

DESENVOLVIMENTO, SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE ETOSSOMAS CONTENDO CETOCONAZOL PARA USO EM MEDICAMENTOS TÓPICOS E TRANSDÉRMICOS

Isabella Mendes Costa (IC) Marcelo Guimarães (Orientador)

Apoio: PIVIC Mackenzie

RESUMO

Apesar de serem um dos recursos terapêuticos mais utilizados atualmente, os medicamentos convencionais não apresentam um resultado satisfatório, pois não se mostram eficazes no tratamento de certas enfermidades. A principal alternativa para essa questão que vem sendo estudada é a utilização de sistemas nanoparticulados, visto que as moléculas quando em tamanho nanométrico apresentam diversas vantagens e características. Há vários tipos de nanoestruturas, dentre elas os etossomas que são muito utilizados em cosméticos e em alguns medicamentos. Os etossomas se diferenciam das outras nanovesículas por possuírem significativa quantidade de etanol em sua composição, o que torna a matriz lipídica fluída e deformável, melhorando a penetração do princípio ativo. O cetoconazol foi o primeiro antifúngico da classe dos imidazóis e foi primariamente sintetizado na década de oitenta do século passado. Ainda é muito utilizado no tratamento de infecções fúngicas resistentes, além de ter sido o primeiro ativo antifúngico a possibilitar o tratamento por via oral, apesar de hoje em dia ser mais utilizado para tratamentos em via tópica. Foram sintetizados etossomas brancos e etossomas contendo cetoconazol, que foram enviados juntamente com o cetoconazol puro para as análises de espectroscopia de absorção da região do infravermelho, microscopia eletrônica de varredura e termogravimetria. Os resultados obtidos indicam que a técnica de desenvolvimento dos etossomas foi muito efetiva, uma vez que mostram que grande parte do fármaco foi incorporado ao sistema. Apesar de serem resultados satisfatórios, ainda é necessário realizar mais análises para comprovar o sucesso do método.

Palavras-chave: Nanotecnologia, Etossomas, Liberação Prolongada, Cetoconazol.

ABSTRACT

Although it is known for being one of the therapeutic resources currently in use, the conventional medications do not present satisfactory results, due to their low efficacy in treating certain diseases. The main alternative for this question that has been studied is the utilization of nanoparticulate systems, since the molecules when in nanometer size bring

several advantages and characteristics. There are several types of nanostructures, between them are the ethosomes which are widely used in cosmetics and some medications. The ethosome differs from other nanovesicles by having a large amount of ethanol in its composition, which makes the lipid matrix fluid and deformable, improving the penetration of the active principle. The ketoconazole was the first antifungal of the imidazole class and was at first synthesized in the eighties of the past century. It is still widely used in the treatment of resistant fungal infections, in addition to being the first antifungal active to enable oral treatment, although nowadays it is mostly used for topical treatment. White ethosomes containing ketoconazole were synthesized and sent together with pure ketoconazole for the analyzes of infrared absorption spectroscopy, Scanning electron microscopy and thermogravimetry analyzes. The results obtained indicate that the ethosome development technique was very effective, since they show that a large part of the active was incorporated into the system. Despite being satisfactory results, further analysis is needed to prove the success of the method.

Keywords: Nanotechnology, Ethosomes, Extended release, Ketoconazole.

1. INTRODUÇÃO

No início do século XIX a grande maioria dos tratamentos para enfermidades utilizados eram remédios de origem natural, cuja estrutura química dos fármacos e drogas incorporadas e natureza eram então desconhecidas (LAPORTE, et.al, 1989). Após 1940, período do fim da revolução industrial, houve grande avanço nas pesquisas científicas e descobrimento de novos fármacos, os quais trouxeram à população a possibilidade de cura para enfermidades até então fatais, principalmente no campo de doenças infecciosas. A grande capacidade terapêutica em conjunto com sua promoção comercial, implantaram na sociedade uma excessiva crença em relação ao poder dos medicamentos, que assim alcançaram papel central na terapêutica (NASCIMENTO, 2002).

Ainda na atualidade, os medicamentos convencionais são utilizados, porém não apresentam a mesma taxa de sucesso da terapêutica que apresentavam no início, isso devido à maior complexidade que as doenças tem atingido. Desse modo, foi necessário buscar uma alternativa para melhorar estes medicamentos em diversos aspectos, dentre estes a via de administração e a biodisponibilidade farmacêutica (GUIMARÃES, 2015).

Como abordagem alternativa para acelerar e aumentar a capacidade de penetração dos fármacos são utilizados os *enhancers*, que são intensificadores de penetração com objetivo de diminuir reversivelmente a resistência da barreira epitelial.

A Nanotecnologia é uma nova técnica que se dedica ao estudo e controle das propriedades da matéria à escala nanométrica, sendo um nanómetro a milionésima parte do milímetro, que equivale ao comprimento de uma pequena molécula, impossível de ser vista a olho nú. É necessário que a estrutura nanodimensionada seja ampliada cerca de 10 milhões de vezes se torne visível ao ser humano, sem ajuda de recursos tecnológicos. Na área farmacológica, a nanotecnologia é utilizada no desenvolvimento de novos fármacos e aprimoramento de medicamentos convencionais (SILVA, 2006).

Dentre as nanoestruturas existentes, o etossoma se destaca entre elas pela alta quantidade de álcool etílico em sua composição que aumenta a elasticidade da sua vesícula lipídica, permitindo a liberação do fármaco em camadas mais profundas da pele ou até promover liberação na circulação sistêmica (GUIMARÃES, 2015). Além disso, é a nanopartícula indicada para utilização do princípio ativo cetoconazol, que possui característica lipofílica.

O cetoconazol foi o primeiro antifúngico da classe dos imidazóis, lançado na década de 80 e muito utilizado até hoje no combate a infecções fúngicas resistentes. Primeiro a possibilitar tratamento por via oral, atualmente o cetoconazol é mais utilizado por administração em via tópica, por apresentar alto nível de hepatotoxicidade (INFARMED, 2010).

Este estudo tem como objetivo desenvolver e sintetizar etossomas contendo cetoconazol, além de caracterizar o sistema de liberação de fármaco obtido com relação às suas propriedades físico-químicas e morfológicas. Esses nanocarreadores serão posteriormente destinados à incorporação em sistemas medicamentosos de administração tópica e/ou transdérmica.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A Nanotecnologia tem avançado rapidamente nos últimos anos, sendo um campo científico multidisciplinar, ou seja, tem a possibilidade de ser aplicada nas mais diversas áreas, desde setores de energia e eletrônica até a indústria farmacêutica. Esta nova ciência baseia-se no princípio de que os materiais na escala nanométrica apresentam propriedades químicas, físico-químicas e comportamentais diferentes daquelas apresentadas na escala macro (ROSSI-BERGMANN, 2008).

A área farmacêutica é um dos setores em que as nanopartículas apresentam maior potencial de aplicação, já sendo utilizadas em medicamentos e também em cosméticos. Já

que o custo do desenvolvimento de novas moléculas ativas é alto, a aplicação de moléculas “antigas” em uma nova formulação nanoparticulada é vista como uma das áreas mais promissoras da indústria farmacêutica. Além disso ainda podem ser resgatados fármacos promissores que foram descartados após estudos levarem à descoberta de potenciais efeitos colaterais ou baixa biodisponibilidade, além de gerar novas patentes (ROSSI-BERGMANN, 2008).

O sistema nanoestruturado atua no carregamento e liberação dos ativos, seja no uso tópico ou local, bem como no uso sistêmico. O encapsulamento de um fármaco em nanossistema apropriado pode ajudar a direcioná-lo para um tecido ou célula alvo e, realizar a liberação do ativo de forma controlada, obtendo as seguintes vantagens em relação aos medicamentos convencionais, tais como: a) maior controle da liberação do princípio ativo, diminuindo o aparecimento de doses tóxicas e subterapêuticas; (b) utilização de menor quantidade do princípio ativo, resultando em menor custo; (c) maior intervalo de administração; (e) melhor aceitação do tratamento pelo paciente; (f) possibilidade de direcionamento do princípio ativo para seu alvo específico (ROSSI-BERGMANN, 2008).

Possíveis desvantagens apresentadas no sistema que devem ser monitoradas e contornadas são a possível toxicidade dos produtos da sua biodegradação, bem como o custo mais elevado, dependendo do material e do processo utilizado. Este, no entanto, pode ser compensado pela redução das doses necessárias (ROSSI-BERGMANN, 2008).

Há diversos tipos de nanopartículas, destacando-se as vesículas lipídicas. Dentre estas temos:

- *Lipossomas*: formados por uma mistura de fosfolipídeos com ou sem adição de colesterol;
- *Niossomas*: criados com o objetivo de aumentar a estabilidade dos lipossomas, são constituídos de uma mistura de tensoativos não-iônicos, colesterol, e também podem conter pequenas quantidades de fosfolipídeos;
- *Etossomas*: tem como objetivo aumentar a permeação cutânea, isso devido a alta quantidade de álcool etílico em sua composição;
- *Transferossomas*: são vesículas lipídicas ultra deformáveis, que possuem fosfolipídeos e tesoativos em sua composição; (GUIMARÃES, 2015).

Os etossomas são nanopartículas que apresentam grande propriedade de permeação e absorção na pele. Seu uso resulta em alta biodisponibilidade no local de ação, devido à ausência de efeito de primeira passagem e a menor incidência de picos plasmáticos do fármaco (ESPOSITO et al., 2004; VERMA, PATHAK, 2010).

São diferentes dos lipossomas pois possuem maior elasticidade da vesícula lipídica, devido à alta quantidade de álcool etílico em sua composição (20-45%). São geralmente carregados negativamente e suas bicamadas lipídicas são fluídas. Esses sistemas carreadores são não-invasivos e capazes de liberar os fármacos em camadas mais profundas da pele e/ou promover a liberação na circulação sistêmica (BAROLI, 2010; GODIN, TOUITOU, 2003).

O Cetoconazol (Figuras 1 e 2) entrou no mercado no início dos anos 80 do século passado e até hoje é muito utilizado, principalmente no tratamento de micoses resistentes. Foi o primeiro antifúngico da classe dos Imidazóis que possibilitou o tratamento por via oral, também podendo ser utilizado por via tópica (INFARMED, 2010).

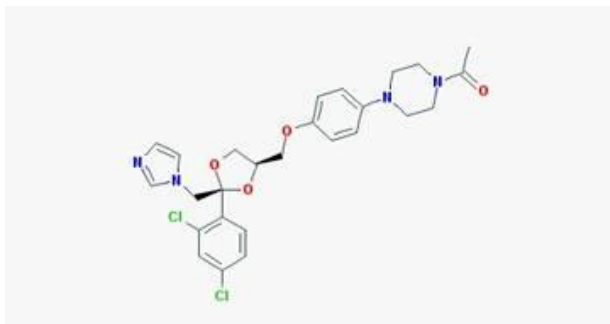


Fig. 1: Estrutura química do cetoconazol



Fig. 2: Cetoconazol puro

Pode ser usado no tratamento de micoses sistêmicas, micoses gastrointestinais resistentes, candidíases mucocutâneas resistentes, candidíases vaginais resistentes, infecções da pele ou dos dedos das mãos devidas a dermatófitos. O cetoconazol é ainda usado em ginecologia e dermatologia (INFARMED, 2010).

Muito utilizado no tratamento de fungos resistentes, apresenta ação antimicótica sobre os seguintes fungos: *Blastomyces dermatitidis*, *Candida spp.*, *Malassezia spp.*, *Microsporum canis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Trichophyton mentagrophytes* e *Trichophyton rubrum*. O cetoconazol apresenta ainda atividade contra *Pityrosporum ovale*, um fungo que pode provocar dermatite seborreica e caspa (CORELLI, 2008; INFARMED, 2010; VAN TYLE, 1984).

Como os demais derivados imidazólicos antifúngicos, o cetoconazol exerce sua atividade farmacológica alterando a permeabilidade da membrana citoplasmática dos fungos sensíveis, que passam a perder cátions, proteínas e outros elementos vitais, levando, por

fim, ao rompimento da membrana. Esta ação sobre a membrana varia de acordo com o fungo e a dose administrada do medicamento (GINDRI, 2012).

O cetoconazol possui as seguintes características (físico-químicas e morfológicas), presentes no quadro abaixo (Quadro 1):

Estado físico	Forma	Cor	pH (1% solução)	Ponto de ebulição	Ponto de fusão	Ponto de fulgor	Limites de explosividade	Solubilidade
Sólido	Pó	Branco ou quase branco	ND	ND	146°C	ND	ND	Solúvel em água

Quadro 1: Características físico-químicas e morfológicas do ativo cetoconazol.

3. METODOLOGIA

3.1 SÍNTESE DOS ETOSSOMA BRANCO

Para o preparo do etossoma branco foi pesado 0,660g de lecitina (Mapric – Lote: AUTO268313). Em seguida, foram medidos 30 mL de clorofórmio (Sigma-Aldrich, Lote: SHBG6655V) com auxílio de pipeta graduada. Ambos os excipientes foram colocados em balão de vidro de fundo chato.

Essa mistura foi levada ao rotoevaporador (QUIMIS, Q344B2) (Figuras 3 e 4), a 60°C em rotação 4 por cerca de 20 minutos (até a ebulição total de todo o solvente). Após este procedimento, notou-se que a mistura resultou em um filme lipídico aderido às paredes do balão, que então foi raspado com auxílio de uma espátula de alumínio. Após a raspagem, o filme lipídico foi transferido para um béquer de 50 mL, e hidratado com 15mL de solução de álcool etílico a 20%(Ethyl alcohol pure, Sigma-Aldrich, Lote: SHBJ2760). Este béquer foi coberto com plástico filme para evitar contaminações.



Fig. 3: Rotoevaporador QUIMIS Q344B2 (sistema completo com bomba à vácuo)

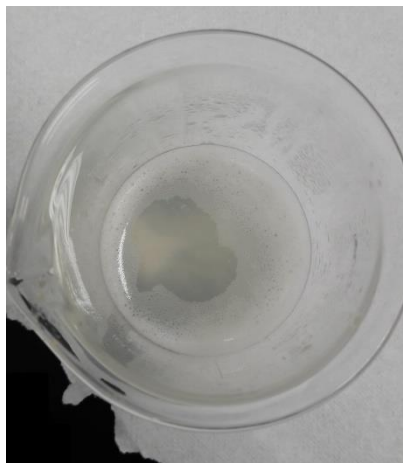


Fig. 4: Solução de clorofórmio e lecitina no balão de vidro submetida à rotoevaporação

Este béquer foi encaminhado para a agitação mecânica (QUIMIS, Modelo: Q261-22) (Figura 5) com aquecimento por 30 minutos com auxílio de agitador magnético e aquecimento (rotação 4 em temperatura 4 - cerca de 50°C). Ao fim do processo o béquer (figuras 6 e 7) com plástico filme foi transferindo para ultrassom, onde repousou por 10 minutos (sem aquecimento).



Fig. 5: Solução de etanol 20% e filme lipídico no agitador



Figuras 6 e 7: solução de etanol 20% homogeneizada com filme lipídico, em béquer e em tubo de vidro.

As amostras foram fracionadas em tubos criogênicos (figura 8) com cerca 1/3 do volume total do tubo. Foram armazenados no congelador a -22°C para posterior liofilização, permitindo ser levados às análises.



Fig. 8: Amostras prontas, fracionadas em tubos criogênicos para posterior congelamento

3.2 SINTESE DOS ETOSSOMAS CONTENDO CETOCONAZOL

O método empregado foi o mesmo dos etossomas brancos, sendo pesados 660 mg de cetoconazol (VIAFARMA – Lote: KET/M-00715), que foram adicionados ao balão de vidro junto com a lecitina, antes de ser adicionado o clorofórmio. Foi necessária a homogeneização das substâncias antes de serem levadas ao rotoevaporador.

De forma semelhante ao método descrito em 3.1, as amostras foram fracionadas em tubos criogênicos com cerca de 1/3 do volume total do tubo. Foram armazenados no congelador a -22°C para posterior liofilização, permitindo ser levados às análises de caracterização.

3.3 ANÁLISES DE CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E MORFOLÓGICA DOS NANOSSISTEMAS DESENVOLVIDOS

3.3.1 ANÁLISES POR ESPECTROSCÓPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (FTIR) DOS ETOSSOMAS

A técnica tem como base a observação de ligação química, apresentando vibração das ligações, liberando níveis de energia bem definidos. Irradia raios infravermelhos na amostra, resultando em transições na rotação e na conformação da molécula. Estas mudanças na molécula são medidas pelo espectrofotômetro determinando a massa dos átomos e seus níveis de energia.

As amostras de etossomas brancos e etossomas com cetoconazol, foram submetidas à análise de espectroscopia de absorção na região do infravermelho (FTIR). Para isso foi utilizada uma pequena parte da amostra dos etossomas, que foi adicionada direto ao leitor do equipamento. Foi usado para leitura um comprimento de onda na região de 4000-500 cm^{-1} .

3.3.2 ANÁLISES POR MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA

As amostras também foram submetidas à microscopia eletrônica de varredura, tendo como objetivo verificar diferenças entre o tamanho médio das partículas assim como os efeitos gerais do fármaco na estrutura.

Para que a leitura fosse feita, uma pequena fração da amostra foi adicionada a um recipiente que foi posteriormente recoberto com uma liga de ouro, possibilitando assim uma leitura mais clara. Após aplicada esta camada de liga de ouro, a amostra foi transferida para

o microscópio onde foram feitas as leituras, de 250x – 7000x, selecionando as áreas de interesse.

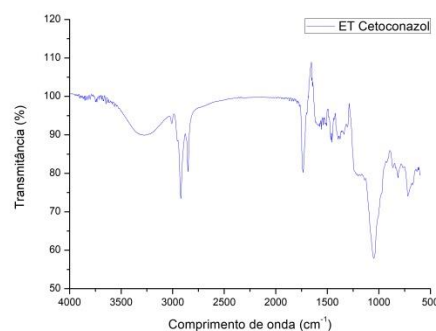
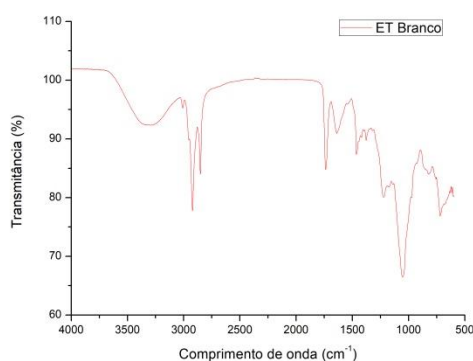
3.3.3 ANÁLISES POR TERMOGRAVIMETRIA

As amostras foram submetidas à análise termogravimétrica (TGA), que avalia as perdas de massa por unidade de tempo, que pode ser utilizada na determinação de reações de decomposição e na análise de estabilidade térmica deste tipo de material.

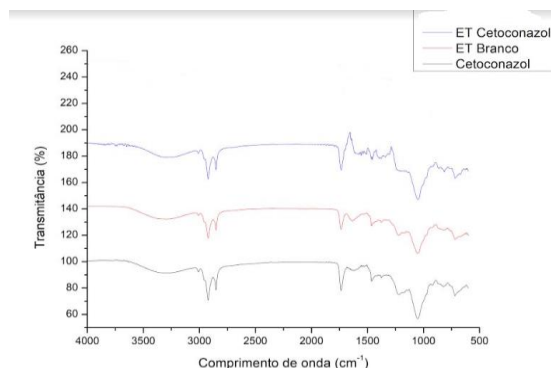
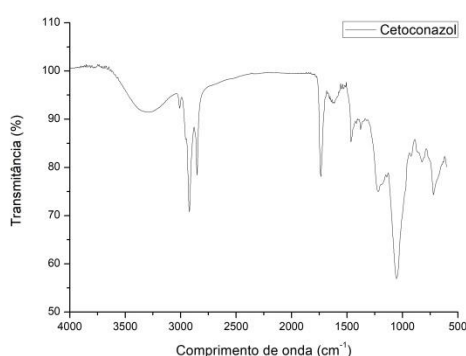
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1.1 ANÁLISES POR ESPECTROSCÓPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (FTIR) DOS ETOSSOMAS

Posterior a síntese dos etossomas, foram necessários realizar algumas análises para se entender o comportamento desse material, bem como sua morfologia e sua estabilidade térmica. A análise de infravermelho possibilita compreender o comportamento estrutural do material através de uma comparação entre espectros, sendo possível identificar a possível incorporação do cetoconazol pelos etossomas. Assim, com os resultados obtidos (Figuras 9, 10, 11 e 12) foi possível analisar as mudanças ocorridas no etossoma, provavelmente causadas pelo cetoconazol.



Figuras 9 e 10: Análise de infravermelho – gráficos representam o etossoma branco e o etossoma com cetoconazol.



Figuras 11 e 12 : Análise de infravermelho – gráficos representam o cetoconazol puro e, por último, uma comparação dos três gráficos anteriores em forma de sobreposição.

Observando os espectros obtidos para o etossoma branco, etossoma com cetoconazol e o cetoconazol, percebe-se que eles são muito parecidos, possuindo similares nos mesmos comprimentos de onda. Quando feita a comparação entre o etossoma e o etossoma com o cetoconazol, nota-se que os espectros não apresentam poucas mudanças perceptíveis, sendo mais referentes a intensidade de determinadas bandas e o surgimento de o surgimento de outras, que não estavam presentes no etossoma branco.

Desse modo, tem-se indícios da incorporação do cetoconazol pelos etossomas.

4.1.2 ANÁLISES POR MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA

A análise de MEV possibilita entender como o material desenvolvido se apresenta em relação aos seus aspectos morfológicos. As Figuras a seguir representam as análises realizadas em seus respectivos aumentos (250 vezes a 7000 vezes).

Figuras referente ao aumento de 250x:

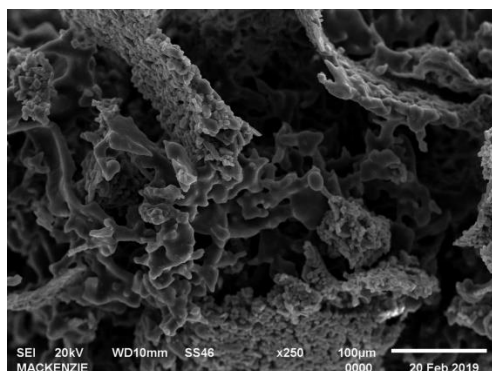


Figura 13.: Cetoconazol puro

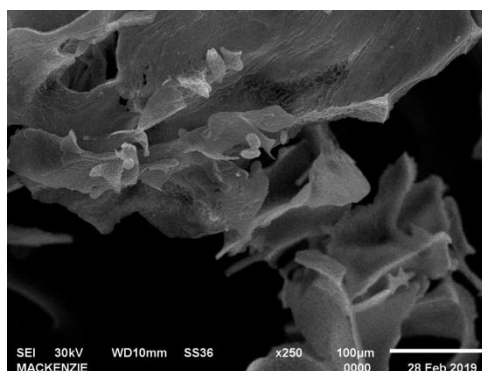


Figura 14: Etossoma branco

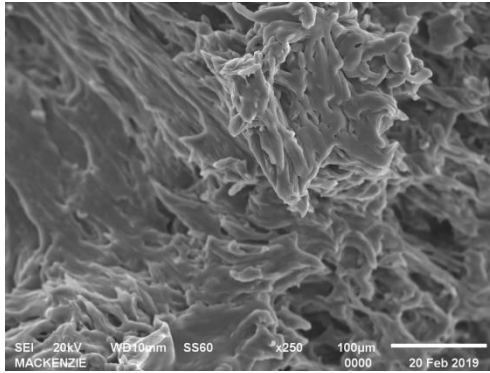


Figura 15: Etossoma contendo cetoconazol

Figuras referentes ao aumento de 1000x:

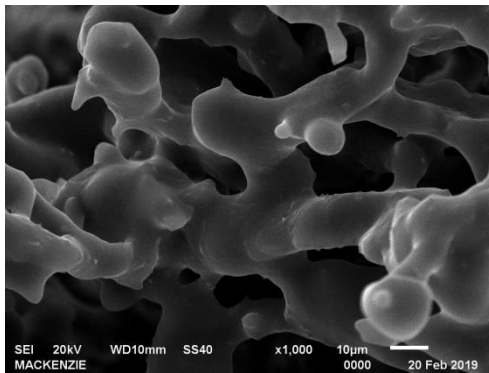


Figura 16: Cetoconazol puro

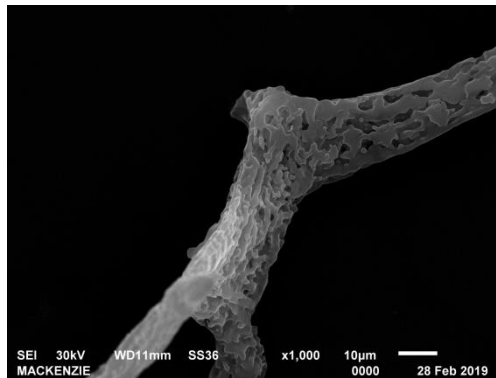


Figura 17: Etossoma branco

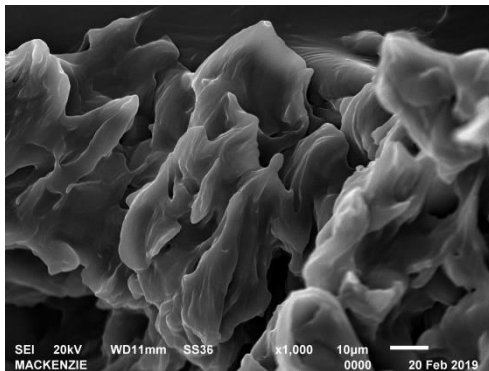


Figura 18: Etossoma contendo cetoconazol

Figuras referentes ao aumento de 2000x:

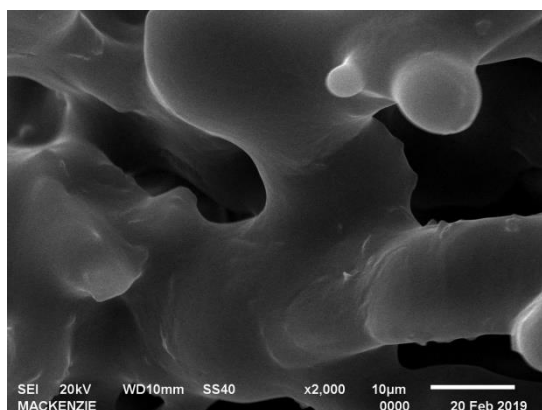


Figura 19: Cetoconazol puro

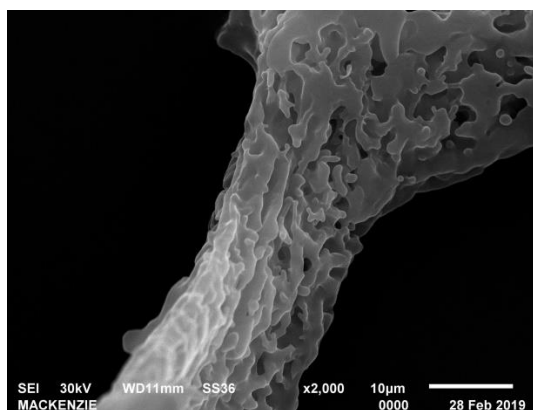


Figura 20: Etossoma branco

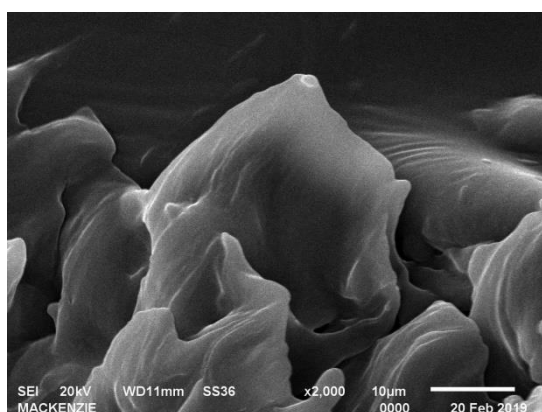


Figura 21: Etossoma contendo cetoconazol

Figuras referentes ao aumento de 5000x:

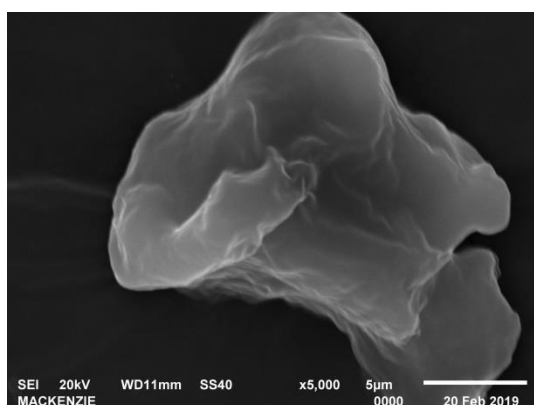


Figura 22: Cetoconazol puro

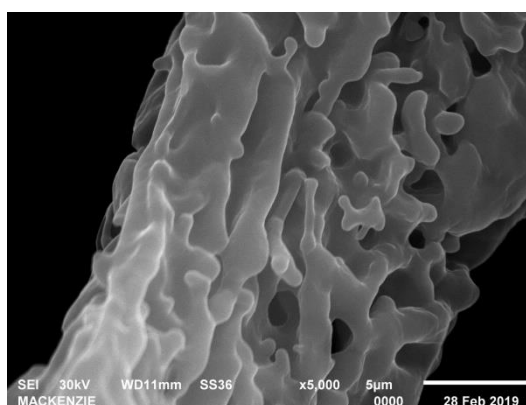


Figura 23: Etossoma branco

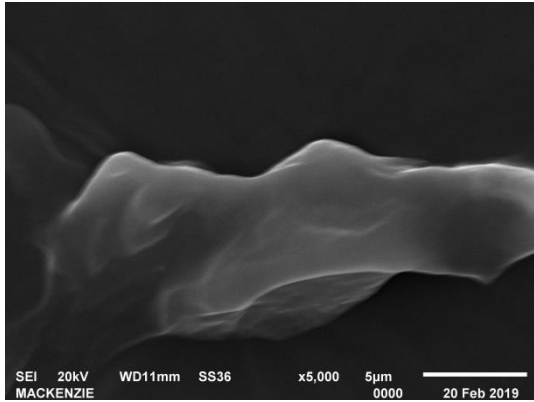


Figura 24: Etossoma contendo cetoconazol

Figuras referentes ao aumento de 7000x:

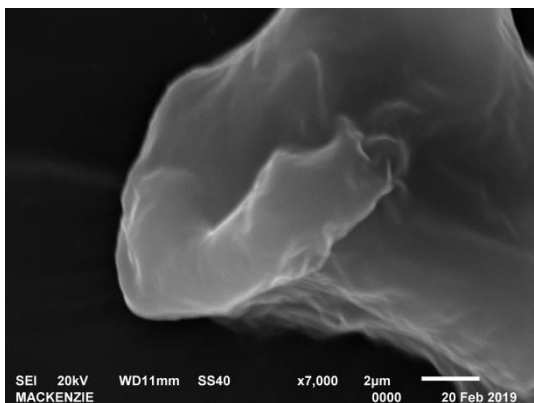


Figura 25: Cetoconazol puro

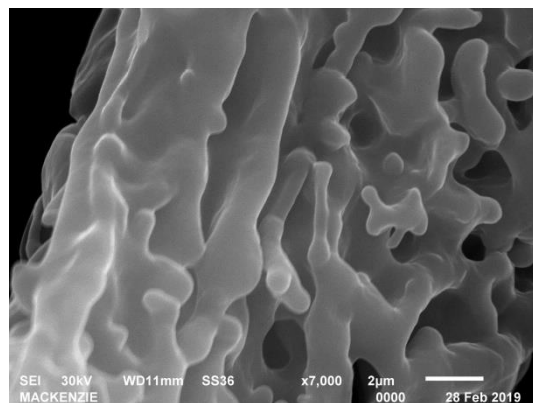


Figura 26: Etossoma branco

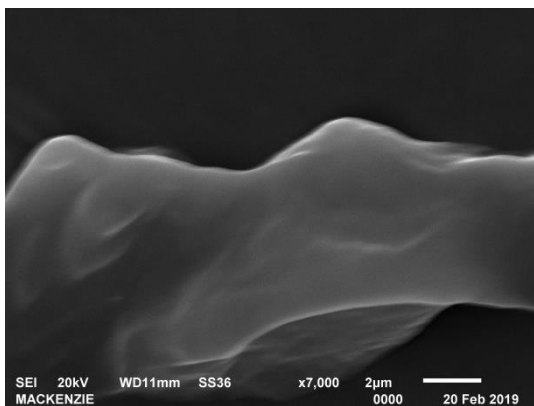


Figura 27: Etossoma contendo

Referências das figuras 13 à 27 - Análise de microscopia eletrônica de varredura: O autor.

A partir dos resultados obtidos, pode-se perceber que o cetoconazol apresenta uma superfície semelhante a aglomerados de partículas, com muitas porosidades. Em

contrapartida o etossoma possui uma superfície mais lisa, e que ao ter o cetoconazol incorporado passa a ter aspecto de escamas.

Ao ampliar a magnitude das imagens, observa-se que o etossoma também é poroso, assim como o cetoconazol, contudo essa superfície porosa está em menor amplitude. O etossoma contendo o cetoconazol tem sua porosidade mais reduzida, devido ao surgimento de uma superfície escamada.

4.1.3 ANÁLISE DE TERMOGRAVIMETRIA

As caracterizações por infravermelho e MEV são importantes para aferir aspectos estruturais e morfológicos em função do que foi obtido e do que procurava se obter. Além disso, faz-se necessário a análise termogravimétrica a fim de compreender o quanto as amostra são estáveis termicamente.

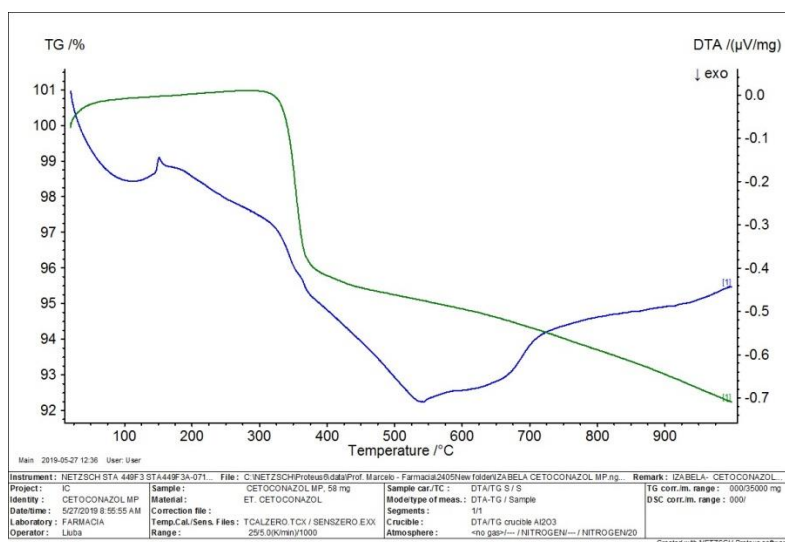


Figura 28: Análise Termogravimetria – Cetoconazol puro

Referência: o autor.

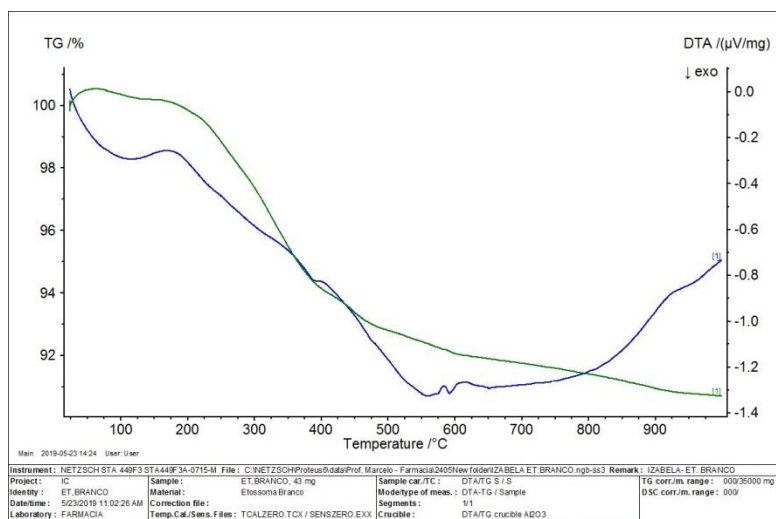


Figura 29: Análise Termogravimetria – Etossoma Branco

Referência: O autor.

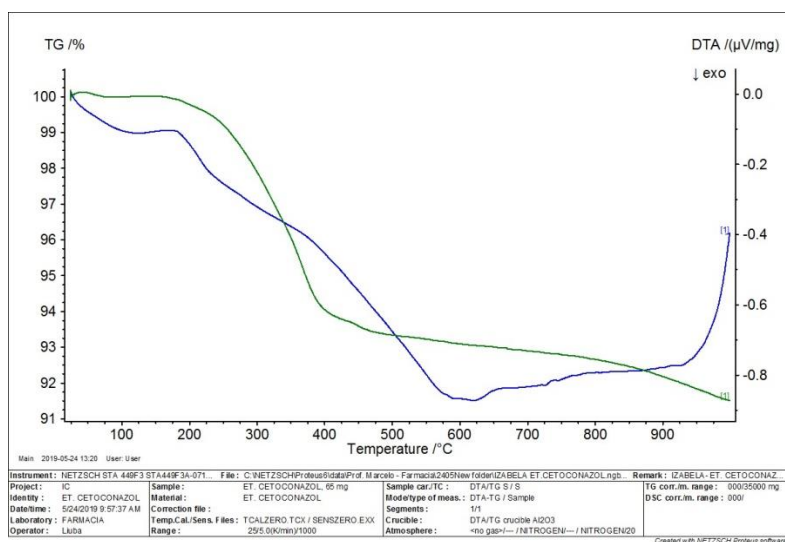


Figura 30: Análise Termogravimetria – Etossoma de Cetoconazol

Referência: O autor.

Analisando os resultados das análises termogravimétricas, nota-se a existência de duas curvas, uma representando TG e outra representando DTA (análise térmica diferencial). Observando a curva de TG do cetoconazol, verifica-se que o processo de perda de massa desse material ocorre em uma etapa bem definida, entre 300 e 375°C, após o cetoconazol absorver calor. Posterior a essa perda, o material continua perdendo massa, tendo sua degradação total acima de 900°C. A curva de DTA, mostra a absorção de calor do cetoconazol antes da sua primeira perda de massa.

Na curva de TG etossoma branco, percebe-se que a perda massa ocorre em mais de uma etapa, onde a mais visível terá o intervalo de perda maior, estando entre 200 e 400°C. A curva de DTA apresenta quatro picos endotérmicos, para identificar as perdas da amostra.

A curva de TG do etossoma com o cetoconazol apresentam menos etapas de perda de massa, sendo a mais significativa entre 200 e 375°C, mostrando que o material consegue ter uma estabilidade maior em comparação ao etossoma branco. Outro ponto está na porcentagem de perda, que se mantém acima de 92% no etossoma contendo o cetoconazol e abaixo no etossoma branco. Na curva de DTA, os picos endotérmicos são diminutos, devido às poucas etapas de perda que o material apresenta.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O etossoma desenvolvido contendo cetoconazol obteve resultados satisfatórios nas análises, indicando que a incorporação do fármaco no sistema ocorreu como desejado.

Apesar de muitos indicativos de que o fármaco foi realmente incorporado ao nanossistema, ainda é necessário realizar mais testes para comprovar esta teoria.

O sucesso no desenvolvimento deste novo nanossistema proporciona diversos benefícios, principalmente a obtenção de um sistema de liberação de fármacos (drug delivery system) além da possibilidade de liberação prolongada dos ativos, melhorando as propriedades do fármaco.

A técnica utilizada se mostrou muito eficiente, uma vez que as amostras se comportaram como esperado durante todo processo de síntese e caracterização.

Esta nova forma de veicular o ativo cetoconazol, um antifúngico muito utilizado ainda hoje por combater infecções fúngicas resistentes, se mostra muito promissora, uma vez que poderá melhorar a qualidade do tratamento de micoses tópicas e/ou sistêmicas.

6. REFERENCIAS

ANTUNES, A. **Sistemas nanoparticulados aplicados à dermocosmética**. Dissertação (Mestrado) - Escola de ciências e Tecnologias da Saúde - Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, 2013.

CÂNDIDO, T. **Segurança e eficácia antioxidante pré-clínica e clínica de etossomas contendo rutina de orientação de uso cosmético**. 130 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2016.

CASTELI, V.; MENDONÇA, C.; CAMPOS, M.; FERRARI, M. e MACHADO, S. **Desenvolvimento e estudos de estabilidade preliminares de emulsões O/A contendo Cetoconazol 2,0%**. Disponível em:
<<http://www.redalyc.org/html/3072/307226623005/>> Acesso em: 9 mar 2018

FAHNING, B. e LOBÃO, E. **Nanotecnologia aplicada a fármacos**. Dissertação (Bacharelado) – Coordenação do curso de Farmácia – Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo, 2011.

FERNANDES, M. **Nanotecnologia na dermofarmácia: Aplicação ao tratamento da acne**. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências e Tecnologias – Departamento de Química e Farmácia _ Universidade do Algarve, 2016.

GUIMARÃES, M. **Desenvolvimento de nanopartículas de poli (n-butil-cianoacrilato) com zidovudina revestidas por ácido hialurônico para veiculação em gel de uso transdérmico**. 167 f. Dissertação (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2015.

HE, M.; ZHAO, Z.; YIN, L.; TANG, C.; YIN, C. **Hyaluronic acid coated poly(butylcyanoacrylate) nanoparticles as anticancer drug carriers**. International Journal of Pharmaceutics, v. 373, p. 165-173, 2009.

LOURENÇO, A. **Administração tópica de fármacos**. Dissertação (Mestrado) - Escola de ciências e Tecnologias da Saúde - Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, 2013.

MOREIRA, M. **Azóis: farmacologia e interações medicamentosas**. Dissertação (licenciatura) – Curso de Ciências Farmacêuticas – Universidade Fernando Pessoa, 2010.

MELO, D.; RIBEIRO, E.; STORPIRTIS, S. **A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, vol. 42, n.4, out./dez., 2006.

ROSSI-BERGMANN, Bartira. A nanotecnologia: da saúde para além do determinismo tecnológico. **Ciência e Cultura**, v. 60, n. 2, p. 54-57, 2008.

SANTOS, J. **Nanopartículas: aplicações cosméticas e farmacêuticas**. São Paulo: Pharmabooks, 2010. 139 p.

VERMA, P.; PATHAK, K. **Therapeutic and cosmeceutical potential of ethosomes: An overview**. Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research, v. 1, p. 274-282, 2010.