

GRAZIELLA ANSELMO JOANITTI  
PAULO CÉSAR DE MORAIS E  
RICARDO BENTES DE AZEVEDO (ORG.)

# **NANOTECNOLOGIA: CONSIDERAÇÕES EM MATERIAIS, SAÚDE E MEIO AMBIENTE**

EDITORA  
**UnB 60** 



**Universidade de Brasília**

**Reitora  
Vice-Reitor**

Márcia Abrahão Moura  
Enrique Huelva

EDITORA



**UnB**

**Diretora**

Germana Henriques Pereira

**Conselho editorial**


Germana Henriques Pereira (Presidente)  
Fernando César Lima Leite  
Ana Flávia Magalhães Pinto  
Andrey Rosenthal Schlee  
César Lignelli  
Gabriela Neves Delgado  
Guilherme Sales Soares de Azevedo Melo  
Liliane de Almeida Maia  
Mônica Celeida Rabelo Nogueira  
Roberto Brandão Cavalcanti  
Sely Maria de Souza Costa

---

GRAZIELLA ANSELMO JOANITTI  
PAULO CÉSAR DE MORAIS E  
RICARDO BENTES DE AZEVEDO (ORG.)

# **NANOTECNOLOGIA: CONSIDERAÇÕES EM MATERIAIS, SAÚDE E MEIO AMBIENTE**

---

EDITORA  
**UnB 60** 

**Coordenação de produção editorial**

**Preparação e revisão**

**Diagramação**

**Equipe editorial**

Marília Carolina de Moraes Florindo

Gabriela Artemis

Bruno Ribeiro Soares

© 2022 Editora Universidade de Brasília

Direitos exclusivos para esta edição:

Editora Universidade de Brasília

Centro de Vivência, Bloco A - 2ª etapa, 1ª andar

Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília/DF

CEP: 70910-900

Site: [www.editora.unb.br](http://www.editora.unb.br)

E-mail: [contato.editora@unb.br](mailto:contato.editora@unb.br)

Todos os direitos reservados.

Nenhuma parte desta publicação poderá ser armazenada ou reproduzida por qualquer meio sem a autorização por escrito da Editora.

---

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Biblioteca Central da Universidade de Brasília - BCE/UNB)

N186 Nanotecnologia : considerações em materiais, saúde e meio ambiente / Graziella Anselmo Joanitti, Paulo César de Moraes e Ricardo Bentes de Azevedo (organizadores). – Brasília : Editora Universidade de Brasília, 2022.  
517 p.

ISBN 978-65-5846-109-8 .

1. Nanomedicina. 2. Nanotecnologia. 3. Nanociência. 4. Materiais nanoestruturados. I. Joanitti, Graziella Anselmo (org.). II. Moraes, Paulo César de (org.). III. Azevedo, Ricardo Bentes de (org.).

CDU 57:61

---

Rhuama Barbosa do Carmo - CRB 1/3060



Associação Brasileira  
das Editoras Universitárias

---

# Sumário

<b>Introdução</b> .....	<b>7</b>
-------------------------	----------

---

## PARTE I

### MATERIAIS - SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NANOESTRUTURAS

<b>Capítulo 1</b> .....	<b>11</b>
-------------------------	-----------

Nanopartículas de ouro: métodos clássicos de obtenção e caracterização

Claire N. Lunardi, Fellipy S. Rocha e Anderson J. Gomes  
*Universidade de Brasília*

<b>Capítulo 2</b> .....	<b>45</b>
-------------------------	-----------

Nanoemulsões: preparação, características e estabilidade

Lucas C. Silva, Leonardo O. B. Silva e Graziella A. Joanitti  
*Universidade de Brasília*

<b>Capítulo 3</b> .....	<b>77</b>
-------------------------	-----------

Lipossomas e suas aplicações

Jaqueline R. Da Silva, Jaqueline V. Oliveira e Victor Hugo S Araujo  
*Universidade de Brasília*

<b>Capítulo 4</b> .....	<b>101</b>
-------------------------	------------

Síntese verde de nanomateriais

Luciano P. Silva, Beatriz S. Carvalho, Cíntia C. Bonatto, Júlia M. Pupe,  
Tatiane M. Pereira e Thalita F. Araujo  
*EMBRAPA, Universidade de Brasília e Tecsinapse*

<b>Capítulo 5</b> .....	<b>174</b>
-------------------------	------------

Microscopia eletrônica de transmissão e de varredura como ferramentas de caracterização de nanossistemas

Tatiane Oliveira dos Santos e Renata Montenegro Igo  
*Universidade Federal de Goiás e Universidade Positivo*

---

## PARTE II

### APLICAÇÕES EM SAÚDE

<b>Capítulo 6</b> .....	<b>220</b>
-------------------------	------------

Aplicações da nanotecnologia em câncer

Marcela G. Landim, Alicia S. Ombredane e Graziella A. Joanitti  
*Universidade de Brasília*

<b>Capítulo 7</b> .....	<b>266</b>
Magneto-hipertermia aplicada ao tratamento do câncer	
Ailton Sousa-Junior, Harley Rodrigues, Marcus Carrião, Elisângela Silveira-Lacerda e Andris Bakuzis	
<i>Universidade Federal de Goiás e Instituto Federal de Goiás</i>	
<b>Capítulo 8</b> .....	<b>308</b>
Aplicações da nanotecnologia em tratamentos antivirais	
Andréia C. Pinheiro, Beatriz C. A. O. Faria, Patrícia L. Costa, Marília F. Calmon e Graziella A. Joanitti	
<i>Universidade de Brasília e Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”</i>	
<b>Capítulo 9</b> .....	<b>356</b>
Nanotecnologia aplicada para tratamentos de cicatrização e regeneração tecidual	
Marcella L. B. Carneiro, Glécia V. S. Luz, Christian R. Q. Quijia, Thamís F. Santana, Luna A. N. de Carvalho e Lourdes M. Brasil	
<i>Universidade de Brasília</i>	
<b>Capítulo 10</b> .....	<b>402</b>
Aplicação oftalmológica da nanotecnologia	
Maíra N. Pereira, Marcílio Cunha-Filho, Tais Gratieri e Guilherme M. Gelfuso	
<i>Universidade de Brasília</i>	
<b>Capítulo 11</b> .....	<b>436</b>
Aplicações da nanotecnologia em desordens e patologias cutâneas	
Patrícia Mazureki Campos, Fabíola Silva Garcia Praça e Marcelo Henrique Kravicz	
<i>Universidade Estadual de Ponta Grossa, Universidade de São Paulo e Universidade de Milano-Bicocca</i>	
<hr/>	
<b>PARTE III</b>	
<b>MEIO AMBIENTE</b>	
<b>Capítulo 12</b> .....	<b>479</b>
Nanotecnologias para descontaminação de águas	
Alex Fabiano Cortez Campos	
<i>Universidade de Brasília</i>	
<b>Conclusão</b> .....	<b>513</b>
<b>Sobre os Organizadores</b> .....	<b>516</b>

# **PARTE I**

## **MATERIAIS - SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NANOESTRUTURAS**

---

## CAPÍTULO 3

# Lipossomas e suas aplicações

Jaqueline R. Da Silva<sup>1\*</sup>; Jaqueline V. Oliveira<sup>2</sup>; Victor Hugo S Araujo<sup>2</sup>

---

### 1. Introdução

Desde que foi descrito pela primeira vez pelo hematologista inglês Alec Banghan<sup>1</sup>, em 1965, o lipossoma tem sido desenvolvido como um potencial sistema para carregamento de fármacos, e tornando-se parte integrante de pesquisas e aplicações clínicas no campo da nanomedicina<sup>2</sup>. Devido ao amplo desenvolvimento de matérias e tecnologia na preparação de lipossomas, vários fármacos, biomoléculas e genes que apresentavam implicações para uso clínico por problemas de estabilidade, solubilidade e toxicidade podem ter seus índices terapêuticos melhorados, principalmente, por meio de alterações na sua farmacocinética e farmacodinâmica<sup>3</sup>.

A formação termodinamicamente estável, e a possibilidade de incorporar moléculas hidrofílicas e lipofílicas simultaneamente ou não, conferiu aos lipossomas vantagens que viabilizaram a formulação de diversos fármacos que hoje estão disponíveis para uso humano e em muitos produtos que estão sujeitos a ensaios clínicos<sup>4,5</sup>. Dentre as vantagens

1. Programa de Pós-Graduação em Biologia Animal - Instituto de Biologia, Universidade de Brasília, Brasil - E-mail: sol.jaque@gmail.com

2. Programa de Pós-Graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia - Instituto de Biologia, Universidade de Brasília, Brasil.



do uso de lipossomas, incluem-se: melhora da solubilidade dos fármacos encapsulados; prevenção da degradação química e biológica; melhora da eficácia e índices terapêuticos por meio da redução da toxicidade e de efeitos secundários não específicos dos medicamentos encapsulados; possibilidade de direcionamento específico e eficiência de entrega aos locais de ação pretendidos pela conjugação a ligantes de superfície específicos; e, compatibilidade com materiais biodegradáveis e não tóxicos<sup>6-8</sup>.

Estruturas em escala nanométrica estão presentes na nossa alimentação cotidiana; proteínas, polissacarídeos e lipídeos são exemplos de polímeros que estão em escala nanométrica<sup>9</sup>. A nanotecnologia vem sendo utilizada na indústria de alimentos com o intuito de aprimorar características organolépticas, aperfeiçoar processos para o desenvolvimento de produtos, no aumento do valor nutricional, inibição da degradação de produtos e consequente melhoria no tempo de meia-vida destes, como também na detecção de patógenos e substâncias tóxicas<sup>10</sup>. A utilização de lipossomas na indústria de alimentos é uma atividade emergente e se baseia em suas propriedades já relatadas em estudos de desenvolvimento, caracterização e aplicação biomédica, como estabilidade cinética, baixo custo para desenvolvimento e alta biocompatibilidade<sup>11</sup>.

---

## 2. Composição Lipídica e Formação dos Lipossomas

Moléculas anfipáticas (fosfolipídios, colesterol e glicolipídios) são usadas na preparação de lipossomas, tendo como modelo a estrutura das membranas biológicas. Na **tabela 1**, temos uma lista dos principais fosfolipídios e suas temperaturas de transição de fase ( $T_c$ ), amplamente revisada e discutida por Szoka & Papahadiopoulos<sup>6</sup>; e Walde & Ichikawa<sup>12</sup>. Além desses, o colesterol é utilizado para reduzir a permeabilidade da bicamada para íons e pequenas moléculas polares tornando-a mais rígida.

**Tabela 1** – Fosfolipídios usados nas preparações de lipossomas e suas respectivas temperaturas de transição de fase (Tc)

Fosfolipídio	Abreviação	Tc (°C)
Fosfatidilcolina de Ovo	EPC	-15 a -7
Fosfatidilcolina de Soja	PCSoja	-15 a -5
1,2-dilauril-sn-glicero-3-fosfatidilcolina	DLPC (C12:0)	-1,8
1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfatidilcolina	DMPC (C14:0)	23
1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfatidilcolina	DPPC (C16:0)	41
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfatidilcolina	DSPC (C18:0)	55
1-miristoil-2-palmitoilfosfatidilcolina	MPPC (C14:0,16:0)	27
1-Palmitoil-2-miristoil-sn-glicero-3-fosfatidilcolina	PMPC (C16:0,14:0)	35
1 -Palmitoil-2-estearoil fosfatidilcolina	PSPC (C16:0,18:0)	44
1-Estearoil-2-palmitoil fosfatidilcolina	SPPC (C18:0,16:0)	47
1,2-Dioleoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol	DOPC (C18:1)	-22
1,2-Dilauril-sn-glicero-3-fosforilglicerol	DLPG	4
1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3- fosforilglicerol	DMPG	23
1,2-Dipalmitoilfosfatidilglicerol	DPPG	41
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfo-(1'-rac-glycerol)	DSPG	55
Dioleoilfosfatidilglicerol	DOPG	-18
Dimiristoil ácido fosfatídico	DMPA	51
Dipalmitoil ácido fosfatídico	DPPA	67
Dimiristoil fosfatidiletanol	DMPE	50
Dipalmitoil fosfatidiletanol	DPPE	60
Dimiristoil fosfatidilserine	DMPS	38
Dipalmitoil fosfatidilserine	DPPS	51
Distearoil esfingomielina	DSSP	57
Dipalmitoil esfingomielina	DPSP	41
Palmitoiloleoilfosfatidilcolina	POPC	-2,5
1-estearoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfatidilcolina;	SOPC	6,9

**Fontes:** Szoka & Papahadiopoulos (1980)<sup>4</sup>; e Walde & Ichikawa (2001)<sup>12</sup>.

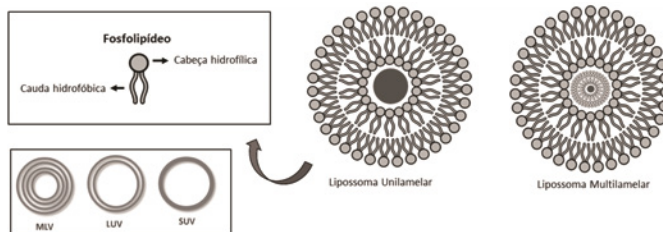
Como descrito e revisado por Ulrich<sup>13</sup> e Patil & Jadhav<sup>14</sup>, a formação dos lipossomas é devido ao caráter anfipático dos fosfolipídios que formam a bicamada, por meio de um processo de automontagem, que envolve a energia da borda da bicamada lipídica, associada à cadeia

hidrofóbica do fosfolípido quando exposta à água (energia de flexão); e a cinética do dobramento da bicamada devido às forças hidrodinâmicas do sistema (durante a hidratação) (**Figura 1**). A escolha do lipídio e a concentração em quantidade de matéria de cada um dos componentes na formação do lipossoma podem promover alterações como: separação de fases, assimetria, não formação da estrutura de bicamada e mudanças na composição da superfície externa; levando ao desenvolvimento de vesículas instáveis. A estabilidade física dessas estruturas é determinada pelo comportamento coloidal e sua capacidade em manter por longos períodos de estocagem o material encapsulado em sua estrutura.

### 3. Classificação e Métodos de Preparação dos Lipossomas

Os lipossomas podem ser classificados, dependendo do método de preparação, como vesículas múlti -, oligo - e uni - lamelares, contendo várias, poucas ou somente uma bicamada lipídica (**Figura 1**)<sup>7,12,15,16</sup>.

**Figura 1** - Representação esquemática de diferentes tipos de lipossomas. MLV - Vesículas multilamelar (diâmetro entre 0,5  $\mu\text{m}$  e 5  $\mu\text{m}$ ); GUV – Vesículas unilamelar gigante (diâmetro  $\geq 1 \mu\text{m}$ ); LUV - Grandes vesículas unilamelares - (diâmetro entre 200 nm e 800 nm); e SUV - pequenas vesículas unilamelares, (diâmetro  $\leq 100 \text{ nm}$ ). Figura baseada nas referências de número 6, 7, 12, 15 e 16



**Fonte:** elaborada pelos autores.

Existem várias técnicas de preparação de lipossomas baseadas principalmente na formação e hidratação do filme lipídico, as quais incluem o uso de procedimentos mecânicos (congelamento/descongelamento, sonicação, extrusão e microfluidização), uso de solventes orgânicos ou remoção de detergentes (desidratação e hidratação); tipos, quantidades e propriedades de cargas dos fosfolípidios; presença de íons no meio aquoso que promovem a formação de vesículas mais estáveis e com especificidade para determinadas biomoléculas e aplicação<sup>17</sup>.

---

## 4. Lipossomas e suas aplicações na medicina

Em 1995, foi lançado no mercado americano o *Doxil*<sup>®</sup> (Doxorrubicina lipossomal) para o tratamento de pacientes com câncer de ovário e sarcoma de Kaposi relacionado à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), sendo este o primeiro produto lipossomal nanométrico a obter aprovação regulamentar. Mais tarde, a *NeXstar Pharmaceuticals USA* também desenvolveu um produto lipossomal com daunorrubicina (*DaunoXome*<sup>®</sup>), que foi aprovado pela agência federal americana (*Food and Drug administration* - FDA), em 1996, para o tratamento do sarcoma de Kaposi associado ao vírus HIV. Posteriormente, mais alguns produtos tornaram-se disponíveis para o tratamento de vários tipos de câncer. Porém, embora o câncer fosse a área mais amplamente explorada em termos de produtos clinicamente aprovados usando os lipossomas como carregador, formulações lipossomais também foram desenvolvidas para o tratamento de outras doenças, além de se tornarem importantes sistemas carreadores no desenvolvimento de vacinas<sup>2</sup>.

A solubilidade e a eficiência de entrega aos locais de ação das moléculas incorporadas nas formulações lipossomais são dependentes das características do tipo e da composição dos lipossomas aplicados; o número de bicamadas (lamelas), a adição de ligantes de superfície, a liberação do fármaco do sistema, a internalização dos lipossomas pelas células do tecido, bem como características físico-químicas que podem influenciar a eficácia terapêutica do fármaco<sup>4,18,19</sup>.

## 4.1. Estratégias para entrega terapêutica de lipossomas

### 4.1.1. Lipossomas de longa circulação

Mesmo que os lipossomas imitem a membranas biológicas, geralmente, possuem um tempo de meia-vida curto quando na corrente sanguínea devido à sua rápida interação com as proteínas plasmáticas e captura pelos macrófagos do plasma levando à rápida degradação predominantemente no fígado e no baço. Assim, surgiu a necessidade de desenvolver lipossomas de longa circulação para melhorar a biodistribuição destes e, conseqüentemente, a retenção dos fármacos nos tecidos. Em algumas circunstâncias, a absorção de lipossomas pelos macrófagos é preferida quando eles são o alvo terapêutico, como em infecções e doenças que afetam essas células. A primeira estratégia usada para gerar lipossomas de longa circulação foi ajustar propriedades como tamanho e carga de superfície das vesículas baseado em mudanças na composição de seus constituintes (**Figuras 2A e 2B**). Os lipossomas com tamanhos pequenos (50 nm) não são reconhecidos pelas células do sistema retículoendotelial (RES) quando comparados com os de mesma composição, mas com tamanhos maiores (100 nm); pequenas vesículas unilamelares (SUV) permanecem mais tempo em circulação que as vesículas multilamelares de tamanhos maiores (MLV)<sup>19-21</sup>.

A modificação de superfície dos lipossomas foi outra estratégia desenvolvida para evitar a captura pelo RES. Inicialmente, foram utilizados gangliosídeos e derivados siálicos, como GM<sub>1</sub> (monossialogangliosídeo), para imitar a superfície da membrana dos eritrócitos e, algum tempo depois, polímeros hidrofílicos, como PEG (polietilenoglicol), com capacidade de conferir aos lipossomas um limite estérico devido à sua capacidade de formar uma camada superficial de caráter hidrofílico, melhorando a eficácia das moléculas / agentes encapsulados, pela redução da opsonização *in vivo* por proteínas plasmáticas e/ou outros componentes do soro e o não reconhecimento pelo RES<sup>22,23</sup>. Isso não apenas reduz a eliminação da droga, prolonga a circulação sanguínea e promove o acúmulo nos locais-alvos, mas também atenua os efeitos colaterais<sup>24</sup>.

Alvos terapêuticos que possuem estrutura e funções alteradas geralmente costumam ser mais beneficiados pela entrega passiva dos lipossomas. Um exemplo disso são os tecidos tumorais, em que o processo angiogênico é irregular, fazendo com que os vasos sanguíneos sejam formados de maneira incompleta e com arquitetura desordenada; apresentando espaços maiores nas junções intercelulares (poros) que facilitam a permeabilidade de estruturas em escala nanométrica para o interstício do tumor. Como o processo de drenagem linfática também é irregular, essas nanoestruturas acabam retidas no interstício tumoral por mais tempo, promovendo a liberação do fármaco em seu alvo terapêutico. Esse efeito é denominado Efeito de Permeabilidade e Retenção aumentada (EPR). Também foi observada morfologia semelhante de tecido com vazamento nos tecidos inflamados da doença inflamatória intestinal e artrite reumatoide inflamatória<sup>25,26</sup>.

As formulações comercialmente disponíveis à base de lipossomas se aproveitam dessa distribuição passiva melhorada para locais de ação preferidos. Porém, em algumas situações, os lipossomas decorados com PEG se concentram numa área-alvo pelo efeito EPR, mas são incapazes de libertar eficientemente o fármaco. Foi também observado que esse revestimento pode inibir o escape endossomal dos fármacos após endocitose pelas células. Assim, uma distribuição homogênea dos lipossomas ao longo do tumor também pode não ser possível. Uma exigência estratégica aprimorada para a entrega de medicamentos a um local-alvo resultou no desenvolvimento do direcionamento ativo de drogas, oferecendo, assim, a possibilidade de um direcionamento mais específico<sup>27, 28</sup>.

#### 4.1.2. Lipossomas para Direcionamento ao local de ação

Os lipossomas conjugados a ligantes (**Figuras 2C, 2D e 2E**) com objetivo de promover uma entrega direcionada *in vivo* oferecem um vasto potencial para a entrega específica de fármacos a tipos celulares ou órgãos-alvos, que expressam seletivamente ou sobre-expressam ligantes específicos. Existem diversos tipos de ligantes disponíveis, tais como anticorpos, peptídeos/proteínas e hidratos de carbono, entre

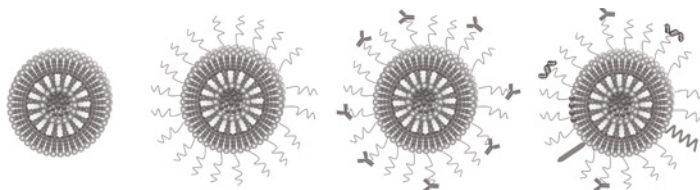
outros<sup>11</sup>. Dentre os principais fatores fundamentais para um direcionamento ativo, estão: i) apresentação do receptor-alvo/antígeno pelo tecido doente em comparação aos tecidos não doentes; ii) propriedades de internalização no tecido-alvo; iii) capacidade de longa circulação de um lipossoma portador da unidade de direcionamento; e iv) Forma de ligação do ligante/anticorpo aos lipossomas<sup>4</sup>.

Uma das formas de direcionamento mais versáteis para o uso em lipossomas é a ligação de anticorpos à superfície da vesícula, particularmente anticorpos monoclonais, para criar os chamados imunolipossomas<sup>29</sup>. Dentre as vantagens da utilização de anticorpos monoclonais, incluem-se a estabilidade e a maior avidéz de ligação devido à presença de dois locais de ligação na molécula. Como os conjuntos lipídicos da bicamada são estruturas dinâmicas, os ligantes de superfície acoplada têm uma alta liberdade de movimento para se posicionarem nas interações com o substrato. Porém, o potencial em direcionamento dos imunolipossomas é limitado devido à fraca farmacocinética e imunogenicidade *in vivo*<sup>30</sup>. Portanto, cuidados devem ser tomados com a modificação da superfície dos lipossomas com ligantes, especialmente anticorpos ou peptídeos, de modo que a conjugação não altere a estrutura do ligante ou cause um impacto negativo na sua atividade<sup>24</sup>.

Vários estudos têm sido conduzidos sobre como a ligação do ligante afeta a eficiência do sistema de liberação de drogas-alvo (SLDA). Geralmente, a apresentação do ligante/anticorpo nas extremidades distais do PEG é mais eficiente para os SLDA. Os lipossomas-alvo devem ser preparados com o ligante protegido durante a circulação, mas apresentável quando atinge um local-alvo. Para o desenvolvimento de um SLDA, é necessário compreender a representação dos receptores-alvo e antígeno; o ligante de direcionamento deve distinguir as células-alvo das células normais, para evitar a ligação inespecífica; o receptor/antígeno deve ser exclusivamente expresso no tecido-alvo, ou o alvo deve ter expressão relativamente alta em comparação com as células normais; é preferível que o ligante induza endocitose mediada por receptor ou fusão do lipossoma com a membrana, um ligante que

se liga ao receptor sem qualquer internalização é de pouca utilidade e permanecerá no espaço intersticial<sup>31-33</sup>.

**Figura 2** – Evolução das modificações utilizadas nas preparações lipossomais para facilitar a entrega passiva ou ativa de fármacos. – A- Lipossoma Convencional. B – Imunolipossoma com anticorpo covalentemente ligado à membrana lipídica. C- Lipossoma de longa circulação, recoberto com polímero como o PEG. D – Imunolipossoma de longa circulação, simultaneamente possui polímero e anticorpo ancorados na bicamada lipídica. E – Nova geração de lipossomas com superfície modificada por polímero, anticorpo, com DNA e incorporação de componentes viral<sup>6,7</sup>



**Fonte:** Elaborada pelos autores.

### 4.1.3. Outras estratégias

Outra estratégia para o desenvolvimento de SLDA é a preparação de sistemas cuja liberação do fármaco ou molécula bioativa é desencadeada por dispositivos de direcionamento sensíveis a determinados estímulos, os quais permitem a regulação da liberação de fármacos a partir dos lipossomas formados. As estratégias para essa liberação desencadeada incluem aquelas dependentes da fisiologia, como i) pH, e ii) baseadas em enzimas; e as que são dependentes de estímulos externos, iv) ultrassom, v) temperatura (termossensível), vi) luz (fotosensível) e vii) campo magnético (magneto lipossomas)<sup>34</sup>.

Tecidos patológicos frequentemente exibem diferenças fisiológicas características em seu ambiente local comparado com os tecidos normais, as quais podem ser aplicadas no desenvolvimento de um SLDA de liberação desencadeada. Os lipossomas sensíveis ao pH (LSP) explo-



ram as condições de pH mais baixas presentes nos tumores ou locais de inflamação. Esses sistemas (LSP) são construídos para manterem suas estruturas estáveis no pH do sangue (7,4), e em pH mais baixo (6,0) ocorrer a degradação da estrutura com posterior liberação do material carregado pela vesícula. Uma abordagem na concepção desses sistemas é a utilização de peptídeos fusogênicos, também conhecidos como peptídeos de inserção, por exemplo, GALA (ácido glutâmico-alanina-leucina-alanina)<sup>35</sup>. Em condições de pH neutro e elevado, esses peptídeos são monoméricos e solúveis em água, enquanto que a pH ácido tornam-se hidrofóbicos e assumem uma estrutura de hélice transmembrana monomérica que se insere na membrana, conduzindo à fusão dos lipossomas com a membrana celular. Em um pH de 7,4, o peptídeo assegura que os lipossomas não se fundirão com as células. No entanto, em áreas de baixo pH (um tumor, inflamação ou miocárdio isquêmico), o efeito do peptídeo aumentará a captação celular pela fusão dos lipossomas e a liberação de carga<sup>36</sup>.

Os avanços na composição lipídica dos lipossomas vêm contribuindo para o desenvolvimento de SLDA mediada por estímulos externos; como também o surgimento de novas ferramentas utilizadas como gatilho para destruição da vesícula no local desejado. Os lipossomas termosensíveis (LTS) são lipossomas com capacidade de liberar o fármaco em variações de calor. A hipertermia leve localmente aplicada já é usada para a quimioterapia combinada. A hipertermia é quimioterápica não apenas por ser diretamente citotóxica nas células (ablação por calor), mas também por aumentar a permeabilidade vascular (extravasamento da vesícula lipossomal melhorado) e aumentar a fluidez da membrana celular (melhor difusão de drogas)<sup>37,38</sup>. A utilização de LTS composto por lisolípídeos ou polímeros pode melhorar os seus efeitos citotóxicos. Os lisolípídeos são estruturalmente diferentes dos fosfolípídios utilizados na composição dos lipossomas convencionais, pois possuem um grande grupo de cabeça polar e uma única cauda hidrofóbica que promove a formação de micelas. Quando o calor é aplicado ao LTS, suas bicamadas lipídicas entram em um estado de transição de fase gel-fluido com os lisolípídios se acumulando em pontos de

transição para formar poros estáveis, invertendo-se em estruturas semelhantes a micelas. Esses conjuntos de poros desestabilizam fortemente os lipossomas, levando à liberação do fármaco. Além de causar desestabilização da bicamada lipídica, os lisolipídios diminuem a  $T_c$  (temperatura de transição de fase) dos fosfolipídios termosensíveis para 39°C–40°C, significando que pode ser clinicamente aplicável<sup>37</sup>.

## 4.2. Aplicações na Medicina

Os lipossomas têm sido usados nas mais variadas indicações médicas, incluindo câncer, infecções e desordens da pele. A maioria das pesquisas com lipossomas são voltadas ao diagnóstico ou tratamento do câncer. Os lipossomas, sendo quimicamente versáteis, também são desenvolvidos para diferentes vias de administração, como parenteral, dérmica/transdérmica, pulmonar e oral. Cada rota possui suas vantagens e desvantagens, por exemplo, os lipossomas para administração sistêmica são úteis para a solubilização e estabilização de vários fármacos protegendo-os do meio fluido biológico, reduzindo a toxicidade não específica do fármaco livre, e com algumas modificações no direcionamento do fármaco ou molécula bioativa; e assim promovendo a entrega intracelular do material encapsulado na vesícula. No entanto, a administração parenteral frequentemente causa desconforto aos pacientes, especialmente em doenças como o câncer, em que são submetidos a múltiplos tratamentos de infusão. Nesses casos, a distribuição lipossomal pulmonar ou oral pode ser de grande utilidade<sup>39-41</sup>.

Além da aplicação de lipossomas para a administração de drogas, estes também desempenham um papel importante nos campos da i) imagiologia molecular para diagnóstico e monitoramento da progressão do tratamento de doenças<sup>41</sup> ii) potentes sistemas para distribuição de vacinas<sup>42</sup>; iii) técnicas analíticas como cromatografia líquida, iv) imunoenaios e v) como biossensores<sup>43</sup>.

## 4.3. Preparações lipossomais disponíveis para uso clínico

Atualmente, existem alguns medicamentos à base de lipossomas disponíveis no mercado para uso humano, como *Doxil*<sup>®</sup>, *Ambisome*<sup>®</sup> e

*DepoDur*<sup>™</sup>. A maior parte das formulações de fármacos lipossomais está disponível para aplicações intravenosas e intramusculares, para distribuição de fármacos anticâncer, antifúngicos, anti-inflamatórios e terapia gênica<sup>44</sup>.

Três formulações de anfotericina b (AmB) lipossomais (*AmBisome*<sup>®</sup>) ou contendo lipídios (ABLCL, *Abelcet*<sup>®</sup> e ABCD, *Amphotec*<sup>®</sup>) estão disponíveis no mercado, as quais são capazes de reduzir a toxicidade do fármaco livre<sup>45</sup>.

Os sistemas de administração de fármacos lipossomais atingiram a maioria desde a sua inicial concepção, como modelo de membrana, há mais de cinco décadas. A evolução dessas vesículas pode ser verificada em mais de uma dúzia de sistemas de entrega de medicamentos ou moléculas bioativas encapsuladas em lipossomas, atualmente aprovadas pelo FDA para uso no mercado e em diferentes fases de estudos clínicos (**Tabela 2**). A opinião positiva da FDA sobre os lipossomas, juntamente com outros sistemas de administração de medicamentos nanoestruturados aprovados clinicamente, favoreceu os esforços para comercialização destes e também para os estudos e o desenvolvimento de novos sistemas e formas de aplicações pelas entidades industriais e acadêmicas<sup>47</sup>.

**Tabela 2** – Produtos à base de lipossomas aprovados ou em fase de estudos clínicos

Produto clínico (Agente ativo)	Composição	Indicação	Indústria farmacêutica	Fase clínica
<i>Doxil</i> ® (Doxorrubicina)	HPCsoja/ CHOL/DSPE- PEG	Sarcoma de Kaposi	<i>Sequus Pharmaceuticals</i>	Aprovado
<i>DaunoXome</i> ® (Daunorrubicina)	DSPC/CHOL	Sarcoma de Kaposi	<i>Nexstar Pharmaceuticals</i>	Aprovado
<i>Myocet</i> ® (Doxorrubicina)	EPC/CHOL	Câncer de mama	<i>Elan Pharma</i>	Aprovado
<i>Depocyt</i> ® (Citarabina)	DOPC/DPPG/ CHOL / Trioleína	Meningite linfomatosa	SkyePharma	Aprovado
<i>Ambisome</i> ® (Anfotericina)	HPCsoja/ DSPPC/CHOL	Infecções fúngicas	<i>Fujisawa USA e Nexstar Pharmaceuticals</i>	Aprovado
LEP-ETU (Paclitaxel)	DOPE/CHOL/ Cardiolipina	Câncer de mama, ovários e pulmão	NeoPharm	Fase I
LEM-ETU (Mitoxantrona)	DOPE/CHOL/ Cardiolipina	Leucemia e câncer de mama, estômago, fígado e ovários	NeoPharm	Fase I
<i>Aroplatin</i> (Análogo da oxaliplatina)	DMPC/DMPG	Câncer colorretal	<i>Antigenics</i>	Fase II
<i>Lipoplatin</i> (Displatina)	SoyPC/DPPG/ CHOL	Diversos tipos de câncer	<i>Regulon</i>	Fase I/II
<i>Marqibo</i> (Vincristina)	DSPPC/CHOL/ Esfingosina	Linfoma não Hodgins	<i>Inex Pharm</i>	Fase II/III
<i>Nyotran</i> (Nistatina)	DMPC/DMPG/ CHOL	Infecções fúngicas	<i>Aronex Pharm</i>	Fase II/III

**Fontes:** Dosio e Cattel<sup>46</sup>.

## 5. Lipossomas na indústria alimentícia

A utilização de lipossomas na indústria de alimentos é uma atividade emergente e se baseia em suas propriedades já relatadas em estudos de desenvolvimento, caracterização e aplicação biomédica, como estabilidade cinética, baixo custo para desenvolvimento e alta biocompatibilidade<sup>48</sup>. Proporcionalmente, um baixo número de publicações científicas abordando a utilização de lipossomas para o carregamento de compostos ou moléculas alimentares são descritas na literatura, o que, segundo alguns pesquisadores, são decorrentes do pouco entendimento dos constituintes desses sistemas com componentes alimentares<sup>49</sup>.

Contudo, o estudo de Shukla<sup>49</sup>, o qual realizou uma busca de artigos científicos na base de dados *PubMed*, entre os anos de 2006 e 2017, utilizando as palavras-chave “nanotecnologia”, “lipossoma”, “nanopartículas” e “alimentos”, observou um perfil crescente de trabalhos que correlacionam a utilização de lipossomas no desenvolvimento de produtos alimentícios; os quais os cientistas começaram a usá-los no carregamento de constituintes funcionais como proteínas, enzimas, polissacarídeos e vitaminas com diferentes objetivos, que serão descritos nesta sessão.

### 5.1. Aplicações em laticíneos

A utilização de lipossomas na indústria de laticínios é uma das mais bem descritas na literatura nas últimas duas décadas. Lipossomas foram desenvolvidos para encapsular proteínases, com o objetivo de promover a inibição da proteólise da caseína, resultando na produção de queijos mais firmes após a conclusão da fermentação<sup>50</sup>; uma melhora no tempo de produção de queijos estilo Saint-Paulin também foi relatada<sup>51</sup>. Estudos mais recentes realizados por Benech e colaboradores<sup>52</sup> avaliaram a adição de lipossomas contendo lipases na produção de queijo cheddar e foram observados redução na firmeza do queijo e aumento da elasticidade e da coesão deste, proporcionando melhora nas propriedades organolépticas desse queijo.

Além de potencializar o tempo de processamento de laticínios por meio do carregamento de proteases e melhoria de propriedades organolépticas com lipases, lipossomas contendo lactases também foram desenvolvidos por Matsuzaki<sup>53</sup> e Rao<sup>54</sup> com a finalidade de promover a digestão lenta da lactose no desenvolvimento de produtos lácteos para intolerantes e aumentar a estabilidade da enzima durante o armazenamento. Vitaminas também são encapsuladas para aplicação em suplementos de produtos lácteos, melhorando sua qualidade nutricional, impedindo a degradação desses micronutrientes<sup>55</sup>.

## **5.2. Utilização nos produtos para suplementação de alimentos e estabilização de componentes alimentares**

Produtos alimentícios suplementados com micronutrientes demonstram considerável interesse por parte do consumidor<sup>56</sup>, porém alguns fatores como a baixa estabilidade e características organolépticas indesejáveis, por exemplo no caso do óleo de peixe, limitam suas aplicações em desenvolvimento de alimentos. Dessa forma, estudos utilizando lipossomas foram desenvolvidos com o objetivo de reduzir ou eliminar tais limitações. O óleo de peixe, rico em Ômega 3, vem sendo encapsulado em lipossomas para serem usados na suplementação de iogurte, com o objetivo de alterar as características organolépticas do óleo de peixe livre<sup>57 58</sup>.

Estudos com o encapsulamento de vitaminas em lipossomas em sua maioria têm como objetivo aumentar a bioviabilidade e a estabilização destas ao prevenir a degradação ocasionada por exposição à luz e à variação de temperaturas, o que representava um ponto limitante no desenvolvimento de alimentos suplementados por essas moléculas. O ácido ascórbico (vitamina C) quando em formulações lipossomais, em estudos de Taylor<sup>48</sup>, apresentou uma melhor estabilidade, com atividade por um período maior do que a vitamina livre, que, quando em suspensão, perdeu atividade após uma semana de armazenamento. A redução da degradação após exposição a luz e a temperatura também foi observada por Lee S.C.<sup>59</sup>, com resultados semelhantes com a vitamina A e  $\alpha$ -tocoferol em formulações lipossomais, indicando a

eficácia dessas preparações em proteger, assegurar a bioatividade e valor nutricional desses micronutrientes durante o processo de desenvolvimento de alimentos suplementados e na estabilidade destes.

### 5.3. Detecção de patógenos alimentares e toxinas

O controle microbiológico de alimentos é ferramenta essencial na produção de produtos alimentícios e visa assegurar a saúde do consumidor por meio da identificação de agentes patogênicos e aumentar a validade desse produto. Contudo, técnicas convencionais de identificação de patógenos em alimentos não apresentam alta sensibilidade ou apresentam custo elevado. Dessa forma, alguns estudos vêm sendo desenvolvidos para aumentar a sensibilidade e a especificidade desses testes associando a nanotecnologia.

Sensores utilizando nanopartículas (ouro, *quantum dots* e de sílica) são ferramentas da nanotecnologia estudadas para detecção de patógenos e toxinas presentes em alimentos, as quais se baseiam nas propriedades ópticas (sensores ópticos) ou eletrônicas (sensores eletroquímicos) dos nanomateriais<sup>60-62</sup>. Os lipossomas demonstram maior biocompatibilidade e biodegradabilidade em relação às nanopartículas aplicadas nesses sensores, tornando o sistema mais atrativo para a identificação de xenobióticos<sup>63-65</sup>. Os lipossomas podem ser utilizados não só para encapsular moléculas indicadoras, mas também para a fixação destas na superfície dos sensores, com o objetivo de aperfeiçoar a transdução de sinais no sistema de análise<sup>62</sup>.

A criação de imunolipossomas contendo anticorpos específicos para detecção de patógenos vem sendo alvo de alguns estudos: **(i)** detecção rápida para *Salmonella spp.* por separação imunomagnética / imunolipossoma<sup>66</sup>; **(ii)** detecção de *S. Typhimurium* com o uso de imunolipossomas e cromatografia<sup>67</sup>; **(iii)** identificação e quantificação de partículas virais para o controle de qualidade de alimentos, pela alteração de cor (azul para rosa) do ácido siálico na presença do vírus influenza<sup>68</sup>; e **(iv)** detecção de toxina tetânica, botulínica e colérica, pelo uso de lipossomas contendo gangliósídeos<sup>69</sup>.

---

## 6. Referências

1. BANGHAM A. D., STANDISH M M, WATKINS J. C. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids. **Journal of Molecular Biology**, v.13, p.238-52, 1965.
2. BULBAKE, U. et al. Liposomal formulations in clinical use: An updated review. **Pharmaceutics**, v.9, n.2, pii. E12. 2017.
3. PATTNI, B. S.; CHUPIN, V. V.; TORCHILIN, V. P. New Developments in Liposomal Drug Delivery. **Chemical Reviews**, v.115, n.19, p.10938-66, 2015.
4. TORCHILIN, V.P. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers, **Nature Review Drug Discovery**, v.4, n.2,p. 145-60 2005.
5. GREGORIADIS, G. The Carrier Potential of Liposomes in Biology and Medicine. **New England Journal of Medicine**, v. 295, n. 14, p. 765–770, 1976.
6. SZOKA JR, F., PAPAHA DJOPOULOS, D. Comparative Properties and Methods of Preparation of Lipid Vesicles (Liposomes), **Annual Review of Biophysical and Bioengineer**, v.9, p.467-508, 1980.
7. VEMURI S., RHODES C.T., Preparation and characterization of liposomes as therapeutic delivery systems: a review, **Pharmaceutica Acta Helvetia**, v.70, n.2, p.:95-111, 1995.
8. CHATTERJEE S., BANERJEE D.K., Preparation, isolation, and characterization of liposomes containing natural and synthetic lipids, **Methods in Molecular Biology**, v.199, p.3-16, 2002.
9. RAVICHANDRAN, R. Nanotechnology applications in food and food processing: innovative green approaches, opportunities and uncer-



- tainties for global market. **International Journal of Green Nanotechnology: Physics and Chemistry**, v. 1, n. 2, p. P72-P96, 2010.
10. HE, Xiaojia; HWANG, Huey-Min. Nanotechnology in food science: Functionality, applicability, and safety assessment. **journal of food and drug analysis**, v. 24, n. 4, p. 671-681, 2016.
  11. TAYLOR, T. Matthew et al. Liposomal nanocapsules in food science and agriculture. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 45, n. 7-8, p. 587-605, 2005.
  12. WALDE P. & ICHIKAWA S. Enzymes inside lipid vesicles: preparation, reactivity and applications, **Biomolecular Engineering**, v.18,p.143–177, 2001.
  13. ULRICH S. Anne, Biophysical Aspects of Using Liposomes as Delivery Vehicles, **Bioscience Reports**, v. 22, n.2, p.129-150, 2002.
  14. PATIL Yogita P, JADHAV J. Sameer, Novel methods for liposome preparation, **Chemistry and Physics of Lipids**, v.177, n.8– 18, 2014.
  15. GÓMEZ-HENS A., FERNANDEZ-ROMERO J.M. The role of liposomes in analytical processes, **Trac-Trends Anal of Chemistry**, v.24, p.9-19, 2005.
  16. EDWARDS K.A, BAEUMNER A.J. Liposomes in analyses, **Talanta**, v.68, p. 1421–1431, 2006.
  17. FREZARD, Frédéric et al . Lipossomas: propriedades físico-químicas e farmacológicas, aplicações na quimioterapia à base de antimônio. **Química Nova**, v. 28, n. 3, p. 511-518, 2005.
  18. ISRAELACHVILI, J. N.; MARCELJA, S.; HORN, R. G. Physical principles of membrane organization. **Quarterly reviews of biophysics**, v. 13, n. 2, p. 121–200, 1980.

19. ALLEN, T. M.; EVEREST, J. M. Effect of liposome size and drug release properties on pharmacokinetics of encapsulated drug in rats. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 226, n. 2, p. 539–44, 1983.
20. KELLY, C.; JEFFERIES, C.; CRYAN, S.-A. Targeted Liposomal Drug Delivery to Monocytes and Macrophages. **Journal of Drug Delivery**, v. 2011, p. 1–11, 2011.
21. GABIZON, A.; PAPAHADJOPOULOS, D. Liposome formulations with prolonged circulation time in blood and enhanced uptake by tumors. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 85, p. 6949–6953, 1988.
22. MARUYAMA, K. et al. Targetability of novel immunoliposomes modified with amphipathic poly(ethylene glycol) s conjugated at their distal terminals to monoclonal antibodies. **BBA - Biomembranes**, v. 1234, n. 1, p. 74–80, 1995.
23. SERCOMBE, L. et al. Advances and challenges of liposome assisted drug delivery, **Frontiers in Pharmacology**, v.1, n.6, p.286, 2015.
24. IYER, A. K. et al. Exploiting the enhanced permeability and retention effect for tumor targeting, **Drug Discovery Today**, v.11, n.17-18, p. 812-8, 2006.
25. YHEE, J. et al. The EPR Effect in Cancer. In: **Cancer Targeted Drug Delivery: An Elusive Dream**. p. 621–632, doi:10.1007/978-1-4614-7876-8\_23, 2013.
26. PATEL, N. R. et al. Nanopreparations to overcome multidrug resistance in cancer, **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n.13-14, p.1748-62, 2013.

27. YOKOI, K. et al. Tumor type and organ type dependent differences of vascular permeability to pegylated liposomal doxorubicin. **Cancer Research**, v. 73, n. 8 Supplement, p. 4973–4973, 2014.
28. BENDAS, G. Immunoliposomes: a promising approach to targeting cancer therapy. **BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy**, v. 15, n. 4, p. 215–224, 2001.
29. .WILLIS, M., FORSSEN, E Ligand-targeted liposomes, **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.29, v.3, p. 249-271, 1998.
30. KIRPOTIN, D. et al. Sterically stabilized anti-HER2 immunoliposomes: design and targeting to human breast cancer cells in vitro. **Biochemistry**, v. 36, n. 1, p. 66–75, 1997.
31. MARUYAMA, K. et al. Prolonged circulation time in vivo of large unilamellar liposomes composed of distearoyl phosphatidylcholine and cholesterol containing amphipathic poly(ethylene glycol). **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)/Lipids and Lipid Metabolism**, v. 1128, n. 1, p. 44–49, 1992.
32. SAWANT, R. R.; TORCHILIN, V. P. Challenges in Development of Targeted Liposomal Therapeutics. **The AAPS Journal**, v. 14, n. 2, p. 303–315, 2012.
33. SOSUNOV, E. A. et al. pH (low) insertion peptide (pHLIP) targets ischemic myocardium. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 1, p. 82–86, 2013.
34. CHEN Y., BOSE A., BOTHUN G.D., Controlled Release from Bilayer-Decorated Magnetoliposomes via Electromagnetic Heating. **ACS Nano**, v.4, n.6, p.3215-21, 2010
35. LI, W.; NICOL, F.; SZOKA, F. C. GALA: A designed synthetic pH-responsive amphipathic peptide with applications in drug and gene

- delivery, **Advanced Drug Delivery Reviews**, v,56, n.7, p.967-85, 2004.
36. MILLS, J. K.; NEEDHAM, D. Lysolipid incorporation in dipalmitoyl-phosphatidylcholine bilayer membranes enhances the ion permeability and drug release rates at the membrane phase transition. **Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes**, v. 1716, n. 2, p. 77–96, 2005.
37. WUST, P. et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. **The Lancet Oncology**, v. 3, n. 8, p. 487–497, 2002.
38. FRICKER, G. et al. Phospholipids and lipid-based formulations in oral drug delivery, **Pharmaceutical Research**, v.27, n.8, p.1469-86, 2010.
39. HAUSS, D. J. Oral lipid-based formulations **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.59, n.7, p.667-76, 2007.
40. SHRESTHA, H.; BALA, R.; ARORA, S. Lipid-Based Drug Delivery Systems. **Journal of Pharmaceutics**, v. 2014, p. 1–10, 2014.
41. SILINDIR, M. et al. Liposomes and their applications in molecular imaging. **Journal of Drug Targeting**, v. 20, p. 401–415, 2012.
42. ALLISON, A. C.; GREGORIADIS, G. Liposomes as immunological adjuvants. **Nature**, v. 252, n. 5480, p. 252, 1974.
43. GÓMEZ-HENS, A.; MANUEL FERNÁNDEZ-ROMERO, J. The role of liposomes in analytical processes, **TrAC-Trends in Analytical Chemistry**, v.1,n.24, p.9-19, 2005.
44. CHANG, H. I.; YEH, M. K. Clinical development of liposome-based drugs: Formulation, characterization, and therapeutic efficacy, **International Journal of Nanomedicine**, v.7, p.49–60, 2012.

45. P. Goyal et al.: Liposomal drug delivery systems – Clinical applications, **Acta Pharmaceutical**, v.55, n.1, p.25. 55, 2005.
46. IMMORDINO, M. L.; DOSIO, F.; CATTEL, L. Stealth liposomes: Review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential, **International Journal of Nanomedicine**, v.1, n.3, p.297-315, 2006.
47. ZYLBERBERG, C.; MATOSEVIC, S. Pharmaceutical liposomal drug delivery: a review of new delivery systems and a look at the regulatory landscape, **Drug Delivery**, v..23, n.9, p.3319-3329, 2016.
48. TAYLOR, T. Matthew et al. Liposomal nanocapsules in food science and agriculture. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 45, n. 7-8, p. 587-605, 2005.
49. SHUKLA, Shruti et al. Current demands for food-approved liposome nanoparticles in food and safety sector. **Frontiers in microbiology**, v. 8, p. 2398, 2017.
50. LAW, Barry A.; KING, Joseph S. Use of liposomes for proteinase addition to Cheddar cheese. **Journal of Dairy Research**, v. 52, n. 1, p. 183-188, 1985.
51. ALKHALAF, WALID et al. Liposomes as proteinase carriers for the accelerated ripening of Saint-Paulin type cheese. **Journal of Food Science**, v. 53, n. 6, p. 1674-1679, 1988.
52. BENECH, R.-O. et al. Antibacterial activities of nisin Z encapsulated in liposomes or produced in situ by mixed culture during cheddar cheese ripening. **Applied and environmental microbiology**, v. 68, n. 11, p. 5607-5619, 2002.
53. MATSUZAKI, M.; MCCAFFERTY, F.; KAREL, M. The effect of cholesterol content of phospholipid vesicles on the encapsulation and

- acid resistance of  $\beta$ -galactosidase from *E. coli*. **International Journal of Food Science & Technology**, v. 24, n. 4, p. 451-460, 1989.
54. RAO, D. R.; CHAWAN, C. B.; VEERAMACHANENI, R. Liposomal encapsulation of  $\beta$ -galactosidase: comparison of two methods of encapsulation and in vitro lactose digestibility. **Journal of food biochemistry**, v. 18, n. 4, p. 239-251, 1994.
55. BANVILLE, C.; VUILLEMARD, J. C.; LACROIX, C. Comparison of different methods for fortifying Cheddar cheese with vitamin D. **International Dairy Journal**, v. 10, n. 5-6, p. 375-382, 2000.
56. SIRO, Istvan et al. Functional food. Product development, marketing and consumer acceptance—A review. **Appetite**, v. 51, n. 3, p. 456-467, 2008.
57. IAFELICE, Giovanna et al. Development of functional spaghetti enriched with long chain omega-3 fatty acids. **Cereal Chemistry**, v. 85, n. 2, p. 146-151, 2008.
58. GHORBANZADE, Tahere et al. Nano-encapsulation of fish oil in nano-liposomes and its application in fortification of yogurt. **Food chemistry**, v. 216, p. 146-152, 2017.
59. HWANG, Yong-Il; LUDESCHER, Richard D. Stabilization of retinol through incorporation into liposomes. **Journal of Biochemistry and Molecular Biology**, v. 35, n. 4, p. 358-363, 2002.
60. ÜZER, Ayşem et al. Electrochemical determination of food preservative nitrite with gold nanoparticles/p-aminothiophenol-modified gold electrode. **International journal of molecular sciences**, v. 17, n. 8, p. 1253, 2016.
61. PÉREZ-LÓPEZ, Briza; MERKOÇI, Arben. Nanomaterials based biosensors for food analysis applications. **Trends in Food Science & Technology**, v. 22, n. 11, p. 625-639, 2011.

62. INBARAJ, B. Stephen; CHEN, B. H. Nanomaterial-based sensors for detection of foodborne bacterial pathogens and toxins as well as pork adulteration in meat products. **Journal of food and drug analysis**, v. 24, n. 1, p. 15-28, 2016.
63. HSIEH, Y.-F. et al. Properties of liposomes prepared with various lipids. **Journal of food science**, v. 67, n. 8, p. 2808-2813, 2002.
64. LARIDI, R. et al. Liposome encapsulated nisin Z: optimization, stability and release during milk fermentation. **International dairy journal**, v. 13, n. 4, p. 325-336, 2003.
65. WEN, Hsiao-Wei et al. A novel extraction method for peanut allergenic proteins in chocolate and their detection by a liposome-based lateral flow assay. **European Food Research and Technology**, v. 221, n. 3-4, p. 564-569, 2005.
66. SHIN, Junghee; KIM, Myunghee. Development of liposome immunoassay for salmonella spp. using immunomagnetic separation and immunoliposome. **Journal of microbiology and biotechnology**, v. 18, n. 10, p. 1689-1694, 2008.
67. SHUKLA, Shruti et al. Development of immunoliposome-based assay for the detection of Salmonella Typhimurium. **European Food Research and Technology**, v. 234, n. 1, p. 53-59, 2012.
68. SHINDE, Siddhesh B.; FERNANDES, Clara B.; PATRAVALE, Vandana B. Recent trends in in-vitro nanodiagnostics for detection of pathogens. **Journal of controlled release**, v. 159, n. 2, p. 164-180, 2012.
69. SINGH, Anup K.; HARRISON, Suzanne H.; SCHOENIGER, Joseph S. Gangliosides as receptors for biological toxins: development of sensitive fluoroimmunoassays using ganglioside-bearing liposomes. **Analytical chemistry**, v. 72, n. 24, p. 6019-6024.

---

## SOBRE OS ORGANIZADORES



### **Graziella Anselmo Joanitti**

Bióloga pela UnB, mestre e doutora em Biologia Animal, com ênfase em biologia celular e nanotecnologia, pela UnB; doutorado sanduíche (Northeastern University (EUA)); Profa. Assistente na UnB; credenciada no PPG em Nanociência e Nanobiotecnologia e no PPG em Ciências e Tecnologias em Saúde da UnB. É uma das pesquisadoras integrantes do INCT em Nanobiotecnologia. Atua na área de desenvolvimento de nanoestruturas baseadas em compostos naturais para aplicações biomédicas e nutracêuticas.



### **Paulo César de Morais**

Especialista em nanomateriais; Professor Titular (UnB); Professor Emérito (UnB); Professor Visitante (HUST e AHU – China); Professor (UCB); Pesquisador CNPq-1A; Membro Sênior IEEE; Parecerista (40+); Membro de corpo editorial (7); 450+ trabalhos no WoS; 130+ palestras (20+ países); Orientador de 70+ estudantes; Coordenador de projetos nacionais (10+ instituições) e internacionais (15+ países). Bacharel em Química e Física (UnB); Mestre em Física (UnB); Doutor em Física (UFMG); Pós-doutorado (Bellcore – USA).



### **Ricardo Bentes de Azevedo**

Biomédico pela UFPA, mestre e doutor em Biologia Celular e Tecidual pela USP-SP; pós-doutor pelo NIH (EUA). Prof. titular livre em Nanobiotecnologia pelo IB-UnB; Prof. Honorário pela Universidade de Jinan (China); bolsista de produtividade 1A do CNPq e Coordenador do INCT em Nanobiotecnologia. Possui mais de 200 artigos publicados em diferentes periódicos científicos, incluindo Nature, Biomaterials, Nanoscale, entre outros. Atua na área de Nanotecnologia aplicada a saúde humana e animal.



# NANOTECNOLOGIA: CONSIDERAÇÕES EM MATERIAIS, SAÚDE E MEIO AMBIENTE

Qualquer leitor, com o mínimo de interesse em Tecnologia, não pode ficar alheio à Nanociência e Nanotecnologia (N&N), que representam importantes fronteiras do conhecimento científico e tecnológico. O traço da N&N é a transversalidade de sua atuação e o impacto que protagoniza nos dias de hoje, em franco crescimento. Este livro foi concebido e produzido para fornecer ao leitor informações básicas e aplicadas sobre a N&N. O livro destaca duas vertentes importantes da N&N: síntese e caracterização de nanomateriais e aplicações em saúde e meio ambiente. O texto não pretende cobrir todo o universo da N&N, porém inclui tópicos relevantes, organizados dos fundamentos para as aplicações, oferecendo ao leitor um marco introdutório, que por iniciativas individuais poderá se aprofundar em diferentes direções da N&N. O texto reflete parte da experiência acumulada pela rede de N&N, organizada a partir do trabalho conjunto de diferentes laboratórios e unidades acadêmicas pertencentes à Universidade de Brasília (UnB), com foco no ensino de pós-graduação, pesquisa, desenvolvimento e inovação. Esta rede foi organizada a partir do final da década de 1990, e nos anos subsequentes estendeu-se muito além da UnB, envolvendo cerca de duas dezenas de instituições parceiras no país e no exterior, coletando o saldo de quase um milhar de patentes e artigos publicados em revistas científicas indexadas e cerca de cinco centenas de orientações de alunos de pós-graduação.