

ANA FILIPA VALENTE ANTUNES

**SISTEMAS NANOPARTICULADOS APLICADOS À
DERMOCOSMÉTICA**

Orientadora: Prof.^a Doutora Catarina Pinto Reis

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

Lisboa

2016

ANA FILIPA VALENTE ANTUNES

**SISTEMAS NANOPARTICULADOS APLICADOS À
DERMOCOSMÉTICA**

Dissertação defendida em provas públicas na
Universidade Lusófona de Humanidades e
Tecnologias, para a obtenção do Grau de
Mestre em Ciências Farmacêuticas, no dia 10
de fevereiro de 2016, perante o júri com a
seguinte composição:

Presidente:

Prof.^a Doutora Dulce Várzea

Arguente:

Prof.^a Doutora Eliana Souto

Orientadora:

Prof.^a Doutora Catarina Pinto Reis

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2016

ANA FILIPA VALENTE ANTUNES

SISTEMAS NANOPARTICULADOS APLICADOS À DERMOCOSMÉTICA

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, no dia 10 de fevereiro de 2016, perante o júri com a seguinte composição:

Presidente:

Doutora Dulce Várzea

Arguente:

Prof.^a Eliana Souto

Orientadora:

Prof.^a Doutora Catarina Pinto Reis

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2016

Agradecimentos

Esta dissertação não poderia ter sido escrita sem a generosa ajuda da minha orientadora, Professora Doutora Catarina Pinto Reis que compartilhou comigo o seu conhecimento e competência. Obrigada.

O meu profundo obrigado a três queridas amigas que tive o privilégio de trabalhar e estudar: a Matilde Conceição, a Rita Cravidão e a Ana Filipa Ribeiro.

Além disso, gostaria de expressar a minha imensa gratidão à minha família, ao meu namorado pelo apoio incondicional e aos professores por todos os conhecimentos demonstrados ao longo destes cinco anos.

Seria imperdoável não referir as duas pessoas extraordinárias que tenho na vida, a minha mãe e o meu pai. Sem dúvida, pessoas que me inspiram a ser a pessoa que sou hoje.

Estendo o meu mais profundo apreço a todos vós.

Resumo

A administração cutânea de fármacos ou substâncias ativas apresenta vantagens em relação às vias de administração habitualmente utilizadas. Deste modo, tem surgido um interesse crescente no desenvolvimento de sistemas que permitem obter uma ação local ou sistémica. Todavia, apenas uma pequena fração da dose das substâncias atinge o tecido alvo, sendo que a maior parte é desperdiçada, devido à impermeabilidade parcial da pele. Destarte, várias estratégias foram desenvolvidas para melhorar a performance das substâncias, entre as quais encontram-se os sistemas nanoparticulados que promovem a penetração das substâncias.

Esta dissertação visa a dilucidar os sistemas nanoparticulados aplicados na pele. Com intuito de contextualizar o objeto de estudo deste trabalho, começou-se por entender a anatomofisiologia da pele, seguidamente os sistemas nanoparticulados existentes e por último as diversas aplicações destes sistemas tanto a nível cosmético como farmacêutico.

Palavras-chave: Administração cutânea; pele; sistemas nanoparticulados; fármacos; cosméticos.

Abstract

The topical administration of drugs or active substances presents advantages over the commonly used routes of administration. Thus, there has been increasing interest in the development of systems that allow to obtain a local or systemic action. However, only a small fraction of the dose of the substance reaches the target tissue being most wasted due to the partial impermeability of the skin. So, several strategies have been developed to improve the performance of those substances, including the nanoparticulate systems which promote the skin penetration of the substances.

This thesis aims to elucidate the nanoparticulate systems applied to the skin. In order to contextualize the object of study of this work, anatomy and physiology of the skin will be first described and then the existing and lastly the various applications of these systems both cosmetic and pharmaceutical field will be also accessed.

Key-words: Cutaneous administration; skin; nanoparticulate systems; drugs; cosmetics.

Abreviaturas

AINE	Anti-inflamatório não esteróide
EC	Estrato córneo
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
NLC	Vetores lipídicos nanoestruturados
NP	Nanopartícula
SLN	Nanopartículas lipídicas sólidas
SPF	Fator de proteção solar
UV	Radiação ultravioleta

Índice

Resumo	iii
Abstract.....	iv
Abreviaturas.....	v
Índice de figuras	viii
Índice de tabelas	viii
Introdução	1
I. A pele humana.....	2
a) Aspetos gerais.....	3
b) Anatomia e fisiologia da pele	3
c) Vias de permeação de fármacos e ativos na pele.....	7
d) Estratégias para aumentar a absorção cutânea.....	8
II. Tipos de sistemas nanoparticulados aplicados à dermocosmética	9
a) Lipossomas	10
b) Transfersomas.....	11
c) Etossomas	12
d) Niossomas.....	13
e) Fitossomas	14
f) Nanopartículas poliméricas em especial as nanocápsulas.....	15
g) Nanopartículas lipídicas	15
h) Fullerenos	16
III. Nanomedicamentos aplicados na pele em investigação	18
a) Características de um fármaco ideal para administração tópica.....	19
b) Administração cutânea de fármacos	19
c) Fármacos encapsulados em lipossomas.....	20
d) Fármacos encapsulados em transfersomas	22

e) Fármacos encapsulados em etossomas	23
f) Fármacos encapsulados em niossomas	26
g) Fármacos encapsulados em nanocápsulas	27
h) Fármacos encapsulados em nanopartículas lipídicas.....	27
i) Fármacos encapsulados em fulerenos.....	28
IV. Formulações nanocosméticas comercializadas e formulações em investigação	29
a) Definição de cosmético	30
b) Nanocosméticos: aspetos gerais	30
c) Formulações cosméticas contendo lipossomas.....	30
d) Formulações cosméticas contendo transfersomas	32
e) Formulações cosméticas contendo etossomas	33
f) Formulações cosméticas contendo niossomas.....	33
g) Formulações cosméticas contendo fitossomas	34
h) Formulações cosméticas contendo nanocápsulas	34
i) Formulações cosméticas contendo nanopartículas lipídicas	35
j) Formulações cosméticas contendo fulerenos	39
V. Toxicologia.....	41
Conclusão	44
Referências bibliográficas	45
Anexos.....	58

Índice de figuras

Figura 1- Estrutura da pele humana	4
Figura 2- Estratos da epiderme	5
Figura 3- Anexos cutâneos	6
Figura 4- Vias de permeação nas camadas cutâneas	7
Figura 5- Diferenças estruturais entre lipossoma, transfersoma, etossoma e niossoma	11
Figura 6- Diferença estrutural entre fitossoma e lipossoma	14
Figura 7- Estrutura da nanocápsula	15
Figura 8- Estrutura da SLN (lado esquerdo) e NLC (lado direito)	15
Figura 9- Estrutura do fulereno	17
Figura 10- Diferenças entre as vias tópica e transdérmica	20
Figura 11- Capture®	30
Figura 12- Primeira formulação cosmética niossomal, Niosôme®	33
Figura 13- Soleil Soft-Touch Anti-Wrinkle Sun Cream SPF 15®	35
Figura 14- Creme Nanobase®	36
Figura 15- Aumento da hidratação da pele após aplicação da formulação A (creme sem SLN) e a formulação B (creme com SLN) durante 28 dias.	38
Figura 16- Formulação cosmética com flureno: Elixirin C60 Serum®	40

Índice de tabelas

Tabela 1- Estudos <i>in vitro</i> de fármacos encapsulados em lipossomas.....	21
Tabela 2- Fármacos encapsulados em etossomas com actividade sistémica	24
Tabela 3- Fármacos encapsulados em nanopartículas lipídicas com aplicação a nível tópico.27	
Tabela 4- Formulações cosméticas lipossomais comercializadas	31

Tabela 5- Formulações cosméticas fitossomais comercializadas e as suas aplicações	34
Tabela 6- Cosméticos comercializados e incorporados em nanopartículas lipídicas	36

Introdução

Atualmente existe uma forte necessidade em obter uma abordagem multidisciplinar na veiculação de fármacos ou de ativos.¹

Para ultrapassar obstáculos como a penetração de barreiras biológicas e veiculação de substâncias com propriedades químicas sem afinidade para o tecido a que se destinam foram desenvolvidos sistemas muito peculiares que vetorizam essas mesmas substâncias.² Uma dessas barreiras é a pele. Esta reveste praticamente toda a superfície representando cerca de 15% do peso corporal.³ Este órgão dotado de resistência, elasticidade e semipermeabilidade constitui um grande desafio quanto à permeação de fármacos ou de ativos incluídos em formulações cosméticas. No entanto, a melhoria das tecnologias de permeação físicas têm levado a um interesse renovado por esta via de administração. Algumas destas tecnologias que melhoram a permeação transdérmica de moléculas terapêuticas incluem iontoforese, electroporação, ultrassom, microagulhas e mais recentemente, o uso de sistemas nanoparticulados.⁴

A medicina baseada em sistemas nanoparticulados, designada por nanomedicina, recebe especial atenção porque apresenta inúmeras vantagens face aos tratamentos convencionais. A associação de duas ciências, nanomedicina e nanotecnologia, beneficia a saúde e bem-estar humano.⁵ Esta ciência tem crescido consideravelmente porque os investigadores adquirem competências para entender não só as estruturas anatómicas bem como a manipulação dos materiais à escala de átomos e moléculas.⁶ Atualmente, já existem várias aplicações destes sistemas nanoparticulados para facilitar a permeação de fármacos e de ativos na pele, que serão mencionados ao longo do trabalho.

Com este trabalho pretende-se explorar o desenvolvimento de vários sistemas nanoparticulados, aplicados na pele, dando especial atenção às formulações já comercializadas.

I. A pele humana

a) Aspectos gerais

O potencial de utilizar a pele intacta como via de administração de fármacos para o corpo humano tem sido reconhecida há várias décadas. No entanto, a pele é uma barreira que impede a penetração de materiais, sendo importante entender a anatomofisiologia da pele para projetar um sistema de libertação de fármacos.⁴

A pele abrange quase a totalidade da superfície externa do corpo humano conferindo carácter racial e aspeto sendo o principal sítio de interação com o mundo circundante. Este órgão complexo a nível morfológico e bioquímico tem capacidade protetora que impede os tecidos internos da exposição à radiação ultravioleta (UV), ao trauma, extremos de temperatura, toxinas e bactérias. Outras funções importantes incluem vigilância imunológica, termorregulação, controlo da perda de fluídos e percepção sensorial.⁷

b) Anatomia e fisiologia da pele

Estruturalmente, a pele é um órgão estratificado composto por duas camadas mutuamente dependentes, a epiderme e a derme, que assentam sobre a hipoderme, camada lipídica subcutânea (Fig. 1). Esta camada consiste num tecido conjuntivo especializado formado por adipócitos. Estas células adiposas têm várias funções tais como armazenar energia, proteger o organismo dos choques e são responsáveis pelo isolamento térmico. De salientar que a espessura adiposa é regulada por hormonas sexuais e corticossuprarrenais.^{8,9}

Acima da hipoderme, encontra-se a derme, uma estrutura complexa e ricamente vascularizada que apoia nutricionalmente a epiderme. Além dos vasos sanguíneos, também existem terminações nervosas que incluem os corpúsculos de Ruffini, de Pacini, de Meisser e terminações nervosas livres e de Merkel. Esta camada é subdividida em duas zonas diferentes: a região mais próxima da hipoderme, derme reticular, e a derme papilar onde se localizam as papilas dérmicas.^{3,10}

Os fibroblastos são células essenciais na formação da camada dérmica porque produzem fibras elásticas e proteicas, a elastina e o colagénio, respetivamente. As fibras de colagénio e elastina proporcionam resistência, flexibilidade e elasticidade à pele. Em torno dos componentes da derme existe uma substância semelhante a um gel composto por

glucosaminoglicanos, principalmente o ácido hialurônico, glicoproteínas e sulfatos de condroitina, que garantem a hidratação da pele.¹¹

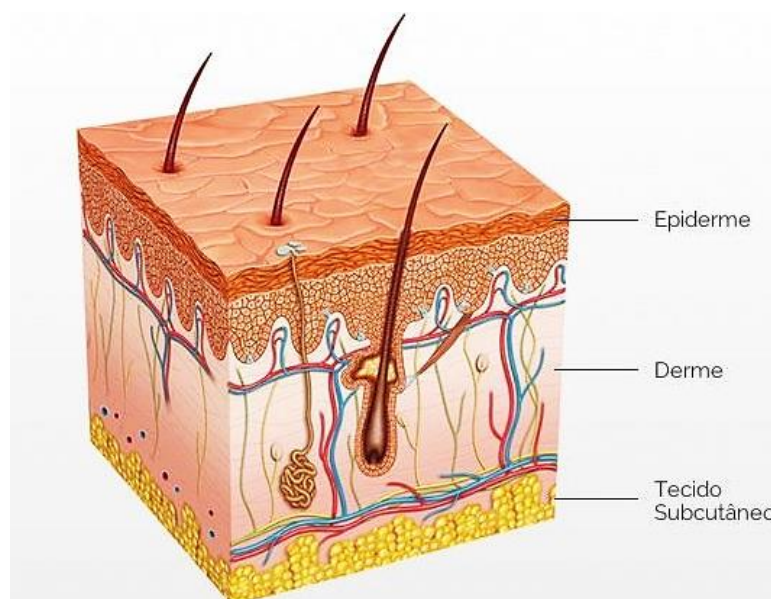


Figura 1- Estrutura da pele humana.¹²

A epiderme é constituída por tecido epitelial escamoso estratificado que serve como barreira física e química entre o interior do corpo e o meio ambiente. A maioria das células da epiderme são queratinócitos em estados progressivos de diferenciação das camadas mais profundas até à superfície, onde ocorre a descamação. As camadas nomeadas incluem o estrato germinativo, o estrato espinhoso, o estrato granuloso e o estrato córneo (EC). Inclui também o estrato lúcido que é uma camada presente apenas nas regiões palmares e plantares, entre o estrato granuloso e o estrato córneo. Devido à presença deste estrato, a espessura da epiderme varia entre 0,05 mm nas pálpebras a 0,8-1,5 mm nas plantas dos pés e nas palmas das mãos.¹¹

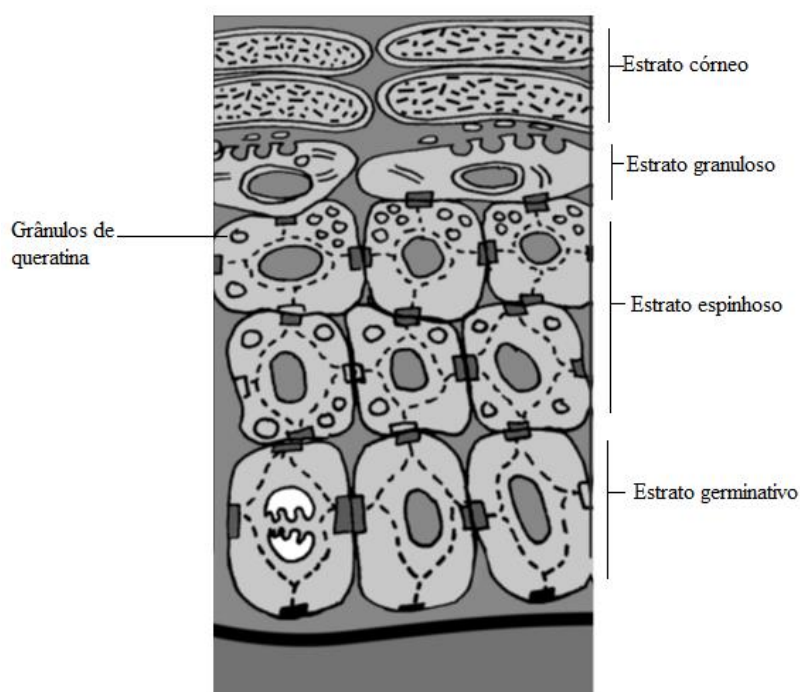
O estrato germinativo ou basal é a camada mais interna da epiderme que está em contacto com a junção dermo-epidérmica (Fig. 2). Esta camada é composta por células cilíndricas em intensa divisão mitótica que se diferenciam em queratinócitos, responsáveis pela renovação da epiderme. Além dos queratinócitos, também fazem parte do estrato germinativo as células de Merkel e os melanócitos. As células de Merkel são especializadas na percepção do toque enquanto os melanócitos produzem a melanina que é responsável pela absorção dos raios UV bem como pela coloração da pele.⁷

O estrato espinhoso é composto por queratinócitos nucleados provenientes da camada basal que não se dividem, apenas produzem queratina (Fig. 2). No entanto, envolve outros tipos

celulares que são as células de Langerhans, envolvidas em procedimentos imunológicos, e as células de Malpighi.⁷

Durante a transição entre o estrato espinhoso e o estrato granuloso, verifica-se que as células ficam mais achatadas, perdem o núcleo e apresentam um citoplasma granular devido ao aumento do teor em queratina (Fig. 2).⁷

Por último, a camada córnea é a mais externa da epiderme, constituída por várias células: melanócitos, células de Langerhans, de Merkel e os corneócitos. Os corneócitos são células mortas, ricas em queratina e com aspeto escamoso que ajudam a contrariar o abuso da constante abrasão e exposição aos elementos. A pele apresenta uma renovação celular relativamente rápida, demorando apenas 21 a 30 dias a progredirem pelos estratos epidérmicos até á superfície.¹³

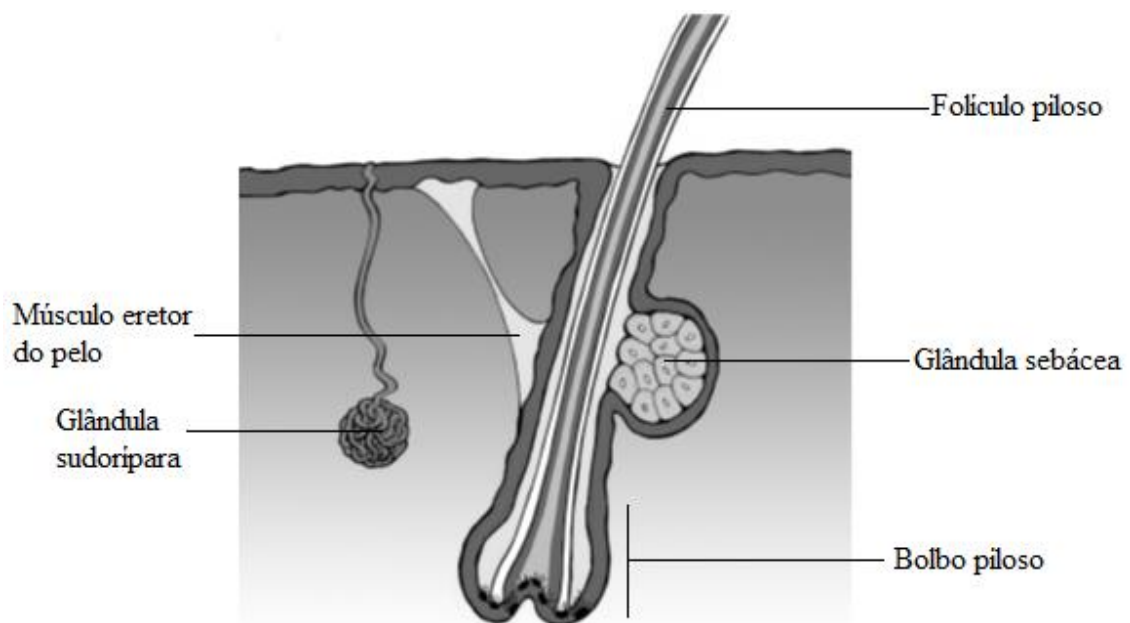


*Figura 2-Estratos da epiderme.*¹⁴

O efeito de barreira semipermeável é criado não só pelos corneócitos bem como o material lipídico existente nos espaços intercelulares, que está organizado em estruturas lamelares.^{15,16}

As estruturas anexas da pele incluem os folículos pilosos, glândulas sebáceas, glândulas sudoríparas e as unhas.

Os folículos pilosos são estruturas complexas formadas na derme mas atravessam a epiderme até à superfície. Na fase de crescimento do pêlo, o folículo piloso apresenta uma dilatação terminal, que é o bolbo piloso, onde ocorre a divisão celular, e na sua porção central, a papila dérmica, onde as células diferenciam-se por queratinização. O folículo piloso não só está associado a um músculo eretor bem como, a maior parte, encontra-se intimamente relacionado com glândulas sebáceas (Fig. 3). O ducto da glândula sebácea abre-se no canal do folículo piloso onde liberta uma mistura de colesterol e triglicerídeos produzidos, designado por sebo. Este último é um hidratante natural da pele e protege a sua superfície contra agentes bacterianos. Estas glândulas apresentam maior densidade na face, parte superior das costas e couro cabeludo. No entanto, a sua produção é regulada por estímulos hormonais androgénicos.¹⁰



*Figura 3- Anexos cutâneos.*¹⁴

As glândulas sudoríparas são estruturas responsáveis pela produção de suor, uma secreção que, além de eliminar produtos tóxicos é um componente importante do mecanismo de termorregulação. No corpo humano, podemos distinguir dois tipos destas glândulas: as écrinas e apócrinas. As diferenças entre estes tipos são a distribuição pelo organismo e o início da sua atividade. As glândulas écrinas estão espalhadas por todo o organismo e existem em maior número. Ao invés, as apócrinas encontram-se localizadas nas regiões axilar, anogenital e mamária e só iniciam a sua atividade após estimulação hormonal (Fig. 3).¹⁰

Quanto às unhas, estas são placas de células fortemente queratinizadas que crescem nas superfícies dorsais das falanges terminais dos dedos.

c) Vias de permeação de fármacos e ativos na pele

Como foi mencionado anteriormente, a pele é uma barreira seletiva à permeação de diversas substâncias devido à estrutura da epiderme, mais concretamente, devido ao EC.⁴ A permeação de uma substância ativa envolve a difusão através dos anexos cutâneos e da epiderme intacta, atravessando as camadas subsequentes até à derme.¹⁷ Sabe-se que a permeação de fármacos através da pele é geralmente limitada; no entanto existem três principais vias de penetração que são reconhecidas:⁴ via intracelular onde a substância penetra as células queratinosas, sendo uma passagem muito dificultada (Fig. 4,a);¹³ via intercelular, em que o fármaco/ativo se difunde através de uma matriz lipídica (Fig. 4,b);¹¹ via folicular quando utiliza os folículos pilosos e as glândulas sebáceas e sudoríparas para a passagem de ativos (Fig. 4,c). Apesar dos anexos cutâneos ocuparem apenas 0,1% da área de superfície da pele, esta é também uma via muito importante para a permeação de compostos com baixa difusibilidade e alto tamanho molecular, tais como as nanopartículas.¹⁵

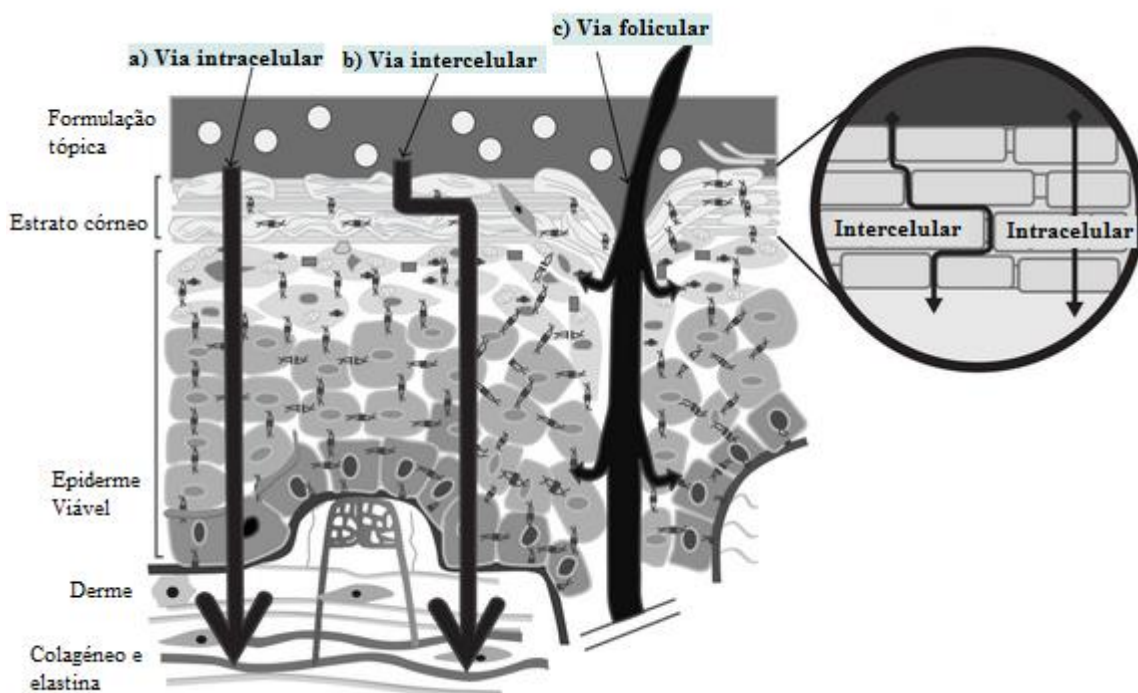


Figura 4- Vias de permeação nas camadas cutâneas.¹⁸

d) Estratégias para aumentar a absorção cutânea

A compreensão dos mecanismos de penetração cutânea das substâncias aplicadas topicamente é dificultada pela diversidade estrutural da pele e pelos fatores fisiológicos, nomeadamente a espessura da pele, a irrigação sanguínea, o pH, o grau de hidratação, a atividade dos anexos cutâneos entre outros.¹⁹⁻²¹

Para ultrapassar estes obstáculos, foi necessário desenvolver diversas estratégias para melhorar a eficácia das moléculas. Uma das abordagens poderá ser alterando a permeabilidade da barreira cutânea através do aumento da fluidez das bicamadas de lípidos do EC, extraindo os lípidos intercelulares, alterando os compostos proteicos, aumentando a hidratação do EC, entre outras.^{2,11,15} Sabe-se que o EC totalmente hidratado apresenta menos resistência à difusão de moléculas, aumentando a velocidade de difusão. Outra estratégia poderá ser através do desenvolvimento de formulações que potenciem o efeito da substância ativa no local certo.¹³

Além das estratégias mencionadas, existem potenciadores químicos como álcoois, ácidos gordos, aminas que são adicionados às formulações para aumentarem a penetração das moléculas ativas. No entanto, os promotores têm um inconveniente porque podem causar irritação da pele.¹⁷ Este aspeto é muito importante no desenvolvimento de novas formulações de forma a garantir total segurança na sua utilização.

II. Tipos de sistemas nanoparticulados aplicados à dermocosmética

Quando uma substância cosmética e farmacológica é aplicada na pele, do ser humano ou animal, apenas uma pequena fração da dose dessa substância atinge o tecido alvo, sendo a maior parte desperdiçada, devido à impermeabilidade parcial da pele que foi mencionada no capítulo anterior. Atualmente, existem vários sistemas de veiculação de substâncias que ajudam a ultrapassar a pele. Estes sistemas diferem no material e no método de produção. Esta diferenciação permite seleccioná-los para diversas aplicações.²²

a) Lipossomas

Lipossomas são vesículas esféricas, compostas por uma ou múltiplas bicamadas concêntricas de fosfolípidos, separadas por fases aquosas, e englobando um compartimento aquoso interno.^{4,23,24} O diâmetro destas vesículas variam entre 20 nm a centenas de micrómetros.²⁵

Vantagens de uma formulação lipossomal

- O lipossoma tem a capacidade de incorporar substâncias lipofílicas e hidrossolúveis. Esta propriedade deve-se ao facto de a sua estrutura ter uma porção hidrofílica que retém água. Assim, esta NP tem carácter anfifílico e uma flexibilidade estrutural capaz de penetrar na epiderme.^{4,26} Após a aplicação tópica, o lipossoma pode melhorar a libertação da substância no alvo pretendido de forma a reduzir a absorção sistémica e minimizar os efeitos secundários.²⁴
- Uma outra vantagem destas vesículas é que facilmente interagem profundamente com as células do organismo porque os fosfolípidos da membrana do lipossoma são semelhantes à estrutura das membranas celulares, por conseguinte não causam irritação cutânea.^{27,28}
- Finalmente, como outros sistemas vesiculares, os lipossomas reduzem a toxicidade e aumentam a estabilidade dos fármacos encapsulados, como por exemplo o Taxol. Os lipossomas podem encapsular macromoléculas como seja a hemoglobina, a eritropoietina entre outros.²⁴

Desvantagens de uma formulação lipossomal

A principal desvantagem da formulação lipossomal está relacionada com a sua estabilidade. Esta fica comprometida devido à formação de cristais de gelo, oxidação e hidrólise dos fosfolípidos bem como a instabilidade das bicamadas após o esvaziamento do material

retido, o que condiciona um tempo de semi-vida curto.^{24,29} Além disso, os lipossomas apresentam baixa solubilidade e alto custo de produção.²⁴

Outras vesículas que não os lipossomas, mas cuja estrutura é semelhante, estão atualmente a ser utilizados com o objetivo de aumentar a penetração de substâncias através da pele, e que são os transfersomas, etossomas e niossomas (Fig. 5).

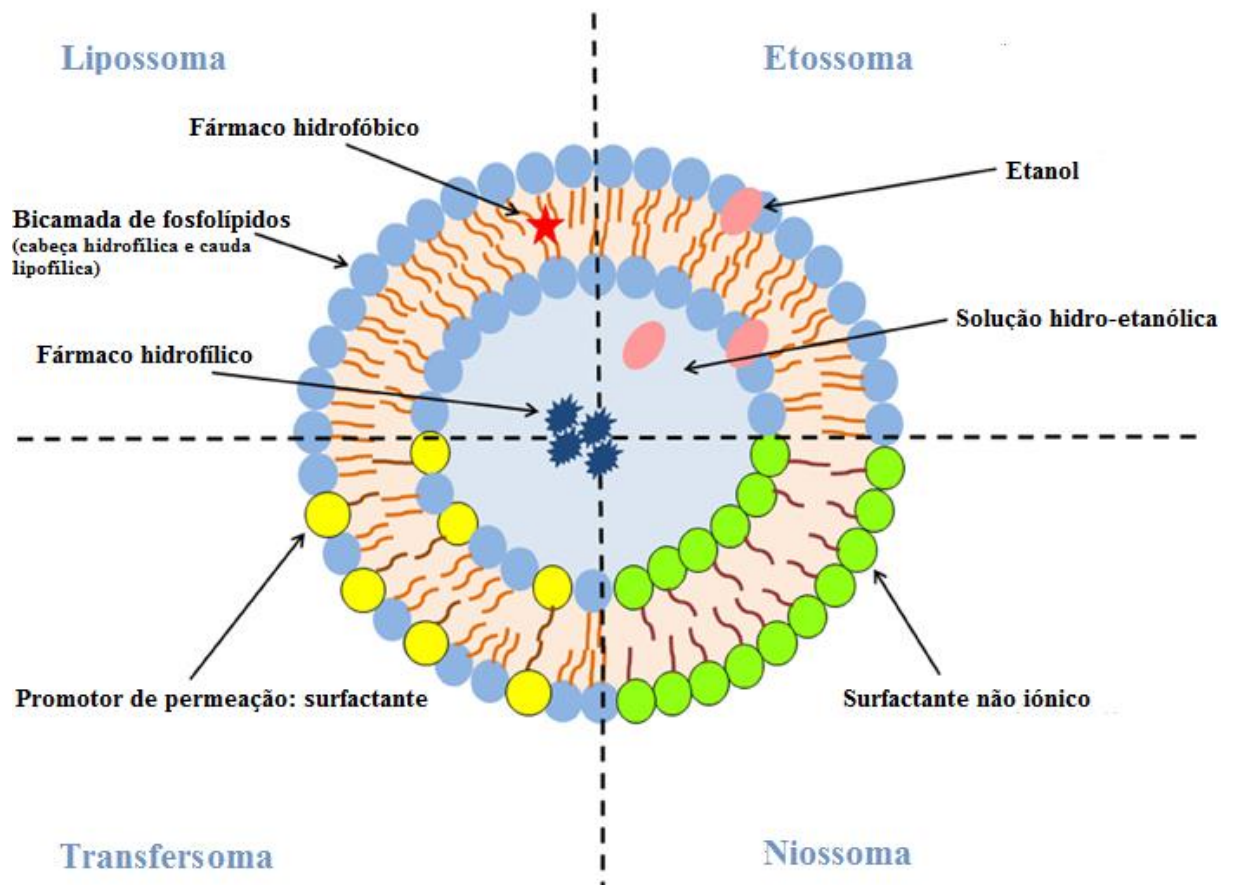


Figura 5- Diferenças estruturais entre lipossoma, transfersoma, etossoma e niossoma.³⁰

b) Transfersomas

Os transfersomas estão relacionados morfologicamente com os lipossomas, devido as bicamadas lipídicas que constituem as vesículas. No entanto, os transfersomas diferem funcionalmente dos lipossomas na flexibilidade da sua membrana, permitindo a penetração através de poros com diâmetro de 5 a 10 vezes inferior ao seu tamanho, sem perda mensurável. Esta capacidade deve-se à combinação dos componentes anfifílicos/lipofílicos com um surfactante como monoestearato de sorbitano ou polissorbato 80.

Os transfersomas conseguem penetrar o EC espontaneamente através de duas vias: intracelular e transcelular.³¹

Vantagens³¹⁻³⁵

- Os transfersomas têm uma elevada eficácia de encapsulação, cerca de 90% para substância lipofílica;
- Estas vesículas protegem a substância encapsulada da degradação metabólica e libertam o conteúdo de forma lenta e gradual;
- Podem ser veículos para fármacos com baixo ou alto peso molecular, como por exemplo, os analgésicos;
- O procedimento de produção destes sistemas é reprodutível, pouco moroso e não necessita de aditivos;
- Estes veículos podem ser utilizados com aplicação tópica ou sistémica;
- A flexibilidade da membrana minimiza o risco de rupturas das vesículas na pele.

Desvantagens³¹⁻³⁵

Apesar dos transfersomas serem sistemas muito vantajosos no transporte de substâncias, são quimicamente instáveis por causa da predisposição à degradação oxidativa.

Outra limitação é a pureza dos fosfolípidos naturais, que impede a adoção destes sistemas de libertação. Além disso, as formulações com transfersomas são muito caras.

c) Etossomas

Os etossomas são vesículas lipídicas com uma composição idêntica aos lipossomas, no entanto, apresentam concentrações relativamente elevadas de etanol e de água, cerca de 20 a 50%. Devido ao efeito fluidificante do álcool sobre os lípidos, os etossomas conseguem atravessar o EC até às camadas mais profundas da pele. O mecanismo do álcool faz-se através da interação com a região polar das moléculas lipídicas que resulta na redução do ponto de fusão dos lípidos da camada córnea. Além do efeito potenciador de permeação do álcool, este componente também aumenta a flexibilidade da membrana vesicular, isto é, obtém-se vesículas mais elásticas.^{36,37}

Vantagens:^{36,38,39}

- Os etossomas são bastante mais eficientes na administração de substâncias na pele tanto em termos de quantidade como em profundidade, quando comparados com os lipossomas convencionais;³⁷
- Os componentes dos etossomas são seguros, por isso têm várias aplicações nas indústrias farmacêutica e cosmética;
- Os sistemas etossomais podem ser incorporados em cremes, géis entre outros, o que aumenta a adesão do paciente;
- Estas vesículas nanométricas têm melhor estabilidade e solubilidade em comparação com outras vesículas;
- O tamanho dos etossomas têm um tamanho relativamente menor quando comparado com os sistemas nanoparticulados anteriores.

Desvantagens:^{36,39,40}

- A eficácia de encapsulação é muito baixa, não tornando um processo económico;
- Estes sistemas são limitados para fármacos potentes e não para fármacos que requerem níveis sanguíneos elevados;
- Os potenciadores de permeação (álcool) ou outros excipientes podem causar irritação cutânea em alguns doentes;
- Existem perdas do fármaco durante a transferência do meio orgânico para meio aquoso;
- Para o fármaco chegar à microcirculação cutânea e consequentemente à circulação sistémica, é necessário que o medicamento tenha adequada solubilidade em meio lipofílico e hidrófilo.

d) Niossomas

Os niossomas são vesículas formadas através de surfactantes não iónicos numa dispersão aquosa. São caracterizados por serem vesículas unilamelares ou multilamelares com capacidade de aprisionamento de moléculas hidrofóbicas ou hidrofílicas.^{28,41}

Do ponto de vista técnico, os niossomas são veículos promissores na veiculação de fármacos e ativos. Eles conferem maior estabilidade, menos problemas na pureza variável dos fosfolípidos e menos custos de produção do que os anteriores. Além disso, o tamanho, a forma,

a fluidez podem ser controlados através da alteração na composição e métodos de produção. Estas vesículas têm a capacidade de serem administradas através de várias vias. No entanto, não existem só vantagens neste tipo de estruturas, estas podem sofrer fusão, agregação, levarem à libertação do fármaco e suscetibilidade à hidrólise.^{28,41}

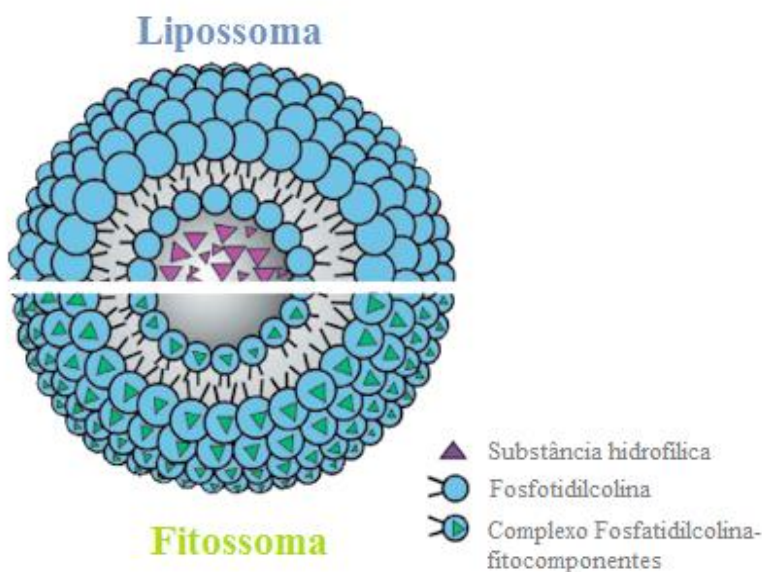
Os niossomas são geralmente utilizados como sistema de veiculação de fármacos no tratamento de problemas dermatológicos, tais como acne, psoríase entre outros. Um facto que possibilita este sistema ser tão interessante nesta via de administração é a presença de surfactantes não iónicos que atuam como promotores de permeação cutânea.^{4,41}

e) Fitossomas

Os fitossomas são complexos moleculares formados por fosfolípidos, como a fosfatidilcolina, e os fitocomponentes existentes em produtos naturais.^{42,43}

Estes sistemas nanoparticulados são utilizados a nível oral e tópico. Esta complexação aumenta a biodisponibilidade das substâncias ativas quando administradas por via oral e melhora a absorção dos fitocomponentes quando aplicados topicamente.⁴³

A diferença entre um lipossoma e um fitossoma é que nos lipossomas não existe nenhuma ligação formada entre os fosfolípidos e as substâncias que incorporam (Fig. 6).⁴²



*Figura 6-Diferença estrutural entre fitossoma e lipossoma.*⁴⁴

f) Nanopartículas poliméricas em especial as nanocápsulas

As nanocápsulas são sistemas reservatórios onde se pode identificar um núcleo líquido rodeado por um invólucro polimérico (Fig. 7). A substância ativa pode encontrar-se no núcleo ou incluída na parede ou no invólucro. A libertação da substância ativa deste tipo de nanopartículas poliméricas é geralmente condicionada pela dissolução e desintegração do invólucro polimérico e pelos fenómenos de difusão da substância na partícula.^{45,46}

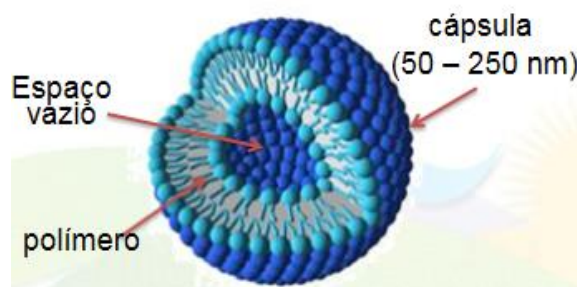


Figura 7-Estrutura da nanocápsula.⁴⁷

g) Nanopartículas lipídicas

As nanopartículas lipídicas são dispersões aquosas de partículas formadas por lípidos sólidos estabilizados por um tensioativo ou mais. Este tipo de partículas tem a capacidade de serem preparadas com diferentes tamanhos, de 50 a 1000 nm⁴⁸, e de modificar a polaridade da superfície, a fim de melhorar a penetração na pele. Assim, este sistema de incorporação de substâncias ativas podem ser administrados a nível tópico e sistémico.^{29,49}

Existem duas gerações de sistemas de nanopartículas lipídicas que são distintas: a primeira geração são as nanopartículas lipídicas sólidas, SLN, e a segunda geração são vetores lipídicos nanoestruturados, NLC (Fig. 8).⁵⁰ As SLN têm uma matriz constituída por um núcleo de lípido sólido e a substância ativa.⁵¹

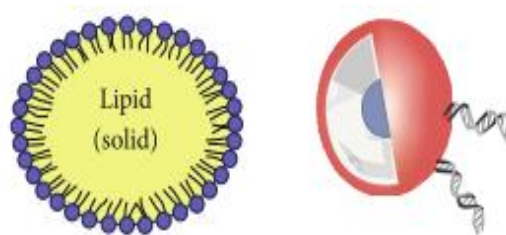


Figura 8-Estrutura da SLN (lado esquerdo) e NLC (lado direito).²⁹

Estas partículas apresentam inúmeras vantagens, mas a principal desvantagem é o seu grau elevado de cristalinidade, tornando pequeno o espaço destinado aos fármacos ou ativos. Este facto diminui assim a eficácia de encapsulação e problemas de estabilidade, incluindo a libertação do fármaco, crescimento das partículas e gelificação.⁵² Devido às limitações das SLN, as NLC foram então desenvolvidas. Esta segunda geração de

sistemas nanoparticulados lipídicos apresenta uma matriz formada por uma mistura de lípidos sólidos e líquidos, mas que se mantém sólida à temperatura ambiente e corporal. Este tipo de matriz permite minimizar a baixa eficácia de encapsulação das SLN.⁵³⁻⁵⁵

Salienta-se que as nanopartículas lipídicas são uma alternativa para sistemas de veiculação coloidais como emulsões lipídicas, lipossomas e nanopartículas poliméricas^{51,56} e com aplicações a nível nasal, oftálmico, oral e tópico.^{50,57,58}

Vantagens das nanopartículas lipídicas:^{5,16,21,52,54,59-61}

- Permitem a libertação controlada dos fármacos;
- As substâncias ativas encapsuladas são direcionadas para os locais alvo da terapêutica;
- Aumentam a estabilidade dos fármacos encapsulados, protegendo-os da degradação;
- São constituídas por excipientes biocompatíveis e biodegradáveis diminuindo a sua toxicidade;
- Aumentam a penetração da pele através do aumento da hidratação pela formação de uma película oclusiva na superfície da pele por algumas nanopartículas, SLN.

Desvantagens:

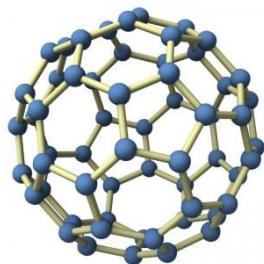
Uma desvantagem observada é a ocorrência de perdas de fármaco após ser encapsulado e consequente baixa eficácia de encapsulação.

h) Fulerenos

Os fulerenos são compostos unicamente por moléculas de carbono organizadas numa estrutura esférica (Fig.9). O pequeno tamanho e a forma esférica com interior oco possibilita a veiculação de ativos com atividades terapêuticas.⁶² Uma outra característica importante é o carácter hidrofóbico que apresenta e que permite a passagem pelos espaços intercelulares da pele. No entanto, os fulerenos têm a capacidade de anexar uma porção hidrofílica, tornando-se solúveis em água.^{29,63,64}

Uma das vantagens é a capacidade de alterar o carácter hidrofóbico para hidrofílico. Os fulerenos são geralmente bem tolerados topicamente, aumentando o potencial nas aplicações dermatológicas e cosméticas. Além disso, os fulerenos apresentam um efeito antioxidante.^{63,65}

Apesar das vantagens mencionadas, estes sistemas não são biodegradáveis e como são lipossolúveis provocam bioacumulação. Ademais, apresentam um tamanho demasiado pequeno e imprevisibilidade dos efeitos toxicológicos.^{60,65}



*Figura 9-Estrutura do fulereno.*⁶⁶

III. Nanomedicamentos aplicados na pele em investigação

a) Características de um fármaco ideal para administração tópica

Os fatores que podem comprometer a permeação das moléculas ativas de aplicação tópica estão relacionados com as propriedades fisiológicas/fisiopatológicas da pele, anteriormente mencionadas, bem como as propriedades físico-químicas da substância e dos excipientes. Através de vários estudos, verificou-se que para um fármaco ser considerado ideal deverá apresentar as seguintes características: o peso molecular inferior a aproximadamente a 500 Daltons porque moléculas com tamanho superior não ultrapassam a camada córnea⁶⁷; a afinidade para ambas as fases lipofílica e hidrofílica, isto é, a molécula não pode ser totalmente hidrofílica porque tem maior dificuldade de penetração no EC e não pode ser hidrofóbica ao ponto de ficar “presa” no EC, devido à grande afinidade com os componentes intercelulares; deve ser potente, com tempo de semivida curto e não ser irritante.⁴

No entanto, nem todas as moléculas com atividade farmacológica preenchem estes critérios.

Para maximizar o efeito terapêutico e segurança destas substâncias foram desenvolvidas técnicas para melhorar as rotas e alterar a arquitetura molecular.²³

b) Administração cutânea de fármacos

A administração cutânea de fármacos apresenta dois tipos diferentes de vias consoante o objetivo terapêutico pretendido (Fig.9):

- Via tópica: A aplicação dos fármacos a nível tópico visa a obtenção de uma ação local sobre o tecido ou órgão afetado, de modo que a quantidade de substância ativa seja mínima na circulação sanguínea.⁶⁸

No caso de doenças dermatológicas, esta via é a mais adequada porque permite que os fármacos atuem nos tecidos mais profundos da pele, a epiderme viável ou a derme. Podemos diferenciá-los em várias categorias conforme as diversas ações: anti-inflamatórios não esteróides, corticosteróides, anestésicos locais, antibacterianos, antifúngicos, antivíricos, anti-acneicos, tratamento de alopecia entre outras.^{68,69}

- Via transdérmica: Ao invés da administração tópica, o fármaco aplicado topicamente atravessa as diversas camadas cutâneas até à camada dérmica vascularizada. Nesta

camada, os fármacos são absorvidos para a circulação sistêmica a fim de exercerem a sua ação farmacológica. Esta via é utilizada em fármacos susceptíveis a alterações no trato gastrointestinal ou que sofrem efeito de primeira passagem ao nível do fígado.⁷⁰

Os sistemas transdérmicos, designados por patches, proporcionam uma libertação prolongada do fármaco, mantendo concentrações plasmáticas constantes ao longo do tempo.⁷¹

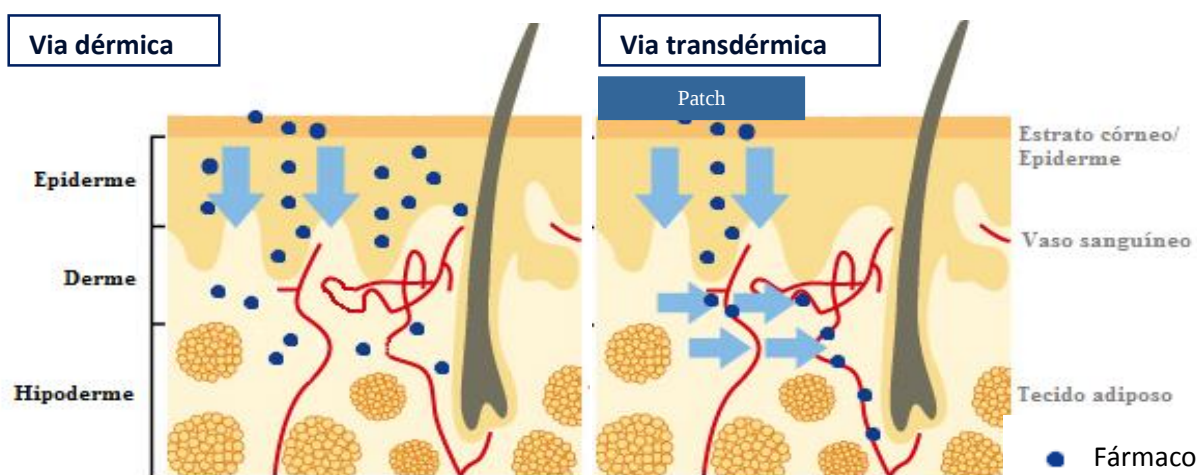


Figura 10- Diferenças entre as vias tópica e transdérmica.⁷²

c) Fármacos encapsulados em lipossomas

Os lipossomas têm um grande potencial como sistemas de transporte de fármacos, não apenas por via intravenosa como dérmica. Os fármacos que podem ser incorporados neste tipo de sistema vesicular são antifúngicos, antibacterianos, agentes imunossupressores, corticosteróides, retinóides, anestésicos locais e antineoplásicos, etc. No entanto, apenas alguns destes grupos terapêuticos foram estudados para serem aplicados topicamente.

A nível tópico foi comercializado o primeiro gel lipossomal com 1% de econazol, o Pevaryl Lipogel®, em 1998.^{73,74} No mesmo ano, um estudo concluiu que uma formulação lipossomal de econazol potenciava o efeito terapêutico sobre *Candida albicans* e diminuía os efeitos adversos do fármaco.⁷⁵ Outras investigações foram feitas com antifúngicos e estão descritas na Tabela 1.

Mais tarde, a empresa Nova Ax comercializou um creme com estradiol, o Estrasorb®. Este medicamento pertence à terapêutica hormonal de substituição, sendo utilizado para reduzir os sintomas pós-menopausa.⁷⁶

Além destes medicamentos comercializados foram estudados *in vitro* outros fármacos encapsulados em lipossomas, que se encontram igualmente descritos na Tabela 1.

Tabela 1-Estudos *in vitro* de fármacos encapsulados em lipossomas.

<i>Fármaco</i>	<i>Indicação terapêutica</i>	<i>Referências</i>
<i>Aciclovir</i>	Antiviral	77
<i>Ácido Salicílico</i>	Tratamento do Acne	78
<i>Ácido retinóico</i>	Hormona sexual	79,80
<i>Azul de metileno</i>	Tratamento do Acne	81
<i>Benzocaína</i>	Anestesia local	82
<i>Cetoconazol</i>	Antifúngico	83,84
<i>Clindamicina</i>	Antibacteriano no tratamento da acne	85,86
<i>Diclofenac</i>	Anti-inflamatório não esteroide (AINE)	87
<i>Dipropionato de betametasona</i>	Eczema/psoríase	88,89
<i>Ditranol</i>	Tratamento da psoríase	90
<i>Econazol</i>	Antifúngico	75
<i>Enoxacina</i>	Antibacteriano	91
<i>Finasteride</i>	Antibacteriano no tratamento da acne	92
<i>Fluconazol</i>	Antifúngico	93
<i>Hidroxizina</i>	Antihistamínico	94
<i>Idoxuridina</i>	Antiviral- Herpes Simplex	95
<i>Lidocaína</i>	Anestesia local	96,97
<i>Melanina</i>	Depilação associada a terapia laser	98
<i>Meloxicam</i>	Anti-inflamatório não esteroide (AINE)	99
<i>Metotrexato</i>	Antineoplásico no tratamento da psoríase	100,101
<i>Minoxidil</i>	Alopécia androgénica	102,103
<i>Peróxido de benzóilo</i>	Antibacteriano no tratamento da acne	104
<i>Retinóides</i>	Tratamento da acne/psoríase	105
<i>Tamoxifeno</i>	Desordens na pele	106,107
<i>Terbinafina</i>	Antifúngico- onicomicoses	108
<i>Tetracaina</i>	Anestesia local	109,110
<i>Tretinoína</i>	Tratamento da acne	111,112

d) Fármacos encapsulados em transfersomas

Os transfersomas apresentam elevada versatilidade tanto no modo de ação que pode ser a nível local e sistémico, bem como na capacidade de veicular macromoléculas como proteínas, esteróides e insulina.¹¹³ A insulina é geralmente administrada por via subcutânea, no entanto, esta administração possui alguns inconvenientes. Para diminuir os inconvenientes, têm vindo a ser desenvolvidas outras alternativas. O Transfersulin[®] é uma formulação inovadora que encapsula insulina atravessando a pele intacta.¹¹⁴

Alusivo às proteínas anteriormente mencionadas, estas são macromoléculas muito difíceis de veicular porque sofrem degradação do trato gastrointestinal após serem administradas oralmente. Por esta razão, além de outras, as proteínas são administradas através da via parentérica.

Outros fármacos difíceis de veicular devido a sua estabilidade são os interferões. Ainda assim, Hofer *et al.* foram capazes de desenvolver com sucesso uma formulação de transfersomas contendo interleucina-2 e interferão- α com atividade biológica e em concentrações suficientes para imunoterapia.^{115,116}

Até ao momento, foram indicados fármacos com ação sistémica, mas falta ainda mencionar os de ação local: anestésicos locais, AINEs, corticosteróides, entre outros. Os dois anestésicos locais, a lidocaína e tetracaína, foram encapsulados e revelaram ter uma eficácia terapêutica semelhante à das injeções subcutâneas com quantidades semelhantes de fármaco.¹¹⁷

Referente aos AINEs, é sabido que estão associados a vários efeitos gastrointestinais. Uma das abordagens para evitar a toxicidade na mucosa gástrica envolveu a preparação de transfersomas na veiculação de diclofenac, cetoprofeno e ibuprofeno através da pele.¹¹⁸

Com a mesma atividade farmacológica que os AINEs, existe os corticosteróides tópicos. Este efeito é largamente utilizado em dermatologia, mas tem riscos que surgem após impregnação prolongada. Para tentar evitar estes riscos, os corticosteróides foram incorporados em transfersomas e melhoram a segurança e a especificidade local dos fármacos na pele. Um estudo anterior demonstrou que dois glucorticosteróides de baixa potência, como é o caso da hidrocortisona e a dexametasona, sob a forma de transfersomas e aplicados na pele, aumentam o efeito terapêutico através de doses mais reduzidas e efeito prolongado.¹¹⁹ Para verificar efetivamente a capacidade dos transfersomas, a dexametasona foi encapsulada e observou-se

que este sistemas nanoparticulados conseguiu permear a pele com um fluxo mais elevado e o tempo de libertação foi consideravelmente superior.¹²⁰ Neste caso, a veiculação em transfersomas melhora a relação risco-benefício terapêutico devido a uma melhor orientação.

Ademais, estas vesículas ultra-deformáveis demonstraram também capacidade de veicular fármacos antitumorais como, por exemplo, o metotrexato. O metotrexato foi aplicado na pele e apresentou resultados favoráveis no tratamento da psoríase.^{100,121} Estes estudos proporcionaram ainda uma nova perspectiva para o tratamento do cancro de pele.⁸⁹

e) Fármacos encapsulados em etossomas

Como anteriormente citado, os etossomas são considerados lipossomas deformáveis e conseguem incorporar diversas moléculas no seu interior. Estes sistemas nanoparticulados foram estudados com fármacos que atuam a nível dérmico e transdérmico.

Atualmente, o minoxidil é um fármaco aplicado topicamente no tratamento da alopecia mas originalmente, era usado por via oral no tratamento da hipertensão. *Maiden et al.* verificaram que, através de uma formulação etossomal de minoxidil, a permeação e a retenção do fármaco no local melhorou.³⁷ No mercado, existe uma formulação etossomal de minoxidil disponível, o Nanominox®.¹²²

No tratamento de outras afeções cutâneas, a isotretinoína é um derivado de ácido retinóico utilizado no tratamento da acne severa e de outras doenças. *Sheba Rani David* desenvolveu e concluiu que os etossomas diminuem a irritação cutânea e a absorção sistémica associada a formas convencionais comercializadas.¹²³ No mesmo sentido, uma formulação etossomal de ciclosporina A foi referenciada por *Verna* no tratamento de doenças inflamatórias da pele como a psoríase, dermatite atópica, alopecia entre outras.¹²⁴

Outra classe farmacológica aplicada no tratamento destas afeções cutâneas são os antibióticos que têm como função reduzir o número de bactérias. No entanto, podem despoletar reações de hipersensibilidade. Dois antibacterianos, a bacitracina e eritromicina, veiculados através de etossomas permitem que atuem rapidamente no local e muitas vezes nas camadas mais profundas da pele. Estes estudos também indicaram que a penetração dos etossomas com estes dois antibacterianos é feita por via intracelular.¹²⁵

Uma das doenças víricas mais prevalentes na população portuguesa é o Herpes. O aciclovir é o antivírico muito utilizado no tratamento da Herpes Simplex, Zoster e Varicela. Tendo em conta que o Zovirax[®], o aciclovir, é um dos medicamentos mais conhecidos, Horwitz decidiu comparar Zovirax[®] com uma preparação etossomal de aciclovir. Este estudo piloto sugere melhorias da eficácia clínica com a formulação etossomal de aciclovir¹²⁶, apesar da formulação de Zovirax creme apresentar 40% de propilenoglicol para uma maior penetração de aciclovir até à derme, onde se dá a maior parte da replicação viral.¹²⁷

De todos os medicamentos anti-infecciosos aplicados topicamente, falta mencionar os antifúngicos. O fluconazol, clotrimazol e o cetoconazol revelaram ser uma promessa no tratamento da candidíase quando encapsulados em etossomas.^{40,128,129}

Um dos anti-inflamatórios não esteróides, o aceclofenac, tem uma permeação transdérmica limitada. Por conseguinte, *Barupal et al.* prepararam uma suspensão de etossomas com aceclofenac de forma a aumentar a sua eficácia após aplicação tópica.¹³⁰

O etodolac é outro AINE e muito potente. Porém, este fármaco é insolúvel em água e apresenta uma fraca capacidade de permeação na pele. Bhale decidiu avaliar o potencial dos etossomas com etodolac após aplicação na pele e obteve resultados positivos.¹³¹

Outro exemplo inclui a tetrandrina. Aqui observou-se que a partir do momento que a tetrandrina foi encapsulada em etossoma, a tetrandrina passou a ter atividade antiartrítica a nível tópico.¹³² Finalmente, foi desenvolvido por *Sujitha B. et al.* um gel etossomal de piroxicam para aplicação tópica.¹³³

A nível transdérmico, foram desenvolvidos inúmeros estudos de fármacos encapsulados em etossomas e alguns estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2- Fármacos encapsulados em etossomas com atividade sistémica.

<i>Fármaco</i>	<i>Indicação farmacêutica</i>	<i>Objetivo do estudo</i>	<i>Referência</i>
Cannabidol	Recente candidato no tratamento de artrite reumatóide.	Aumentar a atividade anti-inflamatória após indução de edema da pata de ratos.	134
Indinavir Lamivudina Zidovudina	Anti-retrovirais no tratamento de HIV	Aumentar a permeação e a retenção na pele.	38,135,136

Insulina	Hormona usada no tratamento de doenças endócrinas, diabetes	Verificar a eficácia da insulina etossomal na redução de glicémia.	39
Ligustrazina	Tratamento da angina pectoris através do aumento do fluxo sanguíneo coronário e cerebral, impede a agregação plaquetar e melhora a microcirculação.	Melhorar a segurança e a biodisponibilidade, evitando o efeito de primeira passagem associado à administração oral.	137
Losartan	Anti-hipertensor	Administração transdérmica segura e eficaz.	138
Salbutamol	Broncodilatador	Comparar uma formulação etossomal com uma lipossomal.	139
Simvastatina	Antidislipidémico.	Melhorar a biodisponibilidade e reduzir os valores de LDL.	140
Testoterona	Hormonas sexuais. Androgénios e anabolizantes.	Verificar a eficácia de permeação em comparação à formulação comercializada.	141,142
Tri-hexifenidilo	Uma substância psicoativa usada no tratamento da doença de Parkinson.	Comparar uma formulação etossomal com uma lipossomal.	143

Os resultados mostram que existe um aumento significativo da biodisponibilidade acompanhado com um aumento da atividade dos fármacos com ação sistémica. Através da Tabela 2, verificamos dois estudos cujo objetivo era a comparação de dois sistemas nanoparticulados, os lipossomas e os etossomas. Ambos concluíram que os etossomas foram os veículos mais eficientes porque aumentam o fluxo transdérmico, tempo de retenção na pele e estabilidade do salbutamol e tri-hexifenidilo. ^{139,143}

De todos os estudos mencionados, é de salientar o da insulina e da testosterona. *Touitou* e *Dkeidek* investigaram a eficácia da insulina etossomal na redução dos valores de glicémica em ratos com e sem diabetes. Através de um patch, estes autores observaram que os valores de glicémica reduziram até 60% em ambos os ratos.³⁹ Enquanto, *Touitou et al.* observaram que a permeação dos etossomas com testosterona é trinta vezes superior à formulação comercializada. ^{141,142}

f) Fármacos encapsulados em niossomas

O mecanismo de ação dos niossomas é muito idêntico aos lipossomas mas a presença de surfactantes iônicos facilita a permeação do fármaco através da pele. Estes sistemas vesiculares são utilizados para diversos fins terapêuticos que serão posteriormente citados.

Atualmente existem para comercialização géis tópicos de cloridrato de naftifina que contêm 50% álcool como co-solvente. Como é de conhecimento comum, uma exposição repetida ao álcool pode ser prejudicial para a pele. Para ultrapassar o problema, *Barakat et al.* desenvolveram um gel niossomal sem álcool contendo 1% de cloridrato de naftifina, apresentando uma melhoria significativa na retenção cutânea do fármaco e a estabilidade.¹⁴⁴ Outro antifúngico, fluconazol, foi avaliado de igual forma mas os estudos *in vitro* sugerem que retenção cutânea foi afetada pelo tamanho da vesícula e pelo surfactante utilizado.¹⁴⁵

A nível dos AINEs, não existe nenhum que evite totalmente os riscos de complicações gástricas e duodenais. Para reduzir estas complicações, o aceclofenac e a nimesulida, derivado de ácido acético e derivado sulfanilamídico respetivamente, foram incorporados em niossomas para aplicação tópica através de um gel de carbopol.^{146,147}

Mas foram referenciados outros acontecimentos adversos associados aos anti-inflamatórios não esteróides- inibidores seletivos das COX-2. Em 2004, o rofecoxib foi retirado do mercado porque trouxe a evidência de duplicação do risco relativo de efeitos cardiovasculares em relação ao placebo, segundo o INFARMED.¹⁴⁸ Numa tentativa de aumentar a segurança cardiovascular, o rofecoxib foi encapsulado e aplicado topicamente no tratamento sintomático da artrose e para terapêutica da dor e inflamação da artrite reumatóide.¹⁴⁹ Outro inibidor da COX-2, o celecoxib, foi outro exemplo.¹⁵⁰ Todos os fármacos com atividade anti-inflamatória referidos após terem sido incorporados numa formulação niossomal, melhoraram a permeação e retenção cutânea, especificidade local e a libertação prolongada do fármaco através da pele.^{146,147,149,150}

Além destes, seguem-se outros exemplos. A eritromicina é um fármaco antibacteriano utilizada no tratamento da acne e após ter sido veiculada apresentou resultados muito positivos, quanto à retenção do fármaco no local de absorção, e verificou-se que diminuiu consideravelmente as reações adversas associados ao mesmo.¹⁵¹

No mesmo sentido, outros fármacos em estudo foram o finasteride e o minoxidil. Neste caso, foram feitos estudos *in vitro* e *in vivo* que demonstraram que os niossomas têm

potencialidades para uma permeação bem sucedida ao nível do folículo piloso, no tratamento da alopecia.^{103,152}

Por fim, os niossomas são auspiciosos na veiculação de baclofeno, um relaxante muscular de ação central.¹⁵³

g) Fármacos encapsulados em nanocápsulas

Não foram relatados estudos de fármacos encapsulados em nanocápsulas aplicados na pele.

h) Fármacos encapsulados em nanopartículas lipídicas

As nanopartículas lipídicas são uma alternativa para sistemas de veiculação coloidais.^{50,52}

Na Tabela 3 estão assinalados alguns dos fármacos encapsulados nos dois tipos de nanopartículas lipídicas, nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) e vectores lipídicos nanoestruturados (NLC).

Tabela 3- Fármacos encapsulados em nanopartículas lipídicas com aplicação a nível tópico.

<i>Indicação terapêutica</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Tipo de nanopartícula lipídica</i>	<i>Referência</i>
<i>Anti hipertensor</i>	Nitrendipina	SLN/NLC	154
<i>Antiviral</i>	Aciclovir	SLN	155,156
	Cetoconazol	SLN/NLC	157
	Clotrimazol	SLN /NLC	158
<i>Antifúngico</i>	Miconazol	SLN	159
	Nistatina	SLN	160
	Terbinafina	SLN	161
	Ácido flufenâmico	SLN/NLC	162
<i>AINE</i>	Ceterolac	NLC	163
	Flurbiprofeno	SLN	164
<i>Disfunção erétil</i>	Sildenafil	SLN/NLC	165
<i>Alopécia</i>	Minoxidil	NLC	166,167

<i>Afecções cutâneas no geral</i>	Ciclosporina A	SLN	168
	Betametasona	SLN	169,170
<i>Psoríase/Acne</i>	Calcipotriol	SLN	170
	Retinoides	SLN	171

Apesar das nanopartículas lipídicas serem um sistema de transporte alternativo não existem muitos fármacos encapsulados testados e aplicados na pele. Em contrapartida, existem inúmeros fármacos encapsulados em SLN ou NLC com aplicação oral.¹⁷²

i) Fármacos encapsulados em fulerenos

A nível terapêutico têm sido utilizado os fulerenos em medicamentos contra o HIV, terapia oncológica e em cosméticos. No entanto, os fulerenos apresentam um custo de produção elevado tornando-se o principal obstáculo no desenvolvimento de novas aplicações.⁶²

Rouse et al. decidiram estudar a penetração de fulerenos com aminoácidos através da pele. A análise por microscopia eletrónica de transmissão revelou que o fullereno-peptídeo estava localizado nos espaços intercelulares do estrato granuloso.¹⁷³

IV. Formulações nanocosméticas comercializadas e formulações em investigação

a) Definição de cosmético

Um produto cosmético entende-se por qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, perfumar, limpar, modificar o aspeto, proteger e manter o bom estado ou corrigir odores corporais.¹⁷⁴

b) Nanocosméticos: aspetos gerais

Para otimizar as qualidades das substâncias cosméticas, a indústria aliou os cosméticos a sistemas multiparticulares, dando origem a designação de nanocosméticos.

Os nanocosméticos pretendem:^{60,175}

- ✓ Aumentar a permeabilidade nas camadas cutâneas, porque muitas preparações cosméticas contêm ativos que só atuam após penetrarem a camada mais externa da pele, o EC;
- ✓ Diminuir a quantidade de ativos para ter o mesmo efeito que um cosmético convencional;
- ✓ Proteger os ativos, aumentando a sua estabilidade à degradação;
- ✓ Melhorar o desempenho dos cosméticos;
- ✓ Diminuir os riscos de irritação na pele através de uma libertação gradual do ativo evitando assim o tempo de contacto com a pele;
- ✓ Possibilitar a diminuição da toxicidade dos cosméticos, devido a algumas partículas serem constituídas por lípidos biodegradáveis;
- ✓ Proporcionar uma excelente tolerabilidade;
- ✓ Aumentar a adesão terapêutica.

c) Formulações cosméticas contendo lipossomas

Em 1986, a Christian Dior lança a primeira formulação antienvelhecimento de rosto com lipossomas, denominada Capture[®] (Fig. 11).



*Figura 11-Capture.*¹⁷⁶

Após o desenvolvimento deste cosmético, foram introduzidas no mercado inúmeras formulações lipossomais.¹⁷⁷ Alguns cosméticos lipossomais atualmente disponíveis são descritos na Tabela 4.^{109,177-181}

Tabela 4- Formulações cosméticas lipossomais comercializadas.

<i>Cosmético</i>	<i>Indústria cosmética</i>	<i>Finalidade</i>
<i>Advanced Night Repair Protective</i> [®]	Estée Lauder	Reparador cutâneo
<i>Aquasome LA</i> [®]	Nikko Chemical Co	Hidratante cutâneo
<i>Ageless Facelift Cream</i> [®]	I-Wen naturals	Antienvelhecimento
<i>Azelac Liposomal serum</i> [®]	Sesderma	Despigmentante
<i>Biosome GB</i> [®]	Viafarna	Reafirmante
<i>Cleasing Milk</i> [®]	Ecco Bella	Limpeza
<i>Daeses Liposomal serum</i> [®]	Sesderma	Reafirmante
<i>Eye Defese</i> [®]	L’Oreal	Antienvelhecimento
<i>Eryfotona</i> [®]	ISDIN	Protetor solar
<i>Efect du Soleil</i> [®]	L’Oreal	Agentes bronzeadores
<i>Formule Liposome Gel</i>	Payot	Hidratante cutâneo
<i>FuturePerfect</i> [®]	Estée Lauder	Antienvelhecimento
<i>Hydrance Optimale</i> [®]	Avène	Hidratante cutâneo
<i>Hydra Radiance</i> [®]	Avon	Enriquecimento vitamínico
<i>Inovita</i> [®]	Pharm/Apothek	Hidratante Cutâneo
<i>Lipobelle Soyable</i> [®]	Mibelle Biochemistry	Antienvelhecimento
<i>Lipo Recharge</i> [®]	Kérastase	Hidratante capilar
<i>Pond’s S</i> [®]	Pond’s	Hidratante cutâneo
<i>Precision Hydramax Active Nutrition</i> [®]	Chanel	Hidratante cutâneo
<i>Rovisome ACE Plus</i> [®]	Rovi Cosmetics International GmbH	Antienvelhecimento
<i>Symphatic 2000</i> [®]	Biopharm GmbH	Hidratante cutâneo
<i>Sleep and Peel</i> [®]	Filorga	Antienvelhecimento
<i>Spherosome Dual Système</i> [®]	Payot	Antienvelhecimento

Através da Tabela 4, verificamos que a maioria das formulações têm a finalidade de evitar precocemente o envelhecimento. Os ativos responsáveis e integrantes neste tipo de

cosmético são os derivados de vitamina A, vitamina E, retinol, alfa hidroxí-ácidos e Coenzima Q10 (ubiquinona). Através de vários estudos, existem benefícios da encapsulação destes ativos nos lipossomas. Cremes contendo Coenzima Q10 são muito populares, no entanto, a atividade antienvhecimento pode não ser garantida devido às propriedades da barreira da pele intacta. De forma a contornar esta limitação surgiram outros estudos com este ativo no sentido de incorporar em sistemas vesiculares. Um estudo efetuado por *Gokce et al.* demonstrou que os lipossomas melhoraram a permeação de Coenzima Q10 em comparação com SLN.¹⁸²

Relativamente a ativos sensíveis como as vitaminas, estas podem ser incorporadas nos lipossomas onde são protegidos da degradação química, da luz e da temperatura, beneficiando a sua estabilidade a longo prazo.¹⁸³

No entanto, a aplicação dos lipossomas em cosmética apresenta alguns inconvenientes, destacando-se os elevados custos de produção e a fraca estabilidade físico-química da própria membrana do lipossoma. Talvez por estas razões, algumas formulações cosméticas lipossomais ainda se encontram em investigação. *Lalit Vyas et al.* desenvolveram e caracterizaram uma formulação anti-celulítica com cafeína encapsulada em lipossomas. Estes autores concluíram que apesar da eficácia de encapsulação ser baixa, variar entre 37 a 58%, a penetração de cafeína nas camadas mais profundas da pele é mais elevada quando encapsulada.¹⁸⁴ Outro estudo realizado relata que a cafeína encapsulada em lipossomas conseguiu ultrapassar o estrato córneo mais eficazmente quando comparado com o ativo livre.¹⁸⁵

d) Formulações cosméticas contendo transfersomas

A *Curcuma longa* é uma espécie vegetal com atividades antienvhecimento, antirrugas, hidratante, antioxidante e anti-inflamatória.¹⁸⁶ Para explorar estas atividades, este extrato foi incorporado em diversos cremes e géis.¹⁸⁷ No entanto, não se obteve resultados consideráveis contra o envelhecimento porque a penetração revelou-se insuficiente.

Após evolução dos lipossomas para transfersomas, a hipótese de utilizar estes sistemas com extrato de Curcuma, curcumina foi considerada. Em 2011, Swarnlata Saraf e colaboradores prepararam um sistema vesicular contendo curcumina e concluíram que os transfersomas revelaram-se uma boa solução para um creme antienvhecimento.¹⁸⁸

Atualmente não existe qualquer referência a cosméticos comercializados ou em estudo com este tipo de veículo.

e) Formulações cosméticas contendo etossomas

Desde 2000, um elevado número de empresas farmacêuticas e cosméticas estão envolvidas na investigação ativa no desenvolvimento de produtos utilizando a tecnologia etossomal. O Lipoduction[®] é uma formulação anti-celulítica constituída por um extrato puro de uva, comercializada nos EUA. Outros produtos com a mesma atividade são o Noicellex[®], Celltight EF[®], Skin genuity[®] e o Physonics[®].

Além destes produtos anti-celulíticos, existe uma formulação cosmética etossomal incorporada num creme contra o envelhecimento que pretende reparar e regenerar a pele, o Decorin Cream[®].^{39,122}

Koli et al. estudaram as propriedades antioxidantes de etossomas com palmitato de vitamina A, vitamina E e vitamina C. Através deste estudo foi possível concluir que existe uma interação sinérgica entre as vitaminas e formulação etossomal.³⁷

f) Formulações cosméticas contendo niossomas

A Lancôme desenvolveu o primeiro produto baseado em niossomas, Niosome[®] em 1987 (Fig. 12).^{189,190}

Porém, a nosso conhecimento, não existem mais formulações cosméticas comercializadas ou em estudo.



Figura 12- Primeira formulação cosmética niossomal, Niosôme[®].¹⁹¹

g) Formulações cosméticas contendo fitossomas

Alguns cosméticos fitossomais atualmente disponíveis no mercado são descritos na Tabela 5.^{192,193}

Tabela 5- Formulações cosméticas fitossomais comercializadas e as suas aplicações.

<i>Nome comercial</i>	<i>Fitocomponentes</i>	<i>Origem dos fitocomponentes</i>	<i>Finalidade</i>
Siliphos [®]	Silybin	<i>Silibium marianum</i>	Antienvelhecimento
Ginko select [®]	Flavonóides	<i>Ginko biloba</i>	Antienvelhecimento
PA2 phytosome [®]	Proantocianidinas	Casca de <i>Aesculus hippocastanum</i>	Antienvelhecimento
Sericoside phytosome [®]	Sericoside	<i>Terminalia sericea</i>	Antienvelhecimento
Leucoselect [®]	Proantocianidinas	<i>Vitis vinifera</i>	Antioxidante
Green Select [®]	Polifenóis	<i>Camellia sinensis</i>	Antioxidante; Evita o edema induzido por radiações UV
Escin β -sitosterol phytosome [®]	Escin β -sitosterol	Fruta de <i>Aesculus hippocastanum</i>	Anti-celulítico
Esculoside phytosome [®]	Esculoside	<i>Aesculus hippocastanum</i>	Anti-celulítico
Ximilene [®] e Ximenoil [®]	Ximilene e Ximen oil	<i>Santalum album</i>	Anti-celulítico

h) Formulações cosméticas contendo nanocápsulas

Diversas empresas de cosméticos desenvolveram novos produtos utilizando novas tecnologias sob a forma de nanocápsulas. No que respeita aos ativos encapsulados em nanocápsulas são essencialmente as vitaminas A e E, retinol e beta-caroteno.¹⁷⁷

A Lancôme, pertencente à L’Oreal, desenvolveu e comercializou diversas formulações cosméticas. O Soleil Soft-Touch Anti-Wrinkle Sun Cream SPF15[®] é uma formulação

antienvelhecimento constituída por nanocápsulas que transportam vitamina E, um poderoso antioxidante (Fig. 13). Este creme antienvelhecimento oferece uma ótima proteção contra o sol.¹⁷⁷ Outros produtos Lancôme foram igualmente comercializados, Primordiale Nanolotion[®] creme e Hydrazen[®] creme. Estes cremes contêm vitamina A transportada em nanocápsulas.¹⁰⁹



Figura 13- Soleil Soft-Touch Anti-Wrinkle Sun Cream SPF 15[®].¹⁹⁴

A Buono Vita introduziu no mercado uma formulação com nanocápsulas de hidroxiprolisilane CN, que estimula a biossíntese de colagénio proporcionando uma maior elasticidade e firmeza da pele.¹⁹⁵

Os estudos confirmaram que as nanocápsulas proporcionam um contacto mais prolongado do ativo na pele, uma distribuição gradual da substância e uma maior penetração do ativo contra possíveis degradações provenientes do meio.

i) Formulações cosméticas contendo nanopartículas lipídicas

Na sequência dos estudos de Muller, Lucks e de Gasco, foram criadas as SLN, a primeira geração de nanopartículas lipídicas. Só no início do milénio, foram desenvolvidas as NLC, a segunda geração. Um exemplo é o Allure[®] da Chanel, um perfume encapsulado em SLN. Por outro lado, o Kenzo[®] foi encapsulado em NLC.¹⁰⁹

O creme Nanobase[®] foi o primeiro produto patenteado e comercializado baseado em SLN (Fig. 14). Este creme tem uma boa adesividade e hidratação da pele. É um creme composto por lípidos naturais da pele e por ceramidas.



Figura 14- Creme Nanobase®.¹⁹⁶

Em 2005, a empresa do Dr. Rimpler GmbH desenvolveu duas formulações baseadas em NLC com Coenzima Q10, o NanoRepair Q10® creme e o NanoRepair Q10® sérum. Estes dois cosméticos revelaram ser um sucesso contra o envelhecimento. Posteriormente e também com atividade antienvelhecimento, a empresa Chemisches Laboratorium lançou novos produtos da linha NanoLipid CLR® (NanoLipid Restore CLR®, NanoLipid Q10 CLR®, NanoLipid Basic CLR® e NanoLipid Repair CLR®). A NanoLipid Restore CLR® forma um filme sobre a pele proporcionando uma cuidada regeneração da pele seca, áspera e envelhecida.⁶⁰

Mais recentemente, a empresa Isabelle Lancray® introduziu um creme de contorno de olhos nano-remodelante dentro da linha “Surmer®”. Todos os produtos desta linha contêm óleo de kukui, rico em vitaminas A, C e E, com atividade antienvelhecimento.⁶⁰

Na Tabela 6 encontram-se alguns dos cosméticos disponíveis no mercado.^{60,109,177,197,198}

Tabela 6- Cosméticos comercializados e incorporados em nanopartículas lipídicas.

Nome do Produto	Indústria cosmética	Ativos
<i>Cutanova Cream NanoVital Q10®</i>	Dr. Rimpler	Coenzima Q10, extrato de gengibre, extrato de hibiscus
<i>Cutanova Cream NanoRepair Q10®</i>		Coenzima Q10, TiO ₂ , ácido ursólico, ácido oleanólico, extrato de semente de girassol
<i>Intensive Serum NanoRepair Q10®</i>		Coenzima Q10, extrato de Mafane

<i>Surmer Crème Légère Nano-Protection®</i>		
<i>Surmer Crème Riche Nano-Restructurante®</i>		
<i>Surmer Elixir du Beauté Nano-Vitalisant®</i>	Isabelle Lancray	Leite côco, Monoi Tiare Tahiti®, Indigo
<i>Surmer Masque Crème Nano-Hydratant®</i>		
<i>Surmer Creme Contour des Yeux Nano-remodelante®</i>		
<i>NanoLipid Restore CLR®</i>	Chemisches Laboratorium	Ácidos gordos insaturados provenientes do óleo de semente de groselha negra
<i>NanoLipid Q10 CLR®</i>	Dr. Kurt Richter	Coenzima Q10, óleo de semente de groselha negra
<i>NanoLipid Basic CLR®</i>	(CLR)	Triglicéridos do ácido caprílico e cáprico
<i>NanoLipid Repair CLR®</i>		Óleo de semente de groselha e óleo de manuka
<i>Regeneration creme Intensiv®</i>	Scholl	Ureia, óleo de abacate, óleo de nozes de macadâmia
<i>IOPE Super Vital® (cream, serum, eye cream, extra moist softener and emulsion)</i>	Amore Pacific	Coenzima Q10, ácidos gordos insaturados
<i>NLC Deep Effect Eye Serum®</i>		Coenzima Q10, oligosacáridos
<i>NLC Deep Effect Repair Cream®</i>		Coenzima Q10, oligosacáridos, TiO ₂
<i>NLC Deep Effect Reconstruction Cream®</i>	Beate Johnem	Coenzima Q10, acetil hexapéptido-3, Colagénio de plantas micronizado, oligosacáridos
<i>NLC Deep Effect Reconstruction Serum®</i>		
<i>Swiss Cellular White - Illuminating Eye Essence®</i>	La prairie	Extrato de Equisetum Arvense, colágeno solúvel
<i>- Intensive Ampoules®</i>		
<i>Olivenol Anti Falten</i>		
<i>Pflegekonzentrat®</i>	Dr. Theiss	Pantenol, acácia do Senegal, acetato tocoferil
<i>Olivenol Augenpflegebalsam</i>		
<i>Platinéum®</i>	Lancôme	Proteínas hidrolisadas do leite, acetato tocoferil, cafeína Hidroxyapatite

<i>Revitalift Intense Lift®</i>	L'Oreal	Pro-Retinol A, vitamina A
<i>Revitalift Double Lifting®</i>		
<i>Anthelios XL Helioblock Total Creme</i>	La Roche Posay	Dióxido de Titânio, acrilatos, extrato de Cassia Leaf, tocoferol, trietanolamina.
<i>Elixir Skin Up®</i>	Shisheido	Dióxido de Titânio
<i>Oleogel®</i>	Dermaviduals	Coenzima Q10, prímula, vitamina A e E
<i>Platinum Silver Nanocolloid®line</i>	DHC Skincare	Coenzima Q10 e vários extratos

No caso das nanopartículas lipídicas, sugere-se que estas formam uma película sobre a pele e posteriormente causam um efeito oclusivo. Através da aplicação dérmica de SLN e NLC, a hidratação da pele aumenta significativamente. Este facto foi comprovado por Wissing e Muller que estudaram as variações de hidratação da pele após a aplicação repetida de um creme O/A com SLN e um creme convencional durante 28 dias (Fig.15).¹⁹⁹ Noutro estudo, Pardeike e Muller demonstraram que a hidratação aumentou cerca de 50% com NLC face a um creme convencional.²⁰⁰

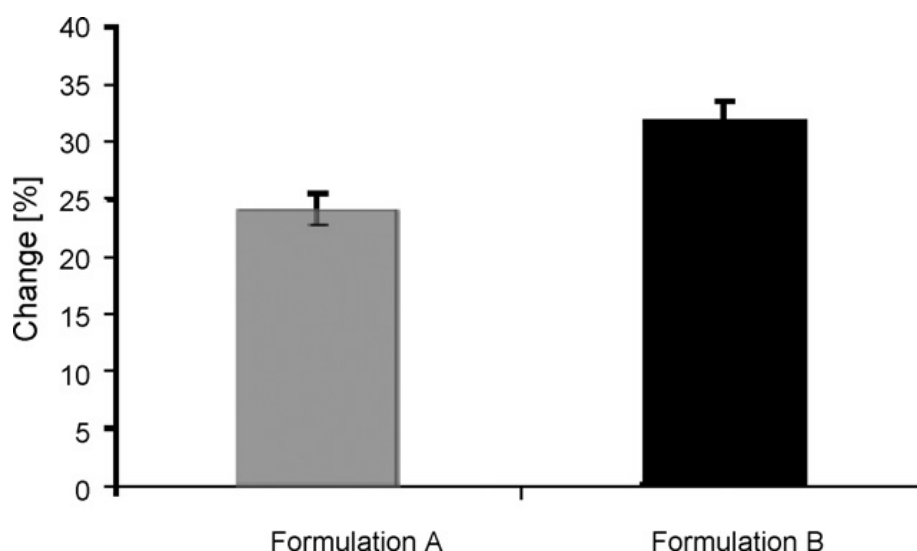


Figura 15-Aumento da hidratação da pele após aplicação da formulação A (creme sem SLN) e a formulação B (creme com SLN) durante 28 dias.⁶⁰

De facto, a pele saudável apresenta tipicamente 20% de teor de água no EC dando origem a uma barreira relativamente eficaz contra a absorção percutânea de substâncias exógenas. O aumento da hidratação do EC influencia a absorção percutânea.²⁰¹ Para tal, é

necessário ter em conta que não se pretende que ativo seja absorvido sistemicamente mas sim o necessário para obter o efeito pretendido.

Devido às inúmeras vantagens e aplicações das nanopartículas lipídicas, existem algumas formulações que estão ainda em estudo. Um estudo com NLC concluiu que existe um aumento significativo de SPF (fator de proteção solar) após encapsulação de dióxido de titânio e cera de carnaúba. É portanto uma abordagem promissora para obter um protetor solar com SPF alto.²⁰²

Mais recentemente, Bahmam Khameneh e colaboradores prepararam novos tipos de protetores solares. Para tal, utilizaram nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) com safranal. Esta substância natural foi descrita com inúmeras propriedades destacando-se a proteção solar. Concluíram então que as formulações melhoram as propriedades hídricas da pele e poderão ser considerados uma promessa para futuros protetores solares à base de plantas.²⁰³

j) Formulações cosméticas contendo fulerenos

O Radical Sponge[®] é um fulereno desenvolvido para prevenir as lesões cutâneas causadas pelas radiações UV.²⁰⁴ Esta molécula encontra-se em algumas formulações cosméticas como, por exemplo, o UNT Elixirin C60 Precious Eye Complex[®] e o Elixirin C60 Serum[®] (Fig.16). Este último cosmético é utilizado para o tratamento de rugas e fortalece e protege a zona delicada dos olhos.²⁰⁵

Dr. Brandt desenvolveu um creme Lineless[®] formulado com fulerenos que veiculava hidroxiprolisilano CN[®], chá verde, chá branco e uva.²⁰⁶ Este creme neutralizou os radicais livres, evitando a formação de rugas e sinais de envelhecimento cutâneo. Além disso, também fortaleceu as fibras de elastina. Outros cosméticos antienvelhecimento que destacamos incluem o Fullerene C-60 Day Cream[®] da Zelens e da Sircuit Skin Cosmeceuticals e Firming Antioxidante Serum[®] constituído por extrato de uva e chá verde e vitamina E.^{177,178}

Não existe estudos com novos ativos incorporadas em fulerenos.



Figura 16-Formulação cosmética com fulereno: Elixir C60 Serum^{®207}

V. Toxicologia

A nanotecnologia aplicada na saúde e bem-estar humano permite facilitar e otimizar tratamentos e diagnósticos de patologias incontroláveis. Todavia, surgem questões relacionadas com prováveis problemas toxicológicos após exposição do organismo aos sistemas nanoparticulados.^{60,208}

Uma das principais preocupações é identificar a penetração dos sistemas nanoparticulados através das barreiras e tecidos e a sua permanência no organismo. A persistência destes sistemas deve-se à natureza não biodegradável o que pode constituir um risco tóxico.⁵³

Estudos anteriores sugerem que as reduzidas dimensões tornam estes sistemas mais permeáveis através da pele, mucosas e membranas celulares, podendo ter um efeito tóxico ampliado devido à sua elevada área de superfície. A utilização de sistemas nanoparticulados em cosmética não é tão imprevisível porque a maioria das partículas usadas nestes produtos apresentam tamanho entre os 200 a 300 nm.⁵³

Os principais riscos de toxicidade estão associados com o facto de que na pele: a) existem poros com tamanhos nanométricos, glândulas e folículos pilosos que constituem vias alternativas de penetração; b) ocorrem de agressões diárias relacionadas com a excessiva exposição solar; c) existe a desidratação e, finalmente, d) sofre o uso exagerado de produtos detergentes que podem comprometer a função barreira da pele. Todos estes fatores podem promover a penetração dos sistemas até as camadas mais profundas e consequentemente, a sua absorção sistémica.²⁰⁹

Como constatamos ao longo da dissertação, vários tipos de nanomateriais foram descobertos e aplicados na veiculação dérmica de cosméticos e fármacos. Estes nanomateriais são atrativos. Na maioria dos estudos verificámos que não existe preocupação sobre a toxicidade destas partículas após serem aplicadas na pele, porque ainda não existe, até ao momento, ensaios padronizados para avaliação da mesma.^{65,210}

Desta forma, é evidente a necessidade urgente do desenvolvimento de métodos de avaliação de toxicidade das nanopartículas na pele.

Apesar das quatro décadas de investigação, a procura de sistemas nanoparticulados pela indústria farmacêutica continua a ser um desafio. Para tal contribuem as lacunas existentes relativamente às potencialidades de um nanomaterial bem como a ausência de legislação de suporte.²¹¹

Parece-nos que a utilização de sistemas nanoparticulados em cosméticos já é uma realidade na sociedade. As inúmeras vantagens que apresentam prevêm o lançamento no mercado de produtos com perfil de libertação adequado, a estabilidade desejada e uma produção à escala industrial sem custo elevados.^{53,210}

A julho de 2012, a Comissão Europeia publicou orientações para avaliação da segurança de nanomateriais em produtos cosméticos. Estas orientações foram elaboradas pelo comité científico da segurança dos consumidores e teve como base o regulamento da União Europeia nº1223/2009. Este regulamento prevê uma definição de nanomaterial, bem como um mecanismo de notificação, rotulagem e avaliação da segurança dos produtos cosméticos que contêm nanomateriais. No que diz respeito à rotulagem, os nanocosméticos deverão indicar os ingredientes nanométricos através do nome do ingrediente seguido de “nano” entre parêntesis. No mesmo regulamento, é exigido informação sobre os riscos nanomateriais após serem aplicados na pele, mas existe informação insuficiente de dados sobre a toxicocinética e toxicodinâmica em diferentes vias de exposição.^{212,213}

Conclusão

Esta dissertação teve como objetivo de elucidar quais os sistemas nanoparticulados que melhoram a performance dos fármacos e dos cosméticos após serem aplicados na pele. De todos os sistemas existentes podemos destacar o uso de lipossomas, transferssomas, etossomas, niossomas, nanopartículas (lipídicas e poliméricas) e fulerenos. Os lipossomas e as nanopartículas lipídicas foram os sistemas mais aplicados a nível farmacológico e cosmético.

Ao longo da dissertação verifica-se que os grupos terapêuticos mais estudados em diferentes sistemas nanoparticulados foram anti-inflamatórios não esteróides, antifúngicos, antivirais e antibióticos. Estes medicamentos são os mais aplicados a nível tópico nas formas convencionais.

O uso destes sistemas transportadores nanométricos tem cativado as atenções por parte da maioria das indústrias, uma vez que os nanomateriais apresentam características melhoradas em comparação com sistemas de maior escala. Os sistemas nanoparticulados estabelecem uma especial interação com as estruturas da pele facilitando o alcance de camadas mais profundas bem como a libertação dos ativos encapsulados. Mas para tornar estes sistemas apropriados e bem toleráveis a nível tópico é aconselhável que tanto o veículo como o fármaco e o ativo possuam uma composição semelhante à pele e ter natureza biodegradável.

Contudo, ainda que os sistemas nanoparticulados apresentem elevado potencial e aplicabilidade, existem algumas limitações, pois os estudos são inconclusivos dos riscos resultantes do uso destes nanomateriais. De facto, futuras investigações toxicológicas poderiam abordar estes sistemas de forma a tornar estes produtos mais funcionais e atrativos para os consumidores. Outros estudos deveriam ser direcionados no sentido de desenvolvimento de sistemas nanoparticulados para veicular outras moléculas.

Com base no conhecimento adquirido, os sistemas nanoparticulados recebem especial atenção não só na veiculação como no desenvolvimento de técnicas de diagnóstico, monitorização e no tratamento de vários estados patológicos.

Referências bibliográficas

1. Kusum Devi, V., Saisivam, S., Maria, G. R. & Deepti, P. U. Design and evaluation of matrix diffusion controlled transdermal patches of verapamil hydrochloride. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **29**, 495–503 (2003).
2. Desai, N. Challenges in development of nanoparticle-based therapeutics. *AAPS J.* **14**, 282–95 (2012).
3. Kanitakis, J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur. J. Dermatol.* **12**, 390–9; quiz 400–1
4. Uchechi, O., Ogbonna, J. D. N. & Attama, A. a. Nanoparticles for Dermal and Transdermal Drug Delivery. 193–235 (2014).
5. Medina, C., Santos-Martinez, M. J., Radomski, A., Corrigan, O. I. & Radomski, M. W. Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance. *Br. J. Pharmacol.* **150**, 552–8 (2007).
6. Safari, J. & Zarnegar, Z. Advanced drug delivery systems: Nanotechnology of health design A review. *J. Saudi Chem. Soc.* **18**, 85–99 (2014).
7. Skin Anatomy: Overview, Epidermis, Dermis. at <<http://emedicine.medscape.com/article/1294744-overview>> Acedido a 11-11-2015
8. Bojanowski, K. Hypodermal delivery of cosmetic actives for improved facial skin morphology and functionality. *Int. J. Cosmet. Sci.* **35**, 562–7 (2013).
9. Nicol, N. H. Anatomy and physiology of the skin. *Dermatol. Nurs.* **17**, 62 (2005).
10. Zaidi, Z. & Lanigan, S. in *Dermatology in Clinical Practice* 1–15 (Springer, 2010). doi:10.1097/IPC.0b013e3181660bf4
11. Lane, M. E. Skin penetration enhancers. *Int. J. Pharm.* **447**, 12–21 (2013).
12. Pele humana. at <<http://www.tena.com.co/Ecuador/Profesionales/Cuidado-de-la-piel-del-paciente/Articulo-1111/>> Acedido a 12-11-2015
13. Trommer, H. & Neubert, R. H. H. Overcoming the stratum corneum: The modulation of skin penetration. A review. *Skin Pharmacol. Physiol.* **19**, 106–121 (2006).
14. Integrado, M. & Lectivo, A. Sistema tegumentar (pele e anexos). (2008).
15. Lademann, J. *et al.* Penetration and storage of particles in human skin: perspectives and safety aspects. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **77**, 465–8 (2011).
16. Silva, J. ., Apolinário, a. ., Souza, M. S. ., Damasceno, B. P. G. . & Medeiros, a. C. . Administração cutânea de fármacos : desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. *Rev. Ciencias Farm. Basica e Apl.* **31**, 125–131 (2010).
17. Paudel, K. S. *et al.* Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery. *Ther. Deliv.* **1**, 109–131 (2010).
18. Vias de permeação no EC. at <<http://www.hindawi.com/journals/isrn/2014/843687.fig.005.jpg>> Acedido a 12-11-

19. Ramteke, K. H., Dhole, S. N. & Patil, S. V. Transdermal drug delivery sytem:a review. **3**, 22–35 (2012).
20. Wokovich, A. M., Prodduturi, S., Doub, W. H., Hussain, A. S. & Buhse, L. F. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **64**, 1–8 (2006).
21. Benson, H. A. E. Transdermal drug delivery: penetration enhancement techniques. *Curr. Drug Deliv.* **2**, 23–33 (2005).
22. *Nanomedicine in Drug Delivery*. (CRC Press, 2013). at <https://books.google.com/books?id=JzfSBQAAQBAJ&pgis=1>
23. Antonio, J. R., Antônio, C. R., Cardeal, I. L. S., Ballavenuto, J. M. A. & Oliveira, J. R. Nanotechnology in dermatology. *An. Bras. Dermatol.* **89**, 126–136 (2014).
24. Verma, S., Singh, S. K., Syan, N., Mathur, P. & Valecha, V. Nanoparticle vesicular systems : A versatile tool for drug delivery. *J. Chem. Pharm. Res.* **2**, 496–509 (2010).
25. Walde, P. & Ichikawa, S. Enzymes inside lipid vesicles: preparation, reactivity and applications. *Biomol. Eng.* **18**, 143–77 (2001).
26. Martins, S., Sarmiento, B., Ferreira, D. C. & Souto, E. B. Lipid-based colloidal carriers for peptide and protein delivery--liposomes versus lipid nanoparticles. *Int. J. Nanomedicine* **2**, 595–607 (2007).
27. Bangham, A. Lipossomas e as suas aplicações na actualidade. 1–3 (1960).
28. Egbaria, K. & Weiner, N. Liposomes as a topical drug delivery system. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **5**, 287–300 (1990).
29. Vyas, A., Kumar Sonker, A. & Gidwani, B. Carrier-based drug delivery system for treatment of acne. *ScientificWorldJournal*. **2014**, 276260 (2014).
30. Hua, S. Lipid-based nano-delivery systems for skin delivery of drugs and bioactives. *Front. Pharmacol.* **6**, 219 (2015).
31. Gupta, A. Transfersomes: A Novel Vesicular Carrier for Enhanced Transdermal Delivery of Sertraline: Development, Characterization, and Performance Evaluation. *Sci. Pharm.* **80**, 1061–1080 (2012).
32. Sachan, R. *et al.* Review Article DRUG CARRIER TRANSFERSOMES : A NOVEL TOOL FOR TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM. **2**, 309–316 (2013).
33. Abdallah, M. H. Transfersomes as a transdermal drug delivery system for enhancement the antifungal activity of nystatin. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **5**, 560–567 (2013).
34. Walve, J. R., Bakliwal, S. R., Rane, B. R. & Pawar, S. P. Transfersomes: a Surrogated Carrier for Transdermal Drug Delivery System. *Int. J. Appl. Biol. Pharm. Technol.* **2**, 204–213 (2011).
35. Reddy, Y. D., Sravani, A. B., Ravisankar, V., Prakash, P. R. & Reddy, Y. S. R. Transfersomes A Novel Vesicular Carrier for Transdermal Drug Delivery System.
36. Akiladevi, D. & Basak, S. Ethosomes - a Noninvasive Approach for Transdermal Drug Delivery. *Int. J. Curr. Pharm. Res.* **2**, 2–5 (2010).

37. Verma, P. & Pathak, K. Therapeutic and cosmeceutical potential of ethosomes: An overview. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* **1**, 274–82 (2010).
38. Rakesh, R. & Anoop, K. R. Ethosomes for transdermal and topical drug delivery. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **4**, 17–24 (2012).
39. Parashar, T. *et al.* Ethosomes: a Recent vesicle of transdermal drug delivery system. *Int. J. Res. Dev. Pharm. Life Sci.* **2**, 285–292 (2013).
40. Razavi, H. & Janfaza, S. Ethosome : A nanocarrier for transdermal drug delivery. *J. Paramed. Sci.* **6**, 2–7 (2015).
41. Morrow, D. I. J., Mccarron, P. a, Woolfson, a D. & Donnelly, R. F. Innovative Strategies for Enhancing Topical and Transdermal Drug Delivery. *Open Drug Deliv. J.* **1**, 36–59 (2007).
42. Matias, D. *et al.* Plectranthus madagascariensis phytosomes. *Biomed. Biopharm. Res.* **12**, 223–231 (2015).
43. Jain, N. *et al.* Phytosome : A Novel Drug Delivery System for Herbal Medicine. *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.* **2**, 224–228 (2010).
44. Phytosome. at <<http://www.phytosome.info/phyto-vs-lipo.html>> Acedido a 21-11-2015
45. des Rieux, A., Fievez, V., Garinot, M., Schneider, Y.-J. & Préat, V. Nanoparticles as potential oral delivery systems of proteins and vaccines: a mechanistic approach. *J. Control. Release* **116**, 1–27 (2006).
46. Torchilin, V. P. Multifunctional nanocarriers. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **58**, 1532–55 (2006).
47. Nanocápsulas. at <<http://slideplayer.com.br/slide/1242982/>> Acedido a 21-11-2015
48. Severino, P. *et al.* Current State-of-Art and New Trends on Lipid Nanoparticles (SLN and NLC) for Oral Drug Delivery. *J. Drug Deliv.* **2012**, 750891 (2012).
49. Escobar-Chávez, J. & Díaz-Torres, R. Nanocarriers for transdermal drug delivery. *Res. Reports Transdermal Drug Deliv.* 3–17 (2012). at <<http://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=14480>>
50. Yoon, G., Park, J. W. & Yoon, I.-S. Solid lipid nanoparticles (SLNs) and nanostructured lipid carriers (NLCs): recent advances in drug delivery. *J. Pharm. Investig.* **43**, 353–362 (2013).
51. Garud, A., Singh, D. & Garud, N. Solid Lipid Nanoparticles (SLN): Method , Characterization and Applications. *Int. Curr. Pharm. J.* **1**, 384–393 (2012).
52. Müller, R. H., Radtke, M. & Wissing, S. A. Nanostructured lipid matrices for improved microencapsulation of drugs. *Int. J. Pharm.* **242**, 121–8 (2002).
53. Müller, R. H., Shegokar, R. & Keck, C. M. 20 years of lipid nanoparticles (SLN and NLC): present state of development and industrial applications. *Curr. Drug Discov. Technol.* **8**, 207–27 (2011).
54. Das, S. & Chaudhury, A. Recent advances in lipid nanoparticle formulations with solid matrix for oral drug delivery. *AAPS PharmSciTech* **12**, 62–76 (2011).
55. Chen, C.-C., Tsai, T.-H., Huang, Z.-R. & Fang, J.-Y. Effects of lipophilic emulsifiers

- on the oral administration of lovastatin from nanostructured lipid carriers: Physicochemical characterization and pharmacokinetics. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **74**, 474–482 (2010).
56. Doktorovova, S., Souto, E. B. & Silva, A. M. Nanotoxicology applied to solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers - a systematic review of in vitro data. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **87**, 1–18 (2014).
 57. Doktorovova, S. & Souto, E. B. Nanostructured lipid carrier-based hydrogel formulations for drug delivery: A comprehensive review. *Expert Opin. Drug Deliv.* **6**, 165–176 (2009).
 58. Souto, E. B. & Müller, R. H. *Lipid nanoparticles: effect on bioavailability and pharmacokinetic changes. Handbook of experimental pharmacology* **197**, (Springer Berlin Heidelberg, 2010).
 59. TEERANACHAIDEEKUL, V., MULLER, R. & JUNYAPRASERT, V. Encapsulation of ascorbyl palmitate in nanostructured lipid carriers (NLC)—Effects of formulation parameters on physicochemical stability. *Int. J. Pharm.* **340**, 198–206 (2007).
 60. Pardeike, J., Hommoss, A. & Müller, R. H. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *Int. J. Pharm.* **366**, 170–184 (2009).
 61. López-Garcia, R. & Ganem-Rondero, A. Solid Lipid Nanoparticles (SLN) and Nanostructured Lipid Carriers (NLC): Occlusive Effect and Penetration Enhancement Ability. 62–72 (2015).
 62. Bakry, R. *et al.* Medicinal applications of fullerenes. *Int. J. Nanomedicine* **2**, 639–49 (2007).
 63. Bhoyar, N., Giri, T. K., Tripathi, D. K., Alexander, a. & . A. Recent Advances in Novel Drug Delivery System Through Gels: Review. *J. Pharm. Allied Heal. Sci.* **2**, 21–39 (2012).
 64. Mudshinge, S. R., Deore, A. B., Patil, S. & Bhalgat, C. M. Nanoparticles: Emerging carriers for drug delivery. *Saudi Pharm. J.* **19**, 129–141 (2011).
 65. Paschoalino, M. P., Marcone, G. P. S. & Jardim, W. F. Os nanomateriais e a questão ambiental. *Quim. Nova* **33**, 421–430 (2010).
 66. Fulereno. at <<http://hypescience.com/ingestao-de-molecula-bola-pode-dobrar-sua-longevidade/>> Acedido a 12-11-2015
 67. Bos, J. D. & Meinardi, M. M. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp. Dermatol.* **9**, 165–9 (2000).
 68. Tan, X., Feldman, S. R., Chang, J. & Balkrishnan, R. Topical drug delivery systems in dermatology: a review of patient adherence issues. *Expert Opin. Drug Deliv.* **9**, 1263–71 (2012).
 69. Taglietti, M., Hawkins, C. N. & Rao, J. Novel topical drug delivery systems and their potential use in acne vulgaris. *Skin Therapy Lett.* **13**, 6–8 (2008).
 70. Prausnitz, M. R. & Langer, R. Transdermal drug delivery. *Nat. Biotechnol.* **26**, 1261–8 (2008).
 71. Martins, M. R. F. M. & Veiga, F. Permeation enhancers in transdermal drug delivery

- systems: A new application of cyclodextrins. *Rev. Bras. Ciências Farm.* **38**, 33–54 (2002).
72. Via transdérmica. at <http://www.hisamitsu.co.jp/english/company/operations/tdds.html> > Acedido a 13-11-2015
 73. Schreier, H. Liposomes and niosomes as topical drug carriers: Dermal and transdermal drug delivery. *J. Control. Release* **30**, 1–15 (1994).
 74. Kreuter, J. *Colloidal Drug Delivery Systems*. (CRC Press, 1994). at https://books.google.com/books?id=aH_6WI0OHWoC&pgis=1
 75. Schaller, M., Preidel, H., Januschke, E. & Korting, H. C. Light and electron microscopic findings in a model of human cutaneous candidosis based on reconstructed human epidermis following the topical application of different econazole formulations. *J. Drug Target.* **6**, 361–72 (1999).
 76. Dua, J. S., Rana, A. C. & Bhandari, A. K. Liposome: Methods of preparation and applications. *Int. J. Pharm. Stud. Res.* **III**, 7 (2012).
 77. Liu, H., Pan, W.-S., Tang, R. & Luo, S.-D. Topical delivery of different acyclovir palmitate liposome formulations through rat skin in vitro. *Pharmazie* **59**, 203–6 (2004).
 78. Bhalerao, S. S. & Raje Harshal, A. Preparation, optimization, characterization, and stability studies of salicylic acid liposomes. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **29**, 451–67 (2003).
 79. June, M., Imbert, D. & Kasting, G. B. Influence of liposomal encapsulation on the penetration of retinoic acid through human skin in vitro. **134**, 119–134 (1994).
 80. Montenegro, L., Panico, A. M., Ventimiglia, A. & Bonina, F. P. In vitro retinoic acid release and skin permeation from different liposome formulations. *Int. J. Pharm.* **133**, 89–96 (1996).
 81. Fadel, M., Salah, M., Samy, N. & Mona, S. Liposomal methylene blue hydrogel for selective photodynamic therapy of acne vulgaris. *J. Drugs Dermatol.* **8**, 983–90 (2009).
 82. Mura, P. *et al.* Development, characterization and in vivo evaluation of benzocaine-loaded liposomes. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **67**, 86–95 (2007).
 83. Patel, R. P., Patel, H. & Baria, A. H. Formulation and Evaluation of Liposomes of Ketoconazole. **1**, 16–23 (2009).
 84. Shaik, H. R. & Padmanbhushanam. Transdermal delivery of ketoconazole via liposomal carrier system. *Int. J. Pharm. Ind. Res.* **2**, 212–217 (2012).
 85. Shanmugam, S. *et al.* Physicochemical characterization and skin permeation of liposome formulations containing clindamycin phosphate. *Arch. Pharm. Res.* **32**, 1067–75 (2009).
 86. Honzak, L. & Sentjurc, M. Development of liposome encapsulated clindamycin for treatment of acne vulgaris. *Pflugers Arch.* **440**, R44–5 (2000).
 87. Kriwet, K. & Müller-Goymann, C. C. Diclofenac release from phospholipid drug systems and permeation through excised human stratum corneum. *Int. J. Pharm.* **125**, 231–242 (1995).
 88. Korting, H. C., Zienicke, H., Schafer-Korting, M. & Braun-Falco, O. Liposome

- encapsulation improves efficacy of betamethasone dipropionate in atopic eczema but not in psoriasis vulgaris. *Eur J Clin Pharmacol* **39**, 349–351 (1990).
89. Schmid, M. H. & Korting, H. C. Liposomes: a drug carrier system for topical treatment in dermatology. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **11**, 97–118 (1994).
 90. Saraswat, A., Agarwal, R., Katare, O. P., Kaur, I. & Kumar, B. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study of a novel liposomal dithranol formulation in psoriasis. *J. Dermatolog. Treat.* **18**, 40–5 (2007).
 91. Fang, J. Y., Hong, C. T., Chiu, W. T. & Wang, Y. Y. Effect of liposomes and niosomes on skin permeation of enoxacin. *Int. J. Pharm.* **219**, 61–72 (2001).
 92. Kumar, R., Singh, B., Bakshi, G. & Katare, O. P. Development of liposomal systems of finasteride for topical applications: design, characterization, and in vitro evaluation. *Pharm. Dev. Technol.* **12**, 591–601 (2007).
 93. Ambrosini, A. *et al.* Lipid-drug interaction: thermodynamic and structural effects of antimicotic fluconazole on DPPC liposomes. *Chem. Phys. Lipids* **95**, 37–47 (1998).
 94. Elzainy, A. A. W., Gu, X., Simons, F. E. R. & Simons, K. J. Hydroxyzine from topical phospholipid liposomal formulations: Evaluation of peripheral antihistaminic activity and systemic absorption in a rabbit model. *AAPS PharmSci* **5**, 41–48 (2015).
 95. Seth, A. K., Misra, A. & Umrigar, D. Topical liposomal gel of idoxuridine for the treatment of herpes simplex: pharmaceutical and clinical implications. *Pharm. Dev. Technol.* **9**, 277–89 (2004).
 96. Bucalo, B. D., Mirikitani, E. J. & Moy, R. L. Comparison of skin anesthetic effect of liposomal lidocaine, nonliposomal lidocaine, and EMLA using 30-minute application time. *Dermatol. Surg.* **24**, 537–41 (1998).
 97. Yip, A., Soin, H. & Taddio, A. Review of a new topical anesthetic, liposomal lidocaine, for procedural pain in children. *Can. J. Hosp. Pharm.* **58**, 148–150 (2005).
 98. Sand, M., Bechara, F. G., Sand, D., Altmeyer, P. & Hoffmann, K. A Randomized, Controlled, Double-Blind Study Evaluating Melanin-Encapsulated Liposomes as a Chromophore for Laser Hair Removal of Blond, White, and Gray Hair. *Ann. Plast. Surg.* **58**, 551–554 (2007).
 99. Duangjit, S., Opanasopit, P., Rojanarata, T. & Ngawhirunpat, T. Characterization and In Vitro Skin Permeation of Meloxicam-Loaded Liposomes versus Transfersomes. *J. Drug Deliv.* **2011**, 1–9 (2011).
 100. Srisuk, P., Thongnopnua, P., Raktanonchai, U. & Kanokpanont, S. Physico-chemical characteristics of methotrexate-entrapped oleic acid-containing deformable liposomes for in vitro transepidermal delivery targeting psoriasis treatment. *Int. J. Pharm.* **427**, 426–434 (2012).
 101. Ali, M. F. M., Salah, M., Rafea, M. & Saleh, N. Liposomal methotrexate hydrogel for treatment of localized psoriasis: preparation, characterization and laser targeting. *Med. Sci. Monit.* **14**, PI66–74 (2008).
 102. Madni, A. *et al.* Liposomal Drug Delivery : A Versatile Platform for Challenging Clinical Applications. **17**, 401–426 (2014).
 103. Mura, S., Pirot, F., Manconi, M., Falson, F. & Fadda, A. M. Liposomes and niosomes

- as potential carriers for dermal delivery of minoxidil. *J. Drug Target.* **15**, 101–108 (2007).
104. Fluhr, J. W., Barsom, O., Gehring, W. & Gloor, M. Antibacterial efficacy of benzoyl peroxide in phospholipid liposomes. A vehicle-controlled, comparative study in patients with papulopustular acne. *Dermatology* **198**, 273–7 (1999).
 105. Trapasso, E., Cosco, D., Celia, C., Fresta, M. & Paolino, D. Retinoids: new use by innovative drug-delivery systems. *Expert Opin. Drug Deliv.* **6**, 465–83 (2009).
 106. Bhatia, A., Kumar, R. & Katare, O. P. Tamoxifen in topical liposomes: development, characterization and in-vitro evaluation. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **7**, 252–9 (2004).
 107. Bhatia, A., Singh, B., Amarji, B. & Katare, O. P. Tamoxifen-loaded liposomal topical formulation arrests hair growth in mice. *Br. J. Dermatol.* **163**, 412–415 (2010).
 108. Tanriverdi, S. T. & Özer, Ö. Novel topical formulations of Terbinafine-HCl for treatment of onychomycosis. *Eur. J. Pharm. Sci.* **48**, 628–36 (2013).
 109. Li, D., Wu, Z., Martini, N. & Wen, J. Advanced carrier systems in cosmetics and cosmeceuticals: a review. *J. Cosmet. Sci.* **62**, 549–63 (2011).
 110. Gesztes, A. & Mezei, M. Topical anesthesia of the skin by liposome-encapsulated tetracaine. *Anesth. Analg.* **67**, 1079–81 (1988).
 111. Manconi, M. *et al.* Liposomes for (trans)dermal delivery of tretinoin: influence of drug concentration and vesicle composition. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **18**, 309–313 (2008).
 112. Sinico, C. *et al.* Liposomes as carriers for dermal delivery of tretinoin: in vitro evaluation of drug permeation and vesicle–skin interaction. *J. Control. Release* **103**, 123–136 (2005).
 113. Rai, K., Gupta, Y., Jain, A. & Jain, S. K. Transfersomes: self-optimizing carriers for bioactives. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* **62**, 362–79
 114. Cevc, G., Gebauer, D., Stieber, J., Schätzlein, A. & Blume, G. Ultraflexible vesicles, Transfersomes, have an extremely low pore penetration resistance and transport therapeutic amounts of insulin across the intact mammalian skin. *Biochim. Biophys. Acta* **1368**, 201–15 (1998).
 115. Hofer, C., Göbel, R., Deering, P., Lehmer, A. & Breul, J. Formulation of interleukin-2 and interferon-alpha containing ultradeformable carriers for potential transdermal application. *Anticancer Res.* **19**, 1505–7
 116. Hofer, C. *et al.* New ultradeformable drug carriers for potential transdermal application of interleukin-2 and interferon-alpha: theoretic and practical aspects. *World J. Surg.* **24**, 1187–9 (2000).
 117. Planas, M. E., Gonzalez, P., Rodriguez, L., Sanchez, S. & Cevc, G. Noninvasive percutaneous induction of topical analgesia by a new type of drug carrier, and prolongation of local pain insensitivity by anesthetic liposomes. *Anesth. Analg.* **75**, 615–21 (1992).
 118. Irfan, M., Verma, S. & Ram, A. Preparation and characterization of Ibuprofen loaded transfersome as a novel carrier for transdermal drug delivery system. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* **5**, 162–165 (2012).

119. Cevc, G. & Blume, G. Hydrocortisone and dexamethasone in very deformable drug carriers have increased biological potency, prolonged effect, and reduced therapeutic dosage. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* **1663**, 61–73 (2004).
120. Jain, S., Jain, P., Umamaheshwari, R. B. & Jain, N. K. Transfersomes--a novel vesicular carrier for enhanced transdermal delivery: development, characterization, and performance evaluation. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **29**, 1013–26 (2003).
121. Trotta, M., Peira, E., Carlotti, M. E. & Gallarate, M. Deformable liposomes for dermal administration of methotrexate. *Int. J. Pharm.* **270**, 119–25 (2004).
122. Ramakrishna, G. A., Manobar, S. D. & Bhanudas, S. R. Ethosomes : Carrier for Enhanced Transdermal Drug Delivery System. **4**, 380–387 (2014).
123. David, S. R. N., Hui, M. S., Pin, C. F., Ci, F. Y. & Rajabalaya, R. Formulation and in vitro evaluation of ethosomes as vesicular carrier for enhanced topical delivery of isotretinoin. *Int. J. Drug Deliv.* **5**, 28–34 (2013).
124. Verma, D. D. & Fahr, A. Synergistic penetration enhancement effect of ethanol and phospholipids on the topical delivery of cyclosporin A. *J. Control. Release* **97**, 55–66 (2004).
125. Godin, B. & Tuitou, E. Erythromycin ethosomal systems: physicochemical characterization and enhanced antibacterial activity. *Curr. Drug Deliv.* **2**, 269–75 (2005).
126. Horwitz, E. *et al.* A clinical evaluation of a novel liposomal carrier for acyclovir in the topical treatment of recurrent herpes labialis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* **87**, 700–5 (1999).
127. Infarmed. RCM Zovirax creme. (2013). doi:10.1017/CBO9781107415324.004
128. Maheshwari, R. G. S. *et al.* Ethosomes and ultradeformable liposomes for transdermal delivery of clotrimazole: A comparative assessment. *Saudi Pharm. J. SPJ Off. Publ. Saudi Pharm. Soc.* **20**, 161–70 (2012).
129. Bhalaria, M. K., Naik, S. & Misra, a. N. Ethosomes: A novel delivery system for antifungal drugs in the treatment of topical fungal diseases. *Indian J. Exp. Biol.* **47**, 368–375 (2009).
130. Barupal, A. K., Gupta, V. & Ramteke, S. Preparation and Characterization of Ethosomes for Topical delivery of Aceclofenac. *Indian J. Pharm. Sci.* **72**, 582–6 (2010).
131. Shweta, B., Govind, B., Pradeep, P. & S.C, M. Formulation and evaluation of ethosomes for transdermal delivery of etodolac. *Am. J. Pharmtech Res.* (2013). doi:10.1208/pt0804111
132. Fan, C. *et al.* Enhanced topical delivery of tetrandrine by ethosomes for treatment of arthritis. *Biomed Res Int* **2013**, 161943 (2013).
133. Sujitha, B., Krishnamoorthy, B. & Muthukumaran, M. Formulation and Evaluation of Piroxicam Loaded Ethosomal Gel for Transdermal Delivery. *Int. J. Adv. Pharm. Genuin. Res.* **2**, 34–45 (2014).
134. Lodzki, M. *et al.* Cannabidiol-transdermal delivery and anti-inflammatory effect in a murine model. *J. Control. Release* **93**, 377–87 (2003).

135. Sudhakar, C. K. & Narayan, C. R. Influence of Permeation enhancer on Ethosomes bearing Lamivudine for Transdermal Drug Delivery. **3**, 155–160 (2014).
136. Dubey, V., Mishra, D., Nahar, M., Jain, V. & Jain, N. K. Enhanced transdermal delivery of an anti-HIV agent via ethanolic liposomes. *Nanomedicine* **6**, 590–6 (2010).
137. Liu, X. *et al.* Preparation of a ligustrazine ethosome patch and its evaluation in vitro and in vivo. *Int. J. Nanomedicine* **6**, 241–7 (2011).
138. Bhana, R., Verma, A. & Jain, S. Development and characterization of ethosomes bearing losartan potassium for transdermal drug delivery. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **5**, 35–40 (2013).
139. Bendas, E. R. & Tadros, M. I. Enhanced transdermal delivery of salbutamol sulfate via ethosomes. *AAPS PharmSciTech* **8**, E107 (2007).
140. An, K., Sun, Y., Xu, L. & Cui, X. Preparation and in vitro evaluation of simvastatin ethosome. *Artif. Cells. Blood Substit. Immobil. Biotechnol.* **39**, 347–50 (2011).
141. Touitou, E., Dayan, N., Bergelson, L., Godin, B. & Eliaz, M. Ethosomes - novel vesicular carriers for enhanced delivery: characterization and skin penetration properties. *J. Control. Release* **65**, 403–18 (2000).
142. Elsayed, M. M. A., Abdallah, O. Y., Naggar, V. F. & Khalafallah, N. M. Lipid vesicles for skin delivery of drugs: reviewing three decades of research. *Int. J. Pharm.* **332**, 1–16 (2007).
143. Dayan, N. & Touitou, E. Carriers for skin delivery of trihexyphenidyl HCl: ethosomes vs. liposomes. *Biomaterials* **21**, 1879–85 (2000).
144. Barakat, H. S., Darwish, I. A., El-Khordagui, L. K. & Khalafallah, N. M. Development of naftifine hydrochloride alcohol-free niosome gel. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **35**, 631–7 (2009).
145. Gupta, M., Vaidya, B., Mishra, N. & Vyas, S. P. Effect of surfactants on the characteristics of fluconazole niosomes for enhanced cutaneous delivery. *Artif. Cells. Blood Substit. Immobil. Biotechnol.* **39**, 376–84 (2011).
146. Solanki, A. B., Parikh, J. R., Parikh, R. H. & Patel, M. R. Evaluation of different compositions of niosomes to optimize aceclofenac transdermal delivery. *Asian J. Pharm. Sci.* **5**, 87–95 (2010).
147. Shahiwala, A. & Misra, A. Studies in topical application of niosomally entrapped Nimesulide. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **5**, 220–5
148. Infarmed. Retirada de Comercialização de medicamentos. *Circular Informativa nº 106/CA* (2004).
149. Das, M. K. & Palei, N. N. Sorbitan ester niosomes for topical delivery of rofecoxib. *Indian J. Exp. Biol.* **49**, 438–45 (2011).
150. Kaur, K., Jain, S., Sapra, B. & Tiwary, A. K. Niosomal gel for site-specific sustained delivery of anti-arthritic drug: in vitro-in vivo evaluation. *Curr. Drug Deliv.* **4**, 276–82 (2007).
151. Jigar, V., Puja, V. & Krutika, S. Formulation and evaluation of topical niosomal gel of erythromycin. **3**, 6–9 (2011).

152. Tabbakhian, M., Tavakoli, N., Jaafari, M. R. & Daneshamouz, S. Enhancement of follicular delivery of finasteride by liposomes and niosomes 1. In vitro permeation and in vivo deposition studies using hamster flank and ear models. *Int. J. Pharm.* **323**, 1–10 (2006).
153. RK, K., AK, S. & S, R. Novel vesicular approach for topical delivery of baclofen via Niosomes. *Lat. Am. J. Pharm.* **29**, 1364–70 (2010).
154. Bhaskar, K. *et al.* Development of nitrendipine controlled release formulations based on SLN and NLC for topical delivery: in vitro and ex vivo characterization. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **34**, 719–25 (2008).
155. Jain, S., Mistry, M. A. & Swarnakar, N. K. Enhanced dermal delivery of acyclovir using solid lipid nanoparticles. *Drug Deliv. Transl. Res.* **1**, 395–406 (2011).
156. Gide, P. S., Gidwani, S. K. & Kothule, K. U. Enhancement of transdermal penetration and bioavailability of poorly soluble acyclovir using solid lipid nanoparticles incorporated in gel cream. *Indian J. Pharm. Sci.* **75**, 138–42 (2013).
157. Souto, E. B. & Müller, R. H. SLN and NLC for topical delivery of ketoconazole. *J. Microencapsul.* **22**, 501–10 (2005).
158. Souto, E. B., Wissing, S. A., Barbosa, C. M. & Müller, R. H. Development of a controlled release formulation based on SLN and NLC for topical clotrimazole delivery. *Int. J. Pharm.* **278**, 71–7 (2004).
159. Bhalekar, M. R., Pokharkar, V., Madgulkar, A., Patil, N. & Patil, N. Preparation and evaluation of miconazole nitrate-loaded solid lipid nanoparticles for topical delivery. *AAPS PharmSciTech* **10**, 289–96 (2009).
160. Samein, L. H. Preparation and Evaluation of Nystatin Loaded-Solid-Lipid Nanoparticles. *Asian J. Pharm. Res.* **4**, 44–51 (2014).
161. Sheu, M.-T. Development of terbinafine solid lipid nanoparticles as a topical delivery system. *Int. J. Nanomedicine* **7**, 4409 (2012).
162. Schwarz, J. C. *et al.* Nanocarriers for dermal drug delivery: influence of preparation method, carrier type and rheological properties. *Int. J. Pharm.* **437**, 83–8 (2012).
163. Puglia, C. *et al.* Evaluation of alternative strategies to optimize ketorolac transdermal delivery. *AAPS PharmSciTech* **7**, E61–E69 (2006).
164. Jain, S. K. *et al.* Solid lipid nanoparticles bearing flurbiprofen for transdermal delivery. *Drug Deliv.* **12**, 207–15
165. Elnaggar, Y. S. R., El-Massik, M. A. & Abdallah, O. Y. Fabrication, appraisal, and transdermal permeation of sildenafil citrate-loaded nanostructured lipid carriers versus solid lipid nanoparticles. *Int. J. Nanomedicine* **6**, 3195–205 (2011).
166. Uprit, S., Kumar Sahu, R., Roy, A. & Pare, A. Preparation and characterization of minoxidil loaded nanostructured lipid carrier gel for effective treatment of alopecia. *Saudi Pharm. J. SPJ Off. Publ. Saudi Pharm. Soc.* **21**, 379–85 (2013).
167. Gomes, M. J., Martins, S., Ferreira, D., Segundo, M. A. & Reis, S. Lipid nanoparticles for topical and transdermal application for alopecia treatment: development, physicochemical characterization, and in vitro release and penetration studies. *Int. J. Nanomedicine* **9**, 1231–42 (2014).

168. Kim, S. T. *et al.* Topical administration of cyclosporin A in a solid lipid nanoparticle formulation. *Pharmazie* **64**, 510–4 (2009).
169. Zhang, J. & Smith, E. Percutaneous permeation of betamethasone 17-valerate incorporated in lipid nanoparticles. *J. Pharm. Sci.* **100**, 896–903 (2011).
170. Sonawane, R., Harde, H., Katariya, M., Agrawal, S. & Jain, S. Solid lipid nanoparticles-loaded topical gel containing combination drugs: an approach to offset psoriasis. *Expert Opin. Drug Deliv.* **11**, 1833–1847 (2014).
171. Mukherjee, S. *et al.* Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin. Interv. Aging* **1**, 327–48 (2006).
172. Yadav, N., Khatak, S., Vir, U. & Sara, S. Solid lipid nanoparticles - a review. *Int. J. Appl. Pharm.* **5**, 8–18 (2013).
173. Rouse, J. G., Yang, J., Ryman-Rasmussen, J. P., Barron, A. R. & Monteiro-Riviere, N. A. Effects of mechanical flexion on the penetration of fullerene amino acid-derivatized peptide nanoparticles through skin. *Nano Lett.* **7**, 155–60 (2007).
174. Cosméticos. at <<http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/COSMETICOS>>
175. Print, I. *et al.* Ethosomes: A Novel Deformable Carrier Figure 1 : Structure of skin . *World J. Pharm. Sci.* (2015).
176. Capture . at <<https://www.sweetcare.pt/dior-capture-totale-cream-multi-perfection-rosto-pescoco-spf20-p-003374di>> Acedido a 14-11-2015
177. Sharma, B. & Sharma, A. Future prospect of nanotechnology in development of anti-ageing formulations. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **4**, 57–66 (2012).
178. Kaur, I. P., Kapila, M. & Agrawal, R. Role of novel delivery systems in developing topical antioxidants as therapeutics to combat photoageing. *Ageing Res. Rev.* **6**, 271–88 (2007).
179. Lasic, D. Applications of Liposomes. **1**, 9 (1996).
180. *Nanocosmetics and Nanomedicines: New Approaches for Skin Care.* (Springer Science & Business Media, 2011). at <<https://books.google.com/books?id=CnGTVL5r3VMC&pgis=1>> Acedido a 10-10-2015
181. Sharma, A., M, S. K. & Mahadevan, N. Nanotechnology: a promising approach for cosmetics. *Int. J. Recent Adv. Pharm. Res.* **2**, 54–61 (2012).
182. Ozer, O. & Gokce, E. H. A comparative evaluation of coenzyme Q10-loaded liposomes and solid lipid nanoparticles as dermal antioxidant carriers. *Int. J. Nanomedicine* **7**, 5109 (2012).
183. Blume, G. Flexible liposomes for topical applications in cosmetics. *Ski. Deliv. Syst.* (2008). at <<http://www.sopharcos.de/pdf/flexible-liposomes-for-topical-application-in-cosmetics.pdf>> Acedido a 27-10-2015
184. Vyas, L. K., Tapar, K. K., Nema, R. K. & Parashar, A. K. Development and characterization of topical liposomal gel formulation for anti-cellulite cctivity. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **5**, 1–5 (2013).

185. Ramalho, A. T. & Curvelo, S. Substâncias Cosmetologicamente Activas Caracterização, Indicação, Eficácia e Segurança Cafeína.pdf. *Rev. Lusófona Ciências e Tecnol. da Saúde* 183–190 (2006).
186. Bonté, F., Noel-Hudson, M. S., Wepierre, J. & Meybeck, A. Protective effect of curcuminoids on epidermal skin cells under free oxygen radical stress. *Planta Med.* **63**, 265–6 (1997).
187. Ahshawat, M. S. & Saraf, S. Preparation and characterization of herbal creams for improvement of skin viscoelastic properties. *Int. J. Cosmet. Sci.* **30**, 183–93 (2008).
188. Saraf, S., Jeswani, G., Kaur, C. D. & Saraf, S. Development of novel herbal cosmetic cream with Curcuma longa extract loaded transfersomes for antiwrinkle effect. *J. Pharm. Pharmacol.* **5**, 1054–1062 (2011).
189. Nasir, A., Harikumar, S. & Amanpreet, K. Niosomes: an Excellent Tool for Drug Delivery. *Int. J. Res. Pharm. Chem.* **2**, 479–487 (2012).
190. Chandu, V. P. *et al.* Niosomes : A Novel Drug Delivery System. *Int. J. Nov. trends Pharm. Sci.* **2**, 25–31 (2012).
191. Niosôme. at <https://www.perfumestation.com/fragrances_product.asp?gender=w&fragrance=LANCOME+NIOSOME+PLUS> Acedido a 11-11-2015
192. Pawar, H. A. & Bhangale, B. D. Phytosome as a Novel Biomedicine : A Microencapsulated Drug Delivery System. *J. Bioanal. Biomed.* **7**, 6–12 (2015).
193. Indena. at <<http://www.indena.com/>> Acedido a 28-10-2015
194. Soleil Sunscreen Oil-Free Sun Protection. at <<http://buzzbeauty.com/store/sbnt/category/Skincare/69>> Acedido a 12-11-2015
195. Gel Creme Nanocápsulas - 50g - Loja Buona Vita. at <<http://www.buonavita.com.br/gel-creme-nanocapsulas-fps-50g/p>> Acedido a 12-11-2015
196. Nanobase. at <<http://www.pharmalife.bg/product/2433/nanobaze-krem-za-mnogo-suha-kozha-30-gr-nanobase-cream.html>> Acedido a 12-11-2015
197. Jennings, V., Schäfer-Korting, M. & Gohla, S. Vitamin A-loaded solid lipid nanoparticles for topical use: drug release properties. *J. Control. Release* **66**, 115–26 (2000).
198. Wissing, S. A. & Müller, R. H. Cosmetic applications for solid lipid nanoparticles (SLN). *Int. J. Pharm.* **254**, 65–8 (2003).
199. Wissing, S. A. & Müller, R. H. The influence of solid lipid nanoparticles on skin hydration and viscoelasticity--in vivo study. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **56**, 67–72 (2003).
200. Loo, C. *et al.* Effect of compositions in nanostructured lipid carriers (NLC) on skin hydration and occlusion. *Int. J. Nanomedicine* **8**, 13–22 (2013).
201. Zhai, H. & Maibach, H. I. Effects of skin occlusion on percutaneous absorption: an overview. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* **14**, 1–10
202. Villalobos-Hernández, J. R. & Müller-Goymann, C. C. Novel nanoparticulate carrier

- system based on carnauba wax and decyl oleate for the dispersion of inorganic sunscreens in aqueous media. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **60**, 113–22 (2005).
203. Khameneh, B., Halimi, V., Jaafari, M. R. & Golmohammadzadeh, S. Safranal-loaded solid lipid nanoparticles: evaluation of sunscreen and moisturizing potential for topical applications. *Iran. J. Basic Med. Sci.* **18**, 58–63 (2015).
 204. Xiao, L., Takada, H., Gan, X. H. & Miwa, N. The water-soluble fullerene derivative ‘Radical Sponge®’ exerts cytoprotective action against UVA irradiation but not visible-light-catalyzed cytotoxicity in human skin keratinocytes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **16**, 1590–1595 (2006).
 205. Donnelly, R. F. & Singh, T. R. R. *Novel Delivery Systems for Transdermal and Intradermal Drug Delivery*. (John Wiley & Sons, 2015). at <<https://books.google.com/books?id=yRolCgAAQBAJ&pgis=1>>
 206. Dr Brandt Lineless Cream - eleven.se. at <<http://eleven.se/en/dr-brandt-lineless-cream-8019.html>> Acedido a 12-11-2015
 207. Elixirin c60. at <<http://www.untbrasil.com.br/index.php/elixirin-c60-age-renew-facial.html>> Acedido a 12-11-2015
 208. Duncan, R. & Gaspar, R. Nanomedicine(s) under the microscope. *Mol. Pharm.* **8**, 2101–41 (2011).
 209. WIECHERS, J. W. Small, Smaller and Nano Materials: An Invisible Benefit. *Cosmet. Toilet.* **125**, (2010).
 210. Mihranyan, A., Ferraz, N. & Strømme, M. Current status and future prospects of nanotechnology in cosmetics. *Prog. Mater. Sci.* **57**, 875–910 (2012).
 211. Videira, M. de C. Nanopartículas Lipídicas como sistemas transportadores de fármacos para administração pulmonar. (2008).
 212. SCCP. Preliminary opinion on safety of nanomaterials in cosmetic products. in *I* 1–56 (2007). at <http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_099.pdf>
 213. Infarmed. *Orientações para a avaliação de segurança de nanomateriais em produtos cosméticos nº160/CD/8.1.6*.

Anexos

O tema “Sistemas nanoparticulados aplicados à dermocosmética” teve como base um projeto de investigação desenvolvido na unidade curricular de Projeto através da bolsa de Projeto de Investigação (PADIC) que me foi atribuída. O desenvolvimento deste projeto deu origem à publicação:

- Artigos:
 - ❖ Antunes A F, Rijo P, Silva C, Reis C P. Nanosystems for skin delivery: from drugs to cosmetics. *Current Drug Metabolism*. Facto de impacto: 2,976 (em publicação)
 - ❖ Reis C, Antunes A F, Rijo P, Baptista M, Mota J, Rodrigues LM. A novel topical association with zinc oxide, chamomile and aloe vera extracts - stability and safety studies. *Biomedical and Biopharmaceutical Research (BBR)*; 247.2015
- Poster:
 - ❖ Antunes A F, Rijo P, Mota J, Reis C. “Development and characterization of cosmetics containing natural products”. I Jornadas CBIOS de 9 a 10 de Outubro de 2014 na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias;
- Abstracts para proposta de pósteres no III Simpósio Nacional de Nanociência e Nanotecnologia Biomédica a 15 de Abril de 2016:
 - ❖ Extratos naturais encapsulados em sistemas nanoparticulados e incorporados numa pasta dentífrica;
 - ❖ Extratos naturais encapsulados em sistemas nanoparticulados e incorporados num gel dentário;