

## **A Nanotecnologia como estratégica para permeação cutânea de fármacos**

### **The nanotechnology as a strategy for cutaneous drugs permeation**

**Débora Cristine Deltreggia<sup>1</sup>; Sandra Vieira Silva<sup>1</sup>; Helena da Cruz Oliveira<sup>1</sup>;  
Paulo Aparecido Vargas Salomão<sup>1</sup>; Sérgio Ricardo Boff<sup>1</sup>; Kelly Ferreira dos  
Santos<sup>1</sup>; Márcia de Araújo Rebelo<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Centro Universitário Max Planck. Indaiatuba, SP.

#### **RESUMO:**

Considerando a extensão da pele, com cerca de 2m<sup>2</sup>, sua capacidade de proteção, impermeabilização e existência de regiões mais permeáveis tem-se buscado formas de transportar fármacos através dela com ajuda da nanotecnologia. A barreira dérmica apresenta as funções de proteger o organismo de patógenos, evitar a perda excessiva de água, auxiliar na manutenção da temperatura interna o que representa a maior dificuldade em produzir medicamentos de ação profunda que a transpasse. Estas características dificultam a administração de fármacos por essa via de administração. Uma das estratégias utilizadas para facilitar a permeação cutânea é o desenvolvimento de carreadores cutâneos que favoreçam a permeação de fármacos. A nanotecnologia tem possibilitado a formulação de nanosferas, nanocápsulas e lipossomas que interagem e atravessam a derme sem sofrer danos, com menos principio ativo. Além de estruturas lipídicas sólidas de pequeno peso molecular que adsorvem o fármaco e o transportam, sendo fáceis de se produzir em escala industrial.

**Palavras chave:** transporte transdérmico, nanocarreadores, fármaco.

#### **ABSTRACT:**

Considering the extension of the skin, with about 2 m<sup>2</sup>, its capacity of protection, waterproofing and existence of more permeable regions have been sought ways to transport drugs through it with the help of nanotechnology. The dermal barrier has the functions of protecting the organism from pathogens, preventing excessive loss of water, helping to maintain internal temperature which represents the greatest difficulty in producing deep-acting drugs that transcend it. These characteristics hinder the administration of drugs by this route of administration. One of the strategies used to facilitate skin permeation is the development of skin carriers that promote drug permeation. Nanotechnology has enabled the formulation of nanospheres, nanocapsules and liposomes that interact and cross the dermis without suffering damage, with less active principle. In addition to solid, low molecular weight lipid structures that adsorb the drug and transport it, being easy to produce on an industrial scale.

**Keywords:** transdermal transport, nanocarriers, drug.

## 1. INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano, reveste toda sua superfície, protegendo o organismo contra entrada de agentes nocivos. Além disso, mantém a água no organismo e ajuda no controle de temperatura. Por sua disponibilidade, a pele vem sendo constantemente estudada para formulação de fármacos que consigam penetrar suas barreiras, reduzindo reações às formulações e aumentando a biodisponibilidade, pois não é preciso atravessar o sistema digestório, onde há degradação do medicamento, além de absorção hepática (TEICHMANN et al., 2007). Supera também a fobia de agulhas, que algumas pessoas apresentam, para aplicação venosa ou intramuscular e mantém uma liberação constante, sem picos do fármaco na circulação. O desenvolvimento de formulações transdérmicas é uma estratégia interessante para o transporte de diversas classes de fármacos, tanto hidrofílicos quanto lipofílicos, representando uma alternativa para superar aspectos relacionados às características farmacocinéticas e farmacodinâmicas de diversos medicamentos quando utilizados por outras vias (BADRAN; KUNTSCHE; FAH, 2009).

O conhecimento da nanotecnologia permite criar carreadores que conseguem transpor as barreiras dérmicas e entregar o fármaco em seu local de ação com maior eficácia que outras formas de apresentação. Para isso são usadas nanopartículas que possibilitam a interação de elementos hidro e lipossolúveis. O desenvolvimento de formulações transdérmicas é uma estratégia interessante para o transporte de diversas classes de fármacos, tanto hidrofílicos quanto lipofílicos, representando uma alternativa para superar aspectos relacionados às características farmacocinéticas e farmacodinâmicas de diversos medicamentos quando utilizados por outras vias (TEICHMANN et al., 2007; BADRAN; KUNTSCHE; FAH, 2009).

O objetivo deste artigo foi realizar uma revisão da literatura abordando o uso de nanotecnologia na produção de carreadores de fármacos capazes de transpor as barreiras da pele.

## 2. METODOLOGIA

A metodologia de pesquisa foi realização de busca bibliográfica em livros e bases de dados de periódicos científicos. O levantamento bibliográfico foi realizado com estudos das seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), da Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e

Medline via Pubmed. Os descritores de busca foram os seguintes termos em português e inglês pele e suas estruturas, nanocarreadores, nanopartículas sólidas, nanopartículas poliméricas, skin structures, nanocarriers, solid nanoparticles, polymer nanoparticles.

### **3. DESENVOLVIMENTO**

#### **3.1. Pele e suas estruturas**

A pele tem estrutura complexa, pois sua função é ser limite entre organismo e ambiente, assim apresenta baixa permeabilidade. Sua composição em camadas funcionais a torna eficiente em todas suas ações, desde barreira contra patógenos a reguladora hídrica e térmica para o organismo. A pele representa cerca de 15% do peso corporal total de um adulto e tem uma área de superfície de aproximadamente 2 m<sup>2</sup> (BENSON, 2011).

A camada mais externa chamada epiderme é composta por células justapostas e queratinizadas altamente impermeáveis evitando perda de água para o ambiente e entrada de microrganismos indesejados. Nessa camada há o estrato córneo, com células altamente diferenciadas, os queratinócitos, que formam a principal barreira para administração dos fármacos. Há também melanócitos, células de Merkel, células de Langherhans intercaladas entre os queratinócitos formando a derme viável (CHORILLI; BRIZANTE, 2007). Ela apresenta, em sua superfície epitelial externa, o estrato córneo, que é uma camada de células mortas, queratinosas e que funciona como uma barreira eficaz contra micro-organismos patogênicos, além de controlar a permeação de componentes pela pele, sendo, na verdade, o estrato córneo considerado a principal barreira à permeação dos fármacos através da pele (CHORILLI; BRIZANTE, 2007; GILL; ANDREWS, 2009).

A derme é a camada mais espessa (1 a 4 mm). Nessa camada encontramos células sensoriais, vasos sanguíneos, glândulas sebáceas, folículo piloso (que atravessa a derme e fica na superfície externa da pele). Sua matriz é menos estratificada e composta por fibras elásticas e colágenas. É ela quem nutre e mantém as células da epiderme, até que estas terminem sua diferenciação e morram) (LEXANDER et al., 2012).

Existem espaços no estrato córneo para que se mantenha o equilíbrio hídrico da pele, ocorra a secreção de suor e sebo para manutenção do organismo, assim é nesta região que poderá ocorrer a absorção transdérmica dos fármacos. De fato, a pele regula o fluxo de moléculas de água para o interior e exterior do organismo, permitindo

também o influxo de pequenas moléculas lipofílicas e com baixo peso molecular (KARAND; MITRAGOTRI, 2009).

### **3.2. Rotas de permeação cutânea de fármacos**

Para permear a estrutura complexa da pele é preciso analisar quais componentes atravessam a camada córnea e usar veículos parecidos com sua estrutura. O principal elemento que atravessa a derme é o sebo, estrutura lipídica que auxilia a impermeabilização por ser hidrofílico, assim elementos lipossolúveis tem um caminho mais possível de percorrer. Desta forma, devem ser considerados certos aspectos, como a natureza e concentração dos princípios ativos, os excipientes, bem como o tipo de sistema utilizado para o transporte do fármaco (SILVA; APOLINÁRIO, 2010). Assim a permeação pode ser passiva, utilizando caminhos existentes na pele, concentração alta do princípio ativo, promotores químicos, transportadores coloidais ou ativa como o microagulhamento, iontoforese, microdermoabrasão (NAIK; KALIA, 2000).

Os promotores de absorção cutânea possuem capacidade de hidratação e podem alterar a composição, as propriedades físico-químicas, a organização lipídica e proteica intercelular e intracelular do estrato córneo, diminuindo, reversivelmente, a sua função barreira e/ou aumentando o coeficiente de partilha do fármaco, proporcionando uma difusão adequada do mesmo através da pele (THOMAS; PANCHAGNULA, 2003; CHORILLI; BRIZANTE, 2007).

As rotas de permeação buscam espaços na derme com transporte intra ou intercelular, considerando a capacidade de difusão até chegar ao vaso sanguíneo e se deslocar ao ponto alvo. Algumas técnicas como microagulhamento e microabrasão abrem poros para passagem dos medicamentos, mas devem ser acompanhados para não permitir exposição a patógenos. Esses poros funcionam como canais assim como os pré existentes na pele, que também são aproveitados (NAIK; KALIA, 2000). Outra opção é usar lipídeos, promotores químicos, que se assemelhem a membrana celular, assim penetram na célula e são carregados até a camada interna. Os promotores químicos são substâncias capazes de melhorar o transporte de fármacos através da pele, pela redução temporária e reversível das suas propriedades barreira e consequente aumento da permeabilidade (NAIK; KALIA, 2000; BARRY, 2001; KARANDE; MITRAGOTRI, 2009).

A absorção percutânea de fármacos é definida como a forma como as substâncias atravessam as camadas da pele até à corrente sanguínea e linfática

(KIELHORN et al., 2006). A recente tendência para o reforço da solubilidade/biodisponibilidade de fármacos baseia-se em sistemas lipídicos, como microemulsões, nanoemulsões, dispersões semissólidas, nanopartículas lipídicas sólidas e lipossomas, entre outras formas farmacêuticas. Essas tendências devem-se ao avanço das pesquisas principalmente na área de nanotecnologia (SILVA et al., 2009; ZHAO et al., 2009).

### 3.3. Nanotecnologia

Nanotecnologia é a técnica de utilização de partículas medindo entre 0,1 e 100 nanômetros, que só foi possibilitada com a melhoria dos microscópios, assim como o surgimento da microscopia eletrônica. A nanotecnologia se baseia na capacidade de manipular átomos para produção de novas e inéditas moléculas. O desenvolvimento da nanotecnologia tem demonstrado um campo científico multidisciplinar, encontrando aplicações nas mais diversas áreas, desde setores de energia e eletrônica até indústrias farmacêuticas (ROSSI- BERGMANN, 2008).

Em 1959, Richard Feynman, um físico americano, já relacionava o futuro com a criação de novos materiais, em escala nanométrica, a partir da manipulação de moléculas e átomos. Em 2011 a nanotecnologia já movimentava no mundo todo, mais de 147 bilhões de dólares por ano, onde mais de mil produtos fazem uso dessa nanotecnologia. Além de terem feito previsões para 2015, onde passaria de trilhões e que pelo menos 15% dos produtos seriam usuários de nanotecnologia (GONÇALVES, 2014). Esse avanço deve-se ao surgimento do microscópio eletrônico que permite observar e manipular partículas extremamente pequenas. Na área farmacêutica, os avanços da nanotecnologia permitiram produzir medicamentos com menos princípio ativo e mais direcionados ao alvo de ação pois é possível envolver o fármaco e liberar aos poucos. Esses sistemas tem sido desenvolvidos visando inúmeras aplicações terapêuticas, sendo planejados, principalmente, para administração parenteral, oral ou oftálmica. A última aplicação visa o controle da liberação, o aumento da biodisponibilidade ocular e/ou a diminuição dos efeitos colaterais devido à absorção sistêmica de certos fármacos e tem sido fonte de grande interesse na área de pesquisa farmacêutica (SCHAFFAZICK et al., 2003).

Sistemas de liberação nanoestruturados poliméricos agem como compartimentos transportadores de substâncias ativas e apresentam vantagens, quando comparados aos sistemas microemulsivos e lipossomais, que justificam sua aplicação, dentre elas, a boa

estabilidade física, química e biológica, fácil preparo e boa reprodutividade, além de serem aplicáveis a uma ampla variedade de substâncias visando melhorar suas propriedades químicas (QUINTANAR-GUERRERO et al, apud CAMPOS, 2008; COCENZ, 2010).

### **3.3.1. Nanotecnologia aplicada a fármacos**

O uso da nanotecnologia na indústria farmacêutica altera a dosagem do fármaco, que pode ser menor e mais eficaz chegando a seu local de ação com maior facilidade, reduzindo picos que podem apresentar toxicidade na corrente sanguínea. Reduz instabilidades e decomposição do fármaco, direciona aos alvos. Na indústria farmacêutica, com o uso de nanomateriais desenvolveram-se os fármacos de liberação controlada, frequentemente descritos como “Drug Delivery Systems”, que oferecem inúmeras vantagens quando comparados a outros de dosagem convencional (PIMENTEL et al., 2007).

O uso de nanocarreadores para fármacos gera discussão entre efetividade do processo e os riscos para saúde, pois estes podem apresentar certa toxicidade, pois o material pode ser metálico ou pouco biocompatível, se não forem bem avaliados, sem esquecer da interação entre o princípio ativo e seu carregador. Essa tecnologia permite aumentar a efetividade do tratamento, sem expor o paciente a reações adversas devido ao excipiente que acompanha o princípio ativo, porém sua produção tem maior custo. As nanopartículas poliméricas constituem um potencial sistema de liberação de ativos, podendo ser definidas como sistemas coloidais ou carreadores sólidos de fármacos, com diâmetro inferior a 1  $\mu\text{m}$ , preparadas a partir de polímeros naturais ou sintéticos, biodegradáveis ou não, sendo o produto da biodegradação biocompatível, toxicologicamente seguro e eliminado pelas vias metabólicas normais (SCHAFFAZICK et al., 2003).

### **3.3.2. Nanopartículas para liberação transdérmica de fármacos**

A pele tem sido recurso muito pesquisado para liberação de fármacos pois permite que o princípio ativo não precise de excipientes que suportem a digestão, não forme picos do medicamento na corrente sanguínea como ocorre em injeções, tem grande área para entrada, deixando mais próximo ao local de ação. Para isso é preciso criar sistemas que consigam penetrar a barreira e carregar o fármaco, possibilitado pelo avanço da nanotecnologia. A recente tendência para o reforço da

solubilidade/biodisponibilidade de fármacos baseia-se em sistema lipídicos, como microemulsões, nanoemulsões, dispersões semissólidas, nanopartículas lipídicas sólidas e lipossomas, entre outras formas farmacêuticas (SILVA et al., 2009; ZHAO et al., 2009). Formas que promovem além da liberação do fármaco, hidratação da pele, pois a base lipídica facilita a entrada das nanopartículas no organismo. As nanopartículas podem penetrar na pele através de três vias: intracelular que ocorre através dos corneócitos, intercelular a penetração ocorre ao redor dos corneócitos e pela via transdérmica penetrando via folículo piloso (BAROLI et al., 2007).

O uso de nanopartículas lipídicas faz com que o produto consiga permear a barreira cutânea, atingir seu local de ação e ter menor reatividade com o organismo, não provocando reações alérgicas devido sua semelhança com as estruturas do organismo. As nanopartículas lipídicas dividem-se em nanopartículas lipídicas sólidas, transportadores lipídicos nanoestruturados e conjugados fármaco-lipídicos e surgem como alternativa aos transportadores convencionais, tais como lipossomas, nanoemulsões e nanopartículas poliméricas. As primeiras são constituídas por lipídeos sólidos, por exemplo, triglicerídeos purificados, misturas de glicerídeos ou ceras, e cuja superfície é coberta por um tensoativo que estabiliza a dispersão (LUCKS; MÜLLER, 1991; SOARES et al., 2011).

Não só a tecnologia dos nanocreadores deve ser analisada, mas sua capacidade de permear o estrato córneo e chegar ao local de ação com o máximo de efetividade durante o tratamento. As nanopartículas podem, também, ser utilizadas como sistemas de liberação tópica de fármacos, visto que, apresentando boa estabilidade física, aumentam a estabilidade de agentes ativos que sofrem hidrólise, oxidação e decomposição fotoquímica, podendo ser incorporadas em formas farmacêuticas lipofílicas (JENNING; GOHLA, 2001; CASTRO; FERREIRA, 2008)

### **A. Lipossomas**

Lipossomas são vesículas de fosfolipídios semelhantes a membrana plasmática, que conseguem interagir e atravessar a célula. Tem característica anfifílica, assim permite encapsular fármacos hidro ou lipofílicos em sua estrutura, aumentando sua eficácia como sistema de transporte. Uma das barreiras de seu uso é a capacidade que a célula tem de englobar esta estrutura e o risco de liberar o produto fora de seu local de ação com a degradação da membrana da vesícula por células da pele. Estas vesículas podem ser preparadas com diferentes lipídeos e tensoativos, dando origem a lipossomas,

se da sua constituição fizerem parte apenas fosfolídeos dispostos em bicamadas concêntricas, ou niossomas, se contiverem na sua estrutura tensoativos não iônicos, e cuja ação fica confinada apenas à camada córnea (BARRY, 2001; ALEXANDER et al., 2012). Funcionam como reservatório até chegada ao local de ação e liberação gradual de seu conteúdo.

Existem varias categorias de vesículas classificadas de acordo com sua forma de preparação. Os transfersomas são vesículas compostas por fosfolídeos, colesterol e tensoativos, cuja penetração na pele é feita através do gradiente de hidratação entre as células da camada córnea (menos hidratadas) e as da epiderme viável. Os etossomas consistem em lipossomas com um elevado conteúdo em etanol, que fluidifica por um lado os lídeos destas vesículas e, por outro, os lídeos das bicamadas lipídicas da camada córnea, permitindo a penetração destas vesículas deformáveis (BARRY, 2001). Os mentossomas constituem novos transportadores deformáveis e são formados por fosfolídeos, tensoativo e mentol (DUANGJIT et al., 2012). . O tamanho dos lipossomos pode variar de vesículas muito pequenas (0,025  $\mu\text{m}$ ) a grandes (2,5  $\mu\text{m}$ ), apresentando uma única ou múltiplas bicamadas. Com relação ao tamanho e o número de bicamadas, os lipossomos podem ser classificados em Vesículas Multilamelares (Multilamellar Large Vesicles - MLV); Vesículas Unilamelares Grandes (Large Unilamellar Vesicles - LUV) e Vesículas Unilamelares Pequenas (Small unilamellar vesicles – SUV) (Figura 14) (FIALHO; CUNHA JR., 2007).

O Doxil®, uma formulação contendo cloridrato de doxorubicina, foi o primeiro medicamento lipossomal aprovada pelo FDA, sendo utilizado para o tratamento do câncer de ovário e sarcoma de Karposi associado ao HIV. A contribuição dos lipossomas como sistemas de liberação de fármacos tem apresentado diversos medicamentos comercializados desde o Doxil®, tais como Ambisome® (1997), Depocyt® (1999), Mepact® (2004), Marqibo® (2012), Onivyde™ (2015) (BULBAKE et al., 2017).

## **B. Nanopartículas lipídias sólidas**

Nanopartículas lipídicas sólidas são partículas formadas por lídeos sólidos a temperatura do organismo e estabilizados em emulsões para carregar o fármaco desejado. Sua formação pode ser feita em sistema de alta pressão, onde as nanopartíluas encapsulam o princípio ativo e formam estrutura de microcápsulas sólidas. Apresenta proteção contra efeitos ambientais ao fármaco, é de fácil produção em larga escala, tem

biocompatibilidade e são biodegradáveis. Estas partículas foram desenvolvidas no começo da década de 90 como um sistema lipídico coloidal alternativo para liberação sustentada e, atualmente, vem sendo estudadas para várias rotas de administração (MEHNERT; MUCLLER, 2001).

As desvantagens dessas partículas são baixa eficiência na liberação, pois pode ser lenta considerando a afinidade do fármaco ao lipídeo e possibilidade de expulsão do fármaco fora do local de ação devido sua estrutura cristalina perfeita, tentando evitar a expulsão fora do local desejado foram criadas imperfeições na matriz lipídica. Uma desvantagem dessa estrutura é a sua baixa capacidade de encapsulamento que varia de 25-50% dependendo da solubilidade do ativo na matriz lipídica, do método utilizado e do estado polimórfico da matriz lipídica. A utilização de lipídios muito semelhantes gera cristais perfeitos. Como o fármaco se localiza entre as cadeias lipídicas e nas imperfeições dos cristais, a alta organização dos cristais diminui a eficiência de encapsulamento (MARCATO, 2009).

Alguns exemplos de fármacos transportados por nanopartículas lipídicas sólidas de acordo com Mendes et al. (2017) são olanpazina e sinvastatina em conjunto, em formulação de nanopartículas emulsionadas em gel de propileno glicol. Outra forma terapêutica é da Metrotrexato usada em tratamento de artrite reumatoide, combinada em gel que libera o fármaco gradativamente reduzindo a dor.

### **C. Nanopartículas polimérica**

Nanopartículas poliméricas são partículas que podem ter formato de nanosferas ou nanocápsulas, e carregam o fármaco adsorvido em sua membrana ou dissolvido em seu interior lipídico. As nanocápsulas são constituídas por um invólucro polimérico disposto ao redor de um núcleo oleoso, podendo o fármaco estar dissolvido neste núcleo e/ou adsorvido à parede polimérica. Por outro lado, as nanoesferas, que não apresentam óleo em sua composição, são formadas por uma matriz polimérica, onde o fármaco pode ficar retido ou adsorvido (SCHAFFAZICK et al., 2003). As nanosferas são formadas em meio ácido, com emulsão óleo e água, onde monômeros vão se organizando ao redor do princípio ativo a ser carregado na partícula, para auxiliar essa formação e estabilização é usado um tensoativo, normalmente não iônico. Após o preparo as nanosferas são lavadas e liofilizadas retirando o tensoativo e corrigindo o pH, para poderem ser aplicadas na formulação necessária. É preciso que a preparação seja em pH baixo para que as reações sejam mais rápidas e os polímeros fiquem menores. A fase

interna da emulsão é formada por gotículas de monômeros insolúveis em água, que são emulsificadas numa solução aquosa ácida (pH 1,0-3,5), contendo um tensoativo (SEVERINO, 2011)

As nanocápsulas são formadas em solvente orgânico, e facilitam a incorporação de fármacos lipofílicos, que são injetados em água e formam uma emulsão estando prontas para aplicação na formulação. As nanocápsulas são constituídas por um invólucro polimérico disposto ao redor de um núcleo oleoso, podendo o fármaco estar dissolvido neste núcleo e/ou adsorvido à parede polimérica. Por outro lado, as nanoesferas, que não apresentam óleo em sua composição, são formadas por uma matriz polimérica, onde o fármaco pode ficar retido ou adsorvido. A desvantagem é que as nanocápsulas podem ficar retidas na pele e não atingir o alvo para liberação do fármaco (SCHAFFAZICK et al., 2003).

Exemplo de fármaco que se beneficia deste sistema é o ibuprofeno. Foi proposto por Abioye et al. (2015). O uso de nanogel de ibuprofeno e quitosã para entrega controlada do ibuprofeno pois a interação entre os dois forma nanosferas com tamanho entre 14 e 15 nanômetros.

#### 4. CONCLUSÃO

A pele é um recurso muito útil para acesso de medicamentos pois é o maior órgão do organismo, tendo uma área de cerca de 2m<sup>2</sup>. Porém apresenta diversas barreiras a serem vencidas, já que sua função primordial é isolar meio interno e externo, constituindo uma barreira complexa.

Existem rotas de permeação cutânea que podem ser exploradas no desenvolvimento de fármacos, e o desenvolvimento da nanotecnologia tem sido útil nesse processo, pois permite transpor a barreira dérmica e transportar o produto até seu local de ação, otimizando o processo e reduzindo efeitos indesejados, se aproveitando dos poros e passagens intercelulares.

Apesar da evolução nos nanocarreadores, sempre há o risco do organismo reagir de forma alérgica aos componentes de uma formulação e torna-la ineficiente. Mas o desenvolvimento de nanovesículas lipídicas tem-se mostrado eficiente em reduzir essa ação do organismo, pois há grande similaridade dos componentes com o organismo e redução de produtos inorgânicos em sua produção.

**REFERÊNCIAS**

ABIOYE A, O., S. ISSAH and A. T. Kola-Mustapha, Int. applications. **Adv Drug Deliv Rev.**, 2001; 47:165–196.

ALEXANDER A, Dwivedi S, Ajazuddin, Giri TK, Saraf S, Tripathi DK. Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. **J Control Release.** v. 164, n. 1, p. 26-40, 2012.

BADRAN, M. M, KUNTSCHE J, FAH A. Skin penetration enhancement by a microneedle device (Dermaroller®) in vitro: Dependency on needle size and applied formulation. **Eur J Pharm Sci.**, v. 36, n. 4-5, p.511-23, 2009

BARRY, B.W. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. **Eur J Pharm Sci.**, v.14, n. 2, p. 101-14, 2001.

BENSON, H.A.E. Skin Structure, Function, and Permeation. In: Transdermal and Topical Drug Delivery: **John Wiley & Sons**; p. 1-22, 2011.

CAMPOS; V. E. B. Estudo da potencialidade de ácidos aminados encapsulados em nanopartículas de poli-ε-caprolactona para uso na Eletroterapia do câncer. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2008.

CASTRO G. A., Ferreira L.A. Novel vesicular and particulate drug delivery systems for topical treatment of acne. **Expert Opin Drug Deliv.** v. 5, n. 6, p. 665–79, 2008.

CHORILLI, M., BRIZANTE, A.C., Rodrigues CA, Salgado HRN. Aspectos gerais em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos. **Rev Bras Farm.**, v. 88, n. 1, p. 7-13, 2007.

DUANGJIT, S. et al., Mentosomes, novel ultradeformable vesicles for transdermal drug delivery: optimization and characterization. **Biol Pharm Bull**, v. 35, n.10, p. 1720-8, 2012.

FIALHO, S. L.; CUNHA Jr., A. S.. Sistemas de transporte de drogas para o segmento posterior do olho: bases fundamentais e aplicações. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 70, n.1, 2007.

GILL, H. S., ANDREWS, S. N, Sakthivel SK, Fedanov A, Williams IR, Garber DA, Priddy FH, Yellin S, Feinberg MB, Staprans SI, Prausnitz MR. Selective removal of stratum corneum by microdermabrasion to increase skin permeability. **Eur J Pharm Sci.**, v. 38, n. 2, p. 95-103, 2009.

GONÇALVES, J. C. 2014. Nanotecnologia Aplicada à Pele. Disponível em: <  
[http://recil.grupolusofona.pt/jspui/bitstream/10437/4719/1/Nano%20aplica\\_pele%20J\\_Gon%C3%A7alves.pdf](http://recil.grupolusofona.pt/jspui/bitstream/10437/4719/1/Nano%20aplica_pele%20J_Gon%C3%A7alves.pdf)> Acesso em: 3 jun 2019.

JENNING, V.; GOHLA, S.H. Encapsulation of retinoids in solid lipid nanoparticles (SLN). **J. Microencapsul**, v. 18, p.149–158, 2001.

KARANDE P, MITRAGOTRI, S. Enhancement of transdermal drug delivery via synergistic action of chemicals. *Biochim Biophys Acta (BBA) – Biomembranes*, v. 1788, n. 11, p. 2362- 2373, 2009.

KIELHORN, J., MELCHING-KOLLMUB, S,; MANGELSDORF, I. Environmental health criteria (EHC) 235: **Dermal absorption**. Genebra: World Health Organization (WHO) p.6-36, 2006.

LUCKS, S., MÜLLER, R., inventors; MEDAC Gesellschaft für klinische spezial präparate GmbH (Fehlandtstrasse 3, Hamburg, D-20354, DE), assignee. Medication vehicles made of solid lipid particles (solid lipid nanospheres. **J. Pharm.**, v. 490, p. 112–130, 2015.

MARCATO, P. D. Preparação, caracterização e aplicações em fármacos e cosméticos de nanopartículas lipídicas sólidas. **Revista eletrônica de farmácia**. V.6, n.2, p. 01 - 37, 2009.

MEHNERT, W., MÄDER, K. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 47, n. 2-3, p. 165-196, 2001.

MENDES, M., NUNES, S. C. C., Sousa J. J., Pais A. A. C. C. e Vitorino C., **Mol. Pharmaceutics**, v. 14, p. 2099–2115, 2017.

NAIK, A., KALIA, Y. N., Guy RH. Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function. **Pharm Sci Technol Today**, v. 3, n. 9, p. 318-26, 2000.

PIMENTEL, L.F. et al. Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento de malária. **Revista brasileira de ciências farmacêuticas** v. 43, n.4, 2007

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

SCHAFFAZICK, S. R. et al. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26, N. 5, p. 726-737, 2003.

SEVERINO, P. et al. Polímeros sintéticos biodegradáveis: matérias-primas e métodos de produção de micropartículas para uso em drug delivery e liberação controlada. **Polímeros**, v. 21, p. 286-292, 2011.

SILVA, J. A. et al. Estudo de liberação e permeação In Vitro do diclofenaco de dietilamônio em microemulsão gel-like. **Quím Nova**, v. 32, n. 6, p.1389-93, 2009.

SILVA, J. A. et al. Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, v. 31, n. 3, p.125-131, 2010.

SOARES, M. et al. Permeação cutânea: desafios e oportunidades. **Revista de ciências farmacêuticas básica aplicada**, v. 36, n. 3, p. 337-348, 2015.

TEICHMANN, A. et al. Comparison of stratum corneum penetration and localization of a lipophilic model drug applied in an o/w microemulsion and an amphiphilic cream. **Eur J Pharm Biopharm.**, v.67, n. 3, p. 699-706, 2007.

THOMAS, N. S, PANCHAGNULA, R. Transdermal delivery of zidovudine: effect of vehicles on permeation across rat skin and their mechanism of action. **Eur J Pharm Sci.**, v. 18, n. 1, p. 71-9, 2003.

VITORINO, C. et al., The size of solid lipid nanoparticles: an interpretation from experimental design. **Colloids Surf B, Biointerfaces**, v. 84, n. 1, p. 117-130, 2011.

ZHAO, Y. et al. A dynamic topical hydrofluoroalkane foam to induce nanoparticle modification and drug release in situ. **Eur J Pharm Biopharm.** , v. 72, n. 3, p. 521-8, 2009.