

PERMEAÇÃO INTRANASAL COMO ALTERNATIVA PARA DESENVOLVIMENTO DE NOVAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Data de aceite: 02/10/2023

Paulo Monteiro Araujo

Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.
<http://lattes.cnpq.br/2317282866447248>

Duane Mendes Gomes

Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.
<http://lattes.cnpq.br/3421160165565582>

Carina da Costa Braúna

Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.
<http://lattes.cnpq.br/2272149876225632>

Marcia dos Santos Rizzo

Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.
<http://lattes.cnpq.br/9049791992923270>

Ivana Pereira Santos Carvalho

Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.
<http://lattes.cnpq.br/3367820885169851>

André Luís Menezes Carvalho

Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.
<http://lattes.cnpq.br/6874869711888371>

RESUMO: A região nasal possui estrutura e funcionamento complexo apresentando como principal função a filtragem, aquecimento e umidificação do ar com o potencial de administração de fármacos de forma local ou sistêmica. Além disso, essas formulações apresentam a facilidade da administração não invasiva, com rápido início de ação, e com redução de efeitos adversos pela possibilidade de entrega de fármacos de forma direcionada, principalmente no caso da entrega de medicamentos através da via *nose-to-brain*. Essa via gera a possibilidade do acesso direto ao sistema nervoso central, contornando assim a barreira hematoencefálica, utilizando tecnologias como os nanocarreadores lipídicos, micro e nanoemulsões, nanopartículas e outras. A via nasal possui a potencialidade para o tratamento de uma gama de doenças. Alguns estudos demonstraram resultados

promissoras de formulações destinadas para uso intranasal para o tratamento da Doença de Parkinson, enxaqueca, epilepsia e a Doença de Alzheimer. Esse capítulo tem por objetivo fornecer informações gerais sobre a via de administração nasal de fármacos e de alguns estudos recentes realizados durante os últimos dez anos sobre aplicação nasal de formulações de medicamentos que objetivam a permeação em especial aquelas *nose-to-brain*.

PALAVRAS-CHAVE: Absorção Nasal, Administração Intranasal, Tecnologia Farmacêutica.

INTRANASAL PERMEATION AS AN ALTERNATIVE FOR THE DEVELOPMENT OF NEW THERAPEUTIC OPTIONS

ABSTRACT: The nasal region has a complex structure and functioning, with the main function of filtering, heating and humidifying the air with the potential for administering drugs locally or systemically. In addition, these formulations are easy to administer non-invasively, with a rapid onset of action and a reduction in adverse effects due to the possibility of delivering drugs in a targeted manner, especially in the case of drug delivery through the nose-to-brain route. This route creates the possibility of direct access to the central nervous system, thus circumventing the blood-brain barrier, using technologies such as lipid nanocarriers, micro and nanoemulsions, nanoparticles and others. The nasal route has the potential to treat a range of diseases. Some studies have shown promising results from formulations intended for intranasal use for the treatment of Parkinson's Disease, migraine, epilepsy and Alzheimer's Disease. This chapter aims to provide general information about the nasal route of drug administration and an overview of some recent studies carried out during the last ten years on nasal application of drug formulations aimed at permeation, especially nose-to-brain ones.

KEYWORDS: Nasal Absorption, Intranasal Drug Administrations, Technology, Pharmaceutical.

1 | INTRODUÇÃO

A região nasal possui estrutura e funcionamento complexo, cuja função inclui o aquecimento e umedecimento do ar inalado e remoção de materiais particulados aspirados. A cavidade nasal pode ser dividida em duas áreas que compreende as narinas até a nasofaringe. Pode, ainda, ser dividida em três regiões distintas: a vestibular, onde possuem os pelos nasais, denominados de vibrissas; a respiratória com maior extensão, mais vascularizada e responsável pela limpeza da mucosa nasal por meio do transporte mucociliar; a olfatória, cuja área situa-se na parte superior das fossas nasais e responsável pela sensibilidade da olfação (MARTTIN et al., 1998; AXEL, 2005).

A administração de medicamentos por via nasal pode ser um sistema alternativo a outras formas de administração de fármacos com características proteicas, evitando o efeito de primeira passagem hepática. Todavia, a mucosa nasal possui uma barreira enzimática que gera uma ação similar ao efeito de primeira passagem hepática, fazendo com que fármacos administrados por via nasal sofram influência da depuração mucociliar e da ação de enzimas peptidases, reduzindo o tempo de contato entre o fármaco e a mucosa nasal (SARKAR, 1992; MARTTIN et al., 1998; KULKARNI; RAWTANI; BAROT, 2021).

Esse tipo de administração apresenta a vantagem de uso tópico, visando uma ação farmacológica de forma controlada na região nasal, como também pode ser utilizado para administrar fármacos com ação sistêmica, desde que apresentem características compatíveis com este tipo de via (SARKAR, 1992). Além da facilidade de administração, trata-se de um método não invasivo, com ação de início rápido e com redução de efeitos adversos pela possibilidade de entrega do princípio ativo de forma direcionada (KELLER; MERKEL; POPP, 2022).

Com o intuito de contornar possíveis dificuldades na administração de fármacos por via nasal, diversas estratégias são utilizadas voltadas, principalmente, para a estimulação ou inibição o sistema de depuração mucociliar (MARTTIN et al., 1998; ACHARYA et al., 2015). Outro fim pretendido é a entrega direcionada nariz-a-cérebro, gerando acesso direto ao sistema nervoso central e contornando, assim, a barreira hematoencefálica (DJUPESLAND, 2013), como o uso de nanocarreadores lipídicos (KULKARNI; RAWTANI; BAROT, 2021), micro e nanoemulsão (JAIN et al., 2011; ACHARYA et al., 2015) e nanopartículas (JAFARIEH et al., 2015).

A via de administração nasal para substâncias ativas possui diversas potencialidades para o tratamento de uma gama de doenças. Além disso, estudos demonstraram resultados promissores das formulações destinadas para o uso intranasal no tratamento da Doença de Parkinson (MISHRA et al., 2019), da COVID-19 (ALCANTARA et al., 2022), diabetes (D'SOUZA et al., 2005), enxaqueca (ABBAS; MARIHAL; SK, 2014), epilepsia (JAIN et al., 2011) e Doença de Alzheimer (KULKARNI; RAWTANI; BAROT, 2021).

Esse capítulo tem o objetivo de fornecer informações gerais sobre a via de administração nasal de fármacos, e uma visão geral de alguns estudos recentes realizados durante os últimos dez anos sobre aplicação nasal de formulações farmacêuticas que objetivam a permeação, em especial aquelas *nose-to-brain*.

1.1 Anatomia e fisiologia da mucosa nasal

Os aspectos anatômicos e histofisiológicos da cavidade nasal são fundamentais para a compreensão dos mecanismos de absorção de fármacos através da mucosa nasal, contribuindo para o desenvolvimento de novas formulações por via intranasal (BOURGANIS et al., 2018).

A cavidade nasal possui uma superfície total com cerca de 160 cm², aproximadamente 13 ml de volume e um comprimento de 12-14 cm, desde as narinas até à nasofaringe. O interior desta cavidade divide-se, pelo septo nasal, em duas cavidades idênticas, sendo cada uma delas composta por três regiões distintas: vestibular, respiratória e olfatória (COSTA et al., 2021).

Na parte frontal da cavidade encontra-se o vestíbulo, que apresenta uma pequena área de superfície e situa-se imediatamente após a narina, sendo revestido por um epitélio escamoso estratificado não queratinizado e por glândulas sudoríparas e sebáceas, pelos

(vibrissas) nasais à sua superfície, constituindo uma barreira à penetração de partículas inspiradas. Esta barreira é menos impermeável, sendo, desta forma, menos atrativa para administração de medicamentos (CROWE et al., 2018; COSTA et al., 2021).

No entanto, a área respiratória compreende a maior parte das fossas nasais e a mais vascularizada e, conseqüentemente, mais permeável, tornando-se promissora para absorção de fármacos. A superfície da parede lateral de cada cavidade nasal é composta por três expansões ósseas chamadas de cornetos nasais (superior, médio e inferior), revestidos por epitélio pseudoestratificado colunar ciliado com células caliciformes, também conhecido como epitélio respiratório (MARTTIN et al., 1998; BOURGANIS et al., 2018).

Aproximadamente de 15% a 20% dessas células colunares são recobertas por cílios, que se movem de forma coordenada e conduzem o muco da parte anterior da cavidade nasal para a faringe que, posteriormente, são deglutidos e eliminados pelo trato gastrointestinal. Esse mecanismo é denominado depuração mucociliar, importante para proteger o trato respiratório de partículas inaladas, incluindo patógenos, que ficam aprisionadas no muco e são eliminadas por meio desse processo de renovação a cada 15 a 30 min (COSTA et al., 2019).

Nessa região também se encontra as numerosas microvilosidades que proporcionam uma grande área de superfície, contribuindo para absorção de fármacos. Ademais, essa região é innervada pelos ramos oftálmico e maxilar dos nervos trigêmeos, o que representa uma via direta para o sistema nervoso central (ERDŐ et al., 2018).

Por fim, a região olfatória está localizada na superfície inferior da lâmina crivada do osso etmoide (MARTTIN et al., 1998; CROWE et al., 2018). Das três regiões das cavidades nasais, esta é a única que conecta diretamente a mucosa nasal ao cérebro e, com isso, um acesso para as substâncias ativas alcançarem o SNC *através* do nervo bulbo olfatório. Além disso, é uma via direta para o líquido cefalorraquidiano (YOUSSEF et al., 2018; COSTA et al., 2021).

1.2 *Nose-to-Brain* e suas aplicações

A administração intranasal de medicamentos é promissora, podendo entregar fármacos de forma não invasiva para efeitos locais e sistêmicos. Essa via pode fornecer acesso direto ao sistema nervoso central, sendo segura e rápida e evitando a barreira hematoencefálica (DJUPESLAND, 2013). Além disso, trata-se de uma via conveniente e de fácil administração, mesmo em casos de emergências (COSTANTINO et al., 2007).

Os fármacos podem passar através do epitélio nasal por vias paracelulares ou transcelulares (DHURIA; HANSON; FREY, 2010). Fármacos lipofílicos são transportados transcelularmente e apresentam absorção efetiva e alta biodisponibilidade. No entanto, fármacos hidrofílicos são transportados através da via paracelular e tem entrega incompleta pela mucosa nasal, devido a presença de junções entre as células epiteliais (ARORA; SHARMA; GARG, 2002; EL-SHENAWY et al., 2021). Essa via libera os fármacos

através dos nervos olfatório e trigêmeo, e pela placa cribiforme nasal (TALEGAONKAR; MISHRA, 2004). Além disso, podem envolver o sistema linfático e a circulação do líquido cefalorraquidiano (PARDESHI; BELGAMWAR, 2013).

A via intranasal possui diversas vantagens, como a prevenção de degradação gastrointestinal e hepática, e toxicidade reduzida em comparação a outras vias, como por exemplo, a intravenosa e a intramuscular (ILLUM, 2003; IQBAL et al., 2019). Sendo assim, a via intranasal vem sendo cada vez mais estudada como uma alternativa a administração de fármacos.

2 | METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão narrativa que recuperou artigos em dois bancos de dados: PubMed® e Embase®. Visando primordialmente responder a seguinte pergunta: “Quais são os sistemas e os métodos de obtenção de formulações nanoestruturadas ou não desenvolvidas para permeação, utilizando a mucosa nasal nos últimos 10 anos?”

Utilizou-se o sistema de palavras hierárquicas em cada uma das plataformas a fim de tornar a pesquisa mais ampla e sintética possível. MeSH (Medical Subject Headings) foi utilizado para o PubMed® e o Emtree (Embase subject headings) para a Embase®. A seleção das palavras escolhidas ocorreu visando sua ligação com o tema e a otimização da estratégia, limitando-se temporalmente aos artigos publicados a partir de 2013:

- MeSH (PubMed®): (“Nasal Mucosa”[Mesh]) AND “Drug Development”[Mesh].
- Emtree (Embase®): ‘nose mucosa’/exp AND ‘drug development’/exp.

Os artigos foram incluídos na plataforma Rayyan® para realização das filtragens posteriores, sendo os artigos duplicados excluídos nesta fase.

Na primeira filtragem, dois avaliadores distintos julgaram o título e o resumo dos artigos, se eles poderiam ser capazes de responder à pergunta proposta, excluindo aqueles que não se adequavam a esta. Os artigos incluídos na primeira fase tiveram sua metodologia lida e novamente julgados por um avaliador se atendiam ao proposto na pergunta norteadora, se eram escritos em espanhol, inglês ou português, e se o artigo estaria disponível em sua forma completa. Artigos que não atenderam aos critérios supracitados foram excluídos.

Por fim, os artigos selecionados prosseguiram para a extração e síntese dos dados. Os revisores extraíram dos artigos os seguintes dados: autor, ano de publicação, princípio ativo, sistema e método de obtenção.

3 | RESULTADOS

A estratégia de busca recuperou 202 artigos, sendo seis artigos excluídos por estarem duplicados. Na primeira fase, o título e resumo de 196 artigos foram lidos, onde 31 foram

incluídos para leitura na próxima fase, excluindo-se 165 artigos. Todavia, não foi possível recuperar o texto completo de um artigo. Posteriormente, julgou-se a adequabilidade dos artigos a pergunta guia, incluindo-se, assim, 27 artigos, e excluindo-se três destes pela inadequabilidade a pergunta tema (Figura 1).

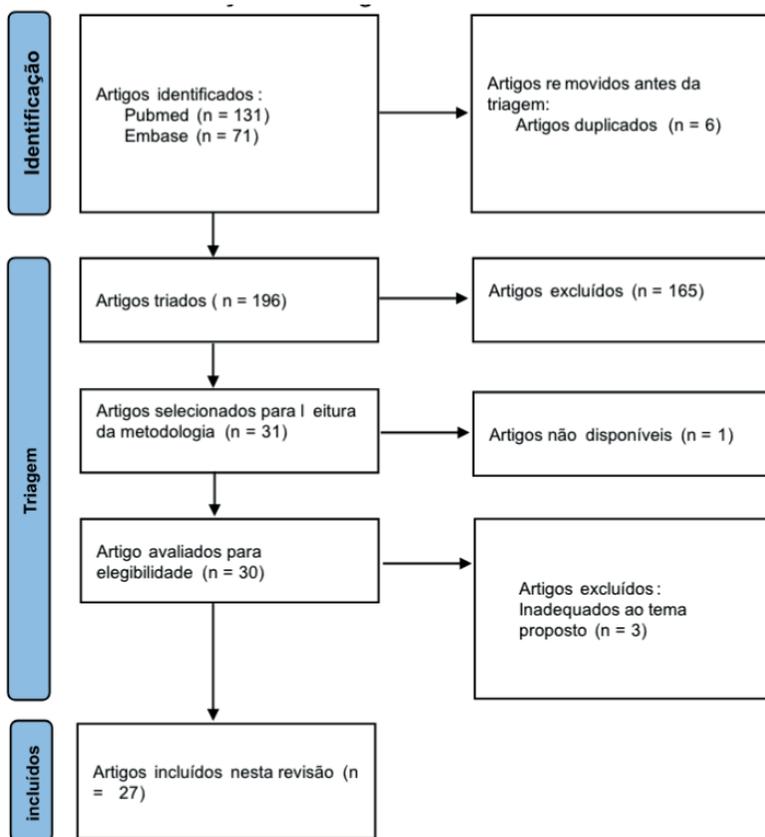


Figura 1 – Fluxo de seleção de artigos.

Em sua maioria os sistemas mais utilizados foram as nanopartículas (n = 4 - 15%) e os géis (n = 4 - 15%), destacando-se sua combinação (n = 2 - 7%), seguido pelas emulsões (n = 4 - 15%) [microemulsões (n = 3 - 11%) e nanoemulsão (n = 1 - 4%)] e os niossomas (n = 4 - 15%), e por fim as microesferas (n = 3 - 11%). Os outros sistemas foram os carreadores lipídicos nanoestruturados (n = 2 - 7%), lipossomas (n = 2 - 7%), nanoetossomas (n = 1 - 4%) e as nanovesículas transferrômicas (n = 1 - 4%).

Referência	Princípio ativo	Sistema	Método de obtenção
(Agbo et al., 2021)	Artesunato	Carreador lipídico nanoestruturados	Solução solidificada de micelas invertidas
(Mishra et al., 2019)	Selegilina	Carreador lipídico nanoestruturados	Homogeneização a quente
(Galgatte & Chaudhari, 2019b)	Metoclopramida	Gel	Método a frio
(Amarsing & Pandit, 2023)	Fexofenadina	Gel	Homogeneização a quente
(Patel et al., 2015)	Midazolam	Gel	Gelificação iônica
(Pathan et al., 2017)	Fluoxetina	Gel	Gelificação iônica
(Yu et al., 2023)	Baicalina	Lipossoma	Evaporação em fase reversa
(Praveen et al., 2019)	Lamotrigina	Lipossoma	Desidratação-reidratação de filme
(Galgatte & Chaudhari, 2019a)	Frovatriptano	Microemulsão	Emulsificação por surfactante e co-surfactante
(Acharya et al., 2015)	Fenitoína	Microemulsão	Emulsificação por surfactante e co-surfactante
(Mandal et al., 2015)	Ibuprofeno	Microemulsão	Titulação
(Iqbal et al., 2019)	Letrozol	Nanoemulsão	Emulsificação por surfactante e co-surfactante
(Khan et al., 2020)	Lurasidona	Microesferas	<i>Spray-drying</i>
(Li et al., 2018)	5-Fluorouracil	Microesferas	Reticulação
(Abbas et al., 2014)	Almotriptano	Microesferas	Reticulação
(El-Shenawy et al., 2021)	Apixaban	Nanoetossomas	Hidratação de filme
(Uppuluri et al., 2021)	Piribedil	Nanopartícula	Gelificação iônica
(Jafarieh et al., 2015)	Ropinirol	Nanopartículas	Gelificação iônica
(Rassu et al., 2018)	Genisteína	Nanopartícula e Gel	Gelificação iônica
(Yasir et al., 2021)	Buspirona	Nanopartícula	Fusão-emulsificação e ultrasonificação
(Salatin et al., 2017)	Rivastigmina	Nanopartícula e Gel	Nanoprecipitação e Método a frio
(Alcantara et al., 2022)	Favipiravir	Nanopartículas	Emulsificação e método de gelificação ionotrópica
(Eid et al., 2019)	Ofloxacina	Nanovesículas transfersômicas	Hidratação de filme
(Abou-Taleb et al., 2018)	Nefopam	Niosomas	Hidratação de filme
(Kulkarni et al., 2021)	Rivastigmina e N-acetilcisteína	Niosomas	Injeção de etanol
(Dua et al., 2018)	Buspirona	Niosomas	Hidratação de filme
(Teaima et al., 2020)	Ondansetrona	Niosomas	Homogeneização a frio

Tabela 1 - Resumo dos artigos incluídos, divididos por sistema utilizado e método principal de obtenção da formulação.

4 | DISCUSSÃO

O uso de nanopartículas para administração de fármacos apresenta como vantagem sua capacidade de alcance de áreas do corpo que outros sistemas de administração não alcançam. Além disso, destaca-se pela diversidade de tipos de nanopartículas. Essas podem ser alocadas em duas categorias, as nanopartículas inorgânicas (ouro, sílica, prata) e nanopartículas orgânicas (poliméricas, micelas) (ANSELMO; MITRAGOTRI, 2016).

O tamanho das partículas é considerado um ponto crítico no transporte de fármacos através do epitélio nasal e partículas menores têm o transporte facilitado. Outro fator que interfere na intensidade desde transporte é a composição da superfície das nanopartículas, dessa forma, as partículas que apresentam cobertura hidrofílica na superfície atravessam mais facilmente o epitélio nasal (TOBÍO et al., 1998).

Os carreadores lipídicos nanoestruturados que são uma evolução das nanopartículas lipídicas sólidas e possuem melhor eficiência de encapsulação, além de menor expulsão durante o armazenamento, são constituídos por lipídios sólidos e líquidos. A inclusão de um lipídeo líquido na matriz sólida resulta em uma estrutura menos organizada, possibilitando incorporação de uma maior quantidade de substância ativa (AGBO et al., 2021).

Outros nanosistemas pesquisados para administração intranasal são os vesiculares como os lipossomas, transferossomas, etossomas e os niossomas (DUA et al., 2018; EID et al., 2019; EL-SHENAWY et al., 2021; YU et al., 2023). Os sistemas vesiculares são sistemas baseados em membranas biológicas, compostos por partículas coloidais que possuem um elevado teor em água e que consistem em moléculas anfífilas dispostas numa bicamada (SINGH et al., 2015).

Os lipossomas são estruturas vesiculares composto por moléculas anfífilas como os fosfolipídeos, orientadas concentricamente em torno de um compartimento aquoso e servem como carreadores de fármacos, podem encapsular substâncias hidrofílicas que ficam no interior da cavidade e lipofílicas são inseridos ou adsorvidos na bicamada lipídica. Podem conter uma única bicamada lipídica (unilamelares) ou bicamadas múltiplas (multilamelar) (BATISTA; DE CARVALHO; MAGALHÃES, 2007).

Os transferossomas são denominados lipossomas elásticos ou ultraflexíveis, dispendo de um potencial de penetrar intactos através da mucosa intranasal, deferem dos lipossomas convencionais pela sua composição. São constituídos por uma bicamada lipídica, que integra ativadores de superfície, e ainda por um meio interno aquoso (CEVC, 1991; SANTOS et al., 2019).

Os etossomas são transportadores compostos por fosfolipídeos, etanol e água, apresentam menor tamanho quando comparado aos lipossomas, a parte alcóolica confere uma carga negativa à superfície e induz a redução do tamanho de partícula, proporcionando ainda maior fluidificação das suas membranas, o que se traduz no aumento da sua flexibilidade e maleabilidade (TOUITOU et al., 2000; UCHECHI et al., 2014).

Esses sistemas baseados em lipídios superam as dificuldades associadas à entrega nasal, aumentam a retenção do fármaco na cavidade nasal, podendo transportar substâncias hidrofílicas e lipofílicas, com direcionamento específico da mucosa nasal até o cérebro, prevenindo a degradação enzimática e facilitando a permeação (KULKARNI; RAWTANI; BAROT, 2021; MISHRA et al., 2019).

Os niossomas são vesículas não iônicas (sem carga) dispersa em uma fase aquosa, apresentam como vantagem facilidade de formulação devido ao uso de surfactantes não iônicos que ajudam na estabilidade das vesículas sem adição de quaisquer modificações externas (ALEMI et al., 2018).

Os sistemas emulsionados são promissores para administração intranasal (ACHARYA et al., 2015). As microemulsão são sistemas constituídos por uma mistura líquida de óleo, água, surfactante e co-surfactante, são opticamente transparentes, apresentam tamanho de gotículas de 20 a 200 nm, possui baixa viscosidade e estabilidade termodinâmica. Podem ser microemulsões O/A, A/O e combinação de A/O com O/A (GALGATTE; CHAUDHARI, 2019a).

As microemulsões diferem das nanoemulsões por apresentarem maior estabilidade termodinâmica, enquanto as nanoemulsões são cineticamente estáveis. Como também, as proporções dos constituintes utilizados são diferentes, na microemulsão a proporção de surfactante é maior (SILVA et al., 2015).

As microemulsões e nanoemulsões demonstraram ser um sistema de entrega adequado para o direcionamento de fármacos do nariz ao cérebro devido à lipofilicidade e ao pequeno tamanho das gotículas (ACHARYA et al., 2013; IQBAL et al., 2019). A via intranasal é uma alternativa promissora para entrega de princípios ativos diretamente ao cérebro, especialmente, para moléculas ativas que não podem entrar no cérebro por outras vias (MUSTAFA et al., 2012).

De forma geral, a absorção intranasal de um fármaco é influenciada pela própria fisiologia nasal, pelas propriedades físico-químicas da substância ativa e pelas características das respectivas formulações administradas. As formulações que objetivam o uso intranasal devem apresentar tonicidade fisiológica, viscosidade adequada e pH compatível com a mucosa nasal (5,0–6,5), priorizando por excipientes biocompatíveis e inodoros (ALSARRA et al., 2010; COSTA et al., 2021).

5 | CONCLUSÃO

A administração de fármacos através da mucosa nasal apresenta inúmeras vantagens em relação a outras vias utilizadas no tratamento de doenças. Além disso, tem-se desenvolvido sistemas nanoparticulados cada vez mais eficientes na entrega direcionada de fármacos, com redução da distribuição sistêmica, conseqüentemente, menos efeitos adversos. Os sistemas nanoestruturados são uma alternativa promissora para o arsenal

terapêutico principalmente para entrega de fármacos diretamente ao cérebro.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Z.; MARIHAL, S.; SK, A. Indian Journal of Novel Drug Delivery IJNDD An Official Publication of Karnataka Education and Scientific Society Almotriptan Loaded Sodium Alginate Microspheres for Nasal Delivery: Formulation Optimization Using Factorial Design, Characterization and In Vitro Evaluation. **Indian Journal of Novel Drug delivery**, v. 6, n. 1, p. 10–24, 2014.

ABOU-TALEB, H. A.; KHALLAF, R. A.; ABDEL-ALEEM, J. A. Intranasal niosomes of nefopam with improved bioavailability: preparation, optimization, and in-vivo evaluation. **Drug design, development and therapy**, v. 12, p. 3501–3516, 2018.

ACHARYA, S. P. et al. Preparation and evaluation of transnasal microemulsion of carbamazepine. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 8, n. 1, p. 64–70, 1 fev. 2013.

ACHARYA, S. P. et al. Development of phenytoin intranasal microemulsion for treatment of epilepsy. **Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 45, n. 4, p. 375–384, 25 ago. 2015.

AGBO, C. P. et al. Intranasal artesunate-loaded nanostructured lipid carriers: A convenient alternative to parenteral formulations for the treatment of severe and cerebral malaria. **Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society**, v. 334, p. 224–236, 10 jun. 2021.

ALCANTARA, K. P. et al. Enhanced Nasal Deposition and Anti-Coronavirus Effect of Favipiravir-Loaded Mucoadhesive Chitosan-Alginate Nanoparticles. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 12, 1 dez. 2022.

ALEMI, A. et al. Paclitaxel and curcumin coadministration in novel cationic PEGylated niosomal formulations exhibit enhanced synergistic antitumor efficacy. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 16, n. 1, p. 1–20, 23 mar. 2018.

ALSARRA, I. A. et al. Vesicular systems for intranasal drug delivery. **Neuromethods**, v. 45, p. 175–203, 2010.

AMARSING, T. S.; PANDIT, P. S. Development of Nasal In-situ Gel Formulation of Fexofenadine HCl Using Gellan Gum (Gelerite®). **INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL QUALITY ASSURANCE**, v. 14, n. 01, p. 54–60, 25 mar. 2023.

ANSELMO, A. C.; MITRAGOTRI, S. Nanoparticles in the clinic. **Bioengineering & translational medicine**, v. 1, n. 1, p. 10–29, mar. 2016.

ARORA, P.; SHARMA, S.; GARG, S. Permeability issues in nasal drug delivery. **Drug Discovery Today**, v. 7, n. 18, p. 967–975, 15 set. 2002.

AXEL, R. Scents and Sensibility: A Molecular Logic of Olfactory Perception (Nobel Lecture). **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, n. 38, p. 6110–6127, 26 set. 2005.

BATISTA, C. M.; DE CARVALHO, C. M. B.; MAGALHÃES, N. S. S. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 2, p. 167–179, 2007.

- BOURGANIS, V. et al. Recent advances in carrier mediated nose-to-brain delivery of pharmaceuticals. **European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V**, v. 128, p. 337–362, 1 jul. 2018b.
- CEVC, G. Polymorphism of the bilayer membranes in the ordered phase and the molecular origin of the lipid pretransition and rippled lamellae. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1062, n. 1, p. 59–69, 11 fev. 1991.
- COSTA, C. et al. Nose-to-brain delivery of lipid-based nanosystems for epileptic seizures and anxiety crisis. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 295, p. 187–200, 10 fev. 2019.
- COSTA, C. P. et al. Intranasal delivery of nanostructured lipid carriers, solid lipid nanoparticles and nanoemulsions: A current overview of in vivo studies. **Acta pharmaceutica Sinica. B**, v. 11, n. 4, p. 925–940, 1 abr. 2021.
- COSTANTINO, H. R. et al. Intranasal delivery: physicochemical and therapeutic aspects. **International journal of pharmaceuticals**, v. 337, n. 1–2, p. 1–24, 7 jun. 2007.
- CROWE, T. P. et al. Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. **Life sciences**, v. 195, p. 44–52, 15 fev. 2018.
- DHURIA, S. V.; HANSON, L. R.; FREY, W. H. Intranasal delivery to the central nervous system: mechanisms and experimental considerations. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 99, n. 4, p. 1654–1673, 2010.
- DJUPELAND, P. G. Nasal drug delivery devices: characteristics and performance in a clinical perspective—a review. **Drug delivery and translational research**, v. 3, n. 1, p. 42–62, 1 fev. 2013.
- D'SOUZA, R. et al. Insulin gel as an alternate to parenteral insulin: formulation, preclinical, and clinical studies. **AAPS PharmSciTech**, v. 6, n. 2, 30 set. 2005.
- DUA, K. et al. Formulation and Evaluation of Niosomal in situ Nasal Gel of a Serotonin Receptor Agonist, Buspirone Hydrochloride for the Brain Delivery via Intranasal Route. **Pharmaceutical nanotechnology**, v. 6, n. 1, 30 jan. 2018.
- EID, H. M. et al. Transfersomal nanovesicles for nose-to-brain delivery of ofloxacin for better management of bacterial meningitis: Formulation, optimization by Box-Behnken design, characterization and in vivo pharmacokinetic study. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 54, p. 101304, dez. 2019.
- EL-SHENAWY, A. A. et al. Intranasal In Situ Gel of Apixaban-Loaded Nanoethosomes: Preparation, Optimization, and In Vivo Evaluation. **AAPS PharmSciTech**, v. 22, n. 4, 1 maio 2021.
- ERDŐ, F. et al. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting. **Brain research bulletin**, v. 143, p. 155–170, 1 out. 2018.

- GALGATTE, U. C.; CHAUDHARI, P. D. DEVELOPMENT OF METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE IN SITU GEL: NASAL DELIVERY AND PHARMACOKINETICS IN NEW ZEALAND RABBITS. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 12, p. 280–285, 18 mar. 2019a.
- GALGATTE, U. C.; CHAUDHARI, P. D. DEVELOPMENT OF FROVATRIPTAN SUCCINATE MICROEMULSION FOR NASAL DELIVERY: OPTIMIZATION, IN VITRO AND IN VIVO EVALUATION. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 12, p. 292–300, 18 mar. 2019b.
- ILLUM, L. Nasal drug delivery - Possibilities, problems and solutions. **Journal of Controlled Release**, v. 87, n. 1–3, p. 187–198, 21 fev. 2003.
- IQBAL, R. et al. Design and development of letrozole nanoemulsion: A comparative evaluation of brain targeted nanoemulsion with free letrozole against status epilepticus and neurodegeneration in mice. **International journal of pharmaceutics**, v. 565, p. 20–32, 30 jun. 2019.
- JAFARIEH, O. et al. Design, characterization, and evaluation of intranasal delivery of ropinirole-loaded mucoadhesive nanoparticles for brain targeting. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 41, n. 10, p. 1674–1681, 2015.
- JAIN, N. et al. Antiepileptic Intranasal Amiloride Loaded Mucoadhesive Nanoemulsion: Development and Safety Assessment. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 7, n. 1, p. 142–143, 1 jan. 2011.
- KELLER, L.-A.; MERKEL, O.; POPP, A. Intranasal drug delivery: opportunities and toxicologic challenges during drug development. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 12, n. 4, p. 735–757, 25 abr. 2022.
- KHAN, S. et al. Natural and Synthetic Polymers Assisted Development of Lurasidone Hydrochloride Intranasal Mucoadhesive Microspheres. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, v. 54, n. 1, p. 213–222, 1 jan. 2020.
- KULKARNI, P.; RAWTANI, D.; BAROT, T. Design, development and in-vitro/invivo evaluation of intranasally delivered Rivastigmine and N-Acetyl Cysteine loaded bifunctional niosomes for applications in combinative treatment of Alzheimer's disease. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 163, p. 1–15, jun. 2021.
- LI, W. et al. Preparation and Properties of 5-Fluorouracil-Loaded Chitosan Microspheres for the Intranasal Administration. **Drug research**, v. 68, n. 12, p. 673–679, 2018.
- MANDAL, S. et al. Mucoadhesive microemulsion of ibuprofen: design and evaluation for brain targeting efficiency through intranasal route. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 51, n. 3, p. 721–731, 1 jul. 2015.
- MARTTIN, E. et al. Nasal mucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 29, n. 1–2, p. 13–38, 5 jan. 1998.
- MISHRA, N. et al. Development and Characterization of Nasal Delivery of Selegiline Hydrochloride Loaded Nanolipid Carriers for the Management of Parkinson's Disease. **Central nervous system agents in medicinal chemistry**, v. 19, n. 1, p. 46–56, 26 nov. 2019.

- MUSTAFA, G. et al. Formulation Development of Chitosan Coated Intra Nasal Ropinirole Nanoemulsion for Better Management Option of Parkinson: An In Vitro Ex Vivo Evaluation. **Current Nanoscience**, v. 8, n. 3, p. 348–360, 2012.
- PARDESHI, C. V.; BELGAMWAR, V. S. Direct nose to brain drug delivery via integrated nerve pathways bypassing the blood-brain barrier: an excellent platform for brain targeting. **Expert opinion on drug delivery**, v. 10, n. 7, p. 957–972, jul. 2013.
- PATEL, S.; KORADIA, H.; PARIKH, R. Design and development of intranasal in situ gelling system of Midazolam hydrochloride using 32 full factorial design. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 30, p. 154–162, 1 dez. 2015.
- PATHAN, I. B. et al. Enfoque de calidad por diseño (QbD) para formular el sistema de gelificación in situ para el suministro desde la nariz al cerebro del hidrócloruro de fluoxetina: estudio in vitro e in vivo. **Ars Pharmaceutica (Internet)**, v. 58, n. 3, p. 107–114, 20 set. 2017.
- PRAVEEN, A. et al. Lamotrigine encapsulated intra-nasal nanoliposome formulation for epilepsy treatment: Formulation design, characterization and nasal toxicity study. **Colloids and surfaces. B, Biointerfaces**, v. 174, p. 553–562, 1 fev. 2019.
- RASSU, G. et al. Intranasal Delivery of Genistein-Loaded Nanoparticles as a Potential Preventive System against Neurodegenerative Disorders. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 1, 1 jan. 2018.
- SALATIN, S. et al. Thermosensitive in situ nanocomposite of rivastigmine hydrogen tartrate as an intranasal delivery system: Development, characterization, ex vivo permeation and cellular studies. **Colloids and surfaces. B, Biointerfaces**, v. 159, p. 629–638, 1 nov. 2017.
- SANTOS, A. C. et al. Nanotechnology for the development of new cosmetic formulations. **Expert opinion on drug delivery**, v. 16, n. 4, p. 313–330, 3 abr. 2019.
- SARKAR, M. A. Drug metabolism in the nasal mucosa. **Pharmaceutical research**, v. 9, n. 1, p. 1–9, jan. 1992.
- SILVA, J. D. F. et al. MICROEMULSÕES: COMPONENTES, CARACTERÍSTICAS, POTENCIALIDADES EM QUÍMICA DE ALIMENTOS E OUTRAS APLICAÇÕES. **Química Nova**, v. 38, n. 9, p. 1196–1206, 1 nov. 2015.
- SINGH, D. et al. Vesicular system: Versatile carrier for transdermal delivery of bioactives. **Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology**, v. 43, n. 4, p. 282–290, 2015.
- TALEGAONKAR, S.; MISHRA, P. R. Intranasal delivery: An approach to bypass the blood brain barrier. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 36, n. 3, p. 140, 2004.
- TEAIMA, M. H. et al. Formulation and evaluation of niosomal vesicles containing ondansetron HCL for trans-mucosal nasal drug delivery. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 46, n. 5, p. 751–761, 3 maio 2020.
- TOBÍO, M. et al. Stealth PLA-PEG nanoparticles as protein carriers for nasal administration. **Pharmaceutical research**, v. 15, n. 2, p. 270–275, 1998.

TOUITOU, E. et al. Ethosomes - Novel vesicular carriers for enhanced delivery: Characterization and skin penetration properties. **Journal of Controlled Release**, v. 65, n. 3, p. 403–418, 3 abr. 2000.

UCHECHI, O. et al. Nanoparticles for Dermal and Transdermal Drug Delivery. **Application of Nanotechnology in Drug Delivery**, 25 jul. 2014.

UPPULURI, C. T.; RAVI, P. R.; DALVI, A. V. Design and evaluation of thermoresponsive nasal in situ gelling system dispersed with piribedil loaded lecithinchitosan hybrid nanoparticles for improved brain availability. **Neuropharmacology**, v. 201, 15 dez. 2021.

YASIR, M. et al. Buspirone loaded solid lipid nanoparticles for amplification of nose to brain efficacy: Formulation development, optimization by Box-Behnken design, in-vitro characterization and in-vivo biological evaluation. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 61, p. 102164, 1 fev. 2021.

YOUSSEF, N. A. H. A. et al. A novel nasal almotriptan loaded solid lipid nanoparticles in mucoadhesive in situ gel formulation for brain targeting: Preparation, characterization and in vivo evaluation. **International journal of pharmaceutics**, v. 548, n. 1, p. 609–624, 5 set. 2018.

YU, S. et al. Multidrug-loaded liposomes prevent ischemic stroke through intranasal administration. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 162, p. 114542, 1 jun. 2023.