



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

FABIOLA PALMA MENACHO

**DENDRÍMEROS PAMAM
TRANSPORTE DE FÁRMACOS POR DIFERENTES VIAS DE
ADMINISTRAÇÃO**

ARIQUEMES-RO
2012

Fabiola Palma Menacho

**DENDRÍMEROS PAMAM
TRANSPORTE DE FÁRMACOS POR DIFERENTES VIAS DE
ADMINISTRAÇÃO**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial a obtenção de Grau de Bacharel.

Profº. Orientador:
Ms. Nelson Pereira da Silva Júnior

Ariquemes - RO
2012

Fabiola Palma Menacho

**DENDRÍMEROS PAMAM
TRANSPORTE DE FÁRMACOS POR DIFERENTES VIAS DE
ADMINISTRAÇÃO**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção de Grau de Bacharel.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^o. Orientador Ms. Nelson Pereira da Silva Júnior
Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Prof^a. Ms. Filomena Maria Minetto Brondani
Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Prof^a. Ms. Fábيا Maria Pereira de Sá
Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Ariquemes-RO, 29 de Junho de 2012

Á Deus, pai misericordioso, por seu infinito amor e pela oportunidade de estudar na escola da vida, rica de belíssimas lições; à minha família pelo apoio em todos os momentos e aos meus queridos animais de estimação, pelo amor puro e pela humanidade que vão além da razão dos homens.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Orientador Ms. Nelson Pereira da Silva Júnior, pela ajuda para a concretização deste trabalho.

Sem dúvida, agradeço a Deus por me confortar em todos os momentos difíceis, através do seu amor e paz.

Ao meu pai, Jesus Enrique, por todos os conselhos e pelo exemplo de caráter e honestidade.

À minha mãe, Dora, pela determinação e força de todos os dias.

Ao meu irmão, Enrique, pela grande lição que representa à sua vida.

A todos os professores e colegas de curso, pelo aprendizado que agora se agrega a mim, não só profissionalmente falando, mas também para a vida.

A todos aqueles que, direta ou indiretamente colaboraram para a finalização deste trabalho.

*“Embora ninguém possa voltar atrás e
fazer um novo começo, qualquer um pode
começar agora e fazer um novo fim”.*

CHICO XAVIER

RESUMO

Os dendrímeros de poli(amidoamina) (PAMAM) são nanopartículas que têm se mostrado bem sucedidos no transporte de drogas, devido a alta solubilidade, baixa toxicidade e capacidade de liberação controlada dos fármacos, o que explica os estudos crescentes sobre estes promissores polímeros de estrutura ramificada. A presente revisão de literatura sobre os dendrímeros PAMAM, aborda a arquitetura e a construção geral dos dendrímeros, focando, em seguida, os aspectos estruturais, de síntese e propriedades intrínsecas do PAMAM. Também são descritas as formas de incorporação das drogas, além do potencial destas macromoléculas como nanocarreadores de fármacos nas vias de aplicação transdérmica, ocular, respiratória, oral e intravenosa. O surgimento dos dendrímeros como uma nova abordagem nanotecnológica para a formulação e a entrega de fármacos promete boas perspectivas para o futuro da biomedicina.

Palavras-chave: Dendrímeros, Poli(amidoamida), PAMAM, Nanocarreadoras de fármacos, Aplicação farmacêutica.

ABSTRACT

The dendrimers of poly (amidoamine) (PAMAM) are nanoparticles that have proven succeed in transporting drugs, due to high solubility, low toxicity and ability of controlled release of drugs, which explains the crescents researchs of these promising polymers of structure branched. This review of literature on the PAMAM dendrimers, discusses the architecture and general construction of dendrimers, focusing, then the structural aspects of synthesis and properties intrinsic of the PAMAM. Also describes the forms of embodiment of the drugs, beyond of potential of these macromolecules as well as drug nanocarriers in transdermal routes of administration, eye, respiratory, oral and intravenous administration. The emergence of dendrimers as a new nanotechnological approach to the formulation and delivery of drugs promises good prospects for the future of biomedicine.

Keywords: Dendrimers, Poly(amidoamine), PAMAM, Nanocarriers of drugs, Pharmaceutical application.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Três representações diferentes do dendrímero.....	17
Figura 2	- Esquemática mostrando os três principais componentes de um dendrímero, o núcleo, os grupos terminais e subunidades ligando os dois.....	18
Figura 3	- Estrutura típica de um dendrímero de terceira geração.....	19
Figura 4	- Dendrímero com três dendrons.....	20
Figura 5	- Desenho esquemático mostrando o método divergente para a síntese dos dendrímeros.....	22
Figura 6	- A arquitetura com núcleo e camadas de um dendrímero PAMAM com um núcleo etilenodiamina, um esquema numerado das gerações e aminas como grupos superficiais.....	23
Figura 7	- Simulações moleculares para [núcleo: NH ₃]; G= (0,5); (PAMAM) dendrímeros e uma comparação geracional de diâmetros.....	24
Figura 8	- Esquemática do método clássico de dendrímeros, mostrando a presença dos grupos funcionais (f).....	24
Figura 9	- Síntese do dendrímero PAMAM à partir de um núcleo de amônia.	25
Figura 10	- Comparativo do tamanho em nanoescala dos dendrímeros com as proteínas biológicas.....	27
Figura 11	- A) Interação dos dendrímeros com os receptores celulares. B) Tradicional interação da droga com os receptores celulares.....	29
Figura 12	- Esquema de incorporação da droga ao dendrímero. À esquerda, Ligações covalentes ou interações eletrostáticas com os grupos funcionais. À direita, encapsulação por aprisionamento no interior do dendrímero.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Potencial dos dendrímeros PAMAM pela via tópica e transdérmica.	33
Tabela 2 – Potencial dos dendrímeros PAMAM pela via ocular.....	34
Tabela 3 – Potencial dos dendrímeros PAMAM pela via pulmonar.....	34
Tabela 4 – Potencial dos dendrímeros PAMAM pela via oral.....	35
Tabela 5 – Potencial dos dendrímeros PAMAM pela via intravenosa.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PAMAM	Poli(amidoamina)
G0	Geração zero
G1	Geração 1
G2	Geração 2
G3	Geração 3
PEG	Poli(etileno glicol)
$C_2H_8N_2$	Etilenodiamina
NH_3	Amônia

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO GERAL	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3 METODOLOGIA	15
4 REVISÃO DE LITERATURA	16
4.1 BREVE HISTÓRICO DOS DENDRÍMEROS	16
4.2 O QUE SÃO OS DENDRÍMEROS	17
4.3 ESTRUTURA GERAL DOS DENDRÍMEROS	18
4.3.1 Monômeros	18
4.3.2 Gerações e dendrons	19
4.3.3 Grupos funcionais	20
4.4 SÍNTESE DOS DENDRÍMEROS	21
4.4.1 Síntese Divergente	21
4.5 DENDRÍMEROS PAMAM	22
4.5.1 Síntese do dendrímero PAMAM	24
4.6 PROPRIEDADES DOS DENDRÍMEROS PAMAM	26
4.6.1 Monodiversidade	26
4.6.2 Tamanho e forma em nanoescala	26
4.6.3 Polivalência	28
4.6.4 Solubilidade	29
4.6.5 Biocompatibilidade	30
4.7 TOXICIDADE E PEGUILAÇÃO	30
4.8 INTERAÇÕES DOS DENDRÍMEROS COM AS DROGAS	31
4.8.1 Encapsulação do fármaco	32
4.8.2 Interações eletrostáticas	32
4.8.3 Ligações covalentes	32
4.9 APLICAÇÕES DO PAMAM NA ENTREGA DE DROGAS	33
4.9.1 Entrega de drogas pela via transdérmica e tópica	33
4.9.2 Entrega de drogas pela via ocular	33
4.9.3 Entrega de drogas pela via pulmonar	34
4.9.4 Entrega de drogas pela via oral	34
4.9.5 Entrega de drogas pela via intravenosa	35
CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
REFERÊNCIAS	37

INTRODUÇÃO

Os efeitos colaterais provenientes da terapia medicamentosa são consequências da administração dos fármacos convencionais que ao atingirem o alvo, acabam por chegar a outros locais do organismo não relacionados à doença. (POLETTTO; POHLMANN; GUTERRES, 2008). Cerca de 40% de todos os medicamentos desenvolvidos são rejeitados pela indústria farmacêutica, por serem incapazes de obterem benefícios terapêuticos reais, como consequência da baixa permeabilidade das membranas celulares ou péssima solubilidade em água, reduzindo a biodisponibilidade. (SVENSON, 2008).

Entretanto, com os avanços da nanotecnologia farmacêutica estes e outros problemas ganham soluções com a era dos medicamentos nanotecnológicos, uma vez que são produzidos com uma estrutura específica para liberar o fármaco no seu sítio-alvo, conferindo-lhe seletividade. (POLETTTO; POHLMANN; GUTERRES, 2008). Além disso, as nanopartículas inteligentes facilitam a passagem pelas barreiras biológicas, obstáculos em potencial para o fármaco livre. (BERGMANN, 2008).

Dentro das mais recentes gerações de nanosistemas, estão os dendrímeros que se constituem em potenciais veículos de fármacos. (BRAVO-OSUNA; HERRERO-VANRELL, 2007). Estes polímeros altamente simétricos e ramificados tem atraído muita atenção nos últimos anos devido as suas propriedades físicas e químicas específicas advindas da sua construção organizada. (GURTOVENKO et al., 2003).

Devido à produção precisa, os dendrímeros possuem vantagens em relação aos outros polímeros, pois tal controle permite manipulá-los de acordo com a necessidade terapêutica, permitindo calcular com exatidão a quantia de droga complexada ao dendrímero, além de permitir o ajuste da farmacocinética e biocompatibilidade. (LEE et al., 2005; BERGMANN, 2008).

Dentre os dendrímeros contemporâneos especializados na entrega de moléculas funcionais estão os dendrímeros de poli(amidoamina) (PAMAM), que já foram estudados em fórmulas medicamentosas bem sucedidas de anti-inflamatórios não esteroidais, antimicrobianos, antivirais, anticancerígenos, além de serem usados para a descoberta de novas drogas. (BAWARSKI et al., 2008).

Tais vantagens destes nanotransportadores a serviço da administração de fármacos têm gerado bilhões de dólares para a indústria de medicamentos. (BAWARSKI et al., 2008). Conseqüentemente, numerosas publicações acadêmicas recentes sobre o uso dos dendrímeros como transportadores de drogas surgem simultaneamente com o aumento progressivo do número de patentes registradas, contribuindo para impulsionar a comercialização dos dendrímeros e o maior domínio da nanotecnologia na biomedicina. (RUTT, 2002; WANG; CHENG; XU, 2008).

O presente estudo se justifica tanto pelo grande interesse da indústria farmacêutica por sistemas eficientes na entrega de drogas, como também pela produção crescente de pesquisas científicas sobre os PAMAM, visto a capacidade de tais polímeros em melhorar as características físicas e químicas dos fármacos com problemas intrínsecos que inviabilizam a terapia medicamentosa. Esta pesquisa bibliográfica tem, portanto, como escopo, contribuir como fonte de conhecimento sobre algumas das aplicações terapêuticas dos PAMAM.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

✓ Abordar a aplicação dos dendrímeros PAMAM no transporte de drogas em diversas vias de administração.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Apontar a estrutura geral dos dendrímeros;
- ✓ Relatar os principais métodos de síntese dos dendrímeros;
- ✓ Discorrer sobre os dendrímeros PAMAM, sua síntese e propriedades;
- ✓ Distinguir os mecanismos de incorporação da droga ao dendrímero PAMAM;
- ✓ Exemplificar as drogas transportadas pelos dendrímeros PAMAM de acordo com as rotas de administração;

3 METODOLOGIA

A metodologia deste estudo é pautada em uma pesquisa bibliográfica, tendo como embasamento de investigação livros, artigos científicos, dissertações, periódicos, teses e todos os documentos eletrônicos que foram relevantes ao entendimento do tema em questão.

A pesquisa documental utilizou como fonte de dados científicos sites como: Google Acadêmico; *Science Direct*; *National Center for Biotechnology Information* (NCBI); *International Publisher Science, Technology, Medicine* (SPRINGER); *Wiley Online Librar*; *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO).

Todos os materiais literários pertencem ao período entre 1999 e 2012, totalizando 109 escritos científicos. Nas línguas vernáculas: portuguesa, espanhola, inglesa, catalã, polonesa e italiana.

As palavras-chave usadas na busca bibliográfica foram: Dendrímeros, poli(amidoamina) (PAMAM), Rotas de administração, Interação droga/dendrímero, Propriedades dos dendrímeros.

Esta revisão de literatura, na primeira parte, apresentará os dendrímeros, por meio de um breve histórico de sua descoberta, definição geral, descrição de seus constituintes estruturais e métodos de síntese. Enquanto que na segunda etapa, ocorre uma explicação sobre os PAMAM, especificando sobre sua síntese, propriedades, toxicidade e peguilação, além dos tipos de incorporação do dendrímero na droga. Em seguida, são apresentados exemplos de como os PAMAM podem auxiliar na administração de fármacos por diversas vias.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 UM BREVE HISTÓRICO DOS DENDRÍMEROS

Os dendrímeros também são conhecidos como arboróis, moléculas-cascata, ou ainda polímeros altamente ramificados e foram descobertos casualmente por Vögtle e seus colaboradores em 1978, porém, inicialmente os dendrímeros eram vistos apenas como meras curiosidades químicas. (VIVAS, 2007). A síntese em cascata apresentada por Vögtle possuía baixo rendimento, havendo ainda dificuldades na purificação dos produtos. (TOMALIA; FRÉCHET, 2002).

Após esta primeira síntese, alguns anos se passaram, até que um grupo de pesquisadores liderados por Tomalia desenvolvessem um novo grupo de polímeros em cascata, transformando moléculas pequenas, em macromoléculas dendríticas de estruturas bem definidas. Então, Tomalia as chamou de dendrímeros inspirando-se em duas palavras gregas, *dendron* e *meros*, que significam respectivamente árvore e parte. (BOAS; CHRISTENSEN; HEEGAARD, 2006).

Na mesma época, porém de forma independente, o grupo de Newcome divulgava a construção de uma macromolécula semelhante à sintetizada por Tomalia, a qual denominou de arboróis, derivando da palavra *arbor*, que significa árvore em latim. (KLAJNERT; BRYSEWSKA, 2001).

Tais trabalhos precursores dos pesquisadores da década de 1980, Tomalia, Vögtle e Newcome, impulsionaram inúmeras pesquisas que na atualidade voltam-se para os vários aspectos tecnológicos dos dendrímeros. (FLORENCE et al., 2005).

Os primeiros estudos, apesar de importantes, tinham como foco o processo de síntese e as propriedades físicas e químicas dos dendrímeros. Nos últimos anos, as pesquisas mais recentes têm explorado o potencial biológico dos dendrímeros, como por exemplo, no transporte de genes, no desenvolvimento de vacinas, antivirais, antibacterianos e terapias anticancerígenas. (GILLIES; FRÉCHET, 2005).

4.2 O QUE SÃO OS DENDRÍMEROS

Os dendrímeros são uma nova classe de polímeros sintéticos, macromoleculares, altamente ramificados e monodispersos, constituídos de uma estrutura e composição precisas. (LEE et al., 2005; SHI et al., 2009; CHAI, 2010).

De acordo com Gonzalo e Muñoz-Fernández (2009, p. 169) definem que, “os dendrímeros são moléculas poliméricas, versáteis e tridimensionais, de síntese química com forma bem definida, tamanho nanoscópico e com propriedades físico-químicas que recordam as das proteínas.”.

Estes polímeros de forma arbórea são quase esféricos apresentando diâmetros, em geral, entre 2 e 10 nm. (TOMALIA, 2000; ROBLES, 2011). A Figura 1 mostra a forma dos dendrímeros de 3 maneiras diferentes.

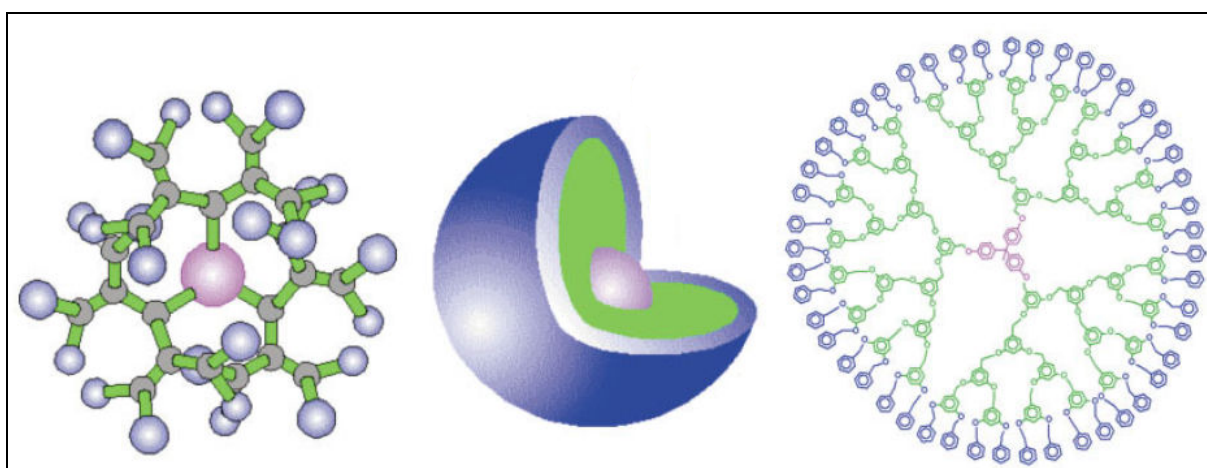


Figura 1 - Três representações diferentes do dendrímero
Fonte: Adaptado (FRÉCHET, 2003)

Do ponto de vista químico, por serem sintéticos, os dendrímeros podem ser de natureza peptídica, lipídica, polissacarídica, entre outras variações. (OSUNA; VANRELL, 2007).

Segundo Oliveira et al (2010), estas novas estruturas representam uma verdadeira revolução química, devido a sua arquitetura extremamente precisa e controlada, conferindo-lhe previsíveis peso molecular, biodegradabilidade e biocompatibilidade.

4.3 ESTRUTURA GERAL DOS DENDRÍMEROS

A estrutura dos dendrímeros é uma das topologias mais encontradas na natureza, podendo ser observadas não somente em sistemas abióticos, por exemplo, os cristais de neve e a forma dos relâmpagos, mas também no mundo biológico, como os neurônios, os ramos e raízes das árvores, além dos sistemas vasculares dos animais. (TOMALIA et al., 2000; TOMALIA; FRÉCHET, 2002).

Do ponto de vista topológico os dendrímeros podem ser divididos basicamente em três regiões: região central, ramificações e região de superfície como ilustra a figura 2. (LEE et al., 2005; BALZANI, 2011; CHRISTENSEN; TOMALIA, 2012).

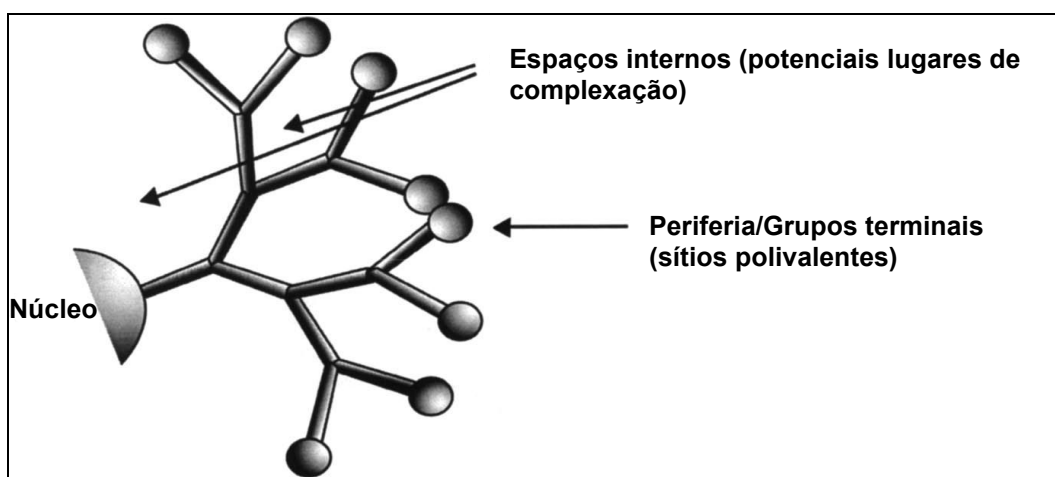


Figura 2 - Esquemática mostrando os três principais componentes de um dendrímero, o núcleo, os grupos terminais, e subunidades ligando os dois
Fonte: Adaptado (ZIMMERMAN; LAWLESS, 2001)

Pela exposição da figura acima, Marcos e Serrano (2009) destacam que o núcleo determina a forma, o tamanho, direcionamento e multiplicidade dos dendrímeros. A parte intermediária é formada pelas unidades de ramificação e os grupos funcionais das terminações constituem a periferia macromolecular.

4.3.1 Monômeros

Tradicionalmente, os dendrímeros são sintetizados por unidades de ramificação, os monômeros AB_n , o que resulta em uma estrutura simétrica com grupos B no final. (ORNELAS et al., 2011). Os constituintes AB_n dos dendrímeros

possuem $n \geq 2$, mas geralmente $n = 2$ e 3 , ou seja a cada adição de monômeros por camadas que são dispostas ao redor do dendrímero, pode-se dobrar ou triplicar o número de grupos periféricos, como pode ser visto na Figura 3. (SECO; ANGURELL, 2004; FLOMENBOM et al., 2005; PAIM, 2007).

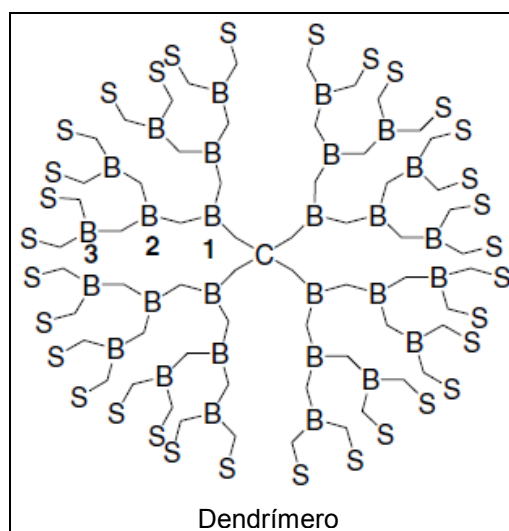


Figura 3 – Estrutura típica de um dendrímero de terceira geração
Fonte: Adaptado (AULENTA; HAYES; RANNARD, 2003)

As unidades idênticas de monômeros se ligam repetidamente ao redor de um núcleo por meio de pontos de ramificação, construindo seqüencialmente a arquitetura arbórea do polímero. (GINGRAS; RAIMUNDO; CHABRE, 2007; MENJOGE; KANNAN; TOMALIA, 2010).

4.3.2 Gerações e dendrons

Os monômeros dispostos a cada adição formam camadas em torno do núcleo, assemelhando-se às cascas de uma cebola dispostas de dentro para fora em três dimensões. Cada uma destas capas concêntricas existentes entre o núcleo e a periferia denomina-se geração. (JATO, 2006; CRAMPTON; SIMANEK, 2007).

A geração dendrítica se eleva a cada interação adicional, através de uma seqüência de passos que consistem em reações repetitivas. Cada nova camada sintetizada torna-se uma nova geração, geralmente com o dobro de sítios ativos ou grupamentos de superfície e com o peso molecular quase duplicado em comparação a geração antecessora. (HOLISTER; VAS; HARPER, 2003; NANJWADE et al., 2009).

Pode haver ainda uma divisão dos grupos periféricos e dos ramos internos do dendrímero em verdadeiros braços de ramificação. Tais estruturas denominam-se dendrons e constituem-se em grandes unidades de segmentos ramificadas que se irradiam a partir do núcleo funcional. (SEKOWSKI; MILOWSKA; GABRYELAK, 2008; VÖGTLE; RICHARDT; WERNER, 2009). A Figura 4 mostra os dendrons e as gerações de um dendrímero.

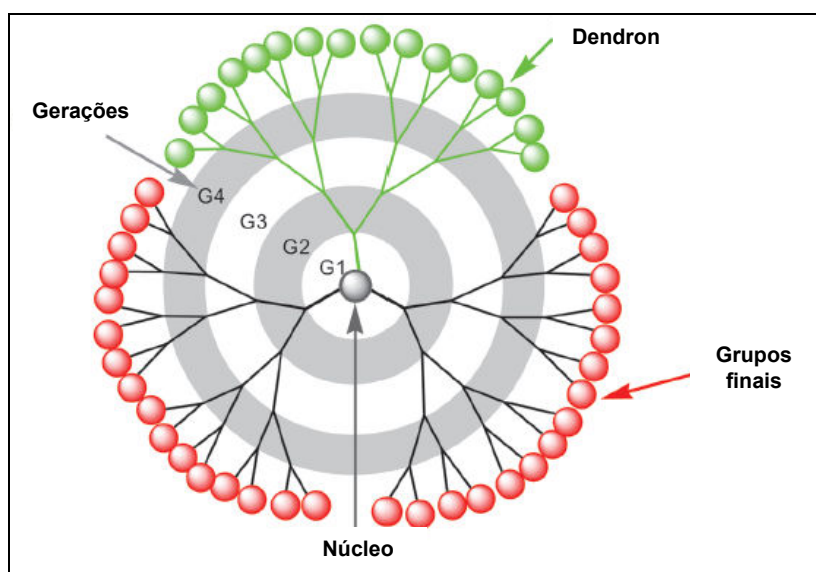


Figura 4 – Dendrímero com três dendrons
Fonte: Adaptado (VÖGTLE; RICHARDT; WERNER, 2009)

4.3.3 Grupos funcionais

A superfície do dendrímero pode ser constituída por grupos terminais passivos ou reativos para executar uma variedade de funções. Podendo servir como região de polimerização, em que cada geração é ligada covalentemente a geração precursora. (TOMALIA, 2010).

Os grupos de superfície podem funcionar como portas que controlam a entrada e saída das moléculas hóspedes a partir do interior do dendrímero. Tais propriedades, também, permitem um melhor controle e biodistribuição da droga pelo corpo. (OLIVEIRA et al., 2010; CHRISTENSEN; TOMALIA, 2012).

Grande parte do potencial terapêutico dos dendrímeros se deve a presença dos grupos terminais como aminas, hidroxila, carboxilas e outros. (OSUNA; VANRELL, 2007).

4.4 SÍNTESE DOS DENDRÍMEROS

Existem de maneira generalizada dois esquemas principais de síntese, que são as estratégias convergentes e divergentes de crescimento. (INOUE, 2000; SCHOLL; KADLECOVA; KLOK, 2009). Na abordagem divergente, o crescimento durante a síntese começa no núcleo em um processo radial que se direciona para a periferia, já no processo convergente, o crescimento do dendrímero inicia na periferia direcionando a produção de síntese para dentro. (FRÉCHET, 2002; ZAUPA, 2008). Como as duas metodologias apresentam vantagens e desvantagens específicas, a escolha mais adequada irá depender principalmente do tipo de monômero utilizado na arquitetura do polímero alvo. (AULENTA; HAYES; RANNARD, 2003).

Ao contrário do método convergente, a pureza e a uniformidade estrutural dos produtos são mais difíceis de serem alcançados na abordagem divergente, uma vez que o número de reações que devem ser concluídas em cada etapa de crescimento aumenta em razão exponencial, o que exige grande quantidade de reagentes. Mesmo assim este método, ainda é mais adequado para a produção de dendrímeros em larga escala. (FRÉCHET, 2002; TASSANO, 2008).

4.4.1 Síntese divergente

O método divergente, desenvolvido por Vogtle, Tomalia e Newcome, consiste em um crescimento a partir do núcleo central do dendrímero, onde a ramificação é produzida por meio de uma série de etapas repetitivas de adição e ativação, multiplicando rapidamente o número de ramos. (ZAUPA, 2008; ZHANG, et al., 2010).

A molécula do núcleo interage com a molécula do monômero que possui um grupo reativo e dois grupos não reativos, originando um dendrímero de geração zero (G0). Então a nova superfície da molécula é ativada para reações com mais monômeros. (VIEIRA, 2006). Esse processo pode ser repetido por várias gerações, construindo o dendrímero camada sobre camada, sendo um sucesso para a produção em grandes quantidades dendríticas. (KLAJNERT; BRYSZEWSKA, 2001).

A síntese divergente acaba com a inserção dos grupos funcionais nos pontos de ramificação da última geração de ramos. Tal processo iterativo leva a uma congestão devido aos numerosos grupos terminais na periferia no dendrímero. (HAYDER et al., 2011).

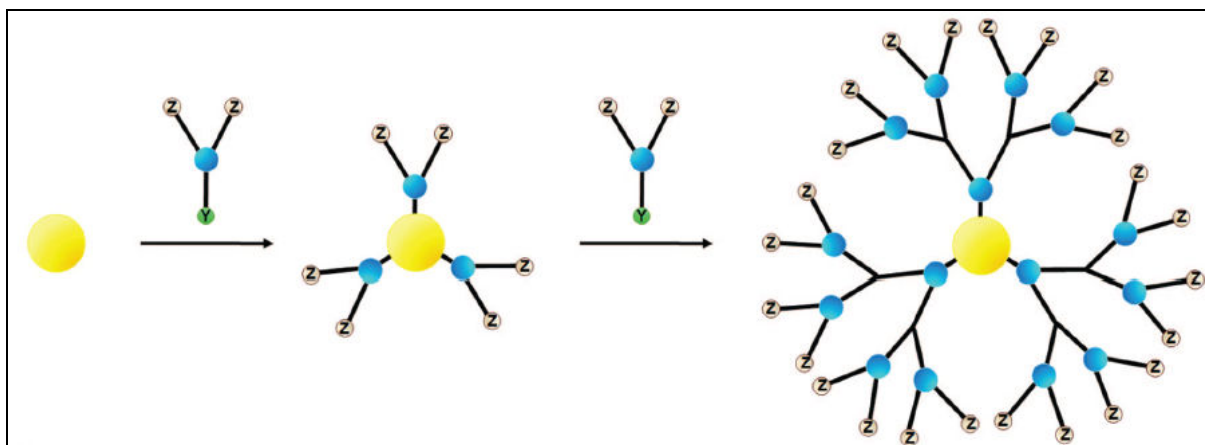


Figura 5 – Desenho esquemático mostrando o método divergente para a síntese de dendrímeros

Fonte: (MEDINA; EL-SAYED, 2009)

Segundo Medina e El-sayed (2009) o dendrímero começa a ser produzido por um núcleo iniciador multifuncional (em amarelo) que reage com o ponto focal quimicamente ativado (Y) de um monômero ramificado (em azul) para sintetizar a primeira geração do dendrímero. Gerações mais elevadas são construídas pela adição iterativa dos monômeros ramificados, produzindo um dendrímero completo finalizado com grupos químicos funcionais (Z).

4.5 DENDRÍMEROS PAMAM

De todos os dendrímeros existentes, o poli(amidoamina) (PAMAM) é o mais amplamente estudado e caracterizado, sendo por isso o mais bem compreendido até então. Tendo em vista à vasta literatura sobre este polímero, a atenção incide sobre suas propriedades biomédicas. (TOMALIA et al., 2002; TOMALIA, 2004).

A estruturação dos dendrímeros PAMAM inicia à partir e de uma molécula de amônia (NH₃) ou etilenodiamina (C₂H₈N₂) como um núcleo que se liga às ramificações de grupamentos amina (R-NH₂) e amida (R-CONH₂) como mostra a Figura 6. (VIEIRA, 2006; VIVAS, 2007).

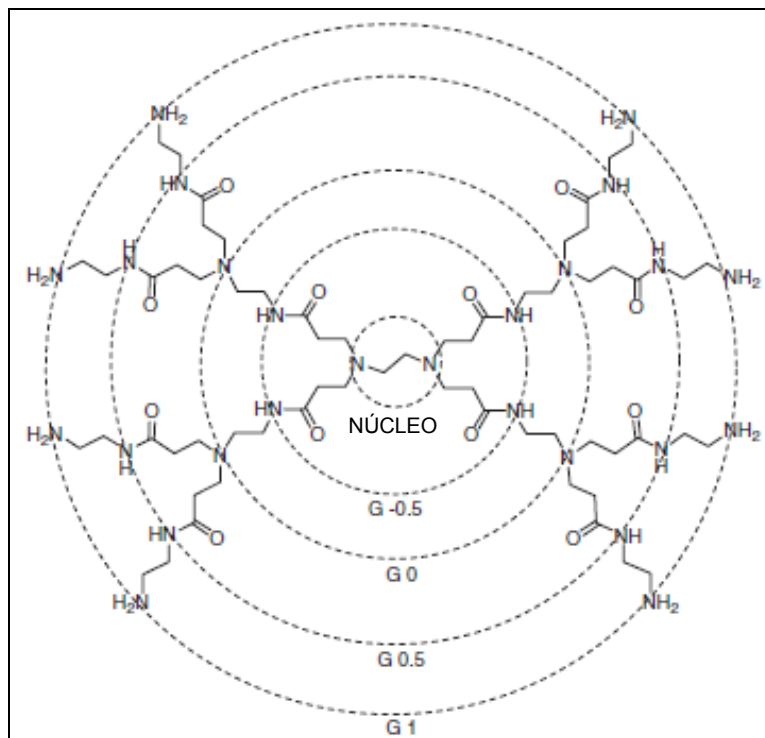


Figura 6 – A arquitetura com núcleo e camadas de um dendrímero PAMAM com um núcleo etilendiamina, um esquema numerado das gerações e aminas como grupos superficiais

Fonte: Adaptado (MCNERNY; LEROUEIL; BAKER, 2010)

Os dendrímeros PAMAM são biocompatíveis, solúveis em água, não imunogênicos e possuem grupos funcionais amina que são modificáveis para permitir a ligação com moléculas hóspedes ou alvo. Através das cavidades presentes na arquitetura PAMAM, este dendrímero pode hospedar várias moléculas, pois a presença de grupos amins e amidas no seu esqueleto permite tal iteração. (PATRI, MAJOROS, BAKER, 2002). No entanto, estes polímeros podem apresentar outros grupos funcionais além da amina, como os grupos carboxílicos e hidroxilas, que crescem com a elevação das gerações. (ARAÚJO, 2010).

Além disso, a cada nova geração, o dendrímero PAMAM duplica o seu número de grupos funcionais e massa, aumentando também em 1 nm o diâmetro de sua estrutura, como pode ser visto nas Figuras 7 e 8. (JATO, 2006; MENJOGE; KANNAN; TOMALIA, 2010).

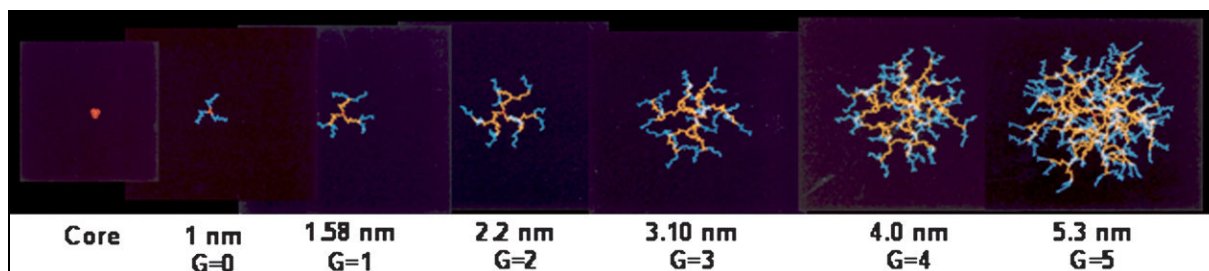


Fig 7 – Simulações moleculares para [núcleo: NH₃]; G= (0-5); (PAMAM) dendrímeros e uma comparação geracional de diâmetros
Fonte: (TOMALIA, 2010)

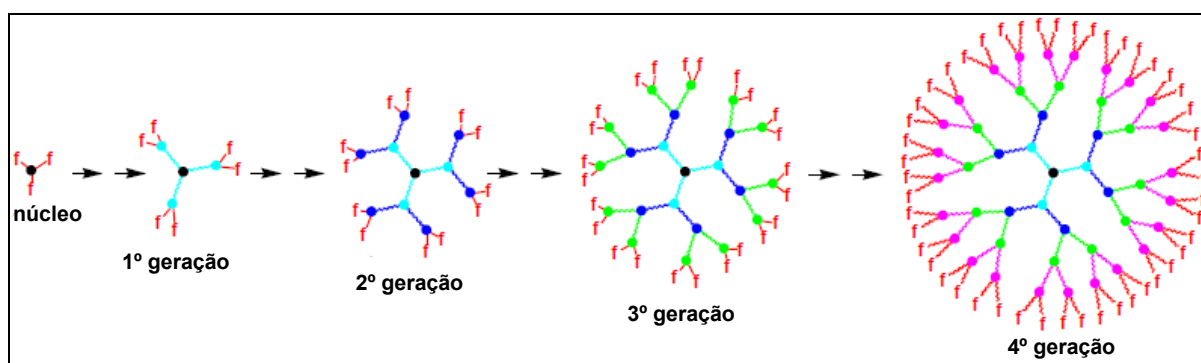


Figura 8 – Esquemática do método clássico de dendrímeros, mostrando a presença dos grupos funcionais (f)
Fonte: Adaptado (CAMINADE, et al., 2006)

Os dendrímeros PAMAM são comercializados desde a geração 0 com 4 grupos de superfície até a décima geração com 4096 grupos periféricos NH₂, além dos dendrímeros com os grupos funcionais COOH e OH. (WOLINSKY; GRINSTAFF, 2008; COUTO, 2010).

4.5.1 Síntese do dendrímero PAMAM

Os dendrímeros PAMAM são sintetizados pelo método divergente, em que tem por base uma construção dividida em estágios, na presença de metanol, ao redor do núcleo escolhido, que pode ser amônia ou etilenodiamina. As duas sequências de passos consistem na (1) alquilação das aminas funcionais do núcleo com acrilato de metila, também conhecida como adição de Michael, gerando duas ramificações intermediárias com terminações éster (NANJWADE et al., 2009). Em seguida ocorre a amidação (2) dos ésteres com etilenodiamina, produzindo a geração zero (G0) com quatro grupos terminais aminas. Do mesmo modo, esta

reação do intermediário ramificado com etanolamina produz (G0) com quatro grupos superficiais OH. (MEDINA; EL-SAYED, 2009).

A repetição consecutiva da adição de Michael com acrilato de metila e a amidação com etilenodiamina produz um dendrímero (G1) e de gerações maiores, aumentando o tamanho, o peso e o número de grupos terminais dos dendrímeros. (PATRI, MAJOROS, BAKER, 2002).

A reação pode parar na etapa da adição do acrilato de metila, então o éster de metila pode sofrer hidrólise, gerando um dendrímero de geração intermediária ou de meia-geração como (G 0.5), (G 1,5) e assim por diante, com grupos aniônicos COOH. (SZYMAN'SKI; MARKOWICZ; MIKICIUK-OLASIK, 2011). A Figura 9 mostra a síntese do PAMAM.

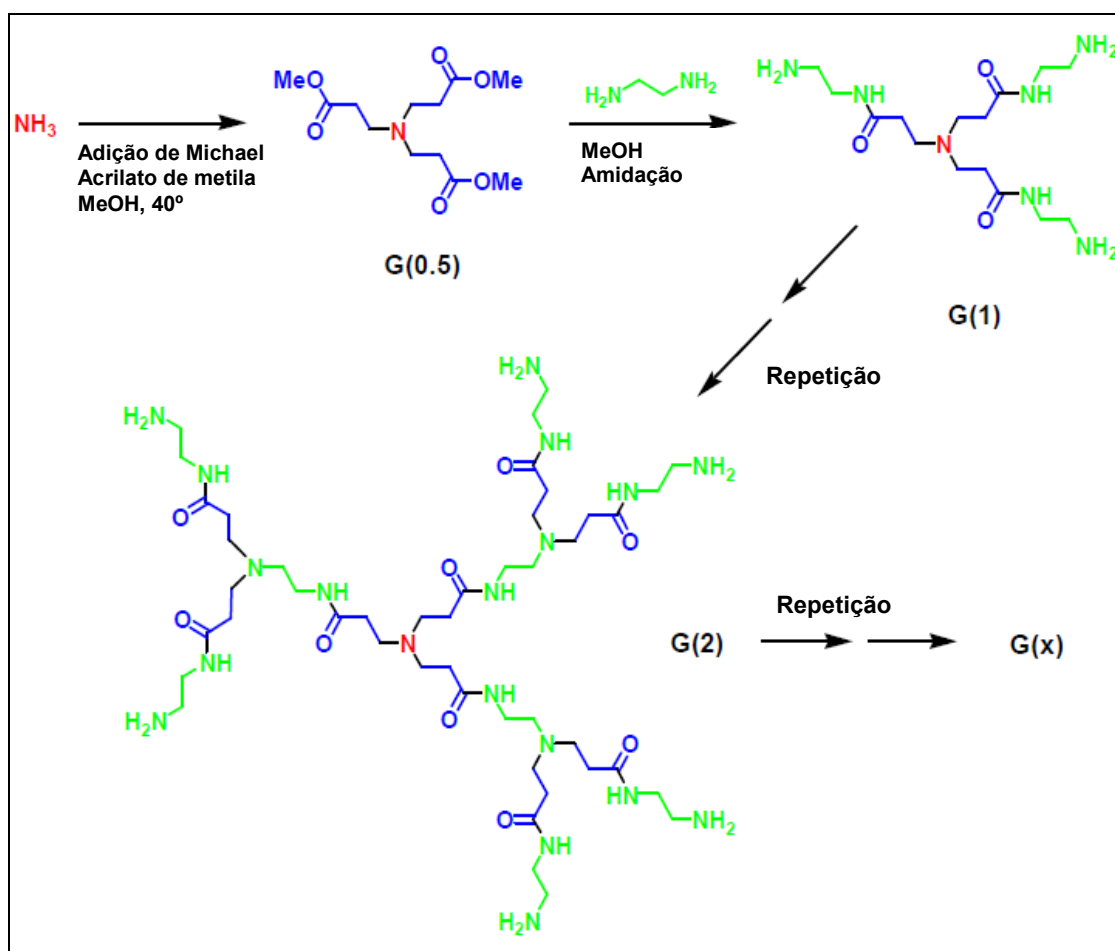


Figura 9 – Síntese do dendrímero PAMAM à partir de um núcleo de amônia
Fonte: Adaptado (TOUZANI, 2011)

O crescimento do dendrímero vai tornando a sua periferia densa e com uma estrutura fechada semelhante a uma membrana. Este estado de ramificação crítica é

alcançado quando o dendrímero, por falta de espaço, não pode mais crescer. Tal fenômeno se chama efeito *starburst*, sendo observada nos dendrímeros PAMAM após a décima geração. (KLAJNERT; BRYSEWSKA, 2001; SECO; ANGURELL, 2004; SEKOWSKI; MILOWSKA; GABRYELAK, 2008).

4.6 PROPRIEDADES DOS DENDRÍMEROS PAMAM

4.6.1 Monodispersividade

A monodispersão significa que os dendrímeros apresentam uma estrutura molecular bem determinada e sem grandes variações individuais, ou seja, são homogêneos ao contrário de outros polímeros, devido à sua controlada síntese e processos de purificação. Tal controle facilita o trabalho de pesquisa, pois se torna uma ferramenta com escalas definidas de tamanho. (KUMAR et al., 2010).

A vantagem da pouca podispersividade torna possível prever o comportamento farmacocinético dos dendrímeros, pois a pouca variação de peso das moléculas, possibilita saber a movimentação da amostra destes polímeros pelo organismo biológico. (SILVA, 2008).

4.6.2 Tamanho e forma em nanoescala

Devido as suas dimensões nanométricas em escalas e outras propriedades que se assemelham às proteínas, os dendrímeros também são conhecidos como proteínas artificiais e ganham atenção em pesquisas que fazem uso de suas propriedades biomiméticas. (TOMALIA, 2002).

A forma e o tamanho dos dendrímeros são próximas aos das proteínas, além da superfície de ambos serem quase equivalentes. Em especial, os dendrímeros PAMAM, que imitam o tamanho e formato de proteínas importantes como a insulina, citocromo e hemoglobina como mostra a Figura 10. (SILVA, 2008).

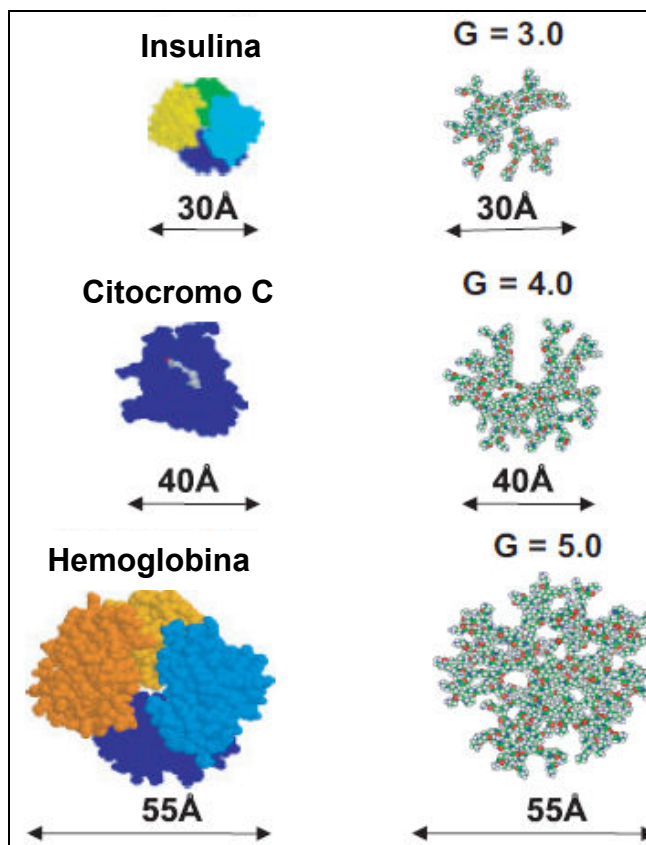


Figura 10 – Comparativo do tamanho em nanoescala dos dendrímeros com as proteínas biológicas

Fonte: Adaptado (MAJOROS; BAKER, 2008)

Em que pese acerca do tamanho dos dendrímeros, Majoros e Baker (2008, p. 8) asseveram:

O dendrímero pode ser controlado por meio da engenharia molecular para que seu tamanho se assemelhe aos anticorpos, enzimas e proteínas globulares. O dendrímero PAMAM com núcleo amônia de gerações 3, 4 e 5 se aproximam em tamanho e forma da insulina (30 Å), do citocromo C (40 Å) e hemoglobina (55 Å), respectivamente. Devido à semelhança com essas e outras moléculas, os dendrímeros são capazes de viajar de forma eficiente através do corpo.

Na produção dos dendrímeros PAMAM entre a geração 1 e a 10, o diâmetro dos dendrímeros com núcleo de etilenodiamina cresce entre 1,1 e 12,4 nm. Quanto a forma esta pode variar de acordo com as gerações, pois as gerações (G0) à (G3) com núcleo de etilenodiamina tem forma elipsoidal, mas as altas gerações de (G4) à (G10), com cavidades bem definidas, adquire a forma próxima à esférica. (CHENG et al., 2008). Isso se deve ao fato do dendrímero espalhar ao máximo possível seus

segmentos para diminuir a repulsão, o que leva à estrutura globular. (NANJWADE et al., 2009).

Sampathkumar e Yarema (2007) afirmam que as gerações iniciais do dendrímero PAMAM, como (G0) e (G1), têm formas altamente assimétricas e possuem estruturas abertas comparado-as com as gerações mais altas. A forma do dendrímero, com o aumento de gerações, evolui de uma forma de disco para esferóide.

4.6.3 Polivalência

A polivalência está relacionada à quantidade de sítios reativos na parte externa do dendrímero em potencial para formar as conexões com diversos materiais de interesse. (MUKHERJEE; PATRA; SARKAR, 2011).

Sobre isso Araújo (2010, p. 11) afirma:

As superfícies multivalentes das altas gerações dos dendrímeros podem conter um grande número de grupos funcionais. Isso torna a superfície dos dendrímeros e as ramificações mais susceptíveis a interações com um grande número de espécies.

A multivalência permite aos dendrímeros melhor interação com alvos biológicos, visto que a maioria das interações moleculares biológicas ocorre através das ligações polivalentes. A valência de um ligante corresponde ao número de ligações de mesma natureza que podem ser estabelecidas com um receptor ou receptores. A força das interações multivalentes supera a soma das forças de interações simples. (HAYDER et al., 2011).

Prestidge, Griesser e Barnes [online, 2012] afirmam que as drogas entregues por dendrímeros apresentam maior atividade biológica em comparação às moléculas de drogas convencionais, pois o dendrímero pode reagir com múltiplos receptores de uma só vez no local de ação biológico como demonstra a Figura 11.

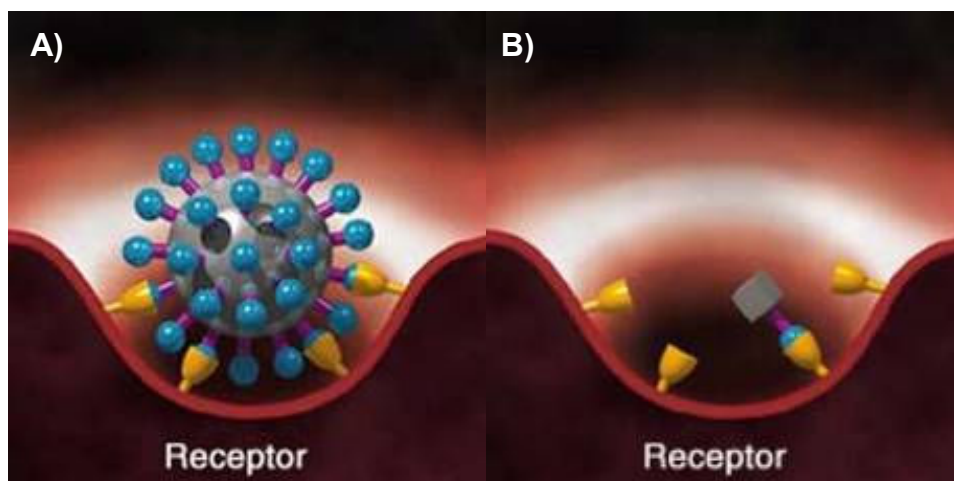


Figura 11 – (A) Interação dos dendrímeros com os receptores celulares. Figura 11 – (B) Tradicional interação da droga com os receptores celulares.
 Fonte: (PRESTIDGE; GRIESSER; BARNES, [online, 2012])

4.6.4 Solubilidade

Segundo Inoue (2000), geralmente os dendrímeros possuem maior solubilidade nos solventes mais comuns se comparados aos polímeros lineares. Já entre os dendrímeros, àqueles que especificamente são de altas gerações, a solubilidade depende predominantemente das propriedades dos grupos de superfície.

No entanto, a solubilidade dos dendrímeros, de forma geral, depende de vários componentes além dos grupos superficiais como: o número de gerações, natureza das unidades de repetição e até o núcleo. O que possibilita a construção de dendrímeros perfeitamente solúveis em um elevado número de solventes, assegurando tanto a solubilidade dos dendrímeros em solventes orgânicos, o que conduz a uma rápida dissolução, quanto em água, potencializando a ação de moléculas hidrofóbicas hospedes. (CHENG et al., 2008).

Muitas moléculas orgânicas apresentam baixa solubilidade em água, inviabilizando a substituição de solventes orgânicos voláteis por água ou misturas aquosas. Além disso, em algumas aplicações são necessários misturas de componentes hidrofílicos e hidrofóbicos em uma só formulação, o que exige o uso de modificadores de solubilidade como os dendrímeros. (CHAUHAN et al., 2007).

Em particular, os dendrímeros PAMAM tem recebido grande atenção quanto a sua capacidade de solubilizar drogas insolúveis em água e o transporte das mesmas

pelas biomembranas, aumentando a biodisponibilidade destes fármacos. (DEVARAKONDA; LI; VILLIERS, 2005; CHAUHAN et al., 2007).

4.6.5 Biocompatibilidade

Antes de serem utilizados como agentes biológicos na entrega de drogas, os dendrímeros devem cumprir uma série de requisitos como: (1) não ter toxicidade, (2) não ser imunogênico, (3) capacidade de atravessar as barreiras biológicas, tais como as paredes intestinais e as membranas celulares, (4) manter-se por tempo suficiente na circulação para ter efeito clínico, (5) capacidade de entregar estruturas específicas. (FAKHRNABAVI, 2010; SCHULZ, 2011).

As propriedades biológicas como, por exemplo, a imunogenicidade e a toxicidade dependem majoritariamente do tamanho e dos grupos de superfície dos dendrímeros. O interior estrutural tem, portanto, menor influência, pois geralmente as interações do dendrímero com o exterior ocorrem por meio dos grupos expostos superficialmente, o que torna o dendrímero capaz de atravessar superfícies celulares. (MARCOS; SERRANO, 2009).

4.7 TOXICIDADE E PEGUILAÇÃO

Sabe-se que os dendrímeros podem causar toxicidade, principalmente atribuída à interação dos dendrímeros de superfície catiônica com membranas biológicas carregadas negativamente danificando as membranas celulares, causando citotoxicidade e toxicidade hemolítica. (CRAMPTON; SIMANEK, 2007; KIM et al., 2009; SZYMAN´SKI; MARKOWICZ; MIKICIUK-OLASIK, 2011).

Portanto, os dendrímeros PAMAM catiônicos são muito mais citotóxicos do que os aniônicos. Um exemplo de interação com as bicamadas lipídicas das células ocorre com o dendrímero catiônico G7-PAMAM que chega a formar buracos de 15 a 40 nm de diâmetro, o que perturba o fluxo eletrolítico causando a morte celular. (CRAMPTON; SIMANEK, 2007; MCNERNY; LEROUEIL; BAKER, 2010).

Muitos dos efeitos tóxicos dos dendrímeros são atenuados conjugando, às suas superfícies, moléculas flexíveis e hidrofílicas de poli(etileno glicol) (PEG) que mascaram a carga catiônica superficial dos dendrímeros melhorando a

biocompatibilidade e aumento da solubilidade dos polímeros. (SVENSON, 2008; MCNEIL, 2009; KAMINSKAS; BOYD; PORTER, 2011).

Os dendrímeros peguilados, além de apresentarem menor citotoxicidade, possuem maior tempo de permanência no sangue do que os dendrímeros não peguilados. Pois o processo de peguilação acaba por aumentar o tamanho físico dos dendrímeros, o que reduz a depuração renal uma vez que o limite de filtração glomerular é atingido. (KAMINSKAS; BOYD; PORTER, 2011).

4.8 INTERAÇÕES DOS DENDRÍMEROS COM AS DROGAS

Os dendrímeros projetados para a entrega de drogas têm como intuito melhorar a farmacocinética e a biodistribuição das drogas, podendo também proporcionar uma liberação controlada do fármaco, com o objetivo de atingir os tecidos alvos. (WOLINSKY; GRINSTAFF, 2008).

Os dendrímeros interagem com as moléculas de fármacos fisicamente através da adsorção na superfície por interações eletrostáticas, ou por conjugação com os grupos de superfície por ligações covalentes ou por encapsulação da droga dentro das cavidades dos dendrímeros, nas fendas ramificadas, como pode ser visto na Figura 12. (GAREA; GHEBAUR; ANDRONESCU, 2011; INA, 2011; LEE; NAN, 2012).

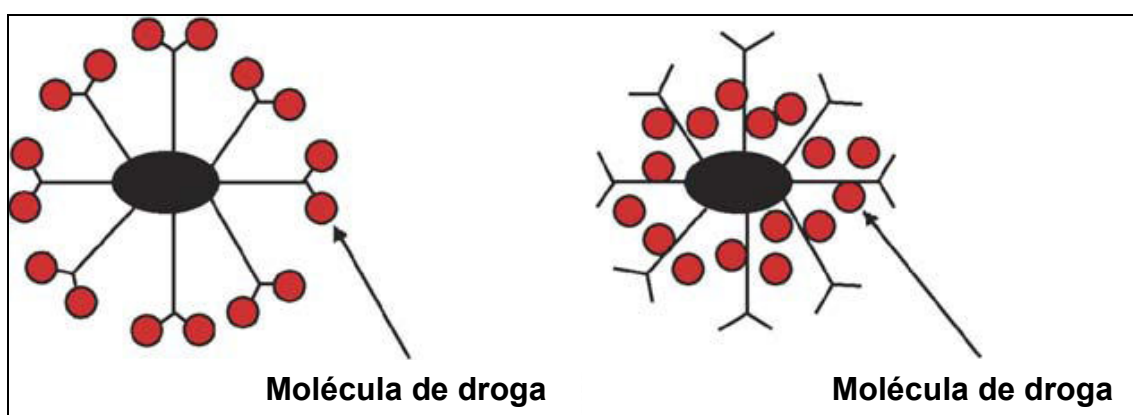


Figura 12 – Esquema de incorporação da droga ao dendrímero. À esquerda, ligações covalentes ou interações eletrostáticas com os grupos funcionais. À direita, encapsulação por aprisionamento no interior do dendrímero

Fonte: Adaptado (HUGHES, 2005)

4.8.1 Encapsulação do fármaco

A natureza do encapsulamento das drogas pode ser um aprisionamento meramente físico ou envolver interações com estruturas específicas dentro do dendrímero. (GARG et al., 2011).

As cavidades internas vazias geralmente possuem propriedades hidrofóbicas, o que permite as interações com os fármacos pouco solúveis. Além disso, a existência de átomos de nitrogênio e oxigênio na estrutura interna do dendrímero possibilita a interação por pontes de hidrogênio com a droga. (CHENG et al., 2008).

A encapsulação é uma estratégia geral para moléculas de baixo peso molecular e para bioativos que se transportados na superfície dos dendrímeros induzem a imunogenicidade indesejada. (SAMPATHKUMAR; YAREMA, 2007).

4.8.2 Interações eletrostáticas

A elevada densidade dos grupos funcionais ionizáveis na periferia do dendrímero (como por exemplo, os grupos aminas e carboxilas) possibilita a fixação de um grande número de drogas ionizáveis por interações eletrostáticas, transportando-as ao seu destino. (SHISHU; MAHESHWARI, 2009; GARG et al., 2011).

4.8.3 ligações covalentes

Esse método de interação oferece vantagens sobre os métodos anteriores, pois além de permitir que múltiplas drogas sejam anexadas em cada dendrímero através dos numerosos grupos de superfície, as ligações covalentes entre as drogas e o polímero são de natureza mais difícil de quebrar, o que lhes confere maior controle sobre os fármacos, superando a força de interação alcançada pelas ligações eletrostáticas e pela encapsulação. (AULENTA; HAYES; RANNARD, 2003; WOLINSKY; GRINSTAFF, 2008).

4.9 APLICAÇÕES DO PAMAM NA ENTREGA DE DROGAS

As aplicações em que pese à entrega de drogas por meio do PAMAM podem ser visualizadas de várias maneiras, das quais se passa a discorrer conforme segue.

4.9.1 Entrega de drogas pela via transdérmica e tópica

Os dendrímeros podem ser projetados para melhorar as propriedades de algumas drogas de formulações transdérmicas e tópicas, entregando a droga ao seu destino, devido ao aumento da permeação do fármaco através da pele, como alguns exemplos de medicamentos apresentados pela Tabela 1. (TOLIA; CHOI, 2008; PATIDAR; THAKUR, 2011; JANA et al., 2012).

Tabela 1 – Potencial dos dendrímeros PAMAM pela via tópica e transdérmica

PAMAM	Fármacos	Referências
G5-PAMAM	Cetoprofeno e diflunisal (transdérmico)	CHENG et al., 2007
G2-G6-PAMAM	5-flourouracil (tópico)	VENUGANTI; PERUMAL, 2009
G4-PAMAM	Indometacina (transdérmico)	CHAUHAN et al., 2003
G3-PAMAM G5-PAMAM	Nifedipino (tópico)	DEVARAKONDA; LI; VILLIERS, 2005
G2-G3-PAMAM	Cetoconazol (tópico)	WINNICKA et al., 2012

Fonte: Adaptado dos autores supracitados

4.9.2 Entrega de drogas pela via ocular

Devido as suas propriedades, os dendrímeros podem ser usados como veículos eficazes na entrega de drogas oftálmicas, uma vez que estas podem sofrer de baixa biodisponibilidade devido às barreiras fisiológicas pertencentes aos olhos. (GAUDANA et al., 2009; HARIKUMAR; SONIA, 2011). A Tabela 2 a seguir mostra algumas drogas transportadas pela via em questão.

Tabela 2 - Potencial dos dendrímeros PAMAM pela via ocular

PAMAM	Fármacos	Referências
G1.5-4-PAMAM	Nitrato de pilocarpina e tropicamida	VANDAMME; BROBECK, 2005
G3.5-PAMAM	Glucosamina e Glucosamina 6-sulfato	SHAUNAK et al., 2004
G3-PAMAM	Brimonidina e maleato de timolol	HOLDEN et al., 2011

Fonte: Adaptado dos autores supracitados

4.9.3 Entrega de drogas pela via pulmonar

A via pulmonar proporciona uma grande área de superfície para a entrega dos fármacos, além de evitar o metabolismo de primeira passagem, aumentando a biodisponibilidade sistêmica e tornar o início da ação terapêutica mais eficaz. (SADHNA; SINGH, 2011). No entanto, o potencial dos dendrímeros na administração de medicamentos pulmonares ainda permanece como uma via que precisa de mais pesquisas. (MANSOUR; RHEE; WU, 2009). A Tabela 3 expõe algumas drogas ligadas aos dendrímeros PAMAM por esta via.

Tabela 3 - Potencial dos dendrímeros PAMAM pela via pulmonar

PAMAM	Fármacos	Referências
G2-G3-PAMAM	Enoxaparina	SHUHUA; CHANDAN; FAKHRUL, 2007
G0-G3-PAMAM	Insulina e calcitonina	DONG et al., 2011

Fonte: Adaptado dos autores supracitados

4.9.4 Entrega de drogas pela via oral

A via oral é a via mais popular e aceitável por parte do paciente. Devido a isso, várias pesquisas envolvendo os dendrímeros têm surgido com o intuito de melhorar a absorção dos fármacos orais. (GAJBHIYE et al., 2008; KAMINSKAS; BOYD; PORTER, 2011). Na sequência, a Tabela 4 aduz alguns exemplos destes medicamentos.

Tabela 4 - Potencial dos dendrímeros PAMAM pela via oral

PAMAM	Fármacos	Referências
G3-PAMAM	Propranolol	D'EMANUELE et al., 2004
G5-PAMAM	Cetoprofeno	MAN et al., 2006
G0-PAMAM	Naproxeno	NAJLAH, et al., 2007
G0-G3-PAMAM	Niclosamina	DEVARAKONDA et al., 2005
G3-PAMAM	Sulfametoxazol	MA et al., 2007
G0-G3-PAMAM	Furosemida	DEVARAKONDA et al., 2007
G4-PAMAM	Risperidona	PRIETO et al., 2010

Fonte: Adaptado dos autores supracitados

4.9.5 Entrega de drogas pela via intravenosa

A via intravenosa, não apenas é um método simples como também se apresenta como a forma mais simples da entrega de um medicamento à circulação sistêmica. Entretanto, a baixa solubilidade de diversas drogas tem sido um importante fator limitante para um melhor aproveitamento da via intravenosa. (BRANNON-PEPPAS; BLANCHETTE, 2004; CHENG et al., 2008). A Tabela 5 mostra exemplos de fármacos conectados aos PAMAM e aplicados pela via oral.

Tabela 5 - Potencial dos dendrímeros PAMAM pela via intravenosa

PAMAM	Fármacos	Referências
G4-PAMAM	Flurbiprofeno	ASTHANA et al., 2005
G4-PAMAM	Indometacina	CHAUHAN et al., 2004
G4-PAMAM	5-fluorouracil	BHADRA et al., 2003
G3.5-PAMAM	Cisplatina	MALIK; EVAGOROU; DUNCAN, 1999
G5-PAMAM	Metotrexato	KUKOWSKA-LATALLO et al., 2005

Fonte: Adaptado dos autores supracitados

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dendrímeros PAMAM se apresentam como nanocarreadores de fármacos promissores para os próximos anos, visto que as múltiplas propriedades inerentes a sua estrutura tridimensional, como a monodispersividade, polivalência, biocompatibilidade, além de outras características intrínsecas que aumentam a solubilidade e a ação dos fármacos ligados a estes polímeros, melhorando a biodisponibilidade e reduzindo a possível toxicidade de várias drogas.

A droga pode ser ligada ao dendrímero por ligações covalentes, interações eletrostáticas ou por encapsulação, sendo que a escolha da interação seja adequada às necessidades do fármaco. Além disso, sendo um flexível e excelente transportador, os dendrímeros podem ser cuidadosamente projetados para a entrega de biomoléculas até o tecido alvo desejado, o que permite o uso de doses reduzidas, porém eficientes na terapêutica.

Não obstante, os dendrímeros PAMAM aceitam várias rotas de administração, o que aumenta a gama de drogas, que podem ter a ação otimizada no organismo e apresentarem limitadas opções de vias de aplicações.

Tal versatilidade pode facilitar, futuramente, o uso de fármacos de forma segura, que ainda não podem ser utilizados na medicina, seja por questões de toxicidade, seja pela baixa solubilidade.

Poucas pesquisas científicas envolvendo os dendrímeros pertencem às pesquisas brasileiras, sendo em sua maioria de origem estrangeira. Isso se deve em parte à recente descoberta das potencialidades deste polímero, mas também mostra que os dendrímeros ainda são um assunto a ser explorado pela nanobiomedicina no Brasil.

O presente estudo compilou informações sobre os dendrímeros, procurando servir como fonte de conhecimento acadêmico sobre as capacidades destas macromoléculas no transporte de drogas e sobre este assunto, pode-se concluir que está em franco desenvolvimento, visto os inúmeros estudos publicados a respeito.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, Luciana Mattoso Pires de Campos. **Dendrímeros como carreadores de protoporfirina IX para a terapia fotodinâmica tópica do câncer de pele**. 2010. 149 p. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde21022011153836/publico/Te_se_simplificada.pdf>. Acesso em: 25 dezembro 2011.

ASTHANA, Abhay et al. Poly(amidoamine) (PAMAM) *dendritic nanostructures for controlled site-specific delivery of acidic anti-inflammatory active ingredient*. **AAPS Pharm Sci Tech**, India, v. 6, n. 3, p. 536-542, sep. 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2750401/pdf/12249_2008_Article_63536.pdf>. Acesso em: 10 abril 2012.

AULENTA, Francesca; HAYES, Wayne; RANNARD, Steven. *Dendrimers: a new class of nanoscopic containers and delivery devices*. **European Polymer Journal, United Kingdom**, v. 39, n. 9, p. 1741–1771, sep. 2003. Disponível em: <<http://144.206.159.178/FT/352/184014/4701442.pdf>>. Acesso em: 4 janeiro 2012.

BALZANI, Vincenzo. *Dendrimers: order, complexity, functions*. **Australian Journal of Chemistry**, Australia, v. 64, n. 2, p. 129–130, 2011. Disponível em: <http://www.publish.csiro.au/?act=view_file&file_id=CH10351.pdf>. Acesso em: 9 fevereiro 2012.

BAWARSKI, Willie E. et al. *Emerging nanopharmaceuticals*. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine, EUA**, v. 4, n. 4, p. 273-282, dec. 2008. Disponível em: <http://research.che.tamu.edu/groups/Seminario/nanotechnology/Papers%20related%20to%20Presentations/U6_Emerging%20nanopharmaceuticals.pdf>. Acesso em: 9 fevereiro 2012.

BERGMANN, Bartira Rossi. A nanotecnologia: da saúde para além do determinismo tecnológico. **Ciência e Cultura**, São Paulo v. 60, n. 2, p. 54-57, abr./mai./jun. 2008. Disponível em: <<http://cienciaecultura.bvs.br/pdf/cic/v60n2/a24v60n2.pdf>>. Acesso em: 25 dezembro 2011.

BHADRA, D. et al. *A PEGylated dendritic nanoparticulate carrier of fluorouracil*. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 257, n. 1-2, p. 111-124, may. 2003.

BOAS, Ulrik; CHRISTENSEN, Jorn Bolstad; HEEGAARD, Peter M. H. **Dendrimers in medicine and biotechnology: new molecular tools**. ed. 1 *Cambridge: Royal Society of Chemistry*, 2006. 182 p. Disponível em: <http://www.springer.com/cda/content/document/cda_downloaddocument/Chapter+1+9780854048526.pdf?SGWID=0-0-45-561600-p39760061>. Acesso em: 2 janeiro 2012.

BRANNON-PEPPAS, Lisa; BLANCHETTE, James O. *Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy. **Advanced Drug Delivery Reviews***, v. 56, n. 11, p. 1649-1659, sep. 2004. Disponível em : <<http://144.206.159.178/ft/18/595528/12296123.pdf>>. Acesso em: 24 abril 2012.

CAMINADE, Anne Marie et al. *Uses of dendrimers for DNA microarrays. **Sensors***, France, v. 6, n. 8, p. 901-914, aug. 2006. Disponível em: <www.mdpi.com/1424-8220/6/8/901/pdf>. Acesso em: 18 janeiro 2012.

CHAI, Minghui. *Unique structure and property of dendrimers in biomedical applications. **Proceedings of the Royal Society A***, Michigan, v. 466, n. 2117, p. 1441-1443, mar. 2010. Disponível em: <<http://rspa.royalsocietypublishing.org/content/466/2117/1441.full.pdf+html>>. Acesso em: 4 janeiro 2012.

CHAUHAN, Abhay Singh et al. *Dendrimer-mediated transdermal delivery: enhanced bioavailability of indomethacin. **Journal of Controlled Release***, v. 90, n. 3, p. 335-343, jul. 2003.

_____. *Solubility Enhancement of Indomethacin with Poly(amidoamine) Dendrimers and Targeting to Inflammatory Regions of Arthritic Rats. **Journal of Drug Targeting***, v. 12, n. 9-10, p. 575-583, dec. 2004.

_____. *Solubility enhancement of poorly water soluble molecules using dendrimers. **Material Matters***, v. 2, n. 1, p. 24-27, 2007. Disponível em: <<http://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/articles/material-matters/pdf/solubility-enhancement.pdf>>. Acesso em: 11 maio 2012.

CHENG, Yiyun et al. *Transdermal delivery of nonsteroidal anti-inflammatory drugs mediated by polyamidoamine (PAMAM) dendrimers. **Journal of Pharmaceutical Science***, v. 96, n. 3, p. 595-602, mar. 2007.

_____. *Dendrimers as drug carriers: applications in different routes of drug administration. **Journal of Pharmaceutical Sciences***, v. 97, n. 1, p. 123-143, jan. 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jps.21079/pdf>>. Acesso em: 22 janeiro 2012.

COUTO, Wagner de Faria. **Complexos de dendrímeros e ciclodextrinas com aplicação farmacêutica: síntese e caracterização**. 2010. 111 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde-23062010-221200/publico/Versao_simplificada_Wagner_de_Faria_Couto.pdf>. Acesso em: 25 dezembro 2011.

CRAMPTON, Hannah L.; SIMANEK, Eric E. *Dendrimers as drug delivery vehicles: non-covalent interactions of bioactive compounds with dendrimers. **Polymer International***, Texas, v. 56, n. 4, p. 489-496, apr. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2786088/pdf/nihms157491.pdf>>. Acesso em: 5 janeiro 2012.

D'EMANUELE, Antony et al. *The use of a dendrimer-propranolol prodrug to bypass efflux transporters and enhance oral bioavailability.* **Journal of Controlled Release**, v. 95, n. 3, p. 447-453, may. 2004.

DEVARAKONDA, Bharathi; LI, Ning; VILLIERS, Melgardt M. *Effect of polyamidoamine (PAMAM) dendrimers on the In vitro release of water-insoluble nifedipine from aqueous gels.* **AAPS PharmSci Tech**, v. 6, n. 3, p. 504-512, sep. 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2750397/pdf/12249_2008_Article_63504.pdf>. Acesso em: 29 dezembro 2012.

DEVARAKONDA, Bharathi et al. *Comparison of the aqueous solubilization of practically insoluble niclosamide by polyamidoamine (PAMAM) dendrimers and cyclodextrins.* **International Journal of Pharmaceutics**, v. 304, n. 1-2, p. 193-209, nov. 2005.

_____. *Effect of pH on the solubility and release of furosemide from polyamidoamine (PAMAM) dendrimer complexes.* **International Journal of Pharmaceutics**, v. 345, n. 1-2, p. 142-153, dec. 2007.

DONG, Zhengqi et al. *Polyamidoamine dendrimers can improve the pulmonary absorption of insulin and calcitonin in rats.* **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 100, n. 5, p. 1866-1878, may. 2011.

FAKHRNABAVI, Hassan. *Dendrimers as building blocks for nanoscale synthesis.* **Journal of Applied Chemical Researches**, Tehran, v. 3, n. 12, p. 25-28, mar. 2010. Disponível em: <http://www.sid.ir/en/VEWSSID/J_pdf/1005220101204.pdf>. Acesso em: 24 janeiro 2012.

FLOMENBOM, Ophir et al. *Some new aspects of dendrimer applications.* **Journal of Luminescence**, v. 111, n. 4, p. 315-325, mar. 2005. Disponível em: <<http://www1.tau.ac.il/~shabat/images/pdf/29.pdf>>. Acesso em: 4 janeiro 2012.

FLORENCE, Alexander. T. et al. *Dendrimers as carriers in drug and gene delivery.* IN: *In INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON MICROENCAPSULATION*, 15, 2005, Parma. **Anais**. Parma: Tefarco, 2005, n. 5, p. 11-12. Disponível em: <<http://www.aster.it/documenti/iniziativa/tefarco/p11.pdf>>. Acesso em: 22 janeiro 2012.

FRÉCHET, Jean M. J. *Dendrimers and supramolecular chemistry.* **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, USA**, v. 99, n. 8, p. 4782-4787, apr. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC122668/pdf/pq0802004782.pdf>>. Acesso em: 5 janeiro 2012.

FRÉCHET, Jean M. J. *Dendrimers and other dendritic macromolecules: from building blocks to functional assemblies in nanoscience and nanotechnology*. **Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry**, California, v. 42, n. 23, p. 3713–3725, dec. 2003. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pola.10952/pdf>>. Acesso em: 10 março 2012.

GAJBHIYE, Virendra et al. *Dendrimeric nanoarchitectures mediated transdermal and oral delivery of bioactives*. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, India, v. 70, n. 4, p. 431-439, jul./aug.2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2792561/>>. Acesso em: 20 fevereiro 2012.

GAREA, Sorina Alexandra; GHEBAUR, Adi; ANDRONESCU, Corina. *Systems based on dendrimers and antitumoral drug synthesized by non-covalent method*. **Materia le Plastica**, Bucharest, v. 48, n. 1, p. 17-22, mar. 2011. Disponível em: <<http://www.revmaterialeplastic.ro/pdf/GAREA%20S.pdf%201%2011.pdf>>. Acesso em: 29 abril 2012.

GARG, Tarun et al. *Dendrimer - a novel scaffold for drug delivery*. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 7, n. 2, p. 211-220, mar./apr. 2011.

GAUDANA, Ripal et al. *Recent perspectives in ocular drug delivery*. **Pharmaceutical Research**, v. 26, n. 5, p. 1197-1216, may. 2009. Disponível em: <<http://www.springerlink.com/content/u3841276x4301mx7/fulltext.pdf>>. Acesso em: 10 março 2012.

GILLIES, Elizabeth R.; FRÉCHET, Jean M. J. *Dendrimers and dendritic polymers in drug delivery*. **Drug Discovery Today, USA**, v. 10, n. 1, p. 35-43, jan. 2005. Disponível em: <[http://journals2005.pasteur.ac.ir/DDT/10\(1\).pdf#page=36](http://journals2005.pasteur.ac.ir/DDT/10(1).pdf#page=36)>. Acesso em: 12 março 2012.

GINGRAS, Marc; RAIMUNDO, Jean-Manuel; CHABRE, Yoann M. *Cleavable dendrimers*. **Angewandte Chemie Int International Edition**, v. 46, n. 7, p. 1010-1017, feb. 2007. Disponível em: <<http://www1.tau.ac.il/~shabat/images/pdf/cleavable.pdf>>. Acesso em: 9 março 2012.

GONZALO, Teresa; MUÑOZ-FERNÁNDEZ, Ángeles. *Dendrímeros y sus aplicaciones biomédicas*. IN: [S.I.]. **Monografía XXVIII: Nanotecnología farmacêutica**. Madrid: Real Academia Nacional de Farmácia, 2009. p. 169-200. Disponível em: <<http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/viewFile/992/1026>>. Acesso em: 5 fevereiro 2012.

GURTOVENKO, Andrey A. et al. *Dynamics of dendrimer-based polymer networks*. **Journal of Chemical Physics**, v. 119, n. 14, p. 7579-7590, octo. 2003. Disponível em: <<http://biosimu.org/publications/PDFs/gurt-Dend-Based-Net-jcp03.pdf>>. Acesso em: 2 janeiro 2012.

HAYDER, Myriam. *Anti-Inflammatory properties of dendrimers per se*. **The Scientific World Journal**, v. 11, p. 1367-1382, jul. 2011. Disponível em: <<http://downloads.tswj.com/2011/606587.pdf>>. Acesso em: 2 janeiro 2012.

HARIKUMAR, S. L; SONIA, Arora. *Nanotechnological approaches in ophthalmic delivery systems*. **International Journal of Drug Development & Research**, India, v. 3, n. 4, p. 9-19, oct./dec.2011. Disponível em: <<http://www.ijddr.in/Documents/2/3.pdf>>. Acesso em: 10 abril 2012.

HOLDEN, Christopher A. et al. *Polyamidoamine dendrimer hydrogel for enhanced delivery of antiglaucoma drugs*. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, [Epub ahead of print], sep. 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0191886998002748>>. Acesso em:

HOLISTER, Paul; VAS, Cristina Román, HARPER, Tim. **Dendrimers**. Científica, 2003. 15 p. Disponível em: <http://www.sps.aero/Key_ComSpace_Articles/TSA001_Dendrimers_White%20Paper.pdf>. Acesso em: 11 janeiro 2012.

HUGHES, Gareth A. *Nanostructure-mediated drug delivery*. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine, USA**, v. 1, n. 1, p. 22–30, mar. 2004. Disponível em: <<http://www.cs.duke.edu/bioComp/referencesFall07/drugDelivery.pdf>>. Acesso em: 15 janeiro 2012.

INA, Mishra. *Dendrimer: a novel drug delivery system*. **Journal of Drug Delivery & Therapeutics**, India, v. 1, n. 2, p. 70-74, nov./dec. 2011. Disponível em: <<http://jddtonline.info/index.php/jddt/article/download/46/26>>. Acesso em: 24 janeiro 2012.

INOUE, K. *Functional dendrimers, hyperbranched and star polymers*. **Progress In Polymer Science, USA**, v. 25, n. 4, p. 453-571, may. 2000. Disponível em: <<http://nathan.instras.com/documentDB/paper-137.pdf>>. Acesso em: 9 abril 2012.

JANA, Sougata et al. *Dendrimers: synthesis, properties, biomedical and drug delivery applications*. **American Journal of PharmTech Research, USA**, v. 2, n. 1, p. 32-55, 2012. Disponível em: <<http://www.scopemed.org/fulltextpdf.php?mno=16434>>. Acesso em: 4 abril 2012.

JATO, Jose Luis Vila. **Nanotecnología farmacéutica: una galénica emergente**. 2006. 107 p. Discurso del Excmo. Sr. D. Jose Luis Vila Jato. Instituto de España. Real academia nacional de farmacia. Madrid. Disponível em: <<http://ranf.com/pdf/discursos/numero/vila.pdf>>. Acesso em: 3 fevereiro 2012.

KAMINSKAS, Lisa M.; BOYD, Ben J.; PORTER, Christopher JH. *Dendrimer pharmacokinetics: the effect of size, structure and surface characteristics on ADME properties*. **Nanomedicine**, London, v. 6, n. 6, p. 1063-1084, aug. 2011. Disponível em: <<http://www.futuremedicine.com/doi/pdf/10.2217/nnm.11.67>>. Acesso em: 3 março 2012.

KIM, Tae-il et al. *Comparison between arginine conjugated PAMAM dendrimers with structural diversity for gene delivery systems. Journal of Controlled Release*, Republic of Korea, v. 136, n. 2, p. 132-139, jun. 2009. Disponível em: <<http://pfjspark.maru.net/pdf/116.pdf>>. Acesso em: 6 maio 2012.

KLAJNERT, Barbara; BRYSEWSKA, Maria. *Dendrimers: properties and applications. Acta BiochimicaPolonica, Poland*, v. 48, n. 1, p. 199-208, mar. 2001. Disponível em: <<http://www.ki.ku.dk/dokumenter/Andet/dendrimers2008.pdf/>>. Acesso em: 26 dezembro 2012.

KUKOWSKA-LATALLO, Jolanta F. et al. *Nanoparticle targeting of anticancer drug improves therapeutic response in animal model of human epithelial cancer. American Association for Cancer Research*, Philadelphia, v. 65, n. 12, p. 5317-5324, jun. 2005. Disponível em: <http://www.nano.med.umich.edu/publications/Kukowska_2005.pdf>. Acesso em: 2 março 2012.

KUMAR, Peeyush. et al. *Dendrimer: a novel polymer for drug delivery. Journal of Innovative Trends in Pharmaceutical Sciences*, v. 1, n. 6, p. 252-269, 2010. Disponível em: <http://www.itpsonline.net/Documents/Volumes/Vol1Issue6/jitps_01061001.pdf>. Acesso em: 6 janeiro 2012.

LEE, Cameron C. et al. *Designing dendrimers for biological applications. Nature Biotechnology*, v. 23, n. 12, p. 1517-1526, dec. 2005. Disponível em: <<http://www.aseanbiotechnology.info/Abstract/21018768.pdf>>. Acesso em: 11 janeiro 2012.

LEE, Jun H.; NAN, Anjan. *Combination drug delivery approaches in metastatic breast cancer. Journal of Drug Delivery*, New York, v. 2012, p. 1-17, feb. 2012. Disponível em: <<http://www.downloads.hindawi.com/journals/jdd/2012/915375/pdf>>. Acesso em: 2 maio 2012.

MA, Minglu et al. *Evaluation of polyamidoamine (PAMAM) dendrimers as drug carriers of anti-bacterial drugs using sulfamethoxazole (SMZ) as a model drug. European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 42, n. 1, p. 93-98, jan. 2007.

MALIK, N.; EVAGOROU, E. G; DUNCAN, R. *Dendrimer-platinate: A novel approach to cancer chemotherapy. Anticancer Drugs*, v. 10, n. 8, p. 767-776, sep. 1999.

MAJOROS, Istvan J.; BAKER, James R. *Dendrimer-based Nanomedicine*. 1. ed. USA: Pan Stanford Publishing Pte. 2008. 440 p. Disponível em: <<http://www.panstanford.com/pdf/9789814241182fm.pdf>>. Acesso em: 9 abril 2012.

MAN, Na et al. *Dendrimers as potential drug carriers. Part II. Prolonged delivery of ketoprofen by in vitro and in vivo studies. European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 41, n. 5, p. 670-674, may. 2006.

MANSOUR, Heidi M.; RHEE, Yun Seok; WU, Xiao. *Nanomedicine in pulmonary delivery*. **International Journal of Nanomedicine**, Princeton, v. 4, p. 299–319, dec. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2802043/pdf/ijn-4-299.pdf>>. Acesso em: 6 abril 2012.

MARCOS, Mercedes; SERRANO, José Luis. *Polímeros dendríticos*. **Anales de La Real Sociedad Española de Química**, v. 105, n. 2, p. 103-110, abr./jun. 2009. Disponível em: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/fichero_articulo?codigo=3004054>. Acesso em: 10 janeiro 2012.

MCNEIL, Scott E. *Nanoparticle therapeutics: a personal perspective*. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology**, v. 1, n. 3, p. 264-271, may./jun. 2009. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wnan.6/pdf>>. Acesso em: 15 abril 2012.

MCNERNY, Daniel Q.; LEROUEIL, Pascale R.; BAKER, James R. *Understanding specific and nonspecific toxicities: a requirement for the development of dendrimer-based pharmaceuticals*. **John Wiley & Sons, Inc.**, Michigan, v. 2, n. 3, p. 249-259, may./jun. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2905802/pdf/nihms218664.pdf>>. Acesso em: 30 janeiro 2012.

MEDINA, Scott H.; EL-SAYED, Mohamed E. H. *Dendrimers as carriers for delivery of chemotherapeutic agents*. **Chemical Reviews**, v. 109, n. 7, p. 3141-3157, jul. 2009. Disponível em: <<http://www.bme.umich.edu/labs/centlab/documents/pub14.pdf>>. Acesso em: 15 fevereiro 2012.

MENJOGE, Anupa R.; KANNAN, Rangaramanujam M.; TOMALIA, Donald A. *Dendrimer-based drug and imaging conjugates: design considerations for nanomedical applications*. **Drug Discovery Today**, v. 15, n. 5/6, p. 171-185, mar. 2010. Disponível em: <http://csmres.co.uk/cs.public.upd/article-downloads/Menjoge_2010_Drug-Discovery-Today.pdf>. Acesso em: 18 janeiro 2012.

MUKHERJEE, Swarupananda; PATRA, Sandip Swapan; SARKAR, Dhruvajyot. *Dendrimers: A novel approach in nano drug delivery*. **NSHM Journal of Pharmacy and Healthcare Management**, v. 2, p. 51-60, feb. 2011. Disponível em: <http://www.nshm.com/pdf/Dendrimers_A_novel_approach_in_nano_drug_delivery.pdf>. Acesso em: 3 abril 2012.

NAJLAH, Mohammad et al 2007. *In vitro evaluation of dendrimer prodrugs for oral drug delivery*. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 336, n. 1, p. 183-190, may. 2007.

NANJWADE, Basavaraj K. et al. *Dendrimers: emerging polymers for drug-delivery systems*. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 38, n. 3, p. 185-196, oct. 2009. Disponível em: <<http://www.depts.ttu.edu/che/classes/che4364/notes/Lecture-10-Notes.pdf>>. Acesso em: 19 janeiro 2012.

OLIVEIRA, Joaquim Miguelet al. *Dendrimers and derivatives as a potential therapeutic tool in regenerative medicine strategies - A review*. **Progress in Polymer Science**, USA, v. 35, n. 9, p. 1163-1194, apr. 2010. Disponível em: <<http://3bs.expertissues.org/download.php?file=468&type=9&doc=pubs>>. Acesso em: 6 março 2012.

OSUNA, Irene Bravo; VANRELL, Rocio Herrero. *Potencial de dendrímeros como veículos de fármacos em oftalmologia*. **Archivos de La Sociedad Española de Oftalmología**, Madrid, v. 82, n. 2, p. 60-70, feb. 2007. Disponível em: <<http://scielo.isciii.es/pdf/aseo/v82n2/editorial2.pdf>>. Acesso em: 19 janeiro 2012.

ORNELAS, Catia et al. *Construction of a well-defined multifunctional dendrimer for theranostics*. **Organic Letters**, v. 13, n. 5, p. 976-979, mar. 2011. Disponível em: <<http://www.nyu.edu/fas/dept/chemistry/weckgroup/publications/95.pdf>>. Acesso em: 12 janeiro 2012.

PAIM, Leonardo Lataro. **Preparação, caracterização e aplicação de materiais nanoestruturados suportados em sílica gel**. 2007. 116 p. Dissertação (Mestrado em Ciências dos Materiais) – Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira, Universidade Estadual Paulista, Ilha Solteira. Disponível em: <<http://www.fqm.feis.unesp.br/pos/teses/disser-55.pdf>>. Acesso em: 24 dezembro 2011.

PATIDAR, Ajay; THAKUR, Devendra Singh. *Dendrimers: potential carriers for drug delivery*. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology**, Bilaspur, v. 4, n. 2, p. 1383-1389, july./sep. 2011. Disponível em: <<http://www.ijplsjournal.com/issues%20PDF%20files/june2010/7.pdf>>. Acesso em: 6 janeiro 2012.

PATRI, Anil K; MAJOROS, István J.; BAKER JR, James R. *Dendritic polymer macromolecular carriers for drug delivery*. **Current Opinion in Chemical Biology**, Michigan, v. 6, n. 4, p. 466-471, aug. 2002. Disponível em: <<http://nano.med.umich.edu/publications/Patri-2002-CurrOpChemBi.pdf>>. Acesso em: 12 abril 2012.

POLETTI, Fernanda S.; POHLMANN, Adriana R.; GUTERRES, Sílvia S. Uma pequena grande revolução. **Ciência hoje**, v. 43, n. 255, p. 26-31, dez. 2008. Disponível em: <http://cienciahoje.uol.com.br/banco-de-imagens/lg/protected/ch/255.pdf/at_download/file>. Acesso em: 28 dezembro 2011.

PRESTIDGE, Clive; GRIESSER, Hans; BARNES, Tim. *Interfacial properties of dendrimers for improved pharmaceutical activity*. **Australian Postgraduate Research School of pharmacy, University of south Australia**. Disponível em: <<http://w3.unisa.edu.au/iwri/futurestudents/phdprojects/interfacialpropertiesofdendrimers.asp>>. Acesso em: 16 abril 2012.

PRIETO, María Jimena et al. *Optimization and in vitro toxicity evaluation of G4 PAMAM dendrimer-risperidone complexes*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 3, p. 845-850, mar. 2011.

ROBLES, Leopoldo Villafuerte. *Los excipientes y su funcionalidad em productos farmacéuticos sólidos*. **Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas**, Distrito Federal, v. 42, n. 1, p. 18-36, ene./mar. 2011. Disponível em: <<http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=57918590003>>. Acesso em: 19 janeiro 2012.

RUTT, Steven. *Dendrimers and nanotechnology: a patent explosion*. In: **NATIONAL NANOTECHNOLOGY INITIATIVE CONFERENCE: FROM VISION TOWARD COMMERCIALIZATION**, 2002, Washington. **Anais**. Washington: Foley & Lardner LLP, 2002. p. 1-7. Disponível em: <http://www.foley.com/FILES/tbl_s31Publications/FileUpload137/840/rutt_dendrimer.pdf>. Acesso em: 4 fevereiro 2012.

SADHNA, Sharma; SINGH, Amandeep. *Nanotechnology Based Targeted Drug Delivery: Current Status and Future Prospects for Drug Development*. IN: **KAPETANOVIĆ, Izet (Ed.). Drug Discovery and Development - Present and Future**. [S.l.]: In Tech, 2011. p. 427-462. Disponível em: <<http://www.intechopen.com/books/drug-discovery-and-development-present-and-future/nanotechnology-based-targeted-drug-delivery-current-status-and-future-prospects-for-drug-development>>. Acesso em: 26 abril 2012.

SAMPATHKUMAR, Srinivasa-Gopalan; YAREMA, Kevin J. *Dendrimers in Cancer Treatment and Diagnosis*. IN: **KUMAR, Challa (Ed.). Nanomaterial for Cancer Diagnosis**. Baton Rouge: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2007. p. 1-43. Disponível em: <http://media.johnwiley.com.au/product_data/excerpt/77/35273138/3527313877.pdf>. Acesso em: 4 abril 2012.

SCHOLL, Markus; KADLECOVA, Zuzana; KLOK, Harm-Anton. *Dendritic and hyperbranched polyamides*. **Progress in Polymer Science**, v. 34, n. 1, p. 24-61, jan.2009.

SCHULZ, Michael. **Recent advances in the use of dendrimers as vehicles for drug delivery**. Florida: *University of Florida*, 2011. 13 p.

SECO, Miquel Àngel; ANGURELL, Inmaculada Purroy. *Els dendrímers o l'estètica molecular*. **Revista de La Societat Catalana de Química**, Barcelona, v. 5, p. 27-37, may. 2004. Disponível em: <<http://publicacions.iec.cat/repository/pdf/00000020/00000062.pdf>>. Acesso em: 22 janeiro 2012.

SEKOWSKI, Szymon; MILOWSKA, Katarzyna; GABRYELAK, Teresa. *Dendrimers in biomedical sciences and nanotechnology*. **Postepy Hig Med Dosw**, Poland, v. 62, p. 725-733, dec. 2008. Disponível em: <<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=876503>>. Acesso em: 9 janeiro 2012.

SHAUNAK, Sunil et al. *Polyvalent Dendrimer glucosamine conjugates prevent scar tissue formation*. **Nature Biotechnology**, v. 22, p. 977-984, aug. 2004. Disponível em: <<http://www1.ic.ac.uk/resources/10a99f81-cf47-475b-a478-7b52d31dbce8/shaunak%20et%20al%20in%20nature%20biotechnology.pdf>>.

Acesso em: 27 abril 2012.

SHI, Xiangyang et al. *Comparison of the internalization of targeted dendrimers and dendrimer-entrapped gold nanoparticles into cancer cells*. **Biopolymers**, v. 91, n. 11, p. 936-942, nov. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2901835/pdf/nihms-217467.pdf>>.

Acesso em: 20 abril 2012.

SHISHU, Goindi; MAHESHWARI, Manjul. *Dendrimers: The novel pharmaceutical drug carriers*. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology**, Hyderabad, v. 2, n. 2, p. 493-502, jul./sep. 2009. Disponível em: <<http://www.pharmabooksyndicate.com/issues/493.pdf>>. Acesso em: 14 fevereiro 2012.

SHUHUA, Bai; CHANDAN, Thomas; FAKHRUL, Ahsan. *Dendrimers as a carrier for pulmonary delivery of enoxaparin, a low-molecular weight heparin*. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, n. 8, p. 2090-2106, aug. 2007.

SILVA, Alexandra Rodrigues Pereira. **Estudo das propriedades bioquímicas de sistemas poliméricos arborescentes PGLD-AAS para o tratamento do câncer**. 2008. 147 p. Dissertação (Mestrado em Ciências dos Materiais para Engenharia) – Instituto de Ciências, Universidade Federal de Itajubá, Itajubá. Disponível em: <<http://adm-net-a.unifei.edu.br/phl/pdf/0032859.pdf>>. Acesso em: 24 dezembro 2011.

SVENSON, Sonke. *Dendrimers as versatile platform in drug delivery applications*. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, USA**, v. 71, n. 3, p. 445-462, mar. 2009.

SZYMAŃSKI, Pawel; MARKOWICZ, Magdalena; MIKICIUK-OLASIK, Elżbieta. *Nanotechnology in pharmaceutical and biomedical applications. Dendrimers*. **World Scientific Publishing Company**, California, v. 6, n. 6, p. 509-539, aug. 2011. Disponível em: <<http://www.worldscinet.com/nano/06/0606/free-access/S1793292011002871.pdf>>. Acesso em: 6 janeiro 2012.

TASSANO, Marcos. **Dendrímeros marcados con^{99m}Tc como posible radiofármaco para el diagnóstico de procesos tumorales**. 2008. 59 p. Monografía (Licenciatura em Biología) – Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo. Disponível em: <<http://www.bib.fcien.edu.uy/files/etd/resumen/uy24-13275R.pdf>>. Acesso em: 29 dezembro 2011.

TOLIA, Gaurav T.; CHOI, Hannah H. *The Role of Dendrimers in Topical Drug Delivery*. **Find Pharma**, v. 32, n. 11, p. 88-98, nov. 2008. Disponível em: <<http://www.findpharma.com/findpharma/content/printContentPopup.jsp?id=564664>>. Acesso em: 15 janeiro 2012.

TOMALIA, Donald A. et al. *Dendrimers as reactive modules for the synthesis of new structure-controlled, higher-complexity megamers*. **Pure and Applied Chemistry**, Michigan, v. 72, n. 12, p. 2343–2358, dec. 2000. Disponível em: <http://www.iupac.org/publications/pac/2000/7212/7212pdfs/7212tomalia_2343.pdf>. Acesso em: 11 janeiro 2012.

TOMALIA, Donald A.; FRÉCHET, Jean M. J. *Discovery of dendrimers and dendritic polymers: a brief historical perspective*. **Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry**, USA, v. 40, n. 16, p. 2719–2728, aug. 2002. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pola.10301/pdf>>. Acesso em: 24 janeiro 2012.

TOMALIA, Donald A. et al. *Dendrimers - An Enabling Synthetic Science to Controlled Organic Nanostructures*. IN: GODDARD III, William A.; LYSHEVSKI, Sergey Edward (Eds.). **Handbook of Nanoscience, engineering, and, technology**. Washington: CRC Press LLC, 2002. Disponível em: <<http://homes.nano.aau.dk/fp/self-assembling/pdf-material/chapter20.pdf>>. Acesso em: 13 janeiro 2012.

TOMALIA, Donald A. *Birth of a new macromolecular architecture: dendrimers as quantized building blocks for nanoscale synthetic organic chemistry*. **Aldrichimica ACTA**, Michigan, v. 37, n. 2, p. 39-57, 2004. Disponível em: <http://www.sigmaaldrich.com/etc/medialib/docs/SAJ/Brochure/1/j_acta37_2_dendrimer.Par.0001.File.tmp/j_acta37_2_dendrimer.pdf>. Acesso em: 18 janeiro 2012.

_____. *Dendrons/dendrimers: quantized, nano-element like building blocks for soft-soft and soft-hard nano-compound synthesis*. **Soft Matter**, Michigan, v. 6, n. 3, p. 456-474, dec. 2010. Disponível em: <http://turroserver.chem.columbia.edu/supramolecular/documents/Soft_Matter_Tomalia_2010.pdf>. Acesso em: 24 janeiro 2012.

TOMALIA, Donald A.; CHRISTENSEN, Jorn B. *Dendrimers as Quantized Nano-Modules in the Nanotechnology Field*. IN: CAMPAGNA, Sebastiano; CERONI, Paola (Eds.). **Designing dendrimers**. USA: John Wiley & Sons, Inc., 2012. p. 1-33. Disponível em: <http://media.johnwiley.com.au/product_data/excerpt/58/04704335/0470433558-132.pdf>. Acesso em: 23 janeiro 2012.

TOUZANI, Rachid. *Dendrons, dendrimers new materials for environmental and science applications*. **Journal of Materials Environmental Science**, Marocco, v. 2, n. 3, p. 201-214, jun. 2011. Disponível em: <http://www.jmaterenvironsci.com/Document/vol2/vol2_N3/13-JMES-87-2011-Touzani.pdf>. Acesso em: 10 março 2012.

VANDAMME, Th. F.; BROBECK, L. *Poly(amidoamine) dendrimers as ophthalmic vehicles for ocular delivery of pilocarpine nitrate and tropicamide*. **Journal of Controlled Release**, v. 102, n. 1, p. 23-38, jan. 2005.

VENUGANTI, Venkata Vamsi K.; PERUMAL, Omathanu P. *Poly(amidoamine) dendrimers as skin penetration enhancers: Influence of charge, generation, and concentration*. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, n. 7, p. 2345-2356, jul. 2009.

VIEIRA, Nirton Cristi Silva. **Biossensores de glicose nanoestruturados baseados em dendrímeros PAMAM e filmes finos de $In_2O_3:Sn$** . 2006. 121 p. Dissertação (Mestrado em Ciências em Materiais para Engenharia) – Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Itajubá, Itajubá. Disponível em: <<http://adm-net-a.unifei.edu.br/phl/pdf/0032854.pdf>>. Acesso em: 29 dezembro 2011.

VIVAS, Marcelo Gonçalves. **Utilização de espectroscopia de ressonância de plásmem de superfície na investigação das propriedades hemocompatíveis do dendrímero PAMAM**. 2007. 128p. Dissertação (Mestrado em Ciências dos Materiais para Engenharia) – Instituto de Ciências, Universidade Federal de Itajubá, Itajubá. Disponível em: <<http://adm-net-a.unifei.edu.br/phl/pdf/0031444.pdf>>. Acesso em: 29 dezembro 2011.

VÖGTLE, Fritz; RICHARDT, Gabriele; WERNER, Nicole. **Dendrimer Chemistry: Concepts, Syntheses, Properties, Applications**. 1. ed. USA: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co., 2009. 354 p.

WANG, Jinrong; CHENG, Yiyun; XU, Tongwen. *Current patents of dendrimers and hyperbranched polymers in membranes*. **Recent Patents on Chemical Engineering**, China, v. 1, n. 1, p. 41-51, oct. 2008. Disponível em: <<http://mail.benthamscience.com/cheng/samples/cheng%2011/Tongwen%20Xu.pdf>> Acesso em: 2 janeiro 2012.

WINNICKA, Katarzyna et al. *Hydrogel of ketoconazole and PAMAM dendrimers: formulation and antifungal activity*. **Molecules**, Basel, v. 17, n. 4, p. 4612-4624, apr. 2012. Disponível em: <http://www.biomedexperts.com/Abstract.bme/22513487/Hydrogel_of_ketoconazole_and_PAMAM_dendrimers_formulation_and_antifungal_activity>. Acesso em: 4 abril 2012.

WOLINSKY, Jesse B.; GRINSTAFF Mark W. *Therapeutic and diagnostic applications of dendrimers for cancer treatment*. **Advanced Drug Delivery Reviews**, USA, v. 60, n. 9, p.1037–1055, jun. 2008. Disponível em: <http://nanoscience.bu.edu/papers/Grinstaff_ADDR_2008.pdf>. Acesso em: 4 janeiro 2012.

ZAUPA, Giovanni. **Sistemi multivalenti e cooperativi per la catalisi biomimetica**. 2008. 193 p. Tese (Doutorado em Ciência Molecular) – *Università degli Studi di Padova*, Padova. Disponível em: <http://paduaresearch.cab.unipd.it/1743/1/Zaup_a_TESI_dottorato.pdf>. Acesso em: 27 dezembro 2011.

ZHANG, L. et al. *Development of nanoparticles for antimicrobial drug delivery*. **Current Medicinal Chemistry**, California, v. 17, n. 6, p. 585-594, jan. 2010. Disponível em: <<http://ne.ucsd.edu/faculty/l7zhang/publications/26-CMC.pdf>>. Acesso em: 9 março 2012.

ZIMMERMAN, Steven C.; LAWLESS, Laurence J. *Supramolecular chemistry of dendrimers*. **Topics in Current Chemistry**, Illinois, v. 217, p. 95-120, 2001. Disponível em: <<http://www.scs.illinois.edu/zimmerman/downloads/73.pdf>>. Acesso em: 3 fevereiro 2012.