

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

**NANOPARTÍCULA DE POLI(ÁCIDO METACRÍLICO-CO-ETILENOGLICOL
DIMETRACRILATO) DE IMPRESSÃO MOLECULAR RECOBERTO COM
TRANSFERRINA COMO CARREADOR DE CARBAMAZEPINA**

ALFENAS/MG

2025

LUCAS PROSPERI FERREIRA

**NANOPARTÍCULA DE POLI(ÁCIDO METACRÍLICO-CO-ETILENOGLICOL
DIMETRACRILATO) DE IMPRESSÃO MOLECULAR RECOBERTO COM
TRANSFERRINA COMO CARREADOR DE CARBAMAZEPINA**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Toxicologia e Análises toxicológicas.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Costa de Figueiredo.

ALFENAS/MG

2025

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central

Ferreira, Lucas Prosperi.

Nanopartícula de poli(ácido metacrílico-co-etilenoglicol dimetracrilato) de impressão molecular recoberto com transferrina como carreador de carbamazepina / Lucas Prosperi Ferreira. – Alfenas, MG, 2025.
115 f. : il. –

Orientador (a): Eduardo Costa de Figueiredo.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2025.

Bibliografia.

1. Drug Delivery. 2. Polímero de impressão molecular. 3. Carbamazepina. 4. Transferrina. I. Figueiredo, Eduardo Costa, oriente.
II. Título

Ficha gerada automaticamente com os dados fornecidos pelo autor.

LUCAS PROSPERI FERREIRA

"NANOPARTÍCULA DE POLI(ÁCIDO METACRÍLICO-CO-ETILENOGLICOL DIMETRACRILATO) DE IMPRESSÃO MOLECULAR RECOBERTO COM TRANSFERRINA COMO CARREADOR DE CARBAMAZEPINA"

O(A) Presidente da banca examinadora abaixo assina a aprovação da Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Ciências Farmacêuticas

Aprovada em: 04 de dezembro de 2025.

Prof. Dr. Eduardo Costa de Figueiredo

Presidente da Banca Examinadora

Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Prof. Dr. Fernando Vitor Vieira

Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Profa. Dra. Maria Betânia de Freitas Marques

Instituição: Universidade Federal de Alfenas



Documento assinado eletronicamente por **Eduardo Costa de Figueiredo, Professor do Magistério Superior**, em 04/12/2025, às 16:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1685638** e o código CRC **D567CA5C**.

Dedico este trabalho a minha namorada, Bruna Paiva da Silva. Obrigada por todo suporte e apoio.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu amigo e orientador Dr. Eduardo Costa de Figueiredo pela orientação, paciência e confiança ao me conduzir neste projeto.

Agradeço a todos os amigos pelo apoio que sempre me deram, em especial aos meus amigos Ana Clara Figueiredo, Vanessa dos Santos Fernandes Corrêa, Thainá Alves Rocha Rosa, Marília de Fátima Rodrigues Alves, Amanda Vasconcellos, Estela Domingos Arnoni, Caio Barreto, Rafaela Figueiredo Rodrigues, Carolina Pinto Vieira, Camila Gabriela Carrara, Elizângela Maria De Castilho Alves Moraes, Gustavo Rodling de Oliveira e demais, pelas amizades, brincadeiras, companheirismos e momentos que ficarão em minha memória. Em especial, aos meus amigos e colegas de jornada Dialison Teixeira de Carvalho, Mariana Azevedo Rosa e Isabella Martins, por toda ajuda e trabalho prestado para que essa dissertação pudesse ser concluída da melhor forma possível.

Agradeço a todos do Laboratório de Análise Nutricional e toxicológicas *in vitro* e *in vivo*, pelo suporte nos estudos em células. Sou grato ao meu amigo Fernando Vitor Vieira, pelo companheirismo e ensinamentos sobre ensaios *in vivo*.

Sou grato à Unifal-MG, ao Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas e a todos os professores que contribuíram na minha formação. Fica minha gratidão, também, ao Laboratório de Análise de Toxicantes e Fármacos (LATF).

Agradeço a Deus acima de tudo por permitir que isso acontecesse.

Este trabalho foi realizado com o apoio das seguintes entidades: Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES (Código de Financiamento 001, Edital 16/2022), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, processos 302898/2022-0, 301564/2019-1, 150777/2024-8), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG, processos APQ-00043-21, APD-01649-25, APQ-00544-23, APQ-05218-23, APQ-01287-24 e APQ-01123-23), Fundo de Financiamento de Estudos de Projetos e Programas (FINEP) e Ministério de Minas e Energia do Brasil.

“Não há lugar para a sabedoria onde não há paciência.”

Santo Agostinho

RESUMO

A carbamazepina (CBZ) é um fármaco padrão utilizado no tratamento de doenças neurológicas, como bipolaridades, epilepsia, convulsões. Um dos problemas é sua faixa terapêutica estreita oriunda da sua alta toxicidade. Neste trabalho, propôs-se desenvolvimento de sistemas nanocarreadores, visando a liberação controlada da CBZ, a redução da sua toxicidade sistêmica e a superação da barreira hematoencefálica (BHE). Foram sintetizados e caracterizados quatro sistemas poliméricos: polímero com impressão molecular (MIP), projetado para reconhecer seletivamente a molécula de CBZ; o MIP funcionalizado com transferrina (MIP-T), visando receptores da BHE; e os seus respectivos controles, polímero não impresso (NIP) e não impresso revestido (NIP-T). Ambos apresentaram tamanho nanométricos (nm): 347, 391, 360 e 404 para MIP, NIP, MIP-T e NIP-T, respectivamente. Todos apresentaram, em pH fisiológico, potencial elétrico superficial abaixo de -40mV, carga a qual evita a agregação coloidal. Em relação a decomposição térmica, MIP, MIP-T, NIP e NIP-T apresentaram perda de massa em 272,7; 266,4; 293 e 291°C, respectivamente. No processo de cinética de adsorção de CBZ, o modelo que melhor se ajustou para o MIP, NIP, MIP-T e NIP-T foi de Avrami. Em relação a isoterma, os modelos de Jovanovic, Langmuir-Freudlich, Langmuir-Freudlich e Lagmuir melhor se ajustaram ao MIP, NIP, MIP-T e NIP-T, respectivamente. Nos ensaios de liberação controlada, a CBZ liberou 100% em 5h, o MIP entrou em equilíbrio no tempo de 1,5h, liberando 52,4% de CBZ, o NIP entrou em equilíbrio em 2,5h, liberando 56,7% de CBZ, o MIP-T entrou em equilíbrio em 2,5h, liberando 81,4% de CBZ, o NIP-T entrou em equilíbrio em 2,5h, liberando 76,7% de CBZ. Nos ensaios de viabilidade celular em Caco2, a CBZ apresentou IC50 0,4515ug/mL, o MIP, NIP, MIP-T e NIP-T carregados com CBZ, apresentaram IC50 2,73/0,273; 1,51/0,151; 1,26/0,126; 2,03/0,203ug/mL. Em relação aos estudos com hCMEC/D2, a CBZ apresentou IC50 de 0,4542ug/mL e os polímeros carregados apresentaram 4,66/0,466; 2,36/0,36; 1,04/0,104; e 1,16/0,16 ug/mL para MIP, NIP, MIP-T e NIP-T, respectivamente. O MIP, portanto, conseguiu diminuir a citotoxicidade da CBZ. Levando em consideração os resultados apresentados, os nanomateriais propostos mostraram-se promissores para o uso como carreadores de CBZ, tendo em vista o perfil de liberação controlada e a toxicidade diminuída.

Palavras-chaves: Carbamazepina; Polímero de impressão molecular; Transferrina

ABSTRACT

Carbamazepine (CBZ) is a standard drug used in the treatment of neurological diseases, such as bipolar disorder, epilepsy, mood disorders, and seizures. CBZ has a narrow therapeutic window due to its high toxicity. This work proposed the development and characterization of polymeric nanocarrier systems, aiming for the controlled release of CBZ, the reduction of its systemic toxicity, and overcoming the blood-brain barrier (BBB). Four polymeric systems were synthesized and characterized: a molecularly imprinted polymer (MIP), designed to selectively recognize the CBZ molecule; the same MIP functionalized with transferrin (MIP-T), aiming for targeting BBB receptors; and their respective controls, non-imprinted polymer (NIP) and coated non-imprinted polymer (NIP-T). Both presented nanometric sizes (nm): 347, 391, 360, and 404 for MIP, NIP, MIP-T, and NIP-T, respectively. All showed, at physiological pH, a surface electrical potential below -40mV, a charge which prevents colloidal aggregation. Regarding thermal decomposition, MIP, MIP-T, NIP, and NIP-T showed mass loss at 272.7; 266.4; 293 and 291°C, respectively. In the CBZ adsorption kinetics process, the model that best fitted MIP, NIP, MIP-T, and NIP-T was the Avrami model. Regarding the isotherm, the Jovanovic, Langmuir-Freundlich, Langmuir-Freundlich, and Langmuir models best fitted MIP, NIP, MIP-T, and NIP-T, respectively. In the controlled release assays, free CBZ released 100% in 5h; MIP reached equilibrium at 1.5h, releasing 52.4% of CBZ; NIP reached equilibrium at 2.5h, releasing 56.7% of CBZ; MIP-T reached equilibrium at 2.5h, releasing 81.4% of CBZ; NIP-T reached equilibrium at 2.5h, releasing 76.7% of CBZ. In cell viability assays in Caco2, CBZ showed an IC₅₀ of 0.4515 µg/mL; MIP, NIP, MIP-T, and NIP-T loaded with CBZ showed IC₅₀ values of 2.73/0.273; 1.51/0.151; 1.26/0.126; 2.03/0.203 µg/mL, respectively. Regarding studies with hCMEC/D2, CBZ showed an IC₅₀ of 0.4542 µg/mL and the loaded polymers showed 4.66/0.466; 2.36/0.236; 1.04/0.104; and 1.16/0.116 µg/mL for MIP, NIP, MIP-T, and NIP-T, respectively. The MIP, therefore, managed to reduce the cytotoxicity of CBZ. Taking into account the presented results, the proposed nanomaterials proved to be promising for use as CBZ carriers, considering the controlled release profile and reduced toxicity.

Keywords: Carbamazepine; Molecular imprinting polymer; Transferrin

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química da carbamazepina	21
Figura 2 - Ilustração do esquema de síntese das nanopartículas com marcação de biotina fluorescente (A), e esquema do recobrimento dos MIP com transferrina e marcação com biotina fluorescente (B).....	33
Figura 3 - Dispersão de tamanho de: A) MIP, B) NIP, C) MIP-T e D) NIP-T.....	40
Figura 4 – Microscopias eletrônicas de varredura MIP (A), MIP-T (B), NIP (C), NIP-T (D).....	42
Figura 5 - Espectros de FTIR dos MIP, NIP, MIP-T e NIP-T.....	45
Figura 6 - Potencial zeta de MIP, NIP, MIP-T e NIP-T em diferentes pHs.....	46
Figura 7 - Curvas termogravimétricas de nanopartículas de MIP, MIP-T, NIP, NIP-T.	47
Figura 8 - Curva calorimétrica exploratória diferencial para MIP, MIP-T, NIP, NIP-T.....	49
Figura 9 – DRX dos nanomateriais carregados com carbamazepina (MIP, NIP, MIP-T e NIP-T)	50
Figura 10 - Modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em MIP.....	55
Figura 11 - Modelos de difusão intrapartícula de Weber-Morris para a cinética de adsorção de carbamazepina em MIP.....	56
Figura 12 - Modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em NIP.....	58
Figura 13 - Modelos de difusão intrapartícula de Weber-Morris para a cinética de adsorção de carbamazepina em NIP.....	59
Figura 14 - Modelos de isotermas de adsorção de carbamazepina em MIP-T.....	60
Figura 15 - Modelos de difusão intrapartícula de Weber-Morris para a cinética de adsorção de carbamazepina em MIP-T.....	64
Figura 16 - Modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em NIP-T.....	65
Figura 17 - Modelos de difusão intrapartícula de Weber-Morris para a cinética de adsorção de carbamazepina em NIP-T.....	68
Figura 18 - Comparação entre cinéticas (MIP, NIP, MIP-T e NIP-T).	69
Figura 19 - Modelos de isotermas de adsorção de carbamazepina em MIP.....	76
Figura 20 - Fator de separação para a adsorção de carbamazepina em MIP.....	76
Figura 21 - Modelos de isotermas de adsorção de carbamazepina em NIP.....	80
Figura 22 - Fator de separação para a adsorção de carbamazepina em NIP.....	81

Figura 23 - Modelos de isothermas de adsorção de carbamazepina em MIP-T.....	83
Figura 24 - Modelos de isothermas de adsorção de carbamazepina em NIP-T.....	88
Figura 25 - Fator de separação para a adsorção de carbamazepina em NIP-T.....	91
Figura 26 - Comparação entre isothermas (MIP, NIP, MIP-T e NIP-T).	91
Figura 27 – Perfil de liberação do MIP, NIP, MIP-T e NIP-T associados a carbamazepina e carbamazepina intrínseca.....	92
Figura 28 – Viabilidade celular da carbamazepina em Caco2.....	94
Figura 29 –Viabilidade celular dos polímeros agrupados em relação ao polímero....	95
Figura 30 – Viabilidade celular dos polímeros associados a carbamazepina agrupados em relação à concentração.....	96
Figura 31 – Viabilidade celular dos polímeros associados a carbamazepina agrupados em relação ao polímero.....	97
Figura 32 – Viabilidade celular dos polímeros associados a carbamazepina agrupados em relação à concentração.....	97
Figura 33 – Cultivo celular hCMEC/D2.....	100
Figura 34 – Viabilidade celular da carbamazepina em hCMEC/D2.....	101
Figura 35 – Viabilidade celular dos polímeros associados a carbamazepina em hCMEC/D2.....	102

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tamanho (nm) das nanopartículas poliméricas.....	40
Tabela 2 - Eficiência de fluorescência.....	43
Tabela 3 - Análise dos Padrões de DRX dos polímeros MIP, MIP-T, NIP e NIP-T carreados com carbamazepina	51
Tabela 4 - Expressões, estimativas, desvio padrão e significância dos parâmetros dos modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em MIP.....	52
Tabela 5 - Valor-p obtido para os testes da análise dos resíduos dos modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em MIP.....	53
Tabela 6 - Critérios de seleção dos modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em MIP.....	53
Tabela 7 - Informações dos modelos de difusão intrapartícula de Weber - Morris no estudo de cinética de adsorção de carbamazepina em MIP.....	55
Tabela 8 - Expressões, estimativas, desvio padrão e significância dos parâmetros dos modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em NIP.....	56
Tabela 9 - Valor-p obtido para os testes da análise dos resíduos dos modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em NIP.....	57
Tabela 10 - Critérios de seleção dos modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em NIP.....	57
Tabela 11 - Informações dos modelos de difusão intrapartícula de Weber - Morris no estudo de cinética de adsorção de carbamazepina em NIP.....	58
Tabela 12 - Expressões, estimativas, desvio padrão e significância dos parâmetros dos modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em NIP.....	59
Tabela 13 - Valor-p obtido para os testes da análise dos resíduos dos modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em MIP-T.....	60
Tabela 14 - Critérios de informação para seleção dos modelos de isotermas de adsorção de carbamazepina em MIP-T.....	61
Tabela 15 - Métricas de avaliação da intensidade dos resíduos dos modelos de Langmuir e Jovanovic para a adsorção de carbamazepina em MIP.....	62
Tabela 16 - Informações sobre o parâmetro cap_{qmax} dos modelos selecionados.....	63
Tabela 17 - Expressões, estimativas, desvio padrão e significância dos parâmetros dos modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em NIP-T.....	65

Tabela 18 - Valor-p obtido para os testes da análise das pressuposições das isothermas de adsorção de carbamazepina em NIP.....	66
Tabela 19 - Critérios de informação para seleção dos modelos de isothermas de adsorção de carbamazepina em MIP-T.....	67
Tabela 20-Informações sobre o parâmetro cap qemax dos modelos selecionados..	68
Tabela 21 - Estimativas, desvio padrão e significância dos parâmetros das isothermas de dois parâmetros para adsorção de carbamazepina em MIP.....	70
Tabela 22 - Estimativas, desvio padrão e significância dos parâmetros das isothermas de três parâmetros para adsorção de carbamazepina em MIP.....	71
Tabela 23 - Valor-p obtido para os testes da análise das pressuposições das isothermas de adsorção de carbamazepina em MIP.....	72
Tabela 24 - Critérios de informação para seleção dos modelos de isothermas de adsorção de carbamazepina em MIP.....	73
Tabela 25 - Métricas de avaliação da intensidade dos resíduos dos modelos de Langmuir e Jovanovic para a adsorção de carbamazepina em MIP.....	74
Tabela 26-Informações sobre o parâmetro csp qemax dos modelos selecionados...	75
Tabela 27 - Estimativas, desvio padrão e significância dos parâmetros das isothermas de dois parâmetros para adsorção de carbamazepina em NIP.....	77
Tabela 28 - Estimativas, desvio padrão e significância dos parâmetros das isothermas de três parâmetros para adsorção de carbamazepina em NIP.....	78
Tabela 29 - Valor-p obtido para os testes da análise das pressuposições das isothermas de adsorção de carbamazepina em NIP.....	79
Tabela 30 - Estimativas, desvio padrão e significância dos parâmetros das isothermas de três parâmetros para adsorção de carbamazepina em MIP-T.....	82
Tabela 31 - Valor-p obtido para os testes da análise das pressuposições das isothermas de adsorção de carbamazepina em MIP-T.....	84
Tabela 32 - Critérios de informação para seleção dos modelos de isothermas de adsorção de carbamazepina em MIP-T.....	84
Tabela 33 - Estimativas, desvio padrão e significância dos parâmetros das isothermas de três parâmetros para adsorção de carbamazepina em NIP-T.....	87
Tabela 34 - Valor-p obtido para os testes da análise das pressuposições das isothermas de adsorção de carbamazepina em NIP-T.....	89
Tabela 35 - Critérios de informação para seleção dos modelos de isothermas de adsorção de carbamazepina em NIP-T.....	89

Tabela 36 – IC50 dos polímeros associados a carbamazepina.....	99
--	----

LISTA DE ABREVEATURAS E SIGLAS

ACN	Acetonitrila
BHE	Barreira Hematoencefálica
Caco2	Células do adenocarcinoma de colo humano
CBZ	Carbamazepina
DPR%	Desvio Padrão Relativo
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
EGDMA	Etilenoglicol Dimetacrilato
ER%	Erro Relativo
FTIR	Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier
hCME/D3	Células endoteliais microvasculares cerebrais humanas imortalizadas
IC50	Concentração inibitória 50%
KBr	Brometo de Pótassio
LATF	Laboratório de Análise de Toxicantes e Fármacos
LOD	Limite de Detecção
LOQ	Limite de Quantificação
LMR	Limite Máximo de Resíduo
MeOH	Metanol
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MIP	Polímero de impressão molecular
MIP-T	Polímero de impressão molecular com transferrina
NIP	Polímero não impresso molecular
NIP-T	Polímero não impresso molecular com transferrina
MPS	3-(trimetoxisilil)propil metacrilato
MS	Espectrometria de massas
m/z	Proporção de massa em relação à carga
PPO	Pseudo-primeira ordem
PSO	Pseudo-segunda ordem
TG	Análise Termogravimétrica
EBM-2	Meio basal endotelial-2
DMEM	Meio de Eagle modificado por Dulbecco

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
1.1 OBJETIVOS	20
1.1.1 Objetivo geral	20
1.1.2 Objetivos específicos	20
2. REFERENCIAL TEÓRICO	21
2.1 CARBAMAZEPINA	21
2.2 BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA	23
2.3 POLÍMERO DE IMPRESSÃO MOLECULAR (MIP)	26
2.4 SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS	29
3. METODOLOGIA	31
3.1 INSTRUMENTOS E REAGENTES	31
3.2 SÍNTESE DOS POLÍMEROS	31
3.3 CARACTERIZAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS	33
3.3.1 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	34
3.3.2 Espectroscopia no infravermelho com transformada de fourier (FTIR)	34
3.3.3 Análise de rastreamento de nanopartículas (NTA)	34
3.3.3 Análise térmica	35
3.3.4 Difração de raio-X	35
3.4 ESTUDOS DE ADSORÇÃO E DE LIBERAÇÃO DE CARBAMAZEPINA NAS NANOPARTÍCULAS	35
3.4.1 Cinética de adsorção	36
3.4.2 Isotermas de adsorção	36
3.5 ENSAIOS DE LIBERAÇÃO	37
3.6 ESTUDOS DE VIABILIDADE CELULAR	37
3.6.1 Viabilidade em caco2	37
3.6.1 Viabilidade em hCMEC/D2	38
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	39
4.1 SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS MOLECULARMENTE IMPRESSA (MIP) E NÃO IMPRESSA (NIP) E SEUS PARES REVESTIDOS COM TRANSFERRINA (MIP-T E NIP-T)	39
4.2 CARACTERIZAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS	39
4.2.1 Tamanho de partículas	39

4.2.2 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	41
4.2.2 Taxa de fluorescência	43
4.2.3 Espectroscopia de infravermelho	44
4.2.4 Potencial zeta	45
4.2.5 Análise térmica	47
4.2.6 Difração de Raio-X (DRX)	50
4.3 ESTUDOS DE ADSORÇÃO	52
4.3.1 Cinética de adsorção	52
4.3.1.1 Cinética MIP	52
4.3.1.2 Cinética NIP	56
4.3.1.3 Cinética MIP-T	60
4.3.1.4 Cinética NIP-T	65
4.3.2 Isoterma de adsorção	70
4.3.2.1 Isoterma MIP	70
4.3.2.2 Isoterma NIP	77
4.3.2.3 Isoterma MIP-T	81
4.3.2.4 Isoterma NIP-T	86
4.4. ESTUDOS DE LIBERAÇÃO	92
4.5 VIABILIDADE CELULAR	93
4.5.1 Viabilidade celular em Caco2	94
4.5.2 Viabilidade celular em hCMEC/D2	100
5. CONCLUSÃO	104

1. INTRODUÇÃO

A carbamazepina é um fármaco utilizado no tratamento de convulsão, bipolaridades, epilepsia, desordem do humor, entre outras (BEYDOUN et al., 2020; FERREIRA JÚNIOR, 2018; IANNACCONE et al., 2021; JIA et al., 2022; LIU et al., 2006; MOHIUDDIN et al., 2019; OSUNTOKUN et al., 2021; PINEDA-FARIAS et al., 2021; RISSARDO, CAPRARA, 2020; TAVARES et al., 2016). Entretanto, a carbamazepina possui dose terapêutica próxima à dose tóxica, tornando necessário uma atenção especial no ajuste da dose efetiva individual, visto que qualquer aumento de dosagem, pode ocasionar efeito tóxicos (KARAMAN, 2017; MOHIUDDIN et al., 2019; TAVARES et al., 2016). Vale destacar que a carbamazepina aumenta a expressão e a atividade da bomba P-glicoproteína (P-gp) e da enzima CYP3A4, aumentando o metabolismo e o efluxo dela própria quanto de outros fármacos (BEYDOUN et al., 2020; KE et al., 2019. PIRAGOV et al.). Além disso, a carbamazepina exibe alta permeabilidade tecidual, distribuindo-se não apenas para o cérebro, mas também com elevadas concentrações em rins e fígado, além de níveis significativos nos pulmões (PIRAGOV et al., 2025; ZITA et al., 2023).

Para que os fármacos atuem no sistema nervoso central (SNC), eles devem atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) para chegar em seu sítio ativo. Basicamente, a BHE atua como uma barreira de proteção, limitando a entrada diversas substâncias no cérebro, incluindo o bloqueio da entrada de fármacos (MARTINS et al., 2021; SOBRAL, 2018).

Diversos sistemas carreadores tem sido utilizados para contornar este problema, dentre os quais podemos citar as nanopartículas de polímeros de imoressão molecular (MIPs). (DA SILVA NEVES et al., 2022; ZIELINSKA et al., 2020). O potencial é oriundo do seu tamanho reduzido (de 1 a 1000 nm), e retenção seletiva do fármaco permitindo uma liberação controlada (ZIELÍNSKA et al., 2020).

A utilização dos MIPs como carreadoras de drogas demonstrou ser eficaz na liberação vetorizada, com boa capacidade de proteção de moléculas com atividades biológica contra o meio, melhora na biodisponibilidade e aumento da eficácia terapêutica (FIGUEIREDO et al., 2023; PHAM, CHOI e CHOI, 2020; WENG, TONG, CHOW, 2020; ZIELINSKA et al., 2020). Estudos demonstraram eficácia em sistemas de administração oral, intravenosa (HE et al., 2021), ocular, tópico e transdérmico (ZAIDI, 2016), para doenças dermatológicos, oftalmológicas, inflamatórios e

oncológicos (HE et al., 2021; TUWAHATU, 2018; ZAIDI, 2016; XU, WANG & LIU, 2021).

MIPs são materiais tridimensionais de estrutura rígida de tamanho nanométricos, e sintetizados ao redor de uma molécula molde, originando sítio seletivos para esta molécula (DIAS et al., 2008). São conhecidos pela alta capacidade seletivas, como “antibióticos artificiais” (HE et al., 2021; TSE SUM BUI, HAUPT, 2010; XU, WANG & LIU, 2021). A síntese desses polímeros é feita por diferentes métodos: i) polimerização *in situ* dos monômeros dispersos; ii) precipitação de polímeros pré-formados; iii) gelificação iônica, iv) *bulk*, v) mini-emulsão, vi) fluído supercrítico, vii) suspensão por coacervação de polímeros hidrofílicos, entre outras (MENDES, 2018; NIKAN, RATNAPARKHIAND, CHAUDHARI, 2014; RUELA, 2015; SCHAFFASZICK et al., 2003).

O recobrimento superficial de transferrina tem sido empregado em nanoplateformas poliméricas para explorar receptores específicos e promover o transporte de fármacos através da barreira hematoencefálica para o SNC. (LI et al., 2024; PATERSON, WEBSTER, 2016; THOMSEM et al., 2022; XIAO et al.; 2021). A transferrina é uma proteína encontrada em grande quantidade no sangue, responsável pelo transporte de ferro para órgãos e tecidos (KAWABATA, 2019). A transferrina liga-se a seus receptores (TfR) das células endoteliais microvasculares, transportada pela BHE até o sistema nervoso central (KAWABATA, 2019; PATERSON, WEBSTER, 2016; XIAO et al.; 2021).

A carbamazepina tem sido usada em doenças do SNC de alta incidência como como transtornos bipolares que afetam cerca de 5 a 6% da população mundial, (IANNACCONE et al., 2021), e epilepsia que afeta mais de 50 milhões de pessoas no mundo, (BEYDOUN et al 2020). No entanto as doses elevadas que são necessárias nestes tratamentos, tem resultado em também elevados efeitos colaterais.

Levando em consideração estas questões, esse projeto visa sintetizar nanoplateformas poliméricas revestidos com transferrina utilizando a carbamazepina como molécula molde para produzir sistemas capazes de levar carbamazepina ao SNC, de maneira efetiva e com menor toxicidade e risco.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Síntese, obtenção e avaliação do desempenho de nanopartículas poliméricas sem revestimento (MIP, NIP) e funcionalizadas com transferrina (MIP-T e NIP-T) seletivos para carbamazepina, com objetivo de diminuir a toxicidade pelo aumento da vetorização da liberação do fármaco no sistema nervoso central.

1.1.2 Objetivos específicos

- a) Sintetize nanopartículas de MIP utilizando carbamazepina como molécula alvo e ácido metacrílico como monômero funcional;
- b) Sintetize nanopartículas de NIP seguindo o mesmo procedimento do MIP, sem a inclusão da molécula alvo;
- c) Realização da funcionalização de nanopartículas MIP e NIP com Transferrina, utilizando o processo de reação de avidina-biotina, resultando nas nanopartículas MIP-transferrina (MIP-T) e NIP-transferrina (NIP-T), respectivamente;
- d) Caracterização das nanopartículas de MIP, NIP, MIP-T e NIP-T por meio de técnicas como FTIR, MEV, espalhamento de luz dinâmica e análise térmica, com o objetivo de validar a eficácia das etapas de síntese;
- e) Investigação das cinéticas e isotermas de adsorção e liberação de carbamazepina nos materiais MIP, NIP, MIP-T e NIP-T para compreender os mecanismos de interação entre o fármaco e as partículas, além de analisar o impacto da funcionalização na adsorção de carbamazepina e na presença de sítios seletivos nos materiais impressos;
- f) Avaliação da viabilidade células dos nanomateriais MIP, NIP, MIP-T e NIP-T não carregados e carregados com carbamazepina, além da carbamazepina isolada utilizando linhagens de células hCME/D3 e Caco2.
- g) Avaliação da citotoxicidade dos nanomateriais MIP, NIP, MIP-T e NIP-T utilizando uma linhagem de células hCME/D3.
- h) Avaliações *in vitro* da capacidade de permeabilidade das partículas MIP, NIP, MIP-T e NIP-T em células da linhagem hCME/D3 por meio de microscopia confocal;

2. REFERENCIAL TEÓRICO

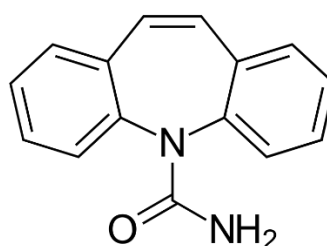
2.1 CARBAMAZEPINA

A carbamazepina (5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida) foi sintetizada pelo químico Walter Schindler em 1953 para tratar doenças relacionadas ao nervo trigêmeo. Posteriormente, devido as suas propriedades farmacológicas, começou a ser utilizada para epilepsia e transtornos bipolares. Sua comercialização foi aprovada em 1974 nos Estados Unidos pela *Food and Drug Administration* (FDA). Atualmente, a carbamazepina está presente na lista dos medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (GUBITOSA et al., 2022). Além disso, vale destacar que a carbamazepina consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sendo fornecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (VALDIVIESO et al., 2026)

A carbamazepina é um fármaco de classe II (baixa solubilidade e alta permeabilidade) (SÁ FILHO et al., 2024). Apresenta em forma de pó branco cristalino, de forma molecular $C_{15}H_{12}N_2O$, de massa 236,27g/mol, administrada por via oral (ANVISA, 20219). Fármaco da classe dos anticonvulsivante, utilizada no tratamento de epilepsia, crises convulsivas em gerais, transtornos de bipolaridade, estabilizador de humor e tratamento de dores neuropáticas (neuralgia do nervo trigêmeo) (BEYDOUN et al., 2020; FERREIRA JÚNIOR, 2018; IANNACCONE et al., 2021; JIA et al., 2022; LIU et al., 2006; MOHIUDDIN et al., 2019; OSUNTOKUN et al., 2021; PINEDA-FARIAS et al., 2021; RISSARDO, CAPRARA, 2020; TAVARES et al., 2016).

A estrutura da carbamazepina (Figura 1) é constituída por um éster aromático ácido não polar, uma fração carbonila na quinta posição (MOHAMMADI et al., 2024).

Figura 1 – Estrutura química da carbamazepina



Fonte: do Autor (2025).

Legenda: estrutura molecular da carbamazepina.

Já se sabe que a carbamazepina possui algumas formas polimórficas, como polimorfos anidros, um di-hidrato e muitos cocristais e solvatos. Em relação a forma anidros, tem estabelecidos 5 tipos de anidros: i) triclinica; ii) trigonal; iii) P-monoclínica (mais estável em temperatura ambiente); iv) C-monoclínica v) Catenas. Além disso, possui sua forma di-hidrato ($\text{CBZ} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) e numerosos cocristais com outros fármacos ou coformadores (HERBOTH, LYUBARTSEV, 2024; HALL, CRUZ-CABEZA, STEED, 2024).

O mecanismo de ação da carbamazepina ainda é incerto, mas sabe-se que ela atua bloqueando os canais de Na^+ dependentes de voltagem, com isso inibindo a geração de potencial de ação rápida (FERREIRA JÚNIOR, 2018; LIU et al., 2006; OSUNTOKUN et al., 2021, RISSARDO, CAPRARA, 2020). Há estudos que demonstram que a carbamazepina ainda pode atuar nos receptores de GABA, canais K, canais de Ca^{2+} tipo L (longa duração do potencial de ação) e locais de ligação de adenosina no cérebro (LIU et al., 2006).

Vale destacar o estreito índice terapêutico que a carbamazepina possui (TAVARES et al., 2016). A concentração terapêutica da carbamazepina está entre 4 a 12mg/L. Níveis tóxicos já são notados acima de 15 mg/L e a dose tóxica letal é de 40mg/L. Em outras palavras, a dose eficaz é muito próxima da dose tóxica, induzindo risco de toxicidade, o que faz necessário o monitoramento regular dos níveis sanguíneos do fármaco (ALELWANI, et al., 2020; AKARAMAN, 2017; MOHIUDDIN et al., 2019; TAVARES et al., 2016).

A meia vida plasmática da carbamazepina é de 30 a 40 horas (ALELWANI et al., 2020), sendo metabolizada no fígado pelas enzimas CYP3A4 da família das enzimas do citocromo P450, podendo causar inúmeras interações medicamentosas clinicamente relevantes. (BEYDOUN et al., 2020; FUHUR et al., 2021). A administração da carbamazepina pode elevar a atividade dessas enzimas, favorecendo o metabolismo de outros fármacos pelas enzimas do complexo P450, ocasionando uma redução de níveis plasmáticos dos fármacos administrados simultaneamente, por consequência, a diminuição de seus efeitos (BEYDOUN et al., 2020). Além disso, o produto de metabolismo é um epóxido reativo, a carbamazepina-10,11-epóxido, que se liga a DNA e proteínas, produzindo efeito teratogênico em grávidas (GUIBITOSA et al., 2022; QURESHI et al., 2014). Outros efeitos colaterais podem afetar os sistemas neurológicos, respiratórios e cardíacos, como: estado mental alterado, convulsões (dose usual errônea), depressão respiratória, aspição

concomitante, taquicardias e hipotensão (KARAMAN, 2017).

Além disso, a carbamazepina é indutora de expressão do gene MDR1 (ABCB), responsável pela produção da p-glicoproteína (P-gp). A proteína P-gp situa-se na membrana celular, principalmente em tecidos com alta irrigação de sangue, como intestinos e barreira hematoencefálica, sendo responsável pelo efluxo de xenobiótico, com isso, evitando o acúmulo de substâncias nocivas para a célula. Para mais, ela desempenha um papel crucial na farmacocinética de medicamentos, expulsando quimioterápicos e psicotrópicos, gerando um mecanismo de resistência para a carbamazepina. Resumidamente, a carbamazepina induz o aumento de seu efluxo pela P-gp, sendo necessário o aumento de dose para atingir o mesmo efeito farmacológico (QIAN et al., 2023; PIROGOV et al., 2025; KE et al., 2019; MENG et al., 2011).

Outro empecilho na utilização da carbamazepina é o acúmulo indesejado em órgãos não alvo. Podendo acumular, significativamente, no fígado e nos rins, além de pulmões e cérebro. Isso se deve ao fato da carbamazepina ter uma lipofilicidade que favorece a entrada em órgãos com maior teor de lipídios, podendo ocasionar uma hipersensibilidade e desenvolvimento de doenças hepáticas e renais (YAO et al., 2025, NICOLETTI et al., 2019)

2.2 BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA

A barreira hematoencefálica (BHE) foi descrita primeiro por Paul Ehrlich e comprovada, sequentemente, por Edwin Goldmann (Wu et al., 2023). A BHE é uma estrutura dinâmica, semipermeável, multicelular, com espaço entre a circulação periférica e o sistema nervoso central (SNC), formada por células endoteliais, astrócitos, pericitos e micróglia (ALAHMARI et al., 2021; KADRY, NOORANI e CUCULLO, 2020; WU et al., 2023; SOBRAL, 2018).

As células endoteliais são consideradas o core estrutural da BHE. São células epiteliais escamosas simples que revestem as paredes dos capilares. Em relação a estrutura, as células endoteliais são fixadas por junções oclusivas e aderentes, resultando em compartimento distinto de membrana alumininal e ablumininal, estruturas importantes para a polarização. Além disso, possuem junções oclusivas, moléculas de adesão juncional e mecanismo de transporte específicos. A presença de junções de oclusão dificulta o fluxo de moléculas polares no endotélio da BHE, devido ao

selamento das vias paracelulares entre células endoteliais e adjacentes. Uma característica singular das células endoteliais da BHE é a falta de fenestrações (pequenos poros transcelulares), limitando a difusão livre e troca de molécula entre o tecido cerebral e o sangue. Além disso, apresentam uma carga superficial negativa, impedindo moléculas de mesma carga adentrar (ALAHMARI et al., 2021; KADRY, NOORANI e CUCULLO, 2020; WU et al., 2023).

Os astrócitos, também chamadas de astroglia, são células gliais mais numerosas, expressa uma morfologia polarizada e complexa, não tendo uma homogeneidade em todo o cérebro. São subdivididas em i) protoplasmáticas, localizada na substância cinzenta, muito vascularizada, ii) fibrose, localizada na substância branca, menos vascularizada. Responsáveis pela sinalização dinâmica como a eliminação de resíduo; ajuste do fluxo sanguíneo cerebral; homeostase dinâmica; equilíbrio das respostas neuroimune; compartimentalização do parênquima neural; regulação do pH; captação e processamento de neurotransmissores, fornecendo substratos ricos em energia aos neurônios; mediação de sinais dos neurônios para a vasculatura; tampões de potássio; responsável pela inflamação em doenças neurodegenerativas. Junto com os pericitos, eles circulam o vaso sanguíneo, através de pedículos terminais especializados, servem como interface neurônio/endotelial. A membrana dos pedículos possui canais de potássio, responsáveis por manter a homeostase hídrica e a concentração iônica. Sua aparência é em forma de estrela com vários apêndices, se distinguindo pela expressão dos filamentos intermediários vimentina e proteína ácida fibrilar glial (ALAHMARI et al., 2021; KADRY, NOORANI e CUCULLO, 2020; WU et al., 2023).

Pericitos se encontram entre as células endoteliais astrócitos e neurônios. Sua atividade consiste em fagocitar compostos estranhos nocivos, controle da permeabilidade da BHE e fluxo sanguíneo cerebral. Atuam, também, na integridade da BHE, participando da angiogênese e estabilidade microvascular. Devido a sua semelhança com células musculares lisas, elas podem, até certo ponto, regular o diâmetro dos capilares sanguíneos. Pelas disposições física, as células periciticas e endoteliais estão sempre em comunicação. Os pericitos podem liberar fatores de sinalização para células endoteliais, determinando o número de junções de oclusão. Com isso, se o número de pericitos diminuïrem, o número de junções também será afetado (ALAHMARI et al., 2021; KADRY, NOORANI e CUCULLO, 2020; WU et al., 2023).

Microglia pode ser encontrada em todo tecido cerebral e espinhal, representando até 20% das células gliais. Auxilia as células nervosas fornecendo imunidade, englobando partículas estranhas perigosas, reparando o tecido cerebral lesionado e participando da sinalização extracelular. Vale destacar, que há estudos que relatam que as junções são reguladas por micróglia excitadas. Sendo assim, auxiliando na integridade da BHE (ALAHMARI et al., 2021; KADRY, NOORANI e CUCULLO, 2020; WU et al., 2023).

Com isso, a barreira forma um mecanismo de defesa do SNC, sendo responsável pelo controle de efluxo e influxo de substâncias para o SNC, podendo ser classificadas de acordo com o seu mecanismo: físico, metabólito e de transporte. O componente físico é constituído pelas células endoteliais. O componente metabólico é constituído por enzimas expressas nas próprias células endoteliais, como a CYP P450, monoamina oxidase e a dopa descarboxilase. Já o componente de transporte é constituído por proteínas transportadoras, receptores para a endocitose e *ATP-binding proteins*. Esses mecanismos permitem a formação de junções complexas oclusivas, resultando em uma alta seletividade e baixa permeabilidade (BONDAN et al., 2002; PILAKKA-KANTHIKEEL et al., 2013, SOBRAL, 2018).

Vale destacar que o desempenho do sistema nervoso central exige um equilíbrio e o bom funcionamento de todas as células neurais. Doenças neurodegenerativas podem estar relacionadas ao desequilíbrio dessas células, como: doença de Alzheimer, demência vascular, doença de Parkinson, demência frontotemporal e câncer cerebral (ANTHONY et al., 2021)

A BHE é relativamente impermeável a íons, distintos aminoácidos, pequenos peptídeos, macromoléculas e proteínas. Possui receptores de adenosina, transportadores de glicose e aminoácidos, receptores de insulina, receptores de transferrina (TfR), receptores de lipoproteínas de baixa densidade e receptores de folato (BONDAN et al., 2002; PILAKKA-KANTHIKEEL et al., 2013, SOBRAL, 2018; VIEIRA, SOUZA, 2013; WU et al., 2023). Entretanto, a BHE limita a distribuição de medicamentos para o SNC, sendo o principal obstáculo para o desenvolvimento de fármacos que atuem no local, fazendo-se necessário a utilização de novos meios para atravessá-la com eficiência (MARTINS et al., 2021; SOBRAL, 2018).

Métodos invasivos como, administração intratecal, administração por convecção, implantação intracraniana e estímulo cerebral profundo foram utilizados como vias alternativas. Entretanto, esses métodos esbarram na aceitação do paciente,

no risco potencial da exposição cerebral e danos físicos ocorridos na administração (WU et al., 2023).

Atualmente, sistemas transportadores representam uma estratégia não invasiva amplamente utilizada. Esses ligantes fornecem um direcionamento ativo devido à alta especificidade para receptores endoteliais cerebrais (WU et al., 2023), como os receptores de transferrina. Esses receptores possuem duas subunidades de peso 90kDa, ligados por ligação dissulfeto. Responsável pela transcitose do ferro, cada subunidade se liga a uma molécula de transferrina (ANTHONY et al., 2021; WU et al., 2023). A utilização de transferrina como ligantes em sistemas de liberação de fármaco têm demonstrado ser eficientes em tratamento de câncer (LI et al., 2024; MOJARAD-JABALI et al., 2022), e potencial para utilização em outros fármacos que atuam no SNC (CARRILHO et al., 2025).

2.3 POLÍMERO DE IMPRESSÃO MOLECULAR (MIP)

Polímeros de impressão molecular (MIPs) são materiais tridimensionais de estrutura rígida de tamanho nanométricos, sintetizados ao redor de uma molécula molde, originando sítio seletivos para esta molécula (KUMAR et al., 2024; DIAS, PEÇANHA et al., 2013; RUELA, 2015). Essa capacidade de reconhecer e ligar seletivamente ocorre através de várias formas de interação, como ligação de hidrogênio, interação eletroestática, interação hidrofóbica, além das cavidades se encacharem na molécula alvo, como “chave-fechadura”, por meio de sítios de ligação, de acordo com a forma e diâmetro da cavidade (REFAAT et al., 2019; YUKSEL e TEKTAS, 2022). Sendo conhecidas, por essa alta capacidade seletivas, como “antibióticos artificiais” (HE et al., 2021; KUMAR et al., 2024; XU, WANG & LIU, 2021; MAMIPOUR, NEMATOLLAHZADEH, KOMPANY-ZAREH, 2021).

O uso de MIPs está amplamente descrito na literatura, em separação cromatográfica, membrana de separação, sensores, sistema de liberação de fármacos, adsorventes de contaminantes, preparo de amostra, composição de materiais, ensaios biológicos, catálise, bioimagem e dispositivos ópticos, aplicações ambientais enantioseparação, extração de produtos naturais (CHEN et al., 2021; KUMAR et al., 2024; OROWITZ et al., 2020). Seu vasto uso está relacionado com seu baixo custo, boa estabilidade físico-química, alta seletividade, fácil de preparação (MAMIPOUR, NEMATOLLAHZADEH, KOMPANY-ZAREH, 2021).

Os MIPs podem ser classificados como nanoestruturas quando apresentam tamanho de 1 a 1000nm (ZIELIŃSKA et al., 2020). Um dos problemas encontrados na utilização dessa tecnologia é, em muitas vezes, o tamanho desuniforme dos polímeros sintetizados (OROWITZ et al., 2020).

A síntese do MIP requer a utilização de quatro componentes principais: uma molécula modelo (template), um monômero funcional, um iniciador radicalar e um solvente porogênico. Cada componente desempenha um papel essencial na síntese do polímero (MURDAYA et al., 2022).

A molécula molde ou template pode ser um fármaco, enzima ou outro tipo de molécula que sirva de modelo durante a síntese de polimerização (FRESCO-CALA, BATISTA e CÁRDENAS, 2020). A polimerização forma cavidades específicas para esse molde. Essas cavidades comportam-se como sítios de ligação complementares no polímero, conferindo-lhe alta afinidade e seletividade para reconhecer e se ligar à molécula molde original após sua remoção (NISHCHAYA, RAI e BANSODE, 2023).

Monômero funcional são como “tijolos de construção”, ligados em sequência por um agente de ligação cruzada. Existe vários tipos de monômeros funcionais, sua escolha depende da natureza da molécula, como carga e tamanho, para ser moldado as cavidades seletivas. Os monômeros podem ser ácido metacrílico, ácidos vinílicos, acroleína, acrilato de metila, entre outros. A quantidade de monômero deve ser maior em relação a molécula molde (4:1), para que se garanta a síntese devida dos sítios de ligação de toda a superfície da molécula molde (NISHCHAYA, RAI e BANSODE, 2023; KUMAR et al., 2024).

O agente de ligação cruzada desempenha um papel fundamental na polimerização do complexo molecular, sendo responsável pelo controle da morfologia do polímero, pela estabilidade dos sítios de reconhecimento molecular e pela integridade mecânica do material sintetizado. Alguns exemplos de agente são: p-divinilbenzeno, 1,3-diisopropenilbenzeno, dimetacrilato de etilenoglicol, dimetacrilato de tetrametileno, 2,6-bisacrililamidopiridina, 1,4-fenilenodiacrilamida, ácido 3,5-bisacrilamidobenzóico (NISHCHAYA, RAI e BANSODE, 2023; KUMAR et al., 2024).

Iniciadores radicalares são responsáveis pelo “*start*” da reação, induzido quimicamente ou termicamente. Os iniciadores comumente utilizados são compostos azo, que contêm carbono terciário em ambas as extremidades, carregando o grupo éster ou nitrila, juntamente com o grupo alquila, são a chave para a polimerização de radicais livres. Exemplos de compostos que podem ser iniciadores são: peróxido de

benzoíla, azobisdimetilcaleronitrila, dimetil acetal benzílico, persulfato de potássio (NISHCHAYA, RAI e BANSODE, 2023; KUMAR et al., 2024).

Os solventes porogênicos recebem essa denominação devido ao seu papel na geração de porosidade no material polimérico durante a síntese. A quantidade de solvente utilizado na síntese é inversamente proporcional ao tamanho das partículas e ao rendimento da síntese. Tolueno, clorofórmio, ácido acético, cloreto de metileno, acetonitrila, metanol e água são comumente utilizados como solventes para MIPs (NISHCHAYA, RAI e BANSODE, 2023; KUMAR et al., 2024).

Resumidamente, um MIP é sintetizado por meio da complexação de monômeros funcionais ao redor da molécula modelo, estabelecendo ligações covalentes ou interações intermoleculares. Isso resulta na formação de um complexo pré-polimerização, que inclui um agente de ligação cruzada e um iniciador radicalar, dando origem a uma estrutura polimérica rígida e tridimensional. Em seguida, a molécula modelo é removida por meio de clivagem química ou extração, resultando na criação de sítios seletivos no material (SILVA, NASCIMENTO JÚNIOR, 2021, MURDAYA et al., 2022).

Existem várias maneiras de sintetizar MIPs, como baseado na polimerização in situ dos monômeros dispersos, precipitação de polímeros pré-formados, gelificação iônica, bulk, mini-emulsão, fluído supercrítico, suspensão coacervação de polímeros hidrofílicos (MENDES, 2018; NIKAN, RATNAPARKHIAND, CHAUDHARI, 2014; RUELA, 2015; SCHAFFASZICK et al., 2003). Além disso, há trabalhos recentes que descrevem outros métodos de sínteses: deposição física de vapor, deposição química de vapor, eletrofição, impressão 3D, síntese biológica e fluido supercrítico. Esses métodos podem ser utilizados com outros métodos afim de melhorar a eficiência da síntese (HARISH et al., 2022).

No processo de elaboração de um MIP, é necessária a síntese de um polímero não impresso molecular (NIP). O NIP é preparado seguindo a mesma metodologia empregada na síntese do MIP, sem a presença da molécula molde. A utilização do NIP é para fins comparativos e comprobatórios (COSTA, 2022).

A utilização de MIPs como nanocarreadores em sistema de liberação de fármacos demonstrou ser eficaz em sistemas de administração oral, intravenosa (HE et al., 2021), ocular, tópico e transdérmico (ZAIDI, 2016). Sendo utilizadas no tratamento de doenças dermatológicas, oftalmológicas, inflamatórias, neurológicas e oncológicas (HE et al., 2021; TUWAHATU, 2018; ZAIDI, 2016; XU, WANG & LIU, 2021,

FIGUEIREDO et al., 2023).

Alguns exemplos de medicamentos e formulações bioativas utilizando MIPs como carreadores: curamina (BECHNAK et al., 2020; GAO et al., 2020; Dourado, 2020), coumarina (SZCZECZ et al., 2020), rapamicina (ESCALONA-RAYO et al., 2019), hiperforina (TRAEGER et al., 2020), fenofibrato (TORRES-FLORES, NAZENDE, EMRE, 2019; QIU et al., 2019), anfotericina (SAQIB et al., 2020), ciprofloxacina (GUNDAY et al., 2020), paclitaxel (AVRAMOVIC et al., 2020), Donepezila (FIGUEIREDO et al., 2023).

2.4 SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Sistemas convencionais de liberação, muitas vezes, como comprimidos, capsulas e xaropes, possuem limitações, como flutuações nos níveis plasmáticos de fármacos, que podem levar a níveis subterapêuticos ou tóxicos, além do direcionamento ineficiente do fármaco até seu sítio-alvo (ADEPU e RAMAKRISHNA, 2021; BERILLO et al., 2021; ZHU, WU e ZI, 2024).

Sistemas de liberação podem ser obtidos a partir da conjugação do fármaco com anticorpos, polímeros, oligossacarídeos, pequenas moléculas carreadoras, peptídeos entre outras. Tratamento de doenças oftalmológicas, hepáticas, infecções, genéticas e câncer foram bem-sucedidas utilizando desse tipo de sistema (ZHU, WU e ZI, 2024)

Alguns sistemas de liberação visam carrear o fármaco até o seu sítio de ação, libertando-o de forma controlada em uma faixa terapêutica segura e desejada em um período de tempo constante, sem muitas variações. Esses carreadores atuam na proteção contra temperatura, pH e oxidação, facilita o fármaco a transpor membranas (DANG, GUAN, 2020; PEREIRA, OLIVEIRA, DENADAI, 2022; TONG et al., 2020).

Em comparação com os sistemas de liberação modificado, os fármacos em sistemas convencionais são eliminados mais rapidamente, além de uma flutuação na dosagem terapêutica maior. Para manter a dosagem mínima efetiva e abaixo da dosagem tóxica, doses múltiplas em menores concentrações podem ser efetivas, entretanto isso se esbarra na biodisponibilidade do fármaco, da aceitação do paciente e a regularidade. Já os sistemas de liberação modificado apresentam ser uma alternativa viável a isso, pois conseguem manter o nível plasmático mais constante, diminuindo a dose terapêutica usual e, por consequência, aumentando a segurança

do tratamento (ADEPU e RAMAKRISHNA, 2021; DANG, GUAN, 2020; MANZARI et al., 2021; TONG et al., 2020).

Os sistemas de liberação modificados possuem várias vantagens já discutidas neste trabalho, como: especificidade do alvo, longa resistência do fármaco, proteção contra metabolização, biodisponibilidade melhorada, baixa frequência de dose, melhor adesão do paciente. Entretanto, há algumas desvantagens a serem pontuadas: possíveis toxicidades dos carreadores, absorção diminuída pelo trato gastrointestinal e maior custo de produção (ADEPU e RAMAKRISHNA, 2021).

Também já se utilizou sistemas de liberação modificados para tratamento em SNC com eficiência. Foram testados com eficiência em fármacos administrados pela via trans nasal, intravenosa, intratecal e intraventricular, intra-arterial e injeções intracerebral. Sempre visando superar ou contornar a BHE (MARKOWICZ-PIASECKA et al., 2022)

3. METODOLOGIA

3.1 INSTRUMENTOS E REAGENTES

Os equipamentos utilizados neste estudo foram: balança analítica Kern série 410 (Kern & Sohn, Stuttgart, Alemanha); agitador mecânico vibramax (Ika, Campinas, Brasil); sistema de purificação de água Milli-Q 182 Ω .m (Millipore, Massachusetts, EUA); banho ultrassônico, modelo USC2800A (Unique, São Paulo, Brasil); Cromatografia Líquida de Alta Performance série 10A (Shimadzu, Kyoto, Japão); Espectrometro de Massa mono quadrupolo 2050C 3D(Shimadzu, Kyoto, Japão); Analisador de rastreamento de nanopartículas particle metrix (ZetaView, Düsseldorf, Alemanha); Microscópio Eletrônico de Varredura Philips XL-30 FEG (YPS electron optics, York, Reino Unido); Espectrômetro de infravermelho IR Prestige-21 (Shimadzu, Kyoto, Japão); Termobalança DTG60H Shimadzu (Shimadzu, Kyoto, Japão); Célula DSC60 plus (Shimadzu, Kyoto, Japão); Centrífuga DTC16000 (Daiki, São Paulo, Brasil)

Os reagentes, padrões e solventes foram: 3-metacriloxipropiltrimetoxisilano (Sigma-Aldrich); metanol grau HPLC (Sigma-Aldrich); ácido metacrílico (Sigma-Aldrich); 4,4'azobis (Sigma-Aldrich); carbamazepina (Sigma-Aldrich); etilenoglicol dimetacrilato (Sigma-Aldrich); metanol P.A (ACS Científica); solução fisiológica 0,9% (SoroMax); Avidina (Sigma-Aldrich); fosfato monopotássico (Microbioquímica); 5-fluoresceína Biotina (Sigma-Aldrich); EZ link sSulfo-NHS-biotin (Thermo scientific); N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida hidróclorido (Sigma-Aldrich); N-Hidroxisucinimidobiotina (Sigma-Aldrich); Meio de Eagle modificado por Dulbecco - high glucose (DMEM) (Sigma-Aldrich); Endothelial basal medium-2 (EBM-2) (Loncaza);

Materiais complementares foram: tubos de diálise de alta retenção de 14kDa (Sigma-Aldrich);

3.2 SÍNTESE DOS POLÍMEROS

A síntese dos polímeros foi feita de acordo com Figueiredo et al (2023), utilizando a técnica de precipitação, com algumas alterações.

Passo 1: Síntese do MIP e do NIP.

Para a síntese do MIP, 160mL de acetonitrila, 57,52 mg de carbamazepina e 105,2 mg de ácido metacrílico foram adicionados em um frasco de síntese fechado. A mistura será sônica por 5 minutos e mantida à temperatura ambiente. Em seguida, 411,3mL de dimetacrilato de etilenoglicol e 60mg de 2,2-azobis(4-cianoaléico) foram adicionados ao frasco, que foi submetido a sonicação por 5 minutos e mantida em temperatura ambiente. Nitrogênio foi borbulhado durante 10 minutos, o frasco foi selado em uma atmosfera de nitrogênio e imerso em um banho de óleo operando a 75°C por 3 horas sob agitação (com uma barra magnética). As nanopartículas obtidas foram lavadas com uma solução metanol:ácido acético 9:1 (v:v), duas vezes com metanol e 30 vezes com água ultrapura. Um polímero não impresso (NIP) foi sintetizado de acordo com o mesmo protocolo, mas sem a carbamazepina.

Passo 2: Tratamento do MIP e do NIP com avidina.

Uma suspensão aquosa de MIP ou NIP (30mg mL⁻¹) foi submetida a sonicação durante 20 minutos. Em seguida, 1mL de uma solução aquosa contendo 10 mmol L⁻¹ de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida hidrocloreto e 10 mmol L⁻¹ de N-hidroxissuccinimida foram inseridos no tubo (com a suspensão de nanopartículas). O tubo foi vortexado por 15 minutos. As partículas foram separadas por centrifugação a 15000rpm e lavadas duas vezes com 2mL de água. Em seguida, 2 mL de solução de avidina (0,5mg mL⁻¹, preparada em PBS x10, pH 7,4) foram adicionados às nanopartículas, e o sistema foi mantido em espera a 25°C por 1 hora. As nanopartículas foram separadas por centrifugação (15000rpm) e lavadas duas vezes com água ultrapura.

Passo 3: Obtenção da transferrina Biotinizada.

Primeiro, 50µg de transferrina e 2mg de EZ-LinkSulfo-NHS (N-hidroxissuccinimida)-biotina foram dissolvidos em 5mL de PBS 10X (pH 7,4). O sistema foi mantido em espera à temperatura ambiente por 4 horas. Em seguida, a transferrina biotinizada foi dializada em uma cassete de diálise Slide-A-Lyser (10k MWCO), contra 500mL de PBS 10x (pH 7,4) por 8 horas.

Passo 4: Marcação do MIP e do NIP com Biotina Fluorescente

Em seguida, 1mL de biotina fluorescente a 0,012mg mL⁻¹ foi adicionado a 40 mg de MIP ou NIP (obtidos no passo 2), e o sistema foi mantido em temperatura ambiente por 15 minutos. As partículas foram separadas por centrifugação (15000rpm) e lavadas duas vezes com água ultrapura. As nanopartículas MIP e NIP fluorescentes foram utilizadas posteriormente em experimentos in vitro e in vivo.

Passo 5: Síntese de MIP-transferrina (MIP-T) e NIP-transferrina (NIP-T) e Marcação com Biotina Fluorescente

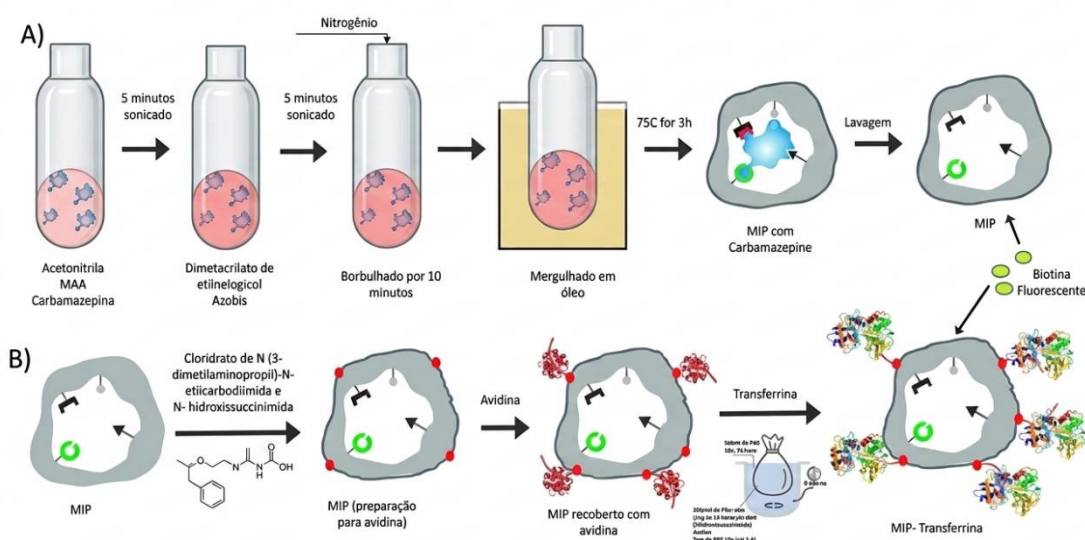
Em sequência, 5mL de solução aquosa de transferrina biotinizada (obtida no passo 3) foram misturados com 5mL de biotina fluorescente a $0,01\text{mg mL}^{-1}$. Em seguida, 2mL dessa mistura foram adicionados a 60mg de MIP ou NIP (passo 2), e o sistema foi mantido em espera por 30 minutos. As nanopartículas MIP-T e NIP-T fluorescentes foram obtidas para uso em experimentos *in vitro*.

Passo 6: Secagem dos nanomateriais de MIP, NIP, MIP-T e NIP-T.

Por fim, os nanomateriais obtidos foram secados em estufa a 60°C por 24 horas.

A figura 2 abaixo ilustra a obtenção dos nanomateriais:

Figura 2 – Ilustração do esquema de síntese das nanopartículas com marcação de biotina fluorescente (A), e esquema do recobrimento dos MIP com transferrina e marcação com biotina fluorescente (B).



Fonte: do autor (2025)

Legenda: A) Processo de polimerização do MIP/NIP em volta da molécula molde (carbamazepina), utilizando temperatura a 75°C por 3 horas. B) Etapas de recobrindo com transferrina e marcação com biotina fluorescente.

3.3 CARACTERIZAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS

As caracterizações do MIP, MIP-T, NIP e NIP-T foram feitas por: microscopia

eletrônica de varredura, espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier, análise de rastreamento de nanopartículas (NTA) e análise térmica.

3.3.1 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A morfologia das partículas foi avaliada por meio de microscopia eletrônica de varredura. Para isso, utilizou-se um microscópio Philips XL-30 FEG equipado com um canhão de emissão de elétrons por efeito de campo (FEG-SEM), operando com tensão de 10 a 25keV, spot 4 e distância de trabalho de 5mm. Para preparar as amostras, adicionou-se com uma micropipeta, uma gota da suspensão das amostra (5mg/mL) em eppendorf com 2mL de isopropanol que foram dispersa em banho ultrassônico por 10 minutos e, em seguida, uma gota da dispersão foi depositada sobre um substrato de silício ou alumínio (5mm × 5mm) fixado com fita de carbono. Após secagem em estufa a 40°C por 12 horas, as partículas ficaram adequadamente distribuídas, permitindo a visualização detalhada de suas características morfológicas.

3.3.2 Espectroscopia no infravermelho com transformada de fourier (FTIR)

O aparelho utilizado para essa caracterização foi o IR Prestige-21 (Shimadzu). Utilizou-se pastilhas de brometo de potássio (KBr) para auxiliar na leitura das amostras. Foram feitas leituras de MIP, NIP, MIP-T e NIP-T. Para análise, utilizou 1mg de nanopartícula e 50mg de KBr. A faixa de varredura utilizado foi de 4000 a 400cm⁻¹.

3.3.3 Análise de rastreamento de nanopartículas (NTA)

Para a análise de tamanho de partícula, potencial zeta e leitura de revestimento de fluorescência, utilizou-se o equipamento particle metrix (ZetaView). No preparo de amostras foram utilizados frações de menos de 1mg de nanoartícula em 15mL de água. Para o tamanho de partícula e potencial zeta, as leituras foram feitas no comprimento de onda do laser para excitação em 488 (λ). O potencial zeta foi feito nos pH 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10. A leitura de fluorescência foi feita no comprimento de laser de excitação em 500 (λ).

3.3.3 Análise térmica

O comportamento térmico das amostras foi avaliado por meio de Termogravimetria (TG), Análise Térmica Diferencial (DTA) simultâneas e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). As curvas TG foram derivadas em 1ª ordem (DTG) para a confirmação dos fenômenos térmicos.

As curvas TG/DTA simultâneas foram obtidas na termobalança DTG60H Shimadzu em atmosfera dinâmica de nitrogênio com fluxo de 50 mL.min⁻¹, de 30 a 600 °C, com razão de aquecimento a 10 °C min⁻¹. Utilizou-se cadinho de alumina aberto e massa de amostra de 2,0 mg.

As curvas DSC foram obtidas na célula Shimadzu 60 *plus*, em atmosfera dinâmica de nitrogênio com fluxo de 50 mL.min⁻¹, de 30 a 600 °C, com razão de aquecimento a 10 °C min⁻¹. Utilizou-se cadinho de alumínio fechado e massa de amostra de 1,0 mg.

3.3.4 Difração de raio-X

A caracterização estrutural por difração de raios X (DRX) foi feita em todos os materiais (MIP, MIP-T, NIP e NIP-T) carregados com carbamazepina na proporção 1:10 (carbamazepina: polímeros). Para isso, utilizou-se um difratômetro Rigaku (modelo ULTIMA IV), operando com radiação CuK α (λ = 0,15406 nm), sob uma tensão de 40 kV e uma corrente de 30 mA. Os difratogramas foram coletados em configuração θ -2 θ , com varredura angular contínua de 10° a 80° (2 θ).

3.4 ESTUDOS DE ADSORÇÃO E DE LIBERAÇÃO DE CARBAMAZEPINA NAS NANOPARTÍCULAS

Este estudo visou compreender os mecanismos de interação entre nanopartículas e a carbamazepina, além da avaliação do tempo de equilíbrio de adsorção, e da capacidade de carregamento das nanopartículas com carbamazepina. Avaliou-se a presença de sítios seletivos impressos mediante as variações nos resultados obtidos para os materiais impressos e não impressos. Além disso, os estudos permitiram avaliar a influência da camada externa de transferrina na capacidade adsorptiva e seletiva dos materiais.

3.4.1 Cinética de adsorção

Esse estudo de cinética foi feito utilizando 5mg de nanopartícula em 1mL de solução contendo 6 mg/L de carbamazepina agitados por nos tempos: 0, 10, 20, 30, 45, 60, 120, 300, 600, 1800, 2700 e 3600 segundos e a 1.000 rpm. As nanopartículas foram separadas por filtração (filtro aquoso 4,45um), e a concentração residual de carbamazepina no sobrenadante foi quantificada por meio de HPLC. A fase móvel utilizada foi tampão fosfato:acetonitrila:metanol(55:25:20, v/v/v), e a vazão foi 100uL/min.

A capacidade adsortiva foi calculada de acordo com a equação:

$$q = (C_o - C_f) \times V \times m^{-1}$$

Onde: q é a capacidade adsortiva ($\mu\text{g/g}$);

C_o é a concentração inicial ($\mu\text{g/L}$);

C_f é a concentração analisada ($\mu\text{g/L}$);

V é o volume da solução (L);

m é a massa do material (g)

Os resultados obtidos foram avaliados pelo modelo cinético de pseudo-primeira ordem, pseudo-segunda ordem, Elovich e Avrami.

3.4.2 Isotermas de adsorção

O método de adsorção foi aplicado para determinar a capacidade máxima de adsorção do carbamazepina nas nanopartículas, além de avaliar o comportamento dessa adsorção à medida que a concentração da carbamazepina aumenta. Soluções-padrão de carbamazepina, variando de 2 a 50mg/L, foram preparadas em água. Em seguida, 1mL de cada solução foi adicionado a tubos de ensaio contendo 5mg de nanopartículas (MIP, NIP, MIP-T ou NIP-T). Esses tubos foram agitados por 2 horas à temperatura ambiente (aproximadamente 25°C). As partículas foram separadas por filtração, e a concentração residual de carbamazepina no sobrenadante foi quantificada por meio de HPLC. A fase móvel utilizada foi tampão fosfato:acetonitrila:metanol (55:25:20, v/v/v), a uma vazão de 100uL/min.

Os resultados obtidos foram avaliados pelos modelos de isoterma de Langmuir,

Freundlich, Dubinin-Radushkevich, Temkin, Elovich, Harkins-Jura, Javanovic, Sips, Koble-Corrigan, Radke-Prausnitz, Toth, Redlich-Peterson, Langmuir-Freundlich e Hill.

3.5 ENSAIOS DE LIBERAÇÃO

O objetivo dos estudos de cinética de adsorção foi avaliar a liberação da carbamazepina ligada aos polímeros, em função do tempo, bem como identificar os mecanismos dessas interações. Para isso, foram adicionados 500 mg/L de nanopartículas (MIP, NIP, MIP-T ou NIP-T) em 3 mL de uma solução de carbamazepina a 50 mg/L em PBS (0.1 mol/L). Após alcançar o equilíbrio, as suspensões foram transferidas para sacos de diálise com poros de 14kDa que foram devidamente selados e imersos em meio receptor de PBS (0.1 mol/L), com agitação constante. Foram coletadas alíquotas de 1000 uL de solução receptora nos tempos: 0,08, 0,16, 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5 e 24 horas, e o volume retirado foi repostado na mesma quantidade em PBS (0.1 mol/L).

Além disso, realizou-se um ensaio de liberação com carbamazepina livre (sem a presença dos polímeros) para fins de controle. Utilizou-se as mesmas condições já citadas acima.

As alíquotas coletadas foram quantificadas por HPLC, empregando fase móvel tampão fosfato:acetonitrila:metanol (55:25:20, v/v/v), e vazão de 100 uL/min.

3.6 ESTUDOS DE VIABILIDADE CELULAR

3.6.1 Viabilidade em caco2

As células Caco2 foram semeadas a uma concentração de $2,5 \times 10^4$ células/cm² e cultivadas a uma temperatura de 37°C e uma concentração de CO₂ de 5% em meio Meio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM). Este meio foi complementado com 1% de PenStrep, 10% de soro fetal bovino. Os ensaios de viabilidade celular foram realizados utilizando o teste de brometo de tiazolil azul de tetrazólio. Os ensaios foram feitos com carbamazepina, nanopartículas (MIP, NIP, MIP-T e NIP-T) e nanopartículas carregadas com carbamazepina (MIP + Carbamazepina, NIP + Carbamazepina, MIP-T + Carbamazepina e NIP-T + Carbamazepina).

Os ensaios com nanopartículas não associadas a carbamazepina foram feitos

nas concentrações de 0,1, 0,2, 0,5, 1,0, 2,0 e 3,0 µg/mL. Já os ensaios com os polímeros associados com a carbamazepina foram feitos nas concentrações de 0,1, 1,0, 2,0, 3,0 e 4,0 µg/mL para os polímeros, e de 0,01, 0,1, 0,2, 0,3 e 0,4 µg/mL para carbamazepina. Por fim, a carbamazepina isolada foi também testada nas concentrações 0,01, 0,1, 0,2, 0,3 e 0,4 µg/mL.

3.6.1 Viabilidade em hCMEC/D2

As células hCMEC/D2 foram semeadas a uma concentração de $2,5 \times 10^4$ células/cm² e cultivadas a uma temperatura de 37°C e uma concentração de CO₂ de 5% em meio basal endotelial (EBM-2). Este meio foi complementado com 1% de PenStrep, 10% de soro fetal bovino, 1% de concentrado lipídico definido quimicamente, 5 mg/L de ácido ascórbico, 0.517 mg/L de hidrocortisona, 2382.32 mg/L de HEPES e 0.001 mg/L de fator de crescimento fibroblástico humano. Os ensaios de viabilidade celular foram realizados utilizando o teste de brometo de tiazolil azul de tetrazólio. Os ensaios foram feitos com carbamazepina e nanopartículas carregadas com carbamazepina (MIP + Carbamazepina, NIP + Carbamazepina, MIP-T + Carbamazepina e NIP-T + Carbamazepina). Os ensaios com os polímeros associados com a carbamazepina foram feitos nas concentrações de 0,1, 1,0, 2,0 3,0 e 4,0 µg/mL para polímeros, e de 0,01, 0,1, 0,2, 0,3 e 0,4 µg/mL para carbamazepina. Por fim, a carbamazepina isolada foi também testada nas concentrações 0,01, 0,1, 0,2, 0,3 e 0,4 µg/mL.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS MOLECULARMENTE IMPRESSA (MIP) E NÃO IMPRESSA (NIP) E SEUS PARES REVESTIDOS COM TRANSFERRINA (MIP-T E NIP-T)

A síntese foi executada de acordo com o trabalho de Figueiredo et al (2023). Foram sintetizados 4 tipos de nanopartículas poliméricas: MIP, NIP, MIP-T e NIP-T.

As nanopartículas molecularmente impressas, foram tratados com avidina para, na sequência, permitir a inserção da transferrina. No final de cada síntese, os polímeros foram revestidos com biotina fluorescente. A biotina fluorescente foi usada como marcador fluorescente para futuros testes *in vivo*.

A síntese resultou em cerca de 500, 450, 500 e 450 mg de partículas de MIP, NIP, MIP-T e NIP-T, respectivamente.

O recobrimento com transferrina sobre os polímeros não alterou o rendimento final em comparação aos polímeros não recobertos. Provavelmente, a perda de massa na síntese foi recompensada com o aumento do peso pela transferrina.

Vale destacar que a massa final dos polímeros da síntese está relacionada com a quantidade de cada componente da síntese, mas principalmente com a quantidade de solvente porogênico. Quanto maior a quantidade de solvente, menor é a quantidade de polímero sintetizado. Isso se deve ao fato do aumento da superfície de interação da molécula molde com monômero funcional, facilitando a complexação monômero e polímero (pré polimerização). Entretanto, essa complexação afeta a nucleação (polimerização/crescimento), produzindo polímeros de menor tamanho, mas com rendimento de síntese menor (NISHCHAYA, RAI e BANSODE, 2023; KUMAR et al., 2024).

4.2 CARACTERIZAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS

4.2.1 Tamanho de partículas

Foram analisados o tamanho de partícula para os 4 polímeros: MIP, NIP, MIP-T e NIP-T, empregando a técnica NTA (Tabela 1)

Tabela 1 – Tamanho (nm) dos polímeros

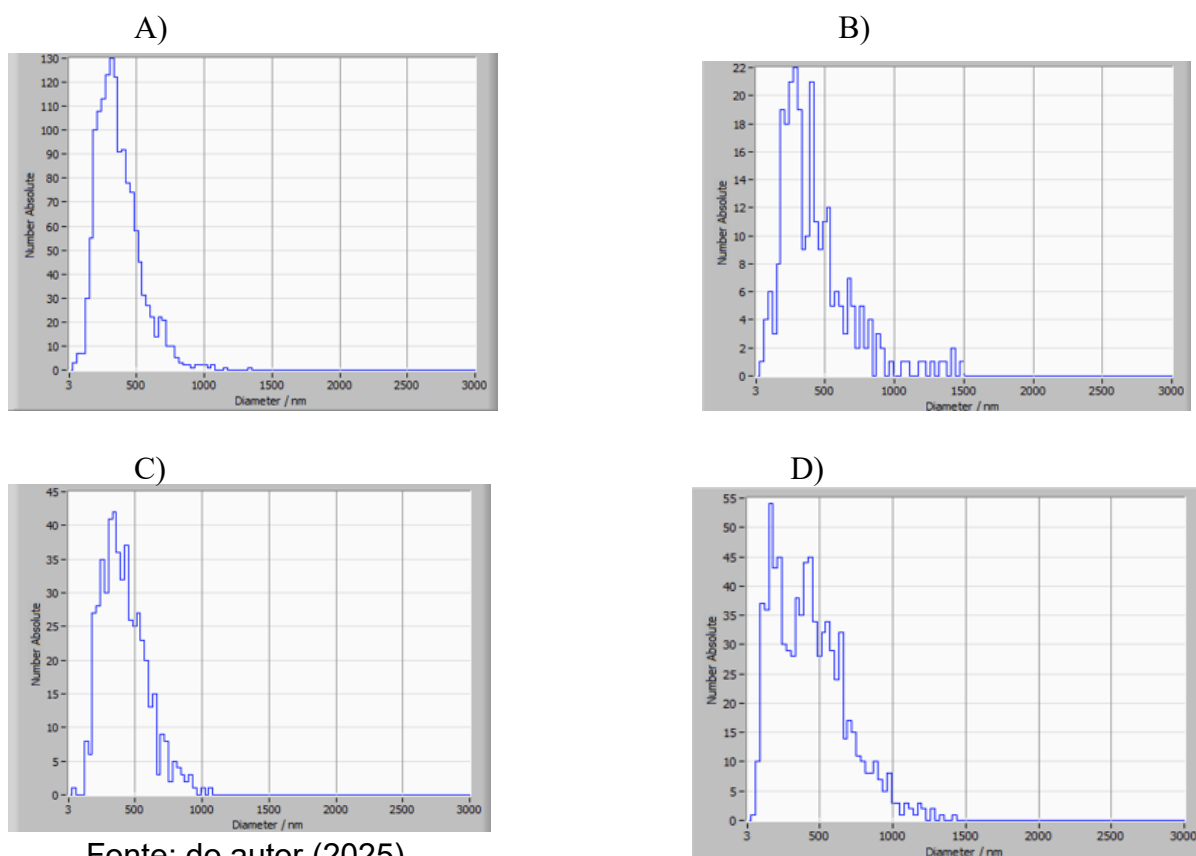
Materiais	Tamanho (nm)	Span
MIP	$\pm 347,5$	1.1
NIP	$\pm 391,7$	1.3
MIP-T	$\pm 360,9$	1.2
NIP-T	$\pm 404,7$	1.1

Fonte: do autor (2025)

MIP, NIP, MIP-T e NIP-T apresentaram tamanhos de, respectivamente, 347,5; 391,7; 360,9 e 404,7nm. As partículas de MIP e MIP-T foram menores, em relação aos seus pares não impresso, em concordância com a literatura (DE MIDDELEER, DUBRUEL, DE SAEGER, 2016). MIP-T e NIP-T apresentaram tamanho de partícula maior, em relação ao MIP e NIP não recobertos, isso se deve a presença de transferrina, comprovando a eficiência da síntese de conjugação polímero e proteína.

Nota-se valores de span próximos de 1, isso demonstra uma polidispersão entre monodisperso a moderado (WANG et al. 2026; AZEMA et al., 2017). Nota-se isso pela figura 3 ilustra a dispersão de tamanho de A) MIP, B) NIP, C) MIP-T e D) NIP-T

Figura 3 - Dispersão de tamanho de: A) MIP, B) NIP, C) MIP-T e D) NIP-T



Fonte: do autor (2025)

Legenda: A) Dispersão de tamanho do MIP. B) Dispersão de tamanho do NIP. C) Dispersão de tamanho do MIP-T. D) Dispersão de tamanho do NIP-T

O tamanho de partícula está relacionado ao solvente porogênico. A quantidade de solvente afeta a criação de complexos pré polimerização, que por sua vez, afeta o tamanho de partícula e o rendimento, como já discutidas neste trabalho.

Estudos feitos a fim de comparação entre tamanho de partícula e permeabilidade na BHE demonstraram que menor a nanopartícula, maior a permeabilidade. Hanada et al (2014) descrevem que partículas até 100 nm conseguem uma alta permeação na BBB, podendo ser internalizada não apenas pelas células endoteliais, mas também pelos pericitos. Neste mesmo estudo, é descrito que partículas maiores que 400 nm tem uma permeabilidade afeta, estando localizado mais no lado endotelial. Entretanto, a permeação da nanopartícula através da BHE depende de outras variáveis, também, como o tipo de monômero utilizado e do seu recobrimento (BROWN et al., 2020).

No entanto, uma elevada permeabilidade na barreira hematoencefálica (BHE) pode não ser vantajosa, uma vez que nanopartículas com alta capacidade de penetração podem induzir intoxicação e inflamação cerebral (CHO et al., 2024). Além disso, o uso de nanocarreadores constituídos por monômeros funcionais com toxicidade cerebral conhecida ou cuja citotoxicidade ainda não foi devidamente comprovada pela literatura exige cautela. Uma estratégia para contornar esses riscos consiste na utilização de partículas com tamanho maiores.

Dessa forma, as dimensões dos nanocarreadores devem ser criteriosamente selecionadas de acordo com a sua finalidade e seu sítio-alvo. Carreadores que buscam *targed* da BBB faz melhor os de tamanho superior a 200nm (BROWN et al., 2020). Essa abordagem visa assegurar a entrega do princípio ativo no local desejado, evitando a internalização no parênquima cerebral e, consequentemente, os efeitos tóxicos previamente descritos por Cho e colaboradores (2024). Portanto, o *design* desses sistemas de entrega deve buscar um equilíbrio entre a eficácia terapêutica e a segurança biológica.

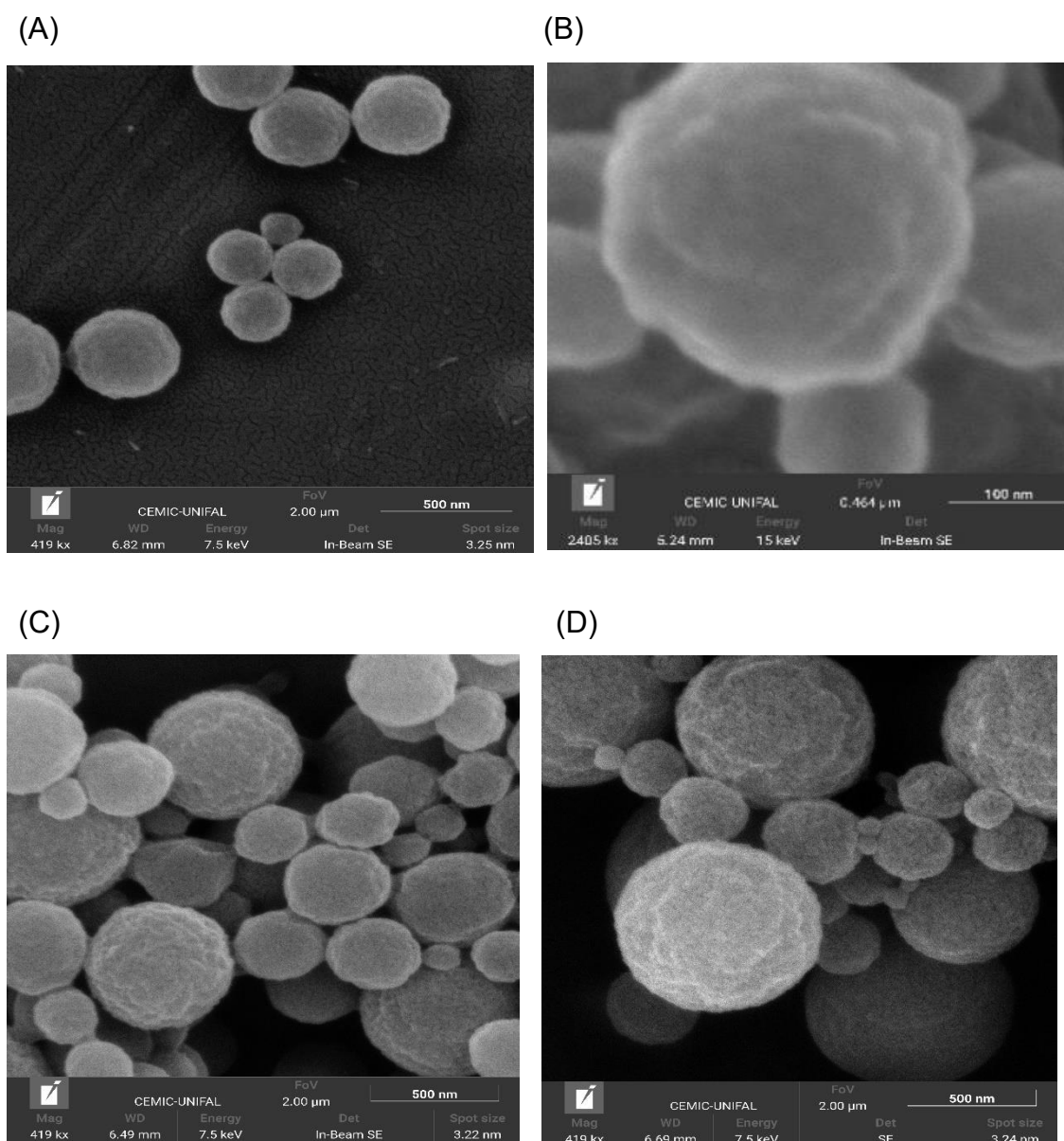
4.2.2 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A técnica de MEV utiliza-se de feixes de elétrons no lugar de fótons. A interação

desse feixe com a amostra gera sinais que são detectados para formar uma imagem. A imagem é criada ponto a ponto, com alto aumento e grande profundidade de campo, revelando detalhes morfológicos e topográficos em nanoescala.

Foram feitas as análises dos materiais não revestidos (MIP e NIP), quanto dos polímeros revestidos (MIP-T e NIP-T). As figuras 4 (A, B, C e D) representam a imagem eletrônica dos polímeros MIP, MIP-T, NIP e NIP-T, respectivamente

Figura 4 – Microscopias eletrônicas de varredura MIP (A), MIP-T (B), NIP (C), NIP-T (D).



Fonte: do autor (2025)

Legenda: A) Imagem eletrônica de varredura do MIP. B) Imagem eletrônica de varredura do NIP. C) Imagem eletrônica de varredura do MIP-T. D) Imagem eletrônica

de varredura do NIP-T.

Ao observar as imagens de microscopia eletrônica de varredura, nota-se que o MIP (A) e MIP-T (B), em comparação aos não impressos NIP (C) e NIP-T (D), possuem uma superfície mais rugosa, enquanto os não impressos, uma superfície mais lisa, isso é devido a presença de cavidades específicas presentes nas superfícies dos polímeros impressos. Com isso, essa técnica permite confirmar a eficácia da síntese do MIP (ABDOLLAH, AHMAD e OMAR, 2021; QRONFLA, JAMOUSSE e CHAKROUN, 2023).

Ressalta-se, que ambos os polímeros apresentaram uma configuração esférica. Esta configuração arredondada é uma consequência direta do mecanismo de síntese polimérica, no qual os processos de nucleação e crescimento das cadeias macromoléculas favorecem a formação de estruturas com essa característica (NISHCHAYA, RAI e BANSODE, 2023; KUMAR et al., 2024)

4.2.2 Taxa de fluorescência

Foram feitos ensaios de fluorescência para as 4 nanopartículas, MIP, NIP, MIP-T e NIP-T revestidos com biotina fluorescente. Para a quantificação dos polímeros totais, utilizou-se um laser de excitação com comprimento de onda em 488 (λ), já as leituras dos polímeros marcados com a biotina fluorescente foram lidas no comprimento em 500(λ). A tabela 2 mostra a taxa de fluorescência de cada nanomaterial:

Tabela 2 – Eficiência de Fluorescência

Materiais	488 (λ) - Filtro não fluorescente	500 (λ) - Filtro fluorescência	Taxa de fluorescência (%)
MIP	6,70E+07	5,80E+07	87,0
NIP	1,10E+07	9,40E+06	85,0
MIP-T	3,60E+07	3,20E+07	89,0
NIP-T	2,70E+07	2,16E+07	80,0

Fonte: do autor (2025)

O MIP, NIP, MIP-T e NIP-T apresentaram taxa de fluorescência de 87, 85, 89 e 80, respectivamente. Pode-se observar que as partículas apresentaram taxas semelhantes, entre 80 a 87% de nanopartículas marcadas com biotina florescente.

O emprego da biotina foi utilizado para estudos a *posteriori* em animais (*in vivo*),

em teste de *scanner* in-vivo para visualizar o trajeto no corpo e a concentração do nanocarreador nos órgãos. Esta etapa será realizada futuramente.

A biotina fluorescente é amplamente utilizada como marcador de fluorescência em sistema de liberação controlada (MIÁJEON et al., 2014; WANG et al., 2022; TAKAYAMA et al., 2021). As superfícies dos polímeros foram previamente tratadas com avidina possibilitando a ligação com a biotina, formando um complexo avidina-biotina (WANG et al., 2022; TAKAYAMA et al., 2021). A biotina fluorescência absorve energia em λ_{ex} 490 nm e emite em λ_{em} 524 nm (MERCK, 2025; DRAMICANIN, LIM e MONARD, 2023).

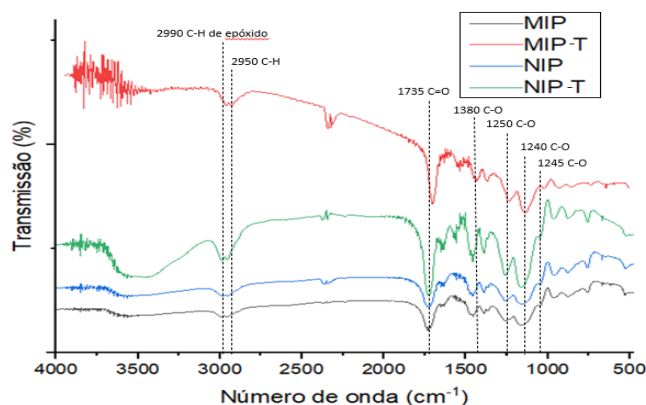
A complexação avidina-biotina já foi descrita na literatura, principalmente como marcadores antitumorais (WANG et al., 2022; TAKAYAMA et al., 2021). A avidina possui uma alta afinidade pela biotina, em sua estrutura, detendo sítios de ligações para a biotina, tornando-a um excelente precursor para marcadores com biotina fluorescente (WANG et al., 2022; TAKAYAMA et al., 2021). Mais especificamente, a avidina forma ligações de hidrogênio em interações ligante-proteína com a biotina, essa afinidade está na escala fentomolar. Isso se deve, também ao peso molecular da biotina (240Da) e a estrutura da cadeia lateral flexível, formado por ácido valérico. A biotina consegue formar, além de ligações de hidrogênio, ligações clássicas com regiões lipofílicas (MCCONNEL, 2021).

Essa complexação avidina-biotina é muito utilizada e necessária para a realização de testes de imagem, como fluorescência no infravermelho próximo (KOSAKA et al., 2009)

4.2.3 Espectroscopia de infravermelho

A figura 5 abaixo apresenta os espectros de infravermelho das 4 nanopartículas sintetizadas.

Figura 5 – Espectros de FTIR dos MIP, NIP, MIP-T e NIP-T



Fonte: do autor (2025)

Legenda: Imagem do Espectro de infravermelho do MIP, NIP, MIP-T e NIP-T.

Considerando os espectros apresentados, a banda 1735 é de ligação C=O, e as bandas de 1380, 1250, 1240 e 1235 cm^{-1} são de ligações C-O, provenientes do EGDMA da síntese. A banda de 2950 cm^{-1} é proveniente de estiramento e deformação assimétrica da ligação C-H do carbono sp^3 (Figueiredo et al., 2024).

Quando comparados os espectros, não se pode observar diferenças significativas entre eles, provavelmente pela similaridade das sínteses.

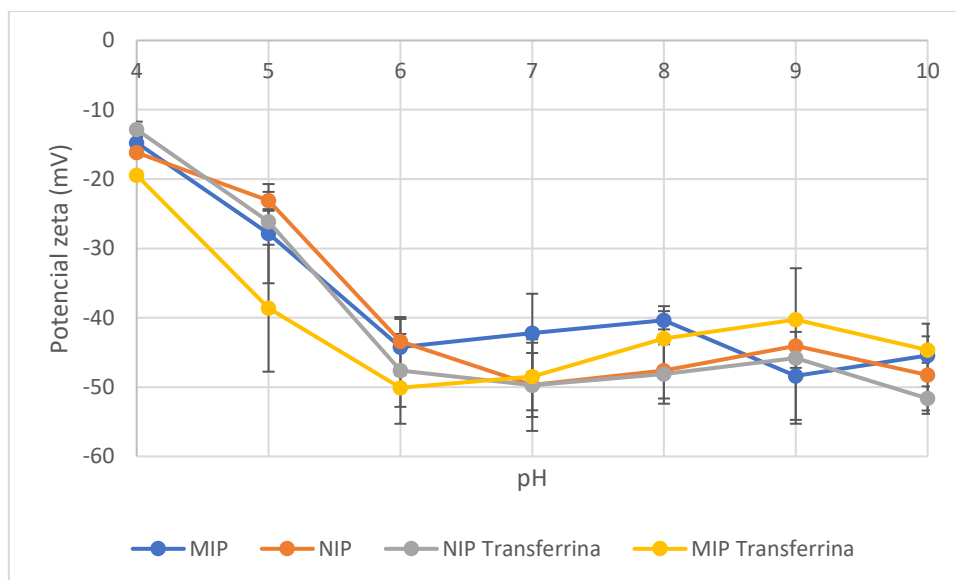
Com o ensaio de infravermelho, pode-se notar a presença ou não de molécula molde (DE MIDDELEER, DUBRUEL E SAEGER, 2016). Ao observar o espectro, não houve bandas correspondentes a carbamazepina, sendo assim, o processo de lavagem se mostrou eficiente.

4.2.4 Potencial zeta

Foram feitas réplicas de cada material polimérico: MIP, NIP, MIP-T e NIP-T nos pHs: 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10. O ensaio foi feito pela técnica de NTA.

A figura 6 apresenta o perfil de potencial do MIP, NIP, MIP-T e NIP-T.

Figura 6 – Potencial zeta de MIP, NIP, MIP-T e NIP-T em diferentes pHs.



Fonte: do autor (2025)

Legenda: Carga superficial do MIP, NIP, MIP-T e NIP-T.

Na faixa de pH testados, as nanopartículas (MIP, NIP, MIP-T e NI-T) apresentaram características bem próximas, não apresentaram isometria isoelétrica, estando todos acima de 110mV. A carga negativa apresentada é devido a presença de grupos carboxílicos (-COOH) proveniente do ácido metacrílico da síntese (RADFAR et al., 2024). Esse grupo funcional fornece a capacidade de se ligar de diferentes maneiras, podendo formar ligações covalentes e não-covalentes, ligações de hidrogênio e iônicas (NISHCHAYA, RAI E BANSODE, 2023).

No pH 4, as nanopartículas apresentaram carga líquida superficial mais próxima da isoeletricidade, variando de 112,86 mV a 119,44 mV. Entre os pHs 6 a 10, todos os polímeros apresentaram equilíbrio em sua carga superficial, estando entre 140mV a 150mV.

Todas as nanopartículas poliméricas apresentaram cargas superiores a 130mV (acima de pH 6,0), portanto, apresentando estabilidade em suspensão. Visto que cargas superiores ocasionam repulsão intramolecular, evitando, assim, a geração de coloides pela formação de agregados. Ressalta-se que essa característica é fundamental para carreadores serem utilizados em sistema de liberação controlada (KRSTIĆ et al., 2018; HOTI et al., 2024).

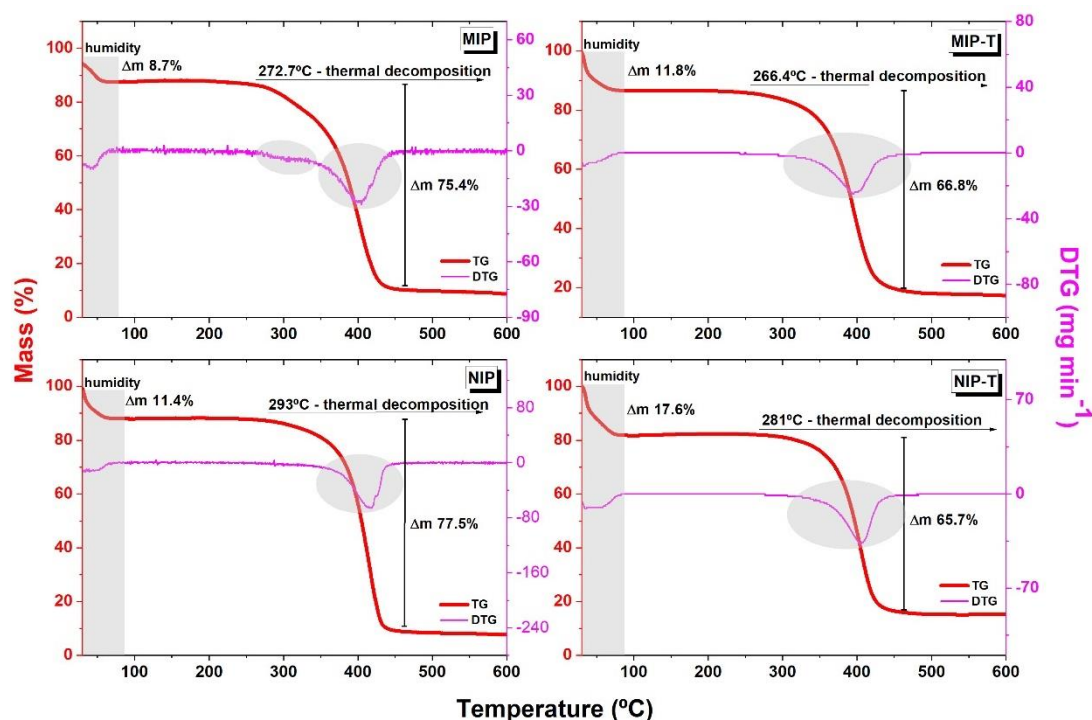
4.2.5 Análise térmica

4.2.5.1 Curva termogravimétrica

Essa técnica permite investigar a perda de massa dos polímeros em função da temperatura, fornecendo um perfil de degradação. Pode-se, então, estudar a janela de estabilidade térmica fornecida pela faixa de temperatura na qual os polímeros podem ser aplicados (DE MIDDELEER, DUBRUEL E SAEGER, 2016).

Na figura 7, estão apresentadas as curvas termogravimétricas das 4 nanopartículas: MIP, MIP-T, NIP, NIP- T.

Figura 7 – Curvas termogravimétricas de nanopartículas de MIP, MIP-T, NIP, NIP-T.



Fonte: do autor (2025)

Legenda: Curva termogravimétricas do MIP (superior esquerda), MIP-T (superior direito), NIP (inferior esquerdo) e NIP-T (inferior direito) e seus respectivos DTG.

Pode-se observar que cada nanopartícula apresenta uma estabilidade térmica em faixa de temperatura diferente.

Considerando os polímeros impressos, o MIP apresentou uma perda inicial de 8,7% de sua massa total, isso se deve a solventes residuais presentes. Sua

decomposição térmica se inicia à 272,7°C, com perda de 75,4%. O MIP-T apresentou perda de massa residual de 11,8%. Sua decomposição térmica se iniciou à 266,4°C, com perda de 66,8%.

Em relação aos polímeros não impresso, o NIP apresentou uma perda inicial de 11,4% de sua massa total. Isso se deve provavelmente à presença de solventes residuais. Sua decomposição térmica se iniciou à 293°C, com perda de 77,5%. O NIP-T sua apresentou perda de massa residual de 17,6%. Sua decomposição térmica se iniciou à 291°C, com perda de 66,8%.

Nota-se que os polímeros revestidos com transferrina apresentaram um decréscimo na faixa de decomposição térmica, diminuindo 3,4% e 4,1% da temperatura de degradação para MIP-T e NIP-T, respectivamente. Esse evento pode ser devido a desnaturação e decomposição da transferrina.

Ao analisar a curva de DTG, observa-se que as nanopartículas revestidas com transferrina apresentaram uma degradação menos complexa em relação aos não revestidos. Isso se dá ao fato da melhor homogeneidade na propagação de calor que a transferrina esteja fornecendo.

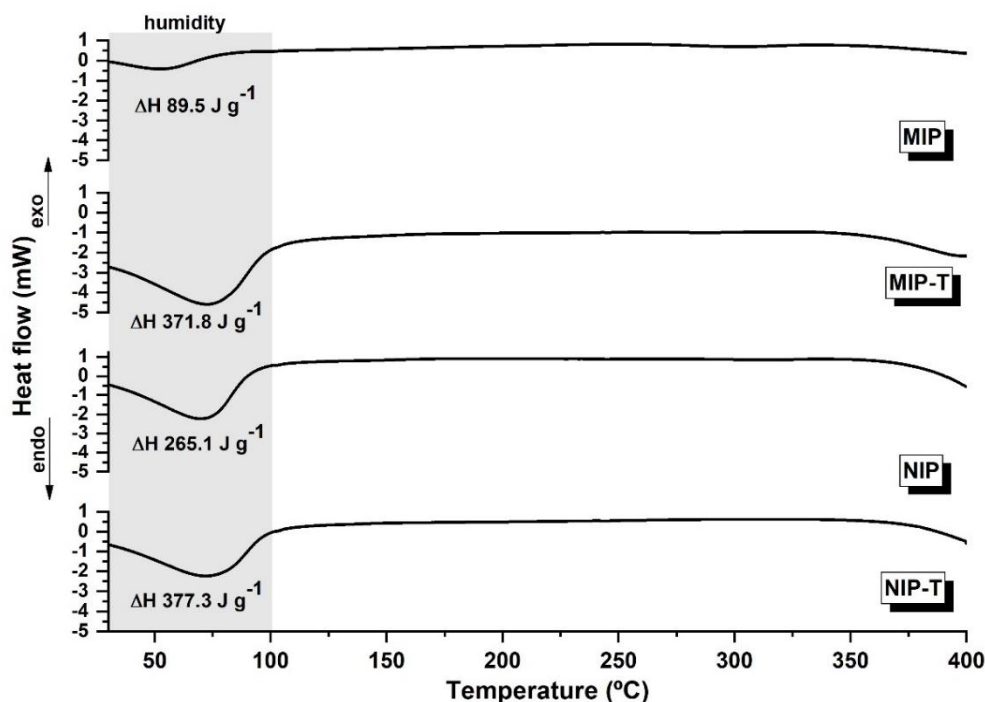
Por fim, esses resultados comprovam que a síntese de conjugação com transferrina foi eficiente.

4.2.5.2 Análise por calorimetria exploratória diferencial (DSC).

A DSC é uma técnica utilizada para investigar as mudanças de fase induzidas termicamente. Usa-se para medir a quantidade de calor absorvida ou liberada em função da temperatura (ZAMBRANO et al., 2024)

Foram feitas as análises das 4 nanopartículas estudados: MIP, MIP-T, NIP, NIP-T (Figura 8 abaixo).

Figura 8 – Curva calorimétrica exploratória diferencial para MIP, MIP-T, NIP, NIP-T



Fonte: do autor (2025).

Legenda: Curva calorimétrica, de cima para baixo, do MIP, MIP-T, NIP e NIP-T.

Pode-se observar que todos os materiais apresentaram absorção de calor até 100°C, devido a presença de solventes residuais, sendo os ΔH s de 89,5, 371,8, 265,1 e 377,3 Jg⁻¹ para MIP, MIP-T, NIP e NIP-T, respectivamente.

O MIP apresentou uma leve absorção de calor próximo à 380°C. Já MIP-T apresentou absorção de calor mais significativa próximo aos 370°C, isso se deve ao fato da presença de proteína transferrina, onde está ocorrendo desnaturação nas ligações peptídicas.

O NIP apresentou uma absorção de calor próximo a faixa de 380°C. Já o NIP-T também apresentou uma acentuação na absorção de calor na faixa de 370°C, isso se deve ao fato da presença da transferrina.

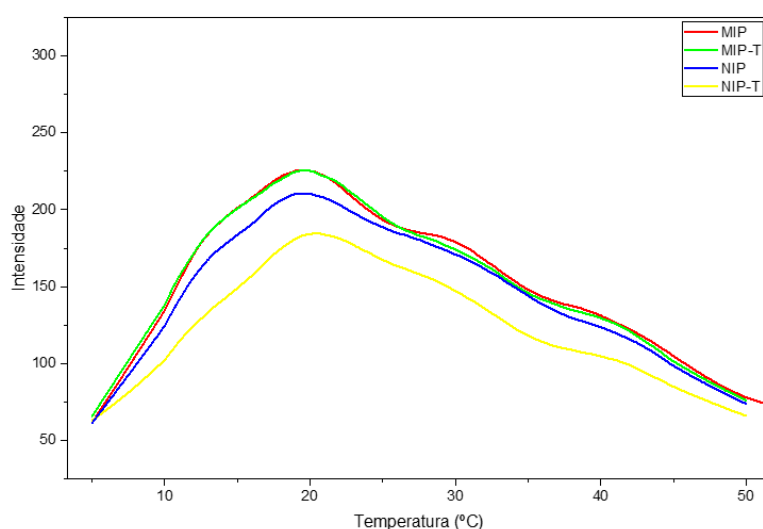
Observa-se que a transferrina proporciona uma propagação de calor pela estrutura do polímero, conferindo uma maior propagação e liberação de calor.

Os resultados estão de acordo com relatos da literatura. De Middeleer, Dubruel e Saeger (2016) descrevem que as curvas de análise de DSC em MIPs e NIPs apresentaram padrões muito próximos.

4.2.6 Difração de Raio-X (DRX)

A Figura 9 apresenta os halos da difração de raio-x dos polímeros não revestidos (MIP e NIP) e seus pares revestidos (MIP-T e NIP-T). Para esse estudo, os nanomateriais foram carregados com carbamazepina na concentração 10:1 (polímero:carbamazepina), m/m.

Figura 9 – DRX dos nanomateriais carregados com carbamazepina (MIP, NIP, MIP-T e NIP-T)



Fonte: do autor (2025).

Legenda: DRX do MIP, NIP, MIP-T e NIP-T.

Note-se picos mais intensos em todas os polímeros (MIP, MIP-T, NIP, NIP-T) por volta de 20°C, o que infere que a estrutura cristalina básica é similar nos 4 polímeros (NURHAYATI et al., 2016; ROYANI et al., 2021). Adicionalmente, o pico de intensidade de difração diminui ao longo da temperatura, indicando a presença da interação entre monômero e molécula molde (NURHAYATI et al., 2016).

Para se calcular o tamanho dos cristais (Tabela 3), em ângström (Å), utilizou-se a equação:

$$L = K\lambda / (\beta \cos\theta)$$

Onde:

- L = tamanho em Å
- K = 0.9 (fator de forma)

- $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ (CuK α)
- $\beta = \text{FWHM}$ (Full Width at Half Maximum - Largura à Meia Altura) em radianos
- $\theta = \text{\AA ngulo de Bragg}$

Para os cálculos, utilizou-se os dados de Pico (2θ) e FWHM ($^\circ$) obidos pelo gráfico de difração das amostras MIP, MIP-T, NIP, NIP-T carregados com carbamazepina. Os dados estão apresentados na tabela 3 abaixo.

Tabela 3 – Análise dos padrões de DRX dos polímeros MIP, MIP-T, NIP e NIP-T carregados com carbamazepina

Amostra	Pico (2θ)	FWHM ($^\circ$)	Tamanho Cristalito ($\text{\AA}$)
MIP	18.3 $^\circ$	0.30	268
MIP-T	18.3 $^\circ$	0.35	230
NIP	18.3 $^\circ$	0.40	201
NIP-T	18.3 $^\circ$	0,24	335

Fonte: do autor (2025)

Considerando os tamanhos dos cristalitos entre o polímero impresso (MIP) e o não impresso (NIP), o MIP apresenta uma maior cristalinidade, isso se deve ao fato da carbamazepina influenciar na organização, atuando como agente estruturador (NURHAYATI et al., 2016; GUAN et al., 2024).

Ao observar FWHM ($^\circ$), nota-se que a transferrina não alterou significativa a distância interplanar em comparação aos não revestidos. Entretanto, deve-se destacar que todos os polímeros revestidos e não revestidos apresentaram resultados semelhantes.

Ao analisar os resultados, nota-se a estrutura amorfa do polímero. Essa característica proporciona uma maior solubilidade e dissolução ao carregado (carbamazepina). A forma amorfa tem estrutura desordenada e maior energia livre que o cristal, exigindo menos energia para se dissolver; isso aumenta solubilidade e velocidade de dissolução em comparação à forma cristalina (BAGHEL, CATHCART, O'REILLY, 2016)

4.3 ESTUDOS DE ADSORÇÃO

Os estudos de adsorção foram feitos em polímeros MIP, MIP-T, NIP e NIP-T. Esses estudos são fundamentais para conhecer a capacidade adsorptiva dos materiais em função do tempo e concentração. Adsorção é o processo de atração de soluto a superfície de adsorvente (MUSAH et al., 2022). O estudo de cinética indica o tempo necessário para que o material polimérico entre em equilíbrio com a carbamazepina. Já o estudo de isoterma indica a quantidade máxima adsorptiva do polímero para a carbamazepina

4.3.1 Cinética de adsorção

Para a cinética, foram feitos nos tempos: 0, 10, 20, 30, 45, 60, 120, 300, 600, 1800, 2700 e 3600 segundos. Utilizou-se a carbamazepina na concentração de 6 mg/L, e 5 mg de nanopartículas.

4.3.1.1 Cinética MIP.

Com os dados das áreas de pico e a curva de calibração obtida, ajustou-se os modelos de cinética de pseudo-primeira e segunda ordens, Elovich e Avrami. As informações dos modelos ajustados, estimativas dos parâmetros, desvio padrão e os valores-p são apresentados na Tabela 4 abaixo:

Tabela 4 - Expressões, estimativas, desvio padrão e significância dos parâmetros dos modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em MIP.

Modelo	Expressão	Parâmetro	Estimativa	D.p.	Valor-p
PPO	$q_t = q_{e1}(1 - \exp(-k_f t))$	q_{e1} (mg g ⁻¹)	0,92	0,04	<0,0001***
		k_f (min ⁻¹)	0,59	0,12	0,0004***
PSO	$q_t = \frac{q_{e2}^2 k_s t}{1 + q_{e2} k_s t}$	q_{e2} (mg g ⁻¹)	0,97	0,03	<0,0001***
		k_s (g mg ⁻¹ . min ⁻¹)	0,84	0,15	0,0001**
Elovich	$q_t = \frac{\ln(1 + \alpha \beta t)}{\beta}$	α (mg g ⁻¹ . min ⁻¹)	4,21	1,02	0,0017**
		β (mg g ⁻¹)	7,73	0,37	<0,0001***
Avrami	$q_t = q_e (1 - \exp(-k_{AV} t^{n_{AV}}))$	q_e (mg g ⁻¹)	1,03	0,02	<0,0001***
		k_{AV} (min ⁻¹)	0,56	0,02	<0,0001***
		n_{AV}	0,43	0,03	<0,0001***

Fonte: Autor (2024).

** significativo a 1%; *** significativo a 0,1%.

D.p.: Desvio padrão; PPO: Pseudo-primeira ordem; PSO: Pseudo-segunda ordem.

Nota-se que todos os parâmetros dos modelos de cinética foram significativos ($p < 0,05$). Para avaliar a adequabilidade dos modelos ajustados, verificou-se as pressuposições da regressão não linear. Os resultados são apresentados na Tabela 5:

Tabela 5 - Valor-p obtido para os testes da análise dos resíduos dos modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em MIP.

Modelo	Teste de Shapiro-Wilk	Teste de Box-Pearse	Teste de Breusch-Pagan
PPO	0,2284	0,0141*	0,1789
PSO	0,6592	0,0198*	0,0357*
Elovich	0,8758	0,2220	0,3668
Avrami	0,6132	0,9678	0,1685

Fonte: Autor (2024).

PPO: Pseudo-primeira ordem; PSO: Pseudo-segunda ordem.

Os modelos de cinética que apresentaram violações nas pressuposições foram de pseudo-primeira ordem (resíduos não independentes) e de pseudo-segunda ordem

(resíduos não independentes e heterocedásticos), indicando que não houve um ajuste adequado, sendo então desconsiderados da seleção. Em seguida, selecionou-se o modelo que melhor se ajustou aos dados, primeiramente analisando-se os critérios de informação AICc, AIC e BIC, na Tabela 6 abaixo:

Tabela 6 - Critérios de seleção dos modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em MIP.

Modelos	AICc	AIC	BIC
Avrami	-48,96	-53,96	-51,70
Elovich	-39,11	-41,77	-40,08

Fonte: Autor (2024).

AICc: Critério de informação de Akaike corrigido; BIC: Critério de informação Bayesiano; AIC: Critério de informação de Akaike.

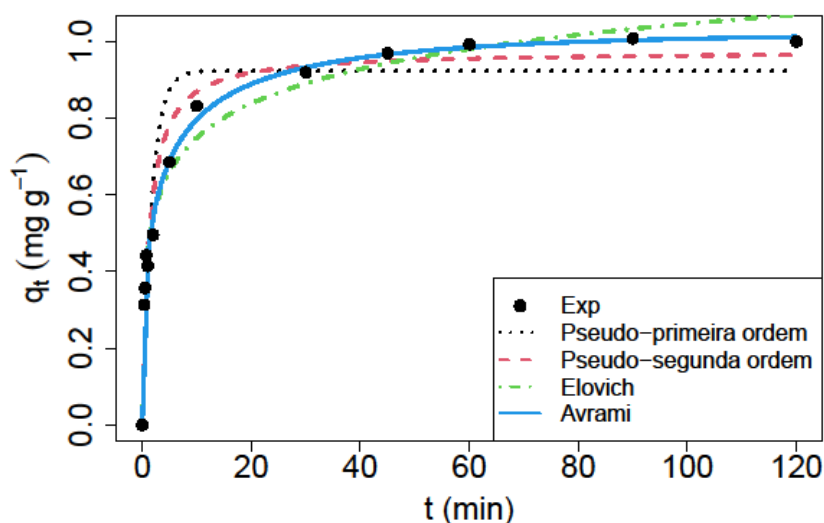
O modelo de ordem fracionária de Avrami apresentou os menores valores de todos os critérios de informação, com uma diferença maior que 2 unidades em relação aos demais, sendo, portanto, o modelo que melhor se ajustou aos dados.

De acordo com o modelo de ordem fracionária de Avrami ($R^2 = 0,9951$), a capacidade máxima adsorptiva do MIP na concentração de carbamazepina estudada ($6,00 \text{ mg L}^{-1}$) é de $1,03 \text{ mg g}^{-1}$ (intervalo de confiança de 95%, IC95%: $0,97 - 1,08$). O expoente de Avrami refere-se a um número fracionário relacionado com possíveis alterações do mecanismo de adsorção durante o processo, o que significa que, ao invés do mecanismo de adsorção seguir apenas uma ordem de cinética inteira e constante, ele poderia seguir cinéticas de múltiplas ordens que se alteram durante o contato carbamazepina com o MIP.

O modelo de Avrami leva em conta os solutos que já precipitaram e, portanto, não estão mais disponíveis para o crescimento posterior de polímeros (ODETTE et al., 2019). O modelo ainda descreve que adsorção é feita por nucleação (formação de centros adsorptivos) e crescimento (crescimento de centros adsorptivos) (NASCIMENTO et al., 2020)

As curvas de cinética de adsorção de carbamazepina em MIP são apresentadas na Figura 10:

Figura 10 - Modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em MIP.



Fonte: Autor (2024).

Legenda: Modelo cinético de adsorção de carbamazepina em MIP.

A possibilidade de resistência de difusão intrapartícula afetar o processo de adsorção foi explorada usando o modelo de difusão intrapartícula de Weber-Morris, cujas informações são apresentadas na Tabela 7:

Tabela 7 - Informações dos modelos de difusão intrapartícula de Weber - Morris no estudo de cinética de adsorção de carbamazepina em MIP.

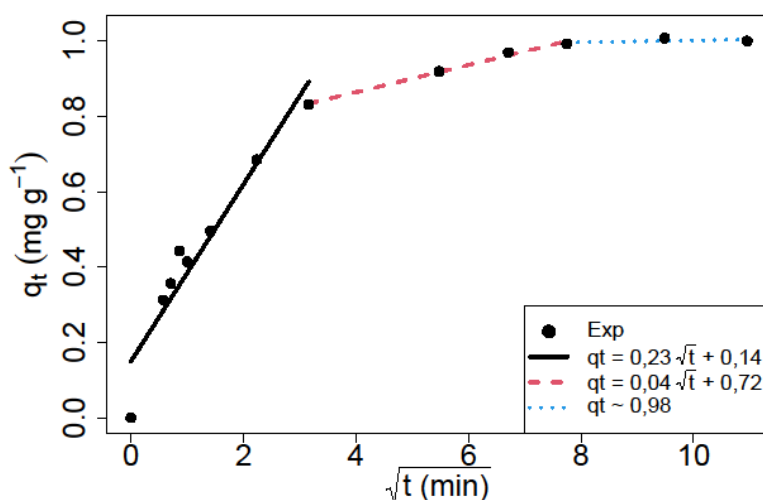
Modelo	Parâmetro	Estimativa	D.p.	Valor-p	R ²
Modelo 1	C ₁ (mg g ⁻¹)	0,15	0,05	0,0179*	0,913
	k _{id1} (mg g ⁻¹ min ^{-0.5})	0,23	0,03	0,0002***	
Modelo 2	C ₂ (mg g ⁻¹)	0,72	0,01	0,0003***	0,9926
	k _{id2} (mg g ⁻¹ min ^{-0.5})	0,04	2x10 ⁻³	0,0037**	
Modelo 3	C ₃ (mg g ⁻¹)	0,98	0,04	0,0244*	0,2764
	k _{id3} (mg g ⁻¹ min ^{-0.5})	2x10 ⁻³	4x10 ⁻³	0,6476	

Fonte: Autor (2024).

***Significativo a 0,1%; **Significativo a 1%; D.p.: Desvio padrão.

Na Figura 11 são apresentados os modelos de Weber-Morris para os dados de cinética de adsorção.

Figura 11 - Modelos de difusão intrapartícula de Weber-Morris para a cinética de adsorção de carbamazepina em MIP.



Fonte: Autor (2024).

Legenda: Modelo de difusão MIP.

4.3.1.2 Cinética NIP

Para a cinética do NIP, utilizou-se os dados das áreas de pico e a curva de calibração. Ajustou-se os modelos de cinética de pseudo-primeira e segunda ordens, Elovich e Avrami. As informações dos modelos ajustados, estimativas dos parâmetros, desvio padrão e os valores-p são apresentados na Tabela 8:

Tabela 8 - Expressões, estimativas, desvio padrão e significância dos parâmetros dos modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em NIP.

Modelo	Expressão	Parâmetro	Estimativa	D.p.	Valor-p
PPO	$q_t = q_{e1}(1 - \exp(-k_f t))$	q_{e1} (mg g ⁻¹)	0,97	0,03	<0,0001***
		k_f (min ⁻¹)	1,22	0,13	<0,0001***
PSO	$q_t = \frac{q_{e2}^2 k_s t}{1 + q_{e2} k_s t}$	q_{e2} (mg g ⁻¹)	1,03	0,02	<0,0001***
		k_s (g mg ⁻¹ · min ⁻¹)	1,69	0,18	<0,0001***
Elovich	$q_t = \frac{\ln(1 + \alpha \beta t)}{\beta}$	α (mg g ⁻¹ · min ⁻¹)	12,67	6,31	0,0676
		β (mg g ⁻¹)	7,60	0,72	<0,0001***
		q_e (mg g ⁻¹)	1,02	0,02	<0,0001***
Avrami	$q_t = q_e(1 - \exp(-k_{AV} t^{n_{AV}}))$	k_{AV} (min ⁻¹)	0,95	0,07	<0,0001***
		n_{AV}	0,56	0,06	<0,0001***

Fonte: Autor (2024).

** significativo a 1%; *** significativo a 0,1%.

D.p.: Desvio padrão; PPO: Pseudo-primeira ordem; PSO: Pseudo-segunda ordem.

Apenas o modelo de Elovich apresentou um parâmetro com estimativa não significativa ($p > 0,05$), sendo então desconsiderado da seleção. A fim de avaliar-se a adequabilidade dos modelos restantes, verificou-se as pressuposições da regressão não linear. Os resultados são apresentados na Tabela 9:

Tabela 9 - Valor-p obtido para os testes da análise dos resíduos dos modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em NIP

Modelo	Teste de Shapiro-Wilk	Teste de Box-Pearse	Teste de Breusch-Pagan
PPO	0,6326	0,0993	0,3616
PSO	0,9740	0,5670	0,0237*
Avrami	0,5845	0,3493	0,0864

Fonte: Autor (2024).

PPO: Pseudo-primeira ordem; PSO: Pseudo-segunda ordem.

O modelo de pseudo-segunda ordem apresentou violações nas pressuposições (resíduos não homocedásticos), o que indica que não houve um ajuste adequado, sendo desconsiderado da seleção. Em sequência, foi feito a seleção analisando-se os critérios de informação AICc, AIC e BIC dos modelos restantes. Os resultados estão apresentados na Tabela 10 abaixo:

Tabela 10 - Critérios de seleção dos modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em NIP.

Modelos	AICc	AIC	BIC
Avrami	-38,73	-43,18	-40,62
PPO	-29,47	-31,88	-29,95

Fonte: Autor (2024).

AICc: Critério de informação de Akaike corrigido; BIC: Critério de informação Bayesiano; AIC: Critério de informação de Akaike.

O modelo de ordem fracionária de Avrami apresentou os menores valores de

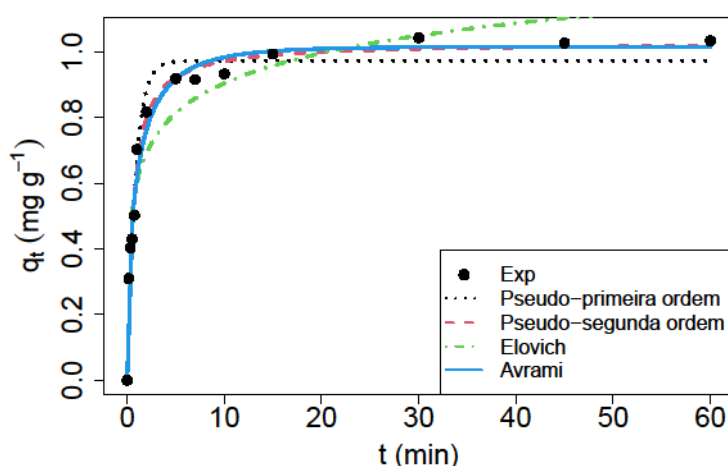
todos os critérios de informação, com uma diferença maior que 2 unidades em relação ao modelo de pseudo-primeira ordem, sendo, portanto, o modelo que melhor se ajustou aos dados.

De acordo com o modelo de ordem fracionária de Avrami, a capacidade máxima adsorptiva do NIP na concentração de carbamazepina estudada ($6,00 \text{ mg L}^{-1}$) é de $1,01 \text{ mg g}^{-1}$ (intervalo de confiança de 95%, IC95%: 0,97 - 1,07). O expoente de Avrami refere-se a um número fracionário relacionado com possíveis alterações do mecanismo de adsorção durante o processo, o que significa que, ao invés do mecanismo de adsorção seguir apenas uma ordem de cinética inteira e constante, ele poderia seguir cinéticas de múltiplas ordens que se alteram durante o contato carbamazepina com o NIP.

O modelo de Avrami leva em conta os solutos que já precipitaram e, portanto, não estão mais disponíveis para o crescimento posterior de polímeros (ODETTE et al., 2019). O modelo ainda descreve que adsorção é feita por nucleação (formação de centros adsorptivos) e crescimento (crescimento de centros adsorptivos) (NASCIMENTO et al., 2020)

As curvas de cinética de adsorção de carbamazepina em NIP são apresentadas na Figura 12:

Figura 12 - Modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em NIP.



Fonte: Autor (2024).

Legenda: Modelo de cinética do NIP

A possibilidade de resistência de difusão intrapartícula afetar o processo de adsorção foi explorada usando o modelo de difusão intrapartícula de Weber-Morris, cujas informações são apresentadas na Tabela 11:

Tabela 11 - Informações dos modelos de difusão intrapartícula de Weber - Morris no estudo de cinética de adsorção de carbamazepina em NIP.

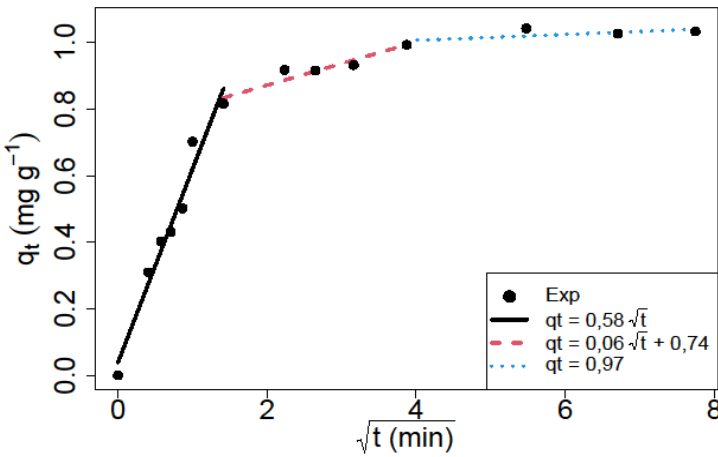
Modelo	Parâmetro	Estimativa	D.p.	Valor-p	R ²
Modelo 1	C ₁ (mg g ⁻¹)	0,04	0,04	0,3740	0,9667
	k _{id1} (mg g ⁻¹ min ^{-0.5})	0,58	0,05	<0,0001***	
Modelo 2	C ₂ (mg g ⁻¹)	0,74	0,03	0,0002***	0,9096
	k _{id2} (mg g ⁻¹ min ^{-0.5})	0,06	0,01	0,0119*	
Modelo 3	C ₃ (mg g ⁻¹)	0,97	0,04	0,0017**	0,4761
	k _{id3} (mg g ⁻¹ min ^{-0.5})	0,01	0,01	0,3100	

Fonte: Autor (2024).

***Significativo a 0,1%; **Significativo a 1%; D.p.: Desvio padrão.

Na figura 13 são apresentados os modelos de Weber-Morris para os dados de cinética de adsorção.

Figura 13 - Modelos de difusão intrapartícula de Weber-Morris para a cinética de adsorção de carbamazepina em NIP.



Fonte: Autor (2025).

Legenda: Modelo de difusão da carbamazepina em NIP.

Coefficientes de correlação

r1 = 0,9832

r2 = 0,9537

r3 = 0,6900

4.3.1.3 Cinética MIP-T

Com os dados obtidos das áreas de pico e da curva de calibração, ajustou-se os modelos de cinética de pseudo-primeira e segunda ordens, Elovich e Avrami. As informações dos modelos ajustados, estimativas dos parâmetros, desvio padrão e os valores-p são apresentados na Tabela 12 e as curvas dos modelos na Figura 14:

Tabela 12 - Expressões, estimativas, desvio padrão e significância dos parâmetros dos modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em MIP-T.

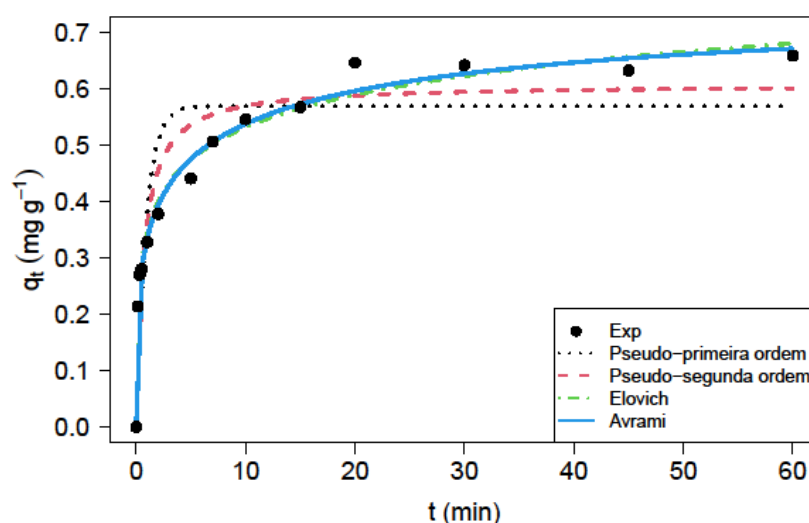
Modelo	Expressão	Parâmetro	Estimativa	D.p.	Valor-p
PPO	$q_t = q_e \left(1 - \exp(k_f t) \right)$	q_{e1} (mg g ⁻¹)	0,5696	0,0299	<0,0001***
		k_f (min ⁻¹)	11,1250	0,2912	0,0024**
PSO	$q_t = \frac{q_{e2}^2 k_s t}{1 + q_{e2} k_s t}$	q_{e2} (mg g ⁻¹)	0,6078	0,0250	<0,0001***
		k_s (g mg ⁻¹ min ⁻¹)	24,5720	0,6498	0,0026**
Elovich	$q_t = \frac{\ln(1 + \alpha \beta t)}{\beta}$	α (mg g ⁻¹ min ⁻¹)	51,3020	12,361	0,0013**
		β (mg g ⁻¹)	120,8220	0,5691	<0,0001***
Avrami	$q_t = q_e (1 - \exp(k_{AV} t^{n_{AV}}))$	q_e (mg g ⁻¹)	0,7425	0,0589	<0,0001***
		k_{AV} (min ⁻¹)	0,5973	0,0694	<0,0001***
		n_{AV}	0,3342	0,0355	<0,0001***

Fonte: Autor (2025).

* significativo a 5%; ** significativo a 1%; *** significativo a 0,1%.

D.p.: Desvio padrão; PPO: Pseudo-primeira ordem; PSO: Pseudo-segunda ordem.

Figura 14 - Modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em MIP-T.



Fonte: Autor (2025).

Legenda: Modelo de cinética de adsorção da carbamazepina em MIP-T.

Ao que se pode observar da Tabela , todos os parâmetros dos modelos de cinética foram significativos ($p < 0,05$). Verificou-se então as pressuposições da regressão não linear, cujos resultados são apresentados na tabela 13:

Tabela 13 - Valor-p obtido para os testes da análise dos resíduos dos modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em MIP-T.

Modelo	Teste de Shapiro-Wilk	Teste de Box-Pearse	Teste de Breusch-Pagan
PPO	0,2511	0,0086**	0,5815
PSO	0,7742	0,0126*	0,3691
Elovich	0,385	0,2020	0,2604
Avrami	0,5308	0,4456	0,4523

Fonte: Autor (2025).

PPO: Pseudo-primeira ordem; PSO: Pseudo-segunda ordem.

Ao que se pode observar na tabela 13, os modelos de cinética de pseudo-primeira e pseudo-segunda ordem apresentaram resíduos não independentes, sendo então desconsiderados da seleção. Prosseguiu-se então para a seleção, analisando-se os critérios de informação AICc, AIC e BIC e os resultados são mostrados na tabela 14:

Tabela 14 - Critérios de informação para seleção dos modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em MIP-T.

Modelos	AICc	AIC	BIC
Avrami	-58,24	-62,69	-60,13
Elovich	-58,08	-60,48	-58,56

Fonte: Autor (2025).

AICc: Critério de informação de Akaike corrigido; BIC: Critério de informação Bayesiano; AIC: Critério de informação de Akaike.

Conforme mostrado na tabela 14, o modelo de ordem fracionária de Avrami apresentou os menores valores do critério de informação de Akaike, com diferença superior a 2 unidades. No entanto, em relação aos demais critérios avaliados, ambos os modelos apresentaram valores bastante próximos, não sendo possível diferenciá-

los. Prosseguiu-se então com a seleção obtendo-se uma série de métricas de avaliação da intensidade dos resíduos, sendo os resultados apresentados na tabela 15.

Tabela 15 - Métricas de avaliação da qualidade de ajuste dos modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em MIP-T.

Expressão	Sigla	Modelos	
		Avrami	Elovich
$\sum_{i=1}^n (qe_{i.calc} - qe_{i.exp})^2$	SSE	0,01	0,01
$\frac{100}{n-p} \sum_{i=1}^n \left[\frac{qe_{i.exp} - qe_{i.calc}}{qe_{i.exp}} \right]$	HYBRID	0,10	0,13
$\frac{100}{n} \sum_{i=1}^n \left \frac{qe_{i.exp} - qe_{i.calc}}{qe_{i.exp}} \right $	ARE	3,17	4,18
$\sum_{i=1}^n qe_{i.exp} - qe_{i.calc} $	EABS	0,19	0,25
$100 \times \sqrt{\frac{1}{n-p} \sum_{i=1}^n \left[\frac{qe_{i.exp} - qe_{i.calc}}{qe_{i.exp}} \right]^2}$	MPSD	4,68	5,27
$\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n [(qe_{i.exp} - qe_{i.calc}) - ARE]^2}{n-1}}$	SRE	0,05	0,07
$\sum_{i=1}^n \frac{(qe_{i.calc} - qe_{i.exp})^2}{qe_{i.exp}}$	χ^2	0,01	0,01
$L(qe, \theta) = \prod_{i=1}^n f(qe_{i.exp}; \theta)$	LL	35,34	33,24
$\left[\frac{\sum_{i=1}^p (qe_{i.exp} - \bar{q}e_{exp})^2 - \sum_{i=1}^p (qe_{i.exp} - qe_{i.calc})^2}{\sum_{i=1}^n (qe_{i.exp} - \bar{q}e_{exp})^2} \right]$	R ²	0,9898	0,9862
$1 - (1 - R^2) \left(\frac{n-1}{n-p-1} \right)$	R ² _{ajust}	0,9868	0,9837

$qe_{i.exp}$: cada observação experimental de q_e ; $qe_{i.calc}$: valor teórico de q_e previsto pelo modelo; $\bar{q}e_{exp}$: média de q_e ; n: número de observações (número de concentrações); p: número de parâmetros; θ : vetor de parâmetros do modelo.

SSE: Soma dos quadrados dos erros; HYBRID: Função de erro fracionário híbrido; ARE: Erro relativo médio; EABS: Soma dos erros absolutos; MPSD: Desvio padrão percentual de Marquardt; SRE: Desvio padrão dos erros relativos; χ^2 : Estatística Qui-quadrado; LL: Log-verossimilhança; R²: Coeficiente de determinação

múltipla; R^2_{ajust} : Coeficiente de determinação múltipla ajustado.

De acordo com a na tabela 15, o modelo de ordem fracionária de Avrami apresentou menores valores das métricas de SSE, HYBRID, ARE, EABS, MPSD, SRE e χ^2 , bem como maiores valores de Log-verossimilhança, coeficiente de determinação múltipla e coeficiente de determinação múltipla ajustado, sendo então o modelo para que melhor se ajustou aos dados.

O modelo de Avrami apresentou excelente ajuste aos dados experimentais, a capacidade máxima adsortiva do MIP-T na concentração de carbamazepina estudada ($6,00 \text{ mg L}^{-1}$) foi de $0,74 \text{ mg g}^{-1}$ (IC95%: $0,61 - 0,87 \text{ mg g}^{-1}$). A constante cinética de Avrami ($k_{\text{AV}} = 0,5973$) reflete a velocidade global do processo, sugerindo uma etapa inicial relativamente rápida, provavelmente associada à alta disponibilidade de sítios ativos superficiais e à baixa resistência à difusão nos primeiros instantes de contato entre carbamazepina e o MIP-T. O expoente de Avrami ($n_{\text{AV}} = 0,3342$), significativamente inferior a 1, indica uma cinética de natureza fracionária, característica de sistemas heterogêneos e controlados por múltiplas etapas. Esse comportamento evidencia uma rápida adsorção inicial seguida por uma fase de aproximação mais lenta ao equilíbrio, coerente com a sobreposição de diferentes mecanismos cinéticos ao longo do processo de interação da carbamazepina com o MIP-T.

A etapa seguinte da análise consistiu no ajuste do modelo de difusão intrapartícula de Weber-Morris, com o objetivo de avaliar a presença de possíveis resistências difusionais internas no processo de adsorção. Os parâmetros obtidos estão apresentados na tabela 16 e os modelos na Figura 15 **Erro! Fonte de referência não encontrada.**:

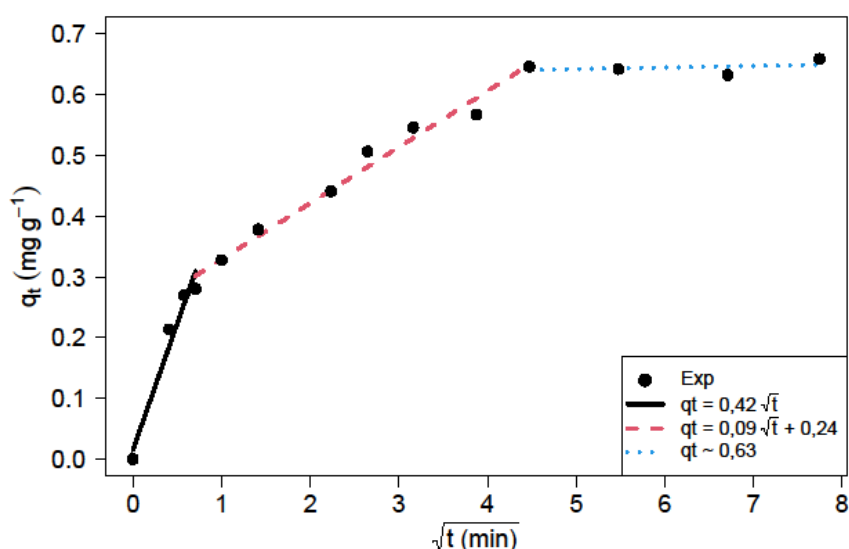
Tabela 16 - Informações dos modelos de difusão intrapartícula de Weber - Morris no estudo de cinética de adsorção de carbamazepina em MIP-T.

Modelo	Parâmetro	Estimativa	D.p.	Valor-p	R ²
Modelo 1	C ₁ (mg g ⁻¹)	0,0150	0,0306	0,6727	0,9586
	k _{id1} (mg g ⁻¹ min ^{-0.5})	0,4162	0,0612	0,0209*	
Modelo 2	C ₂ (mg g ⁻¹)	0,2364	0,0149	<0,0001***	0,9798
	k _{id2} (mg g ⁻¹ min ^{-0.5})	0,0924	0,0054	<0,0001***	
Modelo 3	C ₃ (mg g ⁻¹)	0,6295	0,0320	0,0026**	0,109
	k _{id3} (mg g ⁻¹ min ^{-0.5})	0,0025	0,0051	0,6699	

Fonte: Autor (2025).

***Significativo a 0,1%; **Significativo a 1%; D.p.: Desvio padrão.

Figura 15 - Modelos de difusão intrapartícula de Weber-Morris para a cinética de adsorção de carbamazepina em MIP-T.



Fonte: Autor (2025).

Legenda: Modelo de difusão de cinética de adsorção da carbamazepina em MIP-T

Estes resultados (Tabela 16 e Figura 14) sugerem que a velocidade do processo de adsorção é influenciada por duas etapas determinantes. A primeira etapa ocorre a uma taxa de $k_{id1} = 0,42 \text{ mg g}^{-1} \text{ min}^{-0.5}$ e pode ser atribuída à difusão da carbamazepina na superfície das nanopartículas de MIP-T, juntamente com a dispersão das nanopartículas na solução. A segunda etapa ocorre a uma taxa de $k_{id2} = 0,09 \text{ mg g}^{-1} \text{ min}^{-0.5}$ e corresponde à difusão da carbamazepina nos poros do MIP-T

até a saturação máxima das superfícies desses poros. Esta é a etapa mais lenta, limitante da velocidade do processo de adsorção. O equilíbrio é atingido em cerca de 20 min e a capacidade de adsorção atinge uma saturação constante de $C_3 = 0,63 \text{ mg g}^{-1}$.

4.3.1.4 Cinética NIP-T.

Com os dados obtidos das áreas de pico e da curva de calibração, ajustou-se os modelos de cinética de pseudo-primeira e segunda ordens, Elovich e Avrami. As informações dos modelos ajustados, estimativas dos parâmetros, desvio padrão e os valores-p são apresentados na Tabela 17 e as curvas dos modelos na Figura 16:

Tabela 17 - Expressões, estimativas, desvio padrão e significância dos parâmetros dos modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em NIP-T.

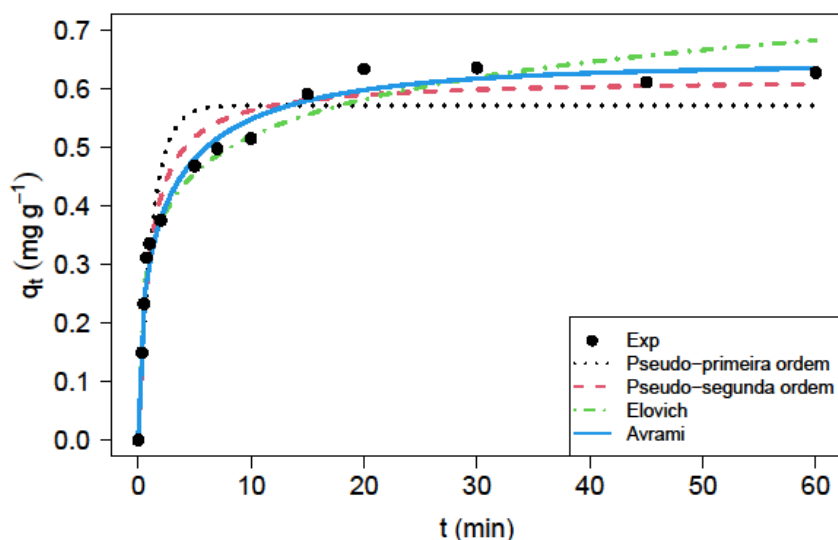
Modelo	Expressão	Parâmetro	Estimativa	D.p.	Valor-p
PPO	$q_t = q_e \left(1 - \exp(k_f t) \right)$	$q_{e1} (\text{mg g}^{-1})$	0,57	0,02	<0,0001***
		$k_f (\text{min}^{-1})$	0,82	0,14	0,0001***
PSO	$q_t = \frac{q_{e2}^2 k_s t}{1 + q_{e2} k_s t}$	$q_{e2} (\text{mg g}^{-1})$	0,62	0,02	<0,0001***
		$k_s (\text{g mg}^{-1} \text{ min}^{-1})$	1,66	0,25	<0,0001***
Elovich	$q_t = \frac{\ln(1 + \alpha \beta t)}{\beta}$	$\alpha (\text{mg g}^{-1} \text{ min}^{-1})$	2,61	0,82	0,0079**
		$\beta (\text{mg g}^{-1})$	10,9	0,77	<0,0001***
Avrami	$q_t = q_e (1 - \exp(k_{AV} t^{n_{AV}}))$	$q_e (\text{mg g}^{-1})$	0,64	0,02	<0,0001***
		$k_{AV} (\text{min}^{-1})$	0,64	0,05	<0,0001***
		n_{AV}	0,48	0,05	<0,0001***

Fonte: Autor (2025).

* significativo a 5%; ** significativo a 1%; *** significativo a 0,1%.

D.p.: Desvio padrão; PPO: Pseudo-primeira ordem; PSO: Pseudo-segunda ordem.

Figura 16 - Modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em NIP-T.



Fonte: Autor (2025).

Legenda: Modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em NIP-T.

Ao que se pode observar da tabela 18, todos os parâmetros dos modelos de cinética foram significativos ($p < 0,05$). Verificou-se então as pressuposições da regressão não linear, cujos resultados são apresentados na Tabela 19:

Tabela 18 - Valor-p obtido para os testes da análise dos resíduos dos modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em NIP-T.

Modelo	Teste de Shapiro-Wilk	Teste de Box-Pearse	Teste de Breusch-Pagan
PPO	0,0312*	0,0079**	0,2993
PSO	0,0823	0,0237*	0,5571
Elovich	0,3619	0,1598	0,6616
Avrami	0,7685	0,2866	0,2736

Fonte: Autor (2025).

PPO: Pseudo-primeira ordem; PSO: Pseudo-segunda ordem.

Ao que se pode observar na Tabela 19, os modelos de cinética que apresentaram violações nas pressuposições foram os de pseudo-primeira ordem (resíduos não normais e não independentes) e pseudo-segunda ordem (resíduos não independentes), sendo então desconsiderados da seleção. Prosseguiu-se então para a seleção, analisando-se os critérios de informação AICc, AIC e BIC e os resultados são mostrados na Tabela 19:

Tabela 19 - Critérios de informação para seleção dos modelos de cinética de adsorção de carbamazepina em NIP-T.

Modelos	AICc	AIC	BIC
Avrami	-50,82	-55,26	-52,71
Elovich	-47,07	-49,47	-47,56

Fonte: Autor (2025).

AICc: Critério de informação de Akaike corrigido; BIC: Critério de informação Bayesiano; AIC: Critério de informação de Akaike.

Conforme mostrado na Tabela 19, o modelo de Avrami apresentou os menores valores de todos os critérios de informação avaliados, com uma diferença maior que duas unidades em relação ao modelo de Elovich, demonstrando claramente um ajuste mais adequado aos dados.

De acordo com o modelo de Avrami, a capacidade máxima adsorptiva do NIP-T na concentração de carbamazepina estudada ($6,00 \text{ mg L}^{-1}$) foi de $0,64 \text{ mg g}^{-1}$ (IC95%: $0,59 - 0,70 \text{ mg g}^{-1}$). A constante cinética de Avrami ($k_{AV} = 0,63 \text{ min}^{-1}$) reflete a velocidade global do processo, sugerindo uma etapa inicial relativamente rápida, provavelmente associada à alta disponibilidade de sítios ativos superficiais e à baixa resistência à difusão nos primeiros instantes de contato entre carbamazepina e o NIP-T. O expoente de Avrami ($n_{AV} = 0,48$), relativamente inferior a 1, indica uma cinética de natureza fracionária, característica de sistemas heterogêneos e controlados por múltiplas etapas. Esse comportamento evidencia uma rápida adsorção inicial seguida por uma fase de aproximação mais lenta ao equilíbrio, coerente com a sobreposição de diferentes mecanismos cinéticos ao longo do processo de interação da carbamazepina com o NIP-T.

A etapa seguinte da análise consistiu no ajuste do modelo de difusão intrapartícula de Weber-Morris, com o objetivo de avaliar a presença de possíveis resistências difusionais internas no processo de adsorção. Os parâmetros obtidos estão apresentados na Tabela 20 e os modelos na figura 17:

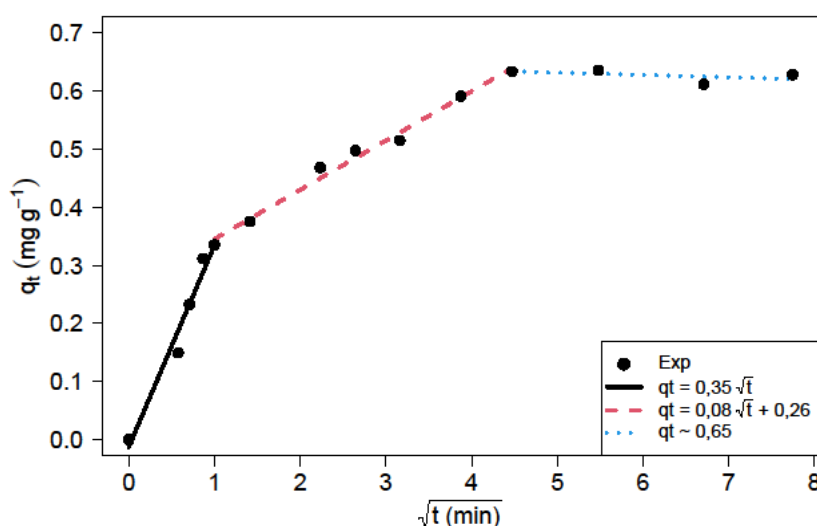
Tabela 20 - Informações dos modelos de difusão intrapartícula de Weber - Morris no estudo de cinética de adsorção de carbamazepina em NIP-T.

Modelo	Parâmetro	Estimativa	D.p.	Valor-p	R ²
Modelo 1	C ₁ (mg g ⁻¹)	-0,01	0,03	0,6441	0,9702
	k _{id1} (mg g ⁻¹ min ^{-0.5})	0,35	0,04	0,0022**	
Modelo 2	C ₂ (mg g ⁻¹)	0,26	0,01	<0,0001***	0,9878
	k _{id2} (mg g ⁻¹ min ^{-0.5})	0,08	0,004	<0,0001***	
Modelo 3	C ₃ (mg g ⁻¹)	0,65	0,03	<0,0001***	0,2706
	k _{id3} (mg g ⁻¹ min ^{-0.5})	-0,004	~0,004	0,4798	

Fonte: Autor (2025).

*** Significativo a 0,1%; ** Significativo a 1%; D.p.: Desvio padrão.

Figura 17 - Modelos de difusão intrapartícula de Weber-Morris para a cinética de adsorção de carbamazepina em NIP-T.



Fonte: Autor (2025).

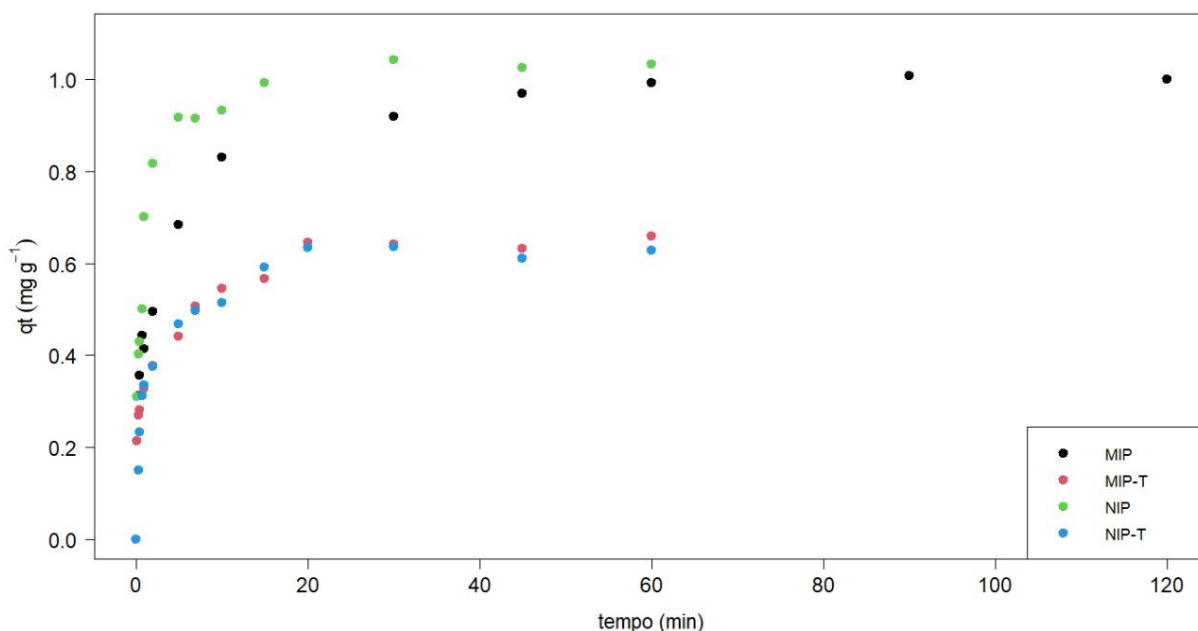
Legenda: Modelos de difusão intrapartícula de Weber-Morris para a cinética de adsorção de carbamazepina em NIP-T.

Os resultados apresentados (Tabela 21 e Figura 16) sugerem que a velocidade do processo de adsorção é influenciada por duas etapas determinantes. A primeira etapa ocorre a uma taxa de $k_{id1} = 0,35 \text{ mg g}^{-1} \text{ min}^{-0.5}$ e pode ser atribuída à difusão da carbamazepina na superfície das nanopartículas de NIP-T, juntamente com a dispersão das nanopartículas na solução. A segunda etapa ocorre a uma taxa de $k_{id2} = 0,08 \text{ mg g}^{-1} \text{ min}^{-0.5}$ e corresponde à difusão da carbamazepina nos poros do NIP-T até a saturação máxima das superfícies desses poros. Esta é a etapa mais lenta, limitante da velocidade do processo de adsorção. O equilíbrio é atingido em 20 min e a capacidade de adsorção atinge uma saturação constante de $C_3 = 0,65 \text{ mg g}^{-1}$.

4.3.1.5 Comparações de Cinéticas (MIP, NIP, MIP-T e NIP-T)

Para um melhor entendimento de cinética dos polímeros, a figura Figura 18 abaixo compara os resultados dos polímeros (MIP, NIP, MIP-T e NIP-T).

Figura 18 – Comparação entre cinéticas (MIP, NIP, MIP-T e NIP-T).



Fonte: do autor (2025).

Legenda: Comparação entre cinéticas (MIP, NIP, MIP-T e NIP-T).

As capacidades máximas adsorptivas (q_e) foram: 1,03 mg g⁻¹, 1,01 mg g⁻¹, 0,74 mg g⁻¹ e 0,64 mg g⁻¹ para MIP, NIP, MIP-T e NIP-T, respectivamente. Nota-se que os polímeros não revestidos (MIP e NIP) adsorveram mais em comparação aos pares revestidos (MIP-T e NIP-T), isso se deve ao fato, provável, da transferrina estar ocupando sítios de ligação da CBZ nos polímeros (FIGUEIREDO et al., 2023). Observa-se, também, que apenas o MIP teve um tempo de equilíbrio um pouco maior ± 30 minutos, em comparação aos demais, NIP, MIP-T e NIP-T, ± 20 minutos, isso se deve ao provável fato de a CBZ ter que acessar seu sítio seletivo no MIP, fato que é prejudicado pela transferrina, por isso, seu par revestido (MIP-T) teve um tempo de equilíbrio menor. O tempo de equilíbrio entre os polímeros não impressos (NIP e NIP-T) não foi alterado, pois esses polímeros não cavidades específicas para a CBZ em sua estrutura.

4.3.2 Isoterma de adsorção

Para os estudos de isoterma de adsorção, 5mg de polímeros foram agitados com carbamazepina. As concentrações de carbamazepina foram 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 40 e 50ug/mL.

4.3.2.1 Isoterma MIP

Obtidos os dados, ajustou-se os principais modelos de isotermas de adsorção de dois e de três parâmetros. Na Tabela 21 a seguir são apresentadas as principais informações dos modelos ajustados das isotermas de dois parâmetros:

Tabela 21 - Estimativas, desvio padrão e significância dos parâmetros das isotermas de dois parâmetros para adsorção de carbamazepina em MIP.

Modelos	Expressão	Parâmetros	Estimativas	D. p.	Valor-p
Langmuir	$q_e = \frac{q_{\max} b c_e}{1 + b c_e}$	$q_{\max}$	29,86	1,83	<0,0001***
		b	0,0570	0,005	<0,0001***
Freundlich	$q_e = k_F c_e^{1/n_F}$	n_F	1,79	0,10	<0,0001***
		k_F	1,28	0,04	<0,0001***
Dubinin-	$q_e = (q_s) \exp(-k_{ad} e^2)$	q_s	10,54	0,83	<0,0001***
Radushkevich	$e = RT \ln(1 + 1/c_e)$	k_{ad}	$1,2 \times 10^{-6}$	$2,7 \times 10^{-7}$	0,0006***
Temkin	$q_e = \frac{RT}{b_T} \ln(A_T c_e)$	b_T	692,61	49,09	<0,0001***
		A_T	1,54	0,17	<0,0001***
Elovich	$q_e = q_m k_e \exp\left(\frac{c_e}{q_m}\right)$	q_m	7,08	0,87	<0,0001***
		k_e	0,34	0,03	<0,0001***
Harkins-Jura	$q_e = \left(\frac{A_{HJ}}{B_{HJ} - \log(c_e)}\right)^{1/2}$	A_{HJ}	7,28	1,02	<0,0001***
		B_{HJ}	1,37	0,05	<0,0001***
Jovanovic	$q_e = q_{\max} (1 - e^{K_J c_e})$	$q_{\max}$	18,22	0,91	<0,0001***
		K_J	0,09	0,01	<0,0001***

Fonte: Autor (2024).

* Significativo a 5%; ** Significativo a 1%; *** Significativo a 0,1%.

D. p.: desvio padrão.

Todos os parâmetros das isotermas apresentaram estimativas estatisticamente

significantes. Na tabela 23 abaixo são apresentadas as principais informações dos modelos de três parâmetros ajustados:

Tabela 22 - Estimativas, desvio padrão e significância dos parâmetros das isotermas de três parâmetros para adsorção de carbamazepina em MIP.

Modelos	Expressão	Parâmetros	Estimativa	D. p.	Valor-p
Sips	$q_e = \frac{q_{\max} K_S c_e^{1/b_{eS}}}{1 + a_S c_e^{1/b_{eS}}}$	$q_{\max}$	26,19	3,76	<0,0001***
		K_S	0,06	0,01	<0,0001***
		b_{eS}	0,95	0,05	<0,0001***
Koble-Corrigan	$q_e = \frac{A_K c_e^{n_K}}{1 + B_K c_e^{n_K}}$	A_K	1,66	0,07	<0,0001***
		n_K	1,05	0,06	<0,0001***
		B_K	0,06	0,01	<0,0001***
Radke-Prausnitz	$q_e = \frac{q_{RP\text{II}} K_{RP\text{II}} c_e}{1 + K_{RP\text{II}} c_e^{m_{RP\text{II}}}}$	$q_{RP\text{II}}$	37,3259	24,7424	0,1596
		$K_{RP\text{II}}$	0,0446	0,0325	0,1969
		$m_{RP\text{II}}$	1,078	0,2314	0,0007***
Toth	$q_e = \frac{q_{\max} k_T c_e}{[1 + (k_T c_e)^{n_T}]^{1/n_T}}$	$q_{\max}$	25,99	8,39	0,0011**
		k_T	0,06	0,02	0,0030**
		n_T	1,12	0,31	0,0041**
Redlich-Peterson	$q_e = \frac{K_{RP} + c_e}{1 + a_{RP} c_e^{g_{RP}}}$	K_{RP}	1,66	0,11	<0,0001***
		a_{RP}	0,04	0,03	0,1969
		g_{RP}	1,08	0,23	0,0007***
Langmuir-Freundlich	$q_e = \frac{q_{LF} (K_{LF} c_e)^{m_{LF}}}{1 + (K_{LF} c_e)^{m_{LF}}}$	$q_{\max}$	26,19	3,76	<0,0001***
		K_{LF}	0,07	0,02	0,0020**
		m_{LF}	1,05	0,06	<0,0001***
Hill	$q_e = \frac{q_{\max} c_e^{n_H}}{K_H + c_e^{n_H}}$	$q_{\max}$	26,19	3,76	<0,0001***
		n_H	1,05	0,06	<0,0001***
		K_H	15,79	2,04	<0,0001***

Fonte: Autor (2024).

* Significativo a 5%; ** Significativo a 1%; *** Significativo a 0,1%

As isotermas de Radke-Prausnitz e Redlich-Peterson apresentaram parâmetros com estimativas não significativas ao nível de 5%, demonstrando não serem adequados para modelagem dos dados. Em seguida, foram feitas as análises das pressuposições (Tabela 23) dos modelos apresentados na tabela 21 e na tabela 22

Tabela 23 - Valor-p obtido para os testes da análise das pressuposições das isotermas de adsorção de carbamazepina em MIP.

Modelos	Teste de Shapiro-Wilk	Teste de Box-Pearse	Teste de Breusch-Pagan
Langmuir	0,5179	0,1068	0,1065
Freundlich	0,1150	0,0199*	0,4879
Dubinin-Radushkevich	0,3436	0,0163*	0,1463
Sips	0,6113	0,1627	0,3714
Hill	0,6113	0,1627	0,3714
Toth	0,4063	0,1250	0,2226
Koble-Corrigan	0,6113	0,1627	0,3714
Langmuir-Freundlich	0,6113	0,1627	0,3714
Temkin	0,5143	0,0277*	0,2331
Harkins-Jura	0,1184	0,0061**	0,9414
Jovanovic	0,3276	0,1281	0,1909
Elovich	0,1331	0,0090**	0,4261

Fonte: Autor (2024).

Os modelos de Freundlich, Dubini-Radushkevich, Temkin, Harkins-Jura e Elovich apresentaram violações nas pressuposições, sendo os resíduos considerados não independentes ($p < 0,05$), portanto, os modelos foram desconsiderados da análise. Em sequência, foram obtidos os critérios de informação para seleção dos modelos. Os resultados estão apresentados na tabela 24:

Tabela 24 - Critérios de informação para seleção dos modelos de isotermas de adsorção de carbamazepina em MIP.

Modelos	AICc	AIC	BIC
Langmuir	0,09	-2,31	-0,39
Jovanovic	0,32	-2,07	-0,16
Hill	3,18	-1,26	1,30
Langmuir-Freundlich	3,18	-1,26	1,30
Koble-Corrigan	3,18	-1,26	1,30
Sips	3,18	-1,26	1,30
Toth	3,90	-0,55	2,01

Fonte: Autor (2024).

AICc: Critério de informação de Akaike corrigido; AIC: Critério de informação de Akaike; BIC: Critério de informação Bayesiano.

Para a diferenciação entre os modelos por meio dos critérios de seleção, a diferença entre os valores desses critérios deve ser maior ou igual a dois. Conforme a Tabela 24, não se pode diferenciar os modelos com base nos valores de AIC e BIC, entretanto, ao se avaliar o AICc, os modelos de Langmuir e Jovanovic apresentaram os menores valores com uma diferença maior que 2 em relação aos demais, sendo assim os que melhor se ajustaram aos dados. O fato de ambos os modelos se ajustarem bem aos dados é coerente, uma vez que o modelo proposto por (JOVANOVIC, 1969) possui premissas bastante semelhantes ao de Langmuir. Os valores das métricas de avaliação da intensidade dos resíduos para definir qual dos dois é mais adequado para modelagem dos dados. Os resultados estão apresentados na Tabela 25 abaixo:

Tabela 25 - Métricas de avaliação da intensidade dos resíduos dos modelos de Langmuir e Jovanovic para a adsorção de carbamazepina em MIP.

Expressão	Nome	Langmuir	Jovanovic
$\sum_{i=1}^n (qe_{i.calc} - qe_{i.exp})^2$	Soma de quadrado dos resíduos	0,45	0,46
$\frac{100}{n-p} \sum_{i=1}^n \left[\frac{qe_{i.exp} - qe_{i.calc}}{qe_{i.exp}} \right]$	Erro fracionário híbrido	2,36	2,12
$\frac{100}{n} \sum_{i=1}^n \left \frac{qe_{i.exp} - qe_{i.calc}}{qe_{i.exp}} \right $	Erro médio relativo	8,76	8,38
$\sum_{i=1}^n qe_{i.exp} - qe_{i.calc} $	Soma de erros absolutos	2,06	2,14
$100 \times \sqrt{\frac{1}{n-p} \sum_{i=1}^n \left[\frac{qe_{i.exp} - qe_{i.calc}}{qe_{i.exp}} \right]^2}$	Desvio padrão percentual de Marquardt	14,80	13,57
$\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n [(qe_{i.exp} - qe_{i.calc}) - ARE]^2}{n-1}}$	Desvio padrão do erro relativo	0,20	0,18
$\sum_{i=1}^n \frac{(qe_{i.calc} - qe_{i.exp})^2}{qe_{i.exp}}$	Estatística de Qui-quadrado	0,28	0,25
$L(qe, \theta) = \prod_{i=1}^n f(qe_{i.exp}; \theta)$	Log-verossimilhança	4,15	4,04
$\left[\frac{\sum_{i=1}^p (qe_{i.exp} - \overline{qe}_{exp})^2 - \sum_{i=1}^p (qe_{i.exp} - qe_{i.calc})^2}{\sum_{i=1}^n (qe_{i.exp} - \overline{qe}_{exp})^2} \right]$	Coeficiente de determinação múltipla	0,9977	0,9976
$1 - (1 - R^2) \left(\frac{n_p - 1}{n_p - p - 1} \right)$	Coeficiente de determinação ajustado	0,9973	0,9972

Fonte: Elaborado pelo autor (2024), baseada em (FOO; HAMEED, 2010).

$qe_{i.exp}$: cada observação experimental qe ; $qe_{i.calc}$: valor teórico de qe predito pelo modelo; n : número de observações (número de concentrações); p : número de parâmetros; θ : vetor de parâmetros do modelo.

Os valores apresentados na tabela 26 mostram que os modelos de Langmuir e Jovanovic apresentaram valores das métricas de ajuste bastante próximos. No entanto, mais especificamente nas métricas de desvio padrão percentual de Marquardt (MPSD), erro relativo médio (ARE) e a estatística de qui-quadrado (χ^2) a diferença entre os valores dos dois modelos foi um pouco mais expressiva, em que o modelo de Jovanovic apresentou melhores resultados.

De grande importância para o desenvolvimento de sistemas de liberação

controlada de fármacos, o parâmetro capacidade máxima de adsorção ($q_{e_{\max}}$) deve ser avaliado com mais detalhes. Na Tabela 26 são apresentadas algumas informações das estimativas e da variação associadas ao $q_{e_{\max}}$ de ambos os modelos:

Tabela 26 - Informações sobre o parâmetro $q_{e_{\max}}$ dos modelos selecionados.

Modelo	$q_{e_{\max}}$	Desvio padrão	IC 95%		Amplitude intervalar	Desvio padrão relativo (%)
			2,5%	97,5%		
Langmuir	29,86	1,82	26,37	34,47	8,09	6,11
Jovanovic	18,22	0,91	16,48	20,54	4,06	4,99

Fonte: Autor (2024).

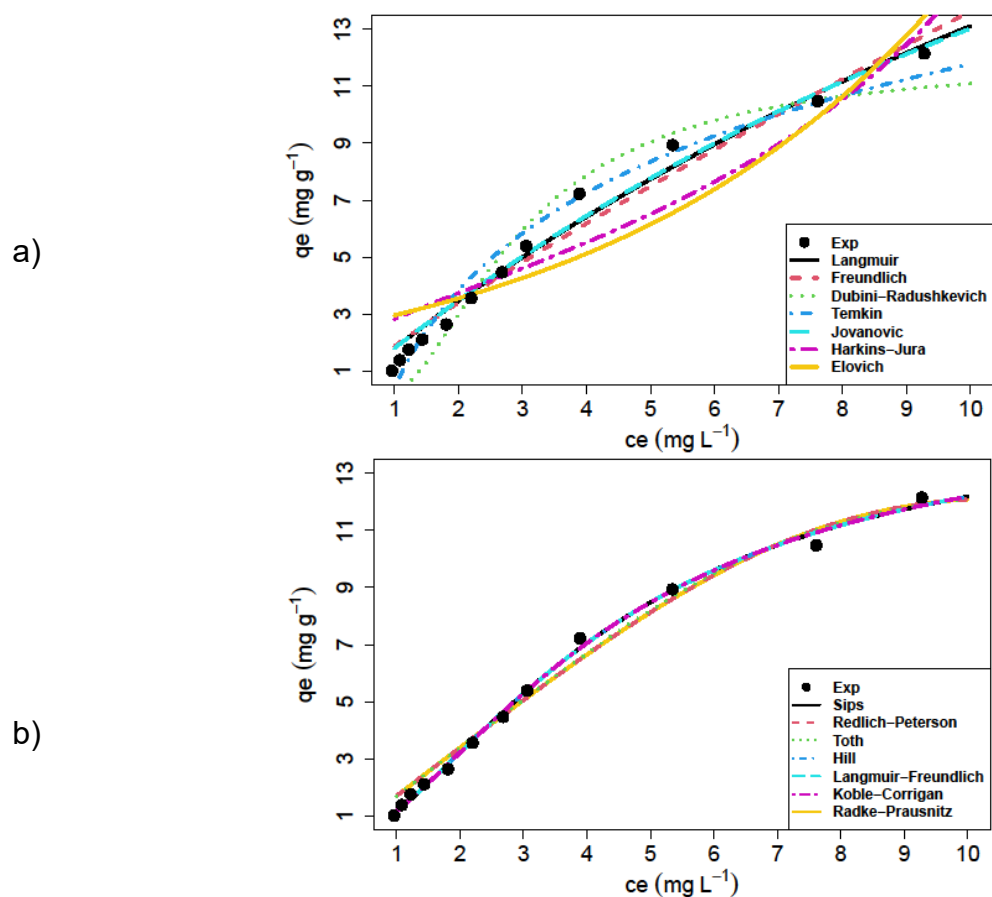
As estimativas do $q_{e_{\max}}$ do modelo de Jovanovic apresentou estimativas com maior precisão e menor amplitude intervalar quando comparadas ao modelo de Langmuir. Além disso, a estimativa de $q_{e_{\max}}$ de Jovanovic, $q_{e_{\max}} = 18,22 \text{ mg g}^{-1}$, é mais coerente com os dados de q_e obtidos experimentalmente, cujo maior valor obtido foi $q_e = 12,48 \text{ mg g}^{-1}$.

Diante dos resultados discutidos, pode-se concluir que o modelo de Jovanovic pode ser considerado o mais adequado para modelagem da adsorção de carbamazepina em MIP. É importante ressaltar que a faixa de concentrações de carbamazepina estudada é relativamente estreita ($3 - 75 \text{ mg L}^{-1}$), o que é justificado pela toxicidade do fármaco em doses mais elevadas, se tornando inadequado um sistema de liberação em que a carga de carbamazepina possa ser muito alta.

Ao se adequar ao modelo de Jovanovic, a adsorção ocorre em monocamada, sem interação entre os adsorvatos. Além disso, a energia de adsorção é distribuída ocasionado pela não uniformidade na camada de adsorção (NASCIMENTO et al., 2020)

Na Figura 19 (a) e (b) são apresentados os gráficos das isotermas de dois parâmetros:

Figura 19 - Modelos de isotermas de adsorção de carbamazepina em MIP.

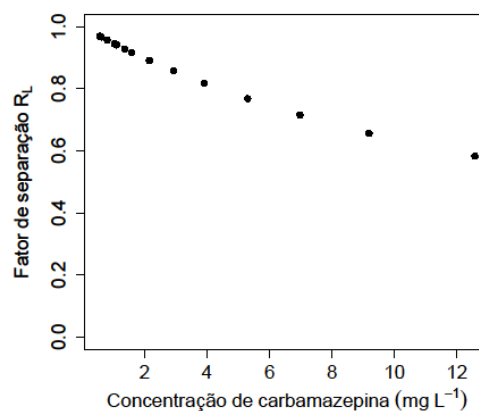


Fonte: Autor (2024).

Legenda: a) Isotermas de dois parâmetros b) Isotermas de três parâmetros

Os gráficos apresentados enfatizam a qualidade geral de todos os modelos ajustados, com destaque para as isotermas de Langmuir e Jovanovic. A isoterma de Langmuir também foi utilizada para avaliar o grau de desenvolvimento do processo de adsorção, com base nos valores do fator de separação R_L (Figura 20).

Figura 20 - Fator de separação para a adsorção de carbamazepina em MIP.



Fonte: Autor (2024).

Os valores obtidos de R_L da Figura 20 estão na faixa de 0,58 a 0,97, indicando que a adsorção ocorre de modo favorável em toda faixa de concentração analisada, o que sugere que a carbamazepina tem maior afinidade pelas nanopartículas de MIP do que pela água.

4.3.2.2 Isoterma NIP.

Obtidos os dados, ajustou-se os principais modelos de isotermas de adsorção de dois e de três parâmetros. Na Tabela 27 a seguir são apresentadas as principais informações dos modelos ajustados das isotermas de dois parâmetros:

Tabela 27 - Estimativas, desvio padrão e significância dos parâmetros das isotermas de dois parâmetros para adsorção de carbamazepina em NIP.

Modelos	Expressão	Parâmetros	Estimativas	D. p.	Valor-p
Langmuir	$q_e = \frac{q_{\max} b c_e}{1 + b c_e}$	$q_{\max}$	42,99	12,02	0,0050**
		b	0,04	0,02	0,0182*
Freundlich	$q_e = k_F c_e^{1/n_F}$	n_F	1,87	0,20	<0,0001***
		k_F	1,16	0,08	<0,0001***
Dubinin-	$q_e = (q_s) \exp(-k_{ad} e^2)$	q_s	11,97	0,64	<0,0001***
Radushkevich	$e = RT \ln(1 + 1/c_e)$	k_{ad}	$1,3 \times 10^{-6}$	$1,6 \times 10^{-7}$	<0,0001***
Temkin	$q_e = \frac{RT}{b_T} \ln(A_T c_e)$	b_T	506,11	24,88	<0,0001***
		A_T	1,09	0,07	<0,0001***
Elovich	$q_e = q_m k_e \exp\left(\frac{c_e}{q_m}\right)$	q_m	5,47	0,75	<0,0001***
		k_e	0,45	0,04	<0,0001***
Harkins-Jura	$q_e = \left(\frac{A_{HJ}}{B_{HJ} - \log(c_e)}\right)^{1/2}$	A_{HJ}	6,97	1,17	0,0001***
		B_{HJ}	1,23	0,06	<0,0001***
Jovanovic	$q_e = q_{\max} (1 - e^{K_J c_e})$	$q_{\max}$	23,94	5,48	0,0014**
		K_J	0,08	0,02	0,0070**

Fonte: Autor (2024).

* Significativo a 5%; ** Significativo a 1%; *** Significativo a 0,1%.

D. p.: desvio padrão.

Todos os parâmetros das isotermas de dois parâmetros apresentaram estimativas estatisticamente significantes. Na tabela 28 são apresentadas as

principais informações dos modelos de três parâmetros ajustados:

Tabela 28 - Estimativas, desvio padrão e significância dos parâmetros das isotermas de três parâmetros para adsorção de carbamazepina em NIP.

Modelos	Expressão	Parâmetros	Estimativa	D. p.	Valor-p
Sips	$q_e = \frac{q_{\max} K_S c_e^{1/b_{eS}}}{1 + a_S c_e^{1/b_{eS}}}$	$q_{\max}$	15,16	0,89	<0,0001***
		K_S	0,08	0,01	<0,0001***
		b_{eS}	0,59	0,04	<0,0001***
Koble-Corrigan	$q_e = \frac{A_K c_e^{n_K}}{1 + B_K c_e^{n_K}}$	A_K	1,27	0,11	<0,0001***
		n_K	1,69	0,10	<0,0001***
		B_K	0,08	0,01	<0,0001***
Radke-Prausnitz	$q_e = \frac{q_{RP\text{II}} K_{RP\text{II}} c_e}{1 + K_{RP\text{II}} c_e^{m_{RP\text{II}}}}$	$q_{RP\text{II}}$	5377,03	22216,94	0,8142
		$K_{RP\text{II}}$	$3,0 \times 10^{-4}$	$1,3 \times 10^{-3}$	0,8160
		$m_{RP\text{II}}$	3,11	1,83	0,1228
Toth	$q_e = \frac{q_{\max} k_T c_e}{[1 + (k_T c_e)^{n_T}]^{1/n_T}}$	$q_{\max}$	12,87	2,17	0,0002***
		k_T	0,13	0,02	0,0001***
		n_T	4,36	3,29	0,2181
Redlich-Peterson	$q_e = \frac{K_{RP} + c_e}{1 + a_{RP} c_e^{g_{RP}}}$	K_{RP}	1,70	0,09	<0,0001***
		a_{RP}	3×10^{-3}	0,00	0,8160
		g_{RP}	3,11	1,83	0,1228
Langmuir-Freundlich	$q_e = \frac{q_{LF} (K_{LF} c_e)^{m_{LF}}}{1 + (K_{LF} c_e)^{m_{LF}}}$	$q_{\max}$	15,16	0,89	<0,0001***
		K_{LF}	0,23	0,02	<0,0001***
		m_{LF}	1,69	0,10	<0,0001***
Hill	$q_e = \frac{q_{\max} c_e^{n_H}}{K_H + c_e^{n_H}}$	$q_{\max}$	15,16	0,89	<0,0001***
		n_H	1,69	0,10	<0,0001***
		K_H	11,96	0,76	<0,0001***

Fonte: Autor (2024).

* Significativo a 5%; ** Significativo a 1%; *** Significativo a 0,1%

Ao que se pode observar da tabela 19, as isotermas de Radke-Prausnitz, Toth e Redlich-Peterson apresentaram pelo menos um parâmetro com estimativa estatisticamente não significativa ao nível de 5%, demonstrando não serem adequados para modelagem dos dados de adsorção de carbamazepina em NIP. Prosseguiu-se então para análise das pressuposições (Tabela 29) dos modelos apresentados na tabela 27 e na tabela 28.

Tabela 29 - Valor-p obtido para os testes da análise das pressuposições das isotermas de adsorção de carbamazepina em NIP.

Modelos	Teste de Shapiro-Wilk	Teste de Box-Pearse	Teste de Breusch-Pagan
Langmuir	0,0491*	0,0267*	0,4975
Freundlich	0,0491*	0,0286*	0,7622
Dubinin-Radushkevich	0,0736	0,0186*	0,3759
Sips	0,9684	0,5152	0,0716
Hill	0,9684	0,5152	0,0716
Koble-Corrigan	0,9684	0,5152	0,0716
Langmuir-Freundlich	0,9684	0,5152	0,0716
Temkin	0,2850	0,0352*	0,4907
Harkins-Jura	0,2423	0,0113*	0,5186
Jovanovic	0,0600	0,0268*	0,3980
Elovich	0,2532	0,0153*	0,8205

Fonte: Autor (2024).

Os modelos de Langmuir, Freundlich e Halsey apresentaram resíduos não normais. Os modelos de Langmuir, Freundlich, Dubinin-Radushkevich, Temkin, Harkin-Jura e Elovich apresentaram resíduos não independentes. Assim, todos mostraram-se inadequados para modelagem dos dados. Os modelos restantes foram Sips, Hill, Koble-Corrigan e Langmuir-Freundlich.

De acordo com (SIPS, 1948), o modelo de Sips possui uma premissa para ser utilizado, a qual estabelece que $1/b_{eS}$ deve ser menor que a unidade. Como a estimativa de b_{eS} aqui obtida foi $b_{eS} = 0,59$ (Tabela 19) então $1/b_{eS} = 1,69$, o que mostra que o modelo de Sips não pode ser utilizado para modelagem dos dados. Analogamente, de acordo com (KOBLE; CORRIGAN, 1952), a isoterma proposta por estes autores só é válida se a estimativa do parâmetro n_{KC} for maior ou igual a 1, como obteve-se $n_{KC} = 1,69$ (Tabela 20), tal modelo pode ser utilizado.

As isotermas de Sips, Hill, Koble-Corrigan e Langmuir-Freundlich são reparametrizações dos modelos de Langmuir e Freundlich, de modo que possuem a mesma estrutura de modelo, o que justifica apresentarem os valores-p idênticos nos testes da análise de resíduos. Uma forma de diferenciá-los entre si é pela avaliação

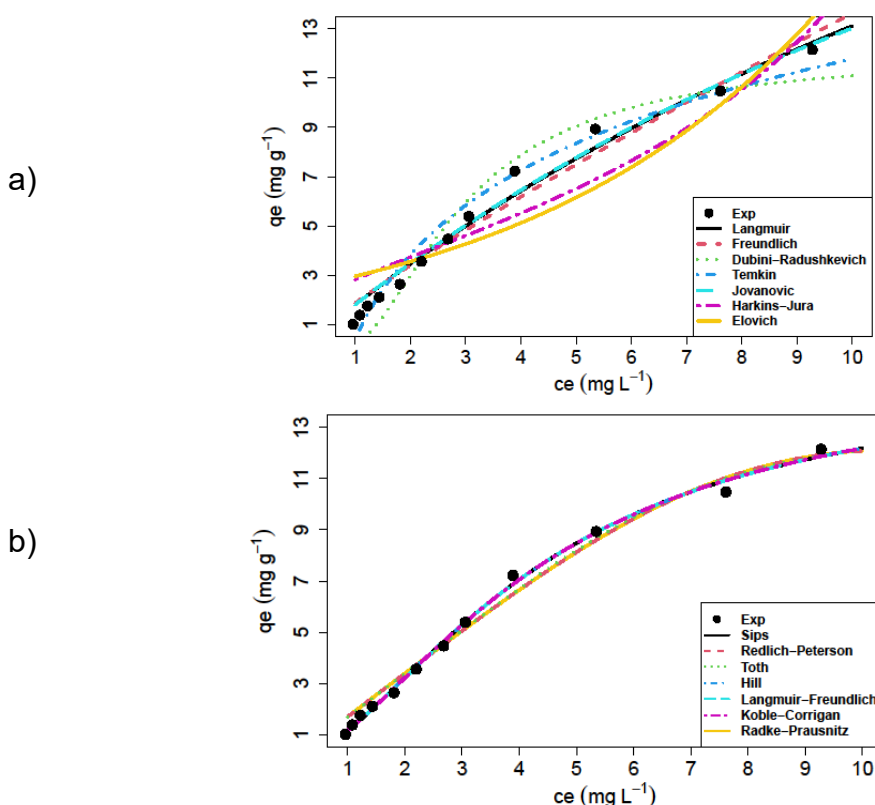
da medida de curvatura devido ao efeito da parametrização (c_{EP}), de modo que o modelo mais adequado apresenta o menor valor da curvatura.

Para a isoterma de Hill a curvatura obtida foi $c_{EP} = 1,31$, para a de Koble-Corrigan obteve-se $c_{EP} = 1,52$, e para de Langmuir-Freundlich foi $c_{EP} = 1,20$, o que indica que o modelo mais adequado é o de Langmuir-Freundlich.

Isoterma adequada ao modelo de Langmuir-Freundlich possuem uma superfície com número definido de sítio de adsorção, cada sítio adsorve apenas uma molécula de carbamazepina, sendo que todos os sítios são uniformes, apresentando o mesmo nível de energia. Além disso, a superfície se apresenta de forma desuniforme (NASCIMENTO et al., 2020)

Na Figura 21 (a) e (b) são apresentados os gráficos das isotermas de dois parâmetros:

Figura 21 - Modelos de isotermas de adsorção de carbamazepina em NIP.



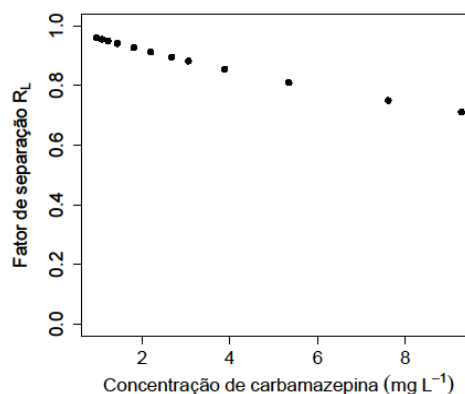
Fonte: Autor (2024).

Legenda: a) Isotermas de dois parâmetros; b) Isotermas de três parâmetros:

Os gráficos apresentados enfatizam a qualidade geral de todos os modelos ajustados, com destaque para as isotermas de três parâmetros. A isoterma de

Langmuir foi utilizada para avaliar o grau de desenvolvimento do processo de adsorção, com base nos valores do fator de separação R_L (Figura 22).

Figura 22 - Fator de separação para a adsorção de carbamazepina em NIP.



Fonte: Autor (2024).

Legenda: Fator de separação de carbamazepina em NIP

Os valores obtidos de R_L da figura 22 estão na faixa de 0,71 a 0,96, indicando que a adsorção ocorre de modo favorável em toda faixa de concentração analisada, o que sugere que a carbamazepina tem maior afinidade pelas nanopartículas de NIP do que pela água.

4.3.2.3 Isoterma MIP-T.

Obtidos os dados, ajustou-se os principais modelos de isotermas de adsorção. As informações sobre estimativas, desvio padrão e significância dos parâmetros são apresentadas na tabela 30 e as curvas dos modelos ajustados são apresentadas na Figura 23 (a) e (b).

Tabela 30 - Estimativas, desvio padrão e significância dos parâmetros das isotermas de adsorção de carbamazepina em MIP-T.

Modelos	Expressão	Parâmetros	Estimativa	D. p.	Valor-p
Langmuir	$q_e = \frac{q_{e_{max}}}{1 + b c_e}$	q_{max}	306,91	889,51	0,7380
		b	$1,74 \times 10^{-3}$	$5,2 \times 10^{-3}$	0,7468
Freundlich	$q_e = k_F c_e^{1/n_F}$	n_F	0,48	0,12	0,0025**
		k_F	0,98	0,08	<0,0001***
Dubinin-Radushkevich	$q_e = (q_s) \exp(-k_{ad} e^2)$ $e = RT \ln(1 + \frac{1}{c_e})$	q_s	14,21	1	<0,0001***
		k_{ad}	$1,5 \times 10^{-5}$	$2,3 \times 10^{-6}$	0,0001***
Temkin	$q_e = \frac{RT}{b_T} \ln(A_T c_e)$	b_T	443,55	36,01	<0,0001***
		A_T	0,32	0,03	<0,0001***
Elovich	$q_e = q_m k_e \exp\left(\frac{c_e}{q_m}\right)$	q_m	14,99	2,34	0,0001***
		k_e	0,15	0,02	<0,0001***
Harkins-Jura	$q_e = \left(\frac{A_{HJ}}{B_{HJ} - \log(c_e)}\right)^{1/2}$	A_{HJ}	6,68	1,37	0,0009***
		B_{HJ}	1,68	0,06	<0,0001***
Jovanovic	$q_e = q_{max}(1 - e^{K_J c_e})$	q_{max}	150,02	407,40	0,721
		K_J	$3,5 \times 10^{-3}$	1×10^{-2}	0,731
Sips	$q_e = \frac{q_{max} K_S c_e^{1/b_{eS}}}{1 + K_S c_e^{1/b_{eS}}}$	q_{max}	18,59	1,9	<0,0001***
		K_S	$5,4 \times 10^{-3}$	2×10^{-3}	0,0111*
		b_{eS}	0,53	0,05	<0,0001***
Koble-Corrigan	$q_e = \frac{A_K c_e^{n_K}}{1 + B_K c_e^{n_K}}$	A_K	0,10	0,04	0,0306*
		n_K	1,88	0,18	<0,0001***
		B_K	5×10^{-3}	2×10^{-3}	0,0111*
Toth	$q_e = \frac{q_{max} k_T c_e}{[1 + (k_T c_e)^{n_T}]^{1/n_T}}$	q_{max}	16,02	16,48	0,3593
		k_T	0,03	0,03	0,3410
		n_T	6,85	32,06	0,8362
Redlich-Peterson	$q_e = \frac{K_{RP} + c_e}{1 + a_{RP} c_e^{g_{RP}}}$	K_{RP}	0,54	0,04	<0,0001***
		a_{RP}	4×10^{-11}	4×10^{-9}	0,9926
		g_{RP}	6,44	30,77	0,8395
Langmuir-Freundlich	$q_e = \frac{q_{LF} (K_{LF} c_e)^{m_{LF}}}{1 + (K_{LF} c_e)^{m_{LF}}}$	q_{max}	18,59	1,90	<0,0001***
		K_{LF}	0,06	0,01	<0,0001***
		m_{LF}	1,88	0,18	<0,0001***
Hill	$q_e = \frac{q_{max} c_e^{n_H}}{K_H + c_e^{n_H}}$	q_{max}	18,59	1,90	<0,0001***
		n_H	1,88	0,18	<0,0001***
		K_H	183,28	55,82	0,0111*

Fonte: Autor (2025).

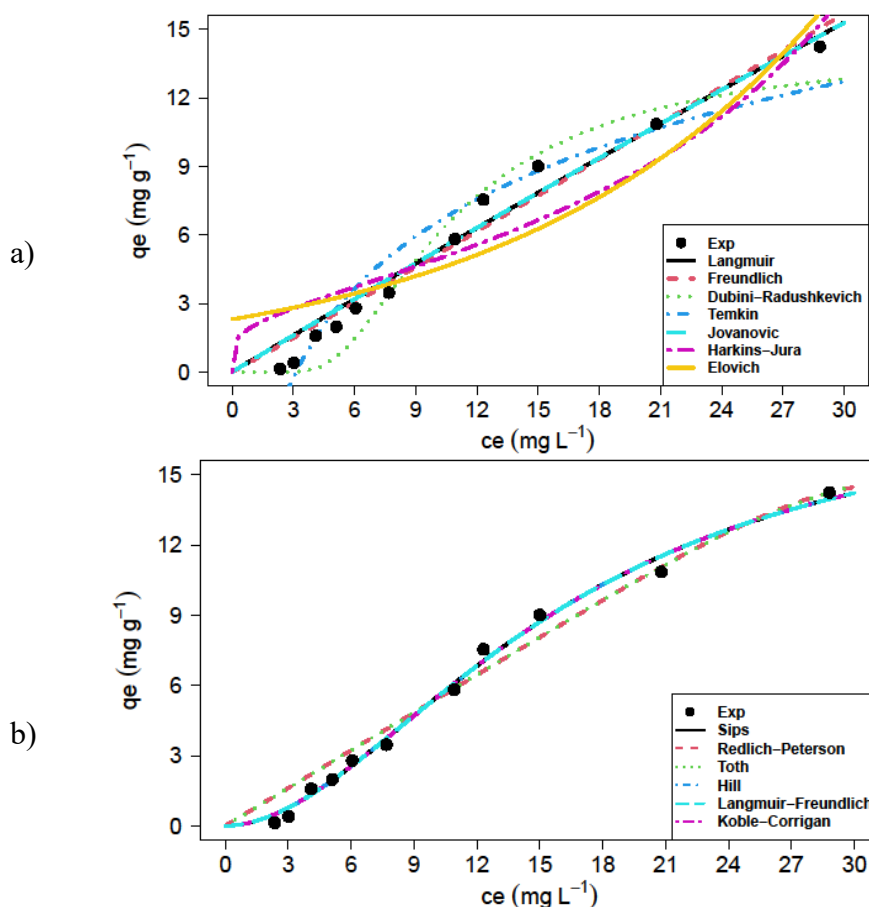
D. p.: Desvio padrão.

*Significante a 5%; **Significante a 1%; Significante a 0,1%.

q_e : Quantidade adsorvida de acordo com a concentração (mg g^{-1}); c_e : Concentração de equilíbrio (mg L^{-1}); q_{max} : Quantidade máxima adsorvida (mg g^{-1}); b: Constante de equilíbrio de Langmuir (L mg^{-1}); k_F : Constante de Freundlich (L mg^{-1}); n_F : Exponente de Freundlich (adimensional); e: Constante da isoterma de Dubinin-Radushkevich; q_s : Capacidade saturação (mg g^{-1}); k_{ad} : Constante de Dubinin-Radushkevich (mol^2/kJ^2); b_T : Constante de equilíbrio de Temkin (L g^{-1}); A_T : Constante

de Temkin em relação ao calor de adsorção. (J mol^{-1}); K_J : Constante de equilíbrio de Jovanovic (L mg^{-1}); K_S : Constante de equilíbrio de Sips ($\text{mg L}^{-1})^{-1/n_S}$; b_{eS} : Exponente de Sips (adimensional); k_T : Constante de equilíbrio de Toth (L mg^{-1}); n_T : Exponente de Toth (adimensional); K_{RP} : Constante de Redlich-Peterson ($\text{mg L}^{-1})^{-g}$; a_{RP} : Constante de Redlich-Peterson (L g^{-1}); g_{RP} : Exponente de Redlich-Peterson (adimensional); n_H : Exponente de Hill (adimensional).

Figura 23 - Modelos de isotermas de adsorção de carbamazepina em MIP-T.



Fonte: Autor (2025).

Legenda: a) Isotermas de dois parâmetros: Langmuir, Freundlich, Dubinin-Radushkevich, Temkin, Jovanovic, Harkins-Jura, Elovich.

b) Isotermas de três parâmetros: Sips, Redlich-Peterson, Toth, Hill, Langmuir-Freundlich, Koble-Korigan.

De acordo com os resultados apresentados na Tabela , as isotermas de Langmuir, Jovanovich, Toth e Redlich-Peterson apresentaram parâmetros com estimativas não significativa, sendo desconsiderados da análise. A próxima etapa da

seleção foi a análise de resíduos dos modelos (Tabela 31):

Tabela 31 - Valor-p obtido para os testes da análise das pressuposições das isotermas de adsorção de carbamazepina em MIP-T.

Modelos	Teste de Shapiro-Wilk	Teste de Box-Pearse	Teste de Breusch-Pagan
Freundlich	0,1308	0,0481*	0,9858
Dubini-Radushkevich	0,1824	0,1882	0,4974
Sips	0,3624	0,4510	0,1152
Hill	0,3624	0,4510	0,1152
Koble-Corrigan	0,3624	0,4510	0,1152
Langmuir-Freundlich	0,3624	0,4510	0,1152
Temkin	0,5074	0,1206	0,9578
Harkins-Jura	0,1985	0,0174*	0,3783
Elovich	0,3023	0,0269*	0,7565

Fonte: Autor (2025).

Ao que se pode observar na tabela 31, os modelos de Freundlich, Harkins-Jura e Elovich apresentaram violações nas pressuposições, sendo os resíduos considerados não independentes ($p < 0,05$) e sendo então desconsiderados da análise. Na etapa seguinte obtiveram-se os critérios de informação para seleção dos modelos (tabela 32):

Tabela 32 - Critérios de informação para seleção dos modelos de isotermas de adsorção de carbamazepina em MIP-T.

Modelos	AICc	AIC	BIC
Hill	23,27	16,60	18,20
Langmuir-Freundlich	23,27	16,60	18,20
Koble-Corrigan	23,27	16,60	18,20
Sips	23,27	16,60	18,20
Dubini-Radushkevich	39,41	35,98	37,18
Temkin	41,63	38,20	39,40

Fonte: Autor (2025).

AICc: Critério de informação de Akaike corrigido; AIC: Critério de informação de Akaike; BIC: Critério de informação Bayesiano.

A diferenciação entre os modelos por meio dos critérios de seleção requer diferenças mínimas de dois pontos entre os valores desses critérios. Conforme apresentado na Tabela 33, os modelos de Hill, Langmuir-Freundlich, Koble-Corrigan e Sips exibiram os menores valores, sendo, portanto, mais adequados que os modelos de Dubinin-Radushkevich e Temkin. Esses quatro modelos são reparametrizações dos modelos de Langmuir e Freundlich e compartilham a mesma estrutura matemática, o que explica a similaridade tanto nos resultados da análise de resíduos (Tabela 32) quanto nos valores dos critérios de seleção (Tabela 33). Uma forma de distinguir esses modelos é a avaliação da medida de curvatura induzida pela parametrização (c_{ep}), em que menores valores indicam melhor ajuste. Para os dados analisados, obtiveram-se $c_{ep} = 1,87$ (Sips), $1,98$ (Langmuir-Freundlich), $3,08$ (Hill) e $9,17$ (Koble-Corrigan). Assim, os modelos de Sips e Langmuir-Freundlich foram os mais adequados para descrição dos dados de adsorção de carbamazepina em MIP-T.

De modo geral, ambos os modelos sugerem um sistema heterogêneo com diferentes tipos de sítios de adsorção e o fato de $b_{es} < 1$ e $m_{LF} > 1$ (Tabela) sugere que o mecanismo de adsorção é dominado por sítios de energias variadas, provavelmente envolvendo sítios de maiores energias e outros de energias mais baixas.

Com relação à isoterma de Sips, pelo formalismo clássico, conforme (Lima; Adebayo; Machado, 2015), espera-se $0 < 1/b_{es} < 1$ (equivalente a $b_{es} \geq 1$), condição que garante que o Sips se comporte como Freundlich e Langmuir em baixas e altas concentrações, respectivamente. A estimativa obtida ($b_{es} = 0,53$, Tabela) viola essa restrição teórica, apesar do bom ajuste numérico, o que poderia levar à uma interpretação física dos parâmetros questionável. No entanto, como a faixa de concentrações avaliada não permitiu a observação de saturação no sistema, ou seja, ausência de platô, e pelo fato de que as interpretações das estimativas dos parâmetros de Sips não serão utilizadas para extrapolações empíricas fora da faixa de concentrações, parece plausível utilizar o modelo na descrição dos dados.

O parâmetro $b_{es} < 1$ ($0,53$) indica alta heterogeneidade dos sítios de adsorção do MIP-T, o que sugere que a energia de ligação varia substancialmente entre os sítios, característica desejável para sistemas de liberação controlada, uma vez que alguns sítios liberam o fármaco mais facilmente e outros mais lentamente, garantindo uma liberação sustentada ao longo do tempo. Tal explicação é reforçada pela

estimativa da constante de energia de adsorção $K_s = 5,4 \times 10^{-3}$ de Sips, em que valores baixos remetem à baixa energia de interação, o que pode estar relacionado à uma liberação facilitada do fármaco. A estimativa da constante de afinidade de Langmuir-Freundlich, $k_{LF} = 0,06$, também sugere uma afinidade relativamente fraca entre a carbamazepina e o MIP-T.

Com reação à capacidade de adsorção, os dados experimentais não apresentaram um platô de saturação, o que fez com que a estimativa da capacidade máxima de adsorção obtida tanto pelo modelo de Sips quanto pelo de Langmuir-Freundlich, $q_{max} = 18,59 \text{ mg g}^{-1}$, tenha sido levemente superestimada, podendo não representar a saturação real dos sítios, mas apenas uma projeção matemática, sem respaldo físico. Desse modo, optou-se por assumir como q_{max} o maior valor obtido experimentalmente, $q_{max} = 14,23 \text{ mg g}^{-1}$. Ressalta-se que todas as conclusões sobre o potencial de carregamento ou saturação do MIP-T são limitadas à faixa experimental avaliada, não sendo adequado extrapolar o modelo para concentrações mais altas.

Pelo fato de a isoterma de Langmuir não ter apresentado qualidade de ajuste satisfatória, o grau de desenvolvimento do processo de adsorção, com base nos valores do fator de separação R_L , não foi avaliado como feito para os outros polímeros

4.3.2.4 Isotherma NIP-T.

Obtidos os dados, ajustou-se os principais modelos de isotermas de adsorção de dois parâmetros (Tabela 33) e as informações sobre estimativas, desvio padrão e significância dos parâmetros das isotermas ajustadas são apresentadas a seguir:

Tabela 33 - Estimativas, desvio padrão e significância dos parâmetros das isotermas de dois parâmetros para adsorção de carbamazepina em NIP-T.

Modelos	Expressão	Parâmetros	Estimativa	D, p,	Valor-p
Langmuir	$q_e = \frac{q_{e_{max}}}{1 + bc_e}$	q_{max}	16,16	12,973	<0,0001***
		b	0,08	0,0127	<0,0001***
Freundlich	$q_e = k_F c_e^{1/n_F}$	k_F	1,70	0,06	<0,0001***
		n_F	1,64	0,04	<0,0001***
Dubinin-Radushkevich	$q_e = (q_s) \exp(-k_{ad} e^2)$ $e = RT \ln(1 + \frac{1}{c_e})$	q_s	9,09	0,8317	<0,0001***
		k_{ad}	$2,3 \times 10^{-6}$	$6,6 \times 10^{-7}$	0,0044**
Temkin	$q_e = \frac{RT}{b_T} \ln(A_T c_e)$	b_T	1059,91	101,02	<0,0001***
		A_T	2,11	0,45	0,0006***
Elovich	$q_e = q_m k_e \exp\left(\frac{c_e}{q_m}\right)$	q_m	133,40	1,66	<0,0001***
		k_e	0,19	0,01	<0,0001***
Harkins-Jura	$q_e = \left(\frac{A_{HJ}}{B_{HJ} - \log(c_e)}\right)^{1/2}$	A_{HJ}	8,12	0,90	<0,0001***
		B_{HJ}	1,67	0,05	<0,0001***
Jovanovic	$q_e = q_{max}(1 - e^{K_J c_e})$	q_{max}	11,48	0,81	<0,0001***
		K_J	0,10	0,01	<0,0001***
Sips	$q_e = \frac{q_{max} K_S c_e^{1/b_{eS}}}{1 + a_S c_e^{1/b_{eS}}}$	q_{max}	96,16	129,89	0,4761
		K_S	0,02	0,02	0,4731
		b_{eS}	1,55	0,14	<0,0001***
Koble-Corrigan	$q_e = \frac{A_K c_e^{n_K}}{1 + B_K c_e^{n_K}}$	A_K	1,69	0,07	<0,0001***
		n_K	0,65	0,06	<0,0001***
		B_K	0,02	0,02	0,4731
Radke-Prausnitz	$q_e = \frac{q_{RPII} K_{RPII} c_e}{1 + K_{RPII} c_e^{m_{RPII}}}$	q_{RPII}	2,05	0,6	0,0064
		K_{RPII}	4,27	7,3	0,5714
		m_{RPII}	0,44	0,07	0,0001***
Toth	$q_e = \frac{q_{max} k_T c_e}{[1 + (k_T c_e)^{n_T}]^{1/n_T}}$	q_{max}	$4,5 \times 10^5$	$7,6 \times 10^6$	0,9539
		k_T	$7,8 \times 10^{-4}$	$6,2 \times 10^{-3}$	0,9021
		n_T	0,08	0,12	0,5154
Redlich-Peterson	$q_e = \frac{K_{RP} + c_e}{1 + a_{RP} c_e^{g_{RP}}}$	K_{RP}	8,77	12,46	0,4976
		a_{RP}	4,27	7,3	0,5714
		g_{RP}	0,44	0,07	0,0001***
Langmuir-Freundlich	$q_e = \frac{q_{LF}(K_{LF} c_e)^{m_{LF}}}{1 + (K_{LF} c_e)^{m_{LF}}}$	q_{max}	96,16	129,89	0,4761
		K_{LF}	$1,9 \times 10^{-3}$	$5,0 \times 10^{-3}$	0,7096
		m_{LF}	0,65	0,06	<0,0001***
Hill	$q_e = \frac{q_{max} c_e^{n_H}}{K_H + c_e^{n_H}}$	q_{max}	96,16	129,89	0,4761
		n_H	0,65	0,06	<0,0001***
		K_H	56,93	76,35	0,4731

D. p.: Desvio padrão.

*Significante a 5%; **Significante a 1%; Significante a 0.1%.

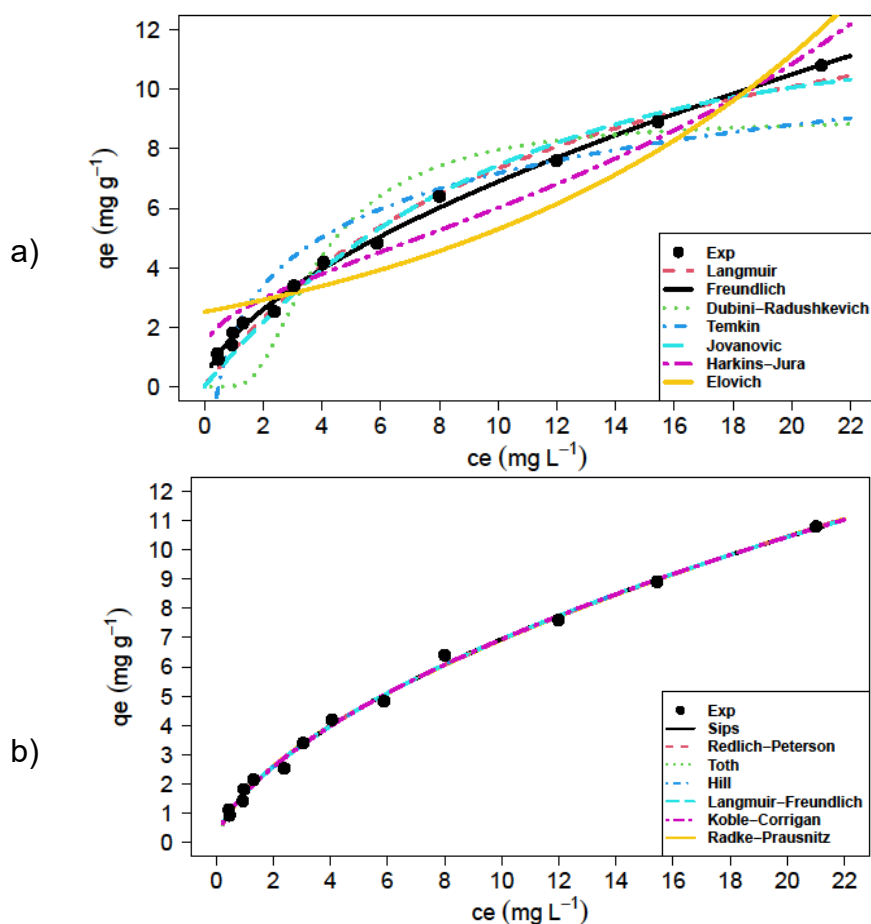
q_e : Quantidade adsorvida de acordo com a concentração (mg g^{-1}); c_e : Concentração de equilíbrio (mg L^{-1}); q_{max} : Quantidade máxima adsorvida (mg g^{-1}); b: Constante de equilíbrio de Langmuir (L mg^{-1}); k_F : Constante de Freundlich (L mg^{-1}); n_F : Exponente de Freundlich (adimensional); e: Constante da isoterma de Dubinin-Radushkevich; q_s : Capacidade saturação (mg g^{-1}); k_{ad} : Constante de Dubinin-Radushkevich (mol^2/kJ^2); b_T : Constante de equilíbrio de Temkin (L g^{-1}); A_T : Constante de Temkin em relação ao calor de adsorção. (J mol^{-1}); K_J : Constante de equilíbrio de Jovanovic (L mg^{-1}); K_S : Constante

de equilíbrio de Sips ($\text{mg L}^{-1})^{-1/n_s}$; b_{es} : Exponente de Sips (adimensional); $q_{RP II}$: Capacidade máxima de adsorção de Radke-Prausnitz (mg g^{-1}); $K_{RP II}$: Constante de equilíbrio de Radke-Prausnitz; $m_{RP II}$: Expoente de Radke-Prausnitz (adimensional); k_T : Constante de equilíbrio de Toth (L mg^{-1}); n_T : Exponente de Toth (adimensional); K_{RP} : Constante de Redlich-Peterson (mg L^{-1}); a_{RP} : Constante de Redlich-Peterson (L g^{-1}); g_{RP} : Exponente de Redlich-Peterson (adimensional); n_H : Exponente de Hill (adimensional); K_H : Constante de equilíbrio de Khan (L mg^{-1}).

Fonte: Autor (2025).

Na Figura 24 (a) e (b) são apresentados os gráficos das isotermas de dois parâmetros:

Figura 24 - Modelos de isotermas de adsorção de carbamazepina em NIP-T.



Fonte: Autor (2025).

Legenda: a) Isotermas de dois parâmetros: Langmuir, Freundlich, Dubinin-Radushkevich, Temkin, Jovanovic, Harkins-Jura, Elovich.
b) Isotermas de três parâmetros: Sips, Redlich-Peterson, Toth, Hill, Langmuir-Freundlich, Koble-Corrigan e de Radke-Prausnitz.

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 34, todos os parâmetros

das isotermas de dois parâmetros apresentaram estimativas estatisticamente significantes. Por outro lado, todas as isotermas de três parâmetros apresentaram pelo menos um parâmetro com estimativa não significativa, sendo então desconsiderados da análise. Em seguida foi feita a análise de resíduos dos modelos (Tabela 34):

Tabela 34 - Valor-p obtido para os testes da análise das pressuposições das isotermas de adsorção de carbamazepina em NIP-T.

Modelos	Teste de Shapiro-Wilk	Teste de Box-Pearse	Teste de Breusch-Pagan
Langmuir	0,2562	0,2499	0,3566
Freundlich	0,9999	0,0997	0,3452
Dubini-Radushkevich	0,4660	0,0130*	0,2344
Temkin	0,5577	0,0588	0,3858
Harkins-Jura	0,2918	0,0159*	0,8472
Jovanovic	0,3071	0,1465	0,2397
Elovich	0,2630	0,0134*	0,7667

Fonte: Autor (2025).

Ao que se pode observar na tabela 34, os modelos de Dubini-Radushkevich, Harkins-Jura e Elovich apresentaram violações nas pressuposições, sendo os resíduos considerados não independentes ($p < 0,05$), assim tais modelos foram desconsiderados da análise. Na etapa seguinte obtiveram-se os critérios de informação para seleção dos modelos (Tabela 35):

Tabela 35 - Critérios de informação para seleção dos modelos de isotermas de adsorção de carbamazepina em NIP-T.

Modelos	AICc	AIC	BIC
Freundlich	2,67	0,00	1,70
Langmuir	20,51	17,85	19,54
Jovanovic	24,82	22,16	23,85
Temkin	43,70	41,03	42,73

Fonte: Autor (2025).

AICc: Critério de informação de Akaike corrigido; AIC: Critério de informação de Akaike; BIC: Critério de informação Bayesiano.

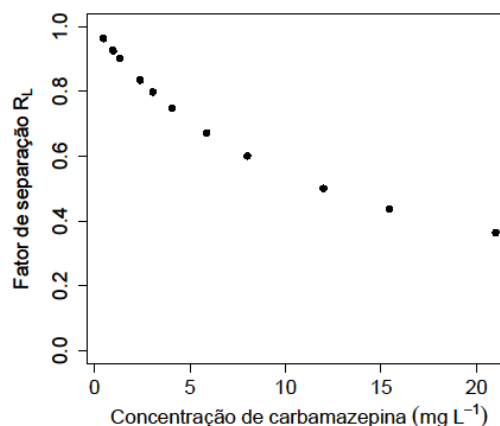
Para a diferenciação entre os modelos por meio dos critérios de seleção, a diferença entre os valores desses critérios deve ser maior ou igual a dois. Diante disso, conforme a Tabela 35, nota-se que o modelo de Freundlich é o que melhor se ajustou

aos dados de adsorção de carbamazepina em NIP-T. O modelo de adsorção de Freundlich é uma isoterma empírica amplamente empregada para descrever sistemas heterogêneos, nos quais os sítios ativos do adsorvente apresentam diferentes energias de adsorção (NASCIMENTO et al., 2020; ODETTE et al., 2019)

As estimativas dos parâmetros do modelo trazem informações relevantes quanto à eficiência e ao mecanismo de adsorção do sistema, especialmente em aplicações de sistemas de liberação controlada de fármacos. O parâmetro k_F reflete a capacidade de adsorção em baixas concentrações, aqui $k_F = 1,70$ indica que o NIP apresenta boa afinidade inicial pela carbamazepina, sendo capaz de adsorvê-la de maneira eficiente mesmo em baixas concentrações. Esse comportamento é especialmente importante em *drug delivery*, pois favorece a carregabilidade do fármaco, assegurando que quantidades relevantes possam ser retidas antes do início do processo de liberação. O expoente $n_F = 1,64$, cuja inversa $1/n_F \approx 0,61$, indica uma superfície energeticamente heterogênea com capacidade de adsorção favorecida, ao passo que $1/n_F < 1$ é característico de sistemas em que os sítios de adsorção possuem diferentes energias e disponibilidades. No contexto de NIPs, esse resultado sugere que a adsorção ocorre em vários tipos de sítios, com diferentes afinidades pela carbamazepina, reproduzindo a comportamento originalmente observado para superfícies não especificamente impressas (ao contrário dos MIPs). No contexto de *drug delivery*, a heterogeneidade superficial observada no material pode favorecer uma liberação gradual do fármaco, uma vez que moléculas adsorvidas em sítios de maior energia tendem a apresentar dessorção mais lenta do que aquelas retidas em sítios de menor energia. Tal comportamento contribui potencialmente para perfis de liberação mais sustentados, dependendo das condições do meio e da distribuição dessas energias de ligação na superfície do polímero.

De grande importância para o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos, o parâmetro capacidade máxima de adsorção ($q_{e_{max}}$), de acordo com a isoterma de Langmuir é $q_{e_{max}} = 16,16 \text{ mg g}^{-1}$. É importante ressaltar que a faixa de concentrações de carbamazepina avaliada é relativamente estreita ($3 - 100 \text{ mg L}^{-1}$). Isso se deve à elevada toxicidade do fármaco em altas concentrações, o que torna inadequado desenvolver um sistema de liberação que permita cargas muito altas de carbamazepina. A isoterma de Langmuir também foi utilizada para avaliar o grau de desenvolvimento do processo de adsorção, com base nos valores do fator de separação R_L (Figura 25).

Figura 25 - Fator de separação para a adsorção de carbamazepina em NIP-T.



Fonte: Autor (2025).

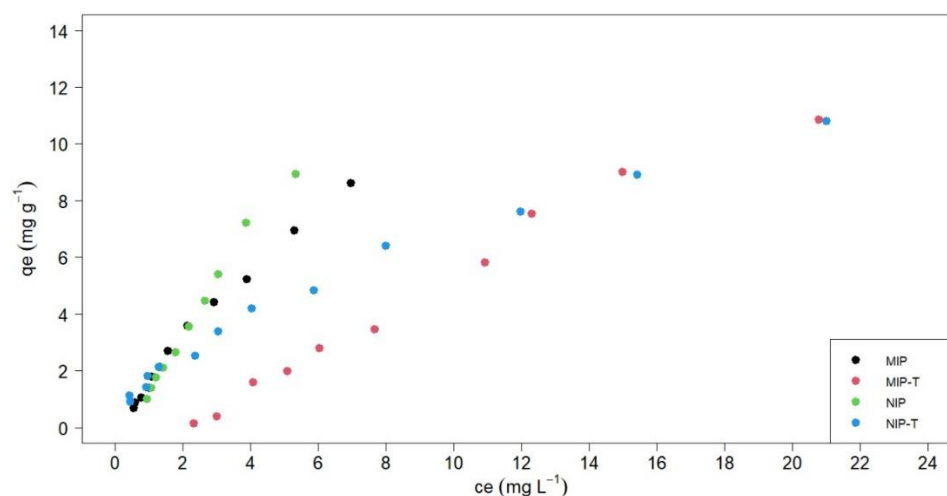
Legenda: Fator de separação para a adsorção de carbamazepina em NIP-T.

Os valores de R_L da Figura 24 variam na faixa de 0,36 a 0,96, indicando que a adsorção ocorre de modo favorável em toda faixa de concentração analisada, o que sugere que a carbamazepina tem maior afinidade pelas nanopartículas de NIP-T do que pela água.

4.3.2.5 Comparações de Isotermas (MIP, NIP, MIP-T e NIP-T).

A figura 26 abaixo ilustra a comparação entre os estudos de isoterma dos polímeros (MIP, NIP, MIP-T e NIP-T).

Figura 26 – Comparação entre isotermas (MIP, NIP, MIP-T e NIP-T).



Fonte: do autor

(2025).

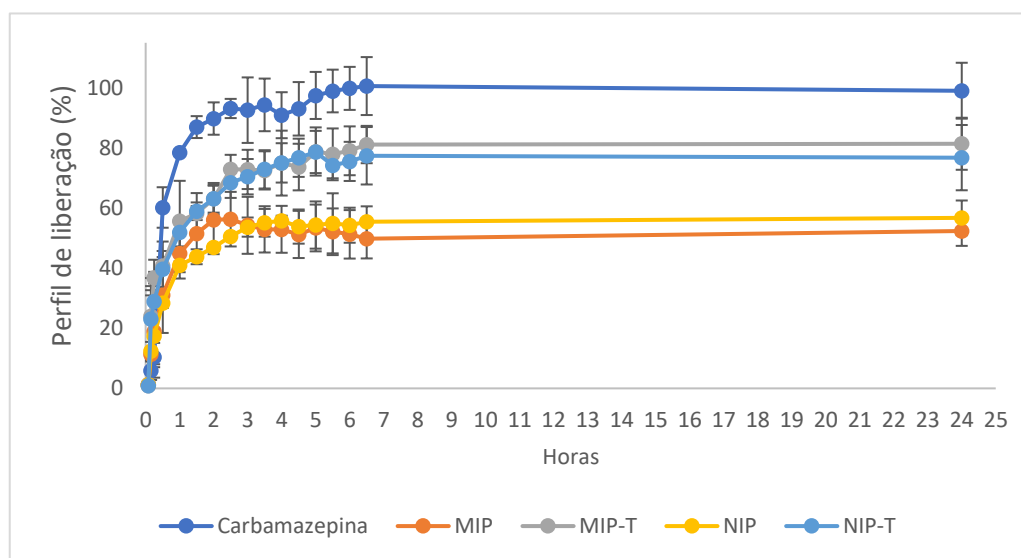
Legenda: Comparação entre isotermas (MIP, NIP, MIP-T e NIP-T).

Em relação a capacidade de adsorção nos estudos de isoterma, os $q_{e\max}$ foram: 18,22 mg g⁻¹, 15,18 mg g⁻¹, 14,23 mg g⁻¹, e 16,16 mg g⁻¹ para MIP, NIP, MIP-T e NIP-T, respectivamente. Nota-se uma pouca diferença entre a capacidade adsorptiva entre os materiais. O MIP apresentou uma maior capacidade adsorptiva, em relação ao não impresso, como já esperado (LAI et al., 2016; HE et al., 2021; KUMAR et al., 2024). O MIP-T apresentou uma capacidade adsorptiva menor em relação ao MIP, uma das hipóteses, já descrita aqui, é devido a transferrina estar ocupando as cavidades seletivas da CBZ (FIGUEIREDO et al., 2023). Em relação aos não impresso, o NIP-T apresentou uma capacidade adsorptiva levemente maior, em relação ao não revestido (NIP), não sendo muito relevante.

4.4. ESTUDOS DE LIBERAÇÃO

Os estudos de liberação foram feitos nos 4 materiais associados a carbamazepina: MIP, NIP, MIP-T e NIP-T, além da carbamazepina isolada. As coletas foram feitas de acordo com a metodologia nos tempos: 0,08; 0,16; 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5 e 24 horas. A figura 26 apresenta o perfil de liberação de cada polímero associado a carbamazepina e a carbamazepina intrínseca.

Figura 27 – Perfil de liberação do MIP, NIP, MIP-T e NIP-T associados a carbamazepina e carbamazepina intrínseca.



Fonte: Autor

(2025).

Legenda: Perfil de liberação da, de cima para baixo, carbamazepina, carbamazepina associado ao MIP, carbamazepina, carbamazepina associado ao MIP-T, carbamazepina, carbamazepina associado ao NIP, carbamazepina, carbamazepina associado ao NIP-T,

A carbamazepina intrínseca liberou 100% até 5h. Deve-se ressaltar que no tempo de 0,5h, mais de 60% da carbamazepina já havia sido liberada.

Ao analisar o gráfico, percebe-se que tanto o MIP, quanto o NIP apresentaram semelhança no perfil de liberação. O MIP liberou 52,4% de carbamazepina em tempo de 24h, entrando em equilíbrio em 1,5h. O NIP apresentou 56,7% de liberação em 24h, entrando em equilíbrio em 2,5h. Ressalta-se que essa diferença está dentro do erro estatístico. Portanto, ambos apresentaram o mesmo perfil de liberação.

Já em comparação dos polímeros revestido com transferrina. O MIP-T liberou 81,4% de carbamazepina em 24h, entrando em equilíbrio em 2,5h. O NIP-T apresentou liberação de 76,7% em 24h, atingindo o equilíbrio em 2,5h. Ressalta-se que essa diferença está dentro do erro estatístico. Portanto, ambos apresentaram o mesmo perfil de liberação.

Comparando os perfis, há uma diferença significativa entre os polímeros não revestidos aos revestidos. Uma diferença de 30 pontos percentuais para MIP em relação ao MIP-T, e 20 pontos percentuais entre NIP e NIP-T. Essa diferença está relacionada à presença da transferrina. A transferrina pode estar obstruindo sítios de ligação dos polímeros com a carbamazepina, e por consequência, uma menor adsorção da carbamazepina (Figueiredo et al., 2024)

Em relação ao tempo de equilíbrio todos apresentaram equilíbrio em 2,5h, com exceção do MIP que apresentou em 1,5h. Ressalta-se que essa diferença está dentro do erro estatístico.

4.5 VIABILIDADE CELULAR

Foram feitos teste de viabilidade em células em Caco2 (Câncer coli-2) e hCMEC (Células Endoteliais Microvasculares Cerebrais Humanas) para MIP, NIP, MIP-T e NIP-T, bem como para cada polímero associado a carbamazepina: MIP + Carbamazepina, NIP + Carbamazepina, MIP-T + Carbamazepina e NIP-T + Carbamazepina, além da carbamazepina livre.

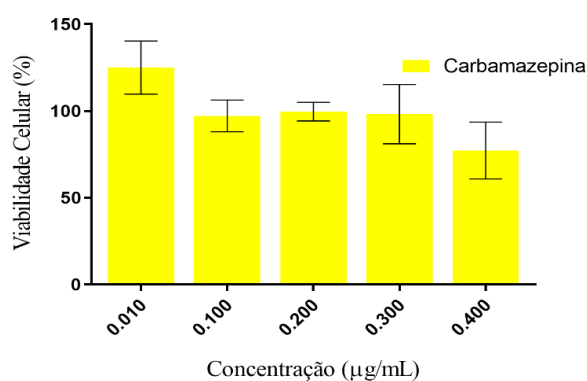
Para os polímeros não associados a carbamazepina, os ensaios foram feitos na concentração 0,1, 0,2, 0,5, 1,0, 2,0, e 3,0 mg/L. Para o ensaio com os polímeros associados com a carbamazepina, empregou-se as mesmas concentrações dos polímeros, e concentrações de respectivas de carbamazepina de 0,01, 0,1, 0,2, 0,3 e 0,4 mg/L. Por fim, a carbamazepina isolada foi testada nas concentrações 0,01, 0,1, 0,2, 0,3 e 0,4 mg/L.

4.5.1 Viabilidade celular em Caco2

O estudo de viabilidade em células Caco2 é amplamente utilizado e validado. A Caco2 é uma linha celular humana derivada de um carcinoma do colón, sendo classe do Tipo 1. Detém a capacidade de diferenciar em condições normais de cultura, possuem junções estreitas, bordas e escova, formando cúpulas. Devido a presença de certas enzimas, como isoenzimas CYP, enzimas de fase 2, além da presença de sistemas transportadores de aminoácidos, vitaminas e proteínas, a Caco2 é amplamente aceita em estudos farmacêuticos pelas agências reguladoras em estudos de triagem de permeabilidade. Esse estudo é importante para prever a permeabilidade intestinal e fração absorvida após administração oral (KUS, IBRAGIMOW e PIOTROWSKA-KEMPISTY, 2023; PENSE e GERK, 2022).

Os resultados do estudo da carbamazepina em Caco2 estão apresentados na Figura 28.

Figura 28 – Viabilidade celular da carbamazepina em Caco2



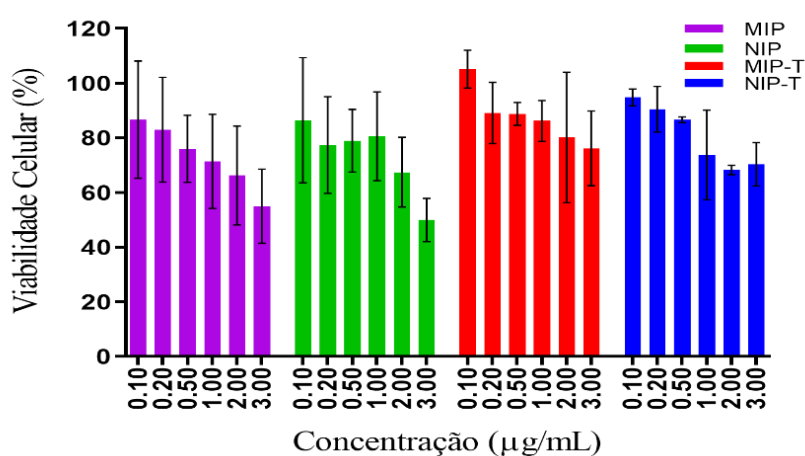
Fonte: do autor (2025)

Legenda: Valores de concentração da carbamazepina e suas respectivas viabilidades

O valor de concentração inibitória 50% (IC₅₀) da carbamazepina foi de 0,4542 μ g/mL com desvio padrão de 0,7611 e grau de liberdade de 13. Deve-se ressaltar a falta de estudos na literatura de viabilidade celular da carbamazepina em Caco2.

Em relação aos estudos dos polímeros (MIP, NIP, MIP-T e NIP-T) em Caco2, os resultados estão apresentados nas figuras 29 e 30 abaixo.

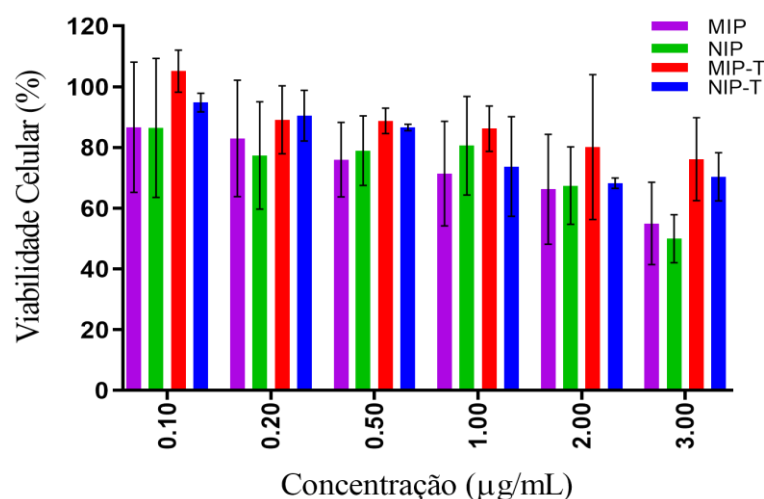
Figura 29 – Viabilidade celular das nanopartículas não carregadas, agrupadas em relação ao tipo de nanopartícula.



Fonte: do autor (2025).

Legenda: Viabilidade celular das nanopartículas não carregadas, da esquerda para direita, MIP, NIP, MIP-T e NIP-T.

Figura 30 – Viabilidade celular das nanopartículas não carregados agrupados em relação à concentração.



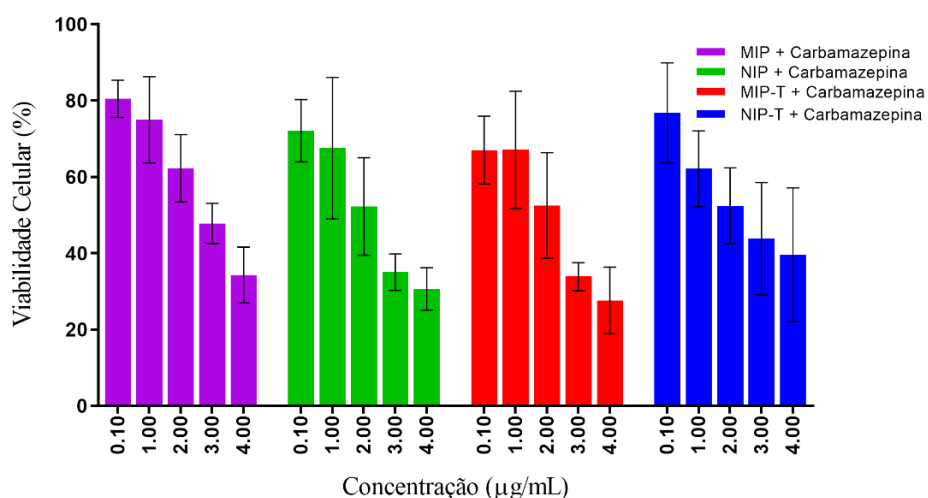
Fonte: do autor (2025).

Legenda: Viabilidade celular das nanopartículas não carregadas, agrupadas por concentração, da esquerda para direita, 0,10, 0,20, 0,50, 1,00, 2,00 e 3,00 ug/mL.

Pode se notar uma semelhança no comportamento de cada material, apresentando diferença dentro do desvio padrão para cada polímero em cada concentração. Os valores de IC50 foram próximos, sendo 2,97 e 2,95 para MIP e NIP, respectivamente. O recobrindo com transferrina aumentou o IC50 tanto para o polímero impresso, quanto para o não impresso, sendo 3,69 e 3,73 para MIP-T e NIP-T, respectivamente. Portanto, a transferrina diminuiu a toxicidade dos polímeros. Uma das hipóteses, pode ser devido ao melhor reconhecimento dos polímeros com transferrina e, por sua vez, uma internalização mais eficiente. Outra hipótese concomitante é o fato dos receptores de transferrina (TfR) estarem ligados com uma afinidade menor a transferrina do polímero. Segundo Holst e colaboradores (2023), anticorpos recobertos com transferrina se ligaram com alta afinidade à TfR, impedindo a reciclagem do receptor, ou seja, de se ligar e internalizar novos anticorpos, afetando sua fisiologia. Uma das hipóteses propostas por Holst e colaboradores (2023), seria o desenvolvimento de um mediador/carreador com carga recoberto com transferrina transportando esses anticorpos até o destino, sem perturbar a capacidade funcional celular. Essa hipótese é comprovada nesse estudo, visto que o transferrina diminuiu a toxicidade dos polímeros.

Os resultados do estudo empregando nanopartículas carregadas com carbamazepina em Caco2 estão apresentados nas Figuras 31 e 32. A figura 31 está disposto em relação ao polímero, enquanto a figura 32 está disposto em relação a concentração de polímero.

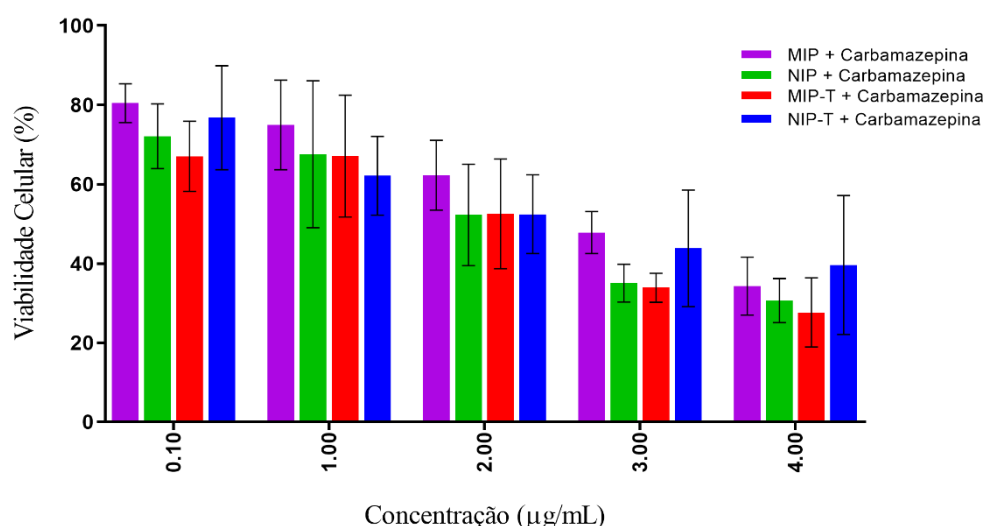
Figura 31 – Viabilidade celular das nanopartículas carregadas a carbamazepina agrupados em relação ao tipo de nanopartícula.



Fonte: do autor (2025).

Legenda: Viabilidade celular das nanopartículas carregadas, da esquerda para direita, MIP, NIP, MIP-T e NIP-T.

Figura 32 – Viabilidade celular dos polímeros associados a carbamazepina agrupados em relação à concentração.



Fonte: do autor (2025)

Legenda: Viabilidade celular das nanopartículas não carregadas, agrupadas por concentração, da esquerda para direita, 0,10, 1,00, 2,00, 3,00 e 4,00 ug/mL.

Ao comparar cada polímero em uma concentração, todos apresentaram diferença dentro do erro experimental. Nota-se entretanto que quanto maior a

concentração, menor a viabilidade celular. Os IC₅₀ apresentados foram: 2,73/0,273 para MIP+Carbamazepina, 1,15/0,115 para NIP+Carbamazepina, 1,26/0,126 para MIP-T+Carbamazepina e 2,03/0,203 para NIP-T+Carbamazepina. Os resultados não apresentaram um padrão, onde o MIP apresentou maior viabilidade em relação ao MIP-T, e o NIP-T apresentou maior viabilidade em comparação ao NIP. Uma hipótese seria que a transferrina estaria alterando a adsorção efetiva nas cavidades internas do MIP-T da carbamazepina e melhorando a adsorção de ligantes superficiais do NIP-T em relação ao NIP.

Os resultados estatísticos de concentração inibitória 50% e os devidos resultados estatísticos dos polímeros (MIP, NIP, MIP-T e NIP-T), carbamazepina e nanopartículas carregados com carbamazepina (MIP + Carbamazepina, NIP + Carbamazepina, MIP-T + Carbamazepina e NIP-T + Carbamazepina) estão apresentados na tabela 21 abaixo:

Tabela 36 – IC50 dos polímeros associados a carbamazepina

Parâmetros	MIP + Carbamazepina	NIP + Carbamazepina	MIP-T + Carbamazepina	NIP-T + Carbamazepina	Carbamazepina	MIP	NIP	MIP-T	NIP-T
IC50	2,732/0,273	1,515/0,1515	1,266/0,1266	2,031/0,2031	0,4542	2,97	2,951	3,689	3,734
Desvio Padrão	0,7611	0,5162	0,4459	0,4518	9,627	0,7283	0,877	2,021	1,2
95% CI (probabilidade de perfil)									
IC50	1,868 a 5,152	0,7057 a 3,090	0,4374 a 3,038	1,033 a 5,229	-infinito a 6,273	1,934 a 5,419	0,9642 a 8,192	2,522 a 5,268	1,878 a 7,044
Desvio Padrão	0,3463 a 1,788	0,2280 a 1,122	0,1632 a 0,9597	0,2007 a 0,8326	0,7588 a infinito	0,4208 a 1,230	0,2188 a 3,104	0,8168 a 5,781	0,4792 a 4,017
Bondade de ajuste									
Grau de liberdade	13	13	13	13	10	6	3	6	4
R ²	0,6928	0,5813	0,4971	0,573	0,4199	0,8907	0,8985	0,8643	0,9145
Soma dos Quadrados	1535	2273	2634	1906	1362	331,2	221,5	912,4	396,4
Erro padrão da estimativa na regressão linear	10,87	13,22	14,23	12,11	11,67	7,43	8,592	12,33	9,955

Fonte: do autor (2025)

Ao observa os resultados, o de maior IC50, por consequência, de menor toxicidade foi, em sequência, NIP-T, MIP-T, MIP e NIP. Nota-se uma pequena diferença de 0,19ug/mL, entre o MIP e NIP, não sendo uma diferença relevante. O mesmo acontece com MIP-T e NIP-T, com uma pequena diferença de 0,5ug/mL.

Vale destacar que os polímeros revestidos com transferrina apresentaram viabilidade celular aumentada (25% MIP-T em relação ao MIP, e 26% NIP-T em relação ao NIP). Isso, pode ser devido à presença de receptores TfR, diminuindo a morte celular, devido a internalização com maior eficiência dos polímeros.

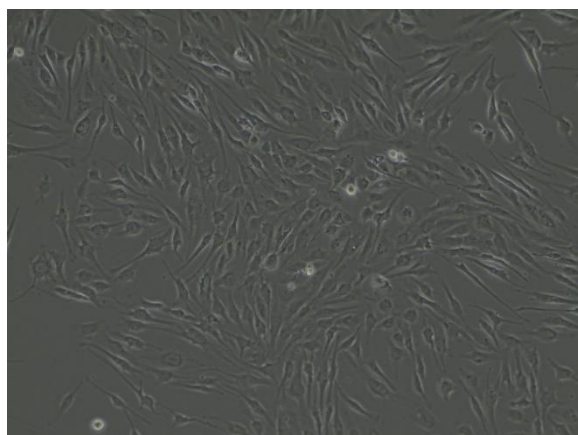
Entretanto, ao se comparar as nanopartículas carregadas com carbamazepina, com a carbamazepina não associada, os IC50s dos polímeros apresentaram menor valor em relação a carbamazepina livre. O MIP+Carbamazepina, NIP+Carbamazepina, MIP-T+Carbamazepina e NIP-T+Carbamazepina diminuíram em 43,88; 76,75; 73,22 e 66,3%, respectivamente, o IC50, em relação à carbamazepina.

4.5.2 Viabilidade celular em hCMEC/D2

As células Endoteliais Microvasculares Cerebrais Humanas Imortalizadas (hCMEC/D2) são amplamente utilizadas em estudos da barreira. Essas células têm a capacidade de formar monocamadas, possuindo uma resistência elétrica transcelular (TEER) de 10 a 300Ωcm² sendo estáveis até a 33 geração (QI et al., 2023).

A Figura 33 abaixo é uma representação de um cultivo dessa linhagem celular:

Figura 33 – Cultivo Celular hCMEC/D2



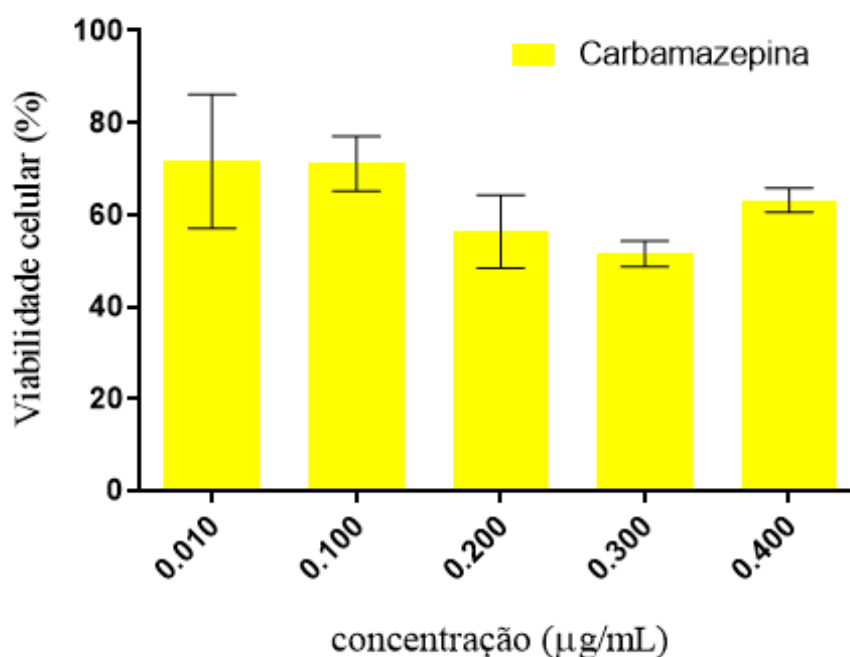
Fonte: do autor (2025).

Legenda: imagem de microscópio de células hCMEC/D2

Em estudos com fármacos, carreadores, proteínas, entre outras substâncias que atuam no SNC, os ensaios de viabilidade e permeação são amplamente difundidos e patronizados (QI et al., 2023). Há estudos com nanocarreadores para fármacos que atuam no SNC, que se utilizou com êxito com essa linhagem (FIGUEIREDO et al., 2023).

Os resultados do estudo da carbamazepina em hCMEC estão apresentados na Figura 34.

Figura 34 – Viabilidade celular da carbamazepina em hCMEC/D2.



Fonte: do autor (2025).

Legenda: Viabilidade celular da carbamazepina, agrupadas por concentração, da esquerda para direita, 0,010, 0,100, 0,200, 0,300 e 0,400 ug/mL.

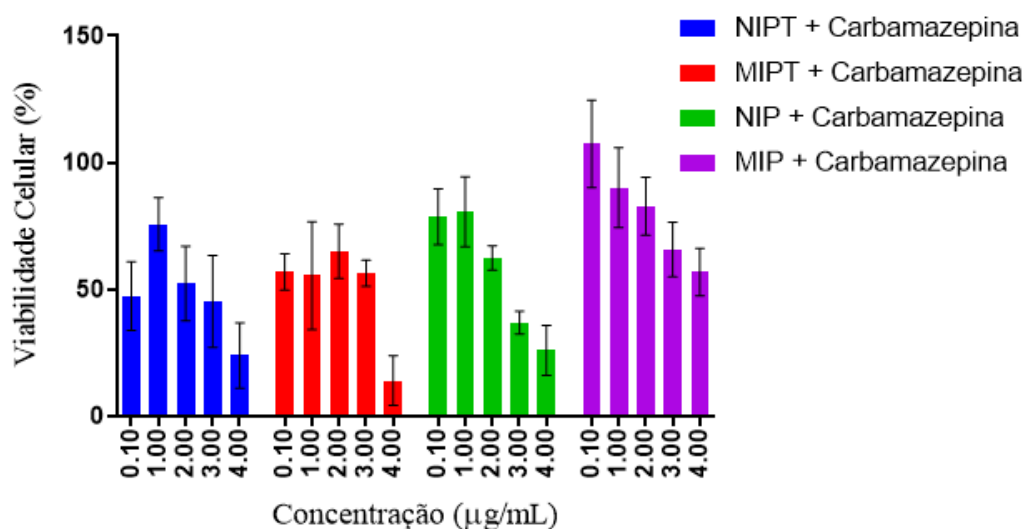
O valor de concentração inibitória 50% (IC₅₀) da carbamazepina foi de 0,33125 µg/mL com desvio padrão de 0,805 e grau de liberdade de 5.

Alelwanni e colaboradores (2020), em seu estudo de citotoxicidade da carbamazepina em células rCMECs (células endoteliais microvasculares cardíacas de rato) por redução de MTT ((3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil brometo de tetrazólio),

demonstraram o IC₅₀ de 3,6 µg/mL. Ressalta-se que essa diferença está relacionada com o tipo de célula utilizado no estudo.

Esse mesmo estudo de Alelwanni e colaboradores (2020), demonstrou que a carbamazepina em concentrações menores que 0,250 µg/mL alteraram significativamente a migração da albumina pela rCMECs, ocasionado pela perda da integridade celular, que por sua vez, ocasionou um aumento da condução iônica (resistência elétrica transepitelial). Além disso, se constatou, em concentrações abaixo de 0,250 µg/mL, uma diminuição da produção de trifosfato de adenosina (ATP) ocasionada pelo decréscimo da funcionalização mitocondrial.

Figura 35 – Viabilidade celular dos polímeros associados a carbamazepina em hCMEC/D2



Legenda: Viabilidade celular das nanopartículas carregadas, da esquerda para direita, NIPT+Carbamazepina, MIPT+Carbamazepina, NIP+Carbamazepina e MIP+Carbamazepina

Primeiramente, nota-se a relação concentração e viabilidade, quanto maior a concentração, menor a viabilidade celular. Os IC₅₀ apresentados foram: 4,66/0,466 para MIP+Carbamazepina, 2,36/0,236 para NIP+Carbamazepina, 1,04/0,104 para MIP-T+Carbamazepina e 1,16/0,16 µg/mL para NIP-T+Carbamazepina. Os resultados não apresentaram um padrão, onde o MIP apresentou maior viabilidade em relação ao MIP-T, e o NIP-T apresentou maior viabilidade em comparação ao NIP. Uma

hipótese, já discutida, seria o fato da transferrina estar alterando a adsorção efetiva nas cavidades internas do MIP-T da carbamazepina e melhorando a adsorção de ligantes superficiais do NIP-T em relação ao NIP.

A ordem, do maior para o menor IC foi: MIP+Carbamazepina, NIP+Carbamazepina, NIP-T + Carbamazepina e NIP+carbamazepina. Levando em consideração os dois estudos de viabilidade, nota-se que a sequência de IC₅₀ seguiu-se o mesmo para Caco-2 e hCMEC/D2.

Considerando os IC₅₀s apresentados, nota-se que o MIP carregado com aumentou a viabilidade da carbamazepina. Nota-se que a carbamazepina apresenta um IC₅₀ 0,332 µg/mL e carregada apresenta IC₅₀ de 0,466 µg/mL

5. CONCLUSÃO

Ao longo deste estudo, foi possível desenvolver e caracterizar sistemas poliméricos para *drug delivery* com potencial aplicação no direcionamento da carbamazepina para o sistema nervoso central. As nanopartículas poliméricas, impressas molecularmente (MIP) e não impressas (NIP), e seus pares recobertos com transferrina (MIP-T e NIP-T) foram analisados em diversos ensaios. Os principais resultados são:

A caracterização físico-química confirmou a eficiência da síntese das nanopartículas. Todas as nanopartículas apresentaram tamanhos nanométricos, sendo, em tese, capazes de atravessar a barreira hematoencefálica.

No que tange aos mecanismos de adsorção, os estudos de cinética demonstraram que o modelo de Avrami melhor se ajustou para MIP e NIP, e para seus pares com transferrina, MIP-T e NIP-T. Esse modelo sugere um mecanismo de múltiplas etapas de adsorção.

Já em relação a isoterma, MIP e NIP melhor se ajustaram para os modelos Jovanovic e Langmuir-Freudlich, respectivamente. Em relação aos seus pares com transferrina, os modelos de Langmuir-Freudlich e Lagmuir ajustaram melhor para os polímeros MIP-T e NIP-T, respectivamente.

Considerando a estabilidade superficial isoeletrica, as nanopartículas apresentaram carga superficial elétrica suficientemente baixos ($\leq 40\text{mV}$), portanto, sendo mais estáveis, diminuindo sua agregação e formação de colóides ao longo do tempo.

Com relação a estabilidade térmica, todos os polímeros estudados apresentaram estabilidade térmica de $\pm 400^\circ\text{C}$, por DSC. Sendo, portanto, estáveis em temperatura corporal humana $\pm 37^\circ\text{C}$.

Quanto ao perfil de liberação, os estudos demonstraram serem promissores. As nanopartículas proporcionaram uma diminuição na liberação da CBZ, tornando os viáveis em liberação vetorizada. Sendo os não recobertos com transferrina (MIP e NIP) liberaram menos CBZ em relação os recobertos (MIP-T e NIP-T).

Um dos ganhos mais significativos deste trabalho foi a comprovação da diminuição da citotoxicidade. O ensaio de viabilidade celular em hCMEC/D2 demonstrou que o MIP carregado com carbamazepina foi capaz de diminuir a toxicidade da carbamazepina. Este resultado é um forte indicativo de que a

encapsulação em nanopartículas impressas molecularmente pode conferir um efeito citoprotetor.

Em relação a presença da transferrina no polímero impresso (MIP-T), os estudos demonstraram um decréscimo nas capacidades, em relação ao seu par não revestido (MIP), sendo para os estudos de liberação, estudos adsortivos e *in vitro*. Já, os não revestidos, NIP e NIP-T, a transferrina houve uma diferença pouco expressamente, exceto na capacidade de liberação. A hipótese, é devido a carbamazepina estar ocupando cavidades específicas do MIP, algo que não ocorre no NIP.

Por fim, os polímeros estudados apresentaram viabilidade em serem utilizados como carreadores para *drug delivery*.

REFERÊNCIAS

- ABDOLLAH, Nurul Amira; AHMAD, Azrilawani; OMAR, Tuan Fauzan Tuan. Synthesis and characterization of molecular imprinted polymer for the determination of carbonate ion. **Biointerface Res Appl Chem**, v. 11, n. 3, p. 10620-10627, 2021.
- ADEPU, Shivakalyani; RAMAKRISHNA, Seeram. Controlled drug delivery systems: current status and future directions. **Molecules**, v. 26, n. 19, p. 5905, 2021.
- ALAHMARI, Abeer. Blood-brain barrier overview: Structural and functional correlation. **Neural plasticity**, v. 2021, n. 1, p. 6564585, 2021.
- ALELWANI, Walla et al. Carbamazepine induces a bioenergetics disruption to microvascular endothelial cells from the blood-brain barrier. **Toxicology Letters**, v. 333, p. 184-191, 2020.
- ANTHONY, Danielle Paige et al. Targeting receptor-ligand chemistry for drug delivery across blood-brain barrier in brain diseases. **Life sciences**, v. 274, p. 119326, 2021.
- ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacopeia Brasileira, volume 1. 6ª Ed. Brasília, 2019.
- AVRAMOVIĆ, N.; MANDIĆ, B.; SAVIĆ-RADOJEVIĆ, A.; SIMIĆ, T. Polymeric Nanocarriers of Drug Delivery Systems in Cancer Therapy. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 4, p. 298, 2020.
- AZÉMA, Emilien et al. Shear strength and microstructure of polydisperse packings: The effect of size span and shape of particle size distribution. **Physical Review E**, v. 96, n. 2, p. 022902, 2017.
- BAGHEL, Shrawan; CATHCART, Helen; O'REILLY, Niall J. Polymeric amorphous solid dispersions: a review of amorphization, crystallization, stabilization, solid-state characterization, and aqueous solubilization of biopharmaceutical classification system class II drugs. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 105, n. 9, p. 2527-2544, 2016.
- BECHNAK, Linda et al. Curcumin encapsulated colloidal amphiphilic block copolymeric nanocapsules: colloidal nanocapsules enhance photodynamic and anticancer activities of curcumin. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 19, p. 1088-1098, 2020.
- BERILLO, Dmitriy et al. Peptide-based drug delivery systems. **Medicina**, v. 57, n. 11, p. 1209, 2021.
- BEYDOUN, Ahmad et al. Current role of carbamazepine and oxcarbazepine in the

- management of epilepsy. **Seizure**, v. 83, p. 251-263, 2020.
- BONDAN, Eduardo Fernandes et al. Ruptura da barreira hematoencefálica após injeção de droga gliotóxica no tronco encefálico de ratos Wistar. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 60, p. 582-589, 2002.
- BROWN, Tyler D. et al. Effect of nanoparticle composition, size, shape, and stiffness on penetration across the blood–brain barrier. **ACS biomaterials science & engineering**, v. 6, n. 9, p. 4916-4928, 2020.
- CARRILHO, Patricia et al. The potential of transferrin as a drug target and drug delivery system. **Frontiers in Pharmacology**, v. 16, p. 1584190, 2025.
- CHEN, Ru-Nan et al. Comparison and recent progress of molecular imprinting technology and dummy template molecular imprinting technology. **Analytical Methods**, v. 13, n. 39, p. 4538-4556, 2021.
- CHO, Yeongseon et al. Evaluation of size-dependent uptake, transport and cytotoxicity of polystyrene microplastic in a blood-brain barrier (BBB) model. **Nano Convergence**, v. 11, n. 1, p. 40, 2024.
- COSTA, Thiago Fonseca da. **Uso de polímero molecularmente impresso (MIP) para detecção e desenvolvimento de método de degradação fotoeletrocatalítico para 1H-Benzotriazol**. Tese de Mestrado. Universidade Federal Fluminense. Rio de Janeiro. 2022.
- DANG, Yu; GUAN, Jianjun. Nanoparticle-based drug delivery systems for cancer therapy. **Smart Materials in Medicine**, v. 1, p. 10-19, 2020.
- DE MIDDELEER, Gilke; DUBRUEL, Peter; DE SAEGER, Sarah. Characterization of MIP and MIP functionalized surfaces: Current state-of-the-art. **TrAC trends in analytical chemistry**, v. 76, p. 71-85, 2016.
- DIAS, Ana Cristi Basile et al. Molecularly imprinted polymer as a solid phase extractor in flow analysis. **Talanta**, v. 76, n. 5, p. 988-996, 2008.
- DOMINGUES, Diego Soares. **Desenvolvimento de métodos por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem para análises de fármacos (LC-MS/MS no modo column switching com capilar monolítico de sílica híbrida), aminoácidos e neurotransmissores (HILIC-MS/MS) em amostras de plasma de pacientes esquizofrênicos**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2015. São Paulo.
- DO NASCIMENTO, Karoline Silva et al. O uso abusivo de benzodiazepínicos em pacientes adultos. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 12, p.

e36111234076-e36111234076, 2022.

DOURADO, D. Pharmaceutical nanotechnology: a therapeutic revolution. **Int. J. Pharm. Sci. Dev. Res**, v. 6, p. 009-011, 2020.

DOS SANTOS, Rodrigo Campos et al. Characterization and application of restricted access carbon nanotubes in online extraction of anticonvulsant drugs from plasma samples followed by liquid chromatography analysis. **Journal of Chromatography B**, v. 1054, p. 50-56, 2017.

DRAMICANIN, Marija; LIM, Kevin; MONARD, Simon. Fluorescent Protein Production, Purification, and Coupling to Microspheres. **Current Protocols**, v. 3, n. 4, p. e745, 2023.

ESCALONA-RAYO, Oscar et al. Rapamycin-loaded polysorbate 80-coated PLGA nanoparticles: optimization of formulation variables and in vitro anti-glioma assessment. **Journal of drug delivery science and technology**, v. 52, p. 488-499, 2019.

FERREIRA JÚNIOR, Antonio Lucas et al. **Termodinâmica da formação de Dímeros de Polimorfos da Carbamazepina: uma análise via propriedades Rovibracionais**. Tese de Mestrado - Universidade Estadual de Goiás. Anápolis, Goiás 2018.

FIGUEIREDO, Eduardo Costa et al. Molecularly imprinted nanoparticles as drug carriers to the brain. **Journal of Materials Science**, v. 58, n. 46, p. 17578-17593, 2023.

FOO, Keng Yuen; HAMEED, Bassim H. Insights into the modeling of adsorption isotherm systems. **Chemical engineering journal**, v. 156, n. 1, p. 2-10, 2010.

FRESCO-CALA, Beatriz; BATISTA, Alex D.; CÁRDENAS, Soledad. Molecularly imprinted polymer micro-and nano-particles: A review. **Molecules**, v. 25, n. 20, p. 4740, 2020.

FUHR, Laura Maria et al. Pharmacokinetics of the CYP3A4 and CYP2B6 inducer carbamazepine and its drug–drug interaction potential: a physiologically based pharmacokinetic modeling approach. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 2, p. 270, 2021.

GAO, Mengqian et al. Enhanced curcumin solubility and antibacterial activity by encapsulation in PLGA oily core nanocapsules. **Food & Function**, v. 11, n. 1, p. 448-455, 2020.

GUAN, Siyue et al. Study on the selectivity of molecular imprinting materials determined through hydrogen bonding on template molecular structures of flavonoids. **Molecules**, v. 29, n. 6, p. 1292, 2024.

GUBITOSA, Jennifer et al. Removal of emerging contaminants from water using

cyclodextrin-based polymers and advanced oxidation processes: the case of carbamazepine. **Processes**, v. 10, n. 9, p. 1703, 2022.

GUENDAY, Cemre et al. Ciprofloxacin-loaded polymeric nanoparticles incorporated electrospun fibers for drug delivery in tissue engineering applications. **Drug delivery and translational research**, v. 10, p. 706-720, 2020.

HALL, Amy V.; CRUZ-CABEZA, Aurora J.; STEED, Jonathan W. What has carbamazepine taught crystal engineers?. **Crystal Growth & Design**, v. 24, n. 17, p. 7342-7360, 2024.

HANADA, Sanshiro et al. Cell-based in vitro blood–brain barrier model can rapidly evaluate nanoparticles' brain permeability in association with particle size and surface modification. **International journal of molecular sciences**, v. 15, n. 2, p. 1812-1825, 2014.

HARISH, Vancha et al. Review on nanoparticles and nanostructured materials: Bioimaging, biosensing, drug delivery, tissue engineering, antimicrobial, and agro-food applications. **Nanomaterials**, v. 12, n. 3, p. 457, 2022.

HE, Suna et al. Advances of molecularly imprinted polymers (MIP) and the application in drug delivery. **European Polymer Journal**, v. 143, p. 110179, 2021.

HERBOTH, Radost; LYUBARTSEV, Alexander P. Exploring carbamazepine polymorph crystal growth in water by enhanced sampling simulations. **ACS omega**, v. 9, n. 34, p. 36718-36731, 2024.

HOLST, Mikkel Roland et al. Subcellular trafficking and transcytosis efficacy of different receptor types for therapeutic antibody delivery at the blood–brain barrier. **Fluids and Barriers of the CNS**, v. 20, n. 1, p. 82, 2023.

HOTI, Gjylje et al. A comparison between the molecularly imprinted and non-molecularly imprinted cyclodextrin-based nanosponges for the transdermal delivery of melatonin. **Polymers**, v. 15, n. 6, p. 1543, 2023.

IANNACCONE, Teresa et al. Pharmacogenetics of carbamazepine and valproate: Focus on polymorphisms of drug metabolizing enzymes and transporters. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 3, p. 204, 2021.

JIA, Lixia et al. Carbamazepine increases the risk of sudden cardiac arrest by a reduction of the cardiac sodium current. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 10, p. 891996, 2022.

JUMMES, Bruna et al. Antioxidant and antimicrobial poly-ε-caprolactone nanoparticles loaded with *Cymbopogon martinii* essential oil. **Biocatalysis and agricultural**

biotechnology, v. 23, p. 101499, 2020.

JOVANOVIĆ, D. S. PHYSICAL ADSORPTION OF GASES. 2. PRACTICAL APPLICATION OF DERIVED ISOTHERMS FOR MONOLAYER AND MULTILAYER ADSORPTION. **Kolloid-Zeitschrift and Zeitschrift Fur Polymere**, v. 235, n. 1, p. 1214-+, 1969.

KADRY, Hossam; NOORANI, Behnam; CUCULLO, Luca. A blood–brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. **Fluids and Barriers of the CNS**, v. 17, p. 1-24, 2020.

KARAMAN, Kivanç et al. Which is the best in carbamazepine overdose?. **Clinical Case Reports**, v. 5, n. 10, p. 1612, 2017.

KAWABATA, Hiroshi. Transferrin and transferrin receptors update. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 133, p. 46-54, 2019.

KE, Xian-jin et al. Effects of carbamazepine on the P-gp and CYP3A expression correlated with PXR or NF-κB activity in the bEnd. 3 cells. **Neuroscience letters**, v. 690, p. 48-55, 2019.

KOSAKA, Nobuyuki et al. Clinical implications of near-infrared fluorescence imaging in cancer. **Future oncology**, v. 5, n. 9, p. 1501-1511, 2009.

KRSTIĆ, Marko et al. Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) and self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) as lipid nanocarriers for improving dissolution rate and bioavailability of poorly soluble drugs. In: **Lipid nanocarriers for drug targeting**. William Andrew Publishing, 2018. p. 473-508.

KUMAR, Amit et al. Unveiling the potential of molecular imprinting polymer-based composites in the discovery of advanced drug delivery carriers. **Drug Discovery Today**, p. 104164, 2024.

KUS, Marta; IBRAGIMOW, Izabela; PIOTROWSKA-KEMPISTY, Hanna. Caco-2 cell line standardization with pharmaceutical requirements and in vitro model suitability for permeability assays. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 11, p. 2523, 2023.

LAI, Cui et al. Synthesis of surface molecular imprinted TiO₂/graphene photocatalyst and its highly efficient photocatalytic degradation of target pollutant under visible light irradiation. **Applied Surface Science**, v. 390, p. 368-376, 2016.

LAMMARI, Narimane et al. Encapsulation of essential oils via nanoprecipitation process: Overview, progress, challenges and prospects. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 5, p. 431, 2020.

LI, Chang; ZHOU, Liya; YIN, Xunzhe. Pathophysiological aspects of transferrin-A

potential nano-based drug delivery signaling molecule in therapeutic target for varied diseases. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, p. 1342181, 2024.

LIU, Lige et al. The mechanism of carbamazepine aggravation of absence seizures. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 319, n. 2, p. 790-798, 2006.

MIÁJEON, Hyun et al. A biotin-guided fluorescent-peptide drug delivery system for cancer treatment. **Chemical Communications**, v. 50, n. 57, p. 7690-7693, 2014.

MAMIPOUR, Zahra; NEMATOLLAHZADEH, Ali; KOMPANY-ZAREH, Mohsen. Molecularly imprinted polymer grafted on paper and flat sheet for selective sensing and diagnosis: a review. **Microchimica Acta**, v. 188, p. 1-21, 2021.

MANZARI, Mandana T. et al. Targeted drug delivery strategies for precision medicines. **Nature Reviews Materials**, v. 6, n. 4, p. 351-370, 2021.

MARKOWICZ-PIASECKA, Magdalena et al. Current approaches to facilitate improved drug delivery to the central nervous system. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 181, p. 249-262, 2022.

MARTINS, Alexander Carcelen et al. REVISÃO DA LITERATURA: AVANÇOS E PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DE ALZHEIMER EM IDOSOS COM ÊNFASE NA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 9, p. 624-642, 2021.

MCCONNELL, Darryl B. Biotin's lessons in drug design. **Journal of medicinal chemistry**, v. 64, n. 22, p. 16319-16327, 2021.

MENDES, Tassia Venga. **Síntese e caracterização de polímeros de impressão molecular magnéticos de acessos restrito e avaliação da capacidade de exclusão de proteínas e de sorção seletiva de nicotina**. Tese de Mestrado, Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, 2018.

MENG, Hongmei et al. Effects of ABCB1 polymorphisms on plasma carbamazepine concentrations and pharmacoresistance in Chinese patients with epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 21, n. 1, p. 27-30, 2011.

MERCK. **Biotin (5-fluorescein) conjugate**. São Paulo: Merck, [2024?]. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/product/sigma/53608>. Acesso em: 21 nov. 2025.

MOHAMMADI, Arani Mohammad Ehsan et al. A Review of HPLC Methods Developed for Quantitative Analysis of Carbamazepine in Plasma Samples. **J. Chem. Rev**, v. 6, n. 1, p. 76-93, 2024.

MOHIUDDIN, Irshad et al. Preparation and evaluation of a porous molecularly imprinted polymer for selective recognition of the antiepileptic drug carbamazepine. **Environmental research**, v. 176, p. 108580, 2019.

MOJARAD-JABALI, Solmaz et al. Transferrin receptor-mediated liposomal drug delivery: Recent trends in targeted therapy of cancer. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 19, n. 6, p. 685-705, 2022.

MONCALVO, Filippo; MARTINEZ ESPINOZA, Maria Isabel; CELLESI, Francesco. Nanosized delivery systems for therapeutic proteins: Clinically validated technologies and advanced development strategies. **Frontiers in bioengineering and biotechnology**, v. 8, p. 89, 2020.

MUSAH, M. et al. Adsorption kinetics and isotherm models: a review. *CaJoST*, v. 4, n. 1, p. 20-26, 2022.

MURDAYA, Niky et al. A review: using multiple templates for molecular imprinted polymer: is it good?. **Polymers**, v. 14, n. 20, p. 4441, 2022.

NICOLETTI, Paola et al. Shared genetic risk factors across carbamazepine-induced hypersensitivity reactions. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 106, n. 5, p. 1028-1036, 2019.

NIKAM, Aarti P.; RATNAPARKHIAND, Mukesh P.; CHAUDHARI, Shilpa P. Nanoparticles—an overview. **Int. J. Res. Dev. Pharm. Life Sci**, v. 3, p. 1121-1127, 2014.

NISHCHAYA, Kumar; RAI, Vineet Kumar; BANSODE, Himanshu. Methacrylic acid as a potential monomer for molecular imprinting: a review of recent advances. **Results in Materials**, v. 18, p. 100379, 2023.

NURHAYATI, T. et al. Synthesis and characterization of MAA-based molecularly-imprinted polymer (MIP) with D-glucose template. In: **Journal of Physics: Conference Series**. IOP Publishing, 2016. p. 012143.

ODETTE, G. R. et al. On the history and status of reactor pressure vessel steel ductile to brittle transition temperature shift prediction models. **Journal of Nuclear Materials**, v. 526, p. 151863, 2019.

OROWITZ, Tirza Ecclesia et al. Microsphere polymers in molecular imprinting: Current and future perspectives. **Molecules**, v. 25, n. 14, p. 3256, 2020.

OSUNTOKUN, Opeyemi Samson et al. Anticonvulsant and neuroprotective effects of carbamazepine-levetiracetam adjunctive treatment in convulsive status epilepticus rat model: Inhibition of cholinergic transmission. **Neuroscience Letters**, v. 762, p. 136167, 2021.

PATERSON, Judy; WEBSTER, Carl I. Exploiting transferrin receptor for delivering drugs across the blood-brain barrier. **Drug Discovery Today: Technologies**, v. 20, p. 49-52, 2016.

PANSE, Nimishraj; GERK, Phillip M. The Caco-2 Model: Modifications and enhancements to improve efficiency and predictive performance. **International journal of pharmaceutics**, v. 624, p. 122004, 2022.

PEREIRA, Diego Thalisson Dornelles; OLIVEIRA, Tiago Marcel; DENADAI, Ângelo Márcio Leite O. **UMA VISÃO GERAL DOS SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS**. Journal of Exact Sciences, v.35, n.1, p.11-16, 2022

PILAKKA-KANTHIKEEL, Sudheesh et al. Targeted brain derived neurotropic factors (BDNF) delivery across the blood-brain barrier for neuro-protection using magnetic nanocarriers: an in-vitro study. **PloS one**, v. 8, n. 4, p. e62241, 2013.

PINEDA-FARIAS, Jorge Baruch et al. Mechanisms underlying the selective therapeutic efficacy of carbamazepine for attenuation of trigeminal nerve injury pain. **Journal of Neuroscience**, v. 41, n. 43, p. 8991-9007, 2021.

PIROGOV, Andrei et al. Highly-sensitive quantification of carbamazepine and identification of its degradation and metabolism products in human liver by high performance liquid chromatography–High resolution mass spectrometry. **Toxicology Reports**, v. 14, p. 101923, 2025.

QI, Dake et al. A review on in vitro model of the blood-brain barrier (BBB) based on hCMEC/D3 cells. **Journal of Controlled Release**, v. 358, p. 78-97, 2023

REFAAT, Doaa et al. Strategies for molecular imprinting and the evolution of MIP nanoparticles as plastic antibodies—Synthesis and applications. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 24, p. 6304, 2019.

QIU, Fangfang et al. Fenofibrate-loaded biodegradable nanoparticles for the treatment of experimental diabetic retinopathy and neovascular age-related macular degeneration. **Molecular pharmaceutics**, v. 16, n. 5, p. 1958-1970, 2019.

QIAN, Xia et al. Study on the reversal of epileptic drug resistance by tetramethylpyrazine in combination with carbamazepine through modulation of P-Glycoprotein expression in rat brain microvessel endothelial cell. **Cellular and Molecular Biology**, v. 69, n. 11, p. 254-259, 2023.

QRONFLA, Murad M.; JAMOSSI, Bassem; CHAKROUN, Radhouane. Synthesis and Characterization of a New Molecularly Imprinted Polymer for Selective Extraction of Mandelic Acid Metabolite from Human Urine as a Biomarker of Environmental and

- Occupational Exposures to Styrene. **Polymers**, v. 15, n. 10, p. 2398, 2023.
- QURESHI, WM Shaikh et al. Carbamazepine toxic effects in chick cardiomyocyte micromass culture and embryonic stem cell derived cardiomyocyte systems—possible protective role of antioxidants. *Reproductive Toxicology*, v. 50, p. 49-59, 2014.
- RADFAR, Rahil et al. Synthesis and characterization of core–shell magnetic molecularly imprinted polymer nanocomposites for the detection of interleukin-6. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 416, n. 28, p. 6237-6257, 2024
- RISSARDO, Jamir Pitton; CAPRARA, Ana Letícia Fornari. Carbamazepine-, oxcarbazepine-, eslicarbazepine-associated movement disorder: A literature review. **Clinical Neuropharmacology**, v. 43, n. 3, p. 66-80, 2020.
- ROYANI, Idha et al. The Characteristic Analysis of Caffeine Molecularly Imprinted Polymers Synthesized Using The Cooling-Heating Method, for Application as a Sensor Material. **Science and Technology Indonesia**, v. 6, n. 4, p. 256-260, 2021.
- RUELA, André Luís Morais et al. **Partículas de polímeros de impressão molecular como sistemas para liberação controlada de fármacos**. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Alfenas. Alfenas. 2015.
- SAQIB, Mudassara et al. Amphotericin B loaded polymeric nanoparticles for treatment of leishmania infections. **Nanomaterials**, v. 10, n. 6, p. 1152, 2020.
- SÁ FILHO, Alberto et al. Polymorphism and Pharmacological Assessment of Carbamazepine. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 18, p. 9835, 2024.
- SCHAFFAZICK, Scheila Rezende et al. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química nova**, v. 26, p. 726-737, 2003.
- SHARMA, Mayank. Selecting the Fluorescent Protein for In Vivo Imaging Experiments. In: **Fluorescent Proteins: Methods and Protocols**. New York, NY: Springer US, 2022. p. 47-52.
- SILVA, Camilla Fonseca; NASCIMENTO JR, Clebio Soares. Polímero de impressão molecular para o tiacloprido: uma investigação teórica. **Química Nova**, v. 43, p. 1439-1446, 2021
- SOBRAL, Ricardo. **Selectividade da barreira hematoencefálica: inibidores das metaloproteinases**. 2018. Tese de Doutorado.
- SOUSA, Grazielle Fonseca de; WLODARCZYK, Samarina Rodrigues; MONTEIRO, Gisele. Carboplatin: molecular mechanisms of action associated with

chemoresistance. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, p. 693-701, 2014.

SZCZĘCH, Marta; SZCZEPANOWICZ, Krzysztof. Polymeric core-shell nanoparticles prepared by spontaneous emulsification solvent evaporation and functionalized by the layer-by-layer method. **Nanomaterials**, v. 10, n. 3, p. 496, 2020.

TAKAYAMA, Yukiya et al. Anticancer drug-loaded mesenchymal stem cells for targeted cancer therapy. **Journal of Controlled Release**, v. 329, p. 1090-1101, 2021.

TANG, Wei et al. Emerging blood–brain-barrier-crossing nanotechnology for brain cancer theranostics. **Chemical Society Reviews**, v. 48, n. 11, p. 2967-3014, 2019.

TAVARES, Gisele et al. Avaliação do polimorfismo e Perfil de Dissolução de Formulações de Carbamazepina. **Sci Cum Ind**, v. 4, n. 3, p. 161-166, 2016.

THEINER, Sarah et al. Comparative in vitro and in vivo pharmacological investigation of platinum (IV) complexes as novel anticancer drug candidates for oral application. **JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 20, n. 1, p. 89-99, 2015.

THOMSEN, Maj Schneider et al. Blood–Brain barrier transport of transferrin Receptor-Targeted nanoparticles. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 10, p. 2237, 2022.

TONG, Xianqin et al. Recent advances in natural polymer-based drug delivery systems. **Reactive and Functional Polymers**, v. 148, p. 104501, 2020.

TORRES-FLORES, Gabriela; NAZENDE, Günday Türeli; EMRE, Türeli Akif. Preparation of fenofibrate loaded eudragit I100 nanoparticles by nanoprecipitation method. **Materials Today: Proceedings**, v. 13, p. 428-435, 2019.

TRAEGER, Anja et al. Improved bioactivity of the natural product 5-lipoxygenase inhibitor hyperforin by encapsulation into polymeric nanoparticles. **Molecular Pharmaceutics**, v. 17, n. 3, p. 810-816, 2020.

TSE SUM BUI, Bernadette; HAUPT, Karsten. Molecularly imprinted polymers: synthetic receptors in bioanalysis. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. 398, p. 2481-2492, 2010.

TUWAHATU, Christian Antonio et al. The molecularly imprinted polymer essentials: curation of anticancer, ophthalmic, and projected gene therapy drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v. 287, p. 24-34, 2018.

VALDIVIESO, Daniela et al. Pharmaceutical services and the incorporation of psychotropics: therapeutic gaps and opportunities to strengthen SUS. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 31, p. e14222025, 2026.

VIEIRA, G. de D.; SOUSA, C. M. de. Aspectos celulares e fisiológicos da Barreira

Hematoencefálica. **Journal of Health & Biological Sciences**, [S. l.], v. 1, n. 4, p. 166, 2013.

WANG, Chen et al. Cyclic arginine-glycine-aspartic acid-modified red blood cells for drug delivery: Synthesis and in vitro evaluation. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 12, n. 2, p. 324-331, 2022.

WANG, Huifen et al. Unraveling the particle size characteristics-flame retardancy relationship in ATH/polyolefin composites: a focus on interfacial properties and thermal decomposition. **RSC advances**, v. 16, n. 8, p. 6856-6864, 2026.

WENG, Jingwen; TONG, Henry HY; CHOW, Shing Fung. In vitro release study of the polymeric drug nanoparticles: development and validation of a novel method. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 8, p. 732, 2020.

WU, Di et al. The blood–brain barrier: Structure, regulation and drug delivery. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 8, n. 1, p. 217, 2023.

XIAO, Wei et al. The protein corona hampers the transcytosis of transferrin-modified nanoparticles through blood–brain barrier and attenuates their targeting ability to brain tumor. **Biomaterials**, v. 274, p. 120888, 2021.

XU, Shuxin; WANG, Lisheng; LIU, Zhen. Molecularly imprinted polymer nanoparticles: an emerging versatile platform for cancer therapy. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 60, n. 8, p. 3858-3869, 2021.

YAO, Sihan et al. Accumulation and Subcellular Distribution Patterns of Carbamazepine in Hydroponic Vegetables. **Biology**, v. 14, n. 4, p. 343, 2025.

YUKSEL, Nilufer; TEKTAS, Sevgi. Molecularly imprinted polymers: preparation, characterisation, and application in drug delivery systems. **Journal of Microencapsulation**, v. 39, n. 2, p. 176-196, 2022.

ZAIDI, Shabi Abbas. Latest trends in molecular imprinted polymer based drug delivery systems. **RSC advances**, v. 6, n. 91, p. 88807-88819, 2016.

ZAMBRANO, Pablo et al. Differential scanning calorimetry in drug-membrane interactions. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, p. 149806, 2024.

ZHU, Yi-Shen; WU, Jiaqi; ZHI, Feng. Advances in conjugate drug delivery System: Opportunities and challenges. **International Journal of Pharmaceutics**, p. 124867, 2024.

ZIELIŃSKA, Aleksandra et al. Polymeric nanoparticles: production, characterization, toxicology and ecotoxicology. **Molecules**, v. 25, n. 16, p. 3731, 2020.

ZITA, Lukáš et al. The effect of carbamazepine on performance, carcass value, hematological and biochemical blood parameters, and detection of carbamazepine and its metabolites in tissues, internal organs, and body fluids in growing rabbits. **Animals**, v. 13, n. 12, p. 2041, 2023.