrônica com o desenvolvimento de nanocomponentes, na farmacologia com a utilização de compostos de uma maneira segura e dirigida (Benderet *et al.*, 1996). Na área farmacêutica, os estudos avançam no desenvolvimento de novas substâncias com liberação controlada de seus compostos, por apresentarem um equilíbrio coloidal e resistência química (Matsumura *et al.*, 2008; Parveen; Misra e Sahoo, 2012).

As nanoestruturas podem, basicamente, ser feitas de dois modos: “de cima para baixo” (*top-down*) e “de baixo para cima” (*bottom-up*) como exemplificado na Tabela 01 (Filipponi; Sutherland, 2010). No modelo *top-down* impõe-se uma estrutura no sistema por meio da definição de padrões de criação utilizando partes maiores. No modelo *bottom-up* neste processo aproveita-se da capacidade de auto-organização. Ou seja, as moléculas vão se encaixando até obterem uma maior estabilidade molecular (Illia, 2009). Os principais polímeros utilizados para veiculação de compostos químicos e farmacêuticos são: Poliésteres alifáticos, como poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PLGA), poli(3-caprolactana) (PCL), como também os Polímeros com base em Poli(etileno glicol) (PEG), Policarbonatos, Polifosfoésteres (PPE) Poliaminoácidos e podemos colocar algumas proteínas como a utilização de albumina humana (SAH) e a Albumina Bovina (SAB), (Tian *et al.*, 2011; Pasut, 2007; Mendes *et al.*, 2012).

A albumina é a principal proteína utilizada

na obtenção de sistemas nanoestruturado proteico, pois além de suportar o stress fisiológico, apresentam biocompatibilidade, maior biodisponibilidade, e são facilmente absorvida pelo organismo humano (Elzoghby, Samy e Elgindy, 2012; Yu *et al.*, 2015). Outro fator que contribui para a Albumina ser um dos materiais mais utilizados na preparação de nanopartículas, é o fato delas serem toleradas pelo organismo humano, sem nenhum efeito colateral (Kufleitner *et al.*, 2010). Desse modo as Nanopartículas de albumina mostram-se uma excelente alternativa, especialmente em relação a seu custo e sua facilidade de manipulação. Nos últimos anos, a albumina atraiu um grande interesse na formação de nanomateriais à base de proteínas, representando um transportador com grande potencial em aplicações de entrega controlada. (Kratz, 2008; Kouchakzadeh, 2014; Misak, 2014). A incorporação de compostos terapêuticos em transportadores a base de albumina pode ser realizada através de vários métodos químicos ou físicos, incluindo a ligação covalente a grupos funcionais sobre as partículas de albumina (Wartlick, 2004; Liet *et al.*, 2013) ou a adsorção destes na superfície da partícula.

Tabela 1 – Diferenças estruturais entre nanocápsulas e nanoesferas.

Sistema nanoest.	Parede polimérica	Núcleo	Adesão do Composto
Nanocápsulas	Invólucro polimérico disposto ao redor de um núcleo oleoso.	Núcleo oleoso presente	Dissolvido no núcleo oleoso ou adsorvido à matriz polimérica
Nanoesferas	Ausente	Ausente	Retido ou disperso molecularmente na matriz polimérica

Fonte: Dados extraídos de Quintanar – Guerreiro, 1998; Couvreur *et al.*, 2002.

DESENVOLVIMENTO

2.1. Nanopartículas

A década 50 foi marcada por grandes avanços na área farmacêutica, quando apareceram as primeiras formulações de liberação retardada e controlada. A tática utilizada foi o incremento de sistemas de liberação constituído por partículas de pequeno tamanho. Em 1960 foram desenvolvidas as primeiras nanopartículas para produção de vacinas testes. (Kreuter, 2006).

As nanopartículas formadas por lipossomas são vesículas coloidais esféricas cujo volume aquoso é envolvido por uma ou mais bicamadas de fosfolípidios naturais ou polímeros sintéticos, (Jose *et al.*, 2012). Nanopartículas Lipídicas são partículas compostas de lípidios sólidos, triglicerídeos altamente purificados, misturas complexas de glicerídeos ou ceras, estabilizadas por diversos surfactantes (Kayser *et al.*, 2004). Por apresentarem uma boa estabilidade física, são bem toleradas pelo organismo, apresentando uma proteção elevada do composto e uma libertação controlada do mesmo, no entanto, apresentam uma baixa eficácia de encapsulação, e perda de composto após a sua produção (Mäder; Mehnert, 2001).

As nanopartículas magnéticas podem ser de três tipos: metais puros (ouro, platina, paládio, cobalto, níquel, manganésio e ferro), ligas metálicas (associações de metais) ou óxidos de metais, dependendo da sua constituição e das propriedades magnéticas desses metais. Só as nanopartículas de óxido de ferro (magnetite) é que estão aprovadas para uso clínico pela Food and Drug Administration (FDA), pela sua fácil síntese química, biocompatibilidade dentro de concentrações fisiológicas (Caret *et al.*, 2012).

As nanopartículas poliméricas (Figura 01) são as mais utilizadas dentro da área farmacêutica, por apresentarem uma maior estabilidade tanto no organismo, como armazenadas por longo um período de tempo (Saikia *et al.*, 2015). Sendo utilizados para inúmeras aplicações terapêuticas, principalmente, para administração parenteral, oral ou oftálmica. Classificadas como nanocápsulas ou nanoesferas, diferindo entre si segundo a composição e organização estrutural (Kumari, 2010).

Figura 01. Representação esquemática de nanocápsulas e nanoesferas poliméricas: a) composto dissolvido no núcleo oleoso das nanocápsulas; b) composto adsorvido à parede polimérica das nanocápsulas; c) composto retido na matriz polimérica das nanoesferas; d) composto adsorvido ou disperso molecularmente na matriz polimérica das nanoesferas).

Por apresentarem características físico-químicas importantes, como diâmetro médio reduzido, alta área superficial, biocompatibilidade e biodegradabilidade, proporcionando a elas uma maior capacidade de permear barreiras biológicas, melhorando a penetração intracelular, tendo assim uma melhor absorção e biodisponibilidade no tecido afetado (Alexis *et al.*, 2008; Plapied *et al.*, 2011).

Diversos polímeros naturais (albumina, gelatina, colágeno, caseína e zeína) e os sintéticos (polilactídeos, poliglicolídeos, poliácridatos e os poliésteres) são estudados no desenvolvimento de nanopartículas poliméricas. As proteínas são preferidas sobre os polímeros sintéticos para aplicações médicas, pois são biocompatíveis, biodegradáveis, atóxicas, abundantes, de custo relativamente baixo. Além disso, por serem os materiais de suporte para o crescimento celular, é fácil manter as funções da matriz extracelular com proteínas do que com polímeros sintéticos (Gomez-Estaca; Altskär e Standing, 2012). O primeiro produto comercial nanoparticulado na área farmacêutica foi o Abraxame® (albumina sérica humana nanoparticulada contendo paclitaxel).

As principais técnicas de preparação das nanopartículas poliméricas são: polimerização *in situ*, polimerização interfacial, nanoprecipitação, deposição interfacial de polímero, emulsificação-difusão, emulsificação-evaporação de solvente, *salting out*, e ainda coacervação complexa. (Mora-Huertas; Fessi e Elaissari, 2010).

2.1. Mecanismos de liberação em matrizes poliméricas

A liberação controlada de compostos é o que permite sua maior disponibilidade no corpo em contraste com as formas de liberação imediata, mas, para poder atingir este objetivo, é necessário conhecer os mecanismos que dirigem esta liberação do sistema polimérico (Soppimath, *et al.*, 2001).

Podemos dizer que todos os sistemas de liberação controlada seguem um mecanismo de difusão, que é o método através do qual a matéria é transportada de um local para outro dentro do próprio sistema e resulta de movimentos moleculares aleatórios. (Costa; Lobo, 1999) Normalmente, este processo pode ser descrito da seguinte forma: a água se difunde dentro da membrana ou da matriz polimérica, em seguida, o composto é dissolvido e finalmente se difunde para fora do polímero (Peppas, 1987).

Na liberação por erosão, o composto é ligado à cadeia do polímero por uma ligação covalente. Sendo liberado quando ocorre o rompimento destas ligações por meio da hidrólise que controla a liberação. O tempo de meia-vida e eliminação do composto dependerá somente das propriedades do polímero portador de drogas (Zhu, 2000). Estes sistemas são geralmente preparados em polímeros hidrossolúveis. Este mecanismo envolve dois processos seriais, que incluem a difusão do meio para o interior da matriz com sua subsequente dilatação e a formação de um gel e a degradação/erosão desta matriz. (Manadas; Pina e Veiga, 2002) Isto permite liberação de altas quantidades de composto de forma localizada em um órgão ou tecido durante períodos prolongados (Brannon-Peppas, 1997).

NANOPARTÍCULAS PROTEICAS

3.1 Soro Albumina Como Biopolímero

A soro albumina humana (SAH) e a soro albumina bovina (SAB) são proteínas que apresentam uma sequência homóloga de 80% e similaridade da estrutura terciária de 76% da SAB quando comparada à SAH (Hazra *et al.*, 2017), apresentam peso molecular de aproximadamente 66kDa, (Rubet *et al.*, 2014), diferindo apenas nos resíduos de triptofano,

sendo dois na SAB e apenas um na SAH (Kratz, 2014; Yuan *et al.*, 2014).

Destacam-se como vantagens a aplicação da albumina como biopolímero: a fácil preparação das nanopartículas, a ausência da necessidade do uso de surfactantes e de solventes orgânicos tóxicos para sua obtenção (Han *et al.*, 2012; Hao *et al.*, 2012; Azimi *et al.*, 2014), além de apresentarem inúmeros sítios de ligações com diversos compostos (Elsadek e Kratz, 2012; Ahmad *et al.*, 2014) também baixo custo para obtenção de nanopartículas em relação às produzidas a partir de polímeros artificiais. No entanto seu emprego para administração oral é impossibilitado, devido a rápida degradação da matriz polimérica por meio de enzimas digestivas, uma vez que essa proteína está normalmente envolvida no metabolismo de lipídeos de cadeia longa e da bilirrubina (Azimi *et al.*, 2014; Kratz, 2014).

A albumina apresenta características importantes tais como hidrossolubilidade, baixa imunogenicidade e atoxicidade o que a torna um excelente biomaterial para o carreamento de compostos, além de meia vida plasmática de aproximadamente 19 dias para SAH (Kratz, 2008). Como característica principal a albumina apresenta-se como uma proteína bastante robusta, pois pode ser aquecida até 60°C por até 10 horas sem apresentar dano a sua estrutura e função, e apresenta estabilidade em uma amplitude de pH que varia de 4-9, além de ser prontamente captada pelo tecido tumoral e em processo inflamatório, evidenciando-se que a quantidade captada é diretamente proporcional ao peso do tumor (Elzoghby, Samy e Elgindy, 2012; Kratz, 2008), apresentando desse modo mecanismo de direcionamento passivo ao tecido tumoral (Kratz, 2014). Também favorece a captação das nanopartículas pelo tumor a fenestração amplificada dos neovasos e o sistema linfático deficitário, explica-se esse processo devido à hipótese de que a nutrição do tumor é baseada no excessivo catabolismo das proteínas plasmáticas (Sthele *et al.*, 1997). As nanopartículas de albumina tem sido amplamente utilizadas como carreadoras de compostos, com o propósito de aumentar a biodisponibilidade de produtos hidrofóbicos (Kratz, 2008; Elsadek e Kratz, 2012).

O mecanismo de ligação das proteínas globulares, as carreadoras de compostos como a albumina, com variados produtos, compreende um delicado equilíbrio envolvendo interações

fortes e fracas, tais como: forças de Van der Waals, eletrostáticas, ligações de hidrogênio, pontes hidrofóbicas e dissulfeto (Rubet *et al.*, 2014).

Em 2005 foi testado a aplicação de nanopartículas de albumina contendo paclitaxel (nab-paclitaxel) para o tratamento de câncer de mama metastático, atualmente comercializado pelo nome de Abraxane®. O nab-paclitaxel compreende partículas de 130 nm de diâmetro e foi observado que a captação de nab-paclitaxel pelo tecido tumoral em comparação ao paclitaxel convencional foi 33% superior (Desai *et al.*, 2006, Kratz, 2008).

Além disso foi constatado que as cobaias tratadas com o nab-paclitaxel apresentaram melhora dramática na resposta com remissão completa do tumor, demonstrando dessa forma a potencial aplicabilidade da albumina como carreador de compostos hidrofóbicos (Villanueva, 2015).

Inúmeros pesquisadores vêm empregando a albumina como carreadores de compostos sobre uma série de modelos patológicos, especialmente para o tratamento de tumores variados, conforme listado na Tabela 2.

3.2 Métodos para obtenção das nanopartículas de albumina

A metodologia empregada para a obtenção dos sistemas nanoestruturados é estabelecida à partir das características do polímero e do composto a ser encapsulado. O método de escolha para a obtenção das nanopartículas de albumina baseia-se no processo de precipitação das proteínas, sendo o mais utilizado o método de dessolvatação, Figura 02 (Weber *et al.*, 2000, Yedemon; Fessi e Charcosset 2013; Tarhini; Greige-Gerges e Elaissari, 2017), pois compreende método utilizado para encapsular compostos hidrofóbicos (Weber *et al.*, 2000; Safavi *et al.*, 2017; Füller *et al.*, 2017). Baseia-se na diferença de solubilidade da albumina (Langer *et al.*, 2003), altamente solúvel em água e insolúvel em etanol, usado como agente dessolvatador (Elsadek e Kratz, 2012), podendo ser encontradas variações.

A albumina é uma proteína altamente solúvel em água e insolúvel em etanol, usado como agente dessolvatador (Wilson *et al.*, 2014), desse modo, quando o etanol é adicionado à solução aquosa de albumina (Kratz, 2008), reduz a solubilidade dela na água formando agregados, e a solução torna-se turva (Rohiwalet *et al.*, 2015; Arora *et al.*, 2017). Como agente dessolvatador

além do etanol (Singh *et al.*, 2017; Füller *et al.*, 2017), há a possibilidade de se utilizar também acetona (Nosrati *et al.*, 2017), misturas de solventes orgânicos, como clorofórmio-etanol (Kim *et al.*, 2016; Safavi *et al.*, 2017).

O dessolvatado apresenta ligações fracas, sendo portanto necessária a adição de agentes reticulantes para fortalecer as ligações (Kratz, 2008; Ahmad *et al.*, 2014). Como agentes reticulantes há a possibilidade do emprego de glutaraldeído (Ahmad *et al.*, 2014; Wilson *et al.*, 2014; Ghosh *et al.*, 2016), solução de glutaraldeído em etanol (Wilson *et al.*, 2012), 1-etil-3-(3-(dimetilamino) propil) carbodimida (EDC), (Nosrati *et al.*, 2017; Jahanban-Esfahlan *et al.*, 2017). A reação do glutaraldeído com a albumina promove a condensação entre o grupo aldeído do glutaraldeído com as porções amino dos resíduos de lisina e cadeias laterais de guanidina na arginina, promovendo a solidificação das partículas (xxx).

Figura 02. Esquema da obtenção de nanopartículas de albumina pelo método de dessolvatação.

Conclusões:

As nanopartículas de albumina, podem ser consideradas como transportadoras adequadas em sistemas de administração de compostos, uma vez que são biocompatíveis com a maioria dos tecidos orgânicos, possuem tamanho pequeno e com a capacidade de se ligar a uma variedade de substâncias tanto hidrofóbicas como hidrofílicas, tanto em sua estrutura interna como externa, dando a ela a capacidade de ser dirigida a locais alvo.

Por serem biodegradáveis e relativamente de fácil produção fazem destas Nps uma ótima

candidata para a indústria farmacêutica, diminuindo consideravelmente a utilização de substâncias tóxicas, uma vez que ela é totalmente absorvida pelo organismo.

AGRADECIMENTOS:

Agradecimentos à Fundação Araucária

REFERÊNCIAS:

- Alexis, F.; Rhee, J.W.; Richie, J.P.; Radovic-Moreno, A.F. Langer, R., Farokhzad, O. C. *Urol. Oncol.*, **2008**, 26, 74.
- Arrais, J.; Salústio, P.J.; Pontes, P.; Conduto, C.; Sanches, I.; Carvalho, C.; Marques, H. M. *AAPS. Pharm. Sci. Tech.* **2011**, 12, 1276.
- Arora, D.; Kumar, A.; Gupta, P.; Chashoo, G.; Jaglan S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 5126.
- Azimi, B.; Nourpanah, P.; Rabiee, M.; Arbab, S. *Irã Biomed. J.* **2014**, 18, 34.
- Beyer, K.U. *Drug Deliv.* **1998**; 5: 281–99.
- Bushan, B. Springer Verlag, 2004.
- Car, H.; Markiewicz, K. H.; Niemirowicz, K.; Wilczewska, A. Z. *Pharmacol. Rep.* **2012**, 64, 1020.
- Costa, P.; Lobo, J. M. S. *Rev. Port. Farm.* **1999**, 49, 181.
- Couvreux, P.; Barratt, G.; Fattal, E.; Legrand, P.; Vauthier, C. *Crit. Rev. Ther Drug Carrier Syst.* **2002**; 19, 99.
- Desai, N.; Trieu, V.; Yao, Z.; Louie, L.; Ci, S.; Yang, A.; Tao, C.; De, T.; Beals, B.; Dykes, D.; Noker, P.; Yao, R.; Labao, E.; Hawkins, M.; Soon-Shiong, P. *Clin. Cancer Res.* **2006**, 12, 1317.
- Drexler, E.; Peterson, C. William Morrow and Company. **1991**.
- Elsadek, B.; Kratz, F., J. *Control Release.* **2012**, 157, 4.
- Elzoghby, A. O.; Samy, W. M.; Elgindy, N. A. J. *Control Release.* **2012**, 157, 168.
- Feynman, R. P. *Engineering and Science*, **1960**.
- Filipponi, L.; Sutherland D. (iNANO), Aarhus Univ. **2010**.
- Freire, Jr. O.; Pessoa, Jr. O. Bromberg, J.I., *EDUEPB.* **2011**, 456.
- Füller, J.; Kellner, M.; Gaid, M.; Beerhues, L.; Müller-Goymann, C. C. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2017**.
- Ghosh, P.; Roy, A. S.; Chaudhury, S.; Jana, S. K.; Chaudhury, K.; Dasgupta, S. *Int. J. Biol. Macromol.* **2016**, 86, 408.
- Gomez-Estaca, J.; Altskå, A.; Stading, M. *J. Appl. Polym. Sci.* **2012**, 125, 2245.
- Hao, J.; Wang, F.; Wang, X.; Zhang, D.; Bi, Y.; Gao, Y.; Zhao, X.; Zhang, Q. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2012**, 47, 497.
- Han, X-L.; Tian, F-F.; Ge, Y-S.; Jiang, F-L.; Lai, L.; Li, D-W.; Yu, Q-L.; Wang, J.; Lin, C.; Liu, Y. J. *Photochem. Photobiol. B.*, **2012**, 109, 1.
- Hennink, W.E.; Van De Manakker, F.; Van Nostrum, C.F.; Vermonden, T.; *Biomacrom.* **2009**, 10, 3157.
- Hazra, M.; Dolai, T.; Giri, S.; Patra, A.; Dey, S. K. J. *Saudi. Chem. Soc.* **2017**, 21, 445.
- Illia, G. S. 1ª ed. Eudeba, **2009**, 272.
- Jahanban-Esfahlan, A.; Dastmalchia, S.; Davaran, S. *Int. J. Biol. Macromol.* **2016**, 91, 703.
- Jose, S.; Raj, S.; Sabitha, M.; Sumod, U.S. J. *Pharm. Bioallied. Sci.* **2012**, 4, 186.
- Kouchakzadeh, H.; Shojaosadati, S.A.; Shokri, F. *Chem Eng Res Des.* **2014**; 92 (9): 1681-1692
- Kratz, F. *Journal of Controlled Release*; 132, **2008**; 171–183.
- Kratz, *Journal of Controlled Release* **2014** Sep 28;190:331-6
- Kayser, O.; Müller, R.H.; Wissing, S.A. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2004**, 56, 1257.
- Kreuter, J. *Int. J. Pharm.* **2006**, 331, 1.
- Kim, B.; Lee, C.; Lee, E. S.; Youn, Y. S. *Asian J. Pharm.* **2016**, 11, 708.
- Kufleitner, J.; Wagner, S.; Worek, F.; VON Briesen, H.; Kreuter, J. *Journal of microencapsulation.* **2010**, 27, 506-513
- Kumari, A.; Yadav, S. K.; Yadav, S. C. *Colloids Surf. B.* **2010**, v. 75, 1.
- Letchford, K.; Burt, H. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2007**, 65, 259.
- Li, C.; Zhang, D.; Guo, H.; et al. *Int J Pharm.* **2013**; 448 (1): 79-86.
- Mäder K.; Mehnert W. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2001**, 47, 165.
- Manadas, R.; Pina, M.E.; Veiga, F. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* **2002**, 38, 375.
- Matsumura, S.; Hill, A. R.; Lepiller, C.; Gaudet, J.; Guay, D.; Shi, Z.; Holdcroft, S.; Hay, A. S. *Polymer Prepr.* **2008**, 49, 511.
- Mendes, A. N.; Hubber, I.; Siqueira, M.; Barbosa, G. M.; Moreira, D. L.; Holandino,

- C.; Pinto, J. C.; Nele, M. Macromolecule Symposium. **2012**, 319, 34-40.
41. Mora-Huertas, C. E.; Fessi, H.; Elaissari, A. *Int. J. Pharm.* **2010**, 385, 113.
 42. Misak, H.E.; Asmatulu, R.; Gopu, J.S; et al. *J. Biotechnol* **2014**; 9 (1): 163-170.
 43. Nosrati, H.; Salehiabar, M.; Manjili, H. K.; Danafar, H.; Davaran, S. *Int. J. Biol. Macromol.* **2018**, 108, 909.
 44. Parveen, S.; Misra, R.; Sahoo, S. K. *Nanomedicine: NBM.* **2012**, 8, 147.
 45. Pasut, G., Veronese, F.M. *Progress in Polymer Science.* 32 , **2007**, 933–961.
 46. Brannon-Peppas, L. *Medical Plastics and Biomaterials Magazine*", **1997**.
 47. Peppes, N. A. CRC Press, Inc.: Boca Raton, **1987**.
 48. Plapied, L.; Duhem, N.; des Rieux, A.; Prat, P. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2011**, 16, 228.
 49. Porter A. L.; Youtie J. *J Nanopart. Res.* **2009**, 11, 1023.
 50. Quintanar-Guerrero, D.; Allemann, E.; Fessi, H. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1998**, 24, 1113.
 51. Rub, M.A.; Khan, J.M.; Asiri, A. M.; Khan, R. H.; Din, K. *J. Lumin.* **2014**, 155, 39.
 52. Safavi, M. S.; Shojaosadati, S. A.; Dorkoosh, F. A.; Jo, H. J.; Kwon, Y.; Lee, K. C.; Yang, H. G.; Park, E, J. *J. Drug. Deliv. Sci. Technol.* **2017**, 41, 20.
 53. Saikia, S.; Gogoi, P.; Maji, T. K. *J. Mol. Genet. Med.* **2015**, 4, 1.
 54. Singh J. *World J. Pharm. Pharm. Sci.*, **2016**, 5, 4, 2016.
 55. Soppimath, K. S.; Aminabhavi, T. M.; Kulkarni, A. R.; Rudzinski, W. E. *J. J. Control. Release.* v.1, n.70, p.1-20, **2001**.
 56. Stehle, G.; Sinn, H.; Wunder, A.; Schrenk, H. H.; Stewart, J.C.; Hartung, G.; Maier, B. W.; Heene, D. L. *Crit. Rev. Oncol.* **1997**, 26, 77.
 57. Tian, H.; Tang, Z.; Zhuang, X.; Chen, X.; Jing, X. *Progress in Polymer Science.* **2011**.
 58. Villanueva, E. F.; et al. *Farm Hosp.* **2015**; 39(3):181-185.
 59. Wartlick, H.; Michaelis, K.; Balthasar, S.; et al. *J Drug Target.* **2004**, 12 (7): 461-471.
 60. Weber, C.; Kreuter, J.; Langer, K. *Intern. J. Pharm.* **2000**, 196, 197.
 61. Wilson, B.; Lavanya, Y.; Priyadarshini, S. R. B.; Ramasamy, M.; Jenita, J. L. *Int. J. Pharm.* **2014**, 473, 73.
 62. Wilson, B.; Ambika, T.V.; Patel, R. D. K.; Jenita, J. L.; Priyadarshini, S. R. B. *Int. J. Biol. Macrom.* **2012**, 51, 874.
 63. Wunder, A.; Muller-Ladner, U.; Stelzer, E.H.; et al. *J Immunol Methods.* **2003**; 170: 4793–801.
 64. Yu, M.; Wu, J.; Shi, J.; Farokhzad, O. C. *Journal of controlled release.* **2015**, 240, 24-37.
 65. Yuan, Z-X.; He, X-K.; Wu, X-J.; Yuan, G.; Fan, M.; Song, L-Q.; Xu, C. Q. *Int. J. Pharm.* **2014**, 460, 196.
 66. Zhu, Y.; Statkevich, P.; Kosoglou, T.; et al.; (AAPS) *PharmSci. Suppl.* 2000.

Tabela 2. *Relação de artigos publicados utilizando SAB como polímero para a liberação de compostos em patologias variadas – Revisão dos últimos 7 anos (2012-2018).*

Compostos de liberação controlada	Albumin-based nanoparticles as potential controlled release drug delivery systems	Ahmed O. Elzoghby, Wael M. Samy, Nazik A. Elgindy	Journal of Controlled Release 157 - 168–182	2012
Controle de tamanho das nanopartículas de albumina	Robust size control of bovine serum albumin (BSA) nanoparticles by intermittent addition of a desolvating agente and the particle formation mechanism	Sae-Yeol-Rim Paik, Hoang Hai Nguyen, Jina Ryu a, Jeong-Hwan Che, Tae Seok Kang, Jong Kwon Lee, Chi Won Song, Sanghoon Ko	Food Chemistry 141 695–701	2013
Gabapentina	Albumin nanoparticles for the delivery of gabapentin: Preparation, characterization and pharmacodynamic studies	Barnabas Wilson, Y. Lavanya, S.R.B. Priyadarshini, Muthu Ramasamy, Josephine Leno Jenita	International Journal of Pharmaceutics 473 - 73–79	2014
Agentes de contraste	Biodegradable human serum albumin nanoparticles as contrast agentes for the detection of hepatocellular carcinoma by magnetic resonance imaging	Waralee Watcharin, Christian Schmithals, Thomas Pleli, Verena Köberle, Hüdayi Korkusuz, Frank Huebner, Stefan Zeuzem, Hans W. Korf, Thomas J. Vogl, Claudia Rittmeyer, Andreas Terfort, Albrecht Piiper, Svetlana Gelperina, Jörg Kreuter	European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 87 - 132–141	2014
Curcumina	Multi-spectroscopic analysis and molecular modeling on the interaction of curcumin and its derivatives with human serum albumin: A comparative study	Yu-Shu Ge, Cheng Jin, Zhe Song, Jia-Qi Zhang, Feng-Lei Jiang, Yi Liu	Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy 124 265–276	2014
Preparação de nanopartículas BSA	Systematic study on the preparation of BSA nanoparticles	F. Galisteo-González, J.A. Molina-Bolívar	Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 123 286–292	2014
JD27	Studies on the preparation, characterization and intracellular kinetics of JD27-loaded human serum albumin nanoparticles	Shujuan Yan, Hongling Zhang, Junyan Piao, Yan Chen, Shulin Gao, Chunyun Lu, Lifeng Niu, Yadan Xia, Yang Hu, Ruibin Ji, Haigang Wang, Xia Xu	Procedia Engineering 102 590 – 601	2015

Continua...

Abacavir	Development of albumin-based nanoparticles for the delivery of abacavir	Barnabas Wilson, Latishkumar Paladugu, S.R. Brahmani Priyadarshini, J. Josephine Leno Jenita	International Journal of Biological Macromolecules 81 - 763–767	2015
Ciclodextrina-Adamantano	A novel prototype of albumin nanoparticles fabricated by supramolecular cyclodextrin adamantane association	Seunghyun Lee, Changkyu Lee, Bomi Kim, Le Quang Thao, Eun Seong Lee, Jong Oh Kim, Kyung Taek Oh, Han-Gon Choi, Yu Seok Youn	Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 147 - 281–290	2016
Método de dessolvação melhorado	A simple improved desolvation method for the rapid preparation of albumin nanoparticles	Ali Jahanban-Esfahlan, Siavoush Dastmalchi, Soodabeh Davaran	International Journal of Biological Macromolecules 91 - 703–709	2016
Modificação da superfície nas nanopartículas BSA	Impact of surface modification in BSA nanoparticles for uptake in cancer cells	Jin-Seok Choi, Nilesh Meghani	Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 145 653–661	2016
Fisetina	Preparation of albumin based nanoparticles for delivery of fisetin and evaluation of its cytotoxic activity	Pooja Ghosh, Atanu Singha Roy, Susmitnarayan Chaudhury, Saikat Kumar Jana, Koel Chaudhury, Swagata Dasgupta	International Journal of Biological Macromolecules 86 - 408–417	2016
Curcumina	A new bioavailability enhancement strategy of curcumin via self-assembly nano-complexation of curcumin and bovine serum albumin	Hong Yu, Minh-Hiep Nguyen, Wean Sin Cheow, Kunn Hadinoto	Materials Science and Engineering C 75 - 25–33	2017
Eficácia antitumoral	Albumin nanoparticles with synergistic antitumor efficacy against metastatic lung cancers	Bomi Kim, Bohyung Seo, Sanghyun Park, Changkyu Lee, Jong Oh Kim, Kyung Taek Oh, Eun Seong Lee, Han-Gon Choi, Yu Seok Youn	Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 158 - 157–166	2017
Bufalina	Bufalin-loaded bovine serum albumin nanoparticles demonstrated improved anti-tumor activity against hepatocellular carcinoma: preparation, characterization, pharmacokinetics and tissue distribution	Huiqing Zhang, Nian Huang, Geliang Yang, Qing Lin and Yonghua Su	Oncotarget, Vol. 8, No. 38 - 63311-63323	2017

Continua...

Doxorrubicina	Doughnut-shaped bovine serum albumin nanoparticles loaded with doxorubicin for overcoming multidrug-resistant in cancer cells	Zahra Kayani, Omidreza Firuzi, Abdol-Khalegh Bordbar	International Journal of Biological Macromolecules	2017
Doxorrubicina e paclitaxel	Doxorubicin and paclitaxel co-bound lactosylated albumin nanoparticles having targetability to hepatocellular carcinoma	Le Quang Thao, Changkyu Lee, Bomi Kim, Sungin Lee, Tae Hwan Kim, Jong Oh Kim, Eun Seong Lee, Kyung Taek Oh, Han-Gon Choi, Sun Dong Yoo, Yu Seok Youn	Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 152 - 183–191	2017
Erlotinib	Erlotinib-loaded albumin nanoparticles: A novel injectable form of erlotinib and its in vivo efficacy against pancreatic adenocarcinoma ASPC-1 and PANC-1 cell lines	M. Noorani, N. Azarpirac, K. Karimian, H. Heli	International Journal of Pharmaceutics 531 299–305	2017
Albumina na nanomedicina	Impact of albumin based approaches in nanomedicine: Imaging, targeting and drug delivery	Bharat Bhushan, Vitaly Khanadeev, Boris Khlebtsov, Nikolai Khlebtsov, P. Gopinath	Advances in Colloid and Interface Science 246 13–39	2017
Ginsenoside	In situ preparation of water-soluble ginsenoside rh2-entrapped bovine serum albumin nanoparticles: in vitro cytocompatibility studies	Priyanka Singh, Yeon Ju Kim, Hina Singh, Sungeun Ahn, Verónica Castro Aceituno, Deok Chun Yang	International Journal of Nanomedicine 12 4073–4084	2017
Poli-d-lisina e Curcumina	Nanoparticulation of bovine sérum albumin and poly-d-lysine through complex coacervation and encapsulation of curcumin	L. Maldonado, R. Sadeghi, J. Kokini	Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 159 759–769	2017
Nanopartículas de hidrosol à base de BSA reticuladas com a genipina com Curcumina	Preparation and evaluation of BSA-based hydrosol nanoparticles cross-linked with genipin for oral administration of poorly water-soluble curcumin	Narges Shahgholian, Ghadir Rajabzadeh, Bizhan Malaekheh-Nikouei	International Journal of Biological Macromolecules 104 788–798	2017

Continua...

5-Metilmeleína	Preparation, characterization and cytotoxic evaluation of bovine serum albumin nanoparticles encapsulating 5 methylmellein: A secondary metabolite isolated from <i>Xylaria psidii</i>	Divya Arora, Amit Kumar, Prasoon Gupta, Gousia Chashoo, Sundeeep Jaglan	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters xxx	2017
Albumina magnética	Preparation of magnetic albumin nanoparticles via a simple and one-pot desolvation and co-precipitation method for medical and pharmaceutical applications	Hamed Nosrati, Marziyeh Salehiabar, Hamidreza Kheiri Manjili, Hossein Danafar, Soodabeh Davaran	Journal of Biological Macromolecules xxx	2017
Pirazolo [3,4-d] pirimidinas	Pyrazolo[3,4-d]pyrimidines-loaded human serum albumin (HSA) nanoparticles: Preparation, characterization and cytotoxicity evaluation against neuroblastoma cell line	Anna Lucia Fallacara, Aarianna Mancini, Claudio Zamperini, Elena Dreassi, Stefano Marianelli, Mario Chiariello, Gianni Pozzi, Francesco Santoro, Maurizio Botta, Silvia Schenone	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 27 3196–3200	2017
Curcumina	Reducing agent-free synthesis of curcumin-loaded albumin nanoparticles by self-assembly at room temperature	Maryam Sadat Safavi, Seyed Abbas Shojaosadati, Hye Gyeong Yang, Yejin Kim, Eun Ji Park, Kang Choon Lee, Dong Hee Na	International Journal of Pharmaceutics 529 303–309	2017
Xantina	Serum albumin interaction with xanthine drugs at nano-bio interfaces: A combined multi-spectroscopic and molecular modelling approach	Vikash K. Sonu, Mullah Muhaiminul Islam, Arun Bahadur Gurung, Atanu Bhattacharjee, Sivaprasad Mitra	Journal of Molecular Liquids 242 - 919–927	2017
Liberação e citotoxicidade de drogas hidrofóbicas	Tuning the binding, release and cytotoxicity of hydrophobic drug by Bovine Serum Albumin nanoparticles: Influence of particle size	R.P. Das, B.G. Singh, A. Kunwar, M.V. Ramani, G.V. Subbaraju, P.A. Hassan, K.I. Priyadarsini	Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 158 682–688	2017
Resveratrol	Bovine serum albumin-based nanoparticles containing resveratrol: Characterization and antioxidant activity	Dyenefer Pereira Fonseca, Najeh Maissar Khalil, Rubiana Mara Mainardes	Journal of Drug Delivery Science and Technology 39 - 147e155	2017
Curcumina	Fabrication of curcumin-loaded bovine serum albumin (BSA)-dextran nanoparticles and the cellular antioxidant activity	Yuting Fan, Jiang Yi, Yuzhu Zhang, Wallace Yokoyama	Food Chemistry 239 1210–1218	2018