

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS**

**LETÍCIA ISHARA AFONSO**

**LÍQUIDOS IÔNICOS COMO NOVOS PRODUTOS  
FARMACÊUTICOS INTERMEDIÁRIOS PARA FÁRMACOS DE  
BAIXA PERMEABILIDADE: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

**ALFENAS/MG**

**2025**

**LETÍCIA ISHARA AFONSO**

**LÍQUIDOS IÔNICOS COMO NOVOS PRODUTOS  
FARMACÊUTICOS INTERMEDIÁRIOS PARA FÁRMACOS DE  
BAIXA PERMEABILIDADE: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
como parte dos requisitos para obtenção do título  
de Bacharel em Farmácia pela Universidade  
Federal de Alfenas.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Flávia Chiva Carvalho

**ALFENAS/MG**

**2025**

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas  
Biblioteca Central

Afonso, Letícia Ishara.

Líquidos iônicos como novos produtos farmacêuticos intermediários para fármacos de baixa permeabilidade: uma revisão de escopo / Letícia Ishara Afonso. - Alfenas, MG, 2025.

54 f. : il. -

Orientador(a): Flávia Chiva Carvalho.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) -  
Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2025.

Bibliografia.

1. Sistemas de Liberação de Fármacos. 2. Líquidos Iônicos. 3. Permeabilidade. 4. Vias de Administração de Medicamentos. 5. Preparações Farmacêuticas. I. Carvalho, Flávia Chiva, orient. II. Título.

**LETÍCIA ISHARA AFONSO**

**LÍQUIDOS IÔNICOS COMO NOVOS PRODUTOS  
FARMACÊUTICOS INTERMEDIÁRIOS PARA FÁRMACOS DE  
BAIXA PERMEABILIDADE: UMA REVISÃO DE ESCOPO**


A banca examinadora abaixo-assinada, aprova o Trabalho de Conclusão de Curso, como parte dos requisitos necessários para à obtenção do título de Bacharel em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas.

Aprovado em: 03 de novembro de 2025

Profa Flávia Chiva Carvalho

Instituição: Universidade Federal de Alfenas, UNIFAL-MG


Assinatura:

Documento assinado digitalmente  
 **FLAVIA CHIVA CARVALHO**  
Data: 03/11/2025 08:51:41-0300  
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Rudy Bonfílio

Instituição: Universidade Federal de Alfenas, UNIFAL-MG

Assinatura:

Documento assinado digitalmente  
 **RUDY BONFILIO**  
Data: 03/11/2025 10:15:07-0300  
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Profa. Maria Betânia de Freitas Marques

Instituição: Universidade Federal de Alfenas, UNIFAL-MG

Assinatura:



## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me concedido saúde, discernimento e sabedoria para chegar até aqui, por se mostrar e fazer presente a todo o momento, sempre guiando meus passos e iluminando meus caminhos.

Aos meus pais e maiores incentivadores, Cristiane e José, por tanta empatia, gentileza e paciência durante os dias em que pensei que não fosse conseguir, mas com amor e dedicação não mediram esforços para que eu concluísse mais essa etapa.

À minha irmã e melhor amiga, Raíssa, por todas as conversas, conselhos, companheirismo, risadas, por segurar a minha mão e por permanecer ao meu lado nos momentos bons e ruins.

À minha eterna guardiã de quatro patas, Morena, que me ensinou a importância do apoio silencioso e dos momentos de pausa e descanso em meio ao caos do cotidiano.

Aos amigos e colegas de profissão que fiz ao longo desses anos, que desde o início sempre me encorajaram a não desistir dos desafios da graduação e comemoraram cada pequena conquista como se fosse deles.

À minha orientadora, Flávia, por todo auxílio, apoio, inspiração e por ter acreditado no meu potencial desde o começo, compartilhando comigo seus conhecimentos e agregando ao meu aprendizado.

À Universidade Federal de Alfenas e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), que me proporcionaram as oportunidades para a realização do curso e pesquisa.

Por fim, aos professores, técnicos e supervisores de estágio do curso de Farmácia, que dividiram suas experiências e informações, formando a profissional que me torno hoje e mostrando que uma trajetória de sucesso geralmente não é fácil, mas nunca é impossível.

“A ciência e a vida cotidiana não podem e não devem ser separadas. A ciência, para mim, dá uma explicação parcial para a vida. Na medida em que vai, é baseada no fato, experiência e experimento.”

Rosalind Franklin

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS).....	12
Figura 2 - Estruturas de LIs e SEPs com constituintes semelhantes.....	15
Figura 3 - Diagrama de fluxo para o processo de revisão de escopo.....	19
Figura 4 - Alguns cátions e ânions comuns presentes em LIs.....	20
Figura 5 - Aplicações selecionadas de CAGE relatadas na literatura.....	21
Figura 6 - Níveis de Prontidão Tecnológica (TRLs).....	24

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Descritores da estratégia de busca nas bases de dados.....	17
---	----

## LISTA DE SIGLAS

API	<i>Active Pharmaceutical Ingredient</i>
BCS	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CAGE	Geranato de Colina
DOI	Identificador de Objeto Digital
FQ	Físico-Químico(a)
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
IL	<i>Ionic Liquid</i>
JBI	Instituto Joanna Briggs
LI	Líquido Iônico
NASA	<i>National Aeronautics and Space Administration</i>
OPEX	Despesas Operacionais
OSF	<i>Open Science Framework</i>
PCC	Problema, Conceito e Contexto
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
SEP	Solvente Eutético Profundo
SLF	Sistema de Liberação de Fármacos
TRL	Níveis de Prontidão Tecnológica

## RESUMO

O desenvolvimento de novos fármacos é frequentemente limitado pela baixa permeabilidade dos Ingredientes Farmacêuticos Ativos (IFAs). A permeabilidade, que controla a absorção do fármaco no organismo, contribui para a previsão da biodisponibilidade e pode afetar a eficácia terapêutica. O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS) visa categorizar os IFAs em quatro classes diferentes: os IFAs de classe III apresentam baixa permeabilidade como fator limitante para a absorção. Nesse contexto, os Líquidos iônicos (LIs) surgiram como uma solução promissora para superar essa barreira, sendo identificados como uma estratégia para aumentar a permeabilidade de fármacos de classe III. Este projeto de pesquisa visa fornecer uma visão geral da literatura sobre o desenvolvimento farmacêutico de LIs utilizados em formulações nanoestruturadas para otimizar sistemas de liberação de fármacos, com base na estratégia Problema, Conceito e Contexto (PCC), em que P = LI, C = estratégias para melhorar a permeabilidade e C = sistemas de liberação de fármacos, através da pergunta: "Quais avanços os LIs proporcionaram para o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos?". Filtros de busca foram desenvolvidos para o banco de dados eletrônico PubMed-Medline, usando descritores relevantes, combinados por operadores booleanos (AND/OR) e obtidos do Mesh, juntamente com sinônimos e palavras-chave de indexação relacionadas. Para ampliar a estratégia de busca, artigos com texto completo encontrados na busca primária foram selecionados manualmente para identificar estudos relevantes. Não houve limite cronológico ou restrições de idioma. Os artigos revisados demonstraram a potencial melhora na permeabilidade de IFAs de classe III por meio do uso de LIs nanoparticulados, aprimorando os parâmetros de eficácia em diferentes vias de administração. A eficácia terapêutica aprimorada resulta de fatores farmacocinéticos, como maior biodisponibilidade e distribuição tecidual, permitindo o direcionamento para locais mais distantes, maior exposição sistêmica, melhor absorção e redução do metabolismo enzimático, devido à proteção conferida pelo encapsulamento do fármaco em nanopartículas. Etapas futuras envolvem a redação e publicação de artigo como produção intelectual em revista científica conceituada.

Palavras-chave: sistemas de liberação de fármacos; líquidos iônicos; permeabilidade; vias de administração de medicamentos; preparações farmacêuticas.

## ABSTRACT

The development of new drugs is often limited by the low permeability of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs). Permeability, which controls drug absorption in the body, contributes to predicting bioavailability and can affect therapeutic efficacy. The Biopharmaceutical Classification System (BCS) aims to categorize APIs into four distinct classes: class III APIs have low permeability as a limiting factor for absorption. In this context, ionic liquids (ILs) have emerged as a promising solution to overcome this barrier, being identified as a strategy to increase the permeability of class III drugs. This research project aims to provide an overview of the literature on the pharmaceutical development of ILs used in nanostructured formulations to optimize drug delivery systems, based on the Problem, Concept, and Context (PCC) strategy, where P = IL, C = strategies to improve permeability and C = drug delivery systems, through the question: "What advances have ILs provided for the development of drug delivery systems?". Search filters were developed for the PubMed-Medline electronic database, using relevant descriptors combined by Boolean operators (AND/OR) and obtained from Mesh, along with synonyms and related indexing keywords. To broaden the search strategy, full-text articles found in the primary search were manually selected to identify relevant studies. There were no chronological or language restrictions. The reviewed articles demonstrated the potential improvement in the permeability of class III APIs through the use of nanoparticulate ILs, improving efficacy parameters in different routes of administration. Improved therapeutic efficacy results from pharmacokinetic factors such as increased bioavailability and tissue distribution, allowing targeting to more distant sites, increased systemic exposure, better absorption, and reduced enzymatic metabolism due to the protection afforded by the drug's encapsulation in nanoparticles. Future steps involve writing and publishing an article as an intellectual production in a reputable scientific journal.

Keywords: drug delivery systems; ionic liquids; permeability; drug administration routes; pharmaceutical preparations.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
1.1	OBJETIVOS.....	13
1.1.1	Objetivos Gerais.....	13
1.1.2	Objetivos Específicos.....	13
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>16</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>20</b>
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>26</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>27</b>
	<b>APÊNDICE A.....</b>	<b>40</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A administração transdérmica de fármacos apresenta benefícios consideráveis em relação à terapia convencional, como o direcionamento da administração do fármaco e a prevenção do metabolismo hepático de primeira passagem; no entanto, o uso de sistemas de administração transdérmica é limitado pela capacidade do fármaco de penetrar na pele, principalmente fármacos do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS) classe III, que apresentam baixa permeabilidade (Figura 1). Convencionalmente, os fármacos para administração transdérmica são concebidos como soluções lipofílicas ou etanol e outros co-solventes miscíveis em água. No entanto, os co-solventes podem causar toxicidade e efeitos colaterais no epitélio e na pele (Zainal-Abidin *et al.*, 2019).

Figura 1 - Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS)

Class I High Solubility High Permeability	Class II Low Solubility High Permeability
Class III High solubility Low Permeability	Class IV Low Solubility Low Permeability

Fonte: Adaptado de Amidon *et al.* (1995).

Outra abordagem é transformar o fármaco sólido em líquido, o que se acredita reduzir a cristalização e a presença de polimorfos, aumentando assim a biodisponibilidade e a administração transdérmica do fármaco. Isso leva à utilização de líquidos iônicos (LIs) em aplicações de permeação de fármacos (Sadaf *et al.*, 2022).

LIs, segundo a definição de Plotka-Wasyłka (2020), são sais orgânicos amorfos, formados pela combinação de um cátion cíclico orgânico e um ânion orgânico ou inorgânico, cujo ponto de fusão é inferior a 100 °C. Eles também são explorados no aumento da permeabilidade.

Considerando o potencial dos LIs para promover a permeação de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) da classe BCS III e por suas características físico-químicas (FQ) serem compatíveis com nanopartículas lipídicas, bem como para elucidar questões relacionadas às formulações de LIs, uma revisão de escopo foi desenvolvida para mapear a literatura existente sobre essa tecnologia de liberação cada vez mais utilizada para administração tópica. Este tipo de revisão permite uma abordagem ampla e exploratória do tema.

Desta forma, o principal foco foi apresentar quais avanços têm sido relatados na associação de LIs a sistemas de liberação transdérmica de fármacos e nanotecnologia, além de servir como ponto de partida para escolha de estratégias mais eficientes no desenvolvimento de novos produtos.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivos Gerais

Realizar um levantamento na literatura científica sobre as estratégias utilizadas na produção e aplicação de LIs a fim de melhorar a permeabilidade de fármacos por meio de vias transdérmicas de administração.

### 1.1.2 Objetivos Específicos

- Mapear na literatura os LIs já utilizados para potencializar a permeação transdérmica de fármacos;
- Identificar quais classes de fármacos, em especial os do BCS III, têm sido estudadas em associação com LIs;
- Avaliar a influência da formação de LIs na permeabilidade dos fármacos;
- Levantar vantagens, limitações e potenciais efeitos adversos da aplicação de LIs em formulações tópicas;
- Analisar estratégias de formulação relatadas para minimizar toxicidade e aumentar a segurança no uso de LIs;
- Apontar lacunas na literatura e possíveis direcionamentos para o desenvolvimento de novos sistemas de liberação transdérmica baseados em LIs.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Na visão de Prausnitz (2008), o aumento da lipofilia dos IFA se dá por sua absorção num tecido na forma de LI, que pode ocorrer de forma diferente da absorção de um IFA na forma de solução. Por exemplo, os LIs são frequentemente mais lipofílicos do que os sais dissociados em solução aquosa, o que pode favorecer a partição no ambiente lipofílico da barreira cutânea.

LIs e solventes eutéticos profundos (SEPs) têm sido estudados na última década devido às suas características únicas. Alguns autores consideram os SEPs uma subclasse de LIs, enquanto outros identificam que estes são, por natureza, grupos de substâncias independentes e distintas (Plotka-Wasyłka *et al.*, 2020).

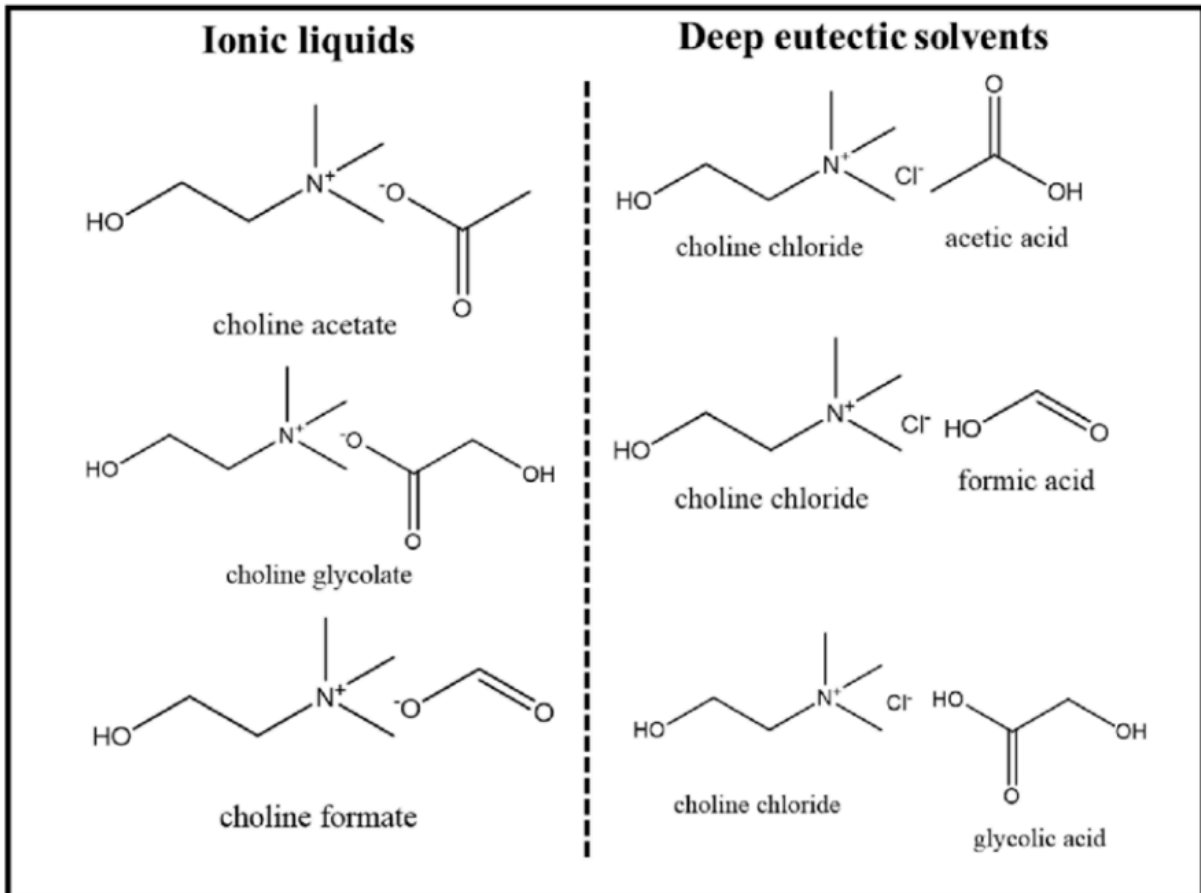
Os LIs compartilham características semelhantes aos SEPs, como baixa volatilidade, baixa inflamabilidade, estabilidade térmica, alta capacidade de solvatação e baixo ponto de fusão. Dadas essas características sobrepostas, é importante distinguir claramente entre essas duas classes (Qi *et al.*, 2020).

Em 2021, a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) incluiu a definição técnica de LIs em seu glossário. No entanto, ainda não havia definição oficial para SEPs. A IUPAC define LIs como solventes iônicos e/ou sais fundidos compostos quase exclusivamente por íons com cargas opostas. Aqueles líquidos em temperatura ambiente são chamados RTILs (IUPAC, 2022).

Além disso, a síntese de LIs é mais complexa, envolvendo múltiplas etapas e formação de subprodutos, enquanto SEPs podem ser formados em um único passo, sem subprodutos (Abdelquader *et al.*, 2023). Nem todos os LIs são líquidos em temperatura ambiente, mas sua definição exige que sejam líquidos abaixo de 100 °C. A combinação entre cátion e ânion reduz a cristalinidade do sistema, permitindo que alguns sejam fluidos em baixas temperaturas. Essa versatilidade possibilita modificação de propriedades desejadas para aplicações específicas (Sidat *et al.*, 2019).

Tanto os LIs quanto os SEPs são fundamentalmente diferentes. Conforme observado na Figura 2, LIs derivam da síntese entre um cátion orgânico e um ânion orgânico/inorgânico com grande diferença de  $\Delta pK_a$  e ligações iônicas, enquanto SEPs resultam da associação entre um aceptor de hidrogênio (HBA) e um doador de hidrogênio (HBD), sem ligações formais ou transferência de prótons (Abdelquader *et al.*, 2023; Plotka-Wasyłka *et al.*, 2020).

Figura 2 - Estruturas de LIs e SEPs com constituintes semelhantes



Fonte: Moradiya *et al.* (2024).

A variedade química dos LIs foi subdividida e é admitida atualmente pela comunidade científica em diferentes tipos: líquidos iônicos específicos para tarefas (TSILs), líquidos iônicos à temperatura ambiente (RTILs) e líquidos iônicos poliméricos (PILs) (Abdelquader *et al.*, 2023). Dessa forma, a literatura aponta os LIs como alternativas promissoras, com características adaptáveis que os tornam candidatos relevantes para aplicação em sistemas de liberação transdérmica e nanotecnologia.

### 3 METODOLOGIA

Esta revisão de escopo seguiu as diretrizes da Metodologia para Revisões de Escopo do *Joanna Briggs Institute* (JBI) (Peters, *et al.*, 2024). Cinco etapas foram seguidas: (1) identificação da questão de pesquisa; (2) identificação dos estudos relevantes; (3) seleção dos estudos; (4) organização dos dados; (5) compilação, resumo e relato dos resultados. O protocolo foi registrado na plataforma *Open Science Framework* (OSF) sob o código identificador DOI 10.17605/OSF.IO/HYTVP.

A seguinte questão de pesquisa foi desenvolvida, com base na estratégia de problema, conceito e contexto (PCC): “Quais avanços os líquidos iônicos proporcionaram para o desenvolvimento de sistemas de liberação tópica de fármacos?”. Foram selecionados os artigos que responderam às perguntas referentes ao objetivo e seguiram a estratégia PCC, na qual: P (População/Problema): Lis; C (Conceito): estratégias para melhorar a permeabilidade; C (Contexto): sistemas de liberação de fármacos.

Não foi utilizada restrição de período ou idioma na estratégia de busca, visto que se trata de um tema recente e com pouca literatura disponível na área. O software de gerenciamento Rayyan foi utilizado para selecionar e importar as referências. Para isso, as referências das bases de dados foram combinadas e os registros duplicados foram removidos.

Aproximadamente 20 artigos foram analisados para verificar discrepâncias. Filtrou-se apenas as revisões para selecionar potenciais novas palavras-chave e indexadores. Após a atualização da estratégia de busca, a busca oficial foi realizada por dois membros diferentes da equipe de pesquisa.

As buscas foram realizadas nas principais bases de dados eletrônicas (Pubmed, *Web of Science*, Scopus e Biblioteca Virtual em Saúde - BVS) utilizando os descritores MeSH/DeCS, combinados entre as categorias (LI, Preparação e Rota de Administração) por operadores booleanos “AND” e intercalados entre si através de operadores booleanos “OR”, conforme mostrado no Quadro 1. Inicialmente, foi realizada uma busca piloto na base de dados Pubmed, utilizando a estratégia de busca estabelecida (Quadro 1), para verificar sua eficácia.

Quadro 1 - Descritores da estratégia de busca nas bases de dados

(continua)

<b>LI</b>	<b>Preparação</b>	<b>Rota de Administração</b>	
<i>Ionic Liquids</i>	<i>Drug Compounding</i>	<i>Absorptions, Skin</i>	<i>Cutaneous Drug Administration</i>
<i>Liquids, Ionic</i>	<i>Drug Preparation</i>	<i>Skin Absorptions</i>	<i>Dermal Drug Administration</i>
<i>Ionic Liquid</i>	<i>Formulation</i>	<i>Absorption, Skin</i>	<i>Administration, Dermal Drug</i>
<i>Liquid, Ionic</i>	<i>Pharmaceutical Formulation</i>	<i>Intradermal Absorption</i>	<i>Administrations, Dermal Drug</i>
<i>Ionic Solvents</i>	<i>Drug Microencapsulation</i>	<i>Absorption, Intradermal</i>	<i>Dermal Drug Administrations</i>
<i>Solvents, Ionic</i>	<i>Drug Nanoencapsulation</i>	<i>Absorptions, Intradermal</i>	<i>Drug Administrations, Dermal</i>
	<i>Pharmaceuticals</i>	<i>Intradermal Absorptions</i>	<i>Skin Drug Administration</i>
	<i>Pharmaceutical Preparations</i>	<i>Intracutaneous Absorption</i>	<i>Skin Drug Administrations</i>
	<i>Pharmaceutical Preparation</i>	<i>Absorption, Intracutaneous</i>	<i>Drug Administration, Dermal</i>
	<i>Preparation, Pharmaceutical</i>	<i>Absorptions, Intracutaneous</i>	<i>Percutaneous Administration</i>
	<i>Systems, Drug Delivery</i>	<i>Intracutaneous Absorptions</i>	<i>Administration, Percutaneous</i>
	<i>Pharmaceutical Product</i>	<i>Percutaneous Absorption</i>	<i>Administrations, Percutaneous</i>
	<i>Product, Pharmaceutical</i>	<i>Absorption, Percutaneous</i>	<i>Percutaneous Administrations</i>
	<i>Pharmaceutic Preparations</i>	<i>Absorptions, Percutaneous</i>	<i>Administration, Transcutaneous</i>
	<i>Preparations, Pharmaceutic</i>	<i>Percutaneous Absorptions</i>	<i>Administrations, Transcutaneous</i>
	<i>Preparations, Pharmaceutical</i>	<i>Transdermal Absorption</i>	<i>Transcutaneous Administrations</i>
	<i>Pharmaceutical Products</i>	<i>Absorptions, Transdermal</i>	<i>Transcutaneous Administration</i>
	<i>Products, Pharmaceutical</i>	<i>Absorption, Transdermal</i>	<i>Administration, Transdermal</i>
	<i>Delivery Systems, Drug</i>	<i>Transdermal Absorptions</i>	<i>Administrations, Transdermal</i>
	<i>Drug Delivery System</i>	<i>Transcutaneous Absorption</i>	<i>Transdermal Administrations</i>
	<i>System, Drug Delivery</i>	<i>Absorptions, Transcutaneous</i>	<i>Transdermal Administration</i>
	<i>Pharmaceutical</i>	<i>Absorption, Transcutaneous</i>	<i>Transcutaneous Absorptions</i>
	<i>Drug Targeting</i>	<i>Administration, Dermal</i>	<i>Administrations, Dermal</i>

Quadro 1 - Descritores da estratégia de busca nas bases de dados

(conclusão)

<b>Preparação</b>	<b>Rota de Administração</b>
<i>Drug Targetings</i>	<i>Dermal Administrations</i>
<i>Targeting, Drug</i>	<i>Dermal Administration</i>
<i>Targetings, Drug</i>	<i>Skin Administration, Drug</i>
<i>drug delivery system</i>	<i>Drug Skin Administrations</i>
<i>nanoparticles</i>	<i>Skin Administrations, Drug</i>
<i>nanotechnology</i>	<i>Cutaneous Administration</i>
<i>nanocarrier</i>	<i>Administration, Cutaneous Drug</i>
<i>cyclodextrin</i>	<i>Drug Administration, Cutaneous</i>
<i>solid dispersions</i>	<i>Cutaneous Administrations, Drug</i>
<i>liposome</i>	<i>Cutaneous Administration, Drug</i>
<i>emulsion</i>	<i>Cutaneous Administrations</i>
<i>nanoemulsion</i>	<i>Administrations, Cutaneous</i>
<i>solvent system</i>	<i>Administrations, Cutaneous Drug</i>
<i>eutectic mixture</i>	<i>Cutaneous Drug Administrations</i>
<i>drug delivery</i>	<i>Drug Administrations, Cutaneous</i>
<i>dosage forms</i>	
<i>Drug Carriers</i>	

Fonte: Autores (2024).

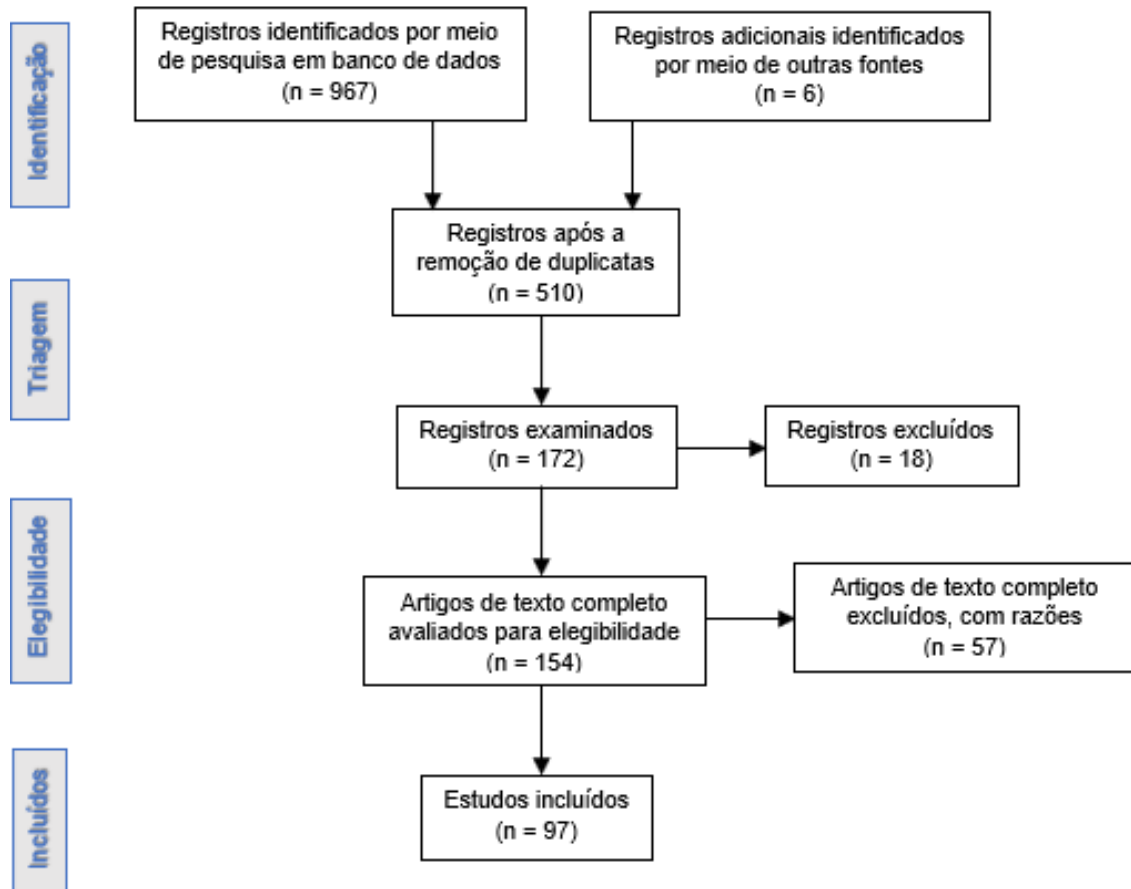
Os artigos foram selecionados em um processo de triagem em duas fases. A primeira fase consistiu na seleção dos artigos por título e resumo. Em seguida, caso o título e o resumo atendessem aos critérios de inclusão, era realizada a leitura do texto completo (segunda fase). Estudos que apresentaram apenas os resumos foram excluídos.

Vale ressaltar que todas as etapas da seleção dos estudos foram realizadas por dois pesquisadores independentes, de forma cega, utilizando o software Rayann. Um terceiro revisor foi consultado nos eventuais casos de discordância entre os revisores.

Após a seleção dos estudos relevantes, as listas de referências de todos os estudos selecionados para esta revisão de escopo foram manualmente rastreadas em busca de fontes adicionais, também conhecida como literatura cinzenta. Uma versão preliminar dos resultados da busca pode ser encontrada no Apêndice A.

Todos os delineamentos metodológicos da pirâmide de evidências foram incluídos, exceto revisões de escopo. A seleção foi anunciada pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), conforme a Figura 3. Dois autores da revisão verificaram a lista final dos estudos incluídos.

Figura 3 - Diagrama de fluxo para o processo de revisão de escopo



Fonte: PRISMA (2024).

Nesse aspecto, os critérios de inclusão abrangeram estudos sobre líquidos iônicos aplicados em sistemas de liberação tópica de fármacos. Foram excluídos estudos que apresentassem outras vias de administração ou que explorassem o líquido iônico como solvente alternativo em processos de síntese e produção.

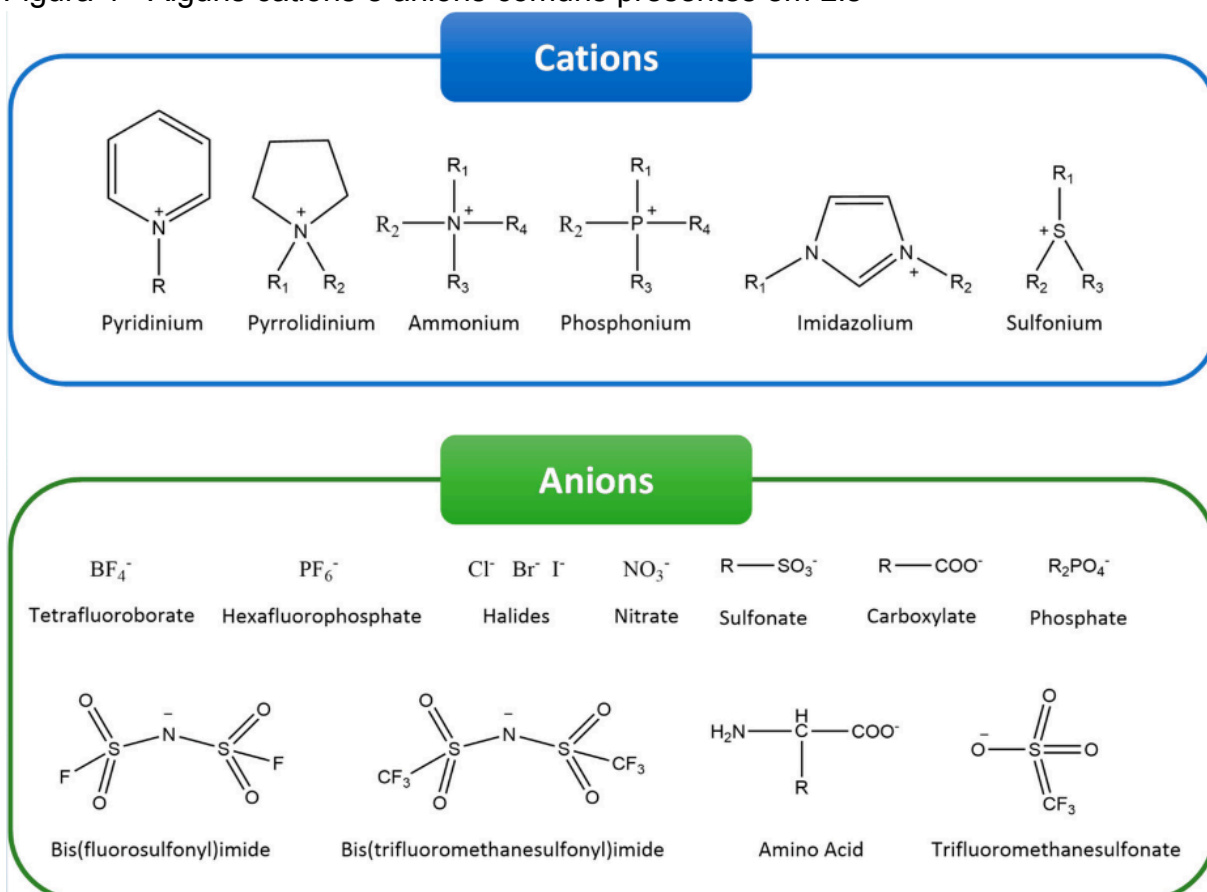
Os dados extraídos dos estudos incluídos nesta revisão de escopo foram organizados em um formulário estruturado contendo as seguintes informações: título do artigo, autor, ano de publicação, país, periódico, população (LIs), conceito (estratégias para melhorar a permeabilidade) e contexto (sistemas de liberação de fármacos).

Para caracterizar e sintetizar os resultados, o mapa dos principais resultados foi apresentado em formato de tabela (Apêndice A). A apresentação seguiu as diretrizes do PRISMA: extensão para Revisões de Escopo (Tricco *et al.*, 2018). A aprovação ética não se aplica a este estudo. Para divulgar o estudo, seus principais achados serão apresentados em conferências e submetidos a periódicos revisados por pares.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em relação aos resultados mais relevantes, foi possível obter uma visão global do estado atual da literatura sobre o uso de líquidos iônicos em sistemas de liberação transdérmica de medicamentos, de acordo com o Apêndice A. Os resultados demonstraram fortes evidências da eficácia dos LIs como intensificadores de permeação cutânea e sistemas de liberação. Os cátions básicos mais tradicionais incluem cátions de amônio quaternário, imidazólio, pirrolidínio, piridínio e fosfônio (Figura 4).

Figura 4 - Alguns cátions e ânions comuns presentes em LIs



Fonte: Correia (2021).

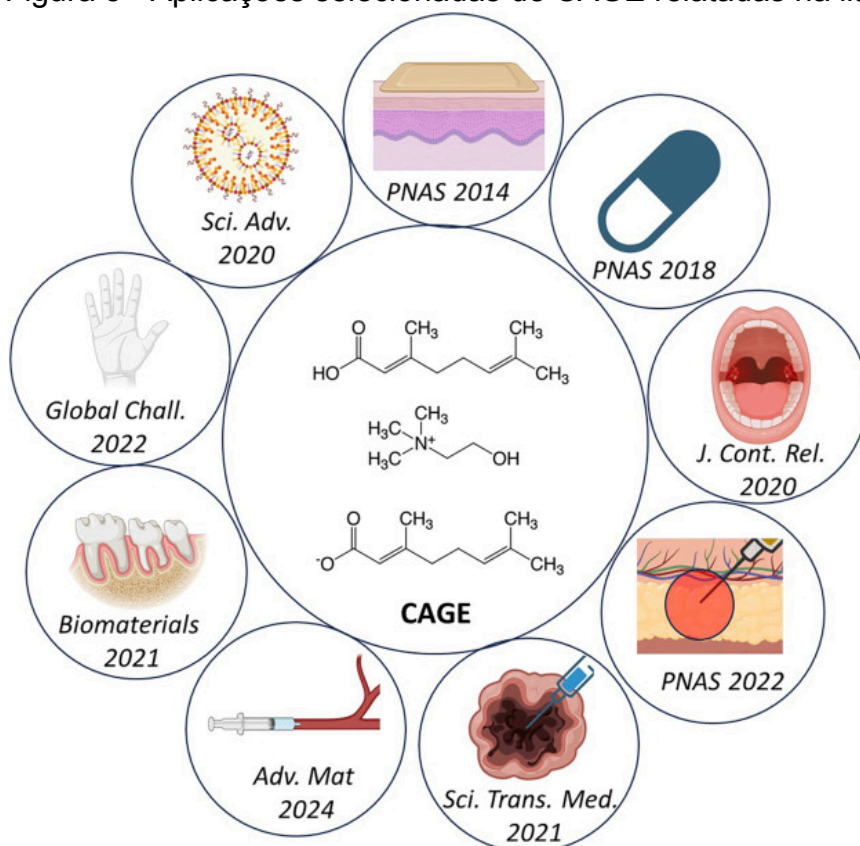
Em torno de 60,5% dos estudos usaram o LI já formado como veículo para dissolver ou dispersar um determinado fármaco, enquanto nos outros 39,5%, o LI foi produzido a partir do próprio IFA. Ambas as estratégias servem para as mesmas finalidades, especialmente o aumento da permeabilidade e biodisponibilidade do IFA. No entanto, ao usar o LI como solvente ou co-solvente, melhora-se a dissolução e permeação cutânea sem alterar a estrutura do IFA. Já ao produzir o LI com o IFA

(API-IL), o princípio ativo é convertido em sal líquido ao ser combinado com um contra-íon adequado. Assim, o IFA deixa de ser sólido e passa a existir como um LI, reduzindo problemas como cristalização e polimorfismo do fármaco, além de customizar suas propriedades físico-químicas intrínsecas.

Os estudos com LIs para sistemas de liberação tópica envolveram diversas indicações terapêuticas, demonstradas principalmente por testes laboratoriais *in vitro*, *ex vivo* e, em menor extensão, *in vivo*. As investigações se concentraram em doenças infecciosas, inflamatórias, dermatológicas e dor localizada.

Os LIs possibilitaram novas abordagens para a liberação tópica de fármacos. A substância CAGE, também conhecida como geranato de colina, é uma sigla usada para um tipo de LI formado pela combinação de colina (um cátion, derivado da vitamina B4) com ácido gerânico (um ânion, derivado do geraniol, um terpeno encontrado em óleos essenciais). Ele se forma quando esses dois componentes se juntam em uma proporção específica, geralmente 1:2 (colina : ácido gerânico), conforme estrutura química evidenciada na Figura 5. Nesse ponto, eles deixam de ser duas substâncias separadas e se tornam um LI estável à temperatura ambiente.

Figura 5 - Aplicações selecionadas de CAGE relatadas na literatura



A literatura evidencia o CAGE como uma ferramenta bioquímica multifuncional: solvente, permeador transdérmico e estabilizante. Da quantidade total de estudos incluídos, bem como ilustrado na Figura 5, o CAGE é citado em 9 artigos (Zakrewsky, 2014; Boscarol, 2022; Datta, 2024; Qin, 2019; Bhamble, 2024; Tanner, 2018; Bekdemir, 2022; Hattori, 2019; Dharamdasani, 2020). Sua popularidade se deve ao fato de ser uma substância versátil e simples de produzir.

Um dos estudos utilizando geranato de colina (CAGE) relatou um aumento de mais de 16 vezes na penetração de cefadroxila em um modelo de pele humana (camadas profundas de tecido) em comparação com a solução aquosa, juntamente com a ruptura do biofilme (Zakrewsky *et al.*, 2014). Enquanto isso, outro estudo relatou que uma proporção molar de 1:2 de colina para ácido gerânico otimiza a administração transdérmica (Tanner *et al.*, 2019).

Avaliações *in vitro* e *ex vivo* indicam consistentemente baixa citotoxicidade (viabilidade celular >80% ou citotoxicidade <5%), corroborando o potencial dessas formulações para aplicações tópicas (Pansuriya, 2024). LIs em formulações tópicas representam uma tecnologia emergente, com avanços significativos, mas ainda limitada em termos de disponibilidade para o mercado.

Em relação às vantagens tecnológicas, é possível citar a alta eficiência de penetração transdérmica, mesmo para moléculas grandes e hidrofílicas. LIs como CAGE promovem aumentos substanciais na permeação (>16 vezes) na derme em modelo de pele humana, mesmo para moléculas grandes como siRNA e dextranas (Zakrewsky *et al.*, 2014).

Os LIs destacam-se por sua versatilidade química, uma vez que suas propriedades podem ser moduladas pela seleção apropriada de cátions e ânions, o que permite ajustes finos na solubilidade, penetração e estabilidade das formulações farmacêuticas. Essa modularidade viabiliza tanto o aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis em meio aquoso quanto a promoção da permeação cutânea; duas funções que apesar de parecerem contraditórias, representam resultados coerentes com a natureza adaptável dos LIs.

Em relação à solubilidade aquosa, o uso de cátions hidrofílicos (como colina ou derivados de ácidos simples como acetato e lactato) facilita a interação com moléculas de água, promovendo a ruptura das interações cristalinas da substância ativa e favorecendo sua integração no solvente. Essa característica tem sido explorada para aumentar drasticamente a solubilidade de IFAs mal solúveis,

como observado com o uso de LIs como co-solventes ou excipientes (imidazólio e amônio quaternário) em formulações aquosas e estudos *in vitro/in vivo*.

Por outro lado, para a via transdérmica, a pele representa uma barreira altamente lipídica, o estrato córneo, que limita a difusão de moléculas hidrofílicas. LIs formulados com ânions lipofílicos (como ácidos graxos ou terpenoides) demonstram afinidade com essa matriz lipídica e promovem reorganização lipídica transformativa, o que aumenta sua permeabilidade.

Ainda, é importante mencionar seu potencial para dupla ação na administração e atividade biológica (como observado em CAGEs) e em formulações inovadoras, como microemulsões oleosas de LI para fármacos pouco solúveis, integração de LIs em emulsões tópicas cosméticas e estruturas de LI com dupla função (penetração + ação antimicrobiana).

Já dentre as desvantagens e limitações, pode-se citar a falta de dados clínicos: nenhum estudo envolveu ensaios clínicos em humanos. A maioria das evidências ainda é pré-clínica (*in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* em animais). Isso pode dificultar a aprovação regulatória. Outro problema é a segurança desconhecida a longo prazo; não foram encontrados dados sobre toxicidade crônica, irritação prolongada ou bioacumulação. A maioria dos testes é restrita a modelos *in vitro*.

Os desafios regulatórios também são um grande obstáculo, já que como os LIs são uma classe relativamente nova, sua classificação como excipiente ou ingrediente ativo também pode dificultar a aprovação por agências reguladoras. Há falta de padronização na nomenclatura e nas composições químicas testadas.

Por fim, os problemas de escalabilidade e custo são apresentados como um grande empecilho ao desenvolvimento de novas tecnologias. No passado, a síntese e a purificação de LIs podiam ser complexas e caras, por exigirem rotas com muitas etapas e reagentes de alto custo (alquilação/quaternização seguida de troca iônica, etapas que usam solventes orgânicos, sais de partida (haletos) e, às vezes, catalisadores. Cada etapa aumenta custo e gera subprodutos que precisam ser removidos.

Esse último tópico se aplica especialmente para formulações farmacêuticas específicas, como em API-ILs e formas ativas iônicas (a pureza e o perfil de impurezas influenciam na segurança, estabilidade e bioequivalência do produto final); produtos parenterais, inaláveis ou oftálmicos (em que são exigidos níveis muito baixos de metais, solventes e endotoxinas); ou, no caso dos artigos

estudados, em sistemas de aplicação transdérmica, que exigem controle de pH, água e impurezas para evitar irritação e garantir estabilidade do fármaco.

Métodos mais simples estão sendo buscados para reduzir os custos de produção. É possível apresentar a síntese contínua (microreatores e processos em fluxo permitem reações sem solvente, melhor controle térmico e melhor transferência de massa); reações sem solvente, que evitam etapas de secagem e remoção de solvente, reduzindo OPEX (despesas operacionais) e pegada ambiental; desenvolvimento de cátions/ânions que não exijam troca salina (síntese direta de sais com contra-íon desejado) que diminui etapas de purificação e gera menos salinas indesejadas; e a escolha de íons de baixo custo e de biocompatibilidade comprovada (colina, ácidos terpênicos) facilita aceitação regulatória e pode reduzir etapas de limpeza.

Os estudos foram analisados em termos de avanços tecnológicos e médicos através de uma escala: os Níveis de Prontidão Tecnológica (TRLs) são um sistema de medição criado pela *National Aeronautics and Space Administration* (NASA), usados para avaliar o nível de maturidade de uma tecnologia específica nas fases de pesquisa, desenvolvimento e implementação. A avaliação é baseada nos parâmetros de cada nível (de 1 a 9), e uma classificação TRL é então atribuída com base no progresso. De acordo com a Figura 6, o nível 1 refere-se ao início da pesquisa, enquanto no nível 9 o elemento está pronto e operacionalizado ou comercializado (NASA, 2021).

Figura 6 - Níveis de Prontidão Tecnológica (TRLs)

9	Actual system "flight proven: through successful mission operations"	5	Component and/or breadboard validation in relevant environment.
8	Actual system completed and "flight qualified" through test and demonstration (ground or space)	4	Component and/or breadboard validation in laboratory environment.
7	System prototype demonstration in a space environment	3	Analytical and experimental critical function and/or characteristic proof-of-concept
6	System/subsystem model or prototype demonstration in a relevant environment (ground or space)	2	Technology concept and/or application formulated
		1	Basic principles observed and reported

Fonte: NASA (2021).

Apesar de inovadoras, a maioria das tecnologias analisadas nos artigos se enquadra entre os níveis TRL 3 e 5 (prova de conceito até a validação laboratorial). Estudos com TRL 6+ (testes em um ambiente relevante ou clínico) não foram

encontrados em quantidades expressivas durante o período de compilação de estudos desta revisão. Os fatores que impedem o avanço para níveis mais altos envolvem a falta de estudos clínicos que comprovem segurança e eficácia em seres humanos, além da ausência na padronização de parâmetros regulatórios e de produção.

Desta forma, é possível evidenciar que a formulação CAGE (geranato de colina) é a mais próxima da tradução clínica, devido à sua combinação bem documentada de eficácia e segurança, o que o torna o candidato mais próximo para futuras aplicações tópicas.

Além disso, alguns LIs e CAGEs promovem não apenas a liberação, mas também atividade biológica adicional, agregando valor terapêutico. O destaque para a dupla ação em estruturas com função de penetração e ação antimicrobiana, por exemplo, comprova o potencial para desenvolver novas gerações de produtos farmacêuticos mais versáteis e inovadores.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os artigos revisados demonstraram uma potencial melhora na permeabilidade de IFAs de classe III por meio do uso de LIs, aprimorando os parâmetros de eficácia em diferentes vias de administração, especialmente a via transdérmica.

A eficácia terapêutica aprimorada mostrou resultar de fatores farmacocinéticos, como maior biodisponibilidade e distribuição tecidual, permitindo o direcionamento para locais mais distantes, maior exposição sistêmica, melhor absorção e redução do metabolismo enzimático, devido à proteção conferida pelo encapsulamento do fármaco em nanopartículas.

Embora as evoluções mencionadas tenham resultados com potencial significativo tanto em modelos *in vitro/ex vivo* quanto *in vivo*, a ausência de ensaios clínicos significativos, bem como os desafios de regulamentação e de escalonamento produtivo ainda representam um caminho a se superar para sua efetiva consolidação no contexto do desenvolvimento farmacêutico e nanotecnológico de SLFs.

A grande variedade de combinações entre cátions e ânions faz ainda com que os LIs apresentem grande versatilidade na modulação de propriedades físico-químicas e farmacocinéticas, ajustando-as conforme as necessidades presentes, dependendo do efeito esperado.

Os LIs, portanto, mostram-se uma promissora alternativa para a superação das limitações de permeabilidade dos fármacos da classe III (BCS). As pesquisas analisadas revelaram que, sobretudo em formulações nanoestruturadas, esse composto facilita significativamente a permeação cutânea das moléculas ativas e, conseqüentemente, torna mais ampla a biodisponibilidade sistêmica e eficácia terapêutica dos medicamentos.

Assim, os LIs podem ser considerados uma tecnologia emergente de alto potencial estratégico para revolucionar a formulação de medicamentos, unindo inovação, sustentabilidade e aplicabilidade clínica. No entanto, ainda é necessário aprimorar a segurança, a padronização e a viabilidade econômica dessa tecnologia para seu emprego contínuo no desenvolvimento de novos sistemas de administração e liberação de fármacos.

## REFERÊNCIAS

ABDELQUADER, M. M. *et al.* Therapeutic deep eutectic solvents: A comprehensive review of their thermodynamics, microstructure and drug delivery applications. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 186, p. 85–104, 11 mar. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.03.002>. Acesso em: 13 ago. 2025.

ADAWIYAH; N.; MONIRUZZAMAN; M.; HAWATULAILA; S.; GOTO; M. Ionic liquids as a potential tool for drug delivery systems. **Medchemcomm**, 819-0395, Japan v. 7 n. 10 p. 1881-1897 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c6md00358c>. Acesso em: 04 ago. 2025.

ALI; M.K.; MOSHIKUR; R.M.; WAKABAYASHI; R.; MONIRUZZAMAN; M.; GOTO; M. Biocompatible Ionic Liquid-Mediated Micelles for Enhanced Transdermal Delivery of Paclitaxel. **Acs Applied Materials And Interfaces**, 819-0395, Japan v. 13 n. 17 p. 19745-19755 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsami.1c03111>. Acesso em: 11 ago. 2025.

ALMEIDA, Santos De; T.; JÚLIO; A.; SARAIVA; N.; FERNANDES; A.S.; ARAÚJO; M.E.M.; BABY; A.R.; ROSADO; C.; MOTA; J.P. Choline- versus imidazole-based ionic liquids as functional ingredients in topical delivery systems: cytotoxicity, solubility, and skin permeation studies. **Drug Development And Industrial Pharmacy**, São Paulo, Brazil v. 43 n. 11 p. 1858-1865 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1349788>. Acesso em: 17 ago. 2025.

BEAVEN; E.; KUMAR; R.; AN; J.M.; MENDOZA; H.; SUTRADHAR; S.C.; CHOI; W.; NARAYAN; M.; LEE; Y.-K.; NURUNNABI; M. Potentials of ionic liquids to overcome physical and biological barriers. **Advanced Drug Delivery Reviews**, TX 79968, United States v. 204 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.115157>. Acesso em: 19 ago. 2025.

BEKDEMIR; A.; TANNER; E.E.L.; KIRKPATRICK; J.; SOLEIMANY; A.P.; MITRAGOTRI; S.; BHATIA; S.N. Ionic Liquid-Mediated Transdermal Delivery of Thrombosis-Detecting Nanosensors. **Advanced Healthcare Materials**, MA 02138, United States v. 11 n. 11 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/adhm.202102685>. Acesso em: 19 ago. 2025.

BERTON; P.; BONA, Di; K.R.; YANCEY; D.; RIZVI; S.A.A.; GRAY; M.; GURAU; G.; SHAMSHINA; J.L.; RASCO; J.F.; ROGERS; R.D. Transdermal Bioavailability in Rats of Lidocaine in the Forms of Ionic Liquids, Salts, and Deep Eutectic. **Acs Medicinal Chemistry Letters**, Wyoming 82071, United States v. 8 n. 5 p. 498-503 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.6b00504>. Acesso em: 13 ago. 2025.

BHAMBLE; S; DIGHE; S; KATARI; O; YADAV; V; ANSARI; MM; JAIN; S Ionic liquid-based Ionogel: A novel strategy to improve dermal delivery and *in vivo* efficacy of etodolac in rheumatoid arthritis management. **Journal Of Molecular Liquids**, v. 412 out. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.125841>. Acesso em: 13 ago. 2025.

BOSCARIOL; R.; CAETANO; É.A.; GROTO; D.; ROSA-CASTRO; R.M.; JUNIOR; J.M.O.; VILA; M.M.D.C.; BALCÃO; V.M. Transdermal Permeation Assays of Curcumin Aided by CAGE-IL: *In Vivo* Control of Psoriasis. **Pharmaceutics**, P-3810-193, Portugal v. 14 n. 4 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040779>. Acesso em: 14 ago. 2025.

CHANTEREAU; G; SHARMA; M; ABEDNEJAD; A; NEVES; BM; SÈBE; G; COMA; V; FREIRE; MG; FREIRE; CSR; SILVESTRE; AJD Design of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Based Ionic Liquids with Improved Water Solubility and Drug Delivery. **Acs Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 7 n. 16 p. 14126-14134 ago. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.9b02797>. Acesso em: 14 ago. 2025.

CHEN; X.; LIU; L.; HONG; B.; LIU; Y.; LI; Z.; LIU; X.; YANG; C.; YANG; D. The molecular design of novel phospholipid-inspired ionic liquid transdermal penetration enhancers: Innovative insights on the action mode and mechanism. **International Journal Of Pharmaceutics**, 515041, China v. 666 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124805>. Acesso em: 15 ago. 2025.

CHEN; X.; LI; Z.; YANG; C.; YANG; D. Ionic liquids as the effective technology for enhancing transdermal drug delivery: Design principles, roles, mechanisms, and future challenges. **Asian Journal Of Pharmaceutical Sciences**, 515041, China v. 19 n. 2 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2024.100900>. Acesso em: 15 ago. 2025.

CHOPRA; HITESH; KUMAR; PRADEEP; SINGH; INDERBIR Ionic liquid-based transdermal delivery of propranolol: a patent evaluation of US2018/0169033A1. **Pharm Pat Anal**, Punjab, India. v. 8 n. 5 p. 203-209 out. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.4155/ppa-2019-0018>. Acesso em: 12 ago. 2025.

CHOWDHURY; M.R.; MOSHIKUR; R.M.; WAKABAYASHI; R.; MONIRUZZAMAN; M.; GOTO; M. Biocompatible ionic liquids assisted transdermal co-delivery of antigenic protein and adjuvant for cancer immunotherapy. **International Journal Of Pharmaceutics**, Perak, Malaysia v. 601 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120582>. Acesso em: 13 ago. 2025.

DATTA; D; BANDI; SP; VENUGANTI; VVK Ionic Liquid-Mediated Transdermal Delivery of Organogel Containing Cyclosporine A for the Effective Treatment of Psoriasis. **Acs Omega**, v. 9 n. 40 p. 41565-41582 set. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c05346>. Acesso em: 10 ago. 2025.

DHARAMDASANI; V.; MANDAL; A.; QI; Q.M.; SUZUKI; I.; BENTLEY; M.V.L.B.; MITRAGOTRI; S. Topical delivery of siRNA into skin using ionic liquids. **Journal Of Controlled Release**, SP 14040903, Brazil v. 323 p. 475-482 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.04.038>. Acesso em: 18 ago. 2025.

DINH; L.; LEE; S.; ABUZAR; S.M.; PARK; H.; HWANG; S.-J. Formulation, Preparation, Characterization, and Evaluation of Dicarboxylic Ionic Liquid Donepezil Transdermal Patches. **Pharmaceutics**, 01369, South Korea v. 14 n. 1 2022.

Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010205>. Acesso em: 18 ago. 2025.

DOBLER; D.; SCHMIDTS; T.; KLINGENHÖFER; I.; RUNKEL; F. Ionic liquids as ingredients in topical drug delivery systems. **International Journal Of Pharmaceutics**, 35390 Giessen, Germany v. 441 n. 1 p. 620-627 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.10.035>. Acesso em: 15 ago. 2025.

DOBLER; D.; SCHMIDTS; T.; ZINECKER; C.; SCHLUPP; P.; SCHÄFER; J.; RUNKEL; F. Hydrophilic Ionic Liquids as Ingredients of Gel-Based Dermal Formulations. **Aaps Pharmscitech**, Marburg, Germany v. 17 n. 4 p. 923-931 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0421-y>. Acesso em: 11 ago. 2025.

D, Yang; C, Liu; H, Piao; P, Quan; L., Fang. Enhanced Drug Loading in the Drug-in-Adhesive Transdermal Patch Utilizing a Drug-Ionic Liquid Strategy: Insight into the Role of Ionic Hydrogen Bonding. **Acs Molecular Pharmaceutics**. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c01054>. Acesso em: 11 ago. 2025.

EADES; W.; ABDOLMOHAMMADPOURBONAB; S.; DINH; L.; YAN; B. Ionic liquids and their potential use in development and improvement of drug delivery systems: evidence of their tendency to promote drug accumulation in the brain. **Pharmaceutical Development And Technology**, OH, United States 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10837450.2024.2417004>. Acesso em: 19 ago. 2025.

FURUISHI; T.; TAGUCHI; S.; WANG; S.; FUKUZAWA; K.; YONEMOCHI; E. The Development and Characterization of Novel Ionic Liquids Based on Mono- and Dicarboxylates with Meglumine for Drug Solubilizers and Skin Permeation Enhancers. **Pharmaceutics**, 565-0871, Japan v. 16 n. 3 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16030322>. Acesso em: 23 ago. 2025.

GAMBOA; A.; SCHÜSSLER; N.; SOTO-BUSTAMANTE; E.; ROMERO-HASLER; P.; MEINEL; L.; MORALES; J.O. Delivery of ionizable hydrophilic drugs based on pharmaceutical formulation of ion pairs and ionic liquids. **European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics**, 8380494, Chile v. 156 p. 203-218 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.09.007>. Acesso em: 21 ago. 2025.

GAO; SAI; CHENG; XUEQING; ZHANG; MING; DAI; QIONG; LIU; CHAOYONG; LU; YUNFENG Design Principles and Applications of Ionic Liquids for Transdermal Drug Delivery.. **Adv Sci** (Weinh), 100029, P. R. China. v. 11 n. 43 p. e2405983-e2405983 set. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/advs.202405983>. Acesso em: 05 ago. 2025.

GOINDI; S.; ARORA; P.; KUMAR; N.; PURI; A. Development of novel ionic liquid-based microemulsion formulation for dermal delivery of 5-fluorouracil. **Aaps Pharmscitech**, 160014, India v. 15 n. 4 p. 810-821 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0103-1>. Acesso em: 30 ago. 2025.

GOINDI; S.; KAUR; R.; KAUR; R. An ionic liquid-in-water microemulsion as a potential carrier for topical delivery of poorly water soluble drug: Development, ex-vivo and in-vivo evaluation. **International Journal Of Pharmaceutics**, 160014, India v. 495 n. 2 p. 913-923 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.09.066>. Acesso em: 23 ago. 2025.

GOMES; A.; AGUIAR; L.; FERRAZ; R.; TEIXEIRA; C.; GOMES; P. The emerging role of ionic liquid-based approaches for enhanced skin permeation of bioactive molecules: A snapshot of the past couple of years. **International Journal Of Molecular Sciences**, P-4200-072, Portugal v. 22 n. 21 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms222111991>. Acesso em: 03 ago. 2025.

GOTO; M.; TAHARA; Y.; MORITA; K.; WAKABAYASHI; R.; KAMIYA; N. Biocompatible ionic liquid enhances transdermal antigen peptide delivery and preventive vaccination effect. **Molecular Pharmaceutics**, 819-0395, Japan v. 17 n. 10 p. 3845-3856 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00598>. Acesso em: 21 ago. 2025.

HASSAN; S.A.; GAD; S.F.; ABDU-ALLAH; H.H.M.; QAYED; W.S.; ABOUELMAGD; S.A.; IBRAHIM; E.A. Ionic liquid of ketoprofen-piperine modulates the pharmaceutical and therapeutic characters of ketoprofen. **International Journal Of Pharmaceutics**, 71526, Egypt v. 620 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121724>. Acesso em: 16 ago. 2025.

HATTORI; T.; TAGAWA; H.; INAI; M.; KAN; T.; KIMURA; S.; ITAI; S.; MITRAGOTRI; S.; IWAO; Y. Transdermal delivery of nobiletin using ionic liquids. **Scientific Reports**, v. 9 dez. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56731-1>. Acesso em: 13 ago. 2025.

HMINGTHANSANGA; V.; SINGH; N.; BANERJEE; S.; MANICKAM; S.; VELAYUTHAM; R.; NATESAN; S. Improved Topical Drug Delivery: Role of Permeation Enhancers and Advanced Approaches. **Pharmaceutics**, 700054, India v. 14 n. 12 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122818>. Acesso em: 15 ago. 2025.

ISLAM; M.R.; CHOWDHURY; M.R.; WAKABAYASHI; R.; TAHARA; Y.; KAMIYA; N.; MONIRUZZAMAN; M.; GOTO; M. Choline and amino acid based biocompatible ionic liquid mediated transdermal delivery of the sparingly soluble drug acyclovir. **International Journal of Pharmaceutics**, Perak, Malaysia v. 582 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119335>. Acesso em: 15 ago. 2025.

ISLAM; M.R.; UDDIN; S.; CHOWDHURY; M.R.; WAKABAYASHI; R.; MONIRUZZAMAN; M.; GOTO; M. Insulin Transdermal Delivery System for Diabetes Treatment Using a Biocompatible Ionic Liquid-Based Microemulsion. **Acs Applied Materials And Interfaces**, Perak 32610, Malaysia v. 13 n. 36 p. 42461-42472 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsami.1c11533>. Acesso em: 15 ago. 2025.

ISLAM; R.; NABILA; F.H.; WAKABAYASHI; R.; KAWAGUCHI; Y.; KAMIYA; N.; MONIRUZZAMAN; M.; GOTO; M. Ionic Liquid-Based Immunization Patch for the Transdermal Delivery of Antigens. **Molecules**, 32610, Malaysia v. 29 n. 13 2024.

Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules29132995>. Acesso em: 13 ago. 2025.

ISLAM; R.; NABILA, Habib; F.; WAKABAYASHI; R.; KAMIYA; N.; MONIRUZZAMAN; M.; GOTO; M. Ionic Liquid-Based patch formulation for enhanced transdermal delivery of sparingly soluble drug. **Journal Of Molecular Liquids**, Perak, Malaysia v. 397 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.124184>. Acesso em: 13 ago. 2025.

PERRIN, CHARLES L., AGRANAT, ISRAEL, BAGNO, ALESSANDRO, BRASLAVSKY, SILVIA E., FERNANDES, PEDRO ALEXANDRINO, GAL, JEAN-FRANÇOIS, LLOYD-JONES, GUY C., MAYR, HERBERT, MURDOCH, JOSEPH R., NUDELMAN, NORMA SBARBATI, RADOM, LEO, RAPPOPORT, ZVI, RUASSE, MARIE-FRANÇOISE, SIEHL, HANS-ULLRICH, TAKEUCHI, YOSHITO, TIDWELL, THOMAS T., UGGERUD, EINAR AND WILLIAMS, IAN H.. Glossary of terms used in physical organic chemistry (IUPAC Recommendations 2021). International Union of Pure and Applied Chemistry. **Pure and Applied Chemistry**, vol. 94, no. 4, 2022, pp. 353-534. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/pac-2018-1010>. Acesso em: 13 ago. 2025.

JADHAV; N.R.; BHOSALE; S.P.; BHOSALE; S.S.; MALI; S.D.; TORASKAR; P.B.; KADAM; T.S. Ionic liquids: Formulation avenues, drug delivery and therapeutic updates. **Journal Of Drug Delivery Science And Technology**, 416013, India v. 65 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102694>. Acesso em: 19 ago. 2025.

KLEBEKO; J.; OSSOWICZ-RUPNIEWSKA; P.; ŚWIĄTEK; E.; SZACHNOWSKA; J.; JANUS; E.; TANEVA; S.G.; KRACHMAROVA; E.; GUNCHEVA; M. Salicylic acid as ionic liquid formulation may have enhanced potency to treat some chronic skin diseases. **Molecules**, 1113, Bulgaria, v. 27 n. 1 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules27010216>. Acesso em: 18 ago. 2025.

KUBOTA; K.; SHIBATA; A.; YAMAGUCHI; T. The molecular assembly of the ionic liquid/aliphatic carboxylic acid/aliphatic amine as effective and safety transdermal permeation enhancers. **European Journal Of Pharmaceutical Sciences**, 731-0153, Japan v. 86 p. 75-83 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.03.002>. Acesso em: 16 ago. 2025.

Y, Li; Q, Yu; Y, Lu; Y, Ma; J, Qi; Z, Chen; Q, Zhu; W., Wu Choline-based ionic liquids enhance the dermal delivery of cyclosporine a for potential treatment of psoriasis. **Drug Deliv. and Transl. Res.** 15, 1693–1706 (2025). Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13346-024-01705-8>. Acesso em: 17 ago. 2025.

LI; L.; WU; X.; WU; J.; ZHANG; X.; MIAO; F.; WANG; J.; LU; J.; LIU; J.; CHEN; Z.; TAI; Z.; ZHU; Q. Transdermal delivery of Fn14 siRNA using a novel composite ionic liquid for treatment of psoriasis-like skin lesions. **Journal Of Controlled Release**, 200443, China v. 365 p. 818-832 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.12.009>. Acesso em: 13 ago. 2025.

LI; X.; MA; N.; ZHANG; L.; LING; G.; ZHANG; P. Applications of choline-based ionic liquids in drug delivery. **International Journal Of Pharmaceutics**, 110016, China v. 612 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121366>. Acesso em: 13 ago. 2025.

LIN; R.; QIAN; J.; LIU; T.; LIU; W.; BO; Y.; WANG; Z.; ZHANG; J.; WU; Y. Biocompatible ionic liquid self-assembled transdermal delivery system (P-M IL/AKE) for significantly improved skin photoaging and reduced wrinkles. **Journal Of Molecular Liquids**, 510632, China v. 410 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.125484>. Acesso em: 15 ago. 2025.

LIU; C.; CHEN; B.; SHI; W.; HUANG; W.; QIAN; H. Ionic Liquids for Enhanced Drug Delivery: Recent Progress and Prevailing Challenges. **Molecular Pharmaceutics**, 210009, China v. 19 n. 4 p. 1033-1046 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00960>. Acesso em: 19 ago. 2025.

LIU; T.; LIU; Y.; ZHAO; X.; ZHANG; L.; WANG; W.; BAI; D.; LIAO; Y.; WANG; Z.; WANG; M.; ZHANG; J. Thermodynamically stable ionic liquid microemulsions pioneer pathways for topical delivery and peptide application. **Bioactive Materials**, 110819, China v. 32 p. 502-513 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.10.002>. Acesso em: 11 ago. 2025.

B, Lu; Y, Zhong; J, Zhang; J., Zhang Curcumin-Based Ionic Liquid Hydrogel for Topical Transdermal Delivery of Curcumin To Improve Its Therapeutic Effect on the Psoriasis Mouse Model. **ACS Applied Materials & Interfaces**, jan. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsami.3c17091>. Acesso em: 15 ago. 2025.

LU; B.; LIU; T.; WANG; H.; WU; C.; CHEN; H.; LIU; Z.; ZHANG; J. Ionic liquid transdermal delivery system: Progress, prospects, and challenges. **Journal Of Molecular Liquids**, 250000, China v. 351 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.118643>. Acesso em: 17 ago. 2025.

LU; B.; YI; M.; HU; S.; WU; D.; ZHU; Z.; WU; C.; WANG; Z.; LI; Y.; ZHANG; J. Taurine-Based Ionic Liquids for Transdermal Protein Delivery and Enhanced Anticancer Activity. **Acs Sustainable Chemistry And Engineering**, 518055, China v. 9 n. 17 p. 5991-6000 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.1c01064>. Acesso em: 14 ago. 2025.

LU; BB; BO; YY; YI; MJ; WANG; ZY; ZHANG; JC; ZHU; ZY; ZHAO; YL; ZHANG; JH Enhancing the Solubility and Transdermal Delivery of Drugs Using Ionic Liquid-In-Oil Microemulsions. **Advanced Functional Materials**, v. 31 n. 34 ago. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/adfm.202102794>. Acesso em: 14 ago. 2025.

MANEEWATTANAPINYO; P.; YEESAMUN; A.; WATTHANA; F.; PANRAT; K.; PICHAYAKORN; W.; SUKSAEREE; J. Controlled Release of Lidocaine–Diclofenac Ionic Liquid Drug from Freeze-Thawed Gelatin/Poly (Vinyl Alcohol) Transdermal Patches. **Aaps Pharmscitech**, 90112, Thailand v. 20 n. 8 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1545-2>. Acesso em: 13 ago. 2025.

MITRAGOTRI; SAMIR Choline geranate (CAGE): A multifaceted ionic liquid for drug delivery.. **J Control Release**, Boston 02215, USA, v. 376 p. 593-600 out. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.10.034>. Acesso em: 13 ago. 2025.

MOSHIKUR, Md; R.; SHIMUL; I.M.; UDDIN; S.; WAKABAYASHI; R.; MONIRUZZAMAN; M.; GOTO; M. Transformation of Hydrophilic Drug into Oil-Miscible Ionic Liquids for Transdermal Drug Delivery. **Acs Applied Materials And Interfaces**, 819-0395, Japan v. 14 n. 50 p. 55332-55341 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsami.2c15636>. Acesso em: 18 ago. 2025.

MIR; B; BAKHTAWAR; NAZ; S; UROOS; M; ALI; B; SHARIF; F Pharmaceutical applications of lidocaine-based ionic liquids - A remarkable innovation in drug delivery. **Journal Of Molecular Liquids**, v. 397 mar. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.124052>. Acesso em: 13 ago. 2025.

MIWA; Y.; HAMAMOTO; H.; ISHIDA; T. Lidocaine self-sacrificially improves the skin permeation of the acidic and poorly water-soluble drug etodolac via its transformation into an ionic liquid. **European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics**, 770-8505, Japan v. 102 p. 92-100 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.03.003>. Acesso em: 22 ago. 2025.

MONIRUZZAMAN; M.; GOTO; M. Ionic liquids: Future solvents and reagents for pharmaceuticals. **Journal Of Chemical Engineering Of Japan**, Fukuoka-shi Fukuoka 819-0395, Japan v. 44 n. 6 p. 370-381 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1252/jcej.11we015>. Acesso em: 27 ago. 2025.

MONIRUZZAMAN; M.; TAMURA; M.; TAHARA; Y.; KAMIYA; N.; GOTO; M. Ionic liquid-in-oil microemulsion as a potential carrier of sparingly soluble drug: Characterization and cytotoxicity evaluation. **International Journal Of Pharmaceutics**, Fukuoka 819-0395, Japan v. 400 n. 1 p. 243-250 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.08.034>. Acesso em: 15 ago. 2025.

MONIRUZZAMAN; MUHAMMAD; TAHARA; YOSHIRO; TAMURA; MIKI; KAMIYA; NORIHO; GOTO; MASAHIRO. Ionic liquid-assisted transdermal delivery of sparingly soluble drugs.. **Chem Commun (Camb)**, Fukuoka 819-0395, Japan. v. 46 n. 9 p. 1452-4 fev. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/b907462g>. Acesso em: 16 ago. 2025.

MONTI; D.; EGIZIANO; E.; BURGALASSI; S.; CHETONI; P.; CHIAPPE; C.; SANZONE; A.; TAMPUCCI; S. Ionic liquids as potential enhancers for transdermal drug delivery. **International Journal Of Pharmaceutics**, I-56126, Italy v. 516 n. 1 p. 45-51 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.11.020>. Acesso em: 12 ago. 2025.

MOSHIKUR; R.M.; ALI; M.K.; MONIRUZZAMAN; M.; GOTO; M. Recent advances in surface-active ionic liquid-assisted self-assembly systems for drug delivery. **Current Opinion In Colloid And Interface Science**, 819-0395, Japan v. 56 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2021.101515>. Acesso em: 12 ago. 2025.

MOSHIKUR; RM; CHOWDHURY; MR; MONIRUZZAMAN; M; GOTO; M. Biocompatible ionic liquids and their applications in pharmaceuticals. **Green Chemistry**, v. 22 n. 23 p. 8116-8139 dez. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/d0gc02387f>. Acesso em: 18 ago. 2025.

MN, Huda; IG, Deaguero; EA, Borrego; R, Kumar; T, Islam; H, Afrin; A, Varela-Ramirez; RJ, Aguilera; TANNE *et al.* Ionic liquid-mediated delivery of a BCL-2 inhibitor for topical treatment of skin melanoma. **Journal of Controlled Release**. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.07.035>. Acesso em: 19 ago. 2025.

NABILA; F.H.; ISLAM; R.; SHIMUL; I.M.; MONIRUZZAMAN; M.; WAKABAYASHI; R.; KAMIYA; N.; GOTO; M. Ionic liquid-mediated ethosome for transdermal delivery of insulin. **Chemical Communications**, 819-0395, Japan v. 60 n. 30 p. 4036-4039 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/d3cc06130b>. Acesso em: 25 ago. 2025.

NASA. National Aeronautics and Space Administration. **Understanding the TRLs as the foundation of Human Readiness Level (HRL)**. United States of America, 2021. Disponível em: <https://ntrs.nasa.gov/api/citations/20210000183.docx.pdf>. Acesso em: 23 ago. 2025.

NAVTI; P.D.; PANDEY; A.; NIKAM; A.N.; PADYA; B.S.; KALTHUR; G.; KOTESHWARA; K.B.; MUTALIK; S. Ionic Liquids Assisted Topical Drug Delivery for Permeation Enhancement: Formulation Strategies, Biomedical Applications, and Toxicological Perspective. **Aaps Pharmscitech**, 576104, India v. 23 n. 5 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1208/s12249-022-02313-w>. Acesso em: 18 ago. 2025.

PANSURIYA; R.; DOUTCH; J.; PARMAR; B.; KAILASA; S.K.; MAHMOUDI; N.; HOSKINS; C.; MALEK; N.I. A bio-ionic liquid based self-healable and adhesive ionic hydrogel for the on-demand transdermal delivery of a chemotherapeutic drug. **Journal Of Materials Chemistry B**, G1 1RD, United Kingdom v. 12 n. 22 p. 5479-5495 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/d4tb00510d>. Acesso em: 13 ago. 2025.

PANSURIYA; R.; PATEL; T.; KUMAR; S.; ASWAL; V.K.; RAJE; N.; HOSKINS; C.; KAILASA; S.K.; MALEK; N.I. Multifunctional Ionic Hydrogel-Based Transdermal Delivery of 5-Fluorouracil for the Breast Cancer Treatment. **Acs Applied Bio Materials**, G1 1RD, United Kingdom v. 7 n. 5 p. 3110-3123 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsabm.4c00152>. Acesso em: 13 ago. 2025.

PARASKEVOPOULOS; G.; FANDREI; F.; PRATIHAST, Kumar; A.; PARASKEVOPOULOU; A.; PANOUTSOPOULOU; E.; OPÁLKA; L.; MITHU, Singh; V.; HUSTER; D.; VÁVROVÁ; K. Effects of imidazolium ionic liquids on skin barrier lipids – Perspectives for drug delivery. **Journal Of Colloid And Interface Science**, 143005, India v. 659 p. 449-462 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2023.12.139>. Acesso em: 12 ago. 2025.

PARK; H.J.; PRAUSNITZ; M.R. Lidocaine-ibuprofen ionic liquid for dermal anesthesia. **Aiche Journal**, TN 37403, United States v. 61 n. 9 p. 2732-2738 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/aic.14941>. Acesso em: 21 ago. 2025.

PEDRO; S.N.; FREIRE; C.S.R.; SILVESTRE; A.J.D.; FREIRE; M.G. The role of ionic liquids in the pharmaceutical field: An overview of relevant applications. **International Journal Of Molecular Sciences**, 3810-193, Portugal v. 21 n. 21 p. 1-50 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21218298>. Acesso em: 16 ago. 2025.

PETERS MDJ, GODFREY C, MCLNERNEY P, MUNN Z, TRICCO AC, KHALIL, H. Scoping Reviews (2020). **JBI Manual for Evidence Synthesis**. JBI; 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.46658/JBIMES-24-09>. Acesso em 13 out. 2024.

PLOTKA-WASYLKA, J. *et al.* Deep eutectic solvents vs ionic liquids: Similarities and differences. **Microchemical Journal**, v. 159, p. 105539, dez. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105539>. Acesso em: 16 ago. 2025.

PRAUSNITZ, M. R.; LANGER, R. Transdermal drug delivery. **Nature Biotechnology**, v. 26, n. 11, p. 1261–1268, 1 nov. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nbt.1504>. Acesso em: 13 ago. 2025.

QI; Q.M.; DUFFY; M.; CURRERI; A.M.; BALKARAN; J.P.R.; TANNER; E.E.L.; MITRAGOTRI; S. Comparison of Ionic Liquids and Chemical Permeation Enhancers for Transdermal Drug Delivery. **Advanced Functional Materials**, CA 95053, United States v. 30 n. 45 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/adfm.202004257>. Acesso em: 13 ago. 2025.

QI; Q.M.; MITRAGOTRI; S. Mechanistic study of transdermal delivery of macromolecules assisted by ionic liquids. **Journal Of Controlled Release**, MA 02138, United States v. 311 p. 162-169 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.08.029>. Acesso em: 19 ago. 2025.

SADAF, A.; SINHA, R.; EKKA, M. K. Ionic liquid-mediated skin technologies: Recent advances and prospects. ISSN 2590-2628. **Current Research in Biotechnology**, v. 4, p. 514–529, 1 jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.crbiot.2022.10.005>. Acesso em: 20 ago. 2025.

SANTOS; M.M.; RAPOSO; L.R.; CARRERA; G.V.S.M.; COSTA; A.; DIONÍSIO; M.; BAPTISTA; P.V.; FERNANDES; A.R.; BRANCO; L.C. Ionic Liquids and Salts from Ibuprofen as Promising Innovative Formulations of an Old Drug. **Chemmedchem**, Lisboa, Portugal v. 14 n. 9 p. 907-911 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cmdc.201900040>. Acesso em: 12 ago. 2025.

SHAMSHINA; J.L.; ROGERS; R.D. Overcoming the problems of solid state drug formulations with ionic liquids. **Therapeutic Delivery**, AL 35401, United States v. 5 n. 5 p. 489-491 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.4155/tde.14.28>. Acesso em: 10 ago. 2025.

SHARMA; H.; SAHU, Kumar; G.; KAUR; C.D. Development of ionic liquid microemulsion for transdermal delivery of a chemotherapeutic agent. **Sn Applied**

**Sciences**, Chhattisgarh 493338, India v. 3 n. 2 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s42452-021-04235-x>. Acesso em: 06 ago. 2025.

SHIMIZU; T.; MATSUZAKI; T.; FUKUDA; S.; YOSHIOKA; C.; SHIMAZAKI; Y.; TAKESE; S.; YAMANAKA; K.; NAKAE; T.; ISHIBASHI; M.; HAMAMOTO; H.; ANDO; H.; ISHIMA; Y.; ISHIDA; T. Ionic Liquid-Based Transcutaneous Peptide Antitumor Vaccine: Therapeutic Effect in a Mouse Tumor Model. **Aaps Journal**, 769-2712, Japan v. 25 n. 2 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1208/s12248-023-00790-w>. Acesso em: 10 ago. 2025.

SHU; Y.; XUE; R.; GAO; Y.; ZHANG; W.; WANG; J. A thermo-responsive hydrogel loaded with an ionic liquid microemulsion for transdermal delivery of methotrexate. **Journal Of Materials Chemistry B**, Shenyang, China v. 11 n. 24 p. 5494-5502 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/d2tb02189g>. Acesso em: 10 ago. 2025.

SIDAT; Z.; MARIMUTHU; T.; KUMAR; P.; TOIT, Du; L.C.; KONDIAH; P.P.D.; CHOONARA; Y.E.; PILLAY; V. Ionic liquids as potential and synergistic permeation enhancers for transdermal drug delivery. **Pharmaceutics**, 2193, South Africa v. 11 n. 2 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11020096>. Acesso em: 19 ago. 2025.

TAMPUCCI; S.; GUAZZELLI; L.; BURGALASSI; S.; CARPI; S.; CHETONI; P.; MEZZETTA; A.; NIERI; P.; POLINI; B.; POMELLI; C.S.; TERRENI; E.; MONTI; D. Ph-responsive nanostructures based on surface active fatty acid-protic ionic liquids for imiquimod delivery in skin cancer topical therapy. **Pharmaceutics**, 56127, Italy v. 12 n. 11 p. 1-22 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111078>. Acesso em: 25 ago. 2025.

TANNER; E.E.L.; CURRERI; A.M.; BALKARAN; J.P.R.; SELIG-WOBER; N.C.; YANG; A.B.; KENDIG; C.; FLUHR; M.P.; KIM; N.; MITRAGOTRI; S. Design Principles of Ionic Liquids for Transdermal Drug Delivery. **Advanced Materials**, MA 02138, United States v. 31 n. 27 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/adma.201901103>. Acesso em: 30 ago. 2025.

TANNER; E.E.L.; IBSEN; K.N.; MITRAGOTRI; S. Transdermal insulin delivery using choline-based ionic liquids (CAGE). **Journal of Controlled Release**, CA 93106, United States v. 286 p. 137-144 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.07.029>. Acesso em: 15 ago. 2025.

TANNER; EEL; WIRAJA; C; CURRERI; CA; XU; CJ; MITRAGOTRI; S Stabilization and Topical Skin Delivery of Framework Nucleic Acids using Ionic Liquids. **Advanced Therapeutics**, v. 3 n. 7 jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/adtp.202000041>. Acesso em: 18 ago. 2025.

TRICCO, AC, LILLIE, E, ZARIN, W, O'BRIEN, KK, COLQUHOUN, H, LEVAC, D, MOHER, D, PETERS, MD, HORSLEY, T, WEEKS, L, HEMPEL, S *et al.* Extensão PRISMA para revisões de escopo (PRISMA-ScR): lista de verificação e explicação. **Ann Intern Med**. 2018, 169(7):467-473. Disponível em: <https://doi.org/10.7326/M18-0850>. Acesso em: 18 ago. 2025.

TRINOVITA; E.; RACHMAWATI; M.; SUTRIYO; S.; MUN'IM; A. *In vitro* penetration activity of ionic liquid-Gnetum gnemon seed extract loaded solid lipid nanoparticles. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, Depok, Indonesia v. 9 n. 10 p. 9-16 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.7324/JAPS.2019.91002>. Acesso em: 18 ago. 2025.

UDDIN; S.; ISLAM; M.R.; CHOWDHURY; M.R.; WAKABAYASHI; R.; KAMIYA; N.; MONIRUZZAMAN; M.; GOTO; M. Lipid-Based Ionic-Liquid-Mediated Nanodispersions as Biocompatible Carriers for the Enhanced Transdermal Delivery of a Peptide Drug. **Acs Applied Bio Materials**, 32610, Malaysia v. 4 n. 8 p. 6256-6267 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsabm.1c00563>. Acesso em: 11 ago. 2025.

UDDIN; S.; ISLAM; M.R.; MOSHIKUR; R.M.; WAKABAYASHI; R.; MONIRUZZAMAN; M.; GOTO; M. Modification with Conventional Surfactants to Improve a Lipid-Based Ionic-Liquid-Associated Transcutaneous Anticancer Vaccine. **Molecules**, 819-0395, Japan v. 28 n. 7 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules28072969>. Acesso em: 12 ago. 2025.

WANG; C.; ZHU; J.; ZHANG; D.; YANG; Y.; ZHENG; L.; QU; Y.; YANG; X.; CUI; X. Ionic liquid – microemulsions assisting in the transdermal delivery of Dencichine: Preparation, in-vitro and in-vivo evaluations, and investigation of the permeation mechanism. **International Journal Of Pharmaceutics**, 650500, China v. 535 n. 1 p. 120-131 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.10.024>. Acesso em: 07 ago. 2025.

WANG; J.; SUN; H.; JIA; W.; SONG; Y.; QUAN; P.; FANG; L.; LIU; C. Construction of Imatinib Controlled Release Film-Forming System Based on Drug Ion-Pair and Oligomeric Ionic Liquids for the Long Local Therapy of Cutaneous Melanoma. **Aaps Pharmscitech**, 110016, China v. 24 n. 4 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1208/s12249-023-02546-3>. Acesso em: 25 ago. 2025.

WASSERSCHIED, P. AND WELTON, T. (2007). **Ionic Liquids in Synthesis**. 2nd Edition, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany. Scientific Research Publishing. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/9783527621194>. Acesso em: 10 ago. 2025.

WU; X.; CHEN; Z.; LI; Y.; YU; Q.; LU; Y.; ZHU; Q.; LI; Y.; AN; D.; QI; J.; WU; W. Improving dermal delivery of hydrophilic macromolecules by biocompatible ionic liquid based on choline and malic acid. **International Journal Of Pharmaceutics**, 201203, China v. 558 p. 380-387 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.021>. Acesso em: 08 ago. 2025.

WU; X.; YU; Q.; WU; J.; LI; T.; DING; N.; WU; W.; LU; Y.; ZHU; Q.; CHEN; Z.; QI; J. Ionic liquids containing ketoconazole improving topical treatment of T. Interdigitale infection by synergistic action. **International Journal Of Pharmaceutics**, 200433, China v. 589 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119842>. Acesso em: 02 ago. 2025.

WU; X.; ZHANG; H.; HE; S.; YU; Q.; LU; Y.; WU; W.; DING; N.; ZHU; Q.; CHEN; Z.; MA; Y.; QI; J. Improving dermal delivery of hyaluronic acid by ionic liquids for

attenuating skin dehydration. **International Journal Of Biological Macromolecules**, 810007, China v. 150 p. 528-535 2020. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.02.072>. Acesso em: 17 ago. 2025.

XIAO; T.; LI; B.; LAI; R.; LIU; Z.; XIONG; S.; LI; X.; ZENG; Y.; JIAO; S.; TANG; Y.; LU; Y.; XU; Y. Active pharmaceutical ingredient-ionic liquids assisted follicular co-delivery of ferulic acid and finasteride for enhancing targeted anti-alopecia. **International Journal of Pharmaceutics**, 510006, China v. 648 2023. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123624>. Acesso em: 14 ago. 2025.

YANG; D.; LIU; C.; DING; D.; QUAN; P.; FANG; L. The molecular design of drug-ionic liquids for transdermal drug delivery: Mechanistic study of counterions structure on complex formation and skin permeation. **International Journal Of Pharmaceutics**, Liaoning 110016, China v. 602 2021. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120560>. Acesso em: 18 ago. 2025.

YU; Q.; WU; X.; LU; Y.; CHEN; Z.; ZHU; Q.; WU; W. Ionic Liquid Pretreatment Enhances Skin Penetration of 5-Aminolevulinic Acid: A Promising Scheme for Photodynamic Therapy for Acne Vulgaris. **Acs Applied Bio Materials**, 201203, China v. 7 n. 5 p. 2899-2910 2024. Disponível em:

<https://doi.org/10.1021/acsabm.3c01295>. Acesso em: 14 ago. 2025.

ZAINAL-ABIDIN, M. H. *et al.* **Extraction of Bioactive Compounds**. p. 217–233, 22 nov. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/9783527818488.ch11>. Acesso em: 07 ago. 2025.

ZAKREWSKY; M.; LOVEJOY; K.S.; KERN; T.L.; MILLER; T.E.; LE; V.; NAGY; A.; GOUMAS; A.M.; IYER; R.S.; DELSESTO; R.E.; KOPPISCH; A.T.; FOX; D.T.; MITRAGOTRI; S. Ionic liquids as a class of materials for transdermal delivery and pathogen neutralization. **Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America**, AZ 86011, United States v. 111 n. 37 p. 13313-13318 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1403995111>. Acesso em: 26 ago. 2025.

ZHANG; D.; WANG; H.-J.; CUI; X.-M.; WANG; C.-X. Evaluations of imidazolium ionic liquids as novel skin permeation enhancers for drug transdermal delivery.

**Pharmaceutical Development And Technology**, Kunming, China v. 22 n. 4 p. 511-520 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/10837450.2015.1131718>.

Acesso em: 17 ago. 2025.

ZHANG; T.; SUN; B.; GUO; J.; WANG; M.; CUI; H.; MAO; H.; WANG; B.; YAN; F. Active pharmaceutical ingredient poly(ionic liquid)-based microneedles for the treatment of skin acne infection. **Acta Biomaterialia**, 200011, China v. 115 p.

136-147 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.08.023>. Acesso em: 17 ago. 2025.

ZHANG; Y.; CAO; Y.; MENG; X.; LI; C.; WANG; H.; ZHANG; S. Enhancement of transdermal delivery of artemisinin using microemulsion vehicle based on ionic liquid and lidocaine ibuprofen. **Colloids And Surfaces B: Biointerfaces**, 101408, China v.

189 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.110886>. Acesso em: 19 ago. 2025.

ZHANG; Y.; LIU; C.; WANG; J.; REN; S.; SONG; Y.; QUAN; P.; FANG; L. Ionic liquids in transdermal drug delivery system: Current applications and future perspectives. **Chinese Chemical Letters**, 110016, China v. 34 n. 3 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2022.06.054>. Acesso em: 15 ago. 2025.

ZHENG; L.; ZHAO; Z.; YANG; Y.; LI; Y.; WANG; C. Novel skin permeation enhancers based on amino acid ester ionic liquid: Design and permeation mechanism. **International Journal of Pharmaceutics**, 650500, China v. 576 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119031>. Acesso em: 09 ago. 2025.

ZHOU; B.; LIU; S.; YIN; H.; QI; M.; HONG; M.; REN; G.-B. Development of gliclazide ionic liquid and the transdermal patches: An effective and noninvasive sustained release formulation to achieve hypoglycemic effects. **European Journal Of Pharmaceutical Sciences**, 200237, China v. 164 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105915>. Acesso em: 06 ago. 2025.

ZHOU; Z.; LIU; C.; WAN; X.; FANG; L. Development of a w/o emulsion using ionic liquid strategy for transdermal delivery of anti – aging component  $\alpha$  – lipoic acid: Mechanism of different ionic liquids on skin retention and efficacy evaluation. **European Journal Of Pharmaceutical Sciences**, Liaoning 110016, China v. 141 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.105042>. Acesso em: 10 ago. 2025.

**APÊNDICE A – REGISTROS NA LITERATURA SOBRE O USO DE LI EM SLF**

<b>Droga</b>	<b>Cátion</b>	<b>Ânion</b>	<b>Técnica</b>	<b>Controle</b>	<b>Aspecto</b>	<b>Testes FQ</b>	<b>Indicação</b>	<b>Modelo</b>	<b>Fonte</b>
Ácido 5-aminolevulínico (ALA)	Colina	Ácido cítrico, ácido gerânico, ácido azelaico	Reação de metátese	ALA livre e 20% DMSO	Líquido viscoso	NP	Terapia fotodinâmica (PDT)	Pele abdominal excisada de ratos SD ( <i>In vitro</i> - célula de Franz)	Yu, 2024
5-fluorouracil (5-FU)	Hidróxido de colina	Alanina, Prolina	ND	Solução salina tamponada com fosfato (PBS)	Líquido ligeiramente amarelado	RMN de H	Quimioterápico	Pele de cabra ( <i>In vitro</i> - célula de Franz)	Pansuriya, 2024
5-FU	Hidróxido de colina	Glicina	ND	Gel com [Cho][Gly] e PBS	Líquido amarelado claro	RMN de H	Quimioterápico	Pele de cabra ( <i>In vitro</i> - célula de Franz)	Pansuriya, 2024
5-FU	ND	ND	ND	5-FU livre	ND	ND	Agente quimioterápico	Pele de cabra e pele de cadáver humano ( <i>Ex vivo</i> - célula de Franz)	Sharma, 2021
5-FU	1-metilimidazol	1-bromotanol	ND	Solução aquosa de 5-FU livre	Líquido viscoso marrom claro	RMN de 1H, FTIR, MS	Quimioterápico	Pele de camundongos excisada ( <i>Ex vivo</i> - célula PermeGear)	Goindi, 2014

Droga	Cátion	Ânion	Técnica	Controle	Aspecto	Testes FQ	Indicação	Modelo	Fonte
5-FU e Hidrocortisona	Cadeias de carbono (C8 e C12)	Cloridratos de éster metílico (15 aminoácidos, glicina, L-prolina, e L-leucina)	ND	Solução aquosa do fármaco	ND	ND	Quimioterápico; Anti-inflamatório	Pele dorsal de camundongos Kunming ( <i>In vitro</i> - célula de difusão de Franz)	Zheng, 2020
Acarbose e Ruxolitinibe	Colínio, 2-hidroxiethyltributilamônio, 2-hidroxiethyltripentilamônio	Geranato, lactato, butirato, decanoato	ND	Solução salina tamponada com fosfato (PBS) pH ~ 7,4	Líquido	RMN de 1H	Inibidores enzimáticos	Pele suína ( <i>In vitro</i> - células de difusão de Franz)	Tanner, 2019
Aciclovir (ACV)	Hidróxido de colina	Ácido oleico	ND	Solução aquosa de aciclovir livre	ND	RMN de 1H	Antiviral	Pele YMP ( <i>In vitro</i> - célula de difusão de Franz)	Islam, 2024
ACV	Metilimidazolío	Fosfato de dimetila	ND	Aciclovir livre e microemulsão de água em óleo sem LI	ND	NP	Antiviral	Pele sem pelos de microporco Yucatan ( <i>In vitro</i> - célula de Franz)	Moniruzza man, 2010
ACV	[C1min]	[(MeO) <sub>2</sub> PO <sub>2</sub> ]	ND	Creme comercial de aciclovir	ND	ND	Antiviral	Pele de microporcoss sem pelos Yucatán ( <i>In vitro</i> - células de Franz)	Moniruzza man, 2010
ACV	Colina	Aminoácido	Metátese em duas etapas	Mistura de surfactantes em miristato de isopropila sem LI	ND	RMN de 1H, água Karl Fischer	Antiviral	Pele YMP de espessura total ( <i>In vitro</i> - células de Franz)	Islam, 2020

Droga	Cátion	Ânion	Técnica	Controle	Aspecto	Testes FQ	Indicação	Modelo	Fonte
Peptídeo antígeno	Colina	Aminoácidos	Reação de troca iônica	Soluções aquosas e formulações à base de óleo sem colina	Líquido viscoso	RMN de 1H, DSC	Supressor de crescimento tumoral	Pele de micoporco de Yucatán (YMP) ( <i>In vitro</i> - células de Franz)	Tahara, 2020
Artemisinina	Lidocaína	Ibuprofeno	ND	Sistema de miristato de isopropila (IPM)	Líquido transparente e fluido	RMN de 1H	Antiparasitário	Pele de camundongo ( <i>In vitro</i> - célula de Franz)	Zhang, 2020
Cafeína e ácido salicílico	Colina Imidazólio	Glutamato e Fenilalanina	ND	Intensificador de permeação química padrão	ND	NP	Analgésico e anti-inflamatório	Pele de porco de espessura total ( <i>In vitro</i> - células de Franz)	Santos de Almeida, 2017
Cefadroxil	1-butil-1-metilpirrolidínio, cloreto de benzetônio, 1-hexil-3-metilimidazólio, colina, tetraalquilfosfônio	Bistriflimida, (ZnCl <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> , cloreto, bistrifil, oleato, hexanoato, geranato	Ruptura de biofilme e neutralização de patógenos	Solução aquosa	ND	RMN de 13C	Antibiótico	Camadas profundas de tecido da pele humana ( <i>In vitro</i> - células de difusão de Franz)	Zakrewsky, 2014
Curcumina (CUR)	Bicarbonato de colina	Ácido gerânico	ND	Solventes orgânicos tradicionais	ND	DSC	Reversor das manifestações histológicas da psoríase	Costas/orelhas de camundongos ( <i>In vivo</i> - inflamação semelhante à psoríase)	Boscariol, 2022

Droga	Cátion	Ânion	Técnica	Controle	Aspecto	Testes FQ	Indicação	Modelo	Fonte
Ciclosporina A (CyA)	Bicarbonato de colina	Ácido cítrico, ácido gerânico, ácido sórbico, ácido ricinoleico	Reação de neutralização ácido-base	Solução de DMSO (dimetilsulfóxido) a 20%	Líquido viscoso e fluido	Água Karl Fischer	Imunomodulador	Células HaCaT / Psoríase em camundongos ( <i>In vitro</i> - células de Franz / <i>In vivo</i> - aplicação tópica de CyA)	Li, 2024
Ciclosporina A	Bicarbonato de colina	Ácido gerânico	ND	Base de organogel sem LI	Translúcido	NP	Imunomodulador	Orelhas suínas excisadas ( <i>In vitro</i> e <i>Ex vivo</i> - Aparelho de difusão PermeGear)	Datta, 2024
Denciquina (DEN)	Imidazólio	Dencichine	ND	Solução aquosa de Dencichine	ND	ND	Hemostático e anti-inflamatório	Pele de camundongo ( <i>In vitro</i> - célula de Franz)	Wang, 2018
Dextrana	Colina	Ácido gerânico	ND	Grupo controle sem LI	ND	RMN de 1H	Modelo de macromolécula	Pele suína ( <i>In vitro</i> - células de Franz)	Qin, 2019
Dextrana	Colina	Ácido málico	Reação de metátese ao sal	Solução aquosa da macromolécula hidrofílica	Líquido incolor e transparente	RMN de 1H, FTIR, DSC	Modelo de macromolécula	Pele suína / Pele de rato Sprague-Dawley macho ( <i>In vitro</i> - células de difusão de Franz / <i>In vivo</i> - células doadoras e CLSM)	Wu, 2019

Droga	Cátion	Ânion	Técnica	Controle	Aspecto	Testes FQ	Indicação	Modelo	Fonte
Diltiazem	Ônio cíclico (mono- e derivados dicatiônicos de 1,4-diazabicyclo [2.2.2]octano)	—	ND	Forma salificada de Diltiazem	ND	ND	Cardiovascular	Pele de rato macho sem pelos ( <i>In vitro</i> - Células de difusão de Gummer)	Monti, 2017
Donepezila (DPZ)	Donepezila	Ácido adípico, azelaico, glutárico, itacônico, maleico, málico, ftálico, pimélico, sebácico, succínico, subérico, tartárico e $\alpha$ -cetoglutárico	Método de evaporação de solvente	Patch de base livre de DPZ	Líquido claro e viscoso	RMN de 1H, FTIR	Inibidor da colinesterase (ChEI)	Pele artificial / camundongos sem pelos SKH1 ( <i>In vitro</i> / <i>Ex vivo</i> - sistema de células de difusão de Franz)	Dinh, 2022
Etodolaco (ETO)	Bicarbonato de colina	Ácido gerânico	ND	ETO Gel	ND	RMN 3C, RMN 1H, FTIR	Anti-inflamatório	Pele de orelha suína ( <i>Ex vivo</i> - célula de difusão de Franz)	Bhamble, 2024

<b>Droga</b>	<b>Cátion</b>	<b>Ânion</b>	<b>Técnica</b>	<b>Controle</b>	<b>Aspecto</b>	<b>Testes FQ</b>	<b>Indicação</b>	<b>Modelo</b>	<b>Fonte</b>
Etodolaco	Lidocaína	Etodolaco	ND	Adesivo de etodolaco	ND	DSC, FTIR	Anti-inflamatório	Pele YMP ( <i>In vitro</i> - células de Franz)	Miwa, 2016
Etodolaco (ETO)	1-butil-3-metilimidazólio	Hexafluorofosfato	Quaternização de 1-metilimidazol em uma única etapa	Solução oleosa de ETO	Líquido amarelo claro	RMN de 1H, FTIR	Anti-inflamatório	Pele de rato ( <i>Ex vivo</i> - célula de difusão de Franz)	Goindi, 2015
Finasterida (FIN)	Bicarbonato de colina	Ácido ferúlico	Reação de dupla substituição	Suspensão FIN	Líquido amarelo transparente	RMN de 1H, FTIR, DSC	Inibidor SRD5A2 para tratamento de AGA	Pele de rato/ suína/ pelos abdominais de ratos SD ( <i>In vitro</i> - célula de Franz / <i>In vivo</i> - direcionamento folicular ao microscópio)	Xiao, 2023
Flurbiprofeno	Meglumina	Ácido tartárico, azelaico, gerânico, e cáprico	Reação de neutralização ácido-base	Petrolato branco com flurbiprofeno livre	ND	FTIR, DRXP, DSC	Anti-inflamatório não esteroide (AINE)	Pele de camundongo sem pelos ( <i>In vitro</i> - célula de Franz)	Furuishi, 2024

Droga	Cátion	Ânion	Técnica	Controle	Aspecto	Testes FQ	Indicação	Modelo	Fonte
GHK-Cu (complexo de tripeptídeos glicil-L-histidil-L-lisina e cobre divalente)	L(-)-Carnitina	Ácido tartárico	ND	Tampão PBS	Líquido transparente e viscoso	RMN de 1H, DSC, TG, FTIR, TEM	Promotor de crescimento capilar	Pele de porco perfumada / pele com estrato córneo intacto / folículo piloso de pele de camundongo ( <i>In vitro</i> e <i>Ex vivo</i> - célula de difusão de Franz / <i>In vivo</i> - germinação de folículo piloso)	Liu, 2024
Gliclazida (GLI)	Cloreto de tributil(tetradecil)fosfônio	Gliclazida	ND	Suspensão oral de GLI	Líquido viscoso amarelo claro	RMN de 1H, DRXP, DSC, TG, FTIR	Hipoglicemiante	Membrana Strat-M® ( <i>In vitro</i> - célula de Franz)	Zhou, 2021
Ácido hialurônico (AH)	Bicarbonato de colina	Ácido cítrico	Reação de neutralização	Cetoconazol puro	Líquido viscoso e transparente	RMN de 1H, FTIR, DSC	Redutor de desidratação da pele	Pele suína ( <i>In vitro</i> - células de difusão de Franz)	Wu, 2020
Ibuprofeno	Amônio, imidazólio, piridínio	Ibuprofeno	Reação ácido-base	Ibuprofeno livre	ND	RMN de 1H, FTIR	Anti-inflamatório	NP	Santos, 2019

Droga	Cátion	Ânion	Técnica	Controle	Aspecto	Testes FQ	Indicação	Modelo	Fonte
Ibuprofeno, cetoprofenol e (S)-naproxeno	Colínio	Ibuprofeno, Cetoprofenol, (S)-naproxeno	Reação de metátese	BC pura (celulose bacteriana)	ND	RMN de H, RMN de 13C, DSC, TGA, FTIR	Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)	NP	Chantereau, 2019
Ibuprofeno, cetoprofenol, zaltoprofenol, naproxeno, flurbiprofenol, zaltoprofenol, diclofenacolo, loxoprofenol, ácido mefenâmico, DEA, TEA, EA, TPA, TAA	Ibuprofeno, cetoprofenol, loxoprofenol, flurbiprofenol, zaltoprofenol, naproxeno, diclofenacolo, ácido mefenâmico	Etilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, triamilamina	Reação de neutralização ácido-base	Fármaco livre	ND	DSC	Anti-inflamatório	Pele de rato ( <i>In vitro</i> - instrumento de difusão transdérmica multifuncional e células de difusão horizontal)	Yang, 2021

Droga	Cátion	Ânion	Técnica	Controle	Aspecto	Testes FQ	Indicação	Modelo	Fonte
Ilomastat (Cur-Car-IL@Ilo)	Carnitina	NP	Reação de metátese ao sal	Curcumina livre	ND	RMN de 1H, FTIR, DSC, TG	Imunomodulador	Pele de porco / Psoríase em camundongos ( <i>In vitro</i> - célula de Franz / <i>In vivo</i> - aplicação tópica de Cur-Car-IL@Ilo)	Lu, 2024
Imatinibe	Bicarbonato de colina	Ácido gerânico	ND	Imatinibe livre	Fluido viscoso	RMN de 13C, RMN de 1H, FTIR	Antitumoral	Pele de rato de espessura total ( <i>In vitro</i> - células de difusão vertical)	Wang, 2023
Imquimod (IMQ)	Ânions carboxilato (7, 9, 11, e 13)	Tetrametilguanidínio	ND	Formulações comerciais	Produto sólido	RMN de 1H, DSC	Imunoestimulante	Pele de orelhas suínas ( <i>In vitro</i> - Células de difusão Gummer)	Tampucci, 2020
Insulina	1,2-dimiristoil-sn-glicerol-3-etil-fosfatidilcolina	Ácido linoleico insaturado	ND	Etossoma sem LI	ND	RMN de 1H, FTIR	Antidiabético	Pele de camundongo ( <i>In vitro</i> - célula de Franz)	Nabila, 2024
Insulina	Hidróxido de colina	Ácido propiônico	Metátese em duas etapas	Solução de insulina livre	ND	FTIR, água Karl Fischer	Macromolécula	Pele de porco Yucatán ( <i>In vitro</i> - célula de Franz)	Islam, 2021
Insulina	L(-)carnitina, betaína	Taurina (aminoácido)	ND	Solução salina com PBS e LI de L-carnitina	ND	RMN de 1H, RMN de 13C, FTIR, DSC, TG	Proteína terapêutica	Pele de rato ( <i>In vitro</i> - célula de Franz)	Beibei, 2021
Insulina	Colina	Ácido gerânico	Reação de metátese ao sal	Insulina livre	ND	RMN de 1H	Antidiabético	Pele suína ( <i>In vitro</i> - células de Franz)	Tanner, 2018

Droga	Cátion	Ânion	Técnica	Controle	Aspecto	Testes FQ	Indicação	Modelo	Fonte
Insulina e Dextrana	L(-)-Carnitina	Ácido DL-málico	ND	Proteína aplicada em veículo padrão	Líquido transparente	RMN de 1H, FTIR	Macromoléculas	Pele de rato ( <i>In vitro</i> - célula de Franz)	Lu, 2021
Cetoconazol (KCZ)	Colina	Vários ácidos orgânicos	Reação de metátese ao sal com modificações	Tratamentos convencionais	ND	RMN de 1H	Antifúngico	Pele suína ( <i>In vitro</i> - células de Franz)	Wu, 2020
Cetoprofeno (KP)	Piperina	Cetoprofeno	Método de evaporação de solvente	Mistura física KP/PI e medicamentos individuais	Fluido transparente e viscoso	RMN de 1H, DSC, DRXP, FTIR, MS, UV	Anti-inflamatório	Membrana de celofane / pele de rato ( <i>In vitro</i> e <i>Ex vivo</i> - células de Franz)	Hassan, 2022
Acetato de leuprolida	1,2-dimiristoil-sn-glicerilo-3-fosfatidilcolina	Ácidos graxos básicos	ND	Solução aquosa de PBS	ND	RMN de 1H, FTIR, MS, DSC	Peptídeo	Pele de rato ( <i>In vitro</i> - célula de Franz)	Uddin, 2021
Lidocaína	Lidocaína	Docusato	ND	Lidocaína na forma de sal cristalino ([Lid]Cl - cloridrato de lidocaína)	Gel viscoso incolor	RMN de 1H	Anestésico	ND	Berton, 2017
Lidocaína e Diclofenaco	Lidocaína	Diclofenaco	ND	Adesivos convencionais de diclofenaco	Amarelo claro viscoso	DSC, TGA	Anestésico e anti-inflamatório	Solução tampão de fosfato isotônico ( <i>In vitro</i> - célula de difusão de Franz)	Maneewatt anapinyo, 2019

Droga	Cátion	Ânion	Técnica	Controle	Aspecto	Testes FQ	Indicação	Modelo	Fonte
Lidocaína e ibuprofeno	Lidocaína	Ibuprofeno	Mecanoquímica verde	Creme de lidocaína e prilocaína EMLA (mistura eutética comercial usada clinicamente)	Líquido viscoso	FTIR, TGA	Anestésico, anti-inflamatório	Ratos machos sem pelos ( <i>In vivo</i> - aplicação tópica com testes térmicos e táteis de anestesia local)	Park, 2015
Lidocaína, imipramina e levamisol	Levamisol, Lidocaína, Imipramina (cloridrato cristalino)	Oleato de sódio (sal de sódio de ácido graxo)	ND	Sais de fármacos e outros LIs	ND	RMN de <sup>13</sup> C, RMN de <sup>1</sup> H, FTIR	Anestésico local, antidepressivo, anti-helmíntico	Pele de microporco Yucatán ( <i>In vitro</i> - célula de difusão de Franz)	Moshikur, 2022
Metotrexato (MTX)	Bicarbonato de colina	Ácido gerânico	ND	PBS e Gel sem LI	ND	ND	Modulador imunossupressor	Pele de porco ( <i>In vitro</i> - célula de difusão de Franz)	Shu, 2023
Nanosensores	Colina	Ácido gerânico	ND	Solução de PBS (tampão fosfato salino)	Líquido amarelo claro	RMN de <sup>1</sup> H	Nanopartículas conjugadas com peptídeos sensíveis à trombina	Amostras de pele de camundongo ( <i>Ex vivo</i> - célula de difusão de Franz)	Bekdemir, 2022
Naproxeno/Triamilamina	Triamilamina	Naproxeno	ND	Medicamentos grátis	Líquido viscoso	RMN de <sup>1</sup> H, DSC, FTIR	Anti-inflamatório	Pele de rato ( <i>In vitro</i> - instrumento de difusão transdérmica multifuncional e células de difusão horizontal)	Yang, 2021

<b>Droga</b>	<b>Cátion</b>	<b>Ânion</b>	<b>Técnica</b>	<b>Controle</b>	<b>Aspecto</b>	<b>Testes FQ</b>	<b>Indicação</b>	<b>Modelo</b>	<b>Fonte</b>
Navitoclax (NAVI)	Bicarbonato de colina	Ácido octanóico	ND	Tratamento NAVI (sozinho)	Fluido transparente e viscoso	RMN de 1H	Quimioterápico	Câncer de pele em ratos ( <i>In vitro</i> - célula PermeGear)	Huda, 2022
Nobiletina (NOB)	Bicarbonato de colina	Ácido gerânico	ND	Cristais NOB orais	ND	RMN de 1H	Dermatológico/anti-inflamatório	Pele suína / ratos SD ( <i>In vitro</i> - célula de Franz / <i>In vivo</i> - aplicação tópica)	Hattori, 2019
Ovalbumina (OVA)	1,2-dimiristoil-sn-glicerol-3-etil-fosfolina (EDMPC)	Ácido linoleico	ND	Patch “em branco” (patch sem o sistema de microemulsão LI/O)	ND	RMN de 1H, FTIR	Proteína antigênica molecular	Pele de microporco Yucatán ( <i>In vitro</i> - célula de Franz)	Islam, 2024
Proteína antigênica da ovalbumina	Colina	Propionato, oleato	ND	Tampão PBS	ND	TEM	Imunoterápico	Pele de Yucatán ( <i>In vitro</i> - células de Franz)	Chowdhury, 2021
Ovoalbumina / Imiquimod	ND	ND	ND	Formulações aquosas	ND	ND	Proteína antigênica / Imunomodulador	Pele de rato ( <i>In vitro</i> - célula de Franz)	Uddin, 2023
Paclitaxel	Colina	Oleato	ND	Formulações à base de Tween 80 e etanol	ND	Por exemplo	Quimioterápico	Pele de camundongo ( <i>Ex vivo</i> - célula de difusão de Franz)	Ali, 2021

Droga	Cátion	Ânion	Técnica	Controle	Aspecto	Testes FQ	Indicação	Modelo	Fonte
Vermelho de fenol / Tulobutero	Ácido octanóico ou ácido isoesteárico	Diisopropilamina ou triisopropilamina	Reação de neutralização	Estado de excesso de ácido vs. estado de neutralização de LI e ácido carboxílico alifático/amina	ND	FTIR	Solução indicadora / Broncodilatador	Pele abdominal de ratos Wistar ( <i>Ex vivo</i> - células de difusão de Franz)	Kubota, 2016
Ácido salicílico (AS)	Éster alquílico de aminoácido	Ácido salicílico	ND	Medicamentos orais convencionais de AS	ND	RMN de 1H, FTIR	Ceratolítico, comedolítico e bacteriostático	NP	Klebeko, 2022
Ácido salicílico (AS)	-	Ácido salicílico	ND	Ânions AS livres	ND	ND	Ceratolítico, comedolítico, bacteriostático	NP	Zhang, 2020
SEPINEO	Hexilpiridínio, Colina, 1-etil-3-metilimidazólio	Cloreto, di-hidrogenofosfato, etil sulfato	ND	Solução de lauril sulfato de sódio a 5%	ND	ND	Polímero	Pele suína ( <i>Ex vivo</i> - célula de Franz)	Dobler, 2015
siFn14 (siRNAs para inibição de Fn14)	Bicarbonato de colina	Ácido gerânico, ácido 3-fenilpropionico	Reação de neutralização ácido-base	Controle do veículo (solução contendo LI sem siRNA)	Textura líquida amarelada e viscosa	RMN de 1H, FTIR	Modulador da resposta inflamatória	Pele suína / Camundongos Bagg e Albinos (BALB) ( <i>In vitro</i> - célula de Franz / <i>In vivo</i> - Índice de Área e Gravidade da Psoríase)	Li, 2024

Droga	Cátion	Ânion	Técnica	Controle	Aspecto	Testes FQ	Indicação	Modelo	Fonte
RNA interferente pequeno (siRNA)	Colina	Ácido gerânico	ND	siRNA nu	ND	RMN de 1H, FTIRc	Supressor de gene específico de alelo	Pele suína ( <i>In vitro</i> - célula de Franz)	Dharamdas ani, 2020
Peptídeo de veneno de cobra (AKE)	Madrasta	Ácido L-pirrolidona carboxílico	Reação ácido-base de Bronsted	Gel contendo apenas o veículo (P-M LI/AKE) sem o ingrediente ativo	Líquido amarelo claro espesso	RMN de 1H	Anti-rugas	Pele de porco Bama ( <i>In vitro</i> - medidor de Franz)	Lin, 2024
Fluoresceína de sódio	1-butil-3-metilimidazólio, 1-hexil-3-metilimidazólio	Hexafluorofosfato, Cloreto	ND	Adesivo transdérmico de controle livre de LI	ND	ND	Marcador de fluorescência hidrofílico	Orelhas de porco ( <i>In vitro</i> - Microscopia de fluorescência)	Dobler, 2013
DNA solvatado	Bicarbonato de colina	Ácido carboxílico	Reação de metátese	Solução contendo apenas LI sem ácidos nucleicos estruturais	Viscoso amarelo claro	RMN de 1H	Ácidos nucleicos estruturais	Pele suína ( <i>Ex vivo</i> - células de Franz)	Tanner, 2020
Testosterona (TS)	Imidazólio	Cloreto (Cl <sup>-</sup> ) ou Brometo (Br <sup>-</sup> )	ND	Solução de testosterona em etanol a 5%	ND	ND	Hormônio	Amostra de pele de camundongo ( <i>In vitro</i> - células de Franz)	Zhang, 2016
Teofilina e Diclofenaco	1-metil-3-oxetilimidazólio, 3-dodecil-1-metilimidazólio	Brometo	ND	Solução de diclofenaco em etanol a 5%	ND	NP	Broncodilatador; inibidor da COX-2	Filme lipídico SC ( <i>In vitro</i> - células de Franz)	Paraskevopoulos, 2024

<b>Droga</b>	<b>Cátion</b>	<b>Ânion</b>	<b>Técnica</b>	<b>Controle</b>	<b>Aspecto</b>	<b>Testes FQ</b>	<b>Indicação</b>	<b>Modelo</b>	<b>Fonte</b>
Trans-resveratrol	1-butil-3-metilimidazólio	Brometo (Br)	ND	Formulações convencionais de trans-resveratrol	ND	ND	Anti-inflamatório	Pele de rato de abdômen ( <i>In vitro</i> - método de Franz)	Trinovita, 2019
Peptídeo tumoral de Wilms (WT1)	Trietanolamina	Ácido láctico	ND	Patch com peptídeo WT1 sozinho	ND	RMN de <sup>13</sup> C, RMN de <sup>1</sup> H, FTIR	Peptídeo derivado de antígeno de câncer	Pele excisada de ratos / Abdômen/dorso de camundongos ( <i>In vitro</i> - células de Franz / <i>In vivo</i> - aplicação tópica de adesivos)	Shimizu, 2023
Ácido $\alpha$ - lipóico (ALA)	Trietanolamina, N(2-hidroxietil) piperidina, N-pirrolidina	Ácido alfa-lipóico	ND	Formulação de emulsão A/O de ácido $\alpha$ -lipóico sem LI	Líquido viscoso amarelo	RMN de <sup>1</sup> H, FTIR, DSC	Antienvhecimento	Pele de rato excisada ( <i>In vitro</i> - célula de difusão vertical)	Zhou, 2020

Fonte: Autores (2025).

Legenda: ND: não descreve, NP: não performa, FTIR: Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier, DSC: Calorimetria de Varredura Diferencial, TG: Termogravimetria, TEM: Microscopia Eletrônica de Transmissão, <sup>1</sup>H NMR: Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio-1, <sup>13</sup>C NMR: Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13, MS: Espectrometria de Massa, DRXP: Difração de Raios X em Pó, UV: Espectroscopia UV-Vis.