

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 30/06/2019.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
CÂMPUS DE ARARAQUARA FACULDADE DE
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
ÁREA DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS E MEDICAMENTOS

ROBERTA BALANSIN RIGON

**Nanopartículas lipídicas sólidas para incorporação do *trans*-
resveratrol no tratamento tópico do melanoma: avaliação *in vitro* e *in*
vivo e elucidação dos mecanismos de internalização celular**

Araraquara – SP

2017

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
CÂMPUS DE ARARAQUARA FACULDADE DE
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
ÁREA DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS E MEDICAMENTOS

ROBERTA BALANSIN RIGON

**Nanopartículas lipídicas sólidas para incorporação do *trans*-
resveratrol no tratamento tópico do melanoma: avaliação *in vitro* e *in*
vivo e elucidação dos mecanismos de internalização celular**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Marlus Chorilli

Co-orientadora: Profa. Dra. Valéria Valente

Araraquara – SP

2017

Ficha
Catalográfica
Elaborada por Diretoria Técnica de Biblioteca e
Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

R572n Rigon, Roberta Balansin
Nanopartículas lipídicas sólidas para incorporação do trans-resveratrol no tratamento tópico do melanoma: avaliação *in vitro* e *in vivo* e elucidação dos mecanismos de internalização celular.1
Roberta Balansin Rigon. – Araraquara, 2017.
190 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".
Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.
Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientador: Marlus Chorilli.
Coorientadora: Valéria Valente.

1. Nanopartículas lipídicas sólidas. 2. Trans-Resveratrol. 3. Administração cutânea.
4. Internalização celular. 5. Pele humana reconstituída. 6. Envelhecimento cutâneo. 7. Glicação.
I. Chorilli, Marlus, orient. II. Valente, Valéria, coorient. III. Título.

ROBERTA BALANSIN RIGON

Nanopartículas lipídicas sólidas para incorporação do *trans*-resveratrol no tratamento tópico do melanoma: avaliação *in vitro* e *in vivo* e elucidação dos mecanismos de internalização celular

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista - UNESP, Campus de Araraquara como requisito para a obtenção do título de Doutor (a) em Ciências Farmacêuticas.

Araraquara, 30 de junho de 2017

Comissão Examinadora da Defesa de Tese de Doutorado:

MARLUS CHORILLI (Orientador)

ROSE MARY ZUMSTEIN GEORGETTO NAAL

GISLAINE RICCI LEONARDI

JANICE RODRIGUES PERUSSI

MARCOS ANTONIO CORREA

Dedicatória

*Aos meus pais Pedro e Rosali, meus maiores
incentivadores e exemplos de dedicação.*

Primeiramente, a Deus por todas as oportunidades, por todos os desafios que proporcionaram o meu amadurecimento, por todas as pessoas que Ele colocou no meu caminho, por me iluminar, me fortalecer e guiar minhas escolhas;

À minha família (meus pais Pedro e Rosali e meus irmãos Talita e Pedro Henrique), que sempre me incentivaram nas minhas escolhas, mesmo que isso representasse um distanciamento físico. Que com todo o amor, me mostraram que é preciso ter coragem para se alcançar os sonhos.

Ao meu orientador Dr. Marlus Chorilli, por ter acreditado no meu potencial, pelos ensinamentos e paciência durante esses anos, e por ter me dado todo suporte possível nesta caminhada;

À minha co-orientadora Dra. Valéria Valente, pela atenção e disponibilidade em me receber em seu grupo de pesquisa, além da amizade construída.

À Profa. Dra. Gislaine Ricci Leonardi, por ser amiga, por ser conselheira, por sempre me incentivar e propiciar as mais belas oportunidades, que a tornam um exemplo para mim de professora e de mulher.

Aos professores de farmacotécnica Dra. Palmira D. Gremião; Dr. Anselmo G. Oliveira e Dr. Raul C. Evangelista (*in memoriam*), pela parceria na utilização dos equipamentos, pelas contribuições e amizade.

À professora Dra. Christiane Pienna Soares, pela parceria e colaboração com a linhagem celular, que permitiu os ensaios com cultivo de células.

À Profa. Dra. Sandra Pulcinelli do Instituto de Química, da Unesp Araraquara, pela colaboração nos ensaios de DSC.

Ao Prof. Dr. Marcelo Bispo de Jesus, do Instituto de Biologia (IB), da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), pela colaboração para a realização do ensaio de internalização celular, bem como pelos ensinamentos e pela paciência e suporte estrutural para o desenvolvimento deste ensaio.

Ao Prof. Dr. Marcelo de Assumpção Pereira da Silva, do Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo (USP), por toda ajuda com as análises de microscopia de força atômica.

À Profa. Dr. Monika Schäfer-Korting, por ter me recebido em seu grupo e dado a oportunidade de aprender sobre pele humana reconstituída, e por toda a gentileza e amizade.

Ao meu namorado Roberto, que antes mesmo de ser namorado, já era companheiro e amigo, ouvinte das minhas lamentações e angústias. Obrigada pela paciência, que não foi pouca, pelo incentivo e por me tranquilizar sempre.

Aos meus amigos do Laboratório de Farmacotécnica, Aline, Bruno, Fabiana, Márcia, Gisela, Jovan, Vivian, Josimar, Karisa, Lilian, Karen, Valéria e Patrícia. Especialmente para a Jéssica, Maíra, Liliane, Camila, Mariana, Fernanda Kolenyak, Giovana, Fabíola, Fernanda Boni e Natália por todas as noites de companhia, ajudas incansáveis e motivação.

À técnica Natália por toda ajuda, por toda amizade e por todos os momentos de desabafo.

Aos meus amigos do Laboratório de Citologia, Bárbara, Renato, Franciele, Juliana, Rodolfo, por todos os conhecimentos, em especial para Geovana, por toda amizade e dedicação, além de toda companhia e motivação.

Aos meus amigos da Unicamp, Allan, Luis, Fernanda, Guilherme, Monique e Samara, por todo o companheirismo, paciência e ensinamentos.

Aos meus amigos do Freie Universität Berlin, Christian Zoschke, Christopher Wolff, Leonie Gronbach, Charlene Dève Christian Hausmann, Nan Zhang, Barbara Wanjiku, Carola Kapfer and Tanja Thiele, por toda ajuda com as novas técnicas, por terem me introduzido a vida alemã e por todo o carinho e ajuda, não apenas técnicos, mas pessoais com o novo mundo. Em especial a Leonie Gronbach, a qual se tornou uma amiga para a vida.

Às minhas amigas de todos os momentos, Ana Eliza, Fernanda, Júlia, Nathália e Thatiani, pela valiosa amizade, cumplicidade e companheirismo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo nº 2013/21500-1 e processo

BEPE n° 2016/02090-5, pelo apoio financeiro, o qual possibilitou que eu me dedicasse exclusivamente à pesquisa e à escrita dessa tese.

À todos que me ajudaram a ser quem sou, que depositam confiança em mim e para os quais sou uma esperança, resta-me afincadamente não vos decepcionar. Muito obrigada!

Índice

Lista de Tabela	xii
Lista de Figuras	xiv
Lista de Abreviações	xix
Introdução	22
1.1 Introdução do Capítulo 1	22
1.2 Introdução do Capítulo 2	25
Capítulo 1	27
Nanopartículas lipídicas sólidas para administração cutânea do trans-resveratrol: avaliação in vitro e in vivo da penetração cutânea e dos efeitos celulares	27
Resumo	27
Abstract	29
1. Levantamento Bibliográfico	30
1.1 A pele humana	30
2.2 trans-Resveratrol e seu papel no melanoma	31
1.3 Mecanismos de internalização celular utilizados por sistemas de liberação de fármaco ..	32
1.4 Nanopartículas lipídicas sólidas (NLSs)	35
2. Objetivos	40
3. Materiais e Métodos	41
3.1 Materiais	41
3.2 Métodos	41
3.2.1 Produção das nanopartículas lipídicas sólidas	41
3.2.2 Determinação do diâmetro hidrodinâmico médio e análise do potencial zeta	42
3.2.3 Análise microscópica	42
3.2.4 Calorimetria diferencial exploratória (DSC)	43
3.2.5 Validação da metodologia analítica para a quantificação de RES nas NLSs	43
3.2.6 Quantificação do RES presente nas NLSs	44
3.2.7 Penetração cutânea in vitro das NLSs em pele de suínos	46
3.2.8 Modelo de eficácia in vivo através da atividade antinociceptiva e anti-edematogênica pelo teste de edema de pata em camundongos	47
3.2.9 Avaliação da viabilidade celular utilizando ensaios de MTT e da Calceína	49
3.2.10 Citotoxicidade das NLSs nas linhagens HaCat e B16F10	50

3.2.11 Ciclo celular das linhagens HaCat e B16F10 após o tratamento com NLSs	51
3.2.12 Ensaio de internalização celular nas linhagens HaCat e B16F10	51
3.2.13 Forma de análise dos resultados.....	51
4. Resultados e Discussão	53
4.1 Desenvolvimento das NLSs	53
4.2 Diâmetro médio das NLSs	70
4.3 Potencial zeta das NLSs.....	74
4.4 Microscopia de Força Atômica das NLSs	76
4.5 Calorimetria diferencial exploratória (DSC) das NLSs	78
4.6 Validação da metodologia analítica para a quantificação de RES em NLSs	80
4.6.1 Linearidade	80
4.6.2 Precisão	81
4.6.3 Exatidão	82
4.6.4 Limite de Quantificação (LQ) e Limite de Detecção (LD).....	82
4.6.5 Robustez.....	83
4.7 Estudo da eficiência de encapsulação do RES presente nas NLSs	83
4.8 Penetração cutânea in vitro das NLSs em pele de suínos	87
4.9 Modelo de eficácia analgésica e anti-inflamatória in vivo através da atividade antinociceptiva e anti-edematogênia pelo teste de edema de pata em camundongos	89
4.10 Avaliação das condições de cultivo celular para a realização dos ensaios de MTT e da Calceína	93
4.10.1 Avaliação do pH do meio para o cultivo celular.....	93
4.10.2 Avaliação da influência das formulações nas leituras de viabilidade celular	94
4.11 Citotoxicidade das NLSs pelo método de MTT e calceína.....	95
4.12 Ciclo celular das linhagens HaCat e B16F10 após o tratamento com NLSs	99
4.13 Ensaio de internalização celular nas linhagens HaCat e B16F10	103
5. Conclusões	109
6. Referências	111
Capítulo 2	139
Caracterização da permeabilidade de nanopartículas em pele humana reconstituída	139
Resumo.....	140
Abstract	141
1. Levantamento Bibliográfico.....	142
2. Objetivos	145
3. Materiais e Métodos	146

3.1 Materiais	146
3.2 Métodos	146
3.2.1 Avaliação da citotoxicidade in vitro de queratinócitos e fibroblastos	146
3.2.2 Produção organotípica de modelos de pele humana reconstituída glicada	147
3.2.3 Pele reconstruída in vitro	147
3.2.4 Crioseções	149
3.2.5 Avaliação da espessura do estrato córneo, epiderme viável, e compartimento dérmico; e contagem de fibroblastos.....	149
3.2.5.1 Coloração com hematoxilina e eosina e avaliação da imunofluorescência	149
3.2.6 Avaliação por microscopia eletrônica.....	150
3.2.7 Elisa para a detecção de CML na pele reconstituída.....	150
3.2.8 Microscopia confocal reflectante (Reflectance Confocal Microscopy - RCM).....	151
3.2.9 Penetração de nanotransportadores CMS	151
4. Resultados e Discussão	153
4.1 Avaliação da citotoxicidade in vitro de queratinócitos e fibroblastos	153
4.2 Produção de pele humana reconstituída com colágeno glicado	155
4.3 Caracterização das PHR.....	155
4.4 Ensaio de Imunofluorescência	156
4.5 Ensaio de microscopia eletrônica.....	159
4.6 Elisa para a detecção de CML na pele	160
4.7 Microscopia confocal de reflectância (MCR).....	162
4.8 Penetração de Nanotransportadores CMS.....	162
5. Conclusões	165
6. Referências	166
Anexos.....	191
Anexo A.....	191

Lista de Tabela

Tabela 1. Relação de matérias-primas que podem ser utilizadas na composição estrutural de nanopartículas para melhorar o direcionamento de fármacos na terapia antitumoral.	38
Tabela 2. Formulações desenvolvidas utilizando ácido esteárico e behenato de glicerilo como fase lipídica.	53
Tabela 3. Formulações desenvolvidas utilizando estearato de polioxietileno (40) e behenato de glicerilo como fase lipídica.	54
Tabela 4. Formulações desenvolvidas utilizando ácido esteárico e behenato de glicerilo (C888) como fase lipídica e polissorbato 80 (T80) e fosfatidilcolina de soja como tensoativos.	57
Tabela 5. Formulações desenvolvidas utilizando ácido esteárico e behenato de glicerilo como fase lipídica, polissorbato 80 e fosfatidilcolina de soja como tensoativos e P407 e glicerina como estabilizantes estéricos.	59
Tabela 6. Design fatorial 2^2 , sendo os níveis menores (-1), maiores (+1) e central (0).	62
Tabela 7. Influência da fase lipídica e surfactantes usados na produção das NLSs.	63
Tabela 8. Formulações desenvolvidas.....	68
Tabela 9. Diâmetro médio (nm) das formulações selecionadas, durante o período de armazenamento a 4°C (T1), através de AFM.....	77
Tabela 10. Valores da temperatura dos picos (°C), das entalpias esperadas e obtidas do ensaio DSC das matérias-primas utilizadas e das formulações desenvolvidas.	79
Tabela 11. Resultados da avaliação da precisão para a repetibilidade (precisão intra-corrída). .	81
Tabela 12. Resultados da avaliação da precisão intermediária (precisão inter-corrídas).	82
Tabela 13. Resultados da avaliação da exatidão.	82

Tabela 14. Resultados da robustez do método analítico para a quantificação do RES	83
Tabela 15. Análise do filtrado obtido por ultrafiltração para ensaio de eficiência de encapsulação (n=3).....	83
Tabela 16. Eficiência de Encapsulação (EE%) e capacidade de carga (CC%) do <i>trans</i> -resveratrol nas NLSs após armazenamento em geladeira (4° C) (média ± desvio padrão, n=3).	86

Lista de Figuras

Figura 1. Pele humana (imagem obtida do banco de dados Servier Medical Art).	30
Figura 2. Fórmula estrutural do RES.	31
Figura 3. Melanócito e mecanismo de melanogênese (adaptado de QIAGEN© 2009).	32
Figura 4. Fagocitose de partículas (adaptado de (MOSBY, 2013)).	34
Figura 5. Internalização de partículas através de endocitose mediada por clatrina e endocitose mediada por caveolina (adaptado de (HILLAIREAU; COUVREUR, 2009)).	34
Figura 6. Fases da entrega citosólica de substâncias terapêuticas a partir de nanocarreadores por endocitose (adaptado de (REJMAN et al., 2004)).	35
Figura 7. Imagem demonstrando a organização da matriz lipídica de NLSs composta por apenas um lipídeo sólido (esquerda) e as imperfeições da organização da matriz da partícula (direita) – CLNs ou NLSs composta por mistura de lipídeo sólido, distorcendo a formação de um cristal perfeito (adaptado de (YINGCHONCHAROEN et al., 2016)).	36
Figura 8. Coluna de separação utilizada para realizar análise cromatográfica por exclusão de tamanho, empregando Sephadex-G50.	45
Figura 9. Imagem ilustrativa do ensaio de eficiência de encapsulação.	46
Figura 10. Avaliação do diâmetro plantar dos camundongos, utilizando paquímetro digital.	48
Figura 11. Avaliação da atividade antinociceptiva através de um medidor de analgesia.	49
Figura 12. Diâmetro hidrodinâmico médio (nm) das formulações desenvolvidas (n=6).	54
Figura 13. Índice de polidispersidade (Pdl) das formulações desenvolvidas (n=6).	55
Figura 14. Potencial zeta (mV) das formulações desenvolvidas (n=6).	55

Figura 15. Diâmetro hidrodinâmico médio (nm) das formulações desenvolvidas utilizando ácido esteárico e compritol 888 ATO como fase lipídica e Tween 80 e fosfatidilcolina de soja como tensoativos (n=6).....	57
Figura 16. Índice de polidispersidade (PdI) das formulações desenvolvidas utilizando ácido esteárico e compritol 888 ATO como fase lipídica e Tween 80 e fosfatidilcolina de soja como tensoativos (n=6).....	58
Figura 17. Potencial zeta (mV) das formulações desenvolvidas utilizando ácido esteárico e compritol 888 ATO como fase lipídica e Tween 80 e fosfatidilcolina de soja como tensoativos (n=6).....	58
Figura 18. Diâmetro hidrodinâmico médio (nm) das formulações desenvolvidas utilizando ácido esteárico e behenato de glicerilo como fase lipídica e polissorbato 80 e fosfatidilcolina de soja como tensoativos e P407 e glicerina como estabilizantes estéricos (n=6).	60
Figura 19. Índice de polidispersidade (PdI) das formulações desenvolvidas utilizando ácido esteárico e behenato de glicerilo como fase lipídica e polissorbato 80 e fosfatidilcolina de soja como tensoativos e P407 e glicerina como estabilizantes estéricos (n=6).	60
Figura 20. Potencial zeta (mV) das formulações desenvolvidas utilizando ácido esteárico e behenato de glicerilo como fase lipídica e polissorbato 80 e fosfatidilcolina de soja como tensoativos e P407 e glicerina como estabilizantes estéricos (n=6).	61
Figura 21. Influência da mistura de tensoativos utilizado (P407:FCS) no diâmetro hidrodinâmico (nm) das nanopartículas produzidas, quando utilizadas ácido esteárico; <i>blend</i> de ácido esteárico:álcool berrênico (1:1) e álcool berrênico como fase lipídica (n=6).....	63
Figura 22. Superfície resposta dos experimentos de design fatorial das NLSs (a) diâmetro hidrodinâmico médio (nm); (b) índice de polidispersidade (PdI); (c) potencial zeta em função das taxas de AE:AB (ácido esteárico: álcool berrênico) e P407:FS (poloxamer 407: fosfatidilcolina de soja).	64
Figura 23. Diagrama de pareto dos efeitos padronizados para NLSs (a) diâmetro hidrodinâmico médio (nm); (b) índice de polidispersidade (PdI); (c) potencial zeta em função das taxas de AE:AB (ácido esteárico: álcool berrênico) e P407:FS (poloxamer 407: fosfatidilcolina de soja).	65

Figura 24. Estrutura química dos componentes utilizados para o preparo das formulações, sendo que A. ácido esteárico; B. fosfatidilcolina de soja; C. polissorbato 80; D. brometo de cetiltrimetilamônio; E. poloxamer 407 e F. glicerina.....	69
Figura 25. NLSs após centrifugação para a remoção do titânio.....	70
Figura 26. Diâmetro hidrodinâmico médio (nm) e índice de polidispersidade (Pdl) das formulações selecionadas, durante o período de armazenamento a 4°C (T1, T7, T15, T30, T60 e T90), sendo: A) F1; B) F1.RES; C) F2 e D) F2.RES.....	71
Figura 27. Distribuição do tamanho das partículas por intensidade (%) nos tempos T1 e T90 dias, das formulações armazenadas a 4°C, sendo: A) F1; B) F1.RES; C) F2 e D) F2.RES.	72
Figura 28. Potencial zeta (mV) das formulações selecionadas, durante o período de armazenamento a 4°C (T1, T7, T15, T30, T60 e T90), sendo: A) F1; B) F1.RES; C) F2 e D) F2.RES.	75
Figura 29. Fotomicrografias das formulações selecionadas analisadas por microscopia de força atômica após 24 horas de preparo, sendo: A) F1; B) F1.RES; C) F2 e D) F2.RES.	76
Figura 30. Termograma de aquecimento das matérias-primas utilizadas no preparo das NLSs e das formulações selecionadas.....	78
Figura 31. Curva analítica do RES por espectroscopia UV-VIS.....	81
Figura 32. Análise das frações de NLS sem o fármaco por espectrofotometria em 306 nm e em 410 nm após análise cromatográfica por exclusão de tamanho.	84
Figura 33. Análise das frações de NLS contendo RES encapsulado e das frações de RES livre por espectrofotometria em 306 nm e em 410 nm após análise cromatográfica por exclusão de tamanho da formulação F1.RES.....	85
Figura 34. Análise das frações de NLS contendo RES encapsulado e das frações de RES livre por espectrofotometria em 306 nm e em 410 nm após análise cromatográfica por exclusão de tamanho da formulação F2.RES.....	85

Figura 35. Penetração das NLSs. Rhodamine PE encapsulado em emulsão O/A e em NLSs aplicada nos modelos de pele de suínos durante 6 horas.	88
Figura 36. Eficácia antinociceptiva. O limiar nociceptivo foi determinado a partir da força aplicada à superfície dorsal da traseira inflamada (g) necessária para que o camundongo retirasse sua pata (n=14).....	90
Figura 37. Atividade antiedematogênica. Diâmetro da pata traseira esquerda (mm) (n=14).....	91
Figura 38. Variação do pH dos meios após a adição das formulações.....	93
Figura 39. Interferência das formulações nas leituras de MTT e Live/Dead.	95
Figura 40. Citotoxicidade das formulações F1 e F1.RES; F2 e F2.RES, para a linhagem celular de HaCat e para a linhagem celular de melanoma B16F10, utilizando MTT.	96
Figura 41. Citotoxicidade das formulações F1 e F1.RES; F2 e F2.RES, para a linhagem celular de HaCat e para a linhagem celular de melanoma B16F10, utilizando calceína.....	97
Figura 42. IC ₅₀ para as formulações desenvolvidas para a linhagem HaCat e B16F10 nos ensaios de MTT e calceína.....	97
Figura 43. Ciclo celular da linhagem HaCat após 12 horas de tratamento com as NLSs, e recuperadas durante 24, 48 e 72 horas.	101
Figura 44. Ciclo celular da linhagem B16F10 após 12 horas de tratamento com as NLSs, e recuperadas durante 24, 48 e 72 horas.	102
Figura 45. Ensaio de internalização celular por citometria de fluxo. Controle negativo (esquerda) e controle positivo (direita) de internalização após 4 horas de tratamento com meio de cultura sem soro e NLSs padrão marcadas com Rhodamina PE, respectivamente.	104
Figura 46. Ensaio de internalização celular por citometria de fluxo para a linhagem de queratinócitos imortalizados (HaCat). Células tratadas com correspondente 10 µM de RES para as formulações F1 e F1.RES (parte superior esquerda e direita, respectivamente), e 1 µM de RES para as formulações F2 e F2.RES (parte inferior esquerda e direita, respectivamente)....	105

Figura 47. Ensaio de internalização celular por citometria de fluxo para a linhagem de melanoma murino (B16F10). Células tratadas com correspondente 10 μ M de RES para as formulações F1 e F1.RES (parte superior esquerda e direita, respectivamente), e 1 μ M de RES para as formulações F2 e F2.RES (parte inferior esquerda e direita, respectivamente). 106

Lista de Abreviações

AE	Ácido esteárico
AFM	<i>Atomic force microscope</i>
AGE	Produtos Finais da Glicação Avançada
Akt	Enzima proteinaquinase B
ANOVA	Análise de variância
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
B16F10	Linhagens tumorais de melanoma murino
BC	Brometo de cetrimônio
C888	Compritol 888 ATO
CC%)	Capacidade de carga
CEUA	Comitê de Ética e Pesquisa no uso animal
CLNs	Carreadores lipídicos nanoestruturados
CML	Nε-(carboxymethyl)lysine
CMS	Nanotransportadores com multinúcleos dendríticos, “ <i>dendritic core-multishell</i> ”
CTA	Celulose triacetato
2D	Bidimensional
DLS	Espalhamento dinâmico da luz; <i>dynamic light scattering</i>
DMEM	Meio Eagle Modificado por Dulbecco
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DOXO	Doxorrubicina
DP	Desvio padrão
DSC	Calorimetria de varredura diferencial; <i>Differential scanning calorimetry</i>
EE%	Eficiência de encapsulação
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
EP	Estearato de polioxietileno 40
F1	Formulações aniônicas sem <i>trans</i> -resveratrol
F1.RES	Formulações aniônicas com <i>trans</i> -resveratrol
F2	Formulações catiônicas sem <i>trans</i> -resveratrol
F2.RES	Formulações catiônicas com <i>trans</i> -resveratrol
FACS	Classificação de células por fluorescência
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FDA	Food and Drug Administration

FS	Fosfatidilcolina de soja
GLY+	Colágeno glicado
GLY-	Colágeno não-glicado
GO	Glioxal
HaCat	Linhagem saudável de queratinócitos imortalizados
H&E	Hematoxilina e eosina
HNX 14C	Carcinoma de células escamosas
HUVEC	Células endoteliais da veia umbilical humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC ₅₀	50% da concentração inibitória máxima
IC	Inclinação da curva analítica
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
IFA	Imunofluorescência
INCA	Instituto Nacional de Câncer
KGM	Meio para o crescimento de queratinócitos, <i>Keratinocytes Growth Media</i>
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LD	Limite de detecção
LOX	Lisil oxidase
LQ	Limite de quantificação
MC1R	Receptor de melanocortina-1
MEL	Melanoma
MFA	Microscopia de força atômica
Min	Minutos
MITF	Microftalmia
MTT	Brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio
MWCO	Peso molecular de corte, <i>Molecular weight cut-off</i>
NADPH	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina
NDRG2	Gene regulado por <i>downstream</i> N-myc 2
NHDF	Células de fibroblastos
NHK	Células de queratinócitos
NL	Nanopartículas lipídicas
NLSs	Nanopartículas lipídicas sólidas
Nm	Nanômetros
NO	Óxido nítrico
NP	Nanopartícula
P407	Poloxamer 407

PBS	Tampão fosfato-salina
PdI	Índice de polidispersidade
PHR	Pele humana reconstituída
PLA	D,L-polilactida
RAGE	Receptor de AGE
RCM	Microscopia confocal reflectante, <i>Reflectance Confocal Microscopy</i>
RDC	Resolução da diretoria colegiada
RHS	<i>Reconstructed human skin</i>
ROS	Espécies reativas de oxigênio
RPMI 1640	<i>Roswell Park Memorial Institute</i>
rpm	Rotações por minuto
RES	<i>trans</i> -Resveratrol
SDS	Dodecilsulfato de sódio, <i>sodium dodecyl sulfate</i>
SFB	Soro fetal bovino
SLNs	Solid lipid nanoparticles
T80	Polissorbato 80
T1	Tempo 1 dia
T7	Tempo 7 dias
T15	Tempo quinze dias
T30	Tempo 30 dias
T60	Tempo 60 dias
T90	Tempo 90 dias
UV	Ultravioleta
UV-Vis	Espectrofotômetro ultravioleta-visível
Λ	Lâmbda

Introdução

A redação dessa Tese foi dividida em dois capítulos. O primeiro capítulo se destina ao desenvolvimento e caracterização de nanopartículas lipídicas sólidas (NLSs), bem como estudo de estabilidade, o ensaio de permeação cutânea *in vitro*, o ensaio de eficácia antinociceptiva e anti-edematogênica *in vivo* pelo ensaio de edema de pata em camundongos, e avaliação da capacidade das NLSs em alterar os mecanismos celulares envolvidos no melanoma. Estes estudos foram realizados em sua maioria na Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". O segundo capítulo se destina ao desenvolvimento de modelos de pele humana *in vitro* para a sua utilização em ensaios de eficácia, permeação cutânea, toxicidade e segurança de formas farmacêuticas para administração cutânea de fármacos, como uma alternativa para a substituição do uso de animais em ensaios toxicológicos e de eficácia de medicamentos. Este estudo foi realizado no doutoramento sanduíche, o qual foi desenvolvido na Freie Universität Berlin, sobre supervisão da Profa. Dra. Monika Schäfer-Korting.

1.1 Introdução do Capítulo 1

Sabe-se que a incidência do câncer de pele tem apresentado um grande aumento nas últimas décadas, o qual está intimamente relacionado com aumento da exposição solar. Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de pele é o tipo de câncer mais frequente no Brasil, correspondendo cerca de 30.0% de todos os tumores malignos registrados no país (ESTIMATIVA, 2016).

Existem basicamente dois tipos de câncer de pele: o não-melanoma, que é o mais comum e raramente pode causar a morte do paciente; e o melanoma (MEL), que é o mais raro, mas é responsável por três em cada quatro mortes por câncer de pele (SCHERER; KUMAR, 2010).

O MEL é um dos mais sérios cânceres de pele, sendo causado pelos melanócitos, que são células pigmentadas dendríticas derivadas da crista neural, que estão normalmente presente na epiderme e algumas vezes na derme viável (VOLKOVOVA et al., 2012). Sua incidência tem aumentado em todo o mundo, com uma fração crescente de pacientes com a doença em estágio avançado e com mal prognóstico. Mesmo com o avanço na imunoterapia e na terapia-alvo, as opções de tratamento ainda são limitadas, restringindo-se, sobretudo à administração de quimioterápicos, que podem apresentar ação citotóxica também sobre células saudáveis, diminuindo significativamente a qualidade e sobrevida dos pacientes (GARBE et al., 2011).

A radiação ultravioleta (UV) é claramente o fator ambiental predominante e, portanto, fator de risco potencialmente modificável para o MEL. Outros fatores relacionados aos hospedeiros, tais como as características pigmentares e as predisposições genéticas, também desempenham um importante papel para o seu desenvolvimento (GANDINI et al., 2011).

Da mesma maneira que ocorre para outros tumores humanos, são observadas no MEL uma série de alterações genéticas e genômicas (FREEDMAN et al., 2011). O receptor de melanocortina-1 (MC1R) foi o primeiro gene reconhecido que poderia aumentar o risco do desenvolvimento do MEL, pois se observou que uma variante no alelo RHC do gene MC1R comprometeu a capacidade de bronzeamento e a comutação da melanina, diminuindo a fotoproteção da feomelanina. Além disso, esta variante também está envolvida na regulação da resposta ao dano ao DNA dos melanócitos após exposição solar (STURM, 2012). Existe outro gene que também pode estar envolvido no desenvolvimento do MEL, que é o gene regulado por *downstream* N-myc 2 (NDRG2). Há relatos demonstrando que NDRG2 regula a expressão de fator de transcrição associado à microftalmia (MITF), o qual regula a proliferação, diferenciação, sobrevivência e metástase de células de MEL, influenciando na sua progressão. Porém, este gene, que é um supressor tumoral, está fracamente expresso em células tumorais (KIM et al., 2008).

Além dos fatores genéticos relacionados ao desenvolvimento e progressão do MEL, existem outros fatores que podem influenciar no seu aparecimento e agressividade, como, por exemplo, a presença da enzima proteínaquinase B (Akt), que está presente em uma via de sinalização que pode causar o crescimento agressivo em MEL, pois ela confere resistência a um número de estímulos apoptóticos, inativando vários potenciais genes supressores tumorais (GOVINDARAJAN et al., 2007).

Além da Akt, outro componente que está intimamente relacionado ao crescimento tumoral é o óxido nítrico (NO), o qual contribui para o crescimento e a metástase através da promoção da migração, invasão e propriedades angiogênicas das células tumorais. A diminuição de NO endógeno resulta na diminuição do crescimento de células de MEL, sendo que o crescimento é restabelecido com aumento de NO (YANG et al., 2008).

Estudos recentes têm demonstrado que o *trans*-resveratrol (RES) atua como um importante aliado na prevenção e no tratamento de desordens cutâneas, envolvendo a prevenção e o tratamento do MEL (NDIAYE et al., 2011).

Porém, um dos maiores desafios atualmente enfrentados pelos pesquisadores é a baixa biodisponibilidade *in vivo* do RES quando administrado por via oral. Em mamíferos, esta substância sofre rápida metabolização hepática e intestinal, em torno de 30 a 60 minutos após a sua administração. Desta forma, a sua utilização sistêmica é prejudicada, uma vez que o pico plasmático diminui rapidamente (COTTART et al., 2010; NDIAYE et al., 2011). O problema da rápida metabolização do RES e o impacto para o tratamento do MEL foi demonstrado em estudos conduzidos por Niles *et al.* (2003; 2006). Em um dos estudos, o RES induziu a apoptose de células de MEL *in vitro*. Porém, ao administrá-lo oralmente em ratos os autores não observaram o efeito no combate ao MEL, verificando que ele havia sido rapidamente metabolizado após a sua administração (NILES et al., 2006; NILES et al., 2003).

Dessa forma, a administração cutânea do RES pode ser conveniente a fim de localizá-lo no seu local de ação. No entanto, algumas de suas propriedades físico-químicas, como a limitada solubilidade aquosa, dificultam sua eficiência terapêutica tópica, uma vez que possui baixa penetração na pele. Dessa forma, estratégias tecnológicas que apresentem a capacidade de compartimentalizar, de maneira eficiente, diversos grupos de princípios ativos e de modificar suas propriedades e comportamento em meio biológico, podem ser promissoras para veiculação de tais substâncias (MARA MAINARDES et al., 2006).

Em virtude do grande número de citações na literatura científica, as indústrias farmacêuticas têm se mostrado interessadas no desenvolvimento de sistemas lipídicos nanoestruturados, os quais apresentam vantagens relacionadas principalmente ao fato de promoverem liberação controlada de fármacos, além de protegerem princípios ativos da degradação térmica ou fotodegradação (GUTERRES et al., 2007; MOHANRAJ; CHEN, 2007).

Dentre os sistemas lipídicos nanoestruturados, um grande enfoque tem sido atribuído às nanopartículas lipídicas (NL), que estão ganhando notoriedade, como, por exemplo, carreadores para a administração cutânea de fármacos, em virtude das características de interação com o estrato córneo e outras camadas da pele, capacidade de arranjo do fármaco com efeito protetor e sustentador da liberação, baixa irritação cutânea, além de apresentarem tamanho de partícula reduzido, o que poderia promover maior penetração cutânea (GUTERRES et al., 2007; LIU et al., 2007; MEI et al., 2003).

As nanopartículas lipídicas sólidas (NLSs) são NL coloidais constituídas por uma matriz lipídica que se apresenta sólida em temperatura ambiente e corporal, com diâmetro médio variando entre 50 a 1000 nm (MÜLLER; LUCKS, 1996). Elas foram introduzidas na comunidade científica no início da década de 1990, sendo consideradas NL de primeira geração. Modificações das NLSs realizadas posteriormente, com o acréscimo de lipídeo líquido à temperatura ambiente na matriz lipídica, resultaram nos chamados carreadores lipídicos nanoestruturados (CLNs), que representam atualmente uma segunda geração de NL (MÜLLER et al., 2007).

Guo *et al.* (2010) utilizaram nanopartículas de RES e observaram maior inibição do crescimento tumoral para o RES incorporado em nanopartículas (GUO et al., 2010). Estudo conduzido por Tekac e Kristl (2010) demonstrou que NLSs foram capazes de atravessar a membrana celular, serem distribuídas pela citosol e atingirem a região perinuclear, sem induzirem citotoxicidade. Estes autores observaram ainda aumento da solubilidade, estabilidade e liberação intracelular do RES após a sua veiculação em sistema nanoparticulado (TESKAČ; KRISTL, 2010).

Há várias razões para a utilização de NLS nas terapias antitumorais, entre as quais se destaca o aumento da permeabilidade e dos efeitos retentivos, que utilizam das imperfeições anatômicas e fisiopatológicas do tecido tumoral para uma abordagem específica. Estudos têm demonstrado que há um aumento da internalização e do acúmulo de NLS no tecido tumoral,

(WONG et al., 2007) devido às características fisiopatológicas desse tecido, as quais permitem que NLS na faixa de 30-100 nm permeiem mais facilmente a vasculatura fraca e frouxa. Além disso, há baixo retorno venoso e baixa drenagem linfática, o que faz com que as NLS fiquem retidas no tumor em altas concentrações locais (IYER et al., 2006; MAEDA et al., 2000; NOGUCHI et al., 1998).

Estudo conduzido por Xu e colaboradores (2009) mostrou que há 2,4 vezes mais acúmulo de NLS no carcinoma hepatocelular, quando comparado com o mesmo fármaco não nanoencapsulado, após 6 horas da administração intravenosa. Este resultado sugere que o carregamento de fármacos utilizando nanopartículas pode aumentar a eficácia antitumoral *in vivo* com redução da toxicidade sistêmica (XU et al., 2009).

Com o cenário biológico complexo dos cânceres é fundamental a identificação de propriedades que possam maximizar o acúmulo de NLS no sítio de ação, diminuindo assim a toxicidade do fármaco e os efeitos colaterais. Em particular, há três problemas, os quais demonstram como o tamanho, a forma e as propriedades superficiais podem afetar drasticamente o comportamento das NLS no tecido tumoral, sendo estes: a dinâmica de transporte e marginalização; a dinâmica de adesão e a dinâmica de internalização. As interações não específicas, como, por exemplo, as ligações de van der Waals, afinidade eletrostática e estérica, bem como interações específicas, como a ligação ligante-receptor, podem predizer a propensão à adesão e à internalização das NLS (SAKAMOTO et al., 2010b).

As inúmeras formulações com diferentes composições, morfologias e tamanhos de partículas dificultam o entendimento dos mecanismos de internalização (*uptake*) celular. Assim, o conhecimento dos processos pelos quais as células selecionam a importação e exportação das moléculas extracelulares pode contribuir para a compreensão dos mecanismos de internalização celular das NLS (DECUZZI; FERRARI, 2008).

Várias são as alterações genéticas que promovem o aumento do desenvolvimento tumoral e da progressão e malignidade do MEL. Desta forma, é necessário conhecer o mecanismo pelo qual os fármacos utilizados para a prevenção e tratamento deste tumor cutâneo, como o RES, conseguem atingir o sítio de ação, bem como elucidar os mecanismos de internalização celular dos sistemas desenvolvidos, com o objetivo de avaliar se o sistema promoverá a entrada do fármaco na célula alvo e tratamento efetivo da doença.

1.2 Introdução do Capítulo 2

Uma formulação farmacêutica aplicada topicamente para o tratamento de uma doença local é conveniente e bem tolerada pelos pacientes (BAROLI, 2010). Produtos farmacêuticos têm sido desenvolvidos para prevenir o envelhecimento com o objetivo de retardar, parar, ou revertê-lo (CHORILLI et al., 2011; POHLMANN et al., 2016; RIGON et al., 2016). Novos fármacos e novos sistemas de liberação têm sido desenvolvidos e testados utilizando células e

tecidos jovens, não considerando as diferenças relacionadas à idade, de acordo com a revisão desenvolvida por NIKOLAKIS et al. (2016).

A nanotecnologia baseada em sistema de liberação de fármacos é extensivamente investigada na promoção de agentes farmacêuticos efetivos, mas um baixo sucesso tem sido reportado na permeação pela pele sem a modificação das barreiras cutâneas (PROW et al., 2011). Então, modelos experimentais de envelhecimento da pele humana são necessários para melhorar a pesquisa envolvendo envelhecimento e para que os cientistas possam prever com precisão as vantagens dos sistemas de liberação de fármacos no envelhecimento cutâneo (NIKOLAKIS et al., 2016).

A permeabilidade de nanopartículas em condições patológicas não tem sido muito explorada. Entretanto, a absorção cutânea de nanopartículas através da pele não saudável precisa ser considerada especialmente quando o fármaco é utilizado para a terapia de doenças que podem ocasionar mudanças na barreira da pele (ALNASIF et al., 2014).

A pele humana reconstituída (PHR) consiste no cultivo de células humanas primárias de pele (queratinócitos, fibroblastos e/ ou células tronco) em alta densidade de células sobre filtro de polycarbonato inerte em uma interface de exposição ao ar (POUMAY et al., 2004). A engenharia de tecidos pode ser associada ao campo interdisciplinar na mimetização da pele humana normal (ZHANG; MICHNIAK-KOHN, 2012). A PHR tem sido amplamente utilizada para investigar aspectos sobre a biologia cutânea, assim como a segurança, eficácia pré-triagem, alternativa ao teste em animais, predizer o risco da genotoxicidade, teste de irritação cutânea e avaliação da permeação cutânea (FLAMAND et al., 2006; MERTSCHING et al., 2008).

Recentemente, há um interesse considerável no desenvolvimento de alternativas para substituir o uso de animais em pesquisa. A PHR é fisiologicamente comparável a pele humana natural e, por isso, é adequada à substituição ao teste utilizando animais (MERTSCHING et al., 2008). Entretanto, inúmeras modificações na estrutura da pele podem ser observadas na pele afetada pelo processo de envelhecimento. Assim, a construção tridimensional in vitro da pele humana envelhecida produz um modelo envelhecido que pode ser utilizado para a aplicação de experimentos de penetração cutânea in vitro (PAGEON, 2010; PENNACCHI et al., 2015).

5. Conclusões

Os resultados dos ensaios de caracterizações físico-químicas realizadas, como o tamanho médio, índice de polidispersidade e potencial zeta das NLSs, mostraram que as formulações compostas por brometo de cetrimônio apresentaram menor diâmetro médio quando comparadas com as formulações sem esse tensoativo catiônico.

As fotomicrografias obtidas por microscopia de força atômica (AFM) demonstraram que as formulações apresentaram a formação de estruturas em escala nanométrica, e que a morfologia pode ser alterada ao mudar a composição das formulações, sendo que as formulações sem BC (F1 e F1.RES) apresentaram morfologia anisométrica ovalada, ao passo que as formulações acrescidas de BC (F2 e F2.RES) apresentaram a formação de estruturas com morfologia esférica.

As análises de calorimetria exploratória diferencial demonstraram que houve redução da entalpia obtida das entalpias esperadas para todas as formulações, o que demonstra a interação desses componentes na formação dos sistemas. Pode-se verificar ainda ausência dos picos de fusão do RES nas formulações.

O método analítico desenvolvido para a quantificação do *trans*-resveratrol se mostrou satisfatório em relação à RDC n° 899/2003 e pode ser aplicado nas análises de RES encapsulado em nanopartículas.

A formulação F1.RES apresentou eficiência de encapsulação significativamente igual à formulação F2.RES (~50% do RES está encapsulado no sistema).

O ensaio de penetração *in vitro* das formulações desenvolvidas demonstrou que as formulações catiônicas (F2 e F2.RES) foram as que apresentaram maior permeação cutânea, sendo que no ensaio antinociceptivo e anti-edematogênico *in vivo* pôde ser observado que após 4 horas do tratamento, a formulação F2.RES apresentou significativa redução da atividade antinociceptiva. Em relação ao diâmetro médio plantar (mm), todos os tratamentos foram semelhantes ao controle negativo, o que pode ser decorrente da idade e peso dos animais.

É possível verificar na Figura 52, que de acordo com o IC₅₀ das formulações F1 e F1.RES no ensaio de calceína, ambas as formulações apresentaram ser mais citotóxicas para a linhagem tumoral B16F10 (9 µM e 8 µM, respectivamente para F1 e F1.RES), do que para a linhagem HaCat (~1500 µM e 55 µM, respectivamente para F1 e F1.RES), uma vez que são necessárias doses de até 7 vezes menores que as utilizadas para a linhagem HaCat para resultar em citotoxicidade das células tumorais, demonstrando que essas formulações apresentaram seletividade para células tumorais. Ambas as formulações F1.RES e F2.RES demonstraram ser mais citotóxicas que o RES em solução.

Os resultados demonstraram que o tratamento das células com as formulações desenvolvidas foi capaz de promover parada do ciclo celular após 24 horas de recuperação. O tratamento tanto da célula B16F10 quanto da célula HaCat demonstrou que a porcentagem de células nas fases G2/M do ciclo celular foi aumentada para o tratamento com as formulações F2 e F2.RES. Além disso, de diminuição da porcentagem de células na fase S do ciclo celular, fase na qual a célula sintetiza uma cópia completa do DNA em seu núcleo. Esses resultados estão de acordo com os resultados obtidos referentes à viabilidade celular.

Para as células tratadas com a formulação F1 não houve alteração significativa na porcentagem de células na fase G2/M e houve significativo aumento na porcentagem de células na fase S, demonstrando que não houve parada no ciclo celular, para ambas as linhagens estudadas. Já para a formulação F1.RES observa-se houve distinção da ação de acordo com a linhagem celular, para a B16F10 não houve parada no ciclo celular, já para a linhagem HaCat houve parada do ciclo celular.

Os ensaios de internalização celular por citometria de fluxo demonstraram que não houve internalização celular para as linhagens estudadas após 4 horas de tratamento com as formulações desenvolvidas. Porém, novos ensaios deverem ser realizados considerando as inúmeras variáveis que influenciam na internalização celular.

Mediante os resultados apresentados, pôde-se concluir que as formulações catiônicas apresentaram melhor efeito biológico, com maior permeação cutânea *in vitro* e melhor ação antinociceptiva e antiedematogênica *in vivo*, quando comparado com as formulações aniônicas. Entretanto, as formulações aniônicas demonstraram-se mais estáveis em relação ao diâmetro hidrodinâmico médio, índice de polidispersidade e potencial zeta.

6. Referências

AAM, B. B.; FONNUM, F. Carbon black particles increase reactive oxygen species formation in rat alveolar macrophages in vitro. **Archives of toxicology**, v. 81, n. 6, p. 441-446, 2007.

ADEREM, A.; UNDERHILL, D. M. Mechanisms of phagocytosis in macrophages. **Annual review of immunology**, v. 17, n. 1, p. 593-623, 1999.

ADES, A.; CARVALHO, J. P.; GRAZIANI, S. R.; AMANCIO, R. F.; SOUEN, J. S.; PINOTTI, J. A.; MARANHÃO, R. C. Uptake of a Cholesterol-Rich Emulsion by Neoplastic Ovarian Tissues. **Gynecologic Oncology**, v. 82, n. 1, p. 84-87, 2001.

AGAYAN, R. R.; HORVATH, T.; MCNAUGHTON, B. H.; ANKER, J. N.; KOPELMAN, R. Optical manipulation of metal-silica hybrid nanoparticles. Optical Science and Technology, the SPIE 49th Annual Meeting, 2004. International Society for Optics and Photonics. p.502-513.

AI, H.; PINK, J. J.; SHUAI, X.; BOOTHMAN, D. A.; GAO, J. Interactions between self-assembled polyelectrolyte shells and tumor cells. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 73, n. 3, p. 303-312, 2005.

ALLISON, R. R.; MOGHISSI, K. Oncologic photodynamic therapy: Clinical strategies that modulate mechanisms of action. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 10, n. 4, p. 331-341, 2013.

ALNASIF, N.; ZOSCHKE, C.; FLEIGE, E.; BRODWOLF, R.; BOREHAM, A.; RÜHL, E.; ECKL, K.-M.; MERK, H.-F.; HENNIES, H. C.; ALEXIEV, U. Penetration of normal, damaged and diseased skin—An in vitro study on dendritic core-multishell nanotransporters. **Journal of Controlled Release**, v. 185, p. 45-50, 2014.

AMELLER, T.; MARSAUD, V.; LEGRAND, P.; GREF, R.; BARRATT, G.; RENOIR, J.-M. Polyester-poly (ethylene glycol) nanoparticles loaded with the pure antiestrogen RU 58668: physicochemical and opsonization properties. **Pharmaceutical research**, v. 20, n. 7, p. 1063-1070, 2003.

AMIDON, G. L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical research**, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.

AMIRI, K. I.; RICHMOND, A. Role of nuclear factor- κ B in melanoma. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 24, n. 2, p. 301-313, 2005.

AMRI, A.; CHAUMEIL, J.; SFAR, S.; CHARRUEAU, C. Administration of resveratrol: what formulation solutions to bioavailability limitations? **Journal of Controlled Release**, v. 158, n. 2, p. 182-193, 2012.

ANDREWS, S. N.; JEONG, E.; PRAUSNITZ, M. R. Transdermal delivery of molecules is limited by full epidermis, not just stratum corneum. **Pharmaceutical research**, v. 30, n. 4, p. 1099-1109, 2013.

APOPA, P.; QIAN, Y.; SHAO, R.; GUO, N.; SCHWEGLER-BERRY, D.; PACURARI, M.; PORTER, D.; SHI, X.; VALLYATHAN, V.; CASTRANOVA, V. Iron oxide nanoparticles induce human microvascular endothelial cell permeability through reactive oxygen species production and microtubule remodeling. **Particle and fibre toxicology**, v. 6, n. 1, p. 1, 2009.

ASHTIKAR, M.; NAGARSEKAR, K.; FAHR, A. Transdermal delivery from liposomal formulations—Evolution of the technology over the last three decades. **Journal of Controlled Release**, v. 242, p. 126-140, 2016.

ATTAMA, A. A.; MOMOH, M. A.; BUILDERS, P. F. **Lipid nanoparticulate drug delivery systems: a revolution in dosage form design and development**. INTECH Open Access Publisher, 2012. ISBN 9535108107.

AUFFAN, M.; ROSE, J.; BOTTERO, J.-Y.; LOWRY, G. V.; JOLIVET, J.-P.; WIESNER, M. R. Towards a definition of inorganic nanoparticles from an environmental, health and safety perspective. **Nature nanotechnology**, v. 4, n. 10, p. 634-641, 2009.

BARBOSA, R.; DA SILVA, C.; BELLA, T.; DE ARAÚJO, D.; MARCATO, P.; DURÁN, N.; DE PAULA, E. Cytotoxicity of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers containing the local anesthetic dibucaine designed for topical application. *Journal of Physics: Conference Series*, 2013. IOP Publishing. p.012035.

BAREFORD, L. M.; SWAAN, P. W. Endocytic mechanisms for targeted drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 8, p. 748-758, 2007.

BAROLI, B. Penetration of nanoparticles and nanomaterials in the skin: fiction or reality? **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 99, n. 1, p. 21-50, 2010.

BARTOLI MIOT, L. D.; AMANTE MIOT, H.; GUIMARAES DA SILVA, M.; ALENCAR MARQUES, M. Fisiopatologia do melasma. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 84, n. 6, p. 623-635, 2009.

BASPINAR, Y.; BORCHERT, H.-H. Penetration and release studies of positively and negatively charged nanoemulsions—Is there a benefit of the positive charge? **International Journal of Pharmaceutics**, v. 430, n. 1, p. 247-252, 2012.

BATTAGLIA, L.; GALLARATE, M. Lipid nanoparticles: state of the art, new preparation methods and challenges in drug delivery. **Expert opinion on drug delivery**, v. 9, n. 5, p. 497-508, 2012.

BHATTACHARYA, S.; DARJATMOKO, S. R.; POLANS, A. S. Resveratrol Modulates the Malignant Properties of Cutaneous Melanoma via Changes in the Activation and Attenuation of the Anti-apoptotic Proto-oncogenic Protein Akt/PKB. **Melanoma research**, v. 21, n. 3, p. 180, 2011.

BIKLE, D. D.; XIE, Z.; TU, C.-L. Calcium regulation of keratinocyte differentiation. **Expert review of endocrinology & metabolism**, v. 7, n. 4, p. 461-472, 2012.

BINKS, B. P.; WHITBY, C. P. Nanoparticle silica-stabilised oil-in-water emulsions: improving emulsion stability. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 253, n. 1, p. 105-115, 2005.

BOEHM, H. Surface oxides on carbon and their analysis: a critical assessment. **Carbon**, v. 40, n. 2, p. 145-149, 2002.

BOREHAM, A.; PFAFF, M.; FLEIGE, E.; HAAG, R.; ALEXIEV, U. Nanodynamics of dendritic core-multishell nanocarriers. **Langmuir**, v. 30, n. 6, p. 1686-1695, 2014.

BORGIA, S. L.; SCHLUPP, P.; MEHNERT, W.; SCHÄFER-KORTING, M. In vitro skin absorption and drug release—a comparison of six commercial prednicarbate preparations for topical use. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 68, n. 2, p. 380-389, 2008.

BRASIL. **Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos**. ANVISA. Diário Oficial da União, Brasília: 47 p. 2003.

BREITENBACH, J. S.; RINNERTHALER, M.; TROST, A.; WEBER, M.; KLAUSEGGER, A.; GRUBER, C.; BRUCKNER, D.; REITSAMER, H. A.; BAUER, J. W.; BREITENBACH, M. Transcriptome and ultrastructural changes in dystrophic Epidermolysis bullosa resemble skin aging. **Aging (Albany NY)**, v. 7, n. 6, p. 389-411, 2015.

BRIGANTI, S.; CAMERA, E.; PICARDO, M. Chemical and instrumental approaches to treat hyperpigmentation. **Pigment Cell Research**, v. 16, n. 2, p. 101-110, 2003.

BUNJES, H. Structural properties of solid lipid based colloidal drug delivery systems. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v. 16, n. 5, p. 405-411, 2011.

BYRNE, J. D.; BETANCOURT, T.; BRANNON-PEPPAS, L. Active targeting schemes for nanoparticle systems in cancer therapeutics. **Advanced drug delivery reviews**, v. 60, n. 15, p. 1615-1626, 2008.

CADAU, S.; LEOTY-OKOMBI, S.; NAKAJIMA, S.; ANDRE-FREI, V. Endothelialized and innervated 3D skin glycated model. **Journal of Dermatological Science**, v. 84, n. 1, p. e147, 2016.

CADAU, S.; LEOTY-OKOMBI, S.; PAIN, S.; BECHETOILLE, N.; ANDRÉ-FREI, V.; BERTHOD, F. In vitro glycation of an endothelialized and innervated tissue-engineered skin to screen anti-AGE molecules. **Biomaterials**, v. 51, p. 216-225, 2015.

CALDERÓN, M.; QUADIR, M. A.; SHARMA, S. K.; HAAG, R. Dendritic polyglycerols for biomedical applications. **Advanced Materials**, v. 22, n. 2, p. 190-218, 2010.

CARMICHAEL, J.; DEGRAFF, W. G.; GAZDAR, A. F.; MINNA, J. D.; MITCHELL, J. B. Evaluation of a tetrazolium-based semiautomated colorimetric assay: assessment of chemosensitivity testing. **Cancer research**, v. 47, n. 4, p. 936-942, 1987.

CHANG, E.; THEKKEK, N.; YU, W. W.; COLVIN, V. L.; DREZEK, R. Evaluation of quantum dot cytotoxicity based on intracellular uptake. **Small**, v. 2, n. 12, p. 1412-1417, 2006.

CHANG, T.-S. Natural Melanogenesis Inhibitors Acting Through the Down-Regulation of Tyrosinase Activity. **Materials**, v. 5, n. 9, p. 1661-1685, 2012.

CHAO, T.-Y.; LAVIS, L. D.; RAINES, R. T. Cellular uptake of ribonuclease A relies on anionic glycans. **Biochemistry**, v. 49, n. 50, p. 10666-10673, 2010.

CHEN, H.; CHANG, X.; DU, D.; LIU, W.; LIU, J.; WENG, T.; YANG, Y.; XU, H.; YANG, X. Podophyllotoxin-loaded solid lipid nanoparticles for epidermal targeting. **Journal of Controlled Release**, v. 110, n. 2, p. 296-306, 2006.

CHEN, Y.; ZHOU, L.; YUAN, L.; ZHANG, Z.; LIU, X.; WU, Q. Formulation, characterization, and evaluation of in vitro skin permeation and in vivo pharmacodynamics of surface-charged tripterine-loaded nanostructured lipid carriers. **Int J Nanomedicine**, v. 7, p. 3023-3032, 2012.

CHOI, K. Y.; CHUNG, H.; MIN, K. H.; YOON, H. Y.; KIM, K.; PARK, J. H.; KWON, I. C.; JEONG, S. Y. Self-assembled hyaluronic acid nanoparticles for active tumor targeting. **Biomaterials**, v. 31, n. 1, p. 106-114, 2010.

CHOI, K. Y.; MIN, K. H.; YOON, H. Y.; KIM, K.; PARK, J. H.; KWON, I. C.; CHOI, K.; JEONG, S. Y. PEGylation of hyaluronic acid nanoparticles improves tumor targetability in vivo. **Biomaterials**, v. 32, n. 7, p. 1880-1889, 2011.

CHORILLI, M.; BRIZANTE, A. C.; RODRIGUES, C. A.; SALGADO, H. R. N.; POMBO-NASCIMENTO, E.; VENTURA, D. M. Aspectos gerais em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos. **Rev bras farm**, v. 88, n. 1, p. 7-13, 2007.

CHORILLI, M.; PRESTES, P.; RIGON, R.; LEONARDI, G.; CHIAVACCI, L. A.; SARMENTO, V.; OLIVEIRA, A. G. D.; SCARPA, M. Structural characterization and in vivo evaluation of retinyl palmitate in non-ionic lamellar liquid crystalline system. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 85, n. 2, p. 182-188, 2011.

CHUAH, Y. K.; BASIR, R.; TALIB, H.; TIE, T. H.; NORDIN, N. Receptor for advanced glycation end products and its involvement in inflammatory diseases. **International journal of inflammation**, v. 2013, 2013.

CIDES, L.; ARAUJO, A.; SANTOS-FILHO, M.; MATOS, J. Thermal behaviour, compatibility study and decomposition kinetics of glimepiride under isothermal and non-isothermal conditions. **Journal of thermal analysis and calorimetry**, v. 84, n. 2, p. 441-445, 2006.

CLAFFEY, K. P.; BROWN, L. F.; DEL AGUILA, L. F.; TOGNAZZI, K.; YEO, K.-T.; MANSEAU, E. J.; DVORAK, H. F. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by melanoma cells increases tumor growth, angiogenesis, and experimental metastasis. **Cancer research**, v. 56, n. 1, p. 172-181, 1996.

COTTART, C. H.; NIVET-ANTOINE, V.; LAGUILLIER-MORIZOT, C.; BEAUDEUX, J. L. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. **Molecular nutrition & food research**, v. 54, n. 1, p. 7-16, 2010.

DALE, B.; RESING, K.; LONSDALE-ECCLES, J. Filaggrin: A Keratin Filament Associated Proteina. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 455, n. 1, p. 330-342, 1985.

DAMINK, L.; DIJKSTRA, P.; VAN LUYN, M.; VAN WACHEM, P.; NIEUWENHUIS, P.; FEIJEN, J. Changes in the mechanical properties of dermal sheep collagen during in vitro degradation. **Journal of biomedical materials research**, v. 29, n. 2, p. 139-147, 1995.

DAMINK, L. O.; DIJKSTRA, P.; VAN LUYN, M.; VAN WACHEM, P.; NIEUWENHUIS, P.; FEIJEN, J. In vitro degradation of dermal sheep collagen cross-linked using a water-soluble carbodiimide. **Biomaterials**, v. 17, n. 7, p. 679-684, 1996.

DANCIK, Y.; BIGLIARDI, P. L.; BIGLIARDI-QI, M. What happens in the skin? Integrating skin permeation kinetics into studies of developmental and reproductive toxicity following topical exposure. **Reproductive Toxicology**, v. 58, p. 252-281, 2015.

DAUSEND, J.; MUSYANOVYCH, A.; DASS, M.; WALTHER, P.; SCHREZENMEIER, H.; LANDFESTER, K.; MAILÄNDER, V. Uptake mechanism of oppositely charged fluorescent nanoparticles in HeLa cells. **Macromolecular bioscience**, v. 8, n. 12, p. 1135-1143, 2008.

DE BRUM, T. L.; FIEL, L. A.; CONTRI, R. V.; GUTERRES, S. S.; POHLMANN, A. R. Polymeric nanocapsules and lipid-core nanocapsules have diverse skin penetration. **Journal of nanoscience and nanotechnology**, v. 15, n. 1, p. 773-780, 2015.

DECUZZI, P.; FERRARI, M. The Receptor-Mediated Endocytosis of Nonspherical Particles. **Biophysical journal**, v. 94, n. 10, p. 3790-3797, 2008.

DETONI, C. B.; SOUTO, G. D.; DA SILVA, A. L. M.; POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S. S. Photostability and Skin Penetration of Different E-Resveratrol-Loaded Supramolecular Structures. **Photochem. Photobiol.**, v. 88, n. 4, p. 913-921, 2012.

DHAWAN, A.; SHARMA, V. Toxicity assessment of nanomaterials: methods and challenges. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. 398, n. 2, p. 589-605, 2010.

DÍAZ, B.; SÁNCHEZ-ESPINEL, C.; FERNÁNDEZ-PACHECO, F.; JIBARRA, M.; MAGADAN, S.; YAGUE, C.; SANTAMARÍA, J. Assessing methods for blood cell cytotoxic responses to inorganic nanoparticles and nanoparticle aggregates. **Small**, v. 4, n. 11, p. 2025-2034, 2008.

DOHERTY, G. J.; MCMAHON, H. T. Mechanisms of endocytosis. **Annual review of biochemistry**, v. 78, p. 857-902, 2009.

DOWLING, A.; CLIFT, R.; GROBERT, N.; HUTTON, D.; OLIVER, R.; O'NEILL, O.; PETHICA, J.; PIDGEON, N.; PORRITT, J.; RYAN, J. Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties. **London: The Royal Society & The Royal Academy of Engineering Report**, p. 61-64, 2004.

DUBE, D. H.; BERTOZZI, C. R. Glycans in cancer and inflammation—potential for therapeutics and diagnostics. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 4, n. 6, p. 477-488, 2005.

ELLEDGE, S. J. Cell cycle checkpoints: preventing an identity crisis. **Science**, v. 274, n. 5293, p. 1664, 1996.

ESTIMATIVA, I. **Incidência de câncer no Brasil [Internet]**: Estimativa 2016.

FALCONER, J.; ROSS, J.; FEARON, K.; HAWKINS, R.; O'RIORDAIN, M.; CARTER, D. Effect of eicosapentaenoic acid and other fatty acids on the growth in vitro of human pancreatic cancer cell lines. **British journal of cancer**, v. 69, n. 5, p. 826, 1994.

FARAGE, M. A.; MILLER, K. W.; ELSNER, P.; MAIBACH, H. I. Characteristics of the aging skin. **Advances in wound care**, v. 2, n. 1, p. 5-10, 2013.

FARAJI, A. H.; WIPF, P. Nanoparticles in cellular drug delivery. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 17, n. 8, p. 2950-2962, 2009.

FAZIO, M.; OLSEN, D.; UITTO, J. Skin aging: lessons from cutis laxa and elastoderma. **Cutis**, v. 43, n. 5, p. 437-444, 1989.

FIELD, C. J.; SCHLEY, P. D. Evidence for potential mechanisms for the effect of conjugated linoleic acid on tumor metabolism and immune function: lessons from n- 3 fatty acids. **The American journal of clinical nutrition**, v. 79, n. 6, p. 1190S-1198S, 2004.

FLAMAND, N.; MARROT, L.; BELAIDI, J.-P.; BOUROUF, L.; DOURILLE, E.; FELTES, M.; MEUNIER, J.-R. Development of genotoxicity test procedures with Episkin®, a reconstructed human skin model: Towards new tools for in vitro risk assessment of dermally applied compounds? **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 606, n. 1, p. 39-51, 2006.

FREEDMAN, J. A.; TYLER, D. S.; NEVINS, J. R.; AUGUSTINE, C. K. Use of gene expression and pathway signatures to characterize the complexity of human melanoma. **Am J Pathol**, v. 178, n. 6, p. 2513-22, 2011.

FRÖHLICH, E. The role of surface charge in cellular uptake and cytotoxicity of medical nanoparticles. **Int J Nanomedicine**, v. 7, n. 1, p. 5577-91, 2012.

GABIZON, A.; MARTIN, F. Polyethylene glycol-coated (pegylated) liposomal doxorubicin. **Drugs**, v. 54, n. 4, p. 15-21, 1997.

GAL, D.; OHASHI, M.; MACDONALD, P. C.; BUCHSBAUM, H. J.; SIMPSON, E. R. Low-density lipoprotein as a potential vehicle for chemotherapeutic agents and radionucleotides in the management of gynecologic neoplasms. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 139, n. 8, p. 877-885, 1981.

GALICHET, A.; WEIBEL, M.; HEIZMANN, C. W. Calcium-regulated intramembrane proteolysis of the RAGE receptor. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 370, n. 1, p. 1-5, 2008.

GANDINI, S.; AUTIER, P.; BONIOL, M. Reviews on sun exposure and artificial light and melanoma. **Progress in biophysics and molecular biology**, v. 107, n. 3, p. 362-366, 2011.

GARBE, C.; EIGENTLER, T. K.; KEILHOLZ, U.; HAUSCHILD, A.; KIRKWOOD, J. M. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. **Oncologist**, v. 16, n. 1, p. 5-24, 2011.

GARDOUH, A. R.; GAD, S.; GHONAIM, H. M.; GHORAB, M. M. Design and characterization of glyceryl monostearate solid lipid nanoparticles prepared by high shear homogenization. **British Journal of Pharmaceutical Research**, v. 3, n. 3, p. 326-346, 2013.

GAUMET, M.; VARGAS, A.; GURNY, R.; DELIE, F. Nanoparticles for drug delivery: The need for precision in reporting particle size parameters. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 69, n. 1, p. 1-9, 2008.

GEHM, B. D.; MCANDREWS, J. M.; CHIEN, P.-Y.; JAMESON, J. L. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 94, n. 25, p. 14138-14143, 1997.

GKOGKOLOU, P.; BÖHM, M. Advanced glycation end products: Key players in skin aging? **Dermato-endocrinology**, v. 4, n. 3, p. 259-270, 2012.

GLOMB, M. A.; MONNIER, V. M. Mechanism of protein modification by glyoxal and glycolaldehyde, reactive intermediates of the Maillard reaction. **Journal of Biological Chemistry**, v. 270, n. 17, p. 10017-10026, 1995.

GOH, J. Z.; TANG, S. N.; CHIONG, H. S.; YONG, Y. K.; ZURAINI, A.; HAKIM, M. N. evaluation of antinociceptive activity of nanoliposome-encapsulated and free-form diclofenac in rats and mice. **International journal of nanomedicine**, v. 10, p. 297, 2015.

GONÇALEZ, M.; CORRÊA, M.; CHORILLI, M. Skin delivery of kojic Acid-loaded nanotechnology-based drug delivery systems for the treatment of skin aging. **BioMed research international**, v. 2013, 2013.

GOVINDARAJAN, B.; SLIGH, J. E.; VINCENT, B. J.; LI, M.; CANTER, J. A.; NICKOLOFF, B. J.; RODENBURG, R. J.; SMEITINK, J. A.; OBERLEY, L.; ZHANG, Y. Overexpression of Akt converts radial growth melanoma to vertical growth melanoma. **Journal of Clinical Investigation**, v. 117, n. 3, p. 719-729, 2007.

GRILL, A. E.; JOHNSTON, N. W.; SADHUKHA, T.; PANYAM, J. A review of select recent patents on novel nanocarriers. **Recent Patents on Drug Delivery & Formulation**, v. 3, n. 2, p. 137-142, 2009.

GRIVENNIKOV, S. I.; GRETEN, F. R.; KARIN, M. Immunity, inflammation, and cancer. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 883-899, 2010.

GUO, L.; PENG, Y.; YAO, J.; SUI, L.; GU, A.; WANG, J. Anticancer Activity and Molecular Mechanism of Resveratrol–Bovine Serum Albumin Nanoparticles on Subcutaneously Implanted Human Primary Ovarian Carcinoma Cells in Nude Mice. **Cancer biotherapy & radiopharmaceutics**, v. 25, n. 4, p. 471-477, 2010.

GUTERRES, S. S.; ALVES, M. P.; POHLMANN, A. R. Polymeric nanoparticles, nanospheres and nanocapsules, for cutaneous applications. **Drug Target Insights**, v. 2, p. 147, 2007.

HAMBLIN, M. R.; AVCI, P.; PROW, T. **Nanoscience in Dermatology**. Elsevier Science, 2016. ISBN 9780128029459.

HAMMES, H.-P.; HOERAUF, H.; ALT, A.; SCHLEICHER, E.; CLAUSEN, J. T.; BRETZEL, R. G.; LAQUA, H. N ϵ (carboxymethyl) lysin and the AGE receptor RAGE colocalize in age-related macular degeneration. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 40, n. 8, p. 1855-1859, 1999.

HANAHAN, D.; WEINBERG, ROBERT A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011.

HELGASON, T.; AWAD, T.; KRISTBERGSSON, K.; MCCLEMENTS, D. J.; WEISS, J. Effect of surfactant surface coverage on formation of solid lipid nanoparticles (SLN). **Journal of colloid and interface science**, v. 334, n. 1, p. 75-81, 2009.

HENRIQUES, M.; SILVA, P.; MARTINS, M.; FLORES, C.; CUNHA, F.; ASSREUY-FILHO, J.; CORDEIRO, R. Mouse paw edema. A new model for inflammation? **Brazilian journal of medical and biological research= Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas/Sociedade Brasileira de Biofisica...**[et al.], v. 20, n. 2, p. 243-249, 1986.

HILLIAIREAU, H.; COUVREUR, P. Nanocarriers' entry into the cell: relevance to drug delivery. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 66, n. 17, p. 2873-2896, 2009.

HILLEGASS, J. M.; SHUKLA, A.; LATHROP, S. A.; MACPHERSON, M. B.; FUKAGAWA, N. K.; MOSSMAN, B. T. Assessing nanotoxicity in cells in vitro. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology**, v. 2, n. 3, p. 219-231, 2010.

HONG, R.-L.; HUANG, C.-J.; TSENG, Y.-L.; PANG, V. F.; CHEN, S.-T.; LIU, J.-J.; CHANG, F.-H. Direct Comparison of Liposomal Doxorubicin with or without Polyethylene Glycol Coating in C-26 Tumor-bearing Mice Is Surface Coating with Polyethylene Glycol Beneficial? **Clinical Cancer Research**, v. 5, n. 11, p. 3645-3652, 1999.

HOO, C. M.; STAROSTIN, N.; WEST, P.; MECARTNEY, M. L. A comparison of atomic force microscopy (AFM) and dynamic light scattering (DLS) methods to characterize nanoparticle size distributions. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 10, n. 1, p. 89-96, 2008.

HORI, M.; YAGI, M.; NOMOTO, K.; ICHIJO, R.; SHIMODE, A.; KITANO, T.; YONEI, Y. Experimental models for advanced glycation end product formation using albumin, collagen, elastin, keratin and proteoglycan. **Anti-Aging Medicine**, v. 9, n. 6, p. 125-134, 2012.

HOWARD, K. A.; RAHBK, U. L.; LIU, X.; DAMGAARD, C. K.; GLUD, S. Z.; ANDERSEN, M. Ø.; HOVGAAARD, M. B.; SCHMITZ, A.; NYENGAARD, J. R.; BESENBACHER, F. RNA interference in vitro and in vivo using a chitosan/siRNA nanoparticle system. **Molecular Therapy**, v. 14, n. 4, p. 476-484, 2006.

HU, F.-Q.; JIANG, S.-P.; DU, Y.-Z.; YUAN, H.; YE, Y.-Q.; ZENG, S. Preparation and characterization of stearic acid nanostructured lipid carriers by solvent diffusion method in an aqueous system. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 45, n. 3-4, p. 167-173, 2005.

ICH. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1). p. 17, 2005.

INNOCENTE, N.; BIASUTTI, M.; VENIR, E.; SPAZIANI, M.; MARCHESINI, G. Effect of high-pressure homogenization on droplet size distribution and rheological properties of ice cream mixes. **Journal of Dairy Science**, v. 92, n. 5, p. 1864-1875, 2009.

IVERSEN, T.-G.; SKOTLAND, T.; SANDVIG, K. Endocytosis and intracellular transport of nanoparticles: present knowledge and need for future studies. **Nano Today**, v. 6, n. 2, p. 176-185, 2011.

IWASAKI, T.; ISHIBASHI, J.; TANAKA, H.; SATO, M.; ASAOKA, A.; TAYLOR, D.; YAMAKAWA, M. Selective cancer cell cytotoxicity of enantiomeric 9-mer peptides derived from beetle defensins depends on negatively charged phosphatidylserine on the cell surface. **Peptides**, v. 30, n. 4, p. 660-668, 2009.

IYER, A. K.; KHALED, G.; FANG, J.; MAEDA, H. Exploiting the enhanced permeability and retention effect for tumor targeting. **Drug discovery today**, v. 11, n. 17, p. 812-818, 2006.

JAIN, A.; JAIN, K.; KESHARWANI, P.; JAIN, N. K. Low density lipoproteins mediated nanoplateforms for cancer targeting. **Journal of nanoparticle research**, v. 15, n. 9, p. 1-38, 2013.

JAIN, P. K.; LEE, K. S.; EL-SAYED, I. H.; EL-SAYED, M. A. Calculated absorption and scattering properties of gold nanoparticles of different size, shape, and composition: applications in biological imaging and biomedicine. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 110, n. 14, p. 7238-7248, 2006.

JARACZ, S.; CHEN, J.; KUZNETSOVA, L. V.; OJIMA, I. Recent advances in tumor-targeting anticancer drug conjugates. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 17, p. 5043-5054, 2005.

JENNING, V.; GOHLA, S. H. Encapsulation of retinoids in solid lipid nanoparticles (SLN). **Journal of microencapsulation**, v. 18, n. 2, p. 149-158, 2001.

JENNING, V.; THÜNEMANN, A. F.; GOHLA, S. H. Characterisation of a novel solid lipid nanoparticle carrier system based on binary mixtures of liquid and solid lipids. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 199, n. 2, p. 167-177, 2000.

JIN, H.; LOVELL, J. F.; CHEN, J.; NG, K.; CAO, W.; DING, L.; ZHANG, Z.; ZHENG, G. Cytosolic delivery of LDL nanoparticle cargo using photochemical internalization. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 10, n. 5, p. 810-816, 2011.

JIN, S. G.; YOUSAF, A. M.; SON, M. W.; JANG, S. W.; KIM, D. W.; KIM, J. O.; YONG, C. S.; KIM, J. H.; CHOI, H.-G. Mechanical properties, skin permeation and in vivo evaluations of dexibuprofen-loaded emulsion gel for topical delivery. **Archives of pharmacal research**, v. 38, n. 2, p. 216-222, 2015.

JOHNSON, S.; NGUYEN, V.; CODER, D. Assessment of cell viability. **Current protocols in cytometry**, p. 9.2. 1-9.2. 26, 2013.

JONES, C. F.; GRAINGER, D. W. In vitro assessments of nanomaterial toxicity. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 61, n. 6, p. 438-456, 2009.

JORES, K.; MEHNERT, W.; DRECHSLER, M.; BUNJES, H.; JOHANN, C.; MÄDER, K. Investigations on the structure of solid lipid nanoparticles (SLN) and oil-loaded solid lipid nanoparticles by photon correlation spectroscopy, field-flow fractionation and transmission electron microscopy. **Journal of Controlled Release**, v. 95, n. 2, p. 217-227, 2004.

JUHLIN, L.; MAGNOLDO, T.; DARMON, M. Expression of loricrin in skin disorders. **Acta dermato-venereologica**, v. 72, n. 6, p. 407-409, 1992.

KANITAKIS, J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. **European journal of dermatology: EJD**, v. 12, n. 4, p. 390-9; quiz 400-1, 2001.

KARAIPEKLI, A.; SARı, A.; KAYGUSUZ, K. Thermal conductivity improvement of stearic acid using expanded graphite and carbon fiber for energy storage applications. **Renewable Energy**, v. 32, n. 13, p. 2201-2210, 2007.

KHALIL, M.; MARCELLETTI, J. F.; KATZ, L. R.; KATZ, D. H.; POPE, L. E. Topical application of docosanol-or stearic acid-containing creams reduces severity of phenol burn wounds in mice. **Contact dermatitis**, v. 43, n. 2, p. 79-81, 2000.

KHIAO IN, M.; WALLMEYER, L.; HEDTRICH, S.; RICHARDSON, K.; PLENDL, J.; KAESSMEYER, S. The effect of endothelialization on the epidermal differentiation in human three-dimensional skin constructs—A morphological study. **Clinical hemorheology and microcirculation**, v. 61, n. 2, p. 157-174, 2015.

KIM, A.; YANG, Y.; LEE, M. S.; YOO, Y. D.; LEE, H. G.; LIM, J. S. NDRG2 gene expression in B16F10 melanoma cells restrains melanogenesis via inhibition of Mitf expression. **Pigment cell & melanoma research**, v. 21, n. 6, p. 653-664, 2008.

KIM, J.; WAN, C. K.; J O'CARROLL, S.; SHAIKH, S. B.; NICHOLSON, L. F. The role of receptor for advanced glycation end products (RAGE) in neuronal differentiation. **Journal of neuroscience research**, v. 90, n. 6, p. 1136-1147, 2012a.

KIM, M. Y. Nitric oxide triggers apoptosis in A375 human melanoma cells treated with capsaicin and resveratrol. **Molecular medicine reports**, v. 5, n. 2, p. 585-591, 2012.

KIM, S.; NG, W. K.; DONG, Y.; DAS, S.; TAN, R. B. Preparation and physicochemical characterization of trans-resveratrol nanoparticles by temperature-controlled antisolvent precipitation. **Journal of Food Engineering**, v. 108, n. 1, p. 37-42, 2012b.

KITTLER, S.; GREULICH, C.; GEBAUER, J.; DIENDORF, J.; TREUEL, L.; RUIZ, L.; GONZALEZ-CALBET, J.; VALLET-REGI, M.; ZELLNER, R.; KÖLLER, M. The influence of proteins on the dispersability and cell-biological activity of silver nanoparticles. **Journal of Materials Chemistry**, v. 20, n. 3, p. 512-518, 2010.

KONG, B.; SEOG, J. H.; GRAHAM, L. M.; LEE, S. B. Experimental considerations on the cytotoxicity of nanoparticles. **Nanomedicine**, v. 6, n. 5, p. 929-941, 2011.

KRASNICI, S.; WERNER, A.; EICHHORN, M. E.; SCHMITT-SODY, M.; PAHERNIK, S. A.; SAUER, B.; SCHULZE, B.; TEIFEL, M.; MICHAELIS, U.; NAUJOKS, K. Effect of the surface charge of liposomes on their uptake by angiogenic tumor vessels. **International journal of cancer**, v. 105, n. 4, p. 561-567, 2003.

KRISTL, J.; TESKAČ, K.; CADDEO, C.; ABRAMOVIĆ, Z.; ŠENTJURČ, M. Improvements of cellular stress response on resveratrol in liposomes. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 73, n. 2, p. 253-259, 2009.

KÜCHLER, S.; RADOWSKI, M. R.; BLASCHKE, T.; DATHE, M.; PLENDL, J.; HAAG, R.; SCHÄFER-KORTING, M.; KRAMER, K. D. Nanoparticles for skin penetration enhancement—a comparison of a dendritic core-multishell-nanotransporter and solid lipid nanoparticles. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 71, n. 2, p. 243-250, 2009.

KUKOWSKA-LATALLO, J. F.; CANDIDO, K. A.; CAO, Z.; NIGAVEKAR, S. S.; MAJOROS, I. J.; THOMAS, T. P.; BALOGH, L. P.; KHAN, M. K.; BAKER, J. R. Nanoparticle targeting of anticancer drug improves therapeutic response in animal model of human epithelial cancer. **Cancer research**, v. 65, n. 12, p. 5317-5324, 2005.

KULKARNI, V. S. **Handbook of non-invasive drug delivery systems: science and technology**. Elsevier, 2009. ISBN 0815520263.

KUMAR, R.; PHILIP, A. Modified transdermal technologies: Breaking the barriers of drug permeation via the skin. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 6, n. 1, p. 633-644, 2007.

KUMAR, S.; RANDHAWA, J. K. Preparation and characterization of Paliperidone loaded solid lipid nanoparticles. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 102, p. 562-568, 2013.

KUNSTFELD, R.; WICKENHAUSER, G.; MICHAELIS, U.; TEIFEL, M.; UMEK, W.; NAUJOKS, K.; WOLFF, K.; PETZELBAUER, P. Paclitaxel encapsulated in cationic liposomes diminishes tumor angiogenesis and melanoma growth in a “humanized” SCID mouse model. **Journal of investigative dermatology**, v. 120, n. 3, p. 476-482, 2003.

KUO, Y.-C.; CHEN, H.-H. Effect of electromagnetic field on endocytosis of cationic solid lipid nanoparticles by human brain-microvascular endothelial cells. **Journal of drug targeting**, v. 18, n. 6, p. 447-456, 2010.

KUO, Y.-C.; LIANG, C.-T. Catanionic solid lipid nanoparticles carrying doxorubicin for inhibiting the growth of U87MG cells. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 85, n. 2, p. 131-137, 2011.

KUO, Y.-C.; WANG, C.-C. Cationic solid lipid nanoparticles with primary and quaternary amines for release of saquinavir and biocompatibility with endothelia. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 101, p. 101-105, 2013.

LABARRE, D.; VAUTHIER, C.; CHAUVIERRE, C.; PETRI, B.; MÜLLER, R.; CHEHIMI, M. M. Interactions of blood proteins with poly(isobutylcyanoacrylate) nanoparticles decorated with a polysaccharidic brush. **Biomaterials**, v. 26, n. 24, p. 5075-5084, 2005.

LEAMON, C. P.; REDDY, J. A. Folate-targeted chemotherapy. **Advanced drug delivery reviews**, v. 56, n. 8, p. 1127-1141, 2004.

LEE, J. K.; KIM, D. B.; KIM, J. I.; KIM, P. Y. In vitro cytotoxicity tests on cultured human skin fibroblasts to predict skin irritation potential of surfactants. **Toxicology in vitro**, v. 14, n. 4, p. 345-349, 2000.

LIN, J.; ALEXANDER-KATZ, A. Cell membranes open “doors” for cationic nanoparticles/biomolecules: insights into uptake kinetics. **Acs Nano**, v. 7, n. 12, p. 10799-10808, 2013.

LIU, J.; HU, W.; CHEN, H.; NI, Q.; XU, H.; YANG, X. Isotretinoin-loaded solid lipid nanoparticles with skin targeting for topical delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 328, n. 2, p. 191-195, 2007.

LOWE, J. S. **Stevens & Lowe Histologia Humana**. Elsevier Brasil, 2015. ISBN 8535236899.

LUNDBERG, B. Preparation of drug low density lipoprotein complexes for delivery of antitumoral drugs via the low density lipoprotein pathway. **Cancer research**, v. 47, n. 15, p. 4105-4108, 1987.

MAEDA, H.; WU, J.; SAWA, T.; MATSUMURA, Y.; HORI, K. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review. **Journal of Controlled Release**, v. 65, n. 1, p. 271-284, 2000.

MAHOR, S.; RAWAT, A.; DUBEY, P. K.; GUPTA, P. N.; KHATRI, K.; GOYAL, A. K.; VYAS, S. Cationic transfersomes based topical genetic vaccine against hepatitis B. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 340, n. 1, p. 13-19, 2007.

MAILÄNDER, V.; LORENZ, M. R.; HOLZAPFEL, V.; MUSYANOVYCH, A.; FUCHS, K.; WIESNETH, M.; WALTHER, P.; LANDFESTER, K.; SCHREZENMEIER, H. Carboxylated superparamagnetic iron oxide particles label cells intracellularly without transfection agents. **Molecular imaging and biology**, v. 10, n. 3, p. 138-146, 2008.

MALAM, Y.; LOIZIDOU, M.; SEIFALIAN, A. M. Liposomes and nanoparticles: nanosized vehicles for drug delivery in cancer. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 30, n. 11, p. 592-599, 2009.

MANUAL, P. OxiSelect™ Nε-(carboxymethyl) lysine (CML) Competitive ELISA Kit.

MARA MAINARDES, R.; CRISTINA COCENZA URBAN, M.; OLIVEIRA CINTO, P.; VINICIUS CHAUD, M.; CESAR EVANGELISTA, R.; PALMIRA DAFLON GREMIAO, M. Liposomes and micro/nanoparticles as colloidal carriers for nasal drug delivery. **Current Drug Delivery**, v. 3, n. 3, p. 275-285, 2006.

MARCATO, P.; CAVERZAN, J.; ROSSI-BERGMANN, B.; PINTO, E.; MACHADO, D.; SILVA, R.; JUSTO, G.; FERREIRA, C.; DURÁN, N. Nanostructured polymer and lipid carriers for sunscreen. Biological effects and skin permeation. **Journal of nanoscience and nanotechnology**, v. 11, n. 3, p. 1880-1886, 2011.

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

MASQUELIER, M.; VITOLS, S.; PETERSON, C. Low-density lipoprotein as a carrier of antitumoral drugs: In vivo fate of drug-human-low-density lipoprotein complexes in mice. **Cancer research**, v. 46, n. 8, p. 3842-3847, 1986.

MASTERS, J. R.; STACEY, G. N. Changing medium and passaging cell lines. **Nature protocols**, v. 2, n. 9, p. 2276-2284, 2007.

MCCARBERG, B.; D'ARCY, Y. Options in topical therapies in the management of patients with acute pain. **Postgraduate medicine**, v. 125, n. sup1, p. 19-24, 2013.

MCMAHON, H. T.; BOUCROT, E. Molecular mechanism and physiological functions of clathrin-mediated endocytosis. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 12, n. 8, p. 517-533, 2011.

MEHNERT, W.; MÄDER, K. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications. **Advanced drug delivery reviews**, v. 47, n. 2, p. 165-196, 2001a.

_____. Solid lipid nanoparticles: Production, characterization and applications. **Adv. Drug. Deliv. Rev.**, v. 47, n. 2-3, p. 165-196, 2001b.

MEHREL, T.; HOHL, D.; ROTHNAGEL, J. A.; LONGLEY, M. A.; BUNDMAN, D.; CHENG, C.; LICHTI, U.; BISHER, M. E.; STEVEN, A. C.; STEINERT, P. M. Identification of a major keratinocyte cell envelope protein, lorcrin. **Cell**, v. 61, n. 6, p. 1103-1112, 1990.

MEI, Z.; CHEN, H.; WENG, T.; YANG, Y.; YANG, X. Solid lipid nanoparticle and microemulsion for topical delivery of triptolide. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 56, n. 2, p. 189-196, 2003.

MELNIKOVA, V.; BAR-ELI, M. Inflammation and melanoma growth and metastasis: the role of platelet-activating factor (PAF) and its receptor. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 26, n. 3-4, p. 359-371, 2007.

MERTSCHING, H.; WEIMER, M.; KERSEN, S.; BRUNNER, H. Human skin equivalent as an alternative to animal testing. **GMS Krankenhaushygiene interdisziplinär**, v. 3, n. 1, 2008.

MINAYO, M. C. D. S. Aging of the Brazilian population and challenges for the health sector. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 2, p. 208-210, 2012.

MOHANRAJ, V.; CHEN, Y. Nanoparticles-a review. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 5, n. 1, p. 561-573, 2007.

MONNIER, V. M.; MUSTATA, G. T.; BIEMEL, K. L.; REIHL, O.; LEDERER, M. O.; ZHENYU, D.; SELL, D. R. Cross-linking of the extracellular matrix by the maillard reaction in aging and diabetes: an update on "a puzzle nearing resolution". **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1043, n. 1, p. 533-544, 2005.

MOSBY, I. **Mosby's dictionary of medicine, nursing & health professions**. Elsevier Health Sciences, 2013. ISBN 0323074030.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of immunological methods**, v. 65, n. 1, p. 55-63, 1983.

MUKHERJEE, S.; EDMUNDS, M.; LEI, X.; OTTAVIANI, M. F.; ANANTHAPADMANABHAN, K. P.; TURRO, N. J. Original Contribution: Stearic acid delivery to corneum from a mild and moisturizing cleanser. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 9, n. 3, p. 202-210, 2010.

MULLA, J.; KHAZI, I. Influence of process variables on particle size of solid lipid nanoparticles **Indian Journal of Novel Drug Delivery**, v. 1, n. 1, p. 47-49, 2009.

MÜLLER, R.; LUCKS, J. Arzneistoffträger aus festen lipidteilchen, feste lipidnanosphären (sln). **European patent**, v. 605497, 1996.

MÜLLER, R.; PETERSEN, R.; HOMMOSS, A.; PARDEIKE, J. Nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic dermal products. **Advanced drug delivery reviews**, v. 59, n. 6, p. 522-530, 2007.

MÜLLER, R.; RADTKE, M.; WISSING, S. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, p. S131-S155, 2002.

MÜLLER, R. H.; MÄDER, K.; GOHLA, S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery—a review of the state of the art. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 161-177, 2000a.

MÜLLER, R. H.; MÄDER, K.; GOHLA, S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery – a review of the state of the art. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 161-177, 2000b.

MULLER, R. H.; SCHWARZ, C.; MEHNERT, W.; LUCKS, J. S. Production of solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery. **Proceedings of the Controlled Release Society**, n. 20, p. 480-481, 1993.

NA, K.; SEONG LEE, E.; BAE, Y. H. Adriamycin loaded pullulan acetate/sulfonamide conjugate nanoparticles responding to tumor pH: pH-dependent cell interaction, internalization and cytotoxicity in vitro. **Journal of Controlled Release**, v. 87, n. 1, p. 3-13, 2003.

NDIAYE, M.; PHILIPPE, C.; MUKHTAR, H.; AHMAD, N. The grape antioxidant resveratrol for skin disorders: promise, prospects, and challenges. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 508, n. 2, p. 164-170, 2011.

NEMEN, D.; LEMOS-SENNA, E. Preparação e caracterização de suspensões coloidais de nanocarreadores lipídicos contendo resveratrol destinados à administração cutânea. **Quim. Nova**, v. 34, n. 3, p. 408-413, 2011.

NEPAL, P. R.; HAN, H.-K.; CHOI, H.-K. Enhancement of solubility and dissolution of Coenzyme Q 10 using solid dispersion formulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 383, n. 1, p. 147-153, 2010.

NEWA, M.; BHANDARI, K. H.; LI, D. X.; KWON, T.-H.; KIM, J. A.; YOO, B. K.; WOO, J. S.; LYOO, W. S.; YONG, C. S.; CHOI, H. G. Preparation, characterization and in vivo evaluation of ibuprofen binary solid dispersions with poloxamer 188. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 343, n. 1, p. 228-237, 2007.

NICOLETTI, I.; MIGLIORATI, G.; PAGLIACCI, M.; GRIGNANI, F.; RICCARDI, C. A rapid and simple method for measuring thymocyte apoptosis by propidium iodide staining and flow cytometry. **Journal of immunological methods**, v. 139, n. 2, p. 271-279, 1991.

NIKOLAKIS, G.; ZOSCHKE, C.; MAKRANTONAKI, E.; HAUSMANN, C.; SCHÄFER-KORTING, M.; ZOUBOULIS, C. [Experimental models of human skin aging]. **Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete**, 2016.

NILES, R. M.; COOK, C. P.; MEADOWS, G. G.; FU, Y.-M.; MCLAUGHLIN, J. L.; RANKIN, G. O. Resveratrol is rapidly metabolized in athymic (nu/nu) mice and does not inhibit human melanoma xenograft tumor growth. **The Journal of nutrition**, v. 136, n. 10, p. 2542-2546, 2006.

NILES, R. M.; MCFARLAND, M.; WEIMER, M. B.; REDKAR, A.; FU, Y.-M.; MEADOWS, G. G. Resveratrol is a potent inducer of apoptosis in human melanoma cells. **Cancer Letters**, v. 190, n. 2, p. 157-163, 2003.

NITHYA, S.; RADHIKA, T.; JEDDY, N. Loricrin-an overview. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology**, v. 19, n. 1, p. 64, 2015.

NOGUCHI, Y.; WU, J.; DUNCAN, R.; STROHALM, J.; ULBRICH, K.; AKAIKE, T.; MAEDA, H. Early phase tumor accumulation of macromolecules: a great difference in clearance rate between tumor and normal tissues. **Cancer Science**, v. 89, n. 3, p. 307-314, 1998.

NOMOTO, K.; YAGI, M.; ARITA, S.; OGURA, M.; YONEI, Y. Skin accumulation of advanced glycation end products and lifestyle behaviors in Japanese. **Anti-Aging Medicine**, v. 9, n. 6, p. 165-173, 2012.

NUTRITION, U. S. D. O. H. A. H. S. F. A. D. A. C. F. F. S. A. A. Guidance for Industry: Assessing the Effects of Significant Manufacturing Process Changes, Including Emerging

Technologies, on the Safety and Regulatory Status of Food Ingredients and Food Contact Substances, Including Food Ingredients that are Color Additives 2012.

OLAMI, H.; ZILBERMAN, M. Microstructure and in vitro cellular response to novel soy protein-based porous structures for tissue regeneration applications. **Journal of biomaterials applications**, p. 0885328215614713, 2015.

OLESEN, K. R.; BASSETT, D. R.; WILKERSON, C. L. Surfactant co-thickening in model associative polymers. **Progress in Organic Coatings**, v. 35, n. 1–4, p. 161-170, 1999.

OLIVEIRA, M. B.; PRADO, A. H. D.; BERNEGOSI, J.; SATO, C. S.; LOURENÇO BRUNETTI, I.; SCARPA, M. V.; LEONARDI, G. R.; FRIBERG, S. E.; CHORILLI, M. Topical Application of Retinyl Palmitate-Loaded Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems for the Treatment of Skin Aging. **BioMed research international**, v. 2014, 2014.

OSMAN, M. A.; ATALLAH, A. Effect of the particle size on the viscoelastic properties of filled polyethylene. **Polymer**, v. 47, n. 7, p. 2357-2368, 2006.

OTT, C.; JACOBS, K.; HAUCKE, E.; SANTOS, A. N.; GRUNE, T.; SIMM, A. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. **Redox biology**, v. 2, p. 411-429, 2014.

OWENS, D. E.; PEPPAS, N. A. Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 307, n. 1, p. 93-102, 2006.

OWENS III, D. E.; PEPPAS, N. A. Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 307, n. 1, p. 93-102, 2006.

PAGEON, H. Reaction of glycation and human skin: the effects on the skin and its components, reconstructed skin as a model. **Pathologie Biologie**, v. 58, n. 3, p. 226-231, 2010.

PAGEON, H.; TÉCHER, M.-P.; ASSELINEAU, D. Reconstructed skin modified by glycation of the dermal equivalent as a model for skin aging and its potential use to evaluate anti-glycation molecules. **Experimental gerontology**, v. 43, n. 6, p. 584-588, 2008.

PAGEON, H.; ZUCCHI, H.; DAI, Z.; SELL, D. R.; STRAUCH, C. M.; MONNIER, V. M.; ASSELINEAU, D. Biological effects induced by specific advanced glycation end products in the reconstructed skin model of aging. **BioResearch open access**, v. 4, n. 1, p. 54-64, 2015a.

PAGEON, H.; ZUCCHI, H.; PENNACCHI, P. C.; ASSELINEAU, D. Glycation and Skin Aging. 2015b.

PARK, M. V.; ANNEMA, W.; SALVATI, A.; LESNIAK, A.; ELSAESSER, A.; BARNES, C.; MCKERR, G.; HOWARD, C. V.; LYNCH, I.; DAWSON, K. A. In vitro developmental toxicity test detects inhibition of stem cell differentiation by silica nanoparticles. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 240, n. 1, p. 108-116, 2009a.

PARK, M. V.; LANKVELD, D. P.; VAN LOVEREN, H.; DE JONG, W. H. The status of in vitro toxicity studies in the risk assessment of nanomaterials. **Nanomedicine**, v. 4, n. 6, p. 669-685, 2009b.

PARLO, R., AND; COLEMAN, P. Enhanced rate of citrate export from cholesterol-rich hepatoma mitochondria. The truncated Krebs cycle and other metabolic ramifications of mitochondrial membrane cholesterol. **Journal of Biological Chemistry**, v. 259, n. 16, p. 9997-10003, 1984.

PATHAK, Y.; THASSU, D. **Drug delivery nanoparticles formulation and characterization**. CRC Press, 2009. ISBN 1420078046.

PENDARIES, V.; LE LAMER, M.; CAU, L.; HANSMANN, B.; MALAISSE, J.; KEZIC, S.; SERRE, G.; SIMON, M. In a three-dimensional reconstructed human epidermis filaggrin-2 is essential for proper cornification. **Cell death & disease**, v. 6, n. 2, p. e1656, 2015.

PENNACCHI, P. C.; DE ALMEIDA, M. E. S.; GOMES, O. L. A.; FAIAO-FLORES, F.; DE ARAÚJO CREPALDI, M. C.; DOS SANTOS, M. F.; DE MORAES BARROS, S. B.; MARIA-ENGLER, S. S. Glycated Reconstructed Human Skin as a Platform to Study the Pathogenesis of Skin Aging. **Tissue Engineering Part A**, v. 21, n. 17-18, p. 2417-2425, 2015.

PIRAS, S.; FURFARO, A.; DOMENICOTTI, C.; TRAVERSO, N.; MARINARI, U.; PRONZATO, M.; NITTI, M. RAGE expression and ROS generation in neurons: Differentiation versus damage. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2016, 2016.

POHLMANN, A. R.; DETONI, C. B.; PAESE, K.; CORADINI, K.; BECK, R. C.; GUTERRES, S. S. Polymeric Nanocapsules for Topical Delivery. In: (Ed.). **Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement**: Springer, 2016. p.201-221. ISBN 3662478617.

POSADAS, I.; BUCCI, M.; ROVIEZZO, F.; ROSSI, A.; PARENTE, L.; SAUTEBIN, L.; CIRINO, G. Carrageenan-induced mouse paw oedema is biphasic, age-weight dependent, and displays differential nitric oxide and cyclooxygenase 2 expression. **British Journal of pharmacology**, v. 142, n. 2, p. 331-338, 2004.

POUMAY, Y.; DUPONT, F.; MARCOUX, S.; LECLERCQ-SMEKENS, M.; HERIN, M.; COQUETTE, A. A simple reconstructed human epidermis: preparation of the culture model and utilization in in vitro studies. **Archives of dermatological research**, v. 296, n. 5, p. 203-211, 2004.

PRIMO, F. L.; BENTLEY, M. V.; TEDESCO, A. C. Photophysical studies and in vitro skin permeation/retention of Foscan®/nanoemulsion (NE) applicable to photodynamic therapy skin cancer treatment. **Journal of nanoscience and nanotechnology**, v. 8, n. 1, p. 340-347, 2008.

PROW, T. W.; GRICE, J. E.; LIN, L. L.; FAYE, R.; BUTLER, M.; BECKER, W.; WURM, E. M.; YOONG, C.; ROBERTSON, T. A.; SOYER, H. P. Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 63, n. 6, p. 470-491, 2011.

PUZIY, A.; PODDUBNAYA, O.; MARTÍNEZ-ALONSO, A.; SUÁREZ-GARCÍA, F.; TASCÓN, J. Synthetic carbons activated with phosphoric acid: I. Surface chemistry and ion binding properties. **Carbon**, v. 40, n. 9, p. 1493-1505, 2002.

QUADIR, M. A.; HAAG, R. Biofunctional nanosystems based on dendritic polymers. **Journal of Controlled Release**, v. 161, n. 2, p. 484-495, 2012.

QUAN, T. **Molecular Mechanisms of Skin Aging and Age-Related Diseases**. CRC Press, 2016. ISBN 1498704646.

RABINOVITCH, M. Professional and non-professional phagocytes: an introduction. **Trends in cell biology**, v. 5, n. 3, p. 85-87, 1995.

RADOWSKI, M. R.; SHUKLA, A.; VON BERLEPSCH, H.; BÖTTCHER, C.; PICKAERT, G.; REHAGE, H.; HAAG, R. Supramolecular aggregates of dendritic multishell architectures as universal nanocarriers. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 8, p. 1265-1269, 2007.

RAJADHYAKSHA, M.; ANDERSON, R. R.; WEBB, R. H. Video-rate confocal scanning laser microscope for imaging human tissues in vivo. **Applied optics**, v. 38, n. 10, p. 2105-2115, 1999.

RAJADHYAKSHA, M.; GROSSMAN, M.; ESTEROWITZ, D.; WEBB, R. H.; ANDERSON, R. R. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin: melanin provides strong contrast. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 104, n. 6, p. 946-952, 1995.

RAN, S.; DOWNES, A.; THORPE, P. E. Increased exposure of anionic phospholipids on the surface of tumor blood vessels. **Cancer research**, v. 62, n. 21, p. 6132-6140, 2002.

RANDALL, L. O. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. **Arch Int Pharmacodyn**, v. 111, p. 409-419, 1957.

REIBETANZ, U.; HALOŽAN, D.; BRUMEN, M.; DONATH, E. Flow cytometry of HEK 293T cells interacting with polyelectrolyte multilayer capsules containing fluorescein-labeled poly (acrylic acid) as a pH sensor. **Biomacromolecules**, v. 8, n. 6, p. 1927-1933, 2007.

REIHL, O.; BIEMEL, K. M.; LEDERER, M. O.; SCHWACK, W. Pyridinium-carbaldehyde: active Maillard reaction product from the reaction of hexoses with lysine residues. **Carbohydrate research**, v. 339, n. 3, p. 705-714, 2004.

REJMAN, J.; OBERLE, V.; ZUHORN, I. S.; HOEKSTRA, D. Size-dependent internalization of particles via the pathways of clathrin-and caveolae-mediated endocytosis. **Biochemical Journal**, v. 377, n. 1, p. 159-169, 2004.

REQUENA, J. R.; FU, M. X.; AHMED, M. U.; JENKINS, A. J.; LYONS, T. J.; BAYNES, J. W.; THORPE, S. R. Quantification of malondialdehyde and 4-hydroxynonenal adducts to lysine residues in native and oxidized human low-density lipoprotein. **Biochemical Journal**, v. 322, n. 1, p. 317-325, 1997.

RICCARDI, C.; NICOLETTI, I. Analysis of apoptosis by propidium iodide staining and flow cytometry. **Nature protocols**, v. 1, n. 3, p. 1458-1461, 2006.

RIGON. Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas lipídicas sólidas para administração cutânea de trans-resveratrol. 2013.

RIGON; FACHINETTI, N.; SEVERINO, P.; SANTANA, M. H.; CHORILLI, M. Skin Delivery and in Vitro Biological Evaluation of Trans-Resveratrol-Loaded Solid Lipid Nanoparticles for Skin Disorder Therapies. **Molecules**, v. 21, n. 1, p. 116, 2016.

RISTORCELLI, E.; BERAUD, E.; VERRANDO, P.; VILLARD, C.; LAFITTE, D.; SBARRA, V.; LOMBARDO, D.; VERINE, A. Human tumor nanoparticles induce apoptosis of pancreatic cancer cells. **The FASEB journal**, v. 22, n. 9, p. 3358-3369, 2008.

ROGERO, S. O.; LUGÃO, A. B.; IKEDA, T. I.; CRUZ, Á. S. Teste in vitro de citotoxicidade: estudo comparativo entre duas metodologias. **Materials Research**, v. 6, n. 3, p. 317-320, 2003.

ROHIT, B.; PAL, K. I. A method to prepare solid lipid nanoparticles with improved entrapment efficiency of hydrophilic drugs. **Current Nanoscience**, v. 9, n. 2, p. 211-220, 2013.

RUDLING, M. J.; COLLINS, V. P.; PETERSON, C. O. Delivery of aclacinomycin A to human glioma cells in vitro by the low-density lipoprotein pathway. **Cancer research**, v. 43, n. 10, p. 4600-4605, 1983.

SAHA, R. N.; VASANTHAKUMAR, S.; BENDE, G.; SNEHALATHA, M. Nanoparticulate drug delivery systems for cancer chemotherapy. **Molecular Membrane Biology**, v. 27, n. 7, p. 215-231, 2010.

SAKAMOTO, J. H.; VAN DE VEN, A. L.; GODIN, B.; BLANCO, E.; SERDA, R. E.; GRATTONI, A.; ZIEMYS, A.; BOUAMRANI, A.; HU, T.; RANGANATHAN, S. I. Enabling

individualized therapy through nanotechnology. **Pharmacological Research**, v. 62, n. 2, p. 57-89, 2010a.

SAKAMOTO, J. H.; VAN DE VEN, A. L.; GODIN, B.; BLANCO, E.; SERDA, R. E.; GRATTONI, A.; ZIEMYS, A.; BOUAMRANI, A.; HU, T.; RANGANATHAN, S. I.; DE ROSA, E.; MARTINEZ, J. O.; SMID, C. A.; BUCHANAN, R. M.; LEE, S.-Y.; SRINIVASAN, S.; LANDRY, M.; MEYN, A.; TASCIOTTI, E.; LIU, X.; DECUZZI, P.; FERRARI, M. Enabling individualized therapy through nanotechnology. **Pharmacological Research**, v. 62, n. 2, p. 57-89, 2010b.

SANDILANDS, A.; SUTHERLAND, C.; IRVINE, A. D.; MCLEAN, W. I. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. **J Cell Sci**, v. 122, n. 9, p. 1285-1294, 2009.

SANTELLI, M. M. **Interação da crisotila com células de carcinoma de pulmão humano em cultura: interferência com a mitose utilizando genes repórteres e microscopia em tempo real e estudo do potencial genotóxico**. 2009. Universidade de São Paulo

SANTOS-NOGUEIRA, E.; REDONDO CASTRO, E.; MANCUSO, R.; NAVARRO, X. Randall-Selitto test: a new approach for the detection of neuropathic pain after spinal cord injury. **Journal of neurotrauma**, v. 29, n. 5, p. 898-904, 2012.

SCHÄFER-KORTING, M.; ROMERO, E. L. Core-Shell Nanotransporters for the Skin. In: (Ed.). **Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement**: Springer, 2016. p.241-251.

SCHAFER, K. The cell cycle: a review. **Veterinary pathology**, v. 35, n. 6, p. 461-478, 1998.

SCHÄFER, V.; VON BRIESEN, H.; ANDREESEN, R.; STEFFAN, A.-M.; ROYER, C.; TRÖSTER, S.; KREUTER, J.; RÜBSAMEN-WAIGMANN, H. Phagocytosis of nanoparticles by human immunodeficiency virus (HIV)-infected macrophages: a possibility for antiviral drug targeting. **Pharmaceutical research**, v. 9, n. 4, p. 541-546, 1992.

SCHERER, D.; KUMAR, R. Genetics of pigmentation in skin cancer—a review. **Mutation research**, v. 705, n. 2, p. 141, 2010.

SCHMADER, K. E.; BARON, R.; HAANPÄÄ, M. L.; MAYER, J.; O'CONNOR, A. B.; RICE, A. S.; STACEY, B. Treatment considerations for elderly and frail patients with neuropathic pain. Mayo Clinic Proceedings, 2010. Elsevier. p.S26-S32.

SCHWARZ, C.; MEHNERT, W. Freeze-drying of drug-free and drug-loaded solid lipid nanoparticles (SLN). **International Journal of Pharmaceutics**, v. 157, n. 2, p. 171-179, 1997.

SCHWARZ, C.; MEHNERT, W.; LUCKS, J. S.; MÜLLER, R. H. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery. I. Production, characterization and sterilization. **Journal of Controlled Release**, v. 30, n. 1, p. 83-96, 1994.

SEETAPAN, N.; BEJRAPHA, P.; SRINUANCHAI, W.; RUKTANONCHAI, U. R. Rheological and morphological characterizations on physical stability of gamma-oryzanol-loaded solid lipid nanoparticles (SLNs). **Micron**, v. 41, n. 1, p. 51-58, 2010.

SELL, D. R.; BIEMEL, K. M.; REIHL, O.; LEDERER, M. O.; STRAUCH, C. M.; MONNIER, V. M. Glucosepane is a major protein cross-link of the senescent human extracellular matrix relationship with diabetes. **Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 13, p. 12310-12315, 2005.

SEMBA, R. D.; NICKLETT, E. J.; FERRUCCI, L. Does accumulation of advanced glycation end products contribute to the aging phenotype? **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 65, n. 9, p. 963-975, 2010.

SEMMLING, M.; KREFT, O.; MUÑOZ JAVIER, A.; SUKHORUKOV, G. B.; KÄS, J.; PARAK, W. J. A Novel Flow-Cytometry-Based Assay for Cellular Uptake Studies of Polyelectrolyte Microcapsules. **Small**, v. 4, n. 10, p. 1763-1768, 2008.

SEVERINO, P.; PINHO, S. C.; SOUTO, E. B.; SANTANA, M. H. Polymorphism, crystallinity and hydrophilic-lipophilic balance of stearic acid and stearic acid-capric/caprylic triglyceride matrices for production of stable nanoparticles. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 86, n. 1, p. 125-130, 2011.

SHAH, S. M.; ASHTIKAR, M.; JAIN, A. S.; MAKHIJA, D. T.; NIKAM, Y.; GUDE, R. P.; STEINIGER, F.; JAGTAP, A. A.; NAGARSENKER, M. S.; FAHR, A. LeciPlex, invasomes, and liposomes: a skin penetration study. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 490, n. 1, p. 391-403, 2015.

SHAPIRO, H. M. **Practical flow cytometry**. John Wiley & Sons, 2005. ISBN 0471434035.

SHENG, Y.; LIU, C.; YUAN, Y.; TAO, X.; YANG, F.; SHAN, X.; ZHOU, H.; XU, F. Long-circulating polymeric nanoparticles bearing a combinatorial coating of PEG and water-soluble chitosan. **Biomaterials**, v. 30, n. 12, p. 2340-2348, 2009.

SHERWOOD, E. R.; TOLIVER-KINSKY, T. Mechanisms of the inflammatory response. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 18, n. 3, p. 385-405, 2004.

SHUBAR, H. M.; MAYER, J. P.; HOPFENMÜLLER, W.; LIESENFELD, O. A new combined flow-cytometry-based assay reveals excellent activity against *Toxoplasma gondii* and low toxicity of new bisphosphonates in vitro and in vivo. **Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 61, n. 5, p. 1110-1119, 2008.

SHUKLA, Y.; SINGH, R. Resveratrol and cellular mechanisms of cancer prevention. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1215, n. 1, p. 1-8, 2011.

SLIVINSKY, G. G.; HYMER, W. C.; BAUER, J.; MORRISON, D. R. Cellular electrophoretic mobility data: A first approach to a database. **Electrophoresis**, v. 18, n. 7, p. 1109-1119, 1997.

SOARES, S.; FONTE, P.; COSTA, A.; ANDRADE, J.; SEABRA, V.; FERREIRA, D.; REIS, S.; SARMENTO, B. Effect of freeze-drying, cryoprotectants and storage conditions on the stability of secondary structure of insulin-loaded solid lipid nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 456, n. 2, p. 370-381, 2013.

SONVICO, F.; MORNET, S.; VASSEUR, S.; DUBERNET, C.; JAILLARD, D.; DEGROUARD, J.; HOEBEKE, J.; DUGUET, E.; COLOMBO, P.; COUVREUR, P. Folate-conjugated iron oxide nanoparticles for solid tumor targeting as potential specific magnetic hyperthermia mediators: synthesis, physicochemical characterization, and in vitro experiments. **Bioconjugate chemistry**, v. 16, n. 5, p. 1181-1188, 2005.

SOUTO, E.; ALMEIDA, A.; MULLER, R. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) for cutaneous drug delivery: structure, protection and skin Effects. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 3, n. 4, p. 317-331, 2007.

SOUTO, E.; WISSING, S.; BARBOSA, C.; MÜLLER, R. Development of a controlled release formulation based on SLN and NLC for topical clotrimazole delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 278, n. 1, p. 71-77, 2004.

SOUTO, E. B.; SEVERINO, P.; SANTANA, M. H. A.; PINHO, S. C. Nanopartículas de lípidios sólidos: métodos clássicos de produção laboratorial. **Quim. Nova**, v. 34, n. 10, p. 1762-1769, 2011.

STERN, D.; DU YAN, S.; YAN, S. F.; SCHMIDT, A. M. Receptor for advanced glycation endproducts: a multiligand receptor magnifying cell stress in diverse pathologic settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, n. 12, p. 1615-1625, 2002.

STEVEN, A.; BISHER, M.; ROOP, D.; STEINERT, P. Biosynthetic pathways of filaggrin and loricrin—two major proteins expressed by terminally differentiated epidermal keratinocytes. **Journal of structural biology**, v. 104, n. 1-3, p. 150-162, 1990.

STURM, R. GSTP1 and MC1R in melanoma susceptibility. **British Journal of Dermatology**, v. 166, n. 6, p. 1155-1156, 2012.

SUN, J.; SIMON, S. The melting behavior of aluminum nanoparticles. **Thermochimica acta**, v. 463, n. 1, p. 32-40, 2007.

TESKAČ, K.; KRISTL, J. The evidence for solid lipid nanoparticles mediated cell uptake of resveratrol. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 390, n. 1, p. 61-69, 2010.

TREUEL, L.; JIANG, X.; NIENHAUS, G. U. New views on cellular uptake and trafficking of manufactured nanoparticles. **Journal of The Royal Society Interface**, v. 10, n. 82, p. 20120939, 2013.

ULRICH, M.; KRUEGER-CORCORAN, D.; ROEWERT-HUBER, J.; STERRY, W.; STOCKFLETH, E.; ASTNER, S. Reflectance confocal microscopy for noninvasive monitoring of therapy and detection of subclinical actinic keratoses. **Dermatology**, v. 220, n. 1, p. 15-24, 2009.

ÜNER, M.; YENER, G. Importance of solid lipid nanoparticles (SLN) in various administration routes and future perspectives. **International journal of nanomedicine**, v. 2, n. 3, p. 289, 2007.

VAGHASIYA, H.; KUMAR, A.; SAWANT, K. Development of solid lipid nanoparticles based controlled release system for topical delivery of terbinafine hydrochloride. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 49, n. 2, p. 311-322, 2013.

VALENTE, V.; SERAFIM, R. B.; DE OLIVEIRA, L. C.; ADORNI, F. S.; TORRIERI, R.; DA CUNHA TIRAPELLI, D. P.; ESPREAFICO, E. M.; OBA-SHINJO, S. M.; MARIE, S. K. N.; PACO-LARSON, M. L. Modulation of HJURP (Holliday Junction-Recognizing Protein) levels is correlated with glioblastoma cells survival. **PloS one**, v. 8, n. 4, p. e62200, 2013.

VAN LUYN, M.; VAN WACHEM, P.; DAMINK, L. O.; DIJKSTRA, P.; FEIJEN, J.; NIEUWENHUIS, P. Secondary cytotoxicity of cross-linked dermal sheep collagens during repeated exposure to human fibroblasts. **Biomaterials**, v. 13, n. 14, p. 1017-1024, 1992a.

VAN LUYN, M.; VAN WACHEM, P.; OLDE DAMINK, L.; DIJKSTRA, P.; FEIJEN, J.; NIEUWENHUIS, P. Relations between in vitro cytotoxicity and crosslinked dermal sheep collagens. **Journal of biomedical materials research**, v. 26, n. 8, p. 1091-1110, 1992b.

VAZ, C. M.; DE GRAAF, L. A.; REIS, R. L.; CUNHA, A. M. In vitro degradation behaviour of biodegradable soy plastics: effects of crosslinking with glyoxal and thermal treatment. **Polymer Degradation and Stability**, v. 81, n. 1, p. 65-74, 2003.

VENUGOPAL, J.; PRABHAKARAN, M. P.; LOW, S.; CHOON, A. T.; DEEPIKA, G.; GIRI DEV, V.; RAMAKRISHNA, S. Continuous nanostructures for the controlled release of drugs. **Curr Pharm Des.**, v. 15, n. 15, p. 1799-1808, 2009.

VERMEULEN, K.; VAN BOCKSTAELE, D. R.; BERNEMAN, Z. N. The cell cycle: a review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. **Cell proliferation**, v. 36, n. 3, p. 131-149, 2003.

VINA, J.; BORRAS, C.; MIQUEL, J. Theories of ageing. **IUBMB life**, v. 59, n. 4, p. 249, 2007.

VINOGRADOV, S.; WEI, X. Cancer stem cells and drug resistance: the potential of nanomedicine. **Nanomedicine**, v. 7, n. 4, p. 597-615, 2012.

VOLKOVOVA, K.; BILANICOVA, D.; BARTONOVA, A.; LETASIOVA, S.; DUSINSKA, M. Associations between environmental factors and incidence of cutaneous melanoma. Review. **Environ Health**, v. 28, n. 11, p. S1-S12, 2012.

WALLE, T.; HSIEH, F.; DELEGGE, M. H.; OATIS, J. E.; WALLE, U. K. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. **Drug metabolism and disposition**, v. 32, n. 12, p. 1377-1382, 2004.

WANG, Y.; SU, D.-M.; WANG, R.-H.; LIU, Y.; WANG, H. Antinociceptive effects of choline against acute and inflammatory pain. **Neuroscience**, v. 132, n. 1, p. 49-56, 2005.

WESTESEN, K.; BUNJES, H.; KOCH, M. Physicochemical characterization of lipid nanoparticles and evaluation of their drug loading capacity and sustained release potential. **Journal of Controlled Release**, v. 48, n. 2, p. 223-236, 1997.

WONG, H. L.; BENDAYAN, R.; RAUTH, A. M.; LI, Y.; WU, X. Y. Chemotherapy with anticancer drugs encapsulated in solid lipid nanoparticles. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 6, p. 491-504, 2007.

WONG, H. L.; BENDAYAN, R.; RAUTH, A. M.; XUE, H. Y.; BABAKHANIAN, K.; WU, X. Y. A mechanistic study of enhanced doxorubicin uptake and retention in multidrug resistant breast cancer cells using a polymer-lipid hybrid nanoparticle system. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 317, n. 3, p. 1372-1381, 2006.

XIA, T.; KOVOCHICH, M.; LIONG, M.; ZINK, J. I.; NEL, A. E. Cationic polystyrene nanosphere toxicity depends on cell-specific endocytic and mitochondrial injury pathways. **ACS nano**, v. 2, n. 1, p. 85-96, 2007.

XU, Z.; CHEN, L.; GU, W.; GAO, Y.; LIN, L.; ZHANG, Z.; XI, Y.; LI, Y. The performance of docetaxel-loaded solid lipid nanoparticles targeted to hepatocellular carcinoma. **Biomaterials**, v. 30, n. 2, p. 226-32, 2009.

YANG, X.-Y.; LI, Y.-X.; LI, M.; ZHANG, L.; FENG, L.-X.; ZHANG, N. Hyaluronic acid-coated nanostructured lipid carriers for targeting paclitaxel to cancer. **Cancer Letters**, v. 334, n. 2, p. 338-345, 2013.

YANG, Z.; XIONG, H.-R. **Culture conditions and types of growth media for mammalian cells**. INTECH Open Access Publisher, 2012. ISBN 9535107887.

YANG, Z.; YANG, S.; MISNER, B. J.; CHIU, R.; LIU, F.; MEYSKENS, F. L. Nitric oxide initiates progression of human melanoma via a feedback loop mediated by apurinic/aprimidinic endonuclease-1/redox factor-1, which is inhibited by resveratrol. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 7, n. 12, p. 3751-3760, 2008.

YINGCHONCHAROEN, P.; KALINOWSKI, D. S.; RICHARDSON, D. R. Lipid-based drug delivery systems in cancer therapy: what is available and what is yet to come. **Pharmacological reviews**, v. 68, n. 3, p. 701-787, 2016.

YOKOTA, M.; TOKUDOME, Y. The Effect of Glycation on Epidermal Lipid Content, Its Metabolism and Change in Barrier Function. **Skin pharmacology and physiology**, v. 29, n. 5, p. 231-242, 2016.

YONEDA, K.; STEINERT, P. M. Overexpression of human loricrin in transgenic mice produces a normal phenotype. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 90, n. 22, p. 10754-10758, 1993.

YOO, J.-W.; CHAMBERS, E.; MITRAGOTRI, S. Factors that control the circulation time of nanoparticles in blood: challenges, solutions and future prospects. **Current pharmaceutical design**, v. 16, n. 21, p. 2298-2307, 2010.

ZAMBAUX, M.; BONNEAUX, F.; GREF, R.; MAINCENT, P.; DELLACHERIE, E.; ALONSO, M.; LABRUDE, P.; VIGNERON, C. Influence of experimental parameters on the characteristics of poly (lactic acid) nanoparticles prepared by a double emulsion method. **Journal of Controlled Release**, v. 50, n. 1, p. 31-40, 1998.

ZAUNER, W.; FARROW, N. A.; HAINES, A. M. In vitro uptake of polystyrene microspheres: effect of particle size, cell line and cell density. **Journal of Controlled Release**, v. 71, n. 1, p. 39-51, 2001.

ZHANG, L. W.; MONTEIRO-RIVIERE, N. A. Mechanisms of quantum dot nanoparticle cellular uptake. **Toxicological Sciences**, v. 110, n. 1, p. 138-155, 2009.

ZHANG, N.; SAID, A.; WISCHKE, C.; KRAL, V.; BRODWOLF, R.; VOLZ, P.; BOREHAM, A.; GERECHE, C.; LI, W.; NEFFE, A. T. Poly [acrylonitrile-co-(N-vinyl pyrrolidone)] nanoparticles—Composition-dependent skin penetration enhancement of a dye probe and biocompatibility. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 116, p. 66-75, 2017.

ZHANG, Z.; MICHNIAK-KOHN, B. B. Tissue engineered human skin equivalents. **Pharmaceutics**, v. 4, n. 1, p. 26-41, 2012.

ZHOU, S.; CUI, Z.; URBAN, J. Dead cell counts during serum cultivation are underestimated by the fluorescent live/dead assay. **Biotechnology journal**, v. 6, n. 5, p. 513-518, 2011.

ZIMMERMANN, E.; MÜLLER, R. H. Electrolyte- and pH-stabilities of aqueous solid lipid nanoparticle (SLNTM) dispersions in artificial gastrointestinal media. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 52, n. 2, p. 203-210, 2001.

ZOSCHKE, C.; SCHILRREFF, P.; L ROMERO, E.; M BRANDNER, J.; SCHAFFER-KORTING, M. Dendritic nanoparticles for cutaneous drug delivery-testing in human skin and reconstructed human skin. **Current pharmaceutical design**, v. 21, n. 20, p. 2784-2800, 2015.

ZUR MÜHLEN, A.; SCHWARZ, C.; MEHNERT, W. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery–drug release and release mechanism. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 45, n. 2, p. 149-155, 1998.

5. Conclusões

Os resultados demonstraram que entre os agentes redutores capazes de promover o cross-link do colágeno, a D-ribose apresentou menor toxicidade para as células de fibroblasto e queratinócitos; e, desta maneira, foi utilizada para a produção dos modelos de pele glicado. Foi possível observar que houve um aumento da espessura do estrato córneo com alteração dos biomarcadores de diferenciação da epiderme no modelo de PHR com colágeno glicado, demonstrando que a modificação do comportamento dérmico, promoveu alteração do processo de diferenciação da epiderme. Porém, mais estudos sobre o *cross-talk* molecular entre o colágeno glicado e a diferenciação da epiderme são necessários.

A microscopia confocal de reflectância demonstrou elastose no compartimento dérmico que pode ser um indicativo do cross-link.

Os nanotransportadores CMS promoveram a penetração de Bodipy no modelo de PHR glicada após 6 horas, porém não no modelo de PHR não-glicada.

Uma vez que a pele humana envelhecida apresenta redução da espessura da pele, com redução do estrato córneo. Os resultados obtidos até o momento demonstraram que o modelo de pele glicado desenvolvido não é um modelo de pele ideal para mimetizar o envelhecimento cutâneo.

6. Referências

ALNASIF, N.; ZOSCHKE, C.; FLEIGE, E.; BRODWOLF, R.; BOREHAM, A.; RÜHL, E.; ECKL, K.-M.; MERK, H.-F.; HENNIES, H. C.; ALEXIEV, U. Penetration of normal, damaged and diseased skin—An in vitro study on dendritic core–multishell nanotransporters. **Journal of Controlled Release**, v. 185, p. 45-50, 2014.

ANDREWS, S. N.; JEONG, E.; PRAUSNITZ, M. R. Transdermal delivery of molecules is limited by full epidermis, not just stratum corneum. **Pharmaceutical research**, v. 30, n. 4, p. 1099-1109, 2013.

BASPINAR, Y.; BORCHERT, H.-H. Penetration and release studies of positively and negatively charged nanoemulsions—Is there a benefit of the positive charge? **International Journal of Pharmaceutics**, v. 430, n. 1, p. 247-252, 2012.

BATTAGLIA, L.; GALLARATE, M. Lipid nanoparticles: state of the art, new preparation methods and challenges in drug delivery. **Expert opinion on drug delivery**, v. 9, n. 5, p. 497-508, 2012.

BHATTACHARYA, S.; DARJATMOKO, S. R.; POLANS, A. S. Resveratrol Modulates the Malignant Properties of Cutaneous Melanoma via Changes in the Activation and Attenuation of the Anti-apoptotic Proto-oncogenic Protein Akt/PKB. **Melanoma research**, v. 21, n. 3, p. 180, 2011.

BIKLE, D. D.; XIE, Z.; TU, C.-L. Calcium regulation of keratinocyte differentiation. **Expert review of endocrinology & metabolism**, v. 7, n. 4, p. 461-472, 2012.

BINKS, B. P.; WHITBY, C. P. Nanoparticle silica-stabilised oil-in-water emulsions: improving emulsion stability. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 253, n. 1, p. 105-115, 2005.

BOEHM, H. Surface oxides on carbon and their analysis: a critical assessment. **Carbon**, v. 40, n. 2, p. 145-149, 2002.

BOREHAM, A.; PFAFF, M.; FLEIGE, E.; HAAG, R.; ALEXIEV, U. Nanodynamics of dendritic core–multishell nanocarriers. **Langmuir**, v. 30, n. 6, p. 1686-1695, 2014.

BORGIA, S. L.; SCHLUPP, P.; MEHNERT, W.; SCHÄFER-KORTING, M. In vitro skin absorption and drug release—a comparison of six commercial prednicarbate preparations for topical use. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 68, n. 2, p. 380-389, 2008.

BRASIL. **Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos**. ANVISA. Diário Oficial da União, Brasília: 47 p. 2003.

BREITENBACH, J. S.; RINNERTHALER, M.; TROST, A.; WEBER, M.; KLAUSEGGER, A.; GRUBER, C.; BRUCKNER, D.; REITSAMER, H. A.; BAUER, J. W.; BREITENBACH, M. Transcriptome and ultrastructural changes in dystrophic Epidermolysis bullosa resemble skin aging. **Aging (Albany NY)**, v. 7, n. 6, p. 389-411, 2015.

BRIGANTI, S.; CAMERA, E.; PICARDO, M. Chemical and instrumental approaches to treat hyperpigmentation. **Pigment Cell Research**, v. 16, n. 2, p. 101-110, 2003.

BUNJES, H. Structural properties of solid lipid based colloidal drug delivery systems. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v. 16, n. 5, p. 405-411, 2011.

BYRNE, J. D.; BETANCOURT, T.; BRANNON-PEPPAS, L. Active targeting schemes for nanoparticle systems in cancer therapeutics. **Advanced drug delivery reviews**, v. 60, n. 15, p. 1615-1626, 2008.

CADAU, S.; LEOTY-OKOMBI, S.; NAKAJIMA, S.; ANDRE-FREI, V. Endothelialized and innervated 3D skin glycated model. **Journal of Dermatological Science**, v. 84, n. 1, p. e147, 2016.

CADAU, S.; LEOTY-OKOMBI, S.; PAIN, S.; BECHETOILLE, N.; ANDRÉ-FREI, V.; BERTHOD, F. In vitro glycation of an endothelialized and innervated tissue-engineered skin to screen anti-AGE molecules. **Biomaterials**, v. 51, p. 216-225, 2015.

CALDERÓN, M.; QUADIR, M. A.; SHARMA, S. K.; HAAG, R. Dendritic polyglycerols for biomedical applications. **Advanced Materials**, v. 22, n. 2, p. 190-218, 2010.

CARMICHAEL, J.; DEGRAFF, W. G.; GAZDAR, A. F.; MINNA, J. D.; MITCHELL, J. B. Evaluation of a tetrazolium-based semiautomated colorimetric assay: assessment of chemosensitivity testing. **Cancer research**, v. 47, n. 4, p. 936-942, 1987.

CHANG, E.; THEKKEK, N.; YU, W. W.; COLVIN, V. L.; DREZEK, R. Evaluation of quantum dot cytotoxicity based on intracellular uptake. **Small**, v. 2, n. 12, p. 1412-1417, 2006.

CHANG, T.-S. Natural Melanogenesis Inhibitors Acting Through the Down-Regulation of Tyrosinase Activity. **Materials**, v. 5, n. 9, p. 1661-1685, 2012.

CHAO, T.-Y.; LAVIS, L. D.; RAINES, R. T. Cellular uptake of ribonuclease A relies on anionic glycans. **Biochemistry**, v. 49, n. 50, p. 10666-10673, 2010.

CHEN, H.; CHANG, X.; DU, D.; LIU, W.; LIU, J.; WENG, T.; YANG, Y.; XU, H.; YANG, X. Podophyllotoxin-loaded solid lipid nanoparticles for epidermal targeting. **Journal of Controlled Release**, v. 110, n. 2, p. 296-306, 2006.

CHEN, Y.; ZHOU, L.; YUAN, L.; ZHANG, Z.; LIU, X.; WU, Q. Formulation, characterization, and evaluation of in vitro skin permeation and in vivo pharmacodynamics of

surface-charged tripterine-loaded nanostructured lipid carriers. **Int J Nanomedicine**, v. 7, p. 3023-3032, 2012.

CHOI, K. Y.; CHUNG, H.; MIN, K. H.; YOON, H. Y.; KIM, K.; PARK, J. H.; KWON, I. C.; JEONG, S. Y. Self-assembled hyaluronic acid nanoparticles for active tumor targeting. **Biomaterials**, v. 31, n. 1, p. 106-114, 2010.

CHOI, K. Y.; MIN, K. H.; YOON, H. Y.; KIM, K.; PARK, J. H.; KWON, I. C.; CHOI, K.; JEONG, S. Y. PEGylation of hyaluronic acid nanoparticles improves tumor targetability in vivo. **Biomaterials**, v. 32, n. 7, p. 1880-1889, 2011.

CHORILLI, M.; BRIZANTE, A. C.; RODRIGUES, C. A.; SALGADO, H. R. N.; POMBO-NASCIMENTO, E.; VENTURA, D. M. Aspectos gerais em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos. **Rev bras farm**, v. 88, n. 1, p. 7-13, 2007.

CHORILLI, M.; PRESTES, P.; RIGON, R.; LEONARDI, G.; CHIAVACCI, L. A.; SARMENTO, V.; OLIVEIRA, A. G. D.; SCARPA, M. Structural characterization and in vivo evaluation of retinyl palmitate in non-ionic lamellar liquid crystalline system. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 85, n. 2, p. 182-188, 2011.

CHUAH, Y. K.; BASIR, R.; TALIB, H.; TIE, T. H.; NORDIN, N. Receptor for advanced glycation end products and its involvement in inflammatory diseases. **International journal of inflammation**, v. 2013, 2013.

CIDES, L.; ARAUJO, A.; SANTOS-FILHO, M.; MATOS, J. Thermal behaviour, compatibility study and decomposition kinetics of glimepiride under isothermal and non-isothermal conditions. **Journal of thermal analysis and calorimetry**, v. 84, n. 2, p. 441-445, 2006.

CLAFFEY, K. P.; BROWN, L. F.; DEL AGUILA, L. F.; TOGNAZZI, K.; YEO, K.-T.; MANSEAU, E. J.; DVORAK, H. F. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by melanoma cells increases tumor growth, angiogenesis, and experimental metastasis. **Cancer research**, v. 56, n. 1, p. 172-181, 1996.

COTTART, C. H.; NIVET-ANTOINE, V.; LAGUILLIER-MORIZOT, C.; BEAUDEUX, J. L. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. **Molecular nutrition & food research**, v. 54, n. 1, p. 7-16, 2010.

DALE, B.; RESING, K.; LONSDALE-ECCLES, J. Filaggrin: A Keratin Filament Associated Proteina. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 455, n. 1, p. 330-342, 1985.

DAMINK, L.; DIJKSTRA, P.; VAN LUYN, M.; VAN WACHEM, P.; NIEUWENHUIS, P.; FEIJEN, J. Changes in the mechanical properties of dermal sheep collagen during in vitro degradation. **Journal of biomedical materials research**, v. 29, n. 2, p. 139-147, 1995.

DAMINK, L. O.; DIJKSTRA, P.; VAN LUYN, M.; VAN WACHEM, P.; NIEUWENHUIS, P.; FEIJEN, J. In vitro degradation of dermal sheep collagen cross-linked using a water-soluble carbodiimide. **Biomaterials**, v. 17, n. 7, p. 679-684, 1996.

DANCIK, Y.; BIGLIARDI, P. L.; BIGLIARDI-QI, M. What happens in the skin? Integrating skin permeation kinetics into studies of developmental and reproductive toxicity following topical exposure. **Reproductive Toxicology**, v. 58, p. 252-281, 2015.

DAUSEND, J.; MUSYANOVYCH, A.; DASS, M.; WALTHER, P.; SCHREZENMEIER, H.; LANDFESTER, K.; MAILÄNDER, V. Uptake mechanism of oppositely charged fluorescent nanoparticles in HeLa cells. **Macromolecular bioscience**, v. 8, n. 12, p. 1135-1143, 2008.

DE BRUM, T. L.; FIEL, L. A.; CONTRI, R. V.; GUTERRES, S. S.; POHLMANN, A. R. Polymeric nanocapsules and lipid-core nanocapsules have diverse skin penetration. **Journal of nanoscience and nanotechnology**, v. 15, n. 1, p. 773-780, 2015.

DECUZZI, P.; FERRARI, M. The Receptor-Mediated Endocytosis of Nonspherical Particles. **Biophysical journal**, v. 94, n. 10, p. 3790-3797, 2008.

DETONI, C. B.; SOUTO, G. D.; DA SILVA, A. L. M.; POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S. S. Photostability and Skin Penetration of Different E-Resveratrol-Loaded Supramolecular Structures. **Photochem. Photobiol.**, v. 88, n. 4, p. 913-921, 2012.

DHAWAN, A.; SHARMA, V. Toxicity assessment of nanomaterials: methods and challenges. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. 398, n. 2, p. 589-605, 2010.

DÍAZ, B.; SÁNCHEZ-ESPINEL, C.; FERNÁNDEZ-PACHECO, F.; JIMÉNEZ-DE-MIGUEL, E.; SANTAMARÍA, J. Assessing methods for blood cell cytotoxic responses to inorganic nanoparticles and nanoparticle aggregates. **Small**, v. 4, n. 11, p. 2025-2034, 2008.

DOHERTY, G. J.; MCMAHON, H. T. Mechanisms of endocytosis. **Annual review of biochemistry**, v. 78, p. 857-902, 2009.

DOWLING, A.; CLIFT, R.; GROBERT, N.; HUTTON, D.; OLIVER, R.; O'NEILL, O.; PETHICA, J.; PIDGEON, N.; PORRITT, J.; RYAN, J. Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties. **London: The Royal Society & The Royal Academy of Engineering Report**, p. 61-64, 2004.

DUBE, D. H.; BERTOZZI, C. R. Glycans in cancer and inflammation—potential for therapeutics and diagnostics. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 4, n. 6, p. 477-488, 2005.

ELLEDGE, S. J. Cell cycle checkpoints: preventing an identity crisis. **Science**, v. 274, n. 5293, p. 1664, 1996.

ESTIMATIVA, I. **Incidência de câncer no Brasil [Internet]**: Estimativa 2016.

FALCONER, J.; ROSS, J.; FEARON, K.; HAWKINS, R.; O'RIORDAIN, M.; CARTER, D. Effect of eicosapentaenoic acid and other fatty acids on the growth in vitro of human pancreatic cancer cell lines. **British journal of cancer**, v. 69, n. 5, p. 826, 1994.

FARAGE, M. A.; MILLER, K. W.; ELSNER, P.; MAIBACH, H. I. Characteristics of the aging skin. **Advances in wound care**, v. 2, n. 1, p. 5-10, 2013.

FARAJI, A. H.; WIPF, P. Nanoparticles in cellular drug delivery. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 17, n. 8, p. 2950-2962, 2009.

FAZIO, M.; OLSEN, D.; UITTO, J. Skin aging: lessons from cutis laxa and elastoderma. **Cutis**, v. 43, n. 5, p. 437-444, 1989.

FIELD, C. J.; SCHLEY, P. D. Evidence for potential mechanisms for the effect of conjugated linoleic acid on tumor metabolism and immune function: lessons from n-3 fatty acids. **The American journal of clinical nutrition**, v. 79, n. 6, p. 1190S-1198S, 2004.

FLAMAND, N.; MARROT, L.; BELAIDI, J.-P.; BOUROUF, L.; DOURILLE, E.; FELTES, M.; MEUNIER, J.-R. Development of genotoxicity test procedures with Episkin®, a reconstructed human skin model: Towards new tools for in vitro risk assessment of dermally applied compounds? **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 606, n. 1, p. 39-51, 2006.

FREEDMAN, J. A.; TYLER, D. S.; NEVINS, J. R.; AUGUSTINE, C. K. Use of gene expression and pathway signatures to characterize the complexity of human melanoma. **Am J Pathol**, v. 178, n. 6, p. 2513-22, 2011.

FRÖHLICH, E. The role of surface charge in cellular uptake and cytotoxicity of medical nanoparticles. **Int J Nanomedicine**, v. 7, n. 1, p. 5577-91, 2012.

GABIZON, A.; MARTIN, F. Polyethylene glycol-coated (pegylated) liposomal doxorubicin. **Drugs**, v. 54, n. 4, p. 15-21, 1997.

GAL, D.; OHASHI, M.; MACDONALD, P. C.; BUCHSBAUM, H. J.; SIMPSON, E. R. Low-density lipoprotein as a potential vehicle for chemotherapeutic agents and radionucleotides in the management of gynecologic neoplasms. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 139, n. 8, p. 877-885, 1981.

GALICHET, A.; WEIBEL, M.; HEIZMANN, C. W. Calcium-regulated intramembrane proteolysis of the RAGE receptor. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 370, n. 1, p. 1-5, 2008.

GANDINI, S.; AUTIER, P.; BONIOL, M. Reviews on sun exposure and artificial light and melanoma. **Progress in biophysics and molecular biology**, v. 107, n. 3, p. 362-366, 2011.

GARBE, C.; EIGENTLER, T. K.; KEILHOLZ, U.; HAUSCHILD, A.; KIRKWOOD, J. M. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. **Oncologist**, v. 16, n. 1, p. 5-24, 2011.

GARDOUH, A. R.; GAD, S.; GHONAIM, H. M.; GHORAB, M. M. Design and characterization of glyceryl monostearate solid lipid nanoparticles prepared by high shear homogenization. **British Journal of Pharmaceutical Research**, v. 3, n. 3, p. 326-346, 2013.

GAUMET, M.; VARGAS, A.; GURNY, R.; DELIE, F. Nanoparticles for drug delivery: The need for precision in reporting particle size parameters. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 69, n. 1, p. 1-9, 2008.

GEHM, B. D.; MCANDREWS, J. M.; CHIEN, P.-Y.; JAMESON, J. L. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 94, n. 25, p. 14138-14143, 1997.

GKOGKOLOU, P.; BÖHM, M. Advanced glycation end products: Key players in skin aging? **Dermato-endocrinology**, v. 4, n. 3, p. 259-270, 2012.

GLOMB, M. A.; MONNIER, V. M. Mechanism of protein modification by glyoxal and glycolaldehyde, reactive intermediates of the Maillard reaction. **Journal of Biological Chemistry**, v. 270, n. 17, p. 10017-10026, 1995.

GOH, J. Z.; TANG, S. N.; CHIONG, H. S.; YONG, Y. K.; ZURAINI, A.; HAKIM, M. N. evaluation of antinociceptive activity of nanoliposome-encapsulated and free-form diclofenac in rats and mice. **International journal of nanomedicine**, v. 10, p. 297, 2015.

GONÇALEZ, M.; CORRÊA, M.; CHORILLI, M. Skin delivery of kojic Acid-loaded nanotechnology-based drug delivery systems for the treatment of skin aging. **BioMed research international**, v. 2013, 2013.

GOVINDARAJAN, B.; SLIGH, J. E.; VINCENT, B. J.; LI, M.; CANTER, J. A.; NICKOLOFF, B. J.; RODENBURG, R. J.; SMEITINK, J. A.; OBERLEY, L.; ZHANG, Y. Overexpression of Akt converts radial growth melanoma to vertical growth melanoma. **Journal of Clinical Investigation**, v. 117, n. 3, p. 719-729, 2007.

GRILL, A. E.; JOHNSTON, N. W.; SADHUKHA, T.; PANYAM, J. A review of select recent patents on novel nanocarriers. **Recent Patents on Drug Delivery & Formulation**, v. 3, n. 2, p. 137-142, 2009.

GRIVENNIKOV, S. I.; GRETEN, F. R.; KARIN, M. Immunity, inflammation, and cancer. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 883-899, 2010.

GUO, L.; PENG, Y.; YAO, J.; SUI, L.; GU, A.; WANG, J. Anticancer Activity and Molecular Mechanism of Resveratrol–Bovine Serum Albumin Nanoparticles on Subcutaneously Implanted Human Primary Ovarian Carcinoma Cells in Nude Mice. **Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals**, v. 25, n. 4, p. 471-477, 2010.

GUTERRES, S. S.; ALVES, M. P.; POHLMANN, A. R. Polymeric nanoparticles, nanospheres and nanocapsules, for cutaneous applications. **Drug Target Insights**, v. 2, p. 147, 2007.

HAMBLIN, M. R.; AVCI, P.; PROW, T. **Nanoscience in Dermatology**. Elsevier Science, 2016. ISBN 9780128029459.

HAMMES, H.-P.; HOERAUF, H.; ALT, A.; SCHLEICHER, E.; CLAUSEN, J. T.; BRETZEL, R. G.; LAQUA, H. Nε (carboxymethyl) lysin and the AGE receptor RAGE colocalize in age-related macular degeneration. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 40, n. 8, p. 1855-1859, 1999.

HANAHAN, D.; WEINBERG, ROBERT A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011.

HELGASON, T.; AWAD, T.; KRISTBERGSSON, K.; MCCLEMENTS, D. J.; WEISS, J. Effect of surfactant surface coverage on formation of solid lipid nanoparticles (SLN). **Journal of colloid and interface science**, v. 334, n. 1, p. 75-81, 2009.

HENRIQUES, M.; SILVA, P.; MARTINS, M.; FLORES, C.; CUNHA, F.; ASSREUY-FILHO, J.; CORDEIRO, R. Mouse paw edema. A new model for inflammation? **Brazilian journal of medical and biological research= Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas/Sociedade Brasileira de Biofisica...**[et al.], v. 20, n. 2, p. 243-249, 1986.

HILLAIREAU, H.; COUVREUR, P. Nanocarriers' entry into the cell: relevance to drug delivery. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 66, n. 17, p. 2873-2896, 2009.

HILLEGASS, J. M.; SHUKLA, A.; LATHROP, S. A.; MACPHERSON, M. B.; FUKAGAWA, N. K.; MOSSMAN, B. T. Assessing nanotoxicity in cells in vitro. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology**, v. 2, n. 3, p. 219-231, 2010.

HONG, R.-L.; HUANG, C.-J.; TSENG, Y.-L.; PANG, V. F.; CHEN, S.-T.; LIU, J.-J.; CHANG, F.-H. Direct Comparison of Liposomal Doxorubicin with or without Polyethylene Glycol Coating in C-26 Tumor-bearing Mice Is Surface Coating with Polyethylene Glycol Beneficial? **Clinical Cancer Research**, v. 5, n. 11, p. 3645-3652, 1999.

HOO, C. M.; STAROSTIN, N.; WEST, P.; MECARTNEY, M. L. A comparison of atomic force microscopy (AFM) and dynamic light scattering (DLS) methods to characterize nanoparticle size distributions. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 10, n. 1, p. 89-96, 2008.

HORI, M.; YAGI, M.; NOMOTO, K.; ICHIJO, R.; SHIMODE, A.; KITANO, T.; YONEI, Y. Experimental models for advanced glycation end product formation using albumin, collagen, elastin, keratin and proteoglycan. **Anti-Aging Medicine**, v. 9, n. 6, p. 125-134, 2012.

HOWARD, K. A.; RAHBK, U. L.; LIU, X.; DAMGAARD, C. K.; GLUD, S. Z.; ANDERSEN, M. Ø.; HOVGAAARD, M. B.; SCHMITZ, A.; NYENGAARD, J. R.; BESENBACHER, F. RNA interference in vitro and in vivo using a chitosan/siRNA nanoparticle system. **Molecular Therapy**, v. 14, n. 4, p. 476-484, 2006.

HU, F.-Q.; JIANG, S.-P.; DU, Y.-Z.; YUAN, H.; YE, Y.-Q.; ZENG, S. Preparation and characterization of stearic acid nanostructured lipid carriers by solvent diffusion method in an aqueous system. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 45, n. 3-4, p. 167-173, 2005.

ICH. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1). p. 17, 2005.

INNOCENTE, N.; BIASUTTI, M.; VENIR, E.; SPAZIANI, M.; MARCHESINI, G. Effect of high-pressure homogenization on droplet size distribution and rheological properties of ice cream mixes. **Journal of Dairy Science**, v. 92, n. 5, p. 1864-1875, 2009.

IVERSEN, T.-G.; SKOTLAND, T.; SANDVIG, K. Endocytosis and intracellular transport of nanoparticles: present knowledge and need for future studies. **Nano Today**, v. 6, n. 2, p. 176-185, 2011.

IWASAKI, T.; ISHIBASHI, J.; TANAKA, H.; SATO, M.; ASAOKA, A.; TAYLOR, D.; YAMAKAWA, M. Selective cancer cell cytotoxicity of enantiomeric 9-mer peptides derived from beetle defensins depends on negatively charged phosphatidylserine on the cell surface. **Peptides**, v. 30, n. 4, p. 660-668, 2009.

IYER, A. K.; KHALED, G.; FANG, J.; MAEDA, H. Exploiting the enhanced permeability and retention effect for tumor targeting. **Drug discovery today**, v. 11, n. 17, p. 812-818, 2006.

JAIN, A.; JAIN, K.; KESHARWANI, P.; JAIN, N. K. Low density lipoproteins mediated nanoplateforms for cancer targeting. **Journal of nanoparticle research**, v. 15, n. 9, p. 1-38, 2013.

JAIN, P. K.; LEE, K. S.; EL-SAYED, I. H.; EL-SAYED, M. A. Calculated absorption and scattering properties of gold nanoparticles of different size, shape, and composition: applications in biological imaging and biomedicine. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 110, n. 14, p. 7238-7248, 2006.

JARACZ, S.; CHEN, J.; KUZNETSOVA, L. V.; OJIMA, I. Recent advances in tumor-targeting anticancer drug conjugates. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 17, p. 5043-5054, 2005.

JENNING, V.; GOHLA, S. H. Encapsulation of retinoids in solid lipid nanoparticles (SLN). **Journal of microencapsulation**, v. 18, n. 2, p. 149-158, 2001.

JENNING, V.; THÜNEMANN, A. F.; GOHLA, S. H. Characterisation of a novel solid lipid nanoparticle carrier system based on binary mixtures of liquid and solid lipids. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 199, n. 2, p. 167-177, 2000.

JIN, H.; LOVELL, J. F.; CHEN, J.; NG, K.; CAO, W.; DING, L.; ZHANG, Z.; ZHENG, G. Cytosolic delivery of LDL nanoparticle cargo using photochemical internalization. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 10, n. 5, p. 810-816, 2011.

JIN, S. G.; YOUSAF, A. M.; SON, M. W.; JANG, S. W.; KIM, D. W.; KIM, J. O.; YONG, C. S.; KIM, J. H.; CHOI, H.-G. Mechanical properties, skin permeation and in vivo evaluations of dexibuprofen-loaded emulsion gel for topical delivery. **Archives of pharmacal research**, v. 38, n. 2, p. 216-222, 2015.

JOHNSON, S.; NGUYEN, V.; CODER, D. Assessment of cell viability. **Current protocols in cytometry**, p. 9.2. 1-9.2. 26, 2013.

JONES, C. F.; GRAINGER, D. W. In vitro assessments of nanomaterial toxicity. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 61, n. 6, p. 438-456, 2009.

JORES, K.; MEHNERT, W.; DRECHSLER, M.; BUNJES, H.; JOHANN, C.; MÄDER, K. Investigations on the structure of solid lipid nanoparticles (SLN) and oil-loaded solid lipid nanoparticles by photon correlation spectroscopy, field-flow fractionation and transmission electron microscopy. **Journal of Controlled Release**, v. 95, n. 2, p. 217-227, 2004.

JUHLIN, L.; MAGNOLDO, T.; DARMON, M. Expression of loricrin in skin disorders. **Acta dermato-venereologica**, v. 72, n. 6, p. 407-409, 1992.

KANITAKIS, J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. **European journal of dermatology: EJD**, v. 12, n. 4, p. 390-9; quiz 400-1, 2001.

KARAIPEKLI, A.; SARı, A.; KAYGUSUZ, K. Thermal conductivity improvement of stearic acid using expanded graphite and carbon fiber for energy storage applications. **Renewable Energy**, v. 32, n. 13, p. 2201-2210, 2007.

KHALIL, M.; MARCELLETTI, J. F.; KATZ, L. R.; KATZ, D. H.; POPE, L. E. Topical application of docosan-ol-or stearic acid-containing creams reduces severity of phenol burn wounds in mice. **Contact dermatitis**, v. 43, n. 2, p. 79-81, 2000.

KHIAO IN, M.; WALLMEYER, L.; HEDTRICH, S.; RICHARDSON, K.; PLENDL, J.; KAESSMEYER, S. The effect of endothelialization on the epidermal differentiation in human three-dimensional skin constructs—A morphological study. **Clinical hemorheology and microcirculation**, v. 61, n. 2, p. 157-174, 2015.

KIM, A.; YANG, Y.; LEE, M. S.; YOO, Y. D.; LEE, H. G.; LIM, J. S. NDRG2 gene expression in B16F10 melanoma cells restrains melanogenesis via inhibition of Mitf expression. **Pigment cell & melanoma research**, v. 21, n. 6, p. 653-664, 2008.

KIM, J.; WAN, C. K.; J O'CARROLL, S.; SHAIKH, S. B.; NICHOLSON, L. F. The role of receptor for advanced glycation end products (RAGE) in neuronal differentiation. **Journal of neuroscience research**, v. 90, n. 6, p. 1136-1147, 2012a.

KIM, M. Y. Nitric oxide triggers apoptosis in A375 human melanoma cells treated with capsaicin and resveratrol. **Molecular medicine reports**, v. 5, n. 2, p. 585-591, 2012.

KIM, S.; NG, W. K.; DONG, Y.; DAS, S.; TAN, R. B. Preparation and physicochemical characterization of trans-resveratrol nanoparticles by temperature-controlled antisolvent precipitation. **Journal of Food Engineering**, v. 108, n. 1, p. 37-42, 2012b.

KITTLER, S.; GREULICH, C.; GEBAUER, J.; DIENDORF, J.; TREUEL, L.; RUIZ, L.; GONZALEZ-CALBET, J.; VALLET-REGI, M.; ZELLNER, R.; KÖLLER, M. The influence of proteins on the dispersability and cell-biological activity of silver nanoparticles. **Journal of Materials Chemistry**, v. 20, n. 3, p. 512-518, 2010.

KONG, B.; SEOG, J. H.; GRAHAM, L. M.; LEE, S. B. Experimental considerations on the cytotoxicity of nanoparticles. **Nanomedicine**, v. 6, n. 5, p. 929-941, 2011.

KRASNICI, S.; WERNER, A.; EICHHORN, M. E.; SCHMITT-SODY, M.; PAHERNIK, S. A.; SAUER, B.; SCHULZE, B.; TEIFEL, M.; MICHAELIS, U.; NAUJOKS, K. Effect of the surface charge of liposomes on their uptake by angiogenic tumor vessels. **International journal of cancer**, v. 105, n. 4, p. 561-567, 2003.

KRISTL, J.; TESKAČ, K.; CADDEO, C.; ABRAMOVIĆ, Z.; ŠENTJURČ, M. Improvements of cellular stress response on resveratrol in liposomes. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 73, n. 2, p. 253-259, 2009.

KÜCHLER, S.; RADOWSKI, M. R.; BLASCHKE, T.; DATHE, M.; PLENDL, J.; HAAG, R.; SCHÄFER-KORTING, M.; KRAMER, K. D. Nanoparticles for skin penetration enhancement—a comparison of a dendritic core-multishell-nanotransporter and solid lipid nanoparticles. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 71, n. 2, p. 243-250, 2009.

KUKOWSKA-LATALLO, J. F.; CANDIDO, K. A.; CAO, Z.; NIGAVEKAR, S. S.; MAJOROS, I. J.; THOMAS, T. P.; BALOGH, L. P.; KHAN, M. K.; BAKER, J. R. Nanoparticle targeting of anticancer drug improves therapeutic response in animal model of human epithelial cancer. **Cancer research**, v. 65, n. 12, p. 5317-5324, 2005.

KULKARNI, V. S. **Handbook of non-invasive drug delivery systems: science and technology**. Elsevier, 2009. ISBN 0815520263.

KUMAR, R.; PHILIP, A. Modified transdermal technologies: Breaking the barriers of drug permeation via the skin. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 6, n. 1, p. 633-644, 2007.

KUMAR, S.; RANDHAWA, J. K. Preparation and characterization of Paliperidone loaded solid lipid nanoparticles. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 102, p. 562-568, 2013.

KUNSTFELD, R.; WICKENHAUSER, G.; MICHAELIS, U.; TEIFEL, M.; UMEK, W.; NAUJOKS, K.; WOLFF, K.; PETZELBAUER, P. Paclitaxel encapsulated in cationic liposomes diminishes tumor angiogenesis and melanoma growth in a “humanized” SCID mouse model. **Journal of investigative dermatology**, v. 120, n. 3, p. 476-482, 2003.

KUO, Y.-C.; CHEN, H.-H. Effect of electromagnetic field on endocytosis of cationic solid lipid nanoparticles by human brain-microvascular endothelial cells. **Journal of drug targeting**, v. 18, n. 6, p. 447-456, 2010.

KUO, Y.-C.; LIANG, C.-T. Catanionic solid lipid nanoparticles carrying doxorubicin for inhibiting the growth of U87MG cells. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 85, n. 2, p. 131-137, 2011.

KUO, Y.-C.; WANG, C.-C. Cationic solid lipid nanoparticles with primary and quaternary amines for release of saquinavir and biocompatibility with endothelia. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 101, p. 101-105, 2013.

LABARRE, D.; VAUTHIER, C.; CHAUVIERRE, C.; PETRI, B.; MÜLLER, R.; CHEHIMI, M. M. Interactions of blood proteins with poly(isobutylcyanoacrylate) nanoparticles decorated with a polysaccharidic brush. **Biomaterials**, v. 26, n. 24, p. 5075-5084, 2005.

LEAMON, C. P.; REDDY, J. A. Folate-targeted chemotherapy. **Advanced drug delivery reviews**, v. 56, n. 8, p. 1127-1141, 2004.

LEE, J. K.; KIM, D. B.; KIM, J. I.; KIM, P. Y. In vitro cytotoxicity tests on cultured human skin fibroblasts to predict skin irritation potential of surfactants. **Toxicology in vitro**, v. 14, n. 4, p. 345-349, 2000.

LIN, J.; ALEXANDER-KATZ, A. Cell membranes open “doors” for cationic nanoparticles/biomolecules: insights into uptake kinetics. **Acs Nano**, v. 7, n. 12, p. 10799-10808, 2013.

LIU, J.; HU, W.; CHEN, H.; NI, Q.; XU, H.; YANG, X. Isotretinoin-loaded solid lipid nanoparticles with skin targeting for topical delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 328, n. 2, p. 191-195, 2007.

LOWE, J. S. **Stevens & Lowe Histologia Humana**. Elsevier Brasil, 2015. ISBN 8535236899.

LUNDBERG, B. Preparation of drug low density lipoprotein complexes for delivery of antitumoral drugs via the low density lipoprotein pathway. **Cancer research**, v. 47, n. 15, p. 4105-4108, 1987.

MAEDA, H.; WU, J.; SAWA, T.; MATSUMURA, Y.; HORI, K. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review. **Journal of Controlled Release**, v. 65, n. 1, p. 271-284, 2000.

MAHOR, S.; RAWAT, A.; DUBEY, P. K.; GUPTA, P. N.; KHATRI, K.; GOYAL, A. K.; VYAS, S. Cationic transfersomes based topical genetic vaccine against hepatitis B. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 340, n. 1, p. 13-19, 2007.

MAILÄNDER, V.; LORENZ, M. R.; HOLZAPFEL, V.; MUSYANOVYCH, A.; FUCHS, K.; WIESNETH, M.; WALTHER, P.; LANDFESTER, K.; SCHREZENMEIER, H. Carboxylated superparamagnetic iron oxide particles label cells intracellularly without transfection agents. **Molecular imaging and biology**, v. 10, n. 3, p. 138-146, 2008.

MALAM, Y.; LOIZIDOU, M.; SEIFALIAN, A. M. Liposomes and nanoparticles: nanosized vehicles for drug delivery in cancer. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 30, n. 11, p. 592-599, 2009.

MANUAL, P. OxiSelect™ Nε-(carboxymethyl) lysine (CML) Competitive ELISA Kit.

MARA MAINARDES, R.; CRISTINA COCENZA URBAN, M.; OLIVEIRA CINTO, P.; VINICIUS CHAUD, M.; CESAR EVANGELISTA, R.; PALMIRA DAFLON GREMIAO, M. Liposomes and micro/nanoparticles as colloidal carriers for nasal drug delivery. **Current Drug Delivery**, v. 3, n. 3, p. 275-285, 2006.

MARCATO, P.; CAVERZAN, J.; ROSSI-BERGMANN, B.; PINTO, E.; MACHADO, D.; SILVA, R.; JUSTO, G.; FERREIRA, C.; DURÁN, N. Nanostructured polymer and lipid carriers for sunscreen. Biological effects and skin permeation. **Journal of nanoscience and nanotechnology**, v. 11, n. 3, p. 1880-1886, 2011.

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

MASQUELIER, M.; VITOLS, S.; PETERSON, C. Low-density lipoprotein as a carrier of antitumoral drugs: In vivo fate of drug-human-low-density lipoprotein complexes in mice. **Cancer research**, v. 46, n. 8, p. 3842-3847, 1986.

MASTERS, J. R.; STACEY, G. N. Changing medium and passaging cell lines. **Nature protocols**, v. 2, n. 9, p. 2276-2284, 2007.

MCCARBERG, B.; D'ARCY, Y. Options in topical therapies in the management of patients with acute pain. **Postgraduate medicine**, v. 125, n. sup1, p. 19-24, 2013.

MCMAHON, H. T.; BOUCROT, E. Molecular mechanism and physiological functions of clathrin-mediated endocytosis. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 12, n. 8, p. 517-533, 2011.

MEHNERT, W.; MÄDER, K. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications. **Advanced drug delivery reviews**, v. 47, n. 2, p. 165-196, 2001a.

_____. Solid lipid nanoparticles: Production, characterization and applications. **Adv. Drug. Deliv. Rev.**, v. 47, n. 2-3, p. 165-196, 2001b.

MEHREL, T.; HOHL, D.; ROTHNAGEL, J. A.; LONGLEY, M. A.; BUNDMAN, D.; CHENG, C.; LICHTI, U.; BISHER, M. E.; STEVEN, A. C.; STEINERT, P. M. Identification of a major keratinocyte cell envelope protein, loricrin. **Cell**, v. 61, n. 6, p. 1103-1112, 1990.

MEI, Z.; CHEN, H.; WENG, T.; YANG, Y.; YANG, X. Solid lipid nanoparticle and microemulsion for topical delivery of triptolide. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 56, n. 2, p. 189-196, 2003.

MELNIKOVA, V.; BAR-ELI, M. Inflammation and melanoma growth and metastasis: the role of platelet-activating factor (PAF) and its receptor. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 26, n. 3-4, p. 359-371, 2007.

MERTSCHING, H.; WEIMER, M.; KERSEN, S.; BRUNNER, H. Human skin equivalent as an alternative to animal testing. **GMS Krankenhaushygiene interdisziplinär**, v. 3, n. 1, 2008.

MINAYO, M. C. D. S. Aging of the Brazilian population and challenges for the health sector. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 2, p. 208-210, 2012.

MOHANRAJ, V.; CHEN, Y. Nanoparticles-a review. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 5, n. 1, p. 561-573, 2007.

MONNIER, V. M.; MUSTATA, G. T.; BIEMEL, K. L.; REIHL, O.; LEDERER, M. O.; ZHENYU, D.; SELL, D. R. Cross-linking of the extracellular matrix by the maillard reaction in aging and diabetes: an update on “a puzzle nearing resolution”. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1043, n. 1, p. 533-544, 2005.

MOSBY, I. **Mosby's dictionary of medicine, nursing & health professions**. Elsevier Health Sciences, 2013. ISBN 0323074030.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of immunological methods**, v. 65, n. 1, p. 55-63, 1983.

MUKHERJEE, S.; EDMUNDS, M.; LEI, X.; OTTAVIANI, M. F.; ANANTHAPADMANABHAN, K. P.; TURRO, N. J. Original Contribution: Stearic acid delivery to corneum from a mild and moisturizing cleanser. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 9, n. 3, p. 202-210, 2010.

MULLA, J.; KHAZI, I. Influence of process variables on particle size of solid lipid nanoparticles **Indian Journal of Novel Drug Delivery**, v. 1, n. 1, p. 47-49, 2009.

MÜLLER, R.; LUCKS, J. Arzneistoffträger aus festen lipidteilchen, feste lipidnanosphären (sln). **European patent**, v. 605497, 1996.

MÜLLER, R.; PETERSEN, R.; HOMMOSS, A.; PARDEIKE, J. Nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic dermal products. **Advanced drug delivery reviews**, v. 59, n. 6, p. 522-530, 2007.

MÜLLER, R.; RADTKE, M.; WISSING, S. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, p. S131-S155, 2002.

MÜLLER, R. H.; MÄDER, K.; GOHLA, S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery—a review of the state of the art. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 161-177, 2000a.

MÜLLER, R. H.; MÄDER, K.; GOHLA, S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery – a review of the state of the art. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 161-177, 2000b.

MULLER, R. H.; SCHWARZ, C.; MEHNERT, W.; LUCKS, J. S. Production of solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery. **Proceedings of the Controlled Release Society**, n. 20, p. 480-481, 1993.

NA, K.; SEONG LEE, E.; BAE, Y. H. Adriamycin loaded pullulan acetate/sulfonamide conjugate nanoparticles responding to tumor pH: pH-dependent cell interaction, internalization and cytotoxicity in vitro. **Journal of Controlled Release**, v. 87, n. 1, p. 3-13, 2003.

NDIAYE, M.; PHILIPPE, C.; MUKHTAR, H.; AHMAD, N. The grape antioxidant resveratrol for skin disorders: promise, prospects, and challenges. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 508, n. 2, p. 164-170, 2011.

NEMEN, D.; LEMOS-SENNA, E. Preparação e caracterização de suspensões coloidais de nanocarreadores lipídicos contendo resveratrol destinados à administração cutânea. **Quim. Nova**, v. 34, n. 3, p. 408-413, 2011.

NEPAL, P. R.; HAN, H.-K.; CHOI, H.-K. Enhancement of solubility and dissolution of Coenzyme Q 10 using solid dispersion formulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 383, n. 1, p. 147-153, 2010.

NEWA, M.; BHANDARI, K. H.; LI, D. X.; KWON, T.-H.; KIM, J. A.; YOO, B. K.; WOO, J. S.; LYOO, W. S.; YONG, C. S.; CHOI, H. G. Preparation, characterization and in vivo evaluation of ibuprofen binary solid dispersions with poloxamer 188. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 343, n. 1, p. 228-237, 2007.

NICOLETTI, I.; MIGLIORATI, G.; PAGLIACCI, M.; GRIGNANI, F.; RICCARDI, C. A rapid and simple method for measuring thymocyte apoptosis by propidium iodide staining and flow cytometry. **Journal of immunological methods**, v. 139, n. 2, p. 271-279, 1991.

NIKOLAKIS, G.; ZOSCHKE, C.; MAKRANTONAKI, E.; HAUSMANN, C.; SCHÄFER-KORTING, M.; ZOUBOULIS, C. [Experimental models of human skin aging]. **Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete**, 2016.

NILES, R. M.; COOK, C. P.; MEADOWS, G. G.; FU, Y.-M.; MCLAUGHLIN, J. L.; RANKIN, G. O. Resveratrol is rapidly metabolized in athymic (nu/nu) mice and does not inhibit human melanoma xenograft tumor growth. **The Journal of nutrition**, v. 136, n. 10, p. 2542-2546, 2006.

NILES, R. M.; MCFARLAND, M.; WEIMER, M. B.; REDKAR, A.; FU, Y.-M.; MEADOWS, G. G. Resveratrol is a potent inducer of apoptosis in human melanoma cells. **Cancer Letters**, v. 190, n. 2, p. 157-163, 2003.

NITHYA, S.; RADHIKA, T.; JEDDY, N. Loricrin-an overview. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology**, v. 19, n. 1, p. 64, 2015.

NOGUCHI, Y.; WU, J.; DUNCAN, R.; STROHALM, J.; ULBRICH, K.; AKAIKE, T.; MAEDA, H. Early phase tumor accumulation of macromolecules: a great difference in clearance rate between tumor and normal tissues. **Cancer Science**, v. 89, n. 3, p. 307-314, 1998.

NOMOTO, K.; YAGI, M.; ARITA, S.; OGURA, M.; YONEI, Y. Skin accumulation of advanced glycation end products and lifestyle behaviors in Japanese. **Anti-Aging Medicine**, v. 9, n. 6, p. 165-173, 2012.

NUTRITION, U. S. D. O. H. A. H. S. F. A. D. A. C. F. F. S. A. A. Guidance for Industry: Assessing the Effects of Significant Manufacturing Process Changes, Including Emerging Technologies, on the Safety and Regulatory Status of Food Ingredients and Food Contact Substances, Including Food Ingredients that are Color Additives 2012.

OLAMI, H.; ZILBERMAN, M. Microstructure and in vitro cellular response to novel soy protein-based porous structures for tissue regeneration applications. **Journal of biomaterials applications**, p. 0885328215614713, 2015.

OLESEN, K. R.; BASSETT, D. R.; WILKERSON, C. L. Surfactant co-thickening in model associative polymers. **Progress in Organic Coatings**, v. 35, n. 1-4, p. 161-170, 1999.

OLIVEIRA, M. B.; PRADO, A. H. D.; BERNEGOSI, J.; SATO, C. S.; LOURENÇO BRUNETTI, I.; SCARPA, M. V.; LEONARDI, G. R.; FRIBERG, S. E.; CHORILLI, M. Topical Application of Retinyl Palmitate-Loaded Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems for the Treatment of Skin Aging. **BioMed research international**, v. 2014, 2014.

OSMAN, M. A.; ATALLAH, A. Effect of the particle size on the viscoelastic properties of filled polyethylene. **Polymer**, v. 47, n. 7, p. 2357-2368, 2006.

OTT, C.; JACOBS, K.; HAUCKE, E.; SANTOS, A. N.; GRUNE, T.; SIMM, A. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. **Redox biology**, v. 2, p. 411-429, 2014.

OWENS, D. E.; PEPPAS, N. A. Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 307, n. 1, p. 93-102, 2006.

OWENS III, D. E.; PEPPAS, N. A. Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 307, n. 1, p. 93-102, 2006.

PAGEON, H. Reaction of glycation and human skin: the effects on the skin and its components, reconstructed skin as a model. **Pathologie Biologie**, v. 58, n. 3, p. 226-231, 2010.

PAGEON, H.; TÉCHER, M.-P.; ASSELINEAU, D. Reconstructed skin modified by glycation of the dermal equivalent as a model for skin aging and its potential use to evaluate anti-glycation molecules. **Experimental gerontology**, v. 43, n. 6, p. 584-588, 2008.

PAGEON, H.; ZUCCHI, H.; DAI, Z.; SELL, D. R.; STRAUCH, C. M.; MONNIER, V. M.; ASSELINEAU, D. Biological effects induced by specific advanced glycation end products in the reconstructed skin model of aging. **BioResearch open access**, v. 4, n. 1, p. 54-64, 2015a.

PAGEON, H.; ZUCCHI, H.; PENNACCHI, P. C.; ASSELINEAU, D. Glycation and Skin Aging. 2015b.

PARK, M. V.; ANNEMA, W.; SALVATI, A.; LESNIAK, A.; ELSAESSER, A.; BARNES, C.; MCKERR, G.; HOWARD, C. V.; LYNCH, I.; DAWSON, K. A. In vitro developmental toxicity test detects inhibition of stem cell differentiation by silica nanoparticles. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 240, n. 1, p. 108-116, 2009a.

PARK, M. V.; LANKVELD, D. P.; VAN LOVEREN, H.; DE JONG, W. H. The status of in vitro toxicity studies in the risk assessment of nanomaterials. **Nanomedicine**, v. 4, n. 6, p. 669-685, 2009b.

PARLO, R., AND; COLEMAN, P. Enhanced rate of citrate export from cholesterol-rich hepatoma mitochondria. The truncated Krebs cycle and other metabolic ramifications of

mitochondrial membrane cholesterol. **Journal of Biological Chemistry**, v. 259, n. 16, p. 9997-10003, 1984.

PATHAK, Y.; THASSU, D. **Drug delivery nanoparticles formulation and characterization**. CRC Press, 2009. ISBN 1420078046.

PENDARIES, V.; LE LAMER, M.; CAU, L.; HANSMANN, B.; MALAISSE, J.; KEZIC, S.; SERRE, G.; SIMON, M. In a three-dimensional reconstructed human epidermis filaggrin-2 is essential for proper cornification. **Cell death & disease**, v. 6, n. 2, p. e1656, 2015.

PENNACCHI, P. C.; DE ALMEIDA, M. E. S.; GOMES, O. L. A.; FAIAO-FLORES, F.; DE ARAÚJO CREPALDI, M. C.; DOS SANTOS, M. F.; DE MORAES BARROS, S. B.; MARIA-ENGLER, S. S. Glycated Reconstructed Human Skin as a Platform to Study the Pathogenesis of Skin Aging. **Tissue Engineering Part A**, v. 21, n. 17-18, p. 2417-2425, 2015.

PIRAS, S.; FURFARO, A.; DOMENICOTTI, C.; TRAVERSO, N.; MARINARI, U.; PRONZATO, M.; NITTI, M. RAGE expression and ROS generation in neurons: Differentiation versus damage. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2016, 2016.

POHLMANN, A. R.; DETONI, C. B.; PAESE, K.; CORADINI, K.; BECK, R. C.; GUTERRES, S. S. Polymeric Nanocapsules for Topical Delivery. In: (Ed.). **Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement**: Springer, 2016. p.201-221. ISBN 3662478617.

POSADAS, I.; BUCCI, M.; ROVIEZZO, F.; ROSSI, A.; PARENTE, L.; SAUTEBIN, L.; GILPINO, G. Carrageenan-induced mouse paw oedema is biphasic, age-weight dependent, and displays differential mitic xido cyclooxygenase 2 expression. **British journal of pharmacology**, v. 142, n. 2, p. 331-338, 2004.

POUMAY, Y.; DUPONT, F.; MARCOUX, S.; LECLERCQ-SMEKENS, M.; HERIN, M.; COQUETTE, A. A simple reconstructed human epidermis: preparation of the culture model and utilization in in vitro studies. **Archives of dermatological research**, v. 296, n. 5, p. 203-211, 2004.

PRIMO, F. L.; BENTLEY, M. V.; TEDESCO, A. C. Photophysical studies and in vitro skin permeation/retention of Foscan®/nanoemulsion (NE) applicable to photodynamic therapy skin cancer treatment. **Journal of nanoscience and nanotechnology**, v. 8, n. 1, p. 340-347, 2008.

PROW, T. W.; GRICE, J. E.; LIN, L. L.; FAYE, R.; BUTLER, M.; BECKER, W.; WURM, E. M.; YOONG, C.; ROBERTSON, T. A.; SOYER, H. P. Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 63, n. 6, p. 470-491, 2011.

PUZIY, A.; PODDUBNAYA, O.; MARTÍNEZ-ALONSO, A.; SUÁREZ-GARCÍA, F.; TASCÓN, J. Synthetic carbons activated with phosphoric acid: I. Surface chemistry and ion binding properties. **Carbon**, v. 40, n. 9, p. 1493-1505, 2002.

QUADIR, M. A.; HAAG, R. Biofunctional nanosystems based on dendritic polymers. **Journal of Controlled Release**, v. 161, n. 2, p. 484-495, 2012.

QUAN, T. **Molecular Mechanisms of Skin Aging and Age-Related Diseases**. CRC Press, 2016. ISBN 1498704646.

RABINOVITCH, M. Professional and non-professional phagocytes: an introduction. **Trends in cell biology**, v. 5, n. 3, p. 85-87, 1995.

RADOWSKI, M. R.; SHUKLA, A.; VON BERLEPSCH, H.; BÖTTCHER, C.; PICKAERT, G.; REHAGE, H.; HAAG, R. Supramolecular aggregates of dendritic multishell architectures as universal nanocarriers. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 8, p. 1265-1269, 2007.

RAJADHYAKSHA, M.; ANDERSON, R. R.; WEBB, R. H. Video-rate confocal scanning laser microscope for imaging human tissues in vivo. **Applied optics**, v. 38, n. 10, p. 2105-2115, 1999.

RAJADHYAKSHA, M.; GROSSMAN, M.; ESTEROWITZ, D.; WEBB, R. H.; ANDERSON, R. R. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin: melanin provides strong contrast. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 104, n. 6, p. 946-952, 1995.

RAN, S.; DOWNES, A.; THORPE, P. E. Increased exposure of anionic phospholipids on the surface of tumor blood vessels. **Cancer research**, v. 62, n. 21, p. 6132-6140, 2002.

RANDALL, L. O. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. **Arch Int Pharmacodyn**, v. 111, p. 409-419, 1957.

REIBETANZ, U.; HALOŽAN, D.; BRUMEN, M.; DONATH, E. Flow cytometry of HEK 293T cells interacting with polyelectrolyte multilayer capsules containing fluorescein-labeled poly (acrylic acid) as a pH sensor. **Biomacromolecules**, v. 8, n. 6, p. 1927-1933, 2007.

REIHL, O.; BIEMEL, K. M.; LEDERER, M. O.; SCHWACK, W. Pyridinium-carbaldehyde: active Maillard reaction product from the reaction of hexoses with lysine residues. **Carbohydrate research**, v. 339, n. 3, p. 705-714, 2004.

REJMAN, J.; OBERLE, V.; ZUHORN, I. S.; HOEKSTRA, D. Size-dependent internalization of particles via the pathways of clathrin- and caveolae-mediated endocytosis. **Biochemical Journal**, v. 377, n. 1, p. 159-169, 2004.

REQUENA, J. R.; FU, M. X.; AHMED, M. U.; JENKINS, A. J.; LYONS, T. J.; BAYNES, J. W.; THORPE, S. R. Quantification of malondialdehyde and 4-hydroxynonenal adducts to lysine residues in native and oxidized human low-density lipoprotein. **Biochemical Journal**, v. 322, n. 1, p. 317-325, 1997.

RICCARDI, C.; NICOLETTI, I. Analysis of apoptosis by propidium iodide staining and flow cytometry. **Nature protocols**, v. 1, n. 3, p. 1458-1461, 2006.

RIGON. Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas lipídicas sólidas para administração cutânea de trans-resveratrol. 2013.

RIGON; FACHINETTI, N.; SEVERINO, P.; SANTANA, M. H.; CHORILLI, M. Skin Delivery and in Vitro Biological Evaluation of Trans-Resveratrol-Loaded Solid Lipid Nanoparticles for Skin Disorder Therapies. **Molecules**, v. 21, n. 1, p. 116, 2016.

RISTORCELLI, E.; BERAUD, E.; VERRANDO, P.; VILLARD, C.; LAFITTE, D.; SBARRA, V.; LOMBARDO, D.; VERINE, A. Human tumor nanoparticles induce apoptosis of pancreatic cancer cells. **The FASEB journal**, v. 22, n. 9, p. 3358-3369, 2008.

ROGERO, S. O.; LUGÃO, A. B.; IKEDA, T. I.; CRUZ, Á. S. Teste in vitro de citotoxicidade: estudo comparativo entre duas metodologias. **Materials Research**, v. 6, n. 3, p. 317-320, 2003.

ROHIT, B.; PAL, K. I. A method to prepare solid lipid nanoparticles with improved entrapment efficiency of hydrophilic drugs. **Current Nanoscience**, v. 9, n. 2, p. 211-220, 2013.

RUDLING, M. J.; COLLINS, V. P.; PETERSON, C. O. Delivery of aclacinomycin A to human glioma cells in vitro by the low-density lipoprotein pathway. **Cancer research**, v. 43, n. 10, p. 4600-4605, 1983.

SAHA, R. N.; VASANTHAKUMAR, S.; BENDE, G.; SNEHALATHA, M. Nanoparticulate drug delivery systems for cancer chemotherapy. **Molecular Membrane Biology**, v. 27, n. 7, p. 215-231, 2010.

SAKAMOTO, J. H.; VAN DE VEN, A. L.; GODIN, B.; BLANCO, E.; SERDA, R. E.; GRATTONI, A.; ZIEMYS, A.; BOUAMRANI, A.; HU, T.; RANGANATHAN, S. I. Enabling individualized therapy through nanotechnology. **Pharmacological Research**, v. 62, n. 2, p. 57-89, 2010a.

SAKAMOTO, J. H.; VAN DE VEN, A. L.; GODIN, B.; BLANCO, E.; SERDA, R. E.; GRATTONI, A.; ZIEMYS, A.; BOUAMRANI, A.; HU, T.; RANGANATHAN, S. I.; DE ROSA, E.; MARTINEZ, J. O.; SMID, C. A.; BUCHANAN, R. M.; LEE, S.-Y.; SRINIVASAN, S.; LANDRY, M.; MEYN, A.; TASCIOTTI, E.; LIU, X.; DECUZZI, P.; FERRARI, M. Enabling individualized therapy through nanotechnology. **Pharmacological Research**, v. 62, n. 2, p. 57-89, 2010b.

SANDILANDS, A.; SUTHERLAND, C.; IRVINE, A. D.; MCLEAN, W. I. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. **J Cell Sci**, v. 122, n. 9, p. 1285-1294, 2009.

SANTELLI, M. M. **Interação da crisotila com células de carcinoma de pulmão humano em cultura: interferência com a mitose utilizando genes repórteres e microscopia em tempo real e estudo do potencial genotóxico**. 2009. Universidade de São Paulo

SANTOS-NOGUEIRA, E.; REDONDO CASTRO, E.; MANCUSO, R.; NAVARRO, X. Randall-Selitto test: a new approach for the detection of neuropathic pain after spinal cord injury. **Journal of neurotrauma**, v. 29, n. 5, p. 898-904, 2012.

SCHÄFER-KORTING, M.; ROMERO, E. L. Core-Shell Nanotransporters for the Skin. In: (Ed.). **Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement**: Springer, 2016. p.241-251.

SCHAFER, K. The cell cycle: a review. **Veterinary pathology**, v. 35, n. 6, p. 461-478, 1998.

SCHÄFER, V.; VON BRIESEN, H.; ANDREESSEN, R.; STEFFAN, A.-M.; ROYER, C.; TRÖSTER, S.; KREUTER, J.; RÜBSAMEN-WAIGMANN, H. Phagocytosis of nanoparticles by human immunodeficiency virus (HIV)-infected macrophages: a possibility for antiviral drug targeting. **Pharmaceutical research**, v. 9, n. 4, p. 541-546, 1992.

SCHERER, D.; KUMAR, R. Genetics of pigmentation in skin cancer—a review. **Mutation research**, v. 705, n. 2, p. 141, 2010.

SCHMADER, K. E.; BARON, R.; HAANPÄÄ, M. L.; MAYER, J.; O'CONNOR, A. B.; RICE, A. S.; STACEY, B. Treatment considerations for elderly and frail patients with neuropathic pain. Mayo Clinic Proceedings, 2010. Elsevier. p.S26-S32.

SCHWARZ, C.; MEHNERT, W. Freeze-drying of drug-free and drug-loaded solid lipid nanoparticles (SLN). **International Journal of Pharmaceutics**, v. 157, n. 2, p. 171-179, 1997.

SCHWARZ, C.; MEHNERT, W.; LUCKS, J. S.; MÜLLER, R. H. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery. I. Production, characterization and sterilization. **Journal of Controlled Release**, v. 30, n. 1, p. 83-96, 1994.

SEETAPAN, N.; BEJRAPHA, P.; SRINUANCHAI, W.; RUKTANONCHAI, U. R. Rheological and morphological characterizations on physical stability of gamma-oryzanol-loaded solid lipid nanoparticles (SLNs). **Micron**, v. 41, n. 1, p. 51-58, 2010.

SELL, D. R.; BIEMEL, K. M.; REIHL, O.; LEDERER, M. O.; STRAUCH, C. M.; MONNIER, V. M. Glucosepane is a major protein cross-link of the senescent human extracellular matrix relationship with diabetes. **Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 13, p. 12310-12315, 2005.

SEMBA, R. D.; NICKLETT, E. J.; FERRUCCI, L. Does accumulation of advanced glycation end products contribute to the aging phenotype? **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 65, n. 9, p. 963-975, 2010.

SEMMLING, M.; KREFT, O.; MUÑOZ JAVIER, A.; SUKHORUKOV, G. B.; KÄS, J.; PARAK, W. J. A Novel Flow-Cytometry-Based Assay for Cellular Uptake Studies of Polyelectrolyte Microcapsules. **Small**, v. 4, n. 10, p. 1763-1768, 2008.

SEVERINO, P.; PINHO, S. C.; SOUTO, E. B.; SANTANA, M. H. Polymorphism, crystallinity and hydrophilic–lipophilic balance of stearic acid and stearic acid–capric/caprylic triglyceride matrices for production of stable nanoparticles. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 86, n. 1, p. 125-130, 2011.

SHAH, S. M.; ASHTIKAR, M.; JAIN, A. S.; MAKHIJA, D. T.; NIKAM, Y.; GUDE, R. P.; STEINIGER, F.; JAGTAP, A. A.; NAGARSENKER, M. S.; FAHR, A. LeciPlex, invasomes, and liposomes: a skin penetration study. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 490, n. 1, p. 391-403, 2015.

SHAPIRO, H. M. **Practical flow cytometry**. John Wiley & Sons, 2005. ISBN 0471434035.

SHENG, Y.; LIU, C.; YUAN, Y.; TAO, X.; YANG, F.; SHAN, X.; ZHOU, H.; XU, F. Long-circulating polymeric nanoparticles bearing a combinatorial coating of PEG and water-soluble chitosan. **Biomaterials**, v. 30, n. 12, p. 2340-2348, 2009.

SHERWOOD, E. R.; TOLIVER-KINSKY, T. Mechanisms of the inflammatory response. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 18, n. 3, p. 385-405, 2004.

SHUBAR, H. M.; MAYER, J. P.; HOPFENMÜLLER, W.; LIESENFELD, O. A new combined flow-cytometry-based assay reveals excellent activity against *Toxoplasma gondii* and low toxicity of new bisphosphonates in vitro and in vivo. **Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 61, n. 5, p. 1110-1119, 2008.

SHUKLA, Y.; SINGH, R. Resveratrol and cellular mechanisms of cancer prevention. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1215, n. 1, p. 1-8, 2011.

SLIVINSKY, G. G.; HYMER, W. C.; BAUER, J.; MORRISON, D. R. Cellular electrophoretic mobility data: A first approach to a database. **Electrophoresis**, v. 18, n. 7, p. 1109-1119, 1997.

SOARES, S.; FONTE, P.; COSTA, A.; ANDRADE, J.; SEABRA, V.; FERREIRA, D.; REIS, S.; SARMENTO, B. Effect of freeze-drying, cryoprotectants and storage conditions on the stability of secondary structure of insulin-loaded solid lipid nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 456, n. 2, p. 370-381, 2013.

SONVICO, F.; MORNET, S.; VASSEUR, S.; DUBERNET, C.; JAILLARD, D.; DEGROUARD, J.; HOEBEKE, J.; DUGUET, E.; COLOMBO, P.; COUVREUR, P. Folate-conjugated iron oxide nanoparticles for solid tumor targeting as potential specific magnetic hyperthermia mediators: synthesis, physicochemical characterization, and in vitro experiments. **Bioconjugate chemistry**, v. 16, n. 5, p. 1181-1188, 2005.

SOUTO, E.; ALMEIDA, A.; MULLER, R. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) for cutaneous drug delivery: structure, protection and skin Effects. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 3, n. 4, p. 317-331, 2007.

SOUTO, E.; WISSING, S.; BARBOSA, C.; MÜLLER, R. Development of a controlled release formulation based on SLN and NLC for topical clotrimazole delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 278, n. 1, p. 71-77, 2004.

SOUTO, E. B.; SEVERINO, P.; SANTANA, M. H. A.; PINHO, S. C. Nanopartículas de lipídios sólidos: métodos clássicos de produção laboratorial. **Quim. Nova**, v. 34, n. 10, p. 1762-1769, 2011.

STERN, D.; DU YAN, S.; YAN, S. F.; SCHMIDT, A. M. Receptor for advanced glycation endproducts: a multiligand receptor magnifying cell stress in diverse pathologic settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, n. 12, p. 1615-1625, 2002.

STEVEN, A.; BISHOP, M.; ROOP, D.; STEINERT, P. Biosynthetic pathways of filaggrin and loricrin—two major proteins expressed by terminally differentiated epidermal keratinocytes. **Journal of structural biology**, v. 104, n. 1-3, p. 150-162, 1990.

STURM, R. GSTP1 and MC1R in melanoma susceptibility. **British Journal of Dermatology**, v. 166, n. 6, p. 1155-1156, 2012.

SUN, J.; SIMON, S. The melting behavior of aluminum nanoparticles. **Thermochimica acta**, v. 463, n. 1, p. 32-40, 2007.

TESKAČ, K.; KRISTL, J. The evidence for solid lipid nanoparticles mediated cell uptake of resveratrol. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 390, n. 1, p. 61-69, 2010.

TREUEL, L.; JIANG, X.; NIENHAUS, G. U. New views on cellular uptake and trafficking of manufactured nanoparticles. **Journal of The Royal Society Interface**, v. 10, n. 82, p. 20120939, 2013.

ULRICH, M.; KRUEGER-CORCORAN, D.; ROEWERT-HUBER, J.; STERRY, W.; STOCKFLETH, E.; ASTNER, S. Reflectance confocal microscopy for noninvasive monitoring of therapy and detection of subclinical actinic keratoses. **Dermatology**, v. 220, n. 1, p. 15-24, 2009.

ÜNER, M.; YENER, G. Importance of solid lipid nanoparticles (SLN) in various administration routes and future perspectives. **International journal of nanomedicine**, v. 2, n. 3, p. 289, 2007.

VAGHASIYA, H.; KUMAR, A.; SAWANT, K. Development of solid lipid nanoparticles based controlled release system for topical delivery of terbinafine hydrochloride. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 49, n. 2, p. 311-322, 2013.

VALENTE, V.; SERAFIM, R. B.; DE OLIVEIRA, L. C.; ADORNI, F. S.; TORRIERI, R.; DA CUNHA TIRAPELLI, D. P.; ESPREAFICO, E. M.; OBA-SHINJO, S. M.; MARIE, S. K. N.; PACO-LARSON, M. L. Modulation of HJURP (Holliday Junction-Recognizing Protein) levels is correlated with glioblastoma cells survival. **PloS one**, v. 8, n. 4, p. e62200, 2013.

VAN LUYN, M.; VAN WACHEM, P.; DAMINK, L. O.; DIJKSTRA, P.; FEIJEN, J.; NIEUWENHUIS, P. Secondary cytotoxicity of cross-linked dermal sheep collagens during repeated exposure to human fibroblasts. **Biomaterials**, v. 13, n. 14, p. 1017-1024, 1992a.

VAN LUYN, M.; VAN WACHEM, P.; OLDE DAMINK, L.; DIJKSTRA, P.; FEIJEN, J.; NIEUWENHUIS, P. Relations between in vitro cytotoxicity and crosslinked dermal sheep collagens. **Journal of biomedical materials research**, v. 26, n. 8, p. 1091-1110, 1992b.

VAZ, C. M.; DE GRAAF, L. A.; REIS, R. L.; CUNHA, A. M. In vitro degradation behaviour of biodegradable soy plastics: effects of crosslinking with glyoxal and thermal treatment. **Polymer Degradation and Stability**, v. 81, n. 1, p. 65-74, 2003.

VENUGOPAL, J.; PRABHAKARAN, M. P.; LOW, S.; CHOON, A. T.; DEEPIKA, G.; GIRI DEV, V.; RAMAKRISHNA, S. Continuous nanostructures for the controlled release of drugs. **Curr Pharm Des.**, v. 15, n. 15, p. 1799-1808, 2009.

VERMEULEN, K.; VAN BOCKSTAELE, D. R.; BERNEMAN, Z. N. The cell cycle: a review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. **Cell proliferation**, v. 36, n. 3, p. 131-149, 2003.

VINA, J.; BORRAS, C.; MIQUEL, J. Theories of ageing. **IUBMB life**, v. 59, n. 4, p. 249, 2007.

VINOGRADOV, S.; WEI, X. Cancer stem cells and drug resistance: the potential of nanomedicine. **Nanomedicine**, v. 7, n. 4, p. 597-615, 2012.

VOLKOVOVA, K.; BILANICOVA, D.; BARTONOVA, A.; LETASIOVA, S.; DUSINSKA, M. Associations between environmental factors and incidence of cutaneous melanoma. Review. **Environ Health**, v. 28, n. 11, p. S1-S12, 2012.

WALLE, T.; HSIEH, F.; DELEGGE, M. H.; OATIS, J. E.; WALLE, U. K. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. **Drug metabolism and disposition**, v. 32, n. 12, p. 1377-1382, 2004.

WANG, Y.; SU, D.-M.; WANG, R.-H.; LIU, Y.; WANG, H. Antinociceptive effects of choline against acute and inflammatory pain. **Neuroscience**, v. 132, n. 1, p. 49-56, 2005.

WESTESEN, K.; BUNJES, H.; KOCH, M. Physicochemical characterization of lipid nanoparticles and evaluation of their drug loading capacity and sustained release potential. **Journal of Controlled Release**, v. 48, n. 2, p. 223-236, 1997.

WONG, H. L.; BENDAYAN, R.; RAUTH, A. M.; LI, Y.; WU, X. Y. Chemotherapy with anticancer drugs encapsulated in solid lipid nanoparticles. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 6, p. 491-504, 2007.

WONG, H. L.; BENDAYAN, R.; RAUTH, A. M.; XUE, H. Y.; BABAKHANIAN, K.; WU, X. Y. A mechanistic study of enhanced doxorubicin uptake and retention in multidrug resistant breast cancer cells using a polymer-lipid hybrid nanoparticle system. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 317, n. 3, p. 1372-1381, 2006.

XIA, T.; KOVOCHICH, M.; LIONG, M.; ZINK, J. I.; NEL, A. E. Cationic polystyrene nanosphere toxicity depends on cell-specific endocytic and mitochondrial injury pathways. **ACS nano**, v. 2, n. 1, p. 85-96, 2007.

XU, Z.; CHEN, L.; GU, W.; GAO, Y.; LIN, L.; ZHANG, Z.; XI, Y.; LI, Y. The performance of docetaxel-loaded solid lipid nanoparticles targeted to hepatocellular carcinoma. **Biomaterials**, v. 30, n. 2, p. 226-32, 2009.

YANG, X.-Y.; LI, Y.-X.; LI, M.; ZHANG, L.; FENG, L.-X.; ZHANG, N. Hyaluronic acid-coated nanostructured lipid carriers for targeting paclitaxel to cancer. **Cancer Letters**, v. 334, n. 2, p. 338-345, 2013.

YANG, Z.; XIONG, H.-R. **Culture conditions and types of growth media for mammalian cells**. INTECH Open Access Publisher, 2012. ISBN 9535107887.

YANG, Z.; YANG, S.; MISNER, B. J.; CHIU, R.; LIU, F.; MEYSKENS, F. L. Nitric oxide initiates progression of human melanoma via a feedback loop mediated by apurinic/aprimidinic endonuclease-1/redox factor-1, which is inhibited by resveratrol. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 7, n. 12, p. 3751-3760, 2008.

YINGCHONCHAROEN, P.; KALINOWSKI, D. S.; RICHARDSON, D. R. Lipid-based drug delivery systems in cancer therapy: what is available and what is yet to come. **Pharmacological reviews**, v. 68, n. 3, p. 701-787, 2016.

YOKOTA, M.; TOKUDOME, Y. The Effect of Glycation on Epidermal Lipid Content, Its Metabolism and Change in Barrier Function. **Skin pharmacology and physiology**, v. 29, n. 5, p. 231-242, 2016.

YONEDA, K.; STEINERT, P. M. Overexpression of human loricrin in transgenic mice produces a normal phenotype. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 90, n. 22, p. 10754-10758, 1993.

YOO, J.-W.; CHAMBERS, E.; MITRAGOTRI, S. Factors that control the circulation time of nanoparticles in blood: challenges, solutions and future prospects. **Current pharmaceutical design**, v. 16, n. 21, p. 2298-2307, 2010.

ZAMBAUX, M.; BONNEAUX, F.; GREF, R.; MAINCENT, P.; DELLACHERIE, E.; ALONSO, M.; LABRUDE, P.; VIGNERON, C. Influence of experimental parameters on the characteristics of poly (lactic acid) nanoparticles prepared by a double emulsion method. **Journal of Controlled Release**, v. 50, n. 1, p. 31-40, 1998.

ZAUNER, W.; FARROW, N. A.; HAINES, A. M. In vitro uptake of polystyrene microspheres: effect of particle size, cell line and cell density. **Journal of Controlled Release**, v. 71, n. 1, p. 39-51, 2001.

ZHANG, L. W.; MONTEIRO-RIVIERE, N. A. Mechanisms of quantum dot nanoparticle cellular uptake. **Toxicological Sciences**, v. 110, n. 1, p. 138-155, 2009.

ZHANG, N.; SAID, A.; WISCHKE, C.; KRAL, V.; BRODWOLF, R.; VOLZ, P.; BOREHAM, A.; GERECKE, C.; LI, W.; NEFFE, A. T. Poly [acrylonitrile-co-(N-vinyl pyrrolidone)] nanoparticles—Composition-dependent skin penetration enhancement of a dye probe and biocompatibility. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 116, p. 66-75, 2017.

ZHANG, Z.; MICHNIAK-KOHN, B. B. Tissue engineered human skin equivalents. **Pharmaceutics**, v. 4, n. 1, p. 26-41, 2012.

ZHOU, S.; CUI, Z.; URBAN, J. Dead cell counts during serum cultivation are underestimated by the fluorescent live/dead assay. **Biotechnology journal**, v. 6, n. 5, p. 513-518, 2011.

ZIMMERMANN, E.; MÜLLER, R. H. Electrolyte- and pH-stabilities of aqueous solid lipid nanoparticle (SLN™) dispersions in artificial gastrointestinal media. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 52, n. 2, p. 203-210, 2001.

ZOSCHKE, C.; SCHILRREFF, P.; L ROMERO, E.; M BRANDNER, J.; SCHAFER-KORTING, M. Dendritic nanoparticles for cutaneous drug delivery-testing in human skin and reconstructed human skin. **Current pharmaceutical design**, v. 21, n. 20, p. 2784-2800, 2015.

ZUR MÜHLEN, A.; SCHWARZ, C.; MEHNERT, W. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery—drug release and release mechanism. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 45, n. 2, p. 149-155, 1998.

Anexos

Anexo A

Protocolo CEUA/FCF/CAr nº 6S/2015

Interessada: ROBERTA BALANSIN RIGON

Orientador: Prof. Dr. Marlus Chorilli

Projeto: Nanopartículas lipídicas sólidas para incorporação do trasresveratrol no tratamento tópico do melanoma: avaliação ao in vitro e in vivo e elucidação dos mecanismos de internalização celular.

Parecer nº 112/2015 – Comissão de Ética no Uso de Animais

O Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais, desta Faculdade, aprovou ad-referendum as adequações feitas no protocolo do projeto de pesquisa "Nanopartículas lipídicas sólidas para incorporação do trasresveratrol no tratamento tópico do melanoma: avaliação in vitro e in vivo e elucidação dos mecanismos de internalização celular", apresentado pela pós-graduanda ROBERTA BALANSIN RIGON, sob orientação do Professor Doutor Marlus Chorilli, do Departamento de Farmacos e Medicamentos desta Faculdade.

O relatório final do protocolo de pesquisa deverá ser entregue em MARÇO de 2016, em formulário para este fim.

Araraquara, 18 de DEZEMBRO de 2015.



Prof. Dr. CARLOS CESAR CRESTANI
Coordenador da CEUA