



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
CAMPUS UNIVERSITÁRIO MINISTRO PETRÔNIO PORTELLA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

PROPRANOLOL NANOESTRUTURADO EM BIOPOLÍMERO COMO UM
SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO

THAIS CRUZ RAMALHO

TERESINA – PI

2025

THAIS CRUZ RAMALHO

**PROPRANOLOL NANOESTRUTURADO EM BIOPOLÍMERO COMO UM
SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO**

Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí, como requisito para a obtenção do título de doutora em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Hercília Maria Lins Rolim

Co-orientador: Prof. Dr. Luciano da Silva Lopes

TERESINA - PI

2025

Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Setorial do CCS
Divisão de Representação da Informação

R165p Ramalho, Thais Cruz.
 Propranolol nanoestruturado em biopolímero como um sistema de
 liberação de fármaco / Thais Cruz Ramalho. -- Teresina, 2025.

 150 f. : il.

 Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Piauí, Programa de
 Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2025.
 "Orientadora: Profa. Dra. Hercília Maria Lins Rolim"
 "Co-orientador: Prof. Dr. Luciano da Silva Lopes"

 1. Farmacodinâmica. 2. Propranolol - Biodisponibilidade. 3.
 Nanopartículas de zeína. I. Rolim, Hercília Maria Lins. II. Lopes,
 Luciano da Silva. III. Título.

CDD 615.7

THAIS CRUZ RAMALHO

Propranolol nanoestruturado em biopolímero como um sistema de liberação de fármaco

Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí, como requisito para a obtenção do título de doutora em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em 15/05/2025

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Hercília Maria Lins Rolim
Universidade Federal do Piauí (Orientadora)

Profa. Dra. Marcília Pinheiro da Costa
Universidade Federal do Piauí (Examinador interno)

Prof. Dr. Kelson James Almeida
Universidade Federal do Piauí (Examinador interno)

Prof. Dr. João Paulo Jacob Sabino
Universidade Federal do Piauí (Examinador interno)

Profa. Dra. Mariane Cajuba de Britto Lira Nogueira
Universidade Federal de Pernambuco (Examinador externo)

Prof. Dr. Stanley Juan Gutierrez Chavez
Universidade Federal de Piauí (Examinador externo)

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

REITORA

Profa. Dra. Nadir do Nascimento Nogueira

VICE-REITOR

Prof. Dr. Edmilson Miranda de Moura

PRÓ-REITOR DE PESQUISA E INOVAÇÃO

Prof. Dr. Rodrigo de Melo Souza Veras

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Carlos Sait Pereira Andrade

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. Arquimedes Cavalcante Cardoso

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

Prof. Dr. André Luis Menezes Carvalho

**VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

Profa. Dra. Marcília Pinheiro da Costa

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Dra. Hercília Rolim, por ser uma grande amiga, minha mãe da ciência, professora. Obrigada por todos os ensinamentos, conselhos, ajudas e por todas as oportunidades que me foram dadas e por acreditar em mim. Serei eternamente grata por tudo!

A todos os colaboradores do NANOSFAR e a todos os professores do PPGCF que contribuíram para o meu crescimento profissional, em especial à Profa. Dra. Marcília Pinheiro Costa, pela parceria consolidada com seu laboratório para realização de testes.

Ao laboratório LABCANCER, LITE, LIMAV e LABMAT pela colaboração e ajuda na realização dos testes.

Aos laboratórios UCQFarma e Desenvolvimento e Tecnologias do Medicamento da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Portugal, pela recepção calorosa, parceria, apoio e colaboração na realização dos testes de caracterização durante o período do Doutorado Sanduíche.

À CAPES e ao PPGCF pelo apoio financeiro e pela oportunidade de participar do Doutorado Sanduíche em Portugal, que proporcionou valioso conhecimento e contribuiu para meu crescimento profissional.

DEDICATÓRIA

Primeiramente, agradeço a Deus por abençoar meu caminho e minhas escolhas ao longo desses anos de mestrado e doutorado, por me dar forças quando pensei em desistir e conseguir chegar até aqui.

Aos meus pais, Teresinha de Jesus da Cruz e Rildomar Ramalho de Sousa, por sempre estarem ao meu lado, acreditarem em mim e incentivaram-me a alcançar meus sonhos. Minha vida só existe com vocês!

Minha família, por ser meu porto seguro durante toda a caminhada. Aos meus tios (as), primos (as), avós, amigos (as) por todos os momentos de alegrias e paz.

Ao grande amor da minha vida, minha irmã, afilhada, prima, sobrinha, amiga, Sarinha, por todo amor, força, carinho e por me encorajar a ser a mulher que sou hoje. Farei tudo por você até a eternidade!

Ao meu namorado, Fernando Marciano, pelo amor, companheirismo, apoio e carinho durante todos os momentos, inclusive na reta final do doutorado. Amo-te demais, meu noivo!

Às minhas madrinhas, Conceição Cruz, Orleide Ramalho e Vera Abreu, por sempre me darem suporte, amor e confiança.

Aos meus amigos de graduação, Igor Frederico, Letícia Benvindo e Rayran Walter, por sempre me ajudarem e darem força em todos os momentos. Especialmente o Igor, que esteve ao meu lado todos os dias, no laboratório, em casa, aonde fosse, sempre apoiando um ao outro e nunca deixando a peteca cair, hahaha.

Aos meus amigos de laboratório, Maria Rita, Talissa Lopes, Moema Reis, por todos os incentivos, ajuda, risadas, apoios e aprendizados.

Às minhas amigas, Katrícia Maria, Laurinda Araújo e Thácila Ribeiro, que desde a época do crossfit sempre estiveram ao meu lado, em todos os momentos de alegria e tristeza.

À minha grande amiga, Suellen, que sempre esteve ao meu lado, torcendo, ajudando e incentivando a ser melhor, e vibrando a cada conquista.

À minha orientadora Profa. Dra. Hercília Maria Lins Rolim, minha mãe na ciência, mentora e amiga. Agradeço por cada ensinamento, conselho, ajuda e oportunidade que me foram oferecidos. Obrigada por acreditar em mim e por caminhar ao meu lado nessa trajetória.

Gratidão!

Propranolol nanoestruturado em biopolímero como um sistema de liberação de fármaco para doenças do sistema nervoso central. THAIS CRUZ RAMALHO. Orientadora: Profa. Dra. Hercília Maria Lins Rolim. Tese de Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, 2025.

RESUMO

As doenças que afetam o sistema nervoso central (SNC), como tumores cerebrais, ansiedade, depressão, epilepsia e doenças neurodegenerativas, apresentam desafios no tratamento devido à complexidade do cérebro. Embora existam medicamentos, sua eficácia é limitada pela baixa biodisponibilidade, efeitos adversos e pela barreira hematoencefálica (BHE). O propranolol, um β -bloqueador lipofílico inicialmente desenvolvido para doenças cardiovasculares, tem demonstrado propriedades anticonvulsivantes e ansiolíticas, além de melhorar a cognição e auxiliar no tratamento da doença de Alzheimer. No entanto, sua biodisponibilidade é de apenas 25 %, o que limita sua eficácia. Uma alternativa para melhorar a biodisponibilidade é o uso de nanopartículas de zeína, um biopolímero biodegradável, biocompatível e com propriedades mucoadesivas que pode favorecer a absorção intestinal do fármaco. Desta forma, o objetivo deste estudo foi desenvolver um sistema nanoestruturado com propriedade mucoadesiva para o carregamento do propranolol. No primeiro capítulo, foi realizado um levantamento bibliográfico que avaliou a eficácia do propranolol em doenças do SNC, com base em 38 publicações de 2003 a 2023. Os resultados mostraram que o propranolol tem efeitos positivos no tratamento de ansiedade, especialmente fobias e transtorno de estresse pós-traumático, e no controle da depressão, particularmente em casos relacionados ao câncer. O fármaco também demonstrou efeitos neuroprotetores na epilepsia e melhorias comportamentais em modelos de Alzheimer, sugerindo seu potencial terapêutico. No entanto, mais pesquisas são necessárias para entender melhor os mecanismos moleculares subjacentes. No segundo capítulo, foram preparadas nanopartículas de zeína (NZ-PROP) do tipo nanoesferas pelo método de nanoprecipitação, para a administração oral do propranolol. As nanoesferas de zeína apresentaram um tamanho de $259,4 \pm 12,71$ nm, índice de polidispersão de $0,076 \pm 0,1$, e potencial zeta de $-39,5 \pm 1,3$ mV. A morfologia das nanopartículas mostrou-se regular e esférica e com superfície lisa. A interação química entre a zeína e o propranolol foi confirmada por várias técnicas, como espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), difração de raio-X (DRX) e calorimetria diferencial de varredura (DSC), indicando que o fármaco foi eficientemente incorporado nas nanopartículas. A formulação manteve estabilidade por 3 meses, com uma eficiência de encapsulamento de $80,16 \pm 3,05$ %. No estudo do perfil de liberação *in vitro*, as NZ-PROP mostraram resistência ao ambiente gástrico, com liberação prolongada do fármaco em pH 6,8 de $96,09 \pm 0,156$ % por 144 h. As nanopartículas não foram citotóxicas sobre a linhagem L929 (fibroblasto de rato). No terceiro capítulo, a segurança e eficácia das nanoesferas de zeína para a liberação oral do propranolol foram avaliadas. O teste de hemocompatibilidade mostrou que as nanopartículas NZ-PROP foram seguras aos glóbulos vermelhos e demonstrou 100 % de viabilidade celular na linhagem Caco-2 (adenocarcinoma colorretal epitelial humano). Nos testes de ecotoxicidade com *Artemia salina*, o propranolol livre causou morte em 100 % dos náuplios nas concentrações de 62,5, 250 e 500 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, enquanto com as nanopartículas NZ-PROP, permaneceu viáveis em todas as concentrações testadas, indicando redução da toxicidade. A mucoadesividade em intestino delgado suíno das NZ-PROP foi superior ao fármaco livre, com uma força máxima de descolamento de $0,2585 \pm 0,05$ N.cm⁻² e trabalho de adesão de $0,0381 \pm 0,002$ mN×m, favorecendo uma liberação prolongada do propranolol. Esses resultados indicam que as nanopartículas de zeína são promissoras para melhorar a biodisponibilidade do propranolol.

Palavras-chaves: Nanoesferas, Zeína, Beta-Bloqueador, Sistema Nervoso Central.

Nanostructured propranolol in biopolymer as a drug delivery system for central nervous system diseases. THAIS CRUZ RAMALHO. Advisor: Dra. Hercília Maria Lins Rolim. Ph.D. Thesis. Post graduate Program in Pharmaceutical Sciences, Federal University of Piauí, 2025.

ABSTRACT

Diseases affecting the central nervous system (CNS), such as brain tumors, anxiety, depression, epilepsy, and neurodegenerative diseases, pose treatment challenges due to the complexity of the brain. Although medications are available, their effectiveness is limited by low bioavailability, adverse effects, and the blood-brain barrier (BBB). Propranolol, a lipophilic β -blocker initially developed for cardiovascular diseases, has demonstrated anticonvulsant and anxiolytic properties, as well as cognitive improvement and potential benefits in the treatment of Alzheimer's disease. However, its bioavailability is only 25%, which limits its efficacy. One alternative to improve bioavailability is the use of zein nanoparticles, a biodegradable, biocompatible biopolymer with mucoadhesive properties that can enhance intestinal drug absorption. Thus, the aim of this study was to develop a mucoadhesive nanostructured system for the delivery of propranolol. In the first chapter, a literature review was conducted to assess the effectiveness of propranolol in CNS diseases, based on 38 publications from 2003 to 2023. The results showed that propranolol has positive effects in the treatment of anxiety, particularly phobias and post-traumatic stress disorder, and in managing depression, especially in cancer-related cases. The drug also demonstrated neuroprotective effects in epilepsy and behavioral improvements in Alzheimer's models, suggesting its therapeutic potential. However, further research is needed to better understand the underlying molecular mechanisms. In the second chapter, zein nanoparticles (NZ-PROP) in the form of nanospheres were prepared by the nanoprecipitation method for oral administration of propranolol. The zein nanospheres had a size of 259.4 ± 12.71 nm, a polydispersity index of 0.076 ± 0.1 , and a zeta potential of -39.5 ± 1.3 mV. The morphology of the nanoparticles was regular and spherical, with a smooth surface. The chemical interaction between zein and propranolol was confirmed by various techniques, such as Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), X-ray diffraction (XRD), and differential scanning calorimetry (DSC), indicating that the drug was efficiently incorporated into the nanoparticles. The formulation remained stable for 3 months, with an encapsulation efficiency of 80.16 ± 3.05 %. In the *in vitro* release profile study, NZ-PROP showed resistance to the gastric environment, with prolonged drug release at pH 6.8 of 96.09 ± 0.156 % over 144 hours. The nanoparticles were not cytotoxic to the L929 cell line (mouse fibroblasts). In the third chapter, the safety and efficacy of zein nanospheres for the oral delivery of propranolol were evaluated. The hemocompatibility test showed that the NZ-PROP nanoparticles were safe for red blood cells and demonstrated 100 % cell viability in the Caco-2 cell line (human colorectal epithelial adenocarcinoma). In ecotoxicity tests with *Artemia salina*, free propranolol caused 100 % mortality of the nauplii at concentrations of 62.5, 250, and 500 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, while with NZ-PROP nanoparticles, they remained viable at all tested concentrations, indicating reduced toxicity. The mucoadhesiveness of NZ-PROP in porcine small intestine was superior to that of the free drug, with a maximum detachment force of 0.2585 ± 0.05 N.cm⁻² and an adhesion work of 0.0381 ± 0.002 mN×m, favoring a prolonged release of propranolol. These results indicate that zein nanoparticles are promising for improving the bioavailability of propranolol.

Keywords: Nanospheres, Zein, Beta-Blocker, Central Nervous System.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Estrutura da barreira hematoencefálica.....	13
Figura 2 Mecanismos de transporte de substâncias que atravessam a BHE.....	14
Figura 3 Representação dos tipos de nanopartículas poliméricas (nanocápsulas e nanoesferas).....	20
Figura 4 Representação esquemática da interação das nanopartículas bioadesivas com a superfície gastrointestinal.	21
Figura 5 Estrutura química da zeína.....	23
Figura 6 Número de publicação em relação a condição clínica e tipos de modelos experimentais (A) e em relação ao ano de publicação (B).	28
Figura 7 Outras aplicações farmacológicas do propranolol.....	29
Figura 8 Representação esquemática da preparação das NZ-PROP.....	55
Figura 9 Representação esquemática da cinética de liberação <i>in vitro</i> das NZ-PROP. ...	60
Figura 10 Formulação NZ-PROP.....	62
Figura 11 Micrografias de nanopartículas de zeína sem (a) e com propranolol (b).....	65
Figura 12 Espectros de FTIR da lisina, propranolol, zeína, nanopartículas vazias e nanopartículas contendo propranolol.....	67
Figura 13 Difractograma de raio-X da lisina (a), propranolol (b), zeína (c), nanopartículas de zeína vazias (d) e nanopartículas de zeína com propranolol (e).....	68
Figura 14 Calorimetria diferencial de varredura (DSC) da lisina (a), propranolol (b), zeína (c), nanopartículas de zeína vazias (d) e nanopartículas de zeína com propranolol (e).....	70
Figura 15 Espectro de varredura no UV-Vis do propranolol, nanopartículas contendo propranolol (NZ-PROP) e nanopartículas vazias (NZ-VAZ).	72
Figura 16 Curva de calibração do propranolol.	72
Figura 17 Perfil de liberação da solução de propranolol (a) no meio ácido simulado (pH 1,2) e a partir das NZ-PROP (b) nos meios ácido simulado (pH 1,2) e gástrico simulado (pH 6,8).	75
Figura 18 Nanopartículas de zeína contendo propranolol no meio de pH 1,2 e pH 6,8...	76
Figura 19 Curva do modelo matemático Weibull do perfil de liberação de propranolol da NZ-PROP.....	78
Figura 20 Porcentagem de viabilidade celular avaliada pelo ensaio de MTT, após 72 horas de exposição, na linhagem L929, com NZ-PROP (nanopartículas de zeína	

contendo propranolol), PROP (solução de propranolol), NZ-VAZ (nanopartículas vazias). Os resultados são representados como a viabilidade média $\pm$ desvio padrão de experimentos independentes em triplicata. NC: controle negativo..	79
Figura 21 Atividade de hemocompatibilidade do cloridrato de propranolol, NZ-VAZ (nanopartículas vazias), NZ-PROP (nanopartículas de zeína contendo propranolol), salina 0,9 % (controle negativo) e Triton (controle positivo) em ágar sangue de carneiro, após 24 horas de exposição.	88
Figura 22 Porcentagem de viabilidade celular avaliada pelo ensaio de MTT, após 72 horas de de exposição, na linhagem Caco-2, com NZ-PROP (nanopartículas de zeína contendo propranolol), PROP (solução de propranolol), NZ-VAZ (nanopartículas vazias). Os resultados são representados como a viabilidade média $\pm$ desvio padrão de experimentos independentes em triplicata. NC: controle negativo..	90
Figura 23 Ensaio de ecotoxicidade com náuplios de <i>Artemia salina</i> após 24 horas de exposição com NZ-PROP (nanopartículas de zeína contendo propranolol), PROP (solução de propranolol), NZ-VAZ (nanopartículas vazias). Os resultados são representados pela porcentagem de morte dos náuplios de experimentos independentes em triplicata.	91
Figura 24 Mucoadesividade das NZ-PROP (nanopartículas de zeína contendo propranolol), NZ-VAZ (nanopartículas vazias) e PROP (solução de propranolol) em intestino delgado suíno. Os resultados obtidos com uso do texturômetro são representados pela força máxima de deslocamento e trabalho de adesão $\pm$ desvio padrão de experimentos independentes em triplicata.	92

LISTA DE TABELAS

<i>Tabela 1</i> Parâmetros físico-químicos do propranolol.	16
<i>Tabela 2</i> Atividade ansiolítica do propranolol em modelos pré-clínicos e clínicos.	32
<i>Tabela 3</i> Atividade antidepressiva do propranolol em modelos pré-clínicos e clínicos. ..	41
<i>Tabela 4</i> Atividade antiepiléptica do propranolol em modelos pré-clínicos e clínicos.	45
<i>Tabela 5</i> Atividade neuroprotetora do propranolol no tratamento da doença de Alzheimer em modelos pré-clínicos e clínicos.	47
<i>Tabela 6</i> Caracterização das nanopartículas de zeína com propranolol (NZ-PROP) e vazias (NZ-VAZ).	63
<i>Tabela 7</i> Dados da linearidade do método por espectrofotometria no UV-Vis para o propranolol no comprimento de onda de 289 nm.	73
<i>Tabela 8</i> Análises estatísticas dos resultados do propranolol na exatidão.	73
<i>Tabela 9</i> Modelos matemáticos do perfil de liberação de propranolol de nanopartículas poliméricas avaliados com base nos parâmetros.	77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária;
ATP: Adenosina trifosfato;
A β : Placas β -amilóides;
BFCS: Barreira fluido cerebrospinal-sangue;
BHE: Barreira hematoencefálica;
BLA: Núcleo basolateral da amígdala;
CAT1: Transportadores de influxo de L-lisina e L-arginina;
CEs: Células endoteliais;
CIH: Conselho Internacional de Harmonização;
CL: Concentração livre;
CNT1: Transportadores de influxo de nucleosídeos;
CORT: Corticosterona;
CT: Concentração total;
Da: Dalton;
DA: Doença de Alzheimer;
DL₅₀: Dose letal capaz de matar 50% da população;
DLS: Espalhamento dinâmico de luz;
DOX: doxorubicina;
DPa: Desvio padrão da curva de calibração;
DRX: Difração de raio-X;
DS: Derrota social;
DSC: Differential scanning calorimetry;
EE: Eficiência de encapsulação;
EUA: Estados Unidos da América;
FAK: Quinase de adesão focal;
FDA: *Food and Drug Administration*;
FTIR: Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier;
GABA: Ácido gama-aminobutírico;
GDS: Cronogramas de desenvolvimento Gesell;
GI: Gastrointestinal;
GLUT1: Transportador de glicose independente de sódio;
GPCRs: Receptores acoplados à proteína G;

GRAS: Geralmente reconhecido como seguro;

HPA: Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal;

IC: Inclinação da curva de calibração;

IL-1: Interleucina pró-inflamatória 1;

IL-10: Interleucina pró-inflamatória 10;

IL-1 β : Interleucina-1 beta;

IL-6: Interleucina pró-inflamatória 6;

IM: Intramuscular;

IMAO-A: Inibidores seletivos da MAO-A;

IMAO-B: Inibidores seletivos da MAO-B;

IP: Intraperitoneal;

IPD: Índice de polidispersão;

IRSN: Inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina;

ISRN: Inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina;

ISRS: Inibidores seletivos da recaptação de serotonina;

JAs: Junções aderentes;

JE: Junções estreitas;

KDa: KiloDalton;

LIMAV: Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados;

LITE: Laboratório de Inovação Tecnológica e Empreendedorismo;

LD: Limite de detecção;

LQ: Limite de quantificação;

MAO: Monoamina oxidase;

MCT1: Transportadores de influxo de lactato e piruvato;

MES: Eletrochoque máximo;

MEV: Microscópio eletrônico de varredura;

MTT - brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio);

mV: Milivolts;

NA: Noradrenalina;

NANOSFAR: Laboratório de Nanossistemas Farmacêuticos;

NE: Norepinefrina;

NTF: Núcleo de Tecnologia Farmacêutica;

NZ-PROP: nanopartículas de zeína contendo propranolol;

NZ-VAZ: nanopartículas de zeína vazias;

nm: Nanômetro;

Oatp2: Transportadores de influxo de ânions orgânicos e opioides;

OHP: Oxigênio em alta pressão;

PCL: Policaprolactona;

PGA: Poli (ácido glicólico);

PLA: Ácido polilático;

PLGA: Copolímero (ácido láctico-co-ácido glicólico);

PROP: Propranolol;

PTZ: Pentilenotetrazol;

RDC: Resolução de diretoria colegiada;

sAPP α : Proteína precursora amiloide solúvel α ;

SAT: Teste de Aptidão Escolar;

SC: Subcutânea;

SNC: Sistema nervoso central;

TAG: Transtorno de ansiedade generalizada;

TAS: Transtorno de ansiedade social;

TEA: Transtorno do espectro do autismo;

TEPT: Transtorno de estresse pós-traumático;

TGI: Trato gastrointestinal;

TOC: Transtorno obsessivo-compulsivo;

TP: Transtorno do pânico;

v/v: Volume por volume;

VO: Via oral;

β 2-AR: Agonistas do receptor β 2.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	3
2. OBJETIVOS.....	6
2.1. Objetivo Geral.....	6
2.2. Objetivos Específicos	6
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	7
3.1. Principais Doenças do Sistema Nervoso Central	7
3.2. Limitações da Barreira Hematoencefálica na Entrega de Fármacos.....	12
3.3. Atividade do Propranolol no Sistema Nervoso Central.....	16
3.4. Nanopartículas de Zeína.....	19
REFERÊNCIAS	
CAPÍTULO I - PROPRANOLOL: UMA OPÇÃO PROMISSORA PARA O	
TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL?	
Resumo.....	24
Abstract.....	25
1. INTRODUÇÃO.....	26
2. PROPRANOLOL PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO	
CENTRAL.....	
2.1. Propranolol na ansiedade.....	29
2.1.1 Estudo em modelos animais	31
2.1.2 Testes clínicos	34
2.2. Propranolol na depressão	37
2.2.1 Estudos in vitro.....	40
2.2.2 Estudo em modelos animais	41
2.2.3 Testes clínicos	42
2.3. Propranolol na epilepsia	43
2.3.1 Estudo em modelos animais	44
2.3.2 Testes clínicos	45
2.4. Propranolol na doença de Alzheimer	46
2.4.1 Estudos in vitro.....	48
2.4.2 Estudo em modelos animais	48
2.4.3 Ensaios clínicos.....	49
3. CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS	
CAPÍTULO II - NANOPARTÍCULAS DE ZEÍNA COMO POTENCIAL SISTEMA DE	
LIBERAÇÃO PROLONGADA DE PROPRANOLOL POR VIA ORAL	
Resumo.....	51
Abstract.....	52

1. INTRODUÇÃO.....	53
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	54
2.1. Materiais	54
2.2. Preparação das nanopartículas de zeína contendo propranolol.....	54
2.3. Caracterização das nanopartículas	55
2.3.1. Tamanho de partícula, índice de polidispersão, potencial zeta e pH	55
2.3.2. Análise por microscopia eletrônica de varredura (MEV)	55
2.3.3. Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	56
2.3.4. Análise de difração de raio X (DRX)	56
2.3.5. Análise térmica	56
2.4. Estudo de estabilidade	56
2.5. Validação de método analítico para quantificação do propranolol em nanopartículas de zeína.....	57
2.5.1. Especificidade e seletividade.....	57
2.5.2. Linearidade e intervalo	57
2.5.3. Exatidão	58
2.6. Eficiência de encapsulação (EE).....	58
2.7. Avaliação da cinética de liberação <i>in vitro</i>	59
2.8. Citotoxicidade <i>in vitro</i> das Nanopartículas	61
2.9. Análise Estatística	61
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	62
3.1. Caracterização das nanopartículas	62
3.2. Análise morfológica por microscopia eletrônica de varredura (MEV)	64
3.3. Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	66
3.4. Análise de difração de raio X (DRX)	68
3.5. Análise térmica	69
3.6. Estabilidade	71
3.7. Validação analítica	71
3.8. Eficiência de encapsulação	74
3.9. Perfil de liberação <i>in vitro</i>	74
3.10. Modelo de liberação <i>in vitro</i> do fármaco.....	76
3.11. Citotoxicidade das Nanopartículas	78
4. CONCLUSÃO	80
REFERÊNCIAS	
CAPÍTULO III - NANOPARTÍCULAS DE ZEÍNA COM POTENCIAL BIOADESIVO PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL DE PROPRANOLOL: INVESTIGAÇÕES <i>in vitro</i>, <i>in vivo</i> E <i>ex vivo</i>.....	
Resumo	82
Abstract.....	82
1. INTRODUÇÃO	83
2. MATERIAIS E MÉTODOS	84

2.1. Materiais	84
2.2. Preparação das Nanopartículas	84
2.3. Estudo de Hemocompatibilidade	85
2.4. Estudo de Citotoxicidade	85
2.5. Estudo de Ecotoxicidade.....	86
2.6. Estudo de Mucoadesão <i>ex-vivo</i>	86
2.7. Análise Estatística	87
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	87
3.1. Avaliação da hemocompatibilidade	88
3.2. Citotoxicidade das Nanopartículas	89
3.3. Teste de letalidade da <i>Artemia salina</i>	90
3.4. Mucoadesividade <i>ex-vivo</i> das Nanopartículas	91
4. CONCLUSÃO	93
REFERÊNCIAS	
PERSPECTIVAS	
APÊNDICE A	
APÊNDICE B	

1. INTRODUÇÃO

As doenças que afetam o sistema nervoso central (SNC) como tumores cerebrais, ansiedade, depressão, epilepsia, doenças neurodegenerativas, dentre outras, apresentam desafios significativos no que diz respeito ao tratamento, devido à complexidade da estrutura e função cerebral. Algumas dessas doenças estão entre as principais causas de mortalidade no mundo (Teleanu et al., 2022). Além disso, esses distúrbios cerebrais podem ser desencadeados por diversos fatores, incluindo predisposição genética, infecções, influências ambientais, fatores metabólicos, comportamentais e etc (Bazargan-Hejazi et al., 2020).

O tratamento efetivo e não invasivo para as doenças do SNC é limitado devido à baixa penetração de agentes terapêuticos através da barreira hematoencefálica (BHE). Essa barreira é composta por células endoteliais altamente seletivas, que desempenham um papel crucial na proteção do cérebro, não apenas impedindo a entrada de substâncias químicas indesejadas, mas também controlando o acesso de fármacos presentes no sangue. Ademais, a barreira fluido cerebrospinal-sangue (BFCS), que separa o sangue do líquido cefalorraquidiano, estabelece outra barreira contra a entrada de substâncias no cérebro (Wu et al., 2023). A importância desses obstáculos para a terapia das doenças neurológicas é destacada quando se observa que cerca de 98 % dos compostos de baixo peso molecular (≤ 400 Da) e 100 % dos fármacos de alto peso molecular (> 400 Da) não conseguem transpor a BHE (He et al., 2018; Ansari et al., 2020).

Adicionalmente, os efeitos adversos associados aos medicamentos utilizados no tratamento dos distúrbios neurológicos (a exemplo de tumores cerebrais, ansiedade, depressão, epilepsia, doenças neurodegenerativas, dentre outras), tais como dependência, declínio cognitivo e intoxicação, podem prejudicar a qualidade de vida dos pacientes (Tiwari et al., 2019; Jain, 2021). Portanto, é necessário buscar novas terapias farmacológicas mais eficazes e seguras para tratar doenças do SNC, bem como garantir uma liberação adequada do fármaco administrado com direcionamento ao sítio específico do SNC, no momento apropriado e em quantidades suficientes para a realização da terapia.

O propranolol é um bloqueador de receptores β -adrenérgicos não seletivo utilizado no tratamento de doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial, angina e arritmia (Szeleszczuk & Fraczkowski, 2022). Entretanto, os resultados de estudos demonstraram que essa molécula sintética, que apresenta características lipofílicas, possui a capacidade de atravessar a BHE e atingir o cérebro (Shymansky et al., 2018). Desta forma, estudos adicionais revelaram que esse fármaco também apresentou atividade anticonvulsivante

(Fischer, 2012), ansiolítica (Citó et al., 2012), melhora cognitiva em modelo de camundongos estressados (Rooszendaal et al., 2004; Aisa et al., 2007) e de um modelo murino de Alzheimer, por meio da redução da formação das placas β -amiloides ($A\beta$) e da hiperfosforilação da proteína Tau (Dobarro et al., 2013).

Ademais, apesar de ser ligeiramente absorvido no trato gastrointestinal, o propranolol apresenta baixa solubilidade aquosa e sofre um extenso metabolismo hepático de primeira passagem. Essas características contribuem para uma biodisponibilidade reduzida, em torno de 25 %, resultando em uma atividade terapêutica reduzida (Alizadeh, Bagherzadeh & Shamkhali, 2016; Kraisit et al., 2018). Todavia, diferentes estratégias são estudadas para melhorar a biodisponibilidade de agentes terapêuticos que visam atingir o SNC, sendo uma delas a veiculação dos fármacos em carreadores farmacêuticos de escala nanométrica (Bhalani et al., 2022).

A zeína é uma proteína extraída do milho, conhecida por sua biodegradabilidade e biocompatibilidade. É amplamente utilizada na formação de veículos de liberação controlada de fármacos e suplementos dietéticos (Li et al., 2016; Sun et al., 2020; Tivano & Chiono, 2023). Esse polímero caracteriza-se também pela solubilidade em solução etanólica (55-90 %, v/v) ou soluções extremamente alcalinas ($pH > 11$) e possui uma natureza hidrofóbica, que permite realizar a automontagem, através da técnica de precipitação na presença de solventes polares (como a água), auxiliando na formação de nanopartículas (Kasaai, 2018; Nephomnyshy, Rosen-Kligvasser & Davidovich-Pinhas, 2020).

A escolha de uma via de administração prática e não invasiva, como a via oral, é crucial para um tratamento farmacológico prolongado das doenças do SNC. Não obstante, estudos demonstraram que as propriedades de nanopartículas de zeína são adequadas para administração oral. Em outras palavras, após sua administração por essa via, as nanopartículas em questão entram em contato com a mucosa do intestino delgado, estabelecendo comunicações mucoadesivas na superfície dos enterócitos, o que permite a liberação controlada do fármaco e aumento da biodisponibilidade (Moreno et al., 2017; Alqahtani et al., 2021).

Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi desenvolver um sistema nanoestruturado com propriedade mucoadesiva para o carreamento do propranolol, avaliando sua segurança, e eficácia por meio de testes *in vitro*, *in vivo* e *ex vivo* para administração oral.

Portanto, este trabalho, intitulado **“Propranolol nanoestruturado em biopolímero como sistema de liberação de fármaco”**, está estruturado em três capítulos. O primeiro capítulo, **“Propranolol: uma opção promissora para o tratamento de doenças do sistema**

nervoso central?”, consiste em uma revisão sobre o uso do propranolol no tratamento de doenças do SNC, com foco em condições como ansiedade, depressão, epilepsia e doença de Alzheimer. O artigo explora estudos *in vitro*, *in vivo* e clínicos, com o objetivo de avaliar a atividade do fármaco no SNC e os possíveis mecanismos envolvidos em suas ações terapêuticas. O segundo capítulo, intitulado **“Nanopartículas de zeína como sistema de liberação prolongada do propranolol”**, descreve a preparação e caracterização de nanopartículas de zeína contendo com propranolol, para administração oral, além da avaliação de sua estabilidade, da cinética de liberação *in vitro* e citocompatibilidade. Por fim, o terceiro capítulo, **“Nanopartículas de zeína com potencial bioadesivo para administração oral de propranolol: investigações *in vitro*, *in vivo* e *ex vivo*”**, teve como objetivo investigar a segurança, a eficácia e a mucoadesividade das nanopartículas de zeína para a administração oral do propranolol.