

## RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste trabalho será disponibilizado somente a partir de 12/05/2019.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**"JULIO DE MESQUITA FILHO"**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**CÂMPUS DE ARARAQUARA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**ANDRÉ LUÍS DIAS**

***Quality by Design* e Gerenciamento de Riscos como estratégias para a construção de um modelo regulatório para medicamentos de base nanotecnológica**

**ARARAQUARA - SP**

**2017**

ANDRÉ LUÍS DIAS

***Quality by Design* e Gerenciamento de Riscos como estratégias para a construção de um modelo regulatório para medicamentos de base nanotecnológica**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa em Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Profa. Dra. Maria Palmira Daflon Gremião

ARARAQUARA - SP

2017

**Ficha Catalográfica**

Elaborada por Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
UNESP – Campus de Araraquara

**D541q** Dias, André Luís  
*Quality by Design* e Gerenciamento de Riscos como estratégias para a construção de um modelo regulatório para medicamentos de base nanotecnológica / André Luís Dias. – Araraquara, 2017.  
177 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de Pesquisa em Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Maria Palmira Daflon Gremião.

1. Nanotecnologia. 2. Medicamento. 3. Regulação. 4. Gerenciamento de Riscos. 5. Quality by Design (QbD). I. Gremião, Maria Palmira Daflon, orient. II. Título.

**CAPES: 40300005**

ANDRÉ LUÍS DIAS

***Quality by Design* e Gerenciamento de Riscos como estratégias para a construção de um modelo regulatório para medicamentos de base nanotecnológica**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa em Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

**Comissão Examinadora**

---

Dra. Maria Palmira Daflon Gremião

---

Dr. Pedro Canísio Binsfeld

---

Dr. Marco Vinícius Chaud

---

Dr. Marlus Chorilli

---

Dra. Beatriz Stringhetti Ferreira Cury

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho aos meus pais, Maurício Caetano Dias e Vanderlice Barbosa Dias. Mesmo sem a oportunidade de estudarem, souberam ensinar aos filhos o valor da educação e a importância de se dedicar ao trabalho. Dedico a vocês este resultado, doutores da Escola da Vida.

Também dedico este trabalho ao meu tio Luiz Bosco que enfrentou dificuldades com a sua saúde e soube, com bastante destreza, superá-las. Espero que este trabalho auxilie no desenvolvimento de novos medicamentos cada vez mais seguros e eficazes para o Sr. e para tantos outros brasileiros.

## AGRADECIMENTOS

Este é um momento muito importante. É a chegada de uma maratona de 12.000 quilômetros e com mais de quatrocentos pedágios, desde as disciplinas optativas até a conclusão deste doutorado...

Neste longo percurso, sempre fui acompanhado de um amigo especial... Deus! Ele sempre me iluminou, indicando o caminho e as pedras.

Posso comparar esta tese a uma grande jornada. Muitas foram as dificuldades... mas havia pessoas que acreditavam no meu sonho, apostavam que daria certo, e estavam ali, bem ao meu lado, para me apoiar nos momentos mais difíceis. A estas pessoas, meu sincero agradecimento.

À minha esposa Lorena que me acompanhou desde o início, como uma grande companheira. Lorena foi uma grande guia. Foi psicóloga nos momentos que o chão saía debaixo dos pés, articuladora de projetos, corretora de português e, mais que tudo, um porto seguro. Uma pessoa muito especial, minha inspiração.

Meus pais, Maurício e Vanderlice, meus irmãos, Elaine e Everton, meus sobrinhos, primos, tio Luiz e Tia Lena... vocês são meu combustível. Saí de casa com uma mochila cheia de força de vontade, determinação e exemplos. Foi preciso parar por várias vezes, tomar fôlego e, lá no fundo da mochila, pegar o que precisava, o que me faria seguir adiante: o amor da minha família.

Parti de longe para conhecer a UNESP e a professora Palmira, durante o mestrado e agora no doutorado. A Professora Palmira, como uma grande orientadora, me indicou qual caminho seguir, qual a melhor forma de seguir com este projeto, quais seriam minhas dificuldades e desafios a serem transpostos. Professora Palmira, à senhora meu especial agradecimento! Agradeço por ter me apoiado e compreendido minhas ideias, minhas limitações e a vontade de desenvolver este trabalho. Chego aqui como um profissional mais completo, pois a senhora soube me orientar para onde eu deveria direcionar os esforços, o que fazer para expandir minha visão e me tornar um profissional mais completo. Muito obrigado!

Agradeço ao Renan e à Dani que me indicaram por onde começar e quem estaria lá para me ajudar neste caminho. No caminho encontrei com meu grande amigo e às vezes até consultor de inglês, Luís Guilherme e a amiga Ste. Estes amigos, por várias vezes, compreenderam minhas ausências, minhas lamúrias e agora sei que estão felizes pela minha chegada.

Aos colegas de trabalho das empresas Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos e Germed Pharma que tiveram, em diversos momentos, a sensibilidade necessária para me ajudar a conciliar trabalho e universidade. Obrigado a vocês, pois sem essa ajuda a chegada não seria possível.

Agradeço aos colegas Dr. Leonardo Miziara e Dr. Fábio Barros pela atenção e dedicação dispensada durante o Exame de Qualificação. As sugestões apresentadas foram importantes para lapidar este trabalho.

Liliane e Natália, obrigado pela atenção e auxílio dispensados diversas vezes em razão da minha distância de Araraquara.

Agradeço às meninas da pós-graduação que em tantos momentos estiveram atentas a me ajudar para a obtenção de créditos, matrículas em disciplinas, envio de relatórios por Correios. Muito obrigado por terem entendido as dificuldades advindas da distância e do meu trabalho. Agradeço aos funcionários da Biblioteca, Irani pelas instruções para a elaboração deste trabalho e Max e Lívia, pelo auxílio com as renovações de livro, mesmo à distância.

Agradeço a todos que trabalham ou trabalharam com os aspectos técnicos e regulatórios de nanomateriais e nanotecnologia, pois criaram ferramentas para desenvolver este trabalho. Sem conhecê-lo pessoalmente, agradeço ao Dr. Barenholz, que divulgou os sucessos e insucessos de 30 anos desenvolvendo o produto Doxil<sup>®</sup>. Sem estes dados este trabalho não podia ser desenvolvido.

A lista de agradecimentos é imensa e certamente muitos não estão aqui. A vocês, merecedores de agradecimentos, saibam que em meu coração e em minha mente está o merecido agradecimento. Chego aqui, agradeço, e sigo... afinal há mais caminhos a trilhar, novas distâncias a percorrer e novos desafios a encarar.



“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê”.

Arthur Schopenhauer

## RESUMO

A nanotecnologia tem evoluído rapidamente em diversas áreas, incluindo na área farmacêutica. Para produtos sujeitos à regulação sanitária, em especial medicamentos, esta evolução é um desafio regulatório. Embora já existam medicamentos base nanotecnológica disponíveis no mercado, existem importantes lacunas regulatórias que precisam ser preenchidas. Assim, frente à importância e ao impacto deste tema, foi realizada uma pesquisa científica-regulatória de modo a propor bases para a construção de um arcabouço regulatório, em especial para a regulação de medicamentos de base nanotecnológica. Ficou evidente que não existe, a nível mundial, diretrizes únicas para este tipo de regulação, iniciando pela ausência de consenso no conceito de “nanomaterial”. Percebe-se como consenso internacional que a complexidade e diversidade que cerca os nanomateriais exigem abordagens diferenciadas daquelas empregadas em produtos tradicionais, requerendo avaliações caso a caso e abordagens para avaliar os novos riscos introduzidos. Dessa forma, este trabalho avaliou as metodologias *Quality by Design* (QbD) e Gerenciamento de Riscos como alternativas para a construção do modelo regulatório. QbD e Gerenciamento de Riscos facilitam, compilam, direcionam e sistematizam o conhecimento e assim, por meio do desenvolvimento de produtos robustos, seguindo as etapas previstas no QbD, inclusive com a construção e sedimentação do Perfil de Qualidade Alvo do Produto e de Atributos Críticos a Qualidade, constituem importantes instrumentos para a construção da qualidade em medicamentos de base nanotecnológica. O Gerenciamento de Riscos, em especial a análise de risco, permite a categorização dos nanomateriais em cinco níveis de riscos, identificados a partir de um algoritmo construído por meio de aspectos técnicos, tornando as atividades regulatórias mais direcionadas para os produtos que oferecem maior risco. QbD e análise de riscos foram utilizados em um estudo de caso, aplicado nas etapas do desenvolvimento da doxorubicina lipossomal peguilada – Doxil<sup>®</sup>, o primeiro e um dos principais medicamentos de base nanotecnológica disponível no mercado. As metodologias QbD e Gerenciamento de Riscos apresentadas, direcionadas e discutidas são capazes de responder às demandas regulatórias tornando-se, assim, pilares para a construção de um modelo regulatório.

**Palavras-chave:** Nanotecnologia; Medicamento; Regulação; Gerenciamento de Riscos; Quality by Design (QbD).

## ABSTRACT

Nanotechnology has evolved rapidly in diverse areas, which include the pharmaceutical field. For products subject to sanitary regulation, especially drugs, this evolution is a regulatory challenge. Although there are nanotechnological drugs available in the market, there are important regulatory gaps that must be completed. Thus, in view of the importance and impact of the object, a scientific-regulatory research was carried out in order to propose bases for a regulatory framework, particularly for a regulation of nanotechnological drugs. It became clear that there is no a worldwide guidance for this type of regulation, starting with the lack of consensus for the concept of "nanomaterial". It has been noticed as an international consensus that the complexity and diversity surrounding nanomaterials require different approaches from those used in traditional products, demanding case-by-case evaluation and approaches to assess new introduced risks. Thus, this work evaluated Quality by Design (QbD) and Risk Management methodologies as alternatives for the construction of the regulatory model. QbD and Risk Management facilitate, compile, direct and systematize knowledge and thus, through a robust product development, following as expected by QbD steps - including a construction and sedimentation of the Product Target Quality Profile and Critical Quality Attributes - become important tools for building quality in nanotechnology-based drugs. Risk Management, especially the risk analysis, allows the categorization of the nanomaterials into five levels of risks, identified from an algorithm constructed through scientific aspects, making the regulatory activities more targeted to the greater risk products. QbD and risk analysis tools were used on a case study, applied in the development stages of pegylated liposomal doxorubicin - Doxil<sup>®</sup>, the first and one of the main nanotechnology-based drugs available in the market. The QbD and risk management methodologies that have been presented, addressed and discussed are capable of responding to the regulatory demands, becoming pillars for the construction of a regulatory framework.

**Keywords:** Nanotechnology; Drug; Regulation; Risk Management; Quality by Design (QbD).

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Comparação entre as escalas “Macro”, “Micro” e “Nano” .....	25
Figura 2 - Aspectos técnicos considerados para a definição de nanomaterial.....	50
Figura 3 - Estratificação de nanomateriais segundo abordagem sugerida pelo <i>Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks</i> (SCENIHR).....	58
Figura 4 - <i>Quality by Design</i> e Gestão de Risco apresentam-se como alternativas para atender necessidades de um modelo regulatório, considerando aspectos regulatórios sanitários e técnicos .....	66
Figura 5 - Organização dos itens requeridos para a definição do Perfil de Qualidade Alvo do Produto .....	69
Figura 6 - Representação da Etapa Inicial de Aplicação da Ferramenta <i>Quality by Design</i> – Aglutinar ideias dispersas em torno de uma estrutura clara – Perfil de Qualidade Alvo do Produto .....	71
Figura 7 - Ciclo PDCA – <i>Plan, Do, Check, Act</i> ou <i>Adjust</i> – Planejar, Fazer, Verificar, Agir e Corrigir. Metodologia de melhoria contínua aplicável ao Aperfeiçoamento do PQAP.....	72
Figura 8 - As etapas para o amadurecimento para a definição de um Perfil de Qualidade Alvo do Produto inovadores. N-estágios de ciclos de PDCA favorecem o amadurecimento do Perfil de Qualidade Alvo .....	73
Figura 9 - Gráfico de superfície para indicar o impacto dos parâmetros 1 e 2 na Dissolução .	85
Figura 10 - Etapas do Ciclo de Vida de Produtos Farmacêuticos .....	89
Figura 11 - Espectro para Avaliação do Risco .....	92
Figura 12 - Processo Gerenciamento de Riscos .....	96
Figura 13 - Risco Potencial dos nanomateriais de acordo com suas propriedades .....	99
Figura 14 - Sistema de Classificação Nanotoxicológico .....	101

Figura 15 - Sistemática de avaliação de risco de nanomateriais e nanotecnologias: avaliação do risco associado aos aspectos físicos .....	103
Figura 16 - Sistemática de avaliação de risco de nanomateriais e nanotecnologias: avaliação do risco associado a interação biológica .....	104
Figura 17 - Sistema de avaliação de risco de nanomateriais e nanotecnologia considerando o uso.....	105
Figura 18 - Sistema de Avaliação de Risco de Nanomateriais e Nanotecnologias, com ações a serem adotadas para mitigação e demonstração de segurança, eficácia e qualidade.....	106
Figura 19 - Compilado das características a serem continuamente consideradas para a obtenção de DOX Lipossomal que responda aos insucessos clínicos primários.....	118
Figura 20 - Representação esquemática simplificada da movimentação para carregamento ativo de DOX nos lipossomas .....	121
Figura 21- Exemplo de Delineamento Experimental – Superfícies de Resposta para prever EE% em relação à concentração de 1,2-Dipalmitol-sn-glicero-3-fosfolina (DPPC%) – e a concentração de Colesterol (Cholesterol%) .....	129
Figura 22 - Evolução tecnológica dos Lipossomas .....	156
Figura 23 - Ilustração da administração endovenosa de uma nanopartícula.....	158
Figura 24- Representação esquemática de nanocápsula e nanoesfera polimérica.....	161
Figura 25 - Formulário considerando os diferentes aspectos a serem avaliados para o uso da metodologia QbD no desenvolvimento de medicamentos de base nanotecnológica .....	171
Figura 26 - Metodologias QbD e Gerenciamento de Riscos aplicados ao Desenvolvimento do Doxil <sup>®</sup> - doxorubicina lipossomal peguilada .....	174

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Nanotecnologias utilizadas em produtos farmacêuticos disponíveis no mercado. .	28
Tabela 2 - Produtos nanotecnológicos para áreas de imagem, diagnóstico e biomateriais. ....	29
Tabela 3 - Produtos nanotecnológicos para o tratamento do câncer em triagem (fase I, II ou III) ou aprovados para uso. ....	30
Tabela 4 - Definições ou diretrizes nacionais para nanomateriais em países europeus. ....	41
Tabela 5 - Definições de Nanomateriais em Países Asiáticos e Austrália .....	45
Tabela 6 - Características consideradas nas diferentes definições de nanomaterial ou definições relacionadas. ....	51
Tabela 7 - Itens preconizados no Drug Master File.....	76
Tabela 8 - Exemplos de condições simuladas para avaliação do perfil de liberação in vitro de doxorubicina a partir de lipossomas peguilados. ....	81
Tabela 9 - Matriz de Classificação dos Nanomateriais baseado nos 8 questionamentos. ....	97
Tabela 10 - Características dos grupos dos nanomateriais e risco potencial definido. ....	98
Tabela 11 - Produtos lipossomais disponíveis no mercado. ....	109
Tabela 12 - Dados técnicos – cloridrato de doxorubicina.....	112
Tabela 13 - Fatores de Risco associados à cardiotoxicidade das antraciclina .....	114
Tabela 14 - Comparação de parâmetros farmacocinéticos entre Rubex® (DOX livre) e Doxil® (DOX lipossomal peguilada).....	123
Tabela 15 - Análise de risco: componentes da formulação. ....	127
Tabela 16 - Análise de risco: operações unitárias. ....	128
Tabela 17 - Nomenclatura e Tamanho aproximado de Lipossomas. ....	154
Tabela 18 - Definições de Nanocristais por diversos autores.....	164

**LISTA DE APÊNDICES**

Apêndice A - Aspectos Técnicos relacionadas às principais tecnologias utilizadas no desenvolvimento de medicamentos de base nanotecnológica .....	153
Apêndice B - Formulário QbD como uma estratégia de regulação de medicamentos de base nanotecnológica .....	171
Apêndice C - Formulário QbD e gerenciamento de riscos – estudo de caso Doxil® .....	174

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABDI	Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ACM	Atributo Crítico dos Materiais
ACQ	Atributo Crítico para a Qualidade
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (do inglês <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> )
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APIMF	<i>Active Pharmaceutical Ingredient Master File</i>
ASEM	Área Superficial Específica por Massa
ASEV	Área Superficial Específica por Volume
ASMF	<i>Active Substance Master File</i>
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CCNS	<i>Cells Cycle-Nonspecific</i>
CCS	<i>Cells Cycle-Specific</i>
cm	Centímetro
Cmáx	Concentração Plasmática Máxima
DMF	<i>Drug Master File</i>
DOX	Cloridrato de doxorrubicina
DPPC	1,2-Dipalmitol-sn-glicero-3-fosfocolina
DSC	Calorimetria Diferencial Exploratória (do inglês <i>Differential Scanning Calorimetry</i> )
DTP	Distribuição de Tamanho de Partícula
ECPR	<i>European Cosmetic Products Regulation</i>
EE	Eficiência de Encapsulação
EIV	<i>Ether Injection Vesicles</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPA	<i>Environmental Protection Agency</i>
EPR	Elevação da Permeabilidade e Retenção (do inglês <i>Enhanced Permeability and Retention</i> )
EU	<i>European Union</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FPV	<i>French Press Vesicles</i>
g	Grama



HPH	Homogeneizador de Alta Pressão (do inglês <i>High Pressure Homogenizer</i> )
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
ICCA	<i>International Council of Chemical Associations</i>
ICCR	<i>International Cooperation on Cosmetic Regulation</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonization of the Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals</i>
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IPEA	Instituto de Pesquisas Econômicas Aplicada
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
l/h	Litro por hora
LUV	<i>Large Unilamellar Vesicles</i>
m	Metro
MET	Microscopia Eletrônica de Transmissão
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MLV	<i>Multilamellar Vesicles</i>
mm	Milímetro
N&N	Nanomateriais e Nanotecnologia
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NCLS	Nanocarreador Lipídico Sólido
NIFA	<i>National Institute of Food and Agriculture</i>
NIOSH	<i>National Institute of Environmental Health Sciences</i>
NLS	Nanopartícula Lipídica Sólida
nm	Nanômetro
NNI	<i>National Nanotechnology Initiative</i>
NPM	Nanopartículas Micelares
O/A	Óleo / Água
OMS	Organização Mundial da Saúde
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PAQP	Perfil de Qualidade Alvo do Produto
PCP	Parâmetros Críticos do Processo
PDCA	Planejar, Fazer, Verificar e Agir (do inglês <i>Plan, Do, Check, Act</i> )
PEG	Polietilenoglicol
pH	Potencial Hidrogeniônico
pm	Picnonômetro

QbD	<i>Quality by Design</i>
QbR	<i>Question-based Review</i>
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resolução
RES	Sistema reticuloendotelial
REV	<i>Reverse-Phase Evaporation Vesicles</i>
SCENIHR	<i>Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks</i>
SINDUSFARMA	Sindicato das Indústrias de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo
SUV	<i>Small Unilamellar Vesicles</i>
TG	Termogravimetria
T <sub>máx</sub>	Tempo de Concentração Plasmática Máxima
ULV	<i>Unilamellar Vesicles</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
%NP	Porcentagem do Número de Partículas
µm	Micrômetro

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>21</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>23</b>
<b>3</b>	<b>CAPÍTULO I: NANOTECNOLOGIA.....</b>	<b>24</b>
3.1	A escala nano .....	24
3.2	Produtos farmacêuticos de base nanotecnológica .....	27
3.3	Os desafios para o uso da nanotecnologia em medicamentos.....	31
<b>4</b>	<b>CAPÍTULO II: DEFINIÇÕES RELACIONADAS A NANOMATERIAIS E NANOTECNOLOGIA NO CONTEXTO INTERNACIONAL DE REGULAÇÃO .....</b>	<b>34</b>
4.1	Conceitos e diretrizes em diferentes países e organizações .....	35
4.2	Conceitos e Diretrizes em Organizações de Cooperação Internacional.....	46
4.3	Aspectos Técnicos divergentes e convergentes nas definições.....	49
4.4	A Construção de um conceito .....	63
<b>5</b>	<b>CAPÍTULO III: CONCEITO QUALITY BY DESIGN COMO UMA ESTRATÉGIA PARA REGULAÇÃO DE MEDICAMENTOS DE BASE NANOTECNOLÓGICA .....</b>	<b>67</b>
5.1	Definição do Perfil (de Qualidade) Alvo do Produto.....	68
5.2	Identificação de Potenciais Atributos Críticos para a Qualidade (ACQ).....	73
5.3	Determinação de ACQ do Fármaco e outros componentes da Formulação, Seleção do Processo e Avaliação de Parâmetros. ....	74
5.4	Definição do Controle Estratégico .....	84
5.5	Benefícios e Desafios para a Implementação de QbD .....	86
5.6	<i>Quality by Design</i> e Gestão de Riscos como ferramentas para o Ciclo de Vida de Produtos .....	88
5.7	Formulário para incluir <i>Quality by Design</i> como uma estratégia de regulação de medicamentos de base nanotecnológica .....	90
<b>6</b>	<b>CAPÍTULO IV: UM ENFOQUE DE RISCOS EM NANOMATERIAIS E NANOTECNOLOGIA PARA REGULAÇÃO DE MEDICAMENTOS DE BASE NANOTECNOLÓGICA.....</b>	<b>91</b>
6.1	Gestão de Risco.....	92
6.2	O Gerenciamento de Riscos como estratégia regulatória para medicamentos de base nanotecnológica .....	96

<b>7</b>	<b>CAPÍTULO V: APLICAÇÃO DOS MODELOS QbD E GERENCIAMENTO DE RISCOS NO DESENVOLVIMENTO DE UM MEDICAMENTO DE BASE NANOTECNOLÓGICA – ESTUDO DE CASO DOXIL® .....</b>	<b>108</b>
7.1	Antineoplásicos e doxorubicina.....	110
7.2	Doxorubicina lipossomal peguilada – conceitos QbD.....	114
7.3	Doxorubicina lipossomal peguilada – Gerenciamento de Riscos.....	131
7.4	QbD e Gerenciamento de Riscos no Doxil .....	131
<b>8</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>132</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>134</b>
	APÊNDICE A - Aspectos Técnicos relacionadas às principais tecnologias utilizadas no desenvolvimento de medicamentos de base nanotecnológica.....	153
	APÊNDICE B - Formulário QbD como uma estratégia de regulação de medicamentos de base nanotecnológica.....	171
	APÊNDICE C - Formulário QbD e gerenciamento de riscos – estudo de caso Doxil® .....	174



## 1 INTRODUÇÃO

A ciência está em constante evolução e dentre as várias vertentes pelas quais segue o conhecimento, temos a nanociência, ou seja, o estudo de fenômenos e características dos materiais na escala nanométrica, em que as propriedades diferem significativamente daquelas em uma escala maior (THE ROYAL SOCIETY; THE ROYAL ACADEMY OF ENGINEERING, 2004).

A manipulação da matéria em escala nanométrica tem permitido o aumento da eficiência de fármacos utilizados na terapêutica atual, a reintrodução de outros anteriormente descartados por suas propriedades indesejáveis e o aprimoramento de novos fármacos antes que sejam utilizados na terapêutica (MAINARDES et al., 2006), cujas vantagens e desvantagens estão amplamente discutidas na literatura científica (CHEN et al., 2011). Na área farmacêutica, os sistemas nanoestruturados têm a capacidade de compartimentalizar, de maneira eficiente, diversos grupos de agentes terapêuticos e de modificar as propriedades biofarmacêuticas em meio biológico (SILER-MARINKOVIC et al., 1997; O'DRISCOLL; GRIFFIN, 2008).

Medicamentos, cosméticos, produtos médicos e outros são sujeitos às ações de vigilância sanitária que visam eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde. Entretanto, a introdução da nanotecnologia cria desafios aos legisladores, particularmente ao poder estar relacionada a riscos à saúde e ao meio ambiente. Assim, uma nova regulamentação ou a adaptação de diretrizes já existentes será necessária para monitorar os riscos e benefícios (EUROPEAN UNION, 2010a).

A grande diversidade de composição e de estrutura, a complexidade envolvida, a introdução de novos riscos e a já presença de produtos no mercado impõem lacunas regulatórias importantes que comprometem o equilíbrio, a previsibilidade e a segurança técnico-jurídica no que diz respeito aos produtos sujeitos à regulação sanitária. Assim, nanotecnologia e os nanomateriais chegam ao mercado com benefícios, mas também riscos, resultando na necessidade de ações regulatórias urgentes.

Considerando que os medicamentos ocupam uma posição de destaque dentre os produtos sujeitos à regulação sanitária, este trabalho estuda o contexto regulatório a nível mundial, no que diz respeito aos conceitos e diretrizes científico-regulatórias relacionadas aos medicamentos de base nanotecnológica e propõe, discute e aplica pilares do Quality by Design – QbD para serem considerados para a construção regulatória.

Para suprir as demandas de complexidade e diversidade que cercam os nanomateriais e a nanotecnologia no desenvolvimento de medicamentos, as diretrizes de Desenvolvimento Farmacêutico com o conceito de *Quality by Design* – QbD são estudadas e aplicadas para a construção de um ambiente regulatório. Como os medicamentos de base nanotecnológica podem oferecer riscos diferenciados, as diretrizes para o Gerenciamento de Riscos são apresentadas e discutidas, seguido de levantamento e discussão de critérios técnicos-científicos a serem utilizados na categorização dos diferentes tipos de tecnologias e materiais envolvidos. As diretrizes *Quality by Design* e Gerenciamento de Riscos facilitam, compilam, direcionam e sistematizam o conhecimento. Assim, este trabalho vai ao encontro de diretrizes fornecidas por órgãos reguladores de referência (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2006, 2009a; EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2015a, 2015b), necessidades já apontadas pelo setor regulado (SINDUSFARMA, 2009) e discussões que já ocorrem em nosso grupo de pesquisa (DIAS, 2013).

Frente à relevante complexidade tecnológica e riscos sanitários envolvendo a nanotecnologia e os nanomateriais, este trabalho inicia com uma breve introdução aos aspectos técnicos relacionados aos nanomateriais e nanotecnologia, bem como produtos disponíveis no mercado utilizando esta tecnologia (Capítulo I). Segue com a avaliação de definições relacionadas a nanomateriais e nanotecnologia no contexto internacional (Capítulo II), apresenta e contextualiza o conceito QbD como uma estratégia de regulação de medicamentos de base nanotecnológica (Capítulo III) e contextualiza o conceito de risco e com a apresentação da metodologia de Gerenciamento de Riscos para, por meio de análises de riscos, categorizar os nanomateriais em grupos diferenciados pelo nível de risco introduzido (Capítulo IV). Por fim, são aplicados os conceitos anteriormente discutidos em um estudo de caso – doxorubicina lipossomal peguilada (Capítulo V).

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No Brasil e no mundo existem produtos sujeitos à regulação sanitária de base nanotecnológica disponíveis para consumo e outros tantos estão em fase de desenvolvimento. Este cenário resulta em uma lacuna regulatória que agrava e torna mais urgente a implementação de modelos regulatórios para sistematizar os critérios de regulação destes produtos, em especial para medicamentos de base nanotecnológica.

Em cumprimento a esta demanda, este trabalho apresentou uma proposta de conceito para “nanomateriais”, visto que uma construção regulatória se inicia por conceitos. A pesquisa para a definição do termo “nanomaterial” indicou que é consenso entre as agências a presença de aspectos relacionados ao tamanho (na escala nanométrica) e o aparecimento de fenômenos característicos da escala para uma definição. Entretanto, outros aspectos técnicos e mais específicos como a faixa de tamanho a ser considerada, a forma de medição, considerações sobre a origem ou solubilidade e labilidade não são consensos. Assim, este trabalho propôs um conceito unificado que representa o consenso técnico frente às diversas diretrizes avaliadas. É importante destacar que aspectos político-econômicos não foram considerados para esta avaliação e considerações adicionais deverão ser realizadas sob esta ótica.

Além disso, duas metodologias – QbD e Gerenciamento de Riscos – foram discutidas e aplicadas com o objetivo de contribuir para a formação dos pilares necessários para a construção regulatória.

QbD, ou seja, a construção do produto a partir de diretrizes previamente definidas, atende às demandas de avaliação caso a caso requeridas para o desenvolvimento e regulação de medicamentos de base nanotecnológica. Ficou evidente que através da definição e consolidação do PQAP e dos ACQ teve-se a construção do produto e, paralelamente, a sedimentação (geração, organização, sustentação e/ou divulgação) do conhecimento. A estrutura prevista para a aplicação do QbD foi capaz de direcionar as avaliações caso a caso (conforme constatado através do estudo de caso) e, assim, constituiu um importante pilar para a construção de um arcabouço regulatório para a área. O Gerenciamento de Riscos, em especial com a definição de critérios para a avaliação de riscos, atendeu a necessidade de evidenciar riscos potenciais e diferenciados que os medicamentos de base nanotecnológica podem oferecer. Para tanto foi desenvolvido um algoritmo para categorizar os diferentes nanomateriais segundo aspectos técnicos relevantes e já publicados na literatura. Este algoritmo propõe a



sistematização para a avaliação de aspectos físicos (tamanho e labilidade) e aspectos de interação (nível de invasão e biocompatibilidade da preparação) que resultam na formação de cinco grupos com diferentes níveis de riscos variando desde aqueles riscos usuais, não diferenciados e já presentes em produtos tradicionais, até riscos muito altos que exigem criteriosa avaliação da tecnologia, inclusive, com extensa supervisão regulatória para que o produto / tecnologia siga adiante e seja disponibilizado ao mercado.

O uso das metodologias de Gerenciamento de Riscos e QbD no estudo de caso, com a aplicação no produto Doxil<sup>®</sup> - doxorubicina lipossomal peguilada, permitiu a construção de uma visão inovadora de um produto já disponível no mercado e poderá facilitar o desenvolvimento de produtos genéricos, produtos semelhantes que utilizam a mesma tecnologia (lipossomas) ou ainda no desenvolvimento de produtos de base nanotecnológica que utilizam outras tecnologias.

Gerenciamento de Riscos e QbD são ferramentas que podem ajudar na construção da qualidade em medicamentos de base nanotecnológica e este trabalho representa uma avaliação inicial, conceitual e aplicada, para a utilização dessas metodologias no contexto da regulação de medicamentos de base nanotecnológica.

De agora em diante, é importante que as agências regulatórias incentivem o uso dessas metodologias para aprimorar a avaliação de riscos baseado no conhecimento científico, desde etapas iniciais dos projetos de desenvolvimento de produtos de base nanotecnológica. A criação de grupos de trabalho envolvendo os setores regulado e regulador pode fortalecer discussões sobre aspectos regulatórios para medicamentos de base nanotecnológica e favorecer o desenvolvimento de recursos humanos nas agências regulatórias, nas empresas e nas universidades. A construção de guias (diretrizes) e a apresentação de outros estudos de caso podem incentivar as empresas para o uso de Gerenciamento de Riscos e QbD.

QbD e Gerenciamento de Riscos representam importantes pilares para a construção de um arcabouço regulatório para medicamentos de base nanotecnológica. Além de contribuírem para a construção da qualidade nestes medicamentos, facilitam a consolidação de ambientes com maior segurança jurídica e favorecem o desenvolvimento da ciência através de produtos e tecnologias cada vez mais avançados, sofisticados e inovadores, na fronteira do conhecimento.

**REFERÊNCIAS\***

ABRAHAM, S. A. et al. The liposomal formulation of doxorubicin. **Methods in Enzymology**, v. 391, p. 71-97, 2005.

ADÃO, R. et al. Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção (revisão). **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 32, n. 5, p. 395-409, 2013.

ADEYEYE, M. C. Drug-Excipient Interaction Occurrences During Solid Dosage Form Development. In: ADEYEYE, M.; BRITTAIN, H. G. (Eds). **Preformulation in Solid Dosage Form Development**. Nova York (EUA): Informa Health Care USA, Inc., 2008. Cap. 4.2, p. 357-436

AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL. **Cartilha sobre nanotecnologia**. 2.ed. Brasília: ABDI, 2010. 58 p. Disponível em: <<http://livroaberto.ibict.br/handle/1/572>>. Acesso em: 04 jan. 2015.

AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL. **Nanotecnologias: subsídios para a problemática dos riscos e regulação**. Brasília: ABDI, 2011. 50 p. Disponível em: <<http://livroaberto.ibict.br/handle/1/624>> Acesso em: 18 mar. 2015.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Agenda Regulatória Bienio 2013-2014**. Brasília: ANVISA, 2014. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/463228/Agenda+Regulat%C3%B3ria+Bi%C3%AAnio+2013+-+2014/aece2cb8-f927-4ac7-b2ec-17d6c7f6c903>>. Acesso em: 14 mar. 2015.

ALBINI, A. et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: The need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. **The Journal of the National Cancer Institute**. v. 102, p. 14-25, 2010.

ALLEN JUNIOR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. Tradução E. L. Senna et al. 8.ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

ALLEN, T. M. et al. A new strategy for attachment of antibodies to sterically stabilized liposomes resulting in efficient targeting to cancer cell. **Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes**, v. 1237, n. 2, p. 99-108, 1995.

ALLEN, T. M.; CULLIS, P. R. Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 1, p. 36-48, 2013.

\* De acordo com a ABNT NBR 6023 2002.

ALMEIDA, E. N. **Análise do Trabalho de Qualificação de Fornecedores de Insumos Farmacêuticos da Unidade de Farmanguinhos**. 2009. 138 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2009.

ALMEIDA, V. L. et al. Câncer e Agentes Antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005.

AMSELEN, S.; COHEN, R.; BARENHOLZ, Y. In vitro tests to predict in vivo performance of liposomal dosage forms. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 64, p. 219-237, 1993.

ANDRESEN, T. L.; JENSEN, S. S.; JORGENSEN, K. Advanced strategies in liposomal cancer therapy: problems and prospects of active and tumor specific drug release. **Progress in Lipid Research**, v. 44, n. 1, p. 68-97, 2005.

ANN CLARK, M. et al. Targeting polymerised liposome vaccine carriers to intestinal M cells. **Vaccine**, v. 20, p. 208-217, 2001.

ASSIS, A. S.; RECHE, M. M.; AZEVEDO, C. A. **Conceituação e Fundamentos da Pesquisa Regulatória. Metrologia para a competitividade em áreas estratégicas** (V Congresso Brasileiro de Metrologia), 2009. Disponível: <[http://www.inmetro.gov.br/producao intelectual/obras\\_intelectuais/275\\_obraIntelectual.pdf](http://www.inmetro.gov.br/producao intelectual/obras_intelectuais/275_obraIntelectual.pdf)>. Acesso em: 06 nov. 2016.

AUSTRALIAN GOVERNMENT. **Department of Health. National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme**. 2013. Disponível em: <<http://www.nicnas.gov.au/regulation-and-compliance/nicnas-handbook/handbook-appendixes/guidance-and-requirements-for-notification-of-new-chemicals-that-are-industrial-nanomaterials/nicnas-working-definition-of-industrial-nanomaterial>>. Acesso em: 20 fev. 2015.

AZEVEDO, M. M. M. **Nanoesferas e a Liberação Controlada de Fármacos**. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 2002. 20 f. Disponível em: <[http://lqes.iqm.unicamp.br/images/vivencia\\_lqes\\_monografias\\_marcelo\\_nanoesferas.pdf](http://lqes.iqm.unicamp.br/images/vivencia_lqes_monografias_marcelo_nanoesferas.pdf)>. Acesso em: 15 ago. 2016.

BARENHOLZ, Y. Amphipathic weak base loading into preformed liposomes having a transmembrane ammonium ion gradient: From the bench to approved DOXIL. In: GREGORIADIS, G. (Ed.), **Liposome Technology: Entrapment of Drugs and Other Materials into Liposomes**. 3rd ed. vol. 2. New York: Informa Healthcare, 2007. p. 1-25.

BARENHOLZ, Y. Doxil<sup>®</sup> - The first FDA-approved nano-drug: lessons learned. **Journal of Controlled Release**.v. 160, p. 117-134, 2012.

BARENHOLZ, Y. Liposome application: problems and prospects. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v. 6, p. 66-77, 2001.

BARENHOLZ, Y. Relevancy of drug loading to liposomal formulation therapeutic efficacy. **Journal of Liposome Research**, v. 13, p. 1-8, 2003.

BASTOS, F. L. A. **Desenvolvimento e incorporação de nanocristais de dexametasona em sistemas poliméricos híbridos orgânico-inorgânicos para administração cutânea**. 2015. 138 f. Dissertação (Mestrado em Fármacos e Medicamentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlia de Mesquita Filho”, Araraquara, 2015.

BATIST, G. et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 19, p. 1444-1454, 2001.

BATISTA, C. M. et al. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: Estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 2, p.176-179; 2007.

BELGISCH STAATSBLAD. **Wetten, Decreten, Ordonnanties en Verordeningen** (Lois, Decrets, Ordonnances et Reglements), Ed. 2, Outubro de 2014. Disponível em: <<http://nanotech.lawbc.com/uploads/file/00145980.PDF>>. Acesso em: 20 fev. 2015.

BERNESTEIN, P. L. **Desafio aos deuses: a fascinante história do risco**. São Paulo: Elsevier/Campus, 1997. 369 p.

BLADÉ, J. et al. Efficacy and safety of pegylated liposomal Doxorubicin in combination with bortezomib for multiple myeloma: effects of adverse prognostic factors on outcome. **Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia**, v. 11, p. 44-49, 2011.

BLEEKER, E. A. et al. Considerations on the EU definition of a nanomaterial: science to support policy making. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 65, p. 119-125, 2013.

BLUME, G.; CEVC, G. Molecular mechanism of the lipid vesicle longevity in vitro. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1146, n. 2, p. 157-168, 1993.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução – RDC nº 186, de 27 de julho de 2004. Dispõe sobre a Notificação de Drogas ou Insumos Farmacêuticos com Desvios de Qualidade Comprovados pelas Empresas Fabricantes de Medicamentos, Importadoras, Fracionadoras, Distribuidoras e Farmácias. Brasília: ANVISA, 2004. Disponível em: <[http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/LEG\\_NORMA\\_PESQ\\_CONSULTA.CFM](http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/LEG_NORMA_PESQ_CONSULTA.CFM)>. Acesso em: 13 maio 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução – RDC nº 204, de 14 de novembro de 2006. Determina a todos os Estabelecimentos que exerçam as atividades de Importar, Exportar, Armazenar, Fracionar e Embalar Insumos Farmacêuticos o cumprimento das Diretrizes Estabelecidas no Regulamento Técnico de Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos, conforme Anexo da presente Resolução. Brasília: ANVISA, 2006. Disponível em: <[http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/LEG\\_NORMA\\_PESQ\\_CONSULTA.CFM](http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/LEG_NORMA_PESQ_CONSULTA.CFM)>. Acesso em: 13 maio 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução – RDC nº 30, de 10 de agosto de 2008. Dispõe sobre a Obrigatoriedade de todas as Empresas estabelecidas no País, que exerçam as atividades de Fabricar, Importar, Exportar, Fracionar, Armazenar, Expedir e Distribuir Insumos Farmacêuticos Ativos, Cadastrarem junto à ANVISA todos os Insumos Farmacêuticos Ativos com os quais trabalham. Brasília: ANVISA, 2008. Disponível em: <[http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/LEG\\_NORMA\\_PESQ\\_CONSULTA.CFM](http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/LEG_NORMA_PESQ_CONSULTA.CFM)>. Acesso em: 13 maio 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução – RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília: ANVISA, 2010a. Disponível em: <[http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/LEG\\_NORMA\\_PESQ\\_CONSULTA.CFM](http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/LEG_NORMA_PESQ_CONSULTA.CFM)>. Acesso em: 16 jul. 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução – RDC nº 69, de 08 de dezembro de 2014. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos. Brasília: ANVISA, 2014a. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/areas/coges/legislacao/2014/RDC\\_69\\_2014.pdf](http://www.anvisa.gov.br/areas/coges/legislacao/2014/RDC_69_2014.pdf)>. Acesso em: 13 maio 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução – RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Brasília: ANVISA, 2014b. Disponível em: <[http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0060\\_10\\_10\\_2014.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0060_10_10_2014.pdf)>. Acesso em: 13 maio 2015.

BUENO, M. M.; RECH, N. Insumos Farmacêuticos: Aspectos Técnicos, Científicos e Regulatórios. In: STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J. E.; CHIANN, C.; GAI, M. N. **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

CAELYX®: suspensão injetável. Responsável técnico: Marcos R. Pereira. Ohio (EUA): Ben Venue Laboratories, 2013. Bula de remédio. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3628732013&pIdAnexo=1603114](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3628732013&pIdAnexo=1603114)>. Acesso em: 12 jul. 2016.

CANADIAN ENVIRONMENTAL. Protection Act 1999. Disponível em: <<http://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/C-15.31.pdf>>. Acesso em: 02 ago. 2014.

CHEN, H. et al. Nanonization strategies for poorly water-soluble drugs. **Drug Discovery Today**, v. 16, n. 7-8, p. 354-360, 2011.

COELHO, T. L. **Estudos de adsorção de Cobre (II) em microesferas de quitosana reticuladas com epícloridrina e impregnadas com heparina**. 2006.74 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.

COLUNANO, 01 de março de 2011. Disponível em: <[http://colunano.blogspot.com.br/2011\\_03\\_01\\_archive.html](http://colunano.blogspot.com.br/2011_03_01_archive.html)>. Acesso em: 23 nov. 2016.

COMISSÃO EUROPEIA. **Como trabalha a Comissão Europeia**. Disponível em: <[http://ec.europa.eu/atwork/index\\_pt.htm](http://ec.europa.eu/atwork/index_pt.htm)>. Acesso em: 12 ago. 2014.

COUNCIL OF CANADIAN ACADEMIES. **Small is Different: A Science Perspective on the Regulatory Challenges of the Nanoscale / the Expert Panel on Nanotechnology**. Setembro de 2008. Disponível em: <[http://www.scienceadvice.ca/uploads/eng/assessments%20and%20publications%20and%20news%20releases/nano/\(2008\\_07\\_10\)\\_report\\_on\\_nanotechnology.pdf](http://www.scienceadvice.ca/uploads/eng/assessments%20and%20publications%20and%20news%20releases/nano/(2008_07_10)_report_on_nanotechnology.pdf)>. Acesso em: 02 ago. 2014.

COUVREUR, P.; DUBERNET, C.; PUISIEUX F. Controlled drug delivery with nanoparticles: current possibilities and future trends. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 41, p. 2-13, 1995.

DELGADO, J. M. F. **Preparação e caracterização de nanotransportadores (nanocápsulas, nanoesferas, lipossomas e transportadores lipídicos nanoestruturados) sem substância ativa**. 2013. 117 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Biomédica).- Escola Superior de Tecnologia e Gestão, Instituto Politécnico de Bragança, Bragança, 2013.

DIAS, A. L. **Desenvolvimento de Produtos Farmacêuticos: As Diretrizes dos Guias de Desenvolvimento Farmacêutico e Gerenciamento de Riscos**. 2013. 165 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2013.

DURÁN, N. et al. Tecnologia de Nanocristais em fármacos. **Química Nova**, v. 33, n. 1, p. 151-158, 2010.

EDWARDS, BAEUMNER A. J. **Liposomes in analyses**. *Talanta*, v. 68, p. 1432-1441, 2006.

ENDEAVOR BRASIL. PDCA: a prática levando sua gestão à perfeição. Disponível em: <<https://endeavor.org.br/pdca/>>. Acesso em: 16 jul. 2016.

EUROPEAN COMMUNITIES. **Commission Recommendation on A Code of Conduct for Responsible Nanosciences and Nanotechnologies Research & Council Conclusions on Responsible Nanosciences and Nanotechnologies Research**. Luxemburgo: Office for Official Publication of the European Communities, 2009.

EUROPEAN COMMUNITIES. Communication from the Commission to the Council, the European Parliament and The Economic and Social Committee. **Nanoscience and nanotechnology: An action plan for Europe 2005-2009**. Luxemburgo, 2005. Disponível em: <[http://ec.europa.eu/research/industrial\\_technologies/pdf/nano\\_action\\_plan\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/research/industrial_technologies/pdf/nano_action_plan_en.pdf)>. Acesso em: 10 ago. 2014.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHPM). **ICH Guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development – step 5**. London, EMA: 2015a. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002872.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002872.pdf)>. Acesso em: 12 dez. 2015.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHPM). **ICH Guideline Q9 on quality risk management – step 5**. London, EMA: 2015b. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002873.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002873.pdf)>. Acesso em: 12 dez. 2015.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHPM). **Reflection Paper on Nanotechnology-Based Medicinal Products for Human Use**. London: EMA, 2006. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2010/01/WC500069728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/01/WC500069728.pdf)>. Acesso em: 20 fev. 2015.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Guideline on Active Substance Master File Procedure**. London: EMA, 2012. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/01/WC500120687.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/01/WC500120687.pdf)>. Acesso em: 12 set. 2012.

EUROPEAN PARLIAMENT. Committee on Industry, Research and Energy. **Report on Nanosciences and Nanotechnologies: Na Action Plan for Europe 2005-2009** (2006/2004 INI). Junho de 2006. Disponível em: <<http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-/EP//NONSGML+REPORT+A6-2006-0216+0+DOC+PDF+V0//EN&language=EN>>. Acesso em: 10 ago. 2014.

EUROPEAN PARLIAMENT. Committee on the Environment, Public Health and Food Safety. **Report on Regulatory Aspects of Nanomaterials (2008/2208 INI)**. EP: 2009. Disponível em: <<http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-/EP//TEXT+REPORT+A6-2009-0255+0+DOC+XML+V0//EN>>. Acesso em: 10 ago. 2014.

EUROPEAN UNION. Joint Research Centre (JRC). **Reference Reports: Considerations on a Definition of Nanomaterial for Regulatory Purpose.** Luxembourg, JRC: 2010a. Disponível em: <<http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC58726>>. Acesso em: 10 ago. 2014.

EUROPEAN UNION. Joint Research Centre (JRC). **Scientific and Policy Reports: Towards a Review of the EC Recommendation for a definition of the term “nanomaterial”.** Part 1: Compilation of Information concerning the experience with the definition. Luxembourg, 2014. Disponível em: <[http://www.nanotechia.org/sites/default/files/files/20140926\\_jrc\\_second\\_report\\_definition.pdf](http://www.nanotechia.org/sites/default/files/files/20140926_jrc_second_report_definition.pdf)>. Acesso em: 10 ago. 2014.

EUROPEAN UNION. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). **Scientific Basis for the Definition of the Term “Nanomaterial”.** Brussels, 2010b. Disponível em: <[http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/emerging/docs/scenihr\\_o\\_030.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_030.pdf)> Acesso em: 28 jan. 2015.

FANG, J.; NAKAMURA, H.; MAEDA, H. The EPR Effect: Unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the Effect. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 63, p. 136-151, 2011.

FANG, J.Y. et al. Lipid nanoparticles as vehicles for topical psoralen delivery: Solid lipid nanoparticles (SLN) versus nanostructured lipid carriers (NLC). **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 70, p. 633-640, 2008.

FANGUEIRO, J. F. et al. Desenvolvimento, produção e caracterização de nanocristais de fármacos poucos solúveis. **Química Nova**, v. 35, n. 9, p. 1848-1853, 2012.

FERNANDES, M. F. M; FILGUEIRAS, C. A. L. Um panorama da nanotecnologia no Brasil (e seus macro-desafios), **Química Nova**, v. 31, n. 8, 2008.

FEYNMAN, R. P. **Plenty of Room at the Bottom** (This is the transcript of a talk presented by Richard P. Feynman to the American Physical Society in Pasadena on December 1959, which explores the immense possibilities afforded by miniaturization). Disponível em: <[https://www.pa.msu.edu/~yang/RFeynman\\_plentySpace.pdf](https://www.pa.msu.edu/~yang/RFeynman_plentySpace.pdf)>. Acesso em: 14 mar. 2014.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Drug Master File: Guidelines.** Maryland, FDA: 1989. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm122886.htm>>. Acesso em: 09 set. 2014.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Guidance for Industry: Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology.** Silver Spring (USA): FDA, 2014a. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM401695.pdf>>. Acesso em: 15 jul. 2014.



FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Guidance for Industry: Q8 (R2) Pharmaceutical Development.** Silver Spring (USA): FDA, 2009a. Disponível em: <<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm073507.pdf>>. Acesso em: 12 dez. 2015.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Guidance for Industry: Q9 Quality Risk Management.** Silver Spring (USA): FDA, 2006. Disponível em: <<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm073511.pdf>>. Acesso em: 12 dez. 2015.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Guidance for Industry: Safety of Nanomaterials in Cosmetic Products.** Silver Spring (USA): FDA, 2014b. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Cosmetics/GuidanceRegulation/GuidanceDocuments/UCM300932.pdf>>. Acesso em: 15 jul. 2014.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Guidance for Industry: Use of Nanomaterials in Food for Animals Draft Guidance.** Silver Spring (USA): FDA, 2014c. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM401508.pdf>>. Acesso em: 15 jul. 2014.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Liposome Drug Products. Guidance for Industry (Draft Guidance).** Pharmaceutical Quality/CMC. Revisão 01. Silver Spring (USA): FDA, 2015. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070570.pdf>>. Acesso em: 11 nov. 2016.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Nanotechnology: A Report of the U. S. Food and Drug Administration Nanotechnology Task Force.** USA, 2007a. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/Nanotechnology/ucm110856.pdf>>. Acesso em: 25 jul. 2014.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms.** Silver Spring (USA): FDA, 2012a. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/UCM304305.pdf>>. Acesso em: 18 jul. 2014.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Quality by Design for ANDAs: An Example for Modified Release Dosage Forms.** Silver Spring (USA): FDA, 2012b. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/UCM286595.pdf>>. Acesso em: 14 ago. 2014.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Question-Based Review (QbR) for Generic Drugs: An Enhanced Pharmaceutical Quality Assessment System**. Silver Spring (USA): FDA, 2009b. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/ucm120973.htm>>. Acesso em: 14 ago. 2011.

FRICKER, G. et al. Phospholipids and lipid-based formulations in oral drug delivery. **Pharmaceutical Research**, v. 27, p. 1469-1486, 2010.

GABIZON, A. A.; BARENHOLZ, Y. **Method for Drug Loading in Liposomes**. In: International Patent Appl., WO/2005/046643, 2005.

GABIZON, A. A.; Pegylated liposomal doxorubicin: metamorphosis of a drug into a new form of chemotherapy. **Cancer Invest**, v. 19, n. 4, p. 424-436, 2001.

GABIZON, A. et al. Pharmacokinetics of pegylated liposomal Doxorubicin: review of animal and human studies, **Clinical Pharmacokinetics**, v. 42, p. 419-436, 2003.

GABIZON, A. et al. Prolonged circulation time and enhanced accumulation in malignant exudates of doxorubicin encapsulated in polyethylene-glycol coated liposomes. **Cancer Research**, v. 54, p. 987-992, 1994.

GABIZON, A.; PAPAHAJIOPOULOS, D. Liposome formulation with prolonged circulation time in blood and enhanced uptake by tumor. **Medical Sciences**, v. 85, p. 6949-6953, 1988.

GAO, L. et al. Application of Drug Nanocrystal Technologies on Oral Drug Delivery of Poorly Soluble Drugs. **Pharmaceutical Research**, v. 30, n. 2, p. 307-324, 2013.

GAO, L. et al. Durg nanocrystals: In vivo performances. **Journal of Controlled Release**, v. 160, p. 418- 430, 2012.

GASCO, M. R. Method for producing solid lipid microspheres having a narrow distribution. **US Patent N° 5250236**, 1993.

GEORGE, M.; GHOSH, I.; Identifying the correlation between drug/stabilizer properties and critical quality attributes (CQAs) of nanosuspension formulation prepared by wet media milling technology. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 48, p. 142-152, 2013.

GIL, A. C. **Como elaborar Projetos de Pesquisa**. 4ª Ed. São Paulo: Atlas, 2008.

GLENMARK FARMACEUTICA, **Cloridrato de Doxorubicina (Bula)**. Disponível em: <<http://paclimed.com.br/wp-content/uploads/2014/12/Cloridrato-de-Doxorubicina.pdf>>. Acesso em: 16 mar. 2016.

GOREN, D.; GABIZON, A.; BARENHOLZ, Y. The influence of physical characteristics of liposomes containing doxorubicin on their pharmacological behavior. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1029, p. 285-294, 1990.

GREISH, K. et al. **Enhanced permeability and retention (EPR) effect and tumor-selective delivery of anticancer drugs**. V.P. Torchilin (Ed.), *Delivery of Protein and Peptide Drugs in Cancer*, Imperial College Press, London, p. 37-52, 2006.

GREISH, K. et al. Macromolecular therapeutics: advantages and prospects with special emphasis on solid tumor targeting. **Clinical Pharmacokinetics.**, v. 42, p. 1089-1105, 2003.

GREMIÃO, M. P. D. **Sistemas de Liberação de Fármacos**. 2012. 331 f. Tese (Livre Docência) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2012.

GUTERRES, S. S.; ALVES, M. P.; POHLMANN, A.R. Polymeric Nanoparticles, nanospheres and nanocapsules for cutaneous applications. **Drug Target Insights**, v. 2, p. 147-157, 2007.

GUTERRES, S.; POHLMANN, A. **Relatório de Acompanhamento Setorial. Nanotecnologia na área da saúde: mercado, segurança e regulação**. ABDI: 2013. Disponível em: <[www.abdi.com.br/Estudo/relatorio-nanotecnologia.pdf](http://www.abdi.com.br/Estudo/relatorio-nanotecnologia.pdf)>. Acesso em: 04 jan. 2015.

HARE, J. I. et al. Challenges and Strategies in anti-cancer nanomedicine development: an industry perspective. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.108, p. 25-38, 2017.

HEALTH CANADA. **Polity Statement on Health Canada’s Working Definition for Nanomaterial**. Outubro de 2011. Disponível em: <<http://www.hc-sc.gc.ca/sr-sr/pubs/nano/pol-eng.php>>. Acesso em: 02 ago. 2014.

HOEHENER, K; HOECK, J. **Safe Implementation of Innovative Nanoscience and Nanotechnology (SINN)**. Deliverable 2.6 Draft (M30): Consolidated Framework for EHS of Manufactured Materials, 02 de Julho de 2013. Disponível em: [http://www.siinn.eu/bin/SIINN\\_Consolidated\\_Framwork\\_EHS\\_Draft\\_2013-07\\_02.pdf](http://www.siinn.eu/bin/SIINN_Consolidated_Framwork_EHS_Draft_2013-07_02.pdf). Acesso em: 20 fev. 2015.

HORI, K. et al. Fluctuations in tumor blood flow under normotension and the effect of angiotensin II-induced hypertension. **Japanese journal of cancer research**, v. 82, p. 1309-1316, 2001.

HORTOBAGYI, G. N. Anthracyclines in the treatment of cancer. An overview. **Drug**, v. 54, n. 4, p. 1-7, 1997.

HU, F. Q. et al. Nimodipine loaded lipid nanospheres prepared by solvent diffusion method in a drug saturated aqueous system. **International Journal of Pharmaceutics**, v.348, p. 146-152, 2008.

HUA, S.; WU, S. Y. The use of lipid-based nanocarriers for targeted pain therapies. **Frontiers in Pharmacology**, v. 4, n. 143, p. 1-7, 2013.

ICCR. International Cooperation on Cosmetic Regulation. **Report of the ICCR Joint Ad Hoc Working Group on Nanotechnology in Cosmetic Products: Criteria and Methods of Detection**. Julho de 2010. Disponível em: <[http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/pdf/iccr5\\_nano\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/pdf/iccr5_nano_en.pdf)>. Acesso em: 21 jan. 2015.

ICH. **Harmonized Tripartite Guideline. Pharmaceutical Development Q8 (R2)**. Genebra, 2009. Disponível em: <<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>>. Acesso em: 20 set. de 2014.

ICH. **Harmonized Tripartite Guideline. Pharmaceutical Quality System Q10**. Genebra, 2008. Disponível em: <<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>>. Acesso em: 20 set. 2014.

ICH. **Harmonized Tripartite Guideline. Quality Risk Management Q9**. Genebra, 2005. Disponível em: <<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>>. Acesso em: 20 set. 2014.

INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA. **O que é Marco Regulatório**; Brasília: Gráfica e Editora Palloti; Edição 19, Fevereiro de 2006, (?) Páginas. Disponível em: <[http://www.ipea.gov.br/desafios/index.php?option=com\\_content&view=article&id=2093:catid=28&Itemid=23](http://www.ipea.gov.br/desafios/index.php?option=com_content&view=article&id=2093:catid=28&Itemid=23)>. Acesso em: 07 jul. 2014.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estatísticas do Câncer - Vigilância do Câncer e de Fatores de Risco**. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/vigilancia/>>. Acesso em: 14 jun. 2016.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **Standards Development, Technical Committees ISO/TC 229: Nanotechnologies**. London: ISO/TC 229: 2005. Disponível em: <[http://www.iso.org/iso/iso\\_technical\\_committee?commid=381983](http://www.iso.org/iso/iso_technical_committee?commid=381983)>. Acesso em: 10 ago. 2014.

JAMES, N. D. et al. Liposomal doxorubicin (Doxil): na effective new treatment for Kaposi's sarcoma in AIDS. **Clinical Oncology**, v. 6, p. 294-296, 1994.

JIANG, W.; LIONBERGER, R.; YU, L. X. In vitro and in vivo characterizations of PEGylated liposomal doxorubicin. **Bioanalysis**, v. 3, n. 3, p. 333-344, 2011.

JIANG, W.; YU, L. X. Modern Pharmaceutical Quality Regulations: Question-based Review. In: QIU, Y.; CHEN, Y.; ZHANG, G. G. A. **Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice**. San Diego: Academia Press, 2009.

JORNAL OFICIAL DA UNIÃO EUROPEIA. Recomendações 2011/696/EU: **Recomendação da Comissão sobre a Definição de Nanomaterial**. Outubro de 2011. Disponível em: <<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:275:0038:0040:PT:PDF>>. Acesso em: 18 jan. 2015.

JORNAL OFICIAL DA UNIÃO EUROPEIA. Regulamento (CE) nº 1223/2009 do Parlamento Europeu do Conselho: **Relativo aos Produtos Cosméticos (Reformulação)**. Novembro de 2009. Disponível em: <<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:PT:PDF>>. Acesso em: 18 jan. 2015.

JOSHI, M.; PATRAVALE, V. Nanostructured lipid carrier (NLC) based gel of celecoxib. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 346, p. 124-132, 2008.

JURAN, J. M. A. **Qualidade desde o Projeto: Novos Passos para o Planejamento da Qualidade em Produtos e Serviços**. Traduzido por MONTINGELLI JÚNIOR, N. São Paulo: Cengage Learning, 2011.

KECK, C.; MÜLLER, H. Drug nanocrystals of poorly soluble drugs produced by high pressure homogenization. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 62, p. 3-16, 2006.

KECK, C.M.; MÜLLER, R.H. Nanotoxicological Classification system (NCS) – a guide for risk-benefit assessment of nanoparticulate drug delivery systems. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 84, n. 3, p. 445-448, 2013.

KLIBANOV, A. L. et al. Amphipathic polyethyleneglycols effectively prolong the circulation time of liposomes, **FEBS** (08706), v. 268, n. 1, p. 235-237, 1990.

KONING, G. A.; STORM, G. Targeted drug delivery systems for the intracellular delivery of macromolecular drugs. **Drug Discov. Today**, v. 8, p. 482-483, 2003.

KORAKIANITI, E.; D. REKKAS. Statistical thinking and knowledge management for quality-driven design and manufacturing in pharmaceuticals. **Pharmaceutical Research**, p. 1465-1479, 2010.

KOSTOFF, R.; KOYTSCHEFF, R.; LAU, C. Global nanotechnology research literature overview. **Technological Forecasting & Social Change**, v. 74, p. 1733-1747, 2007.

KREYLING, W.G.; BEHNKE, M. S.; CHAUDHRY, Q. A complementary definition of nanomaterial. **Nano Today**, v. 5, p. 165-168, 2010.

LASIC, D. D. Novel applications of liposomes. **Trends Biotechnol**, v. 16, n. 7, p. 307-321; 1998.

LEE, R. W.; SHENOY, D. B.; SHEEL, R. **Micellar nanoparticles: applications for topical and passive transdermal drug delivery** (Chapter 2). In: KYLKANI, V. S. (editor). *Handbook of Non-invasive Drug Delivery Systems*, Elsevier Inc., Burlington, USA, p. 37-58, 2010.

LIONBERGER, R. A. et al. Quality by Design: Concepts for ANDAs (Review Article). **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 10, n. 2, p. 268-276, 2008.

MAEDA, H. **The enhanced permeability and retention (EPR) effect in tumor vasculature: the key role of tumor-selective macromolecular drug targeting**. G. Weber (Ed.), *Advances in Enzyme Regulation*, Elsevier Science Ltd, Oxford, p. 189-207, 2001.

MAEDA, H.; BHARATE, G. Y.; DARUWALLA, J. Polymeric drugs for efficient tumor-targeted drug delivery based on EPR-effect. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v. 71, n. 3, p. 409-419, 2009.

MAINARDES, R. M. et al. Liposomes and micro/nanoparticles as colloidal carriers for nasal drug delivery. **Current Drug Delivery**, v. 3, p. 275-285, 2006.

MARQUES, I.; LOPES, C. M.; SOUTO, E. B. Novos Sistemas Terapêuticos Nanotecnológicos. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde**, p. 60-68, 2009.

MARTIN, F. J.; PAPAHADJOPOULOS, D.; Irreversible coupling of immunoglobulin fragments to preformed vesicles. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 257, n. 1, p. 286-288, 1982.

MATSUMURA, Y.; MAEDA, H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumortropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs, **Cancer Research**, v. 46, p. 6387-6392, 1986.

MEHNERT, W.; MÄDER, K. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 47, p. 165-196, 2001.

MELO, C. S.; CUNHA JUNIOR, A. S.; FIALHO, S. L. Formas farmacêuticas poliméricas para a administração de peptídeos e proteínas terapêuticos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada**. v. 33, n. 4, p. 469-477, 2012.

METSELAAR, J. M.; STORM, G. Liposomes in the treatment of inflammatory disorders. **Expert Opinion on Drug Delivery**, p. 465-476, 2005.

MOHANRAJ, V.J.; CHEN, Y. Nanoparticles – A Review. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 5, n. 1, p. 561-573, 2006.

MÖSCHWITZER, J.P. Drug Nanocrystal in the Commercial pharmaceutical development process. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, n.1, p. 142-156, 2013.

MOURÃO, S.C. et al. Improvement of antischistosomal activity of praziquantel by incorporation into phosphatidylcholine-containing liposomes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 295, p. 157-162, 2005.

MOURITSEN; O. G.; JORGENSEN, K. A new look at lipid–membrane structure in relation to drug research. **Pharmaceutical Research**, v. 15, p. 1507-1519, 1998.

MUGGIA, F. et al. Liposomal doxorubicin (Doxil) is active against refractory ovarian cancer. **Proceedings, annual meeting of the American Society of Clinical**, v. 15, p. 287, 1996.

MÜLLER, R. H. et al. Nanosuspensions as particulate drug formulations in therapy. Rationale for development and what we can expect for the future. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 4, p. 3-19, 2001.

MÜLLER, R. H.; LUCKS, J. S. Medication vehicles made of solid lipid particles (solid lipid nanospheres - SLN). **European Patent N° 0605497**. Germany, 1996.

MURAD, A. M; KATZ, A. **Oncologia bases clínicas do tratamento**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro: 1996

NALWA, H. S.; (**Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology**, 25 Volume Set), 2009. Disponível em: <<http://www.aspbs.com/enn.html>>. Acesso em: 18 jul. 2016.

NANOMEDICINE European Technology Platform. 2012. Disponível em: <<http://www.etp-nanomedicine.eu/public/news-events/events/events-archive/etp-nanomedicinegeneralassembly2012/presentations/121030%20Moving%20nanomedicine%20towards%20H2020%20London.pdf>>. Acesso em: 19 mar. 2016.

NANOMEDICINE EUROPEAN TECHNOLOGY PLATAFORM. Website oficial da Nanomedicine European Technology Platform. Disponível em <<http://www.etp-nanomedicine.eu/public>>. Acesso em: 19 mar. 2016.

NANOPORTAL. Website oficial do Governo do Canadá. Disponível em: <<http://nanoportal.gc.ca/default.asp?lang=En&n=23410d1f-1>>. Acesso em: 30 jul. 2014.

NANOTECNOLOGIA PUC RIO. Nanotecnologia: Introdução. Disponível em: <<http://nanotech.ica.ele.puc-rio.br/>>. Acesso em: 14 out. 2014.

NATIONAL SCIENCE AND TECHNOLOGY COUNCIL. **National Nanotechnology Initiative: Strategic Plan**. Fevereiro de 2011. Disponível em: <[http://www.whitehouse.gov/sites/default/files/microsites/ostp/nni\\_strategic\\_plan\\_2011.pdf](http://www.whitehouse.gov/sites/default/files/microsites/ostp/nni_strategic_plan_2011.pdf)>. Acesso em: 23 jul. 2014.

OBEIDAT, W. M. et al. Preservation of nanostructured lipid carriers (NLC). **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 76, p. 56- 67, 2010.

O'DRISCOLL, C.M. L, GRIFFIN, B. T. Biopharmaceutical challenges associated with drugs with low aqueous solubility - The potential impact of lipid-based formulations. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, n. 6, p. 617-624, 2008.

OFFICIAL JOURNAL OF THE FRENCH REPUBLIC. Decree no. 2012-232 of 17 February 2012 on the annual declaration on substances at nanoscale in application of article R. 523-4 of the Environment code. Disponível em: <<https://www.nano.fr/?locale=en>>. Acesso em: 20 fev. 2015.

PARDEIKE, J.; HOMMOSS, A.; MÜLLER R. H. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 366, p. 170-184, 2009.

PARK, Y. Young & Global Partners: **Nano-regulation in China, Japan, Korea, USA and EU** (Apresentação). 2012. Disponível em: <[http://www.egg2012.de/tl\\_files/pdf/Paper/EGG2012\\_C6\\_1\\_Park\\_presentation\\_slides.pdf](http://www.egg2012.de/tl_files/pdf/Paper/EGG2012_C6_1_Park_presentation_slides.pdf)>. Acesso em 20 fev. 2015.

PARLAMENTO EUROPEU, Conselho da União Europeia. **Regulamento (CE) n.º 1907/2006**. CE, 2014. Disponível em <<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:02006R1907-20140410&qid=1490965781001&from=pt>>. Acesso em: 17 mar. 2015.

PEIXOTO, A. C. B. **Funcionalização de Nanopartículas Poliméricas para Liberação de Medicamentos Sítio-Dirigida**. 2013. 193 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) - Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-graduação e Pesquisa de Engenharia (COPPE), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

PETTITT M.E.; LEAD, J.R. Minimum physicochemical characterisation requirements for nanomaterial regulation. **Environmental International**. v. 52, p. 41–50, 2013.

PISANO, C. et al. Clinical Trials with Pegylated Liposomal Doxorubicin in the Treatment of Ovarian Cancer. **Journal of Drug Delivery**, p.1-12; 2013.

PONTE, M. V. V. **Gerenciamento de Riscos**. Rio de Janeiro: 2005. 114p.

PORPINO, K. K. P. **Biossorção de Ferro (II) por casca de caranguejo *Ucides Cordatus***. 2009. 89 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2009.



POSTE; G. Liposome targeting in vivo: problems and opportunities, **Biology of the Cell.**, v. 47, p. 19-37, 1983.

POTTER, C. Product Quality Lifecycle Implementation (PQLI) Application of Science and Risk-Based Approaches (ICH Q8, Q9 and Q10) to Existing Products. **Journal of Pharmaceutical Innovation**, v. 4, p. 4-23, 2009.

PROJECT MANAGEMENT INSTITUTE. **Um Guia do Conhecimento em Gerenciamento de Projetos: Guia PMBOK®**. Pennsylvania: Project Management Institute Inc., 2008.

RASCHI, E.; VASINA, V.; URSINO, M. G.; Anticancer drugs and cardiotoxicity: Insights and perspectives in the era of targeted therapy. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 125, p. 196-218, 2010.

RATHORE, A. S.; WINKLE, H.. Quality by Design for Biopharmaceuticals. **Nature Biotechnology**, v. 27, n. 1, p. 26-34, 2009.

RAWAT, M.; SINGH D.; SARAF S. Nanocarriers: Promising vehicles for bioactive drugs. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 29, p. 1790-1798, 2006.

RIEUX, A. et al. Nanoparticles as potential oral delivery systems of proteins and vaccines: A mechanistic approach. **Journal of Controlled Release**, v. 116, p. 1-27, 2006.

ROSSI-BERGMANN, B. A nanotecnologia: da saúde para além do determinismo tecnológico. **Ciência & Cultura**, v. 60, n. 2, 2008.

SALLES JÚNIOR, C. A. C.; SOLER, A. M.; VALLE, J. A. S.; RABECHINI JR., R. **Gerenciamento de Riscos em Projetos**. Reimpressão. Rio de Janeiro: Editora Fundação Getúlio Vargas, 2007.

SALMON, S. E.; SARTORELLI, A. C. Quimioterapia do câncer. In: KATZUNG, B. G. (Ed.). **Farmacologia básica e clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2003. p. 803-832,

SANTOS, F. K. **Desenvolvimento e avaliação de dispersões lipídicas nanoestruturadas contendo praziquantel**. 2011. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2011.

SAWYER, D. B.; PENG, X.; CHEN, B. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: Can we identify strategies for cardioprotection? **Prog Cardiovasc Dis**, v. 53, p.105-113, 2010.

SCHAFFAZICK, S. R. et al. Caracterização e Estabilidade Físico-Química de Sistemas Poliméricos Nanoparticulados para Administração de Fármacos. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 726-737, 2003.

SEETAPAN, N. et al. Rheological and morphological characterizations on physical stability of gamma-oryzanol-loaded solid lipid nanoparticles (SLNs). **Micron**, v. 41, p. 51-58, 2010.

SERCOMBE, L. et al. Advances and challenges of liposome assisted drug delivery. **Frontiers in Pharmacology**, v. 6, n. 286, p.1-13, 2015.

SILER-MARINKOVIC, S. et al. Liposomes as carriers of antimicrobial drugs. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 23, n. 5, p. 483-488, 1997.

SINDUSFARMA; MORETTO, L. (apresentação); CALIXTO, J. (coordenação); (vários colaboradores). **Boas Práticas de Desenvolvimento de Produtos**. Volume 4. São Paulo: SINDUSFARMA, Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo, 2009.

SOUTO, E. B. et al. A note on regulatory concerns and toxicity assessment in lipid-based delivery systems (LDS). **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 5, n. 4, p. 317-322, 2009.

SOUTO, E. B. et al. Preparation and characterization of n-dodecyl-ferulate-loaded solid lipid nanoparticles (SLN®). **International Journal of Pharmaceutics**, v. 295, p. 261-268, 2005.

SOUZA, A. L. R. **Desenvolvimento de nanopartículas lipídicas sólidas contendo praziquantel**. 2011. 92 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, Araraquara, 2011.

STATE SECRETARIAT FOR ECONOMIC AFFAIR, CHEMICAL AND OCCUPATIONAL Health (Suíça). **Safety Data Sheets (SDS): Guidelines for synthetic nanomaterials**. SECO, 2012. Versão 2.0. Disponível em: <<http://www.bag.admin.ch/nanotechnology/12171/12176/index.html?lang=em>>. Acesso em: 20 fev. de 2015.

TEERANACHAIDEEKUL, V. et al. Cetyl palmitate-based NLC for topical delivery of Coenzyme Q10 – Development, physicochemical characterization and in vitro release studies. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 67 p. 141-148 2007.

THE ROYAL SOCIETY; THE ROYAL ACADEMY OF ENGINEERING. **Nanoscience and nanotechnologies**. London: The Royal Society, 2004. 127p. Disponível em: <[https://royalsociety.org/~media/Royal\\_Society\\_Content/policy/publications/2004/9693.pdf](https://royalsociety.org/~media/Royal_Society_Content/policy/publications/2004/9693.pdf)>. Acesso em: 13 maio 2014.

TIAN, H. et al. Biodegradable synthetic polymers: Preparation, functionalization and biomedical application. **Progress in Polymer Science**. v. 37, p. 237-280, 2011.

TORCHILIN, V. P. Micellar nanocarriers: pharmaceutical perspectives. **Pharmaceutical Research**, v. 25, p. 1-16, 2007.

TORCHILIN, V. P. Multifunctional nanocarriers. **Advanced Drug Delivery**, v. 58, p. 1532-1555, 2006.

TORCHILIN, V. P. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. **Nature Reviews (Drug Discovery)**, v. 4; p. 145-160, 2005.

TORCHILIN, V. Tumor delivery of macromolecular drugs based on the EPR Effect. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 63, p. 131-135, 2011.

TYRRELL, Z. L.; SHEN, Y.; RADOSZ, M. Fabrication of micellar nanoparticles for drug delivery through the self-assembly of block copolymers. **Progress in Polymer Science**, v. 35, p. 1128 – 1143, 2010.

UBA; BFR; BAUA. **Nanomaterials and REACH - Background paper on the position of German Competent Authorities**. Berlin: Umwelt Bundesamt (UBA), Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), 2013, 52 p. Disponível em: <<http://www.bfr.bund.de/cm/349/nanomaterials-and-reach.pdf>>. Acesso em: 20 fev. 2015.

UNIÃO EUROPEIA. Site Web oficial da União Europeia. Disponível em <[http://europa.eu/index\\_pt.htm](http://europa.eu/index_pt.htm)>. Acesso em: 12 ago. 2014.

UNITED NATIONS EDUCATIONAL, SCIENTIFIC AND CULTURAL ORGANIZATION. **The Ethics and Politics of Nanotechnology**. Paris: Unesco, 2006. 25 p. Disponível em: <<http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001459/145951e.pdf>>. Acesso em: 18 jul. 2014.

UNITED STATES NATIONAL NANOTECHNOLOGY INITIATIVE. Disponível em: <[www.nano.gov](http://www.nano.gov)>. Acesso em: 20 jul. 2014.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. USP. **Official Monographs Doxorubicin Hydrochloride**. Volume 2. 32.ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, p. 2209, 2009.

VAN EERDENBRUGH, B. et al. Top-down production of drug nanocrystals: Nanosuspension stabilization, miniaturization and transformation into solid products. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 364, p. 64-75, 2008.

VEMURI, S.; RHODES, C. T. Preparation and characterization of liposomes as therapeutic delivery systems: a review. **Pharmaceutica Acta Helvetica**, Berne, v. 70, p. 95-111, 1995.

VERONESE; F. M.; PASUT; G. Pegylation, successful approach to drug delivery. **Drug Discovery Today**, 10, pp. 1451-1458, 2005.

VIEIRA, D. B.; GAMARRA, L. F. Avanços na utilização de nanocarreadores no tratamento e no diagnóstico de câncer. **Revendo Ciências Básicas (Einstein)**, v. 14, n. 1, p. 99-103, 2016.

VIGHI, E. et al. pDNA condensation capacity and in vitro gene delivery properties of cationic solid lipid nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 389, p. 254-261, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guideline on Active Pharmaceutical Ingredient Master File (APIMF) Procedure**. Genebra (Suíça), 2007. Disponível em: <[http://apps.who.int/prequal/info\\_applicants/Guidelines/APIMF\\_Guide.pdf](http://apps.who.int/prequal/info_applicants/Guidelines/APIMF_Guide.pdf)>. Acesso em: 14 set. 2012.

XU, X. **Liposomal Drug Products: A Quality by Design Approach**. Doctoral Dissertations. University of Connecticut, 2012. Disponível em: <<http://digitalcommons.uconn.edu/dissertations/AAI3510520>>. Acesso em: 15 jul. 2016.

YU, L. X. Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding and Control. **Pharmaceutical Research**, v. 25, n. 4, p. 781-791, 2008.

ZETA POTENTIAL. Website da Malvern Instruments. Disponível em: <<http://www.malvern.com/en/products/measurement-type/zeta-potential/default.aspx>>. Acesso em: 12 ago. 2015.