

## RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta **Tese** será disponibilizado somente a partir de 28/06/2026.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

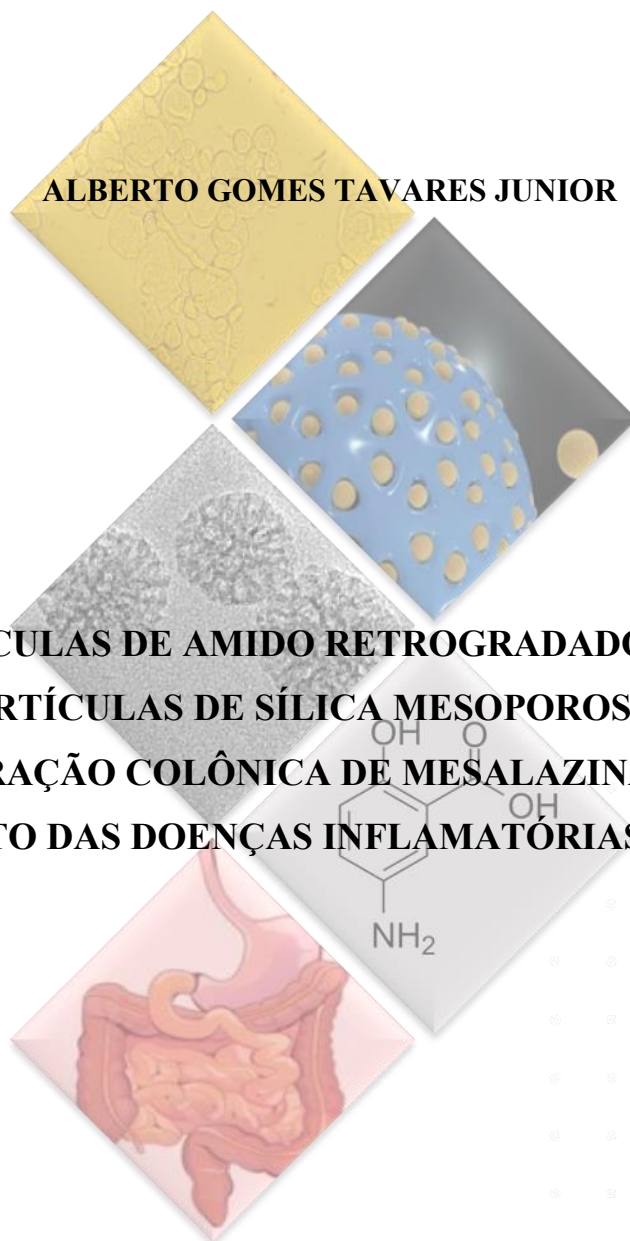
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Campus de Araraquara

ALBERTO GOMES TAVARES JUNIOR

**MICROPARTÍCULAS DE AMIDO RETROGRADADO CARREGADAS  
COM NANOPARTÍCULAS DE SÍLICA MESOPOROSAS DESTINADAS  
À LIBERAÇÃO COLÔNICA DE MESALAZINA PARA O  
TRATAMENTO DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS**



Araraquara, SP

2024

**ALBERTO GOMES TAVARES JUNIOR**

**MICROPARTÍCULAS DE AMIDO RETROGRADADO CARREGADAS COM  
NANOPARTÍCULAS DE SÍLICA MESOPOROSAS DESTINADAS À LIBERAÇÃO  
COLÔNICA DE MESALAZINA PARA O TRATAMENTO DAS DOENÇAS  
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em  
Biotecnologia e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia, da  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, como parte  
dos requisitos para obtenção do Título de Doutor em Ciências,  
área de pesquisa em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Marlus Chorilli

Coorientadora: Prof. Dra. Andréia Bagliotti Meneguini

**Araraquara, SP**

**2024**

---

**T231m** Tavares Junior, Alberto Gomes.  
Micropartículas de amido retrogradado carregadas com nanopartículas de sílica mesoporosas destinadas à liberação colônica de mesalazina para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais / Alberto Gomes Tavares Junior. – Araraquara, 2024.  
101 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós-graduação em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia.

Orientador: Marlus Chorilli.  
Coorientadora: Andréia Bagliotti Meneguim.

1. Micropartícula. 2. Nanopartículas de sílica mesoporosas. 3. Liberação cólon-específica. 4. 5ASA. 5. Doenças inflamatórias intestinais.  
I. Chorilli, Marlus, orient. II. Meneguim, Andréia Bagliotti, coorient. III. Título.

---

Diretoria do Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - Faculdade de Ciências Farmacêuticas UNESP -  
Campus de Araraquara

**CAPES: 33004030081P7**  
**Esta ficha não pode ser modificada**



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araraquara



### CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

**TÍTULO DA TESE:** Micropartículas de amido retrogradado carregadas com nanopartículas de sílica mesoporosas destinadas à liberação colônica de mesalazina para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais

**AUTOR:** ALBERTO GOMES TAVARES JUNIOR

**ORIENTADOR:** MARLUS CHORILLI

**COORIENTADORA:** ANDRÉIA BAGLIOTTI MENEGUIN

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em Ciências, área de conhecimento: Biotecnologia pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. MARLUS CHORILLI (Participação Virtual)  
Departamento de Farmacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Câmpus de Araraquara da Unesp

Profa. Dra. RUBIANA MARA MAINARDES (Participação Virtual)  
Departamento de Farmácia / Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO)

Prof. Dr. RICARDO NEVES MARRETO (Participação Virtual)  
Faculdade de Farmácia / Universidade Federal de Goiás (UFG)

Profa. Dra. FERNANDA ISADORA BONI (Participação Virtual)  
Departamento de Farmácia / Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP)

Araraquara, 28 de junho de 2024

## Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus queridos pais, **Vanja e Alberto**, que respeitaram e acreditaram junto comigo que a Farmácia e a pesquisa científica eram o caminho certo para o meu futuro. Aos meus irmãos, **Vitor e Ana Karoliny**, se hoje sou um adulto melhor é por causa deles. À minha amada esposa **Jennifer**, minha companheira de vida, que sempre esteve ao meu lado me compreendendo e apoiando nos momentos em que mais precisei. Amo vocês!

## Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer à **Deus**, pois durante toda a minha jornada me deu saúde, força e sabedoria.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Marlus Chorilli**, agradeço imensamente por ter me aceitado como seu aluno em pleno período de pandemia, pelos inúmeros suportes e orientações durante o estudo e por ter acreditado no meu potencial. Acima de tudo, obrigado pela amizade e por ser minha inspiração profissional.

Minha coorientadora, **Prof. Dra. Andréia Bagliotti Meneguim**, agradeço por todo apoio científico durante o desenvolvimento do projeto e por estimular o meu lado pesquisador e professor a ser cada vez melhor.

Aos meus amigos que me acompanham desde o início dessa jornada, **Jonatas, Victor, Fernanda, Bruna, Suzana, Jessyca, Amanda, Geanne, Mariana, Bruno**, sou eternamente grato pela amizade e apoio de todos.

Aos pesquisadores **Dr. Rafael Sábio, Dra. Marcela Tavares e Dra. Aline Martins**, agradeço o apoio técnico-científico, incentivos e compartilhamento de conhecimentos e experiências.

Ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Biotecnologia aplicadas à Farmácia, pela oportunidade de ingressar na pós-graduação, em especial a **equipe da seção técnica de pós-graduação**, que me ajudou com muita paciência e profissionalismo em meio as dificuldades do doutorado.

À equipe do **Laboratório de pesquisa em Farmacotécnica e Tecnologia Farmacêutica** (UNESP), agradeço por todo suporte técnico e incentivo.

À **Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara** (UNESP), em

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

*“Tudo o que um sonho precisa para ser realizado  
é alguém que acredite que ele possa ser realizado”*

**Roberto Shinyashiki**

## Resumo

O ácido 5-aminosalicílico (5ASA), é um anti-inflamatório não esteroide, considerado o tratamento de primeira escolha para os estágios leves a moderados de doenças inflamatórias intestinais. Geralmente, são necessárias doses muito altas de 5ASA devido à absorção sistêmica rápida e quase completa na porção intestinal superior, dificultando o alcance dos níveis locais do fármaco na mucosa colônica inflamada. Nesse trabalho, sistemas para a via oral, baseados em nanopartículas de sílica mesoporosas (NSMs) carregadas com 5ASA e incorporadas em micropartículas de amido retrogradado/pectina (MPs AR/P) foram desenvolvidos como um sistema para a liberação cólon-específica de 5ASA, visando uma alternativa para o tratamento local de doenças intestinais inflamatórias. As NSMs contendo 5ASA (NSMs@5ASA) apresentaram diâmetro médio de  $109\pm 4,80$  nm, índice de polidispersão de  $0,2177\pm 0,003$ , potencial zeta (PZ) de  $-25\pm 0,781$  mV e forma esférica. A eficiência de encapsulação do 5ASA nas NSMs variou entre 85,52 e 93,19%. Ensaios de mucoadesão demonstraram que as NSMs@5ASA apresentaram capacidade mucoadesiva, evidenciado pela mudança nos valores de PZ em contato com a mucina. Os ensaios de viabilidade celular indicaram que as NSMs com e sem fármaco não foram tóxicas para células da linhagem Caco-2. As NSMs e NSMs@5ASA foram caracterizadas com sucesso por análise físico-química, as análises térmicas sugeriram melhora na estabilidade do fármaco incorporado no sistema. As MPs AR/P carregadas com NSMs@5ASA foram obtidas pelo método de reticulação iônica utilizando o  $\text{Ca}^{2+}$ . Os sistemas nano-em-micro apresentaram diâmetro na faixa de 1386 a 1565  $\mu\text{m}$  e elevada circularidade. O formato esférico das micropartículas e a eficiência na incorporação das NSMs@5ASA confirmados. Os estudos de liberação *in vitro* do 5ASA revelaram que o sistema de encapsulamento nano-em-micro proporcionou um controle mais preciso das taxas de liberação do 5ASA, com uma redução significativa da liberação em meio estomacal. Esse resultado é especialmente promissor, pois sugere uma proteção eficaz do fármaco contra a degradação no estômago. Com base nesses dados, as micropartículas compostas de amido retrogradado e pectina mostram-se promissoras para direcionar as NSMs@5ASA ao cólon, quando administradas por via oral. Os resultados deste trabalho oferecem uma contribuição valiosa para o avanço no tratamento de doenças inflamatórias intestinais.

**Palavras-chave:** micropartícula; nanopartículas de sílica mesoporosas; liberação cólon-específica; 5ASA; doenças inflamatórias intestinais.

## Abstract

5-Aminosalicylic acid (5ASA) is a nonsteroidal anti-inflammatory drug considered the first-line treatment for mild to moderate stages of inflammatory bowel disease. Very high doses of 5ASA are usually required due to rapid and nearly complete systemic absorption in the upper intestinal portion, making it difficult to achieve local drug levels in the inflamed colonic mucosa. In this work, oral delivery systems based on mesoporous silica nanoparticles (MSNs) loaded with 5ASA and incorporated into retrograded starch/pectin microparticles (AR/P MPs) were developed as a system for colon-specific delivery of 5ASA, aiming at an alternative for the local treatment of inflammatory bowel diseases. The NSMs containing 5ASA (NSMs@5ASA) presented an average diameter of  $109 \pm 4.80$  nm, polydispersity index of  $0.2177 \pm 0.003$ , zeta potential (PZ) of  $-25 \pm 0.781$  mV, and spherical shape. The encapsulation efficiency of 5ASA in NSMs ranged from 85.52 to 93.19%. Mucoadhesion assays demonstrated that NSMs@5ASA presented mucoadhesive capacity, evidenced by the change in PZ values in contact with mucin. Cell viability assays indicated that NSMs with and without the drug were not toxic to the Caco-2 cell line. NSMs and NSMs@5ASA were successfully characterized by physicochemical analysis, and thermal analysis suggested improved stability of the drug incorporated into the system. The AR/P MPs loaded with NSMs@5ASA were obtained by the ionic cross-linking method using  $\text{Ca}^{2+}$ . The nano-in-micro systems presented diameters ranging from 1386 to 1565  $\mu\text{m}$  and high circularity. The spherical shape of the microparticles and the efficiency in the incorporation of NSMs@5ASA were confirmed. The in vitro release studies of 5ASA revealed that the nano-in-micro encapsulation system provided more precise control of the 5ASA release rates, with a significant reduction in the release in the stomach. This result is especially promising, as it suggests an effective protection of the drug against degradation in the stomach. Based on these data, the microparticles composed of retrograded starch and pectin shows promise for targeting NSMs@5ASA to the colon when administered orally. The results of this work offer a valuable contribution to the advancement of the treatment of inflammatory bowel diseases.

**Keywords:** microparticle; mesoporous silica nanoparticles; colon-specific release; 5ASA; inflammatory bowel diseases;

## **Lista de Abreviações**

**5ASA** - Ácido 5-aminosalicílico, mesalazina

**AIBA** - Dihidrocloreto de 2,2' - Azobis

**AR** - Amido retrogradado

**CTAB** - Brometo de cetiltrimetilamônio

**DC** - Doença de Crohn

**DII's** - Doenças intestinas inflamatórias

**DLS** - Espalhamento de luz dinâmico

**DSC** - Calorimetria exploratória diferencial

**FTIR** - Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier

**MPs** - Micropartículas

**MPs AR/P** - Micropartículas de Amido Retrogradado/Pectina

**MPs AR/P\_NSMs@5ASA0,5%** - Micropartículas de Amido Retrogradado/Pectina encapsulando nanopartículas de sílica mesoporosas carregadas com 5ASA à 0,5% (m/v)

**MPs AR/P\_NSMs@5ASA1%** - Micropartículas de Amido Retrogradado/Pectina encapsulando nanopartículas de sílica mesoporosas carregadas com 5ASA à 1% (m/v)

**NSMs** - Nanopartículas de sílica mesoporosas

**NSMs@5ASA** - Nanopartículas de sílica mesoporosas carregadas com 5ASA

**NTA** - Análise de Rastreamento de Nanopartículas

**P** - Pectina

**RU** - Retocolite ulcerativa

**TEOS** - Tetraetilortosilicato

**TGA** - Análise termogravimétrica

**TGI** - trato gastrintestinal

## Lista de Figuras

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 - Estrutura química do 5ASA.....                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 25 |
| Figura 2 - Representação sistemática do mecanismo de ação do 5ASA. ....                                                                                                                                                                                                                                                    | 26 |
| Figura 3 - Espectros de infravermelho de NSMs e NSMs-CTAB diluídos em pellet KBr.....                                                                                                                                                                                                                                      | 50 |
| Figura 4 - Espectros infravermelhos de 5ASA livre diluído em pellet KBr.....                                                                                                                                                                                                                                               | 51 |
| Figura 5 - Espectros infravermelhos de NSMs e NSMs@5ASA diluídos em pellet KBr .....                                                                                                                                                                                                                                       | 52 |
| Figura 6 – Curva de TGA da mesalazina pura (5ASA).....                                                                                                                                                                                                                                                                     | 53 |
| Figura 7 - Curva de TGA das nanopartículas de sílica mesoporosas (NSMs) .....                                                                                                                                                                                                                                              | 54 |
| Figura 8 - Curva de TGA das nanopartículas de sílica mesoporosas carregadas com 5ASA (NSMs@5ASA).....                                                                                                                                                                                                                      | 54 |
| Figura 9 – Curvas de DSC de 5ASA, NSMs e NSMs@5ASA .....                                                                                                                                                                                                                                                                   | 55 |
| Figura 10 - Imagens de Microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução das NSM (A) e NSM@5ASA (B).....                                                                                                                                                                                                             | 57 |
| Figura 11 - Influência da adição de dispersões de mucina, em diferentes concentrações (150, 250 e 500 µg.mL <sup>-1</sup> ) no potencial zeta das NSMs@5ASA (média ± DP, n = 3).....                                                                                                                                       | 59 |
| Figura 12 - Viabilidade celular (%) na linhagem Caco-2 expostos ao 5ASA livre, NSMs e NSM@5ASA.....                                                                                                                                                                                                                        | 61 |
| Figura 13 - Microscopia óptica dos grânulos de amido na fase previa ao processamento (A), após a gelatinização (B) e após a retrogradação (C). ....                                                                                                                                                                        | 63 |
| Figura 14 - Imagens obtidas por estereoscópio das MPs AR/P (A), MPs AR/P_NSMs@5ASA0,5% (B) e MPs AR/P_NSMs@5ASA1% (C). ....                                                                                                                                                                                                | 66 |
| Figura 15 - Fotomicrografias representativa obtidas por MEV-FEG da superfície das micropartículas sem nanopartículas (A), micropartículas carregadas com NSM@5ASA0,5% (B) e NSM@5ASA1% (C).....                                                                                                                            | 69 |
| Figura 16 - Grau de intumescimento (%) das micropartículas de AR/P com e sem NSMs@5asa em HCl (pH 1.2) e tampão fosfato (pH 6.8).....                                                                                                                                                                                      | 73 |
| Figura 17 - Força máxima de mucoadesão (FMax) das micropartículas de AR/P.....                                                                                                                                                                                                                                             | 75 |
| Figura 18 - Perfil de liberação in vitro do 5ASA livre e associada à NSMs e incorporadas em MPs de AR/P em meios com diferentes valores de pHs, mimetizando as fases gástrica (0–60 min; pH 1,2), duodenal (60–120 min; pH 4,5) e colônica (120–420 min; pH 6,8). Cada valor representa o desvio padrão médio, n = 3. .... | 77 |
| Figura 19 - Espectro de absorção do 5ASA em meio ácido.....                                                                                                                                                                                                                                                                | 94 |
| Figura 20 - Curva analítica do 5ASA obtido por espectrofotometria UV-Vis.....                                                                                                                                                                                                                                              | 95 |

Figura 21 - Especificidade do método determinada pela comparação dos espectros de 5ASA (linha vermelha), placebo (linha roxa) e produtos de degradação (linha azul). .....97

## Lista de Tabelas

|                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 - Porcentagem de EE de 5ASA nas NSMs. ....                                                                                                                                                               | 50 |
| Tabela 2 - Diâmetro, índice de polidispersão, potencial zeta e moda das NSMs e NSMs@5ASA<br>.....                                                                                                                 | 56 |
| Tabela 3 - Diâmetro, circularidade média e Índice Span das MPs (n=100). ....                                                                                                                                      | 64 |
| Tabela 4 - Eficiência de encapsulação das NSMs@5ASA nas micropartículas. ....                                                                                                                                     | 67 |
| Tabela 5 - Degradação enzimática das micropartículas de AR/P, AR/P_NSMs@5ASA0,5% e<br>AR/P_NSMs@5ASA1%. ....                                                                                                      | 71 |
| Tabela 6 - Coeficiente de correlação e parâmetros dos modelos matemáticos (Baker-Lonsdale,<br>Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell, Primeira Ordem, Higuchi e Weibull) de<br>liberação do fármaco 5ASA. .... | 79 |
| Tabela 7 - Dados da Curva analítica do 5ASA obtido por espectrofotometria UV-Vis. ....                                                                                                                            | 95 |
| Tabela 8 - Resultados obtidos para o teste de repetibilidade ou precisão intracorrída. ....                                                                                                                       | 96 |
| Tabela 9 - Exatidão entre as concentrações teóricas e experimentais de 5ASA ....                                                                                                                                  | 96 |
| Tabela 10 – Limite de detecção (LD) e quantificação (LQ) de 5ASA.....                                                                                                                                             | 97 |

## Sumário

|                                                                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO.....                                                                                                                   | 15 |
| 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....                                                                                                       | 20 |
| 2.1. Doenças Inflamatórias Intestinais (DII's).....                                                                                  | 21 |
| 2.1.1. Aspectos epidemiológicos, sintomatologia e diagnóstico .....                                                                  | 21 |
| 2.1.2. Tratamento farmacológico.....                                                                                                 | 23 |
| 2.2. Mesalazina .....                                                                                                                | 24 |
| 2.2.1. Considerações fisiológicas para o tratamento das DII's.....                                                                   | 27 |
| 2.3. Nanosistemas para liberação de fármacos .....                                                                                   | 29 |
| 2.3.1. Nanopartículas de sílica mesoporosas (NSMs) .....                                                                             | 29 |
| 2.4. Sistemas para liberação cólon-específica de fármacos.....                                                                       | 30 |
| 2.4.1. Micropartículas poliméricas .....                                                                                             | 30 |
| 2.4.2. Amido resistente .....                                                                                                        | 31 |
| 2.4.3. Pectina .....                                                                                                                 | 32 |
| 3. OBJETIVOS .....                                                                                                                   | 34 |
| 3.1. Objetivo geral .....                                                                                                            | 35 |
| 3.2. Objetivos específicos .....                                                                                                     | 35 |
| 4. MATERIAL E MÉTODOS.....                                                                                                           | 36 |
| 4.1. Principais equipamentos .....                                                                                                   | 37 |
| 4.2. Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para quantificação de 5ASA por espectrofotometria na região do UV-Vis..... | 37 |
| 4.2.1. Espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta-visível.....                                                         | 37 |
| 4.2.2. Validação do método analítico .....                                                                                           | 38 |
| 4.2.2.1. Determinação do espectro de absorção do 5ASA na região do UV-Vis .....                                                      | 38 |
| 4.2.2.2. Linearidade.....                                                                                                            | 38 |
| 4.2.2.3. Precisão .....                                                                                                              | 38 |
| 4.2.2.4. Exatidão.....                                                                                                               | 38 |
| 4.2.2.5. Limite de detecção e quantificação .....                                                                                    | 39 |
| 4.2.2.6. Especificidade.....                                                                                                         | 39 |
| 4.3. Síntese de Nanopartículas de Sílica Mesoporosas (NSMs).....                                                                     | 39 |
| 4.3.1. Remoção do brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB) .....                                                                        | 40 |
| 4.4. Preparo da NSMs carregadas com 5ASA (NSMs@5ASA) .....                                                                           | 40 |
| 4.5. Caracterização físico-química das NSMs e NSMs@5ASA .....                                                                        | 40 |
| 4.5.1. Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR).....                                                       | 40 |
| 4.5.2. Análise termogravimétrica .....                                                                                               | 41 |
| 4.5.3. Calorimetria exploratória diferencial .....                                                                                   | 41 |
| 4.5.4. Eficiência de encapsulação das nanopartículas .....                                                                           | 41 |

|        |                                                                                                                                                      |    |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.5.5. | Diâmetro de partícula, índice de polidispersão e potencial zeta.....                                                                                 | 41 |
| 4.5.6. | Análise de rastreamento de nanopartículas .....                                                                                                      | 42 |
| 4.5.7. | Microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução .....                                                                                        | 42 |
| 4.6.   | Desenvolvimento das micropartículas poliméricas (MPs) .....                                                                                          | 43 |
| 4.6.1. | Retrogradação do amido em associação com pectina .....                                                                                               | 43 |
| 4.6.2. | Obtenção das MPs pela técnica de reticulação iônica .....                                                                                            | 43 |
| 4.6.3. | Preparação de micropartículas AR/P carregadas com NSMs@5ASA.....                                                                                     | 44 |
| 4.6.4. | Eficiência de encapsulação (EE%) das micropartículas poliméricas .....                                                                               | 44 |
| 4.7.   | Caracterização das micropartículas poliméricas (MPs) .....                                                                                           | 44 |
| 4.7.1. | Avaliação do diâmetro, valor de span e circularidade.....                                                                                            | 44 |
| 4.7.2. | Estudo da superfície das MPs.....                                                                                                                    | 45 |
| 4.7.3. | Avaliação da degradação enzimática das MPs em meios gástrico e entérico simulados.....                                                               | 45 |
| 4.7.4. | Avaliação da capacidade de absorção de líquidos.....                                                                                                 | 45 |
| 4.7.5. | Avaliação da mucoadesividade <i>in vitro</i> em texturômetro .....                                                                                   | 46 |
| 4.7.6. | Determinação do perfil de liberação <i>in vitro</i> do 5ASA.....                                                                                     | 46 |
| 4.7.7. | Modelagem matemática da liberação <i>in vitro</i> da 5ASA.....                                                                                       | 47 |
| 4.8.   | Análise estatística .....                                                                                                                            | 47 |
| 5.     | RESULTADOS E DISCUSSÃO .....                                                                                                                         | 48 |
| 5.1.   | Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para quantificação de 5ASA por espectrofotometria na região do UV-Vis.....                      | 49 |
| 5.2.   | Caracterização de NSMs sem fármaco e NSMs carregadas com 5ASA.....                                                                                   | 49 |
| 5.2.1. | Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) e eficiência de encapsulação (EE%) .....                                          | 49 |
| 5.2.2. | Análise termogravimétrica (TGA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC) .....                                                                  | 52 |
| 5.2.3. | Diâmetro de partícula, índice de polidispersão e potencial zeta.....                                                                                 | 55 |
| 5.2.4. | Microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução .....                                                                                        | 56 |
| 5.3.   | Desenvolvimento das micropartículas poliméricas (MPs) .....                                                                                          | 62 |
| 5.3.1. | Retrogradação do amido em associação com pectina .....                                                                                               | 62 |
| 5.3.2. | Obtenção e caracterização estrutural e morfológica das micropartículas de AR/P carregadas com NSMs@5ASA.....                                         | 64 |
| 5.3.3. | Avaliação da eficiência de encapsulação das NSMs@5ASA nas micropartículas de AR/P .....                                                              | 67 |
| 5.3.4. | Estudo da superfície das micropartículas de AR/P carregadas com nanopartículas .....                                                                 | 67 |
| 5.3.5. | Avaliação do comportamento de degradação enzimática das micropartículas de AR/P contendo NSMs@5ASA frente ao valor de pH e conteúdo enzimático ..... | 70 |
| 5.3.6. | Avaliação da capacidade de absorção de líquidos.....                                                                                                 | 71 |

|        |                                                                                                                                               |    |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.3.7. | Avaliação da mucoadesividade <i>in vitro</i> em texturômetro .....                                                                            | 73 |
| 5.3.8. | Determinação do perfil de liberação <i>in vitro</i> do 5ASA.....                                                                              | 76 |
| 5.3.9. | Análise dos mecanismos de liberação do fármaco .....                                                                                          | 78 |
| 6.     | CONCLUSÃO.....                                                                                                                                | 80 |
|        | REFERÊNCIAS.....                                                                                                                              | 83 |
|        | APÊNDICE A - Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para quantificação de 5ASA por espectrofotometria na região do UV-Vis ..... | 94 |

## **1. INTRODUÇÃO**

As doenças inflamatórias intestinais (DII's) correspondem a um grupo de doenças recidivantes, de caráter crônico, idiopático e que podem afetar o trato gastrointestinal (TGI) em qualquer região da sua extensão. Inclui-se neste grupo duas formas clínicas definidas: a retocolite ulcerativa (RU) e a Doença de Crohn (DC) (COLLNOT; ALI; LEHR, 2012; FRANZOSA et al., 2019; MOURA et al., 2016; YOUNIS; ZARIF; MAHFOUZ, 2020). Estudos evidenciam que um percentual significativo de 30 até 40 % de pacientes acometidos com DII's tem envolvimento colônico (COLLNOT; ALI; LEHR, 2012).

A RU é uma DII que acomete de forma contínua o reto e extensões proximais do cólon, cujas alterações inflamatórias superficiais atingem, restritivamente, a mucosa e submucosas colônicas, resultando em criptites e abscessos intestinais. Diferentemente da RU, a DC afeta, principalmente, o íleo e ceco; entretanto, pode acometer qualquer região do TGI, da boca ao ânus, manifestando estenose, abscessos e fistulas. Perda de peso, dor na região abdominal, diarreia crônica e fezes sanguinolentas sintomas são comuns na RU e DC (COLLNOT; ALI; LEHR, 2012).

As farmacoterapias convencionais para DII's incluem a utilização de ácido 5-aminosalicílico (5ASA, mesalazina), corticosteróides, sulfassalazina, tiopurinas e metotrexato (MOURA et al., 2016; POPOVA et al., 2018).

O 5ASA é um anti-inflamatório não esteroide considerado o tratamento de primeira escolha para os estágios leves a moderados da doença e é considerado um fármaco seguro e eficaz (MOURA et al., 2016; NAKAGAWA et al., 2019; SHAHDADI SARDO et al., 2019). Apesar de sua eficácia, geralmente são necessárias doses muito altas de 5ASA para esse tratamento (JIANG et al., 2020; MOURA et al., 2016; SHAHDADI SARDO et al., 2019).

O 5ASA, em sua forma farmacêutica convencional (comprimido), é administrado por via oral, sofre absorção sistêmica rápida e quase completa na porção intestinal superior (SHAHDADI SARDO et al., 2019). Há ainda outras formas farmacêuticas disponíveis no mercado, como enemas e supositórios, as quais são menos aceitáveis, o que pode ocasionar a não adesão do paciente ao tratamento (JIANG et al., 2020; NAKAGAWA et al., 2019; PALMA et al., 2019; SEHGAL et al., 2018).

Logo, o desafio no tratamento com 5ASA, administrado por via oral, está em alcançar os níveis locais do fármaco na mucosa colônica inflamada, evitando a manifestação de alguns efeitos colaterais e baixa eficácia no tratamento das DII's (JIANG et al., 2020; NAKAGAWA et al., 2019; PALMA et al., 2019; SEHGAL et al., 2018).

A utilização de partículas em nanoescala parece ser uma estratégia tecnológica aceitável visando alcançar o acúmulo desses sistemas nas regiões inflamadas, o que juntamente com o

tamanho reduzido e elevada área superficial, deve promover a interação com tecidos biológicos. Dentro deste cenário, as nanopartículas de sílica mesoporosas (NSMs) se destacam como nanoreservatórios inorgânicos, robustos, atóxicos, estáveis estruturalmente e quimicamente. Estes nanoreservatórios com diâmetro médio entre 2-50 nm, são chamados de mesoporos, de acordo com a IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) (SÁBIO et al., 2019). Neste sentido, variando parâmetros de síntese é possível obter NSMs com propriedades ajustáveis como formato e tamanho de partículas, área superficial, diâmetro e volume de poros, possibilitando a incorporação de grandes quantidades de fármacos sem alterar suas propriedades farmacológicas, o que pode ser interessante, no caso do 5ASA (KAASALAINEN et al., 2017; MÖLLER; BEIN, 2017; VALLET-REGÍ et al., 2018; WATERMANN; BRIEGER, 2017; ZHOU et al., 2018).

Contudo, as NSMs sozinhas são desprovidas de mecanismos de controle níveis de liberação nas regiões superiores do TGI, o que permitiria a liberação prematura do 5ASA antes que o sistema alcance o alvo terapêutico, seguido pela sua metabolização no metabólico inativo ácido N-acetil-5-aminosalicílico. Sendo assim, a utilização de micropartículas constituídas por biopolímeros responsivos parece uma estratégia promissora para vetorização das NSMs para o cólon (MENEGUIN, 2016).

Micropartículas poliméricas podem ser definidas como partículas em escala micrométrica formadas por um ou mais polímeros que, conforme a distribuição do fármaco no interior das partículas, podem ser categorizadas como microcápsulas e microesferas (COUVREUR; PUISIEUX, 1993). Microcápsulas são microreservatórios em que os polímeros se encontram como revestimento do fármaco e composição da membrana da cápsula, enquanto as microesferas consistem em sistemas matriciais nos quais os fármacos estão uniformemente distribuídos (MENEGUIN, 2016; SILVA et al., 2003).

Um importante exemplo de biopolímero amplamente utilizado na área farmacêutica como excipiente é o amido, um polímero semicristalino cujos grânulos contém em sua composição cadeias de amilose (fração linear e amorfa) e amilopectina (fração ramificada e cristalina). Apesar de ser um produto atrativo em termos de biocompatibilidade e baixo custo, apresenta elevada hidrofília o que inviabiliza sua utilização "*in natura*" na produção de sistemas modernos de liberação de fármacos (JEONG; SHIN, 2018; MENEGUIN et al., 2018; MENEGUIN; STRINGHETTI FERREIRA CURY; EVANGELISTA, 2014), requerendo sua modificação através de processos físicos, químicos ou enzimáticos.

A retrogradação é um processo hidrotérmico de modificação do amido que envolve dois estágios: a gelatinização e a retrogradação propriamente dita. Na gelatinização, o amido é

aquecido em excesso de água, promovendo o intumescimento dos grânulos e o rompimento de sua estrutura. Na retrogradação, ocorre a lenta recristalização dos componentes do amido durante as etapas de resfriamento e armazenamento. Esse processo envolve a formação de ligações de hidrogênio e forças de van der Waals inter e intramoleculares, buscando uma forma metaestável de menor energia livre (APARICIO-SAGUILÁN et al., 2007; DONA et al., 2010; ZHANG; JIN, 2011).

Dentre os diferentes tipos de amido, a alta amilose (alto teor de amilose (70%)) é considerada a fonte ideal para obtenção de AR, também definido como amido resistente tipo 3 (AR3), já que se estabelece uma conformação amorfa em que moléculas de AR ficam imersos e protegidos da degradação (MENEGUIN; STRINGHETTI FERREIRA CURY; EVANGELISTA, 2014). O AR3 tem despertado interesse no âmbito farmacêutico, pois possui baixa solubilidade aquosa, elevada estabilidade térmica, além da capacidade de superar a atividade enzimática nas porções superiores do TGI, sendo biodegradado pela microbiota colônica, representando um mecanismo fundamental para a liberação cólon-específica de fármacos (JEONG; SHIN, 2018; MENEGUIN et al., 2018; MENEGUIN; STRINGHETTI FERREIRA CURY; EVANGELISTA, 2014; QIN et al., 2020; QUADRADO; FAJARDO, 2020).

A presença de diferentes polissacarídeos durante o processo de retrogradação é responsável por alterar o rendimento de AR. A utilização de pectina demonstra otimizar o processo obtendo alto teor (até 96,68%) de AR (Bagliotti Meneguín; Stringhetti Ferreira Cury; Evangelista, 2014a). Além disso, a associação desses polímeros permite o processo de reticulação pela presença dos grupamentos carboxílicos através de ligações cruzadas na presença de íons multivalentes (reticulantes), microencapsulando as NSMs e otimizando a liberação colônica devido ao comportamento pH-responsivo adicional da pectina (CARBINATTO et al., 2012; SOARES et al., 2013).

Os sistemas de liberação cólon-específica têm demonstrado evidências promissoras para o tratamento local das DII's e, juntamente com o desenvolvimento direcionado para tecnologias baseadas em micro e nanossistemas e suas possibilidades de modificações, este trabalho propõe o desenvolvimento de sistemas híbridos orgânico-inorgânicos baseados na microencapsulação com AR/P de NSMs incorporadas com 5ASA, visando aprimorar a ação farmacológica do 5ASA, através de sua proteção, liberação específica e consequente aumento de disponibilidade no tratamento de doenças inflamatórias intestinais (COLLNOT; ALI; LEHR, 2012; GÜNTHER et al., 2018; MENEGUIN; STRINGHETTI FERREIRA CURY; EVANGELISTA, 2014; PALMA et al., 2019; POPOVA et al., 2018; SHAHDADI SARDO et al., 2019).

## **6. CONCLUSÃO**

O método analítico desenvolvido para quantificação de mesalazina por espectrofotometria no UV foi adequado, apresentando todos os parâmetros dentro do preconizado.

O desenvolvimento das nanopartículas de sílica mesoporosas pela metodologia de microemulsão direta (água/óleo) permitiu a formação de partículas esféricas, nanométricas, com distribuição tamanho homogênea tamanho e porosas, além do potencial zeta positivo, destacando características favoráveis para a estabilidade do sistema. A eficiência de encapsulação do 5ASA nestas nanopartículas foi maior que 90%.

Adicionalmente, por DSC e TGA foi possível sugerir a incorporação do fármaco nos mesoporos, os quais protegem o fármaco da degradação. Esses achados tornam as NSMs um nanocarreador promissor para incorporação de 5ASA, a fim de contornar as limitações do uso desse fármaco em terapia.

Todas as amostras (NSMs e NSMs@5ASA) testadas mantiveram 100% de viabilidade celular, indicando alta biocompatibilidade, encorajando investigações futuras para explorar a eficácia terapêutica das nanopartículas em modelos animais e, eventualmente, em ensaios clínicos.

Além disso, a obtenção das micropartículas carregadas com NSM@5ASA usando o método de reticulação iônica com  $\text{Ca}^{2+}$  permitiu a formação de micropartículas com excelentes características estruturais e morfológicas.

A eficiência da encapsulação das NSMs@5ASA em micropartículas de amido resistente/pectina foi maior que 60%. As micropartículas apresentaram baixa porcentagem de degradação enzimática em meio gástrico simulado (contendo pepsina, pH 1,2), indicando resistência do sistema nano-em-micro à hidrólise enzimática. O encapsulamento das NSMs@5ASA nas micropartículas poderia não apenas evitar que as nanopartículas resistssem ao ambiente gástrico, mas também evitar potenciais efeitos colaterais sistêmicos pela via oral.

Quanto à mucoadesão, os resultados mostram que a matriz de amido/pectina é altamente mucoadesiva em pH 6,8, mas essa propriedade é reduzida ou aumentada pela adição de NSMs@5ASA. A incorporação de mesalazina nas nanopartículas melhora a mucoadesão, mas há um limite na eficácia com o aumento da concentração do fármaco.

Os resultados demonstraram que as micropartículas de amido/pectina possuem uma capacidade de intumescimento significativamente maior em pH 6.8 do que em pH 1.2. A adição de nanopartículas de sílica mesoporosa carregadas com mesalazina melhora a capacidade de intumescimento em ambos os pHs, Estes achados são relevantes para o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos direcionados ao cólon, em que um alto grau de

intumescimento em pH 6.8 sugere uma boa retenção e liberação prolongada do fármaco na mucosa colônica.

Quanto aos mecanismos de liberação de 5ASA, para a micropartícula com NSMs@5ASA0,5%, a liberação pode ser dominada por um mecanismo simples de erosão superficial, que é adequadamente descrito pelo modelo de Hixson-Crowell. Em contraste, a micropartícula com NSMs@5ASA1% pode apresentar um mecanismo de liberação mais complexo que envolve múltiplos processos simultâneos, adequadamente capturados pelo modelo de Weibull.

Baseado no conjunto de dados, as micropartículas de amido retrogradado/pectina são promissoras para o direcionamento de nanopartículas de sílica mesoporosas carregadas com mesalazina ao cólon pela via oral e os resultados deste estudo devem contribuir para os avanços nos estudos sobre alternativas de tratamento de doenças intestinais inflamatórias.

**REFERÊNCIAS**

- ABD-ELRAHMAN, A. A. et al. Ketoprofen mesoporous silica nanoparticles SBA-15 hard gelatin capsules: preparation and in vitro/in vivo characterization. **Drug Delivery**, v. 23, n. 9, p. 3387–3398, 2016.
- AGÜERO, L. et al. Alginate microparticles as oral colon drug delivery device: A review. **Carbohydrate Polymers**, v. 168, p. 32–43, jul. 2017.
- AGUZZI, C. et al. Mathematical models describing drug release from biopolymeric delivery systems. **Materials Technology**, v. 25, n. 3–4, p. 205–211, 2010.
- AGUZZI, C. et al. Assesment of anti-inflammatory properties of microspheres prepared with chitosan and 5-amino salicylic acid over inflamed Caco-2 cells. **Carbohydrate Polymers**, v. 85, n. 3, p. 638–644, 2011.
- AMIRY, F.; SAZEGAR, M. R.; MAHMOUDI, A. Smart polymeric nanocomposite based on protonated aluminosilicate, curcumin, and chitosan for mesalamine drug delivery as an anti-inflammatory nanocarrier. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 330, n. September 2021, p. 111533, 2022.
- APARICIO-SAGUILÁN, A. et al. Slowly digestible cookies prepared from resistant starch-rich lintnerized banana starch. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 20, n. 3–4, p. 175–181, 2007.
- ARP, C. G.; CORREA, M. J.; FERRERO, C. Production and Characterization of Type III Resistant Starch from Native Wheat Starch Using Thermal and Enzymatic Modifications. **Food and Bioprocess Technology**, v. 13, n. 7, p. 1181–1192, 2020.
- BAYER, I. S. Recent Advances in Mucoadhesive Interface Materials, Mucoadhesion Characterization, and Technologies. **Advanced Materials Interfaces**, v. 9, n. 18, 2022.
- BERENDS, S. E. et al. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Treatment of Ulcerative Colitis. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 58, n. 1, p. 15–37, 2019.
- BERTOFT, E. Understanding starch structure: Recent progress. **Agronomy**, v. 7, n. 3, 2017.
- BONI, F. I. et al. Ionic cross-linking as a strategy to modulate the properties of oral mucoadhesive microparticles based on polysaccharide blends. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 3, 2021.
- CAMPREGHER, C.; GASCHE, C. Aminosalicylates. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 25, n. 4–5, p. 535–546, ago. 2011.
- CAPRILLI, R. et al. The long journey of salicylates in ulcerative colitis: The past and the future. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 3, n. 3, p. 149–156, set. 2009.
- CARBINATTO, F. M. et al. Physical properties of pectin-high amylose starch mixtures cross-linked with sodium trimetaphosphate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 423, n. 2, p. 281–288, 2012.
- CARBINATTO, F. M. et al. Insights into the swelling process and drug release mechanisms from cross-linked pectin/high amylose starch matrices. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 9, n. 1, p. 27–34, 2014.
- CARVALHO, F. C. et al. Mucoadhesive drug delivery systems. **Brazilian Journal of**

**Pharmaceutical Sciences**, v. 46, n. 1, p. 1–17, 2010.

CARVALHO, G. C. et al. Lycopene, Mesoporous Silica Nanoparticles and Their Association: A Possible Alternative against Vulvovaginal Candidiasis? **Molecules**, v. 27, n. 23, p. 8558, 5 dez. 2022.

CARVALHO, G. C.; MARENA, G. D.; SÁBIO, R. M. Physicochemical characterization of a lycopene-loaded mesoporous silica nanoparticle formulation. **Research Square**, 2023.

CARVALHO, S. G. et al. Chitosan surface modification modulates the mucoadhesive, permeation and anti-angiogenic properties of gellan gum/bevacizumab nanoparticles. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 263, n. February, 2024.

CHUNG, H. J.; LIM, H. S.; LIM, S. T. Effect of partial gelatinization and retrogradation on the enzymatic digestion of waxy rice starch. **Journal of Cereal Science**, v. 43, n. 3, p. 353–359, 2006.

COLLNOT, E.-M.; ALI, H.; LEHR, C.-M. Nano- and microparticulate drug carriers for targeting of the inflamed intestinal mucosa. **Journal of Controlled Release**, v. 161, n. 2, p. 235–246, jul. 2012.

COTTONE, M. et al. Is 5-ASA Still the Treatment of Choice for Ulcerative Colitis? **Current Drug Targets**, v. 12, n. 10, p. 1396–1405, 2011.

COUVREUR, P.; PUISIEUX, F. **Nano- and microparticles for the delivery of polypeptides and proteins**. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 1993.

DASH, S. et al. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. **Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research**, v. 67, n. 3, p. 217–223, 2010.

DE OLIVEIRA CARDOSO, V. M. et al. Insights into the impact of cross-linking processes on physicochemical characteristics and mucoadhesive potential of gellan gum/retrograded starch microparticles as a platform for colonic drug release. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 55, n. September 2019, 2020.

DONA, A. C. et al. Digestion of starch: In vivo and in vitro kinetic models used to characterise oligosaccharide or glucose release. **Carbohydrate Polymers**, v. 80, n. 3, p. 599–617, 2010.

DOS SANTOS, A. M. et al. Oral delivery of micro/nanoparticulate systems based on natural polysaccharides for intestinal diseases therapy: Challenges, advances and future perspectives. **Journal of Controlled Release**, v. 334, n. January, p. 353–366, 2021a.

DOS SANTOS, A. M. et al. Understanding the role of colon-specific microparticles based on retrograded starch/pectin in the delivery of chitosan nanoparticles along the gastrointestinal tract. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 158, n. December 2020, p. 371–378, 2021b.

DU, L.; HA, C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 49, n. 4, p. 643–654, 2020.

DUMITRU, M. V. et al. Organically modified montmorillonite as pH versatile carriers for delivery of 5-aminosalicylic acid. **Applied Clay Science**, v. 218, n. January, 2022.

ESPINOSA-SOLIS, V. et al. Physicochemical characterization of resistant starch type-iii (Rs3) obtained by autoclaving malanga (*xanthosoma sagittifolium*) flour and corn starch. **Molecules**, v. 26, n. 13, p. 1–13, 2021.

FLYNN, S.; EISENSTEIN, S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. **Surgical Clinics of North America**, v. 99, n. 6, p. 1051–1062, 2019.

FRANZOSA, E. A. et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. **Nature Microbiology**, v. 4, n. 2, p. 293–305, 2019.

GISBERT, J. P. et al. Role of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease: A systematic review. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 47, n. 3, p. 471–488, 2002.

GOVINDARAJU, I. et al. Structure and Morphological Properties of Starch Macromolecule Using Biophysical Techniques. **Starch/Staerke**, v. 73, n. 1–2, p. 1–12, 2021.

GÜNTHER, E. A. et al. Preparation and release characteristics of mesalazine loaded calcium pectin-silica gel beads based on callus cultures pectins for colon-targeted drug delivery. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 120, p. 2225–2233, dez. 2018.

HAN, S. S. et al. Pectin Based Hydrogels for Drug Delivery Applications: A Mini Review. **Gels**, v. 8, n. 12, 2022.

HEIKKILÄ, T. et al. Cytotoxicity study of ordered mesoporous silica MCM-41 and SBA-15 microparticles on Caco-2 cells. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 74, n. 3, p. 483–494, 2010.

HOU, J. et al. Nanoparticle tracking analysis versus dynamic light scattering: Case study on the effect of Ca<sup>2+</sup> and alginate on the aggregation of cerium oxide nanoparticles. **Journal of Hazardous Materials**, v. 360, n. January, p. 319–328, 2018.

HU, D. et al. A novel preparation method for 5-aminosalicylic acid loaded eudragit S100 nanoparticles. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 13, n. 5, p. 6454–6468, 2012.

HU, H. et al. Mesoporous silica nanoparticles functionalized with fluorescent and MRI reporters for the visualization of murine tumors overexpressing  $\alpha\beta 3$  receptors. **Nanoscale**, v. 8, n. 13, p. 7094–7104, 2016.

HUA, S. Advances in Oral Drug Delivery for Regional Targeting in the Gastrointestinal Tract - Influence of Physiological, Pathophysiological and Pharmaceutical Factors. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, n. April, p. 1–22, abr. 2020.

ICH EXPERT WORKING GROUP. **Validation of analytical procedures: text and methodology Q2 (R1)**. Disponível em:

<[https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products)>. Acesso em: 20 nov. 2023.

IRANPOUR, S. et al. Application of smart nanoparticles as a potential platform for effective colorectal cancer therapy. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 442, p. 213949, 2021.

JABARIYAN, S.; ZANJANCHI, M. A. A simple and fast sonication procedure to remove surfactant templates from mesoporous MCM-41. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 19, n. 5, p. 1087–1093, 2012.

JACOBASCH, G. et al. Hydrothermal treatment of Novelose 330 results in high yield of resistant starch type 3 with beneficial prebiotic properties and decreased secondary bile acid formation in rats. **British Journal of Nutrition**, v. 95, n. 6, p. 1063–1074, 2006.

JAMES, A. E.; DRISKELL, J. D. Monitoring gold nanoparticle conjugation and analysis of biomolecular binding with nanoparticle tracking analysis (NTA) and dynamic light scattering (DLS). **Analyst**, v. 138, n. 4, p. 1212–1218, 2013.

JEONG, O.; SHIN, M. Preparation and stability of resistant starch nanoparticles, using acid hydrolysis and cross-linking of waxy rice starch. **Food Chemistry**, v. 256, n. February, p. 77–84, 2018.

JIANG, X. E. et al. Effects of mesalazine combined with bifid triple viable on intestinal flora, immunoglobulin and levels of cal, MMP-9, and MPO in feces of patients with ulcerative colitis. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 24, n. 2, p. 935–942, 2020.

KAASALAINEN, M. et al. Size, Stability, and Porosity of Mesoporous Nanoparticles Characterized with Light Scattering. **Nanoscale Research Letters**, v. 12, n. 1, 2017.

KÁLLAI-SZABÓ, N. et al. Microparticles and multi-unit systems for advanced drug delivery. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 194, n. January, 2024.

KUANG, Y. et al. Polysaccharide/mesoporous silica nanoparticle-based drug delivery systems: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 193, n. PA, p. 457–473, 2021.

LABELLE, M. A. et al. Anionic and Ampholytic High-Amylose Starch Derivatives as Excipients for Pharmaceutical and Biopharmaceutical Applications: Structure-Properties Correlations. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 3, 2023.

LEE, C. S.; HWANG, H. S. Starch-Based Hydrogels as a Drug Delivery System in Biomedical Applications. **Gels**, v. 9, n. 12, p. 1–21, 2023.

LEMMENS, B. et al. Correlation between the endoscopic and histologic score in assessing the activity of ulcerative colitis. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 19, n. 6, p. 1194–1201, 2013.

LENGYEL, M. et al. Microparticles, microspheres, and microcapsules for advanced drug delivery. **Scientia Pharmaceutica**, v. 87, n. 3, 2019.

LUNGARE, S.; HALLAM, K.; BADHAN, R. K. S. Phytochemical-loaded mesoporous silica nanoparticles for nose-to-brain olfactory drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 513, n. 1–2, p. 280–293, 2016.

MAJUMDAR, S. Fabrication , Design and In-vivo investigation of Mesoporous Silica Based Docetaxel Trihydrate Nanoparticles for Colonic Drug Delivery. 2023.

MALEQUE, M. et al. Development and validation of a simple UV spectrophotometric method for the determination of levofloxacin both in bulk and marketed dosage formulations. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 2, n. 6, p. 454–457, 2012.

MAMAEVA, V.; SAHLGREN, C.; LINDÉN, M. Mesoporous silica nanoparticles in medicine-Recent advances. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 5, p. 689–702,

2013.

MANZANO, M.; VALLET-REGÍ, M. New developments in ordered mesoporous materials for drug delivery. **Journal of Materials Chemistry**, v. 20, n. 27, p. 5593–5604, 2010.

MATURI, F. E. et al. Luminescent mesoporous silica nanohybrid based on drug derivative terbium complex. **Materials**, v. 16, n. 6, 2019.

MEHMOOD, Y. et al. Facile synthesis of mesoporous silica nanoparticles using modified sol-gel method: Optimization and in vitro cytotoxicity studies. **Pakistan journal of pharmaceutical sciences**, v. 32, n. 4, p. 1805–1812, 2019.

MENEGUIN, A. B. **Micropartículas de goma gelana revestidas com filmes de amido resistente/pectina como estratégia para administração oral de insulina**. [s.l.] Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, 2016.

MENEGUIN, A. B. et al. Resistant starch/pectin free-standing films reinforced with nanocellulose intended for colonic methotrexate release. **Carbohydrate Polymers**, v. 157, p. 1013–1023, 2017.

MENEGUIN, A. B. et al. Retrograded starch/pectin coated gellan gum-microparticles for oral administration of insulin: A technological platform for protection against enzymatic degradation and improvement of intestinal permeability. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 123, n. November 2017, p. 84–94, 2018.

MENEGUIN, A. B. et al. Cellulose nanofibers improve the performance of retrograded starch/pectin microparticles for colon-specific delivery of 5-ASA. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 9, 2021.

MENEGUIN, A. B.; STRINGHETTI FERREIRA CURY, B.; EVANGELISTA, R. C. Films from resistant starch-pectin dispersions intended for colonic drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 99, p. 140–149, 2014.

MOHNEN, D. Pectin structure and biosynthesis. **Current Opinion in Plant Biology**, v. 11, n. 3, p. 266–277, 2008.

MÖLLER, K.; BEIN, T. Talented mesoporous silica nanoparticles. **Chemistry of Materials**, v. 29, n. 1, p. 371–388, 2017.

MORITZ, M.; GESZKE-MORITZ, M. Mesoporous Materials as Elements of Modern Drug Delivery Systems for Anti-Inflammatory Agents: A Review of Recent Achievements. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 8, 2022.

MOURA, R. M. et al. Antioxidant effect of mesalazine in the experimental colitis model induced by acetic acid. **Journal of Coloproctology**, v. 36, n. 3, p. 139–148, jul. 2016.

NAKAGAWA, S. et al. Treatment adherence in patients with ulcerative colitis is dependent on the formulation of 5-aminosalicylic acid. **Digestion**, v. 99, n. 2, p. 133–139, 2019.

NANDIYANTO, A. B. D. et al. Synthesis of spherical mesoporous silica nanoparticles with nanometer-size controllable pores and outer diameters. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 120, n. 3, p. 447–453, 2009.

NASSAR, M. Y. et al. Structure investigation of mesalazine drug using thermal analyses,

mass spectrometry, DFT calculations, and NBO analysis. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 117, n. 1, p. 463–471, 2014.

NIDHI et al. Microparticles as controlled drug delivery carrier for the treatment of ulcerative colitis: A brief review. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 24, n. 4, p. 458–472, jul. 2016.

PALMA, E. et al. Improvement of the therapeutic treatment of inflammatory bowel diseases following rectal administration of mesalazine-loaded chitosan microparticles vs Asamax ®. **Carbohydrate Polymers**, v. 212, n. July 2018, p. 430–438, 2019.

POPOVA, M. et al. New method for preparation of delivery systems of poorly soluble drugs on the basis of functionalized mesoporous MCM-41 nanoparticles. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 198, p. 247–255, 2014.

POPOVA, M. et al. Polymer-coated mesoporous silica nanoparticles for controlled release of the prodrug sulfasalazine. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 44, n. January, p. 415–420, 2018.

QIN, W. et al. Structural characterization and physicochemical properties of arrowhead resistant starch prepared by different methods. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 157, p. 96–105, 2020.

QUADRADO, R. F. N.; FAJARDO, A. R. Microparticles based on carboxymethyl starch/chitosan polyelectrolyte complex as vehicles for drug delivery systems. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 13, n. 1, p. 2183–2194, 2020.

RAHMOUNI, M. et al. Enzymatic degradation of cross-linked high amylose starch tablets and its effect on in vitro release of sodium diclofenac. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 51, n. 3, p. 191–198, 2001.

RASHIDI, L. et al. A cellular uptake and cytotoxicity properties study of gallic acid-loaded mesoporous silica nanoparticles on Caco-2 cells. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 16, n. 3, 2014.

REHMAN, F. et al. Preparation and characterization of glycidyl methacrylate organo bridges grafted mesoporous silica SBA-15 as ibuprofen and mesalamine carrier for controlled release. **Materials Science and Engineering C**, v. 59, p. 970–979, 2016.

RIAZI, H. et al. Preparation and Characterization of the Myricetin-Loaded Mesoporous Silica Nanoparticle Surface Decorated with Polydopamine and Evaluation of Its Anti-cancer and Anti-oxidant Activities In Vitro. **Journal of Polymers and the Environment**, v. 31, n. 9, p. 4033–4043, 2023.

RIBEIRO, T. DE C. et al. Curcumin-Loaded Mesoporous Silica Nanoparticles Dispersed in Thermo-Responsive Hydrogel as Potential Alzheimer Disease Therapy. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 9, 2022.

ROCHA, V. S. et al. Panorama epidemiológico de internações por doença inflamatória intestinal no Brasil por região e unidades federativas, entre os anos de 2018 e 2022. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 1, p. 5407–5431, 2024.

SÁBIO, R. M. et al. Luminescent multifunctional hybrids obtained by grafting of ruthenium complexes on mesoporous silica. **Materials Letters**, v. 174, p. 1–5, 2016.

- SÁBIO, R. M. et al. New insights towards mesoporous silica nanoparticles as a technological platform for chemotherapeutic drugs delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 564, p. 379–409, jun. 2019.
- SÁBIO, R. M. et al. Luminescent nanohybrids based on silica and silylated Ru(II) - Yb(III) heterobinuclear complex: New tools for biological media analysis. **Nanotechnology**, v. 31, n. 8, 2020a.
- SÁBIO, R. M. et al. Near-infrared/visible-emitting nanosilica modified with silylated Ru(II) and Ln(III) complexes. **Nanotechnology**, v. 31, n. 3, p. 035602, 17 jan. 2020b.
- SAIRENJI, T.; COLLINS, K. L.; EVANS, D. V. An Update on Inflammatory Bowel Disease. **Primary Care - Clinics in Office Practice**, v. 44, n. 4, p. 673–692, 2017.
- SCHNUR, S. et al. Inflammatory bowel disease addressed by Caco-2 and monocyte-derived macrophages: an opportunity for an in vitro drug screening assay. **In vitro models**, v. 1, n. 4–5, p. 365–383, 2022.
- SEHGAL, P. et al. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 47, n. 12, p. 1597–1609, 2018.
- SELVARATNAM, S. et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review. **World Journal of Gastroenterology**, v. 25, n. 47, p. 6866–6875, 21 dez. 2019.
- SEYEDIAN, S. S.; NOKHOSTIN, F.; MALAMIR, M. D. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. **Journal of medicine and life**, v. 12, n. 2, p. 113–122, 2019.
- SHAHDADI SARDO, H. et al. A review on 5-aminosalicylic acid colon-targeted oral drug delivery systems. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 558, n. November 2018, p. 367–379, 2019.
- SHAIKH, R. et al. Mucoadhesive drug delivery systems. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, v. 3, n. 1, p. 89–100, 2011.
- SHARMA, R. et al. Recent advances in biopolymer-based mucoadhesive drug delivery systems for oral application. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 91, n. November 2023, p. 105227, 2024.
- SHAWKY, S. M. et al. Efficient Loading and Encapsulation of Anti-Tuberculosis Drugs using Multifunctional Mesoporous Silicate Nanoparticles. **Journal of Nanosciences: Current Research**, v. 1, n. 1, p. 1–9, 2016.
- SHEN, S. C. et al. **Mesoporous materials and technologies for development of oral medicine**. [s.l.] Elsevier Inc., 2017.
- SILVA, C. et al. Administração oral de peptídeos e proteínas: II. Aplicação de métodos de microencapsulação. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, 2003.
- SILVA, T. et al. Alzheimer's disease, enzyme targets and drug discovery struggles: From natural products to drug prototypes. **Ageing Research Reviews**, v. 15, n. 1, p. 116–145, 2014.
- SINTOV, A. C.; YARIV, D. A New Nanoparticulate System Based on Divanillin-Crosslinked

Starch: Mode of Manufacturing and In-Vitro Evaluation of Skin Penetration. **Starch/Staerke**, v. 74, n. 1–2, p. 1–8, 2022.

SLOWING, I. I. et al. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, n. 11, p. 1278–1288, 2008.

SMETANOVÁ, L. et al. Transintestinal transport mechanisms of 5-aminosalicylic acid (in situ rat intestine perfusion, Caco-2 cells) and Biopharmaceutics Classification System. **General physiology and biophysics**, v. 32, n. 03, p. 361–369, 2014.

SOARES, G. A. et al. Blends of cross-linked high amylose starch/pectin loaded with diclofenac. **Carbohydrate Polymers**, v. 91, n. 1, p. 135–142, 2013.

SON, M. J.; LEE, S. W. Antibacterial toxicity of mesoporous silica nanoparticles with functional decoration of specific organic moieties. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 630, n. June, p. 127612, 2021.

TANG, H. et al. 5-ASA-loaded SiO<sub>2</sub> nanoparticles-a novel drug delivery system targeting therapy on ulcerative colitis in mice. **Molecular Medicine Reports**, v. 15, n. 3, p. 1117–1122, mar. 2017.

TARAZI RIESS, H.; SHANI LEVI, C.; LESMES, U. Inclusion of phenolic bioactives in high amylose corn starch for gastro-intestinal delivery. **Frontiers in Nutrition**, v. 9, n. August, p. 1–11, 2022.

TAVARES JUNIOR, A. G. et al. Characteristics, Properties and Analytical/Bioanalytical Methods of 5-Aminosalicylic Acid: A Review. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 0, n. 0, p. 1–15, 1 dez. 2020.

THANANUKUL, K. et al. Smart gating porous particles as new carriers for drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 174, p. 425–446, 2021.

TINDALL, W. N. New approaches to adherence issues when dosing oral aminosalicylates in ulcerative colitis. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 66, n. 5, p. 451–457, 2009.

TOLLEMETO, M. et al. Mucoadhesive Dendrons Conjugated to Mesoporous Silica Nanoparticles as a Drug Delivery Approach for Orally Administered Biopharmaceuticals. **ACS Applied Materials and Interfaces**, 2023.

TORRES, J. et al. Crohn's disease. **The Lancet**, v. 389, n. 10080, p. 1741–1755, 2017.

TRENDAFILOVA, I. et al. A pH dependent delivery of mesalazine from polymer coated and drug-loaded SBA-16 systems. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 81, p. 75–81, 2016.

TRUCILLO, P. Drug Carriers: A Review on the Most Used Mathematical Models for Drug Release. **Processes**, v. 10, n. 6, 2022.

ULBRICH, M.; SCHOLZ, F.; FLÖTER, E. Chromatographic Study of High Amylose Corn Starch Genotypes – Investigation of Molecular Properties after Specific Enzymatic Digestion. **Starch/Staerke**, v. 74, n. 7–8, p. 1–13, 2022.

- UNGARO, R. et al. Ulcerative colitis. **The Lancet**, v. 389, n. 10080, p. 1756–1770, 2017.
- VALLET-REGÍ, M. et al. Mesoporous silica nanoparticles for drug delivery: Current insights. **Molecules**, v. 23, n. 1, p. 1–19, 2018.
- VALLET-REGÍ, M.; BALAS, F.; ARCOS, D. Mesoporous materials for drug delivery. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 46, n. 40, p. 7548–7558, 2007.
- VARUM, F. et al. OPTICORE™, an innovative and accurate colonic targeting technology. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 583, n. April, p. 119372, 2020.
- VELOSO, P. M.; MACHADO, R.; NOBRE, C. Mesalazine and inflammatory bowel disease – From well-established therapies to progress beyond the state of the art. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 167, n. July, p. 89–103, 2021.
- VINDIGNI, S. M. et al. The intestinal microbiome, barrier function, and immune system in inflammatory bowel disease: A tripartite pathophysiological circuit with implications for new therapeutic directions. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 9, n. 4, p. 606–625, 2016.
- WANG, B. et al. Poly(amidoamine)-modified mesoporous silica nanoparticles as a mucoadhesive drug delivery system for potential bladder cancer therapy. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 189, n. January, p. 110832, 2020.
- WANG, J. et al. Recent advances in porous nanostructures for cancer theranostics. **Nano Today**, v. 38, p. 101146, 2021.
- WANG, S. et al. Starch Retrogradation: A Comprehensive Review. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 14, n. 5, p. 568–585, 2015.
- WANG, S.; COPELAND, L. Molecular disassembly of starch granules during gelatinization and its effect on starch digestibility: A review. **Food and Function**, v. 4, n. 11, p. 1564–1580, 2013.
- WATERMANN, A.; BRIEGER, J. Mesoporous silica nanoparticles as drug delivery vehicles in cancer. **Nanomaterials**, v. 7, n. 7, 2017.
- WAYS, T. M. M. et al. Silica nanoparticles in transmucosal drug delivery. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 8, p. 1–25, 2020.
- YİPEL, M. et al. The protective effect of Boswellic acid and Ellagic acid loaded, colon targeted, and pH-sensitive N-succinyl chitosan in ulcerative colitis rat model. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 68, n. August 2021, 2022.
- YOO, J. W.; DOSHI, N.; MITRAGOTRI, S. Adaptive micro and nanoparticles: Temporal control over carrier properties to facilitate drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 63, n. 14–15, p. 1247–1256, 2011.
- YOUNIS, N.; ZARIF, R.; MAHFOUZ, R. Inflammatory bowel disease: between genetics and microbiota. **Molecular Biology Reports**, v. 47, n. 4, p. 3053–3063, 2020.
- ZHANG, H.; JIN, Z. Preparation of products rich in resistant starch from maize starch by an enzymatic method. **Carbohydrate Polymers**, v. 86, n. 4, p. 1610–1614, 2011.
- ZHANG, Y. et al. Mesoporous silica nanoparticles for increasing the oral bioavailability and

permeation of poorly water soluble drugs. **Molecular Pharmaceutics**, v. 9, n. 3, p. 505–513, 2012.

ZHOU, Y. et al. Mesoporous silica nanoparticles for drug and gene delivery. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 8, n. 2, p. 165–177, 2018.