



FACULDADE UNIÃO DE GOYAZES

CURSO DE FARMÁCIA

NANOTECNOLOGIA: UM DESAFIO PARA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

LUCIANA ABADIA DE OLIVEIRA

PAULA MARIELLY DA SILVA

Orientadora: Prof^{fa} Ma. Aline de Sousa Brito

TRINDADE-GO

2013



FACULDADE UNIÃO DE GOYAZES

CURSO DE FARMÁCIA

NANOTECNOLOGIA: UM DESAFIO PARA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

LUCIANA ABADIA DE OLIVEIRA

PAULA MARIELLY DA SILVA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade União de
Goyazes como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Farmácia Generalista.

Orientadora: Profª Ma. Aline de Sousa Brito

TRINDADE-GO, 2013

LUCIANA ABADIA DE OLIVEIRA

PAULA MARIELLY DA SILVA

NANOTECNOLOGIA: UM DESAFIO PARA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade União de
Goyazes como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Farmácia Generalista, aprovada pela
seguinte banca examinadora:

Prof^a. Ma. Aline de Sousa Brito

Faculdade União de Goyazes

Prof^a.Ms.Daniela Borges Marques

Faculdade União de Goyazes

Farm. Esp. Jalisson Alves Guimarães

Convidado

TRINDADE-GO

NANOTECNOLOGIA: UM DESAFIO PARA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Luciana Abadia de Oliveira¹

Paula Marielly da Silva¹

Aline de Souza Brito²

Resumo

A nanotecnologia com seu amplo e multidisciplinar campo científico busca inovações e pesquisas que visam revolucionar a sociedade. Richard Feynman com sua palestra e palavras proferidas deu início a esta nova ferramenta científica. A nanotecnologia aplicada a fármacos já resultou em enorme diversidade de produtos produzidos e comercializados pela indústria farmacêutica. Apesar do grande potencial de inovação, esta tecnologia requer estudos bastante aprimorados, pois enfrenta grandes desafios, sendo a minimização dos custos na produção o principal obstáculo a ser vencido, possibilitando uma produção em escala industrial.

PALAVRAS-CHAVE: Nanotecnologia. Setores em Evidência. Lipossomas. Ciclodextrinas. Nanopartículas Poliméricas. Nanopartículas Lipídicas. Dendrímeros. Produtos Utilizados com Nanotecnologia.

Abstract

Nanotechnology with its broad and multidisciplinary scientific field seeks innovations and research that will revolutionize society. Richard Feynman in his lecture and spoken word has initiated this new scientific tool. Nanotechnology applied to drugs already resulted in enormous diversity of products produced and marketed by the pharmaceutical industry. Despite the great potential of innovation, this technology requires significantly enhanced studies, it faces major challenges, and minimizing costs in producing the main obstacle to be overcome, enabling an industrial scale.

KEY WORDS: Nanotechnology. Evidence sectors. Liposomes. Cyclodextrins. Polymeric nanoparticles. Lipid nanoparticles. Dendrimers. Products Used in Nanotechnology.

¹ Acadêmicas do curso de Farmácia da Faculdade União de Goyazes

² Orientadora: Prof^ª Ma. Aline de Souza Brito

1. INTRODUÇÃO

No ano de 1959 especificamente no mês de dezembro uma palestra foi ministrada no Instituto de Tecnologia da Califórnia, recebendo o nome de “Há muito espaço lá embaixo”. Esta marcou o início da nanotecnologia, onde o físico Richard Feynman proferiu inúmeras visionárias palavras a Sociedade Americana de Física, buscando traduzir ideias que, no começo pareciam ficção. Contudo as ideias ainda eram distantes da realidade das descobertas que seriam capazes de modificar a imagem do mundo (ROSSI BERGMANN, 2008).

Feynman fazia menção a um futuro distante onde seria possível organizar os átomos um por um, da maneira que se fosse desejada. Os princípios estabelecidos pela física, não são contra o manipular de átomos por átomos, tal feito não seria uma violação da lei, trata-se de algo possível, mas que na prática não recebeu merecida atenção (INSTITUTO INOVAÇÃO, 2005).

Por apresentar em 1959 uma visão futurística, no que diz respeito à capacidade de manipular átomos atualmente o físico Richard Feynman é referido como o “Pai da Nanotecnologia” (INSTITUTO INOVAÇÃO, 2005). De acordo com o Ministério da Ciência e Tecnologia, nanotecnologia pode ser definida como um aglomerado de ações de pesquisa e inovações desenvolvidas por meio de propriedades da matéria advindas de dimensões nanométricas (BRASIL, 2010).

Para estudiosos como Durán e colaboradores (2006) o termo tecnologia está relacionado com prática do conhecimento, estudo, ciência ou como aplicações do método científico com objetivos práticos e comerciais. Portanto nanotecnologia pode ser entendida de forma geral, como a habilidade de manipulação dos átomos que visa à criação de novas e maiores estruturas com uma organização estrutural e com fins comerciais. As estruturas inovadas dão origem a materiais nunca imaginados antes, e futuramente podem alterar de uma maneira complexa as formas de produção de empresas de todos os setores.

A nanotecnologia aplicada à farmácia está interligada ao processo de desenvolvimento, caracterização e aplicação de sistemas terapêuticos em dimensões nanométricas ou micrométricas. Tais sistemas têm desenvolvido no

mundo estudos plenamente ativos com o único intuito de controlar e direcionar a liberação de fármacos (INSTITUTO INOVAÇÃO, 2005).

O avanço da nanotecnologia delega um amplo e multidisciplinar campo científico, possibilitando aplicações em inúmeras áreas, como setores de energia, eletrônica e indústrias farmacêuticas (ROSSI BERGMANN, 2008). Por apresentar uma grande multidisciplinaridade em varias aplicações, a nanotecnologia tem como objetivo central.

Montar, a partir da manipulação individual de átomos e moléculas, dispositivos moleculares milhares de vezes menores que um fio de cabelo, capazes de construir outros dispositivos e máquinas, encaixando moléculas uma a uma, com uma precisão e eficiência impressionantes, e a um custo reduzido já que a matéria-prima - os átomos - afinal existe em abundância na natureza (OLIVEIRA, 2002, p. 209)

O poder e a influência que a nanotecnologia possui no futuro da humanidade, se residem na diversidade de aplicações possíveis: novas fórmulas farmacêuticas, materiais mais leves e duráveis com preços mais acessíveis, aumento da capacidade em armazenamento e processamento dos computadores, economia no uso de energia elétrica, proteção ao meio ambiente e pouca utilização de matérias primas em escassez (INSTITUTO INOVAÇÃO, 2005). Essa nova ferramenta tecnológica pode sim trazer inúmeros benefícios à população, mas também muito medo.

[...] as potencialidades da nanotecnologia são ao mesmo tempo entusiasmantes e amedrontadoras. Por um lado, o desenvolvimento de supercomputadores, de novos medicamentos, de novos materiais para uso na astronáutica, na reciclagem, num sem-número de indústrias inéditas. Por outro, a construção de armas apavorantes – diminutos invasores invisíveis, do tamanho de uma bactéria ou mesmo de um vírus, programados por alguma potência inimiga ou por um demente, poderiam penetrar numa dada região transportados por uma rajada de vento e transformar os ossos da população inteira numa pasta pegajos. (OLIVEIRA, 2002, p. 211)

A indústria farmacêutica utilizando as inovações busca produzir fármacos que sejam altamente eficientes e que acarrete menos efeitos adversos ao paciente. Estes novos fármacos tem por objetivo administrar uma dose terapêutica ao paciente e manter a concentração desejada no local predeterminado. Outros fatores como níveis sanguíneos terapêuticos e toxicidade apresentam suma importância para que o fármaco seja liberado de acordo com as necessidades de cada organismo (AZEVEDO, 2002).

2. OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Abordar a aplicação da nanotecnologia no desenvolvimento de fármacos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Elucidar aspectos, histórico e aplicações.
- Discutir suas vantagens e desvantagens frente à indústria farmacêutica.
- Apresentar nanoestruturas utilizadas na aplicação da nanotecnologia (lipossomas, nanopartículas poliméricas, ciclodextrinas e nanopartículas lipídicas e dendrímeros).

3. METODOLOGIA

O estudo teve delineamento de uma pesquisa bibliográfica, qualitativa, retrospectivo, do ano de 2001 até a atualidade, no banco de dados da Biblioteca Virtual em Saúde, Ministério da Saúde, Previdência Social, Google acadêmico, Scielo, Pubmed e revistas farmacêuticas virtuais especializadas, nacionais e internacionais. Utilizando como descritores: Nanotecnologia. Setores em Evidência. Lipossomas. Ciclodextrinas. Nanopartículas Poliméricas. Nanopartículas Lipídicas. Dendrímeros. Produtos Utilizados com Nanotecnologia. O idioma português e inglês, tipo de publicação artigo de revista científica limitando-se a trabalhos completos disponíveis, monografia, dissertações e teses. Foram encontrados 28 trabalhos e utilizados apenas 22, sendo os demais excluídos por não se tratarem de nanotecnologia.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A nanotecnologia adere a ela, todos os materiais dentro da escala nanométrica, tais materiais para que sejam englobados nesta classificação

devem medir entre 0,1 e 1000 nanômetros. Todos os materiais nanotecnológicos são de mínimo tamanho, por apresentarem tão pouco tamanho é que esta ferramenta inovadora recebeu determinado nome. A palavra nano possui origem grega e seu significado está ligado a muito pequeno (INSTITUTO INOVAÇÃO, 2005).

A nanotecnologia tem como objetivo criar e inovar materiais, desenvolver novos produtos por meio de técnicas que possibilitem a manipulação de átomos, ou seja, materiais que consigam características precisas e individualizadas. É multidisciplinar e recebe contribuições de vários cientistas em diferentes áreas (BARBASTEFANO et al., 2005).

O processo de fabricação das nanoestruturas é realizado basicamente de dois modos: *“de cima para baixo” (top-down)* e *“de baixo para cima” (bottom-up)*. No processo denominado top-down utiliza-se uma determinada estrutura no sistema com padrões definidos e a criação de produtos utilizando partes maiores. Neste processo há necessidade de usar maquinário que tenha capacidade de reproduzir os padrões definidos. Já no bottom-up a construção de materiais por meio de seus componentes básicos moléculas e átomos, parte-se do controle do comportamento quântico intramolecular e o entendimento de moléculas desenhadas e sintetizadas (BRASIL, 2010).

Por apresentar um amplo potencial em aplicações nos diversos setores industriais e por oferecer resultados que causam impacto ao desenvolvimento tecnológico e econômico, a nanotecnologia atrai o interesse de inúmeros grupos de pesquisa em todo o mundo e por oferecer uma contribuição significativa, algumas áreas de sua aplicação já contam com grande quantidade de produtos no mercado (BRASIL, 2010).

As possíveis aplicações da nanotecnologia para década atual de acordo com (INSTITUTO INOVAÇÃO, 2005) são:

- Indústria automobilística e aeronáutica: pinturas autolimpantes e que não permitem arranhuras, tecidos antibacterianos, eletrônica embarcada.
- Indústria eletrônica e comunicações: aumento na capacidade de armazenamento e processamento de dados, telas planas, tecnologias sem fio.

- Indústria química: catalisadores mais eficientes, fluidos magnéticos, ferramentas que mantêm o corte por mais tempo.
- Indústria farmacêutica: medicamentos baseados em nanoestruturas, kits de auto-diagnóstico, materiais que possam ser utilizados na tentativa de regenerar ossos e tecidos.
- Equipamentos: altamente modernos, ferramentas que permitam a manipulação de materiais a nível atômico.
- Setor energético: fotossíntese realizada artificialmente, economia de energia com utilização de materiais mais leves e circuitos menores, baterias que tenham novas estruturas.
- Meio-ambiente: inúmeras possibilidades de reciclagem, membranas seletivas, embalagens inteligentes.
- Defesa: circuitos eletrônicos mais eficientes, sistemas de observação miniaturizados.

Diante de inúmeras vantagens oferecidas pela nanotecnologia em relação ao ramo farmacêutico, podemos citar: em possíveis condições patológicas o fármaco estará protegido no sistema terapêutico, em constante concentração haverá promoção da manutenção de níveis plasmáticos, eficácia terapêutica aumentada, de acordo com estímulos os fármacos ficam reduzidos e sua liberação será progressiva e controlada levando em conta a variação de pH e a temperatura, redução expressiva da toxicidade pela diminuição de picos plasmáticos de concentração máxima, instabilidade e decomposição de fármacos sensíveis diluídos, sítioespecificidade (direcionamento a alvos específicos), possível junção de ativos hidrofílicos e lipofílicos nos dispositivos, com mecanismos de ação diferenciados, dose terapêutica e administrações reduzidas e maior aceitação da terapia pelo paciente (PIMENTEL, et al., 2007).

De acordo com RAMOS & PASA (2008), a nanotecnologia oferece inúmeras vantagens e também significativas desvantagens que merecem determinada atenção, dentre elas podemos destacar as seguintes: possível ausência de biocompatibilidade dos materiais, alto custo para obter determinados nanossistemas quando comparados a formulações farmacêuticas tradicionais e possível toxicidade quando comparados com formulações

existentes, à aceitação da sociedade em adquirir e utilizar um produto nanotecnológico, alto custo na obtenção dos equipamentos e principalmente a falta de um órgão e legislação específica para normatização de produtos nanotecnológicos.

4.1 NANOSSISTEMAS UTILIZADOS NA APLICAÇÃO DA NANOTECNOLOGIA

4.1.1 LIPOSSOMAS

Os lipossomas apresentam tamanho variável, são vesículas esféricas artificiais, sua produção ocorre por meio de uma mistura de fosfolipídios naturais e colesterol. Foram os primeiros nanossistemas a serem utilizados, sua descoberta ocorreu em 1961 por Alec Bagham quando realizava o estudo de fosfolipídios e coagulação sanguínea, estes demonstraram que ao combinarem com a água formavam uma esfera de bicamada. Os lipossomas são os únicos nanossistemas que podem ser administrados por via endovenosa. A doxorubicina medicamento utilizado para tratamento do sarcoma de Kaposi associado à AIDS foi o primeiro medicamento lipossomal introduzido no mercado (ROSSI BERGMANN, 2008).

Os medicamentos que contém lipossomas apresentam como principais vias de administração a intravenosa, intraperitoneal e subcutânea. Estas vias possuem apenas a desvantagem de que o fígado e baço fazem a captura dos lipossomas.

O lipossoma é um dispositivo carreador que facilita a entrada de fármacos insolúveis na corrente sanguínea. É um sistema de liberação controlada de fármacos que permite ao medicamento permanecer por muito mais tempo no organismo, com maior eficácia e concentração terapêutica e toxicidade reduzida, aumentando a especificidade e ainda sua meia-vida, consequentemente diminuindo a frequência de administrações (MARUYAMA, 2011). O aumento do tempo de circulação dos lipossomas é conseguido através de seu recobrimento com polímeros de polietilenoglicol, protegendo-o do

reconhecimento pelo sistema imunológico e da fagocitose, por dificultar seu reconhecimento pelas células de defesa. Este envoltório de polietilenoglicol não reduz a citotoxicidade de fármacos (TYAGI & GHOSH, 2011).

4.1.2 NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS

As nanopartículas poliméricas compreendem dois diferentes tipos de estruturas, as nanoesferas e nanocápsulas. As nanoesferas podem ser definidas como sistemas onde o fármaco apresenta-se igualmente disperso e até mesmo solubilizado no interior da matriz polimérica. Já as nanocápsulas também apresentam sistemas que são reservatórios, neste sistema é possível visualizar um núcleo diferenciado podendo ele ser sólido ou líquido. A substância permanece envolvida por uma membrana de característica polimérica (DURÁN & AZEVEDO; 2002).

Em relação aos lipossomas as nanopartículas poliméricas apresentam algumas vantagens, baixo custo de polímeros, maiores durabilidade e estabilidade, aumentando desta forma facilidade na estocagem à temperatura ambiente e estabilidade (ROSSI BERGMANN, 2008).

4.1.3 CICLODEXTRINAS

As ciclodextrinas são conhecidas como uma família de oligossacarídeos cíclicos tridimensionais apresenta uma parte externa polar enquanto uma parte interna é lipofílica. Por apresentar um interior hidrofóbico são utilizadas para solubilizar drogas lipossolúveis, apesar de ser o sistema de carreamento de drogas a mais tempo utilizados seu ainda sofre restrição por possuir alta toxicidade (ROSSI BERGMANN, 2008; VENTURINI; NICOLINI & MACHADO, 2008).

4.1.4 NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS

As nanopartículas lipídicas possuem em sua composição lipídios, triglicerídeos e mistura de glicerídeos, são constituídas por núcleo sólido recoberto por uma camada de agentes tensoativos. Estas nanopartículas

impedem a degradação do fármaco consequentemente favorece a formação de calculo renal. O sistema proporciona focalização e intensidade no tratamento das células doentes (ROSSI BERGMANN, 2008).

4.1.5 DENDRÍMEROS

Os dendrímeros são globulares com alta ramificação, apresenta alto grau de uniformidade molecular e previsão do peso molecular e tamanho. Sua vantagem em relação aos outros nanossistemas consiste na alta previsibilidade e número grupos funcionais conferindo ao fármaco maior segurança no que diz respeito à quantidade de fármaco ou DNA (ROSSI BERGMANN, 2008).

4.2 PRODUTOS COMERCIALIZADOS UTILIZANDO NANOTECNOLOGIA

4.2.1 Daunoxome® (Daunorrubicina lipossomal)

A daunorrubicina apresenta em sua estrutura 4 anéis ligados por uma ligação glicosídica à daunosamina, um aminoaçúcar e um núcleo antraciclínico. Trata-se de um fármaco lipossomal que tem como princípio ativo a daunorrubicina, antibiótico antraciclínico com atividade inibidora da síntese de ácidos nucleicos, principalmente o DNA provocando a inibição da mitose e citotoxicidade obtido através do *Streptomyces peucetius* (GILEAD SCIENCE, 2011).

Este fármaco possui também a propriedade de antineoplásico exercendo seus efeitos citotóxicos (antiproliferativos) por meio da interferência nas funções bioquímicas e biológicas nas células-alvo. Foram encontradas também propriedades antibacterianas e imunossupressoras (CASAGNETO, 2010).

A daunorrubicina lipossomal é uma combinação de daunorrubicina antraciclina antineoplásica com um sistema de transporte de lipossomas. O sistema Daunoxome® é um lipossoma unilamelar composto por dois componentes típicos das membranas das células: o colesterol e os fosfolípidios Diestearilfosfatidilcolina em uma proporção de aproximadamente 1:2. Esses lipossomas são filtrados de modo que as partículas estão dentro da faixa de 35 nm a 65 nm, já que os vasos sanguíneos do tumor tem aumento da permeabilidade para partículas nesta faixa de tamanho. Outra importante vantagem desta formulação é que ela pode ser usada simultaneamente com os agentes antiretrovirais sem riscos aumentados (CHEW; JACOBS, 1996).

4.2.2 Cicladol® (Piroxicam beta-ciclodextrina)

É uma nova formulação de piroxicam onde a substância ativa forma um complexo com beta-ciclodextrina, esse complexo forma outros complexos de inclusão com outros fármacos, agregando a eles melhores características de solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade. O cicladol é um AINE (antiinflamatório-não esteroide) tem como princípio ativo piroxicam beta-ciclodextrina, apresenta como principal mecanismo de ação a inibição específica da cicloxigenase e a redução da conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas (CHIESI FARMACÊUTICA, 2013).

. A piroxicam beta-ciclodextrina demonstra na água alta solubilidade e rápida absorção em administrações orais e retais, essa alta solubilidade favorece o aumento dos níveis plasmáticos e rápido valor de pico e consequentemente intensidade maior do efeito analgésico (CHIESI FARMACÊUTICA, 2013).

4.2.2 Active Dermato Nanoserum Elixir

O active dermato nanoserum elixir desenvolveu a partir do Centro de Pesquisas da Idade O Boticário, sendo este um dos mais avançados laboratórios no desenvolvimento de novas tecnologias destinadas ao cuidado de antissinais, seu uso é indicado no combate dos sinais de envelhecimento, trata-se de um sérum extremamente concentrado que auxilia na redução de rugas, flacidez, ressecamento e também na uniformização do tom da pele. Sua fórmula contém ativos altamente concentrados, permitindo assim a penetração facilitada nas camadas da pele dos ingredientes ativos (O BOTICÁRIO, 2013). Para a produção de cosméticos é necessário extremo cuidado em escolher o que utilizar.

É necessária uma escolha cuidadosa do tipo de carreador a ser utilizado para uma determinada substância ativa, tendo em vista o objetivo a que seu uso se propõe. Produtos que se destinam a permanecer na pele, sem que ocorra sua absorção, como é o caso dos filtros solares, por exemplo, devem ser formulados para atenderem a esse fim. Dessa forma, a melhor forma de aumentar o desempenho de um ativo em uma formulação cosmética é o desenvolvimento de sistemas de liberação apropriados (MORGANTI et al., 2001).

5. CONCLUSÃO

O número de nanoproductos disponibilizados no mercado é grande e a evolução do estudo nanotecnológico é gigantesca. A nanotecnologia juntamente com a nanociência busca realizar a manipulação da matéria de modo que seja compatível a escala nanométrica. Atualmente vivemos em uma época em que as fontes naturais estão se esgotando e neste contexto a exploração de matérias na escala nanométrica oferece a indústrias farmacêuticas e demais indústrias inovadoras oportunidades.

A nanotecnologia é uma ferramenta que necessita do conhecimento de todas as ciências a ela pertinente, física, química, engenharia e biologia. A união dos profissionais destas áreas aumenta a capacidade de desenvolvimento de novos ideais.

A indústria farmacêutica é área que mais desafios enfrentam, e a produção com custos que possibilitam uma fabricação em escala industrial é o principal obstáculo a ser vencido. As dificuldades impostas por essa tecnologia faz com que o mercado farmacêutico se propague e tenha destaque em suas atividades, aprimorando cada vez mais os fármacos convencionais e trazendo somente melhorias e eficiência terapêutica.

6. REFERÊNCIAS

AZEVEDO, M.M.M. **Nanoesferas e a liberação controlada de fármacos.** In. **Workshop Tópicos Especiais em Química Inorgânica IV** - Introdução à Nanotecnologia: Um Enfoque Químico, 2002, São Paulo. Disponível em: <http://lqes.iqm.unicamp.br/images/vivencia_lqes_monografias_marcelo_nanoesferas.pdf>. Acesso em: 29 nov. 2013.

BARBASTEFANO, R. G. et al. **Nanotecnologia e Nanobiotecnologia: estado da arte, perspectivas de inovação e investimentos**. In XXV Encontro Nacional de Engenharia de Produção, 2005, Porto Alegre, RS, Brasil. ENEGEP ABEPRO, 2005. Disponível em: <http://revistas.utfpr.edu.br/pg/index.php/revistagi/article/view/118/115>. Acesso em: 23 set. 2013.

BRASIL. **Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial-Cartilha Sobre Nanotecnologia**. Brasil, Unicamp, 2010.

CASTAGNETO, H. E. (Coord.). P.R. Vade Mécum 2009/2010. Ed. 16a./2010. São Paulo: Soriak, 2009/2010.

CHEW, M. D. T.; JACOBS, M. **Pharmacology of Liposomal Daunorubicin and Its Use in Kaposi's Sarcoma**. 1996. Disponível em: <http://www.cancernetwork.com/display/article/10165/9673>. Acesso em: 27 nov. 2013.

CHIESI FARMACÊUTICA LTDA. **Cicladol®**. Disponível em: www.chiesi.com.br/files/bula/cicladol.pdf. Acesso em: 29 nov. 2013.

DURÁN, N.; AZEVEDO, M. M. M.. **O Que é Nanobiotecnologia? Atualidades e Perspectivas**. Monografia LQES - Laboratório de Química do Estado Sólido – Instituto de Química – UNICAMP, 2002. Disponível em: <http://scholar.google.com.br/scholar?hl=ptBR&q=O+Que+%C3%A9+Nanobiotecnologia%3F+Atualidades+e+Perspectivas.&btnG=&lr=>>. Acesso em: 23 set. 2013.

DURÁN, N.; MATTOSO, Luiz H. C.; DE MORAIS, Paulo C. **Nanotecnologia introdução, preparação e caracterização de nanomateriais e exemplos de aplicação**. São Paulo: Artlier, 2006, p.17-19.

GILEAD SIENCES. **Daunoxome®**. Disponível em: <http://www.gilead.com/>. Acesso em: 21 nov. 2013

INSTITUTO INOVAÇÃO. **Nanotecnologia**. 2005. Disponível em: <http://inventta.net/wp-content/uploads/2010/07/Nanotecnologia.pdf>. Acesso em: 23 set. 2013.

MATOS, C. M.; MOUTINHO, C. G. Interação de fármacos com lipossomas: áreas de aplicação. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde**, Porto, n. 5, p.182-191, 2008. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/dspace/handle/10284/930> >. Acesso em: 25 nov. 2013.

MARUYAMA, K. **Intracellular targeting delivery of liposomal drugs to solid tumors based on EPR effects**. Advanced Drug Delivery Reviews n° 63, pág. 161–169, 2011.

MINISTÉRIO DA CIÊNCIA E TECNOLOGIA (MCT), **Desenvolvimento da nanociência e nanotecnologia**. Proposta do grupo de trabalho criado pela portaria MCTn° 252, como subsidio ao programa de nanociência e nanotecnologia do PPA 2004-2007. Brasília, 2004. Disponível em: <www.unimuenster.de/imperia/md/content/bioforum/.../nanotecbrasil.pdf>. Acesso em: 15 set. 2013.

MORGANTI, P; RUOCCO, E; WOLF, R; RUOCCO, V. Percutaneous absorption and delivery systems. **Clinics in Dermatology**, v. 19, p. 489-501, 2001.

O BOTICÁRIO. **Active Dermato Nanoserum Elixir**. [S.L]: 2013. Disponível em: <<http://www.boticario.com.br/Active-Dermato-Nanoserum-Elixir-30ml-13795/p.>>. Acesso em: 29 nov. 2013.

OLIVEIRA, L. A. Valores deslizantes: esboço de um ensaio sobre técnica e poder. In: NOVAES, A. (Org.). **O avesso da liberdade**. São Paulo: Companhia das Letras, 2002.p. 507-519.

PIMENTEL, L.F. et al.; Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. São Paulo, v.43, n.4, 2007. Disponível:< <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v43n4/02.pdf> >. Acesso em: 23 set. 2013.

RAMOS, B. G. Z.; PASA, T. B. C.. O desenvolvimento da nanotecnologia: cenário mundial e nacional de investimentos. **Revista Brasileira de Farmácia**, n.89: p.95-101, 2008. Disponível em: <http://www.rbfarma.org.br/images/edicoes-em-pdf/2008/RBF_R2_2008/pag_95a101_desenv_nanotecnologia.pdf>. Acesso em: 29 set. 2013.

ROSSI - BERGMANN, B.. **A nanotecnologia: da saúde para além do determinismo tecnológico**. **Ciências e Cultura**, São Paulo, v.60, n.2, 2008. Disponível em:< <http://cienciaecultura.bvs.br/pdf/cic/v60n2/a24v60n2.pdf>>. Acesso em: 23 set. 2013.

TYAGI, N. & GHOSH, P. C. **Folate receptor mediated targeted delivery of ricin entrapped into sterically stabilized liposomes to human epidermoid carcinoma (KB) cells: Effect of monensin intercalated into folate-tagged liposomes**. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* n°43, pág. 343–353, 2011.

VELOSO, W. P. **Nanotecnologia geral e na computação**. 2007. Disponível em:<<http://www.waldirdepinhoveloso.com/artigos/nanotecnologiageral.pdf>>.

Acesso em: 23 set. 2013.

VENTURINI, G.C.; NICOLINI, J.; MACHADO, G.V. **Propriedades e Aplicações Recentes das Ciclodextrinas**. Blumenau: Química Nova, 2008, vol.31,

p.360-368. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v31n2/a32v31n2.pdf>.
Acesso em: 27 nov. 2013.