



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

MARINA RODRIGUES DE AMORIM SANTOS

**NOVOS SISTEMAS DE LIBERAÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO TÓPICA DE
PRINCÍPIOS ATIVOS DE ORIGEM NATURAL**

**BRASÍLIA - DF
2021**

MARINA RODRIGUES DE AMORIM SANTOS

**NOVOS SISTEMAS DE LIBERAÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO TÓPICA DE
PRINCÍPIOS ATIVOS DE ORIGEM NATURAL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Universidade de Brasília, como parte das
exigências do Curso de Farmácia da
Faculdade de Ciências da Saúde, como
requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel.

Prof. Dr. Guilherme Martins Gelfuso
Orientador

**BRASÍLIA - DF
2021**

*À minha mãe Marinalva pelo apoio e carinho em
todas as etapas e por ser o meu maior exemplo de vida.
Ao meu pai Fernando pelo exemplo de amor.
Dedico*

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me guiar, proteger e me dar força.

À minha família, em especial meus pais, Marinalva e Fernando, por estarem ao meu lado durante toda minha caminhada. Obrigada pelo incentivo e torcida por meu sucesso.

À Universidade de Brasília e ao Departamento de Farmácia, pela oportunidade oferecida para a realização da graduação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudos para realização do estágio e iniciação científica na Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA), que me fez despertar muito interesse na área de tecnologia farmacêutica.

Aos meus amigos do Laboratório de Processos Químicos (LPQ), pela boa convivência e pelo aprendizado.

Meus sinceros agradecimentos à Natália, pela disposição, tempo e conselhos, por me ajudar em todas as etapas de desenvolvimento da escrita deste trabalho e pelo excelente *feedback* no processo produtivo. Muito Obrigada!

Ao meu orientador, Prof. Dr. Guilherme Martins Gelfuso, pelo apoio e ótima orientação durante todo o desenvolvimento da pesquisa, pelos ensinamentos e oportunidades oferecidas para meu crescimento profissional e pessoal. Muito obrigada!

À banca examinadora pela participação e disponibilidade para contribuir com este trabalho.

Aos meus amigos “Solares”: Cadu, Babi, Whit e Cat, pelo companheirismo, conselhos e afeto. A ajuda de vocês foi fundamental.

A todos que diretamente ou indiretamente colaboraram para a execução deste trabalho e encerramento de mais uma etapa importante na minha vida.

Muito obrigada!

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

Os novos sistemas de liberação tópicos abrangem uma gama de tecnologias voltadas para melhorar o desempenho de formulações dermatológicas e cosméticas, muitas delas contendo princípios ativos naturais. Neste contexto, este trabalho teve como objetivo principal realizar uma revisão de literatura sobre os novos sistemas de liberação para administração tópica de princípios ativos de origem natural. A revisão da literatura científica abrangeu 14 trabalhos dos últimos dez anos, introduzindo a avaliação e os impactos das novas abordagens tecnológicas relacionadas à estabilidade, biodisponibilidade e toxicidade para liberação de produtos naturais e suas possíveis aplicações, incluindo as funções terapêuticas. Entre os trabalhos selecionados, 50% discutem sobre os nanossistemas, 21% abordam os sistemas vesiculares, 21% as microemulsões e apenas 6% são correspondentes aos sistemas nanofibrosos. As nanopartículas e nanoemulsão estão sendo muito empregadas em formulações tópicas que visam ações terapêuticas e o aumento da absorção, elas apresentam como vantagem a baixa toxicidade e aumento da entrega local, e podem ser formuladas com princípios naturais de ação anti-inflamatória e antioxidante. Já as nanofibras são bastante empregadas em curativos e se mostram promissoras para incorporação e liberação de ativos de origem natural, além de apresentarem vantagens relacionadas a estabilidade, porém sua principal desvantagem é o elevado custo de produção. Os sistemas vesiculares são muito utilizados em formulações para o tratamento de doenças crônicas tópicas, sendo consideradas formulações altamente eficientes, no entanto, apresentam pouco direcionamento em tecidos em condições “não fisiológicas”. Com base na revisão realizada é possível afirmar que as novas estratégias de formulação podem melhorar a eficácia do ativo natural por reduzirem a sua degradação e aumentarem a absorção tópica.

Palavras-chave: Novos Sistemas de Liberação, Princípio Ativo de Origem Natural, Fármacos Naturais.

ABSTRACT

The new delivery systems considered encompass a range of technologies aimed at improving the performance of dermatological and cosmetic formulations, many of them containing natural active principles. In this context, this work had as main objective to carry out a literature review on new delivery systems for the topical administration of active principles of natural origin. The scientific literature review covered 14 works from the last ten years, introducing the evaluation and impacts of new technological approaches related to stability, bioavailability and toxicity for the release of natural products and their possible applications, including therapeutic functions. Among the selected works, 50% discuss nanosystems, 21% approach vesicular systems, 21% deal with microemulsions and only 6% correspond to nanofibrous systems. As nanoparticles and nanoemulsion are being widely used in topical formulations aimed at therapeutic actions and increased absorption, they have the advantage of low toxicity and increased local delivery, and can be formulated with natural principles of anti-inflammatory and antioxidant action. Nanofibers, on the other hand, are widely used in dressings and show promise for incorporation and release of actives of natural origin, in addition to presenting advantages related to stability, but their main disadvantage is the high production cost. Vesicular systems are widely used in formulations for the treatment of topical chronic diseases, with highly efficient formulations being examined, however, they present little targeting in tissues under “non-physiological” conditions. Based on the review carried out, it is possible to affirm that the new aggregation strategies can improve the effectiveness of the natural asset by reducing its degradation and increasing its topical absorption.

Keywords: *New Delivery Systems, Active Principle of Natural Origin, Natural Drugs.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura da pele e seus anexos.....	5
Figura 2 - Ilustração das vias de permeação de fármacos através da pele.....	6
Figura 3 - Mecanismos de ação de permeação.....	8
Figura 4 - Representação esquemática da variedade de sistemas vesiculares utilizados em aplicações transdérmicas.....	11
Figura 5 - Uma ilustração esquemática da nanoemulsão de óleo (O) em água (A).....	12
Figura 6 - Representações diagramáticas dos sistemas particulados	14
Figura 7 - Representação diagramática dos sistemas fibrosos.....	15
Figura 8 - Fluxograma apresentando a seleção das publicações para a revisão de literatura.....	21
Figura 9 - Porcentagem dos tipos de sistemas de liberação presentes nos estudos selecionados para a revisão bibliográfica.....	25

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REFERENCIAL TEÓRICO	3
2.1 A pele.....	3
2.2 Transportes de fármacos pela pele.....	5
2.3 Novos sistemas de liberação tópica de fármacos.....	9
2.4 Princípios ativos de origem natural	15
2.5 Utilização de princípios ativos de origem natural em aplicações tópicas	17
3 OBJETIVOS	19
3.1 Objetivo geral	19
3.2 Objetivos específicos	19
4 METODOLOGIA.....	20
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	30
REFERÊNCIAS	32

1 INTRODUÇÃO

A administração de fármacos pela via tópica dermatológica tem despertado grande interesse da indústria farmacêutica, uma vez que constitui uma alternativa para casos de tratamentos localizados com redução ou eliminação de efeitos adversos relacionados a outras vias sistêmicas, como a oral e a parenteral (SILVA *et al.*, 2020). No entanto, essa via ainda se destina apenas a um grupo restrito de fármacos, devido ao fato de que a pele apresenta uma baixa permeabilidade a moléculas exógenas, em consequência da função de barreira desempenhada principalmente pela camada córnea (SOARES *et al.*, 2015).

Fatores como idade, temperatura, estado da pele, área de aplicação, tempo de contato e grau de hidratação influenciam na penetração do fármaco (ALEXANDER *et al.*, 2012). Além disso, as características físico-químicas do fármaco também são determinantes para sua absorção pela pele (SALA *et al.*, 2018).

Para atingir o estrato córneo, epiderme viável e/ou derme, muitos princípios ativos enfrentam limitações devido ao tamanho, penetração lenta, rápida volatilização, degradação pelo efeito ambiental, foto-instabilidade, entre outros fatores (SHAKEEL *et al.*, 2012; PUGLIA *et al.*, 2016). Isso restringe a obtenção de novos medicamentos, com destaque para aqueles que contêm ativos naturais, que são muito suscetíveis a sofrerem oxidação, prejudicando a sua biodisponibilidade para se obter o efeito terapêutico, por exemplo (XIE *et al.*, 2021; CHENG *et al.*, 2020).

Dessa forma, técnicas de permeação ou sistemas de liberação estão sendo desenvolvidos para melhorar a biodisponibilidade e aumentar a gama de medicamentos e produtos dermatológicos para administração tópica (MATHUR; SATRAWALA; RAJPUT, 2010; THAKUR *et al.*, 2011).

A utilização de princípios ativos naturais possui um grande potencial para serem incorporados em preparações dermatológicas e cosméticas devido à presença de metabólitos secundários como catequinas, taninos, flavonoides, terpenos e saponinas que apresentam propriedades terapêuticas (FERREIRA-NUNES *et al.*, 2018). A inclusão desses princípios em produtos para a pele está se tornando popular, pois eles podem ser benéficos para muitas condições que os dermatologistas tratam rotineiramente, como rosácea, fotoenvelhecimento e câncer de pele, com notáveis ações antioxidantes, anti-inflamatórias e anticarcinogênicas (ARGENTA *et al.*, 2011).

As pesquisas que estão sendo realizadas para expandir a gama de produtos tópicos disponíveis comercialmente se concentram em quatro aspectos: (1) encontrar novos sistemas de liberação e novas substâncias ativas; (2) encontrar sistemas que utilizam princípios ativos naturais com inovação dermocosmética; (3) analisar a estabilidade desses sistemas e (4) evidenciar suas ações terapêuticas (LEITE-SILVA *et al.*, 2012; GRICE *et al.*, 2012; RAHMAN *et al.*, 2020).

Neste contexto, o presente trabalho possui como objetivo reunir os dados referentes às estratégias de liberação de princípios ativos de origem natural para administração tópica dermatológica, evidenciando novas tecnologias para aumentar a estabilidade e liberação dos ativos naturais.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 A pele

A pele é o maior órgão do corpo humano, alcança 16% do peso corporal e desempenha múltiplas funções. Graças à camada queratinizada da epiderme, o estrato córneo, ocorre a proteção do organismo contra desidratação e atritos. Por meio de suas terminações nervosas sensoriais, a pele recebe constantemente informações sobre o ambiente e as envia para o sistema nervoso central. Com seus vasos sanguíneos, glândulas e tecido adiposo, colabora com a termorregulação do corpo. Um pigmento que é produzido e acumulado na epiderme, a melanina, tem função protetora contra os raios ultravioleta. Na pele, também se forma vitamina D3 pela ação da radiação ultravioleta do sol sobre os precursores sintetizados no organismo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Este órgão constitui a primeira linha de defesa do organismo contra as partículas exógenas, bem como a última barreira que separa o organismo do seu ambiente hostil de agentes patogênicos e tóxicos. A pele oferece assim, naturalmente, uma baixa permeabilidade e elevada resistência ao movimento de moléculas e organismos estranhos (LANDMANN, 1988; KARANDE; MITRAGOTRI, 2009; MADISON, 2003).

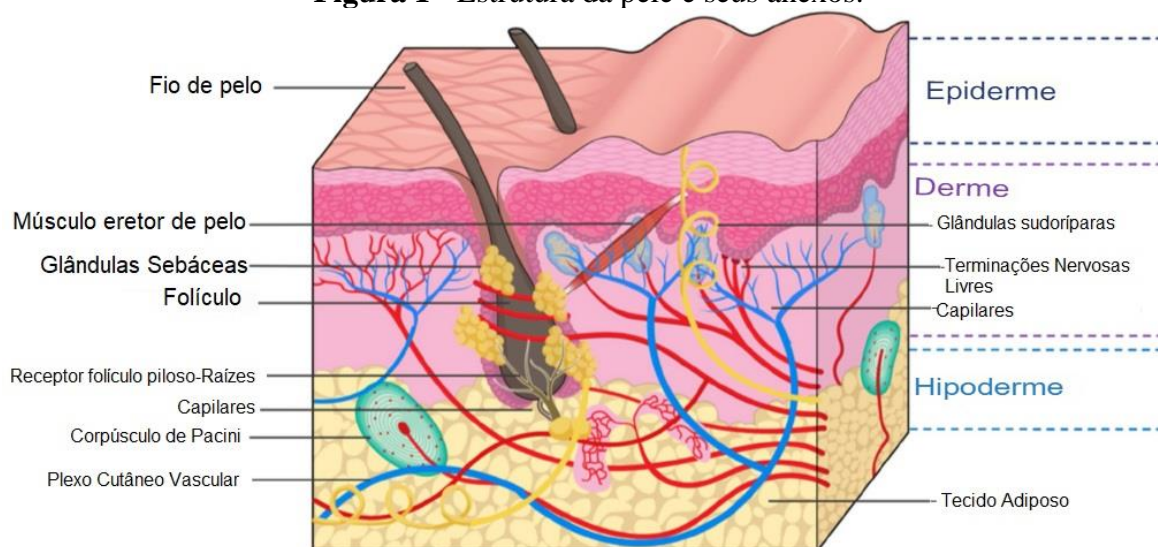
Três camadas constituem a pele humana: a epiderme, derme e hipoderme ou tecido subcutâneo. A camada epidérmica é composta por cerca de 90% de queratinócitos, que possuem a função de sintetizar queratina, uma proteína com finalidade protetora (NATARAJAN *et al.*, 2014; KOLARSICK; KOLARSICK; GOODWIN, 2011). A derme, camada média da pele, é constituída de fibroblastos e da proteína fibrilar denominada colágeno, é vascularizada e apresenta terminações nervosas, folículos pilosos e glândulas sudoríparas e sebáceas. Abaixo da derme, encontra-se o tecido subcutâneo que contém as

células gordurosas e os linfócitos além de ser responsável pela termorregulação do corpo (SILVA, 2010).

Além dos queratinócitos, outros tipos celulares compõem a epiderme, como os melanócitos, células de Langherans e células de Merkel (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013). A divisão em camadas da epiderme é realizada conforme a morfologia dos queratinócitos, possuindo assim camada basal, camada de células escamosas, camada granular e a camada córnea (SILVA, 2010).

A camada basal é o local de atividade mitótica das células da epiderme e os danos causados às células dessa camada podem conseqüentemente afetar a proliferação celular. Mais acima, há duas camadas de células viáveis que são denominadas de estrato escamoso e estrato granuloso ou granular. O estrato granuloso é responsável pela síntese de proteínas envolvidas no mecanismo de queratinização. Por fim, a camada córnea, ou estrato córneo, é responsável por proteger de forma mecânica a epiderme. É uma barreira contra entrada de substâncias estranhas, além de evitar a perda de água. As células encontradas nesta camada são consideradas corneócitos, pois perderam a sua viabilidade, ou seja, não possuem mais a capacidade de regeneração (SILVA, 2010). O conteúdo do estrato córneo é mais lipídico que de outras camadas da epiderme. A estrutura da pele e seus anexos pode ser observada na Figura 1.

Figura 1 - Estrutura da pele e seus anexos.

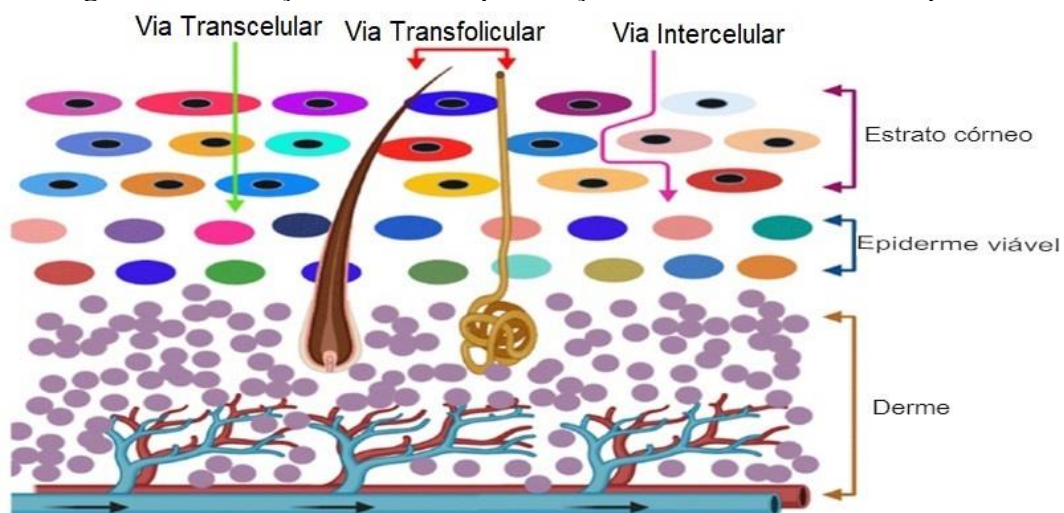


Fonte: Adaptado de Ramadon *et al.* (2021).

2.2 Transportes de fármacos pela pele

Para a maioria das moléculas de fármacos, cruzar o estrato córneo é a etapa mais difícil e serve como uma fase limitadora da taxa de absorção. No entanto, existem três vias propostas através das quais as moléculas podem cruzar o estrato córneo e obter acesso às regiões inferiores da pele, isto é, a derme (QINDEEL *et al.*, 2020). Essas vias podem ser visualizadas no esquema apresentado na Figura 2 e incluem: via intercelular, via transcelular e via transfolicular.

Figura 2 - Ilustração das vias de permeação de fármacos através da pele.



Fonte: Adaptado de Qindeel *et al.* (2020).

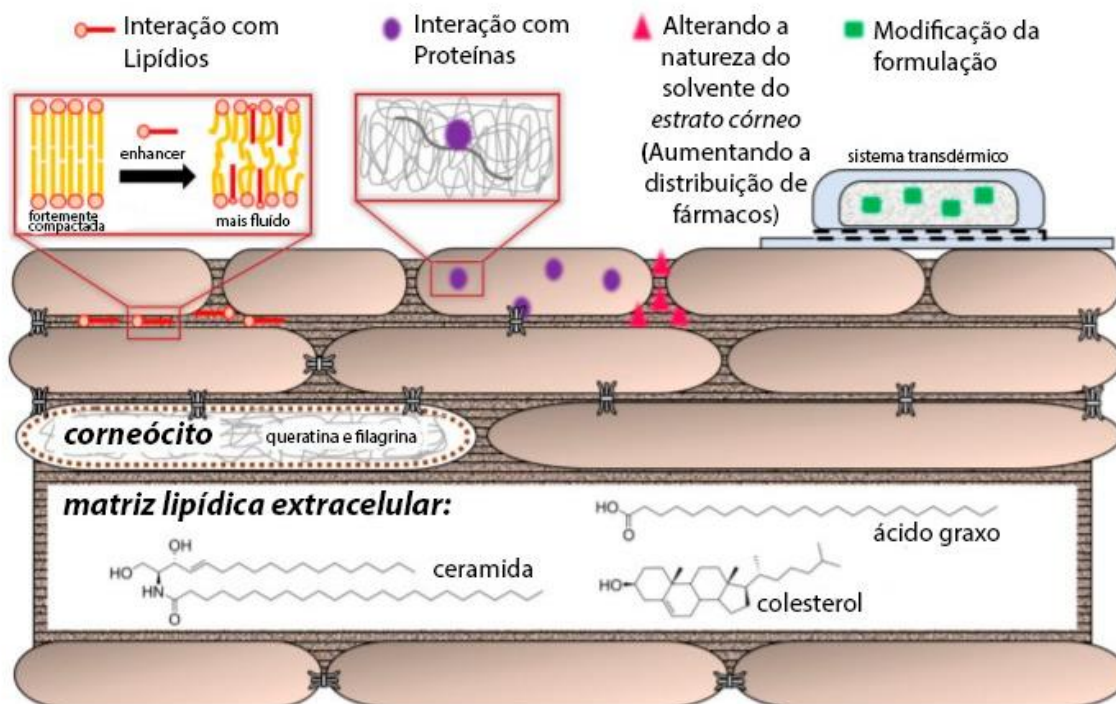
A via intercelular conduz ao redor dos corneócitos através da matriz lipídica. Embora a fase lipídica extracelular esteja longe de ser homogênea, é a única fase contínua no estrato córneo. Assim, a rota lipídica é o principal caminho através do estrato córneo para a maioria dos medicamentos de pequeno porte molecular, apesar do comprimento ser consideravelmente maior do que a espessura do estrato córneo, o comprimento maior se deve ao caminho tortuoso que o fármaco tem que percorrer (MITRAGOTRI, 2003; POTTS; GUY, 1992; WILLIAMS, 2003).

Outra possibilidade de cruzar o estrato córneo é direcionar o fármaco pela rota transcelular. Embora mais curta do que a rota intercelular, esta via envolve vários obstáculos no ambiente, que incluem o interior da célula preenchida com queratina hidratada, o envelope de célula de proteína altamente reticulado, a monocamada de lipídio covalente na superfície do corneócito (envelope lipídico) e os lipídios intercelulares livres. A maioria das moléculas tem dificuldade para cruzar o estrato córneo por este processo, pois envolve múltiplas etapas de partição e difusão através de domínios hidrofílicos e lipofílicos (KOVÁČIK; KOPEČNÁ; VÁVROVÁ, 2020).

Além disso, uma molécula também pode atravessar o estrato córneo, pela via transfolicular ou rota de “derivação” através dos folículos capilares ou dutos de suor. A área desses apêndices é bastante pequena (aproximadamente 0,1% da superfície da pele), limitando o uso prático desta via para a maioria dos medicamentos. A rota de “derivação” pode se tornar importante para grandes compostos hidrofílicos e íons, vários carreadores de fármacos e transporte iontoforético (BARRY, 2002; SCHEUPLEIN, 1967; SUHONEN; BOUWSTRA; URTTI, 1999; WILLIAMS, 2003).

O estrato córneo consiste em células anucleadas achatadas, corneócitos, embebido em uma matriz lipídica, conforme apresentado na Figura 3. Os corneócitos são preenchidos com feixes de queratina e outras proteínas, como a filagrina (principal proteína necessária para a formação da camada córnea), e sua membrana celular é substituída por uma camada de proteína altamente reticulada, denominada envelope corneócito (cornificado) (CANDI; SCHMIDT; MELINO, 2005). O envelope de corneócitos é ainda constituído por uma monocamada de lipídios ultralongos, chamados de envelope lipídico de corneócitos. Esta monocamada de lipídio provavelmente atua como um andaime para a orientação da matriz extracelular lipídica e evita um limite permeável entre as células hidrofílicas e domínios hidrofóbicos extracelulares.

Figura 3 - Mecanismos de ação de permeação.



Fonte: Adaptado de Kováčik, Kopečná e Vávrová (2020).

A matriz lipídica extracelular no estrato córneo é única em sua composição e organização. As principais classes de lipídios do estrato córneo compreendem ceramidas, ácidos graxos livres e colesterol em uma razão molar de aproximadamente 1: 1: 1 (ELIAS; GOERKE; FRIEND, 1977).

Algumas características importantes precisam ser levadas em consideração ao se desenvolver uma formulação para aplicação tópica já que é no estrato córneo que ocorre a divisão das moléculas da formulação que estão em contato com a pele. A distribuição das moléculas da formulação dependerá, por exemplo, da sua viscosidade, que é um dos fatores determinantes para a entrega do fármaco, assim como pH. As formulações que contêm moléculas ou princípio ativo de origem natural, também serão afetados pela dissolução nos estágios iniciais do processo de entrega no estrato córneo. Dessa forma, o particionamento no estrato córneo será favorável para uma molécula lipofílica de uma formulação hidrofílica,

características essenciais para uma boa liberação do princípio ativo na pele (KOVÁČIK; KOPEČNÁ; VÁVROVÁ, 2020).

2.3 Novos sistemas de liberação tópica de fármacos

A utilização de nanocarreadores para aplicação tópica de princípios ativos, principalmente aqueles de origem vegetal vem crescendo muito nos últimos anos. Os sistemas de liberação mais utilizados segundo Yang *et al.* (2020) são: nanovesículas, sistemas particulados (micro e nanopartículas e nanotransportadores de lipídios estruturados), emulsão (micro e nanoemulsão), emulsão multicamadas (micelas e emulsões *pickering*) e sistemas fibrosos (nanofibras e nanotubos).

Os sistemas nanovesiculares consistem em nanovesículas, que possuem a definição de nanoescala e vesículas. Correspondem a uma pequena estrutura dentro de uma célula, que consiste num fluido incluso por uma bicamada lipídica ou outros análogos, como surfactantes (CLARES *et al.*, 2014; ROBERTS *et al.*, 2017; SALA *et al.*, 2018; ZYCHAR; KATAOKA; AUDI, 2016). As nanovesículas têm a capacidade de incorporar fármacos hidrofílicos e lipofílicos ao mesmo tempo, diminuindo a exposição dos órgãos do hospedeiro às drogas potencialmente tóxicas, permitindo a modificação da superfície por uma variedade de grupos químicos diferentes (DESHMUKH *et al.*, 2016).

Algumas nanovesículas usadas para facilitar a liberação tópica e transdérmica incluem lipossomas, etossomos, transfersomes, niossomas e fitossomas. Essas nanovesículas são classificadas com base no componente principal utilizado na formulação (RAMADON *et al.*, 2021).

Os lipossomos são compostos por uma bicamada fosfolipídica (principalmente de lectinas) e um núcleo hidrófilo em formato esférico submicroscópicos com diâmetro entre

25 e 5000 nm e características anfífilas, para aumentar a afinidade com a membrana plasmática (ZYCHAR; KATAOKA; AUDI, 2016).

O colesterol é frequentemente adicionado para melhorar a estabilidade das bicamadas na presença de fluidos biológicos. Consequentemente, o colesterol reduz a permeabilidade e o vazamento da carga ativa. Para limitar a oxidação de fosfolípidos, também pode ser incorporado na composição tampões de pH neutro e antioxidantes, como o ascorbato de sódio (SALA *et al.*, 2018).

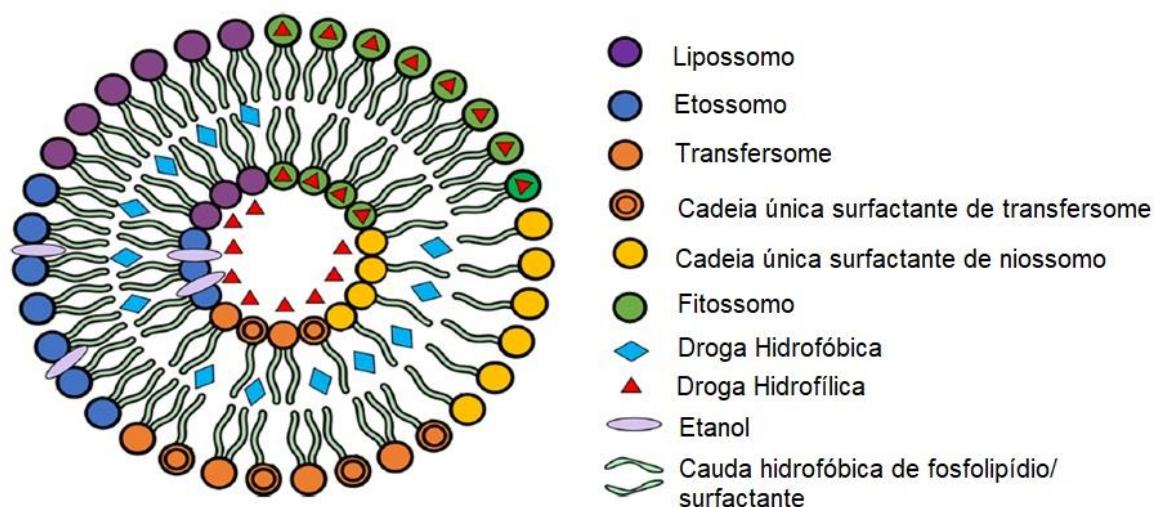
Os etossomos são vesículas lipídicas compostas por fosfolípidos e uma grande quantidade de etanol (20 a 45%). O etanol é conhecido por ser um potencializador de penetração na pele (WILLIAMS, 2003). Ele também tem vários efeitos sobre as propriedades físico-químicas dos etossomos: o etanol reduz o tamanho das vesículas (DAYAN; TOUITOU, 2000); oferece uma carga superficial negativa que pode levar a um tamanho diminuído da vesícula, causando maior estabilidade ao longo do tempo e consequentemente melhorando a permeação da pele (LOPEZ-PINTO; GONZALEZ-RODRIGUEZ; RABASCO, 2005).

Os transfersomes são lipossomas com propriedades especiais, capazes de atravessar o estrato córneo e penetrar profundamente na pele. São compostos de várias bicamadas fosfolipídicas com um componente adicional, um tensoativo (substâncias que diminuem a tensão superficial ou influenciam a superfície de contato entre dois líquidos) (SALA *et al.*, 2018). Dessa forma, a vesícula se torna menos rígida facilitando sua permeação na pele.

Os neossomos são vesículas não iônicas (sem carga) dispersas em fase aquosa, tensoativos que alteram progressivamente a natureza da barreira lipídica da pele e combinam um ou mais componentes hidrofóbicos com um grupo hidrofílico. Os neossomas podem unir-se com os lipídios do estrato córneo melhorando a estabilidade e aumentando a permeabilidade cutânea (TOSHIMITSU; FLORENCE, 1994).

Os fitossomos são pequenas estruturas semelhantes a células. Sua formulação à base de plantas contém os fito constituintes bioativos do extrato de ervas circundantes e ligados por um lipídio (JAIN *et al.*, 2010). São uma grande evolução no sistema de liberação na fitoterapia. A representação esquemática das variedades de sistemas vesiculares utilizados em aplicações tópicas e transdérmicas pode ser visualizada na Figura 4.

Figura 4 - Representação esquemática da variedade de sistemas vesiculares utilizados em aplicações transdérmicas.

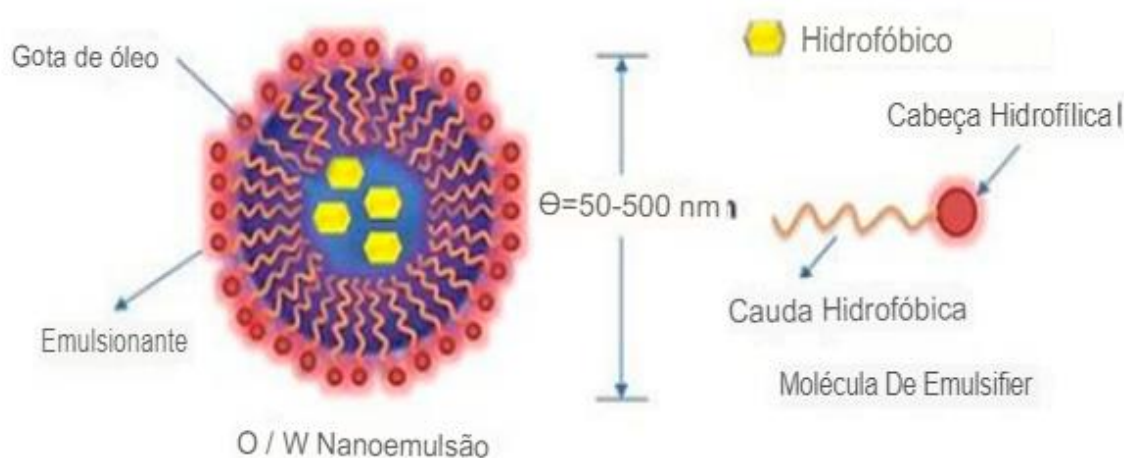


Fonte: Adaptado de Ramadon *et al.* (2021).

As micro e nanoemulsões estão recebendo cada vez mais atenção na indústria cosmética e farmacêutica, pois podem ser diretamente aplicadas à pele na forma de gotas, *sprays* ou semissólidos, com a adição de um agente espessante. A microemulsão é opaca, e considerada um sistema termodinamicamente estável que consiste em duas dispersões de líquidos imiscíveis estabilizadas por surfactantes e/ ou co-surfactantes (YANG *et al.*, 2020). Já a nanoemulsão é transparente, termodinamicamente instável, pode ser constituída por fase lipídica, água e agentes surfactantes estáveis O/A (óleo/água) ou constituída por fase aquosa e lipídio A/O (água/óleo). A distribuição no tamanho das gotículas na microemulsão é estreita e na nanoemulsão é larga (ZYCHAR; KATAOKA; AUDI, 2016).

Uma ilustração esquemática de uma micro/nanoemulsão é representada abaixo (FIGURA 5). Na figura, pode-se observar uma micro/nanoemulsão composta por óleo e água que é estabilizada com o auxílio de um tensoativo e um co-tensoativo, os quais formam um filme interfacial na superfície da gotícula da fase interna (RAHMAN *et al.*, 2020).

Figura 5 - Uma ilustração esquemática da micro/nanoemulsão de óleo (O) em água (A).



Fonte: Adaptado de Rahman *et al.* (2020).

As nanopartículas têm sido investigadas para várias aplicações biomédicas há mais de uma década. Podem ser definidas como “partículas coloidais esféricas que variam em tamanho de 1 a 1000 nm”. Elas ainda podem ser subclassificadas como micro/nanocápsulas ou micro/nanoesferas dependendo das diferentes estruturas internas (FIGURA 6) (GOYAL *et al.*, 2016). Podem ser formadas por polímeros com boa capacidade de formação de filme, como quitosana, goma arábica, amido modificado, alginato de sódio, gelatina e a ciclodextrina, que são materiais de encapsulação populares. Partículas de sílica oco porosas também são frequentemente usadas no encapsulamento baseado em esfera (YANG *et al.*, 2020).

As nanopartículas carregadas de fármacos geralmente se acumulam nos folículos capilares e, assim, facilitam a penetração das moléculas de fármacos através das camadas superficiais do estrato córneo, seguido pela liberação da fármacos nas camadas mais profundas da pele (GOYAL *et al.*, 2016).

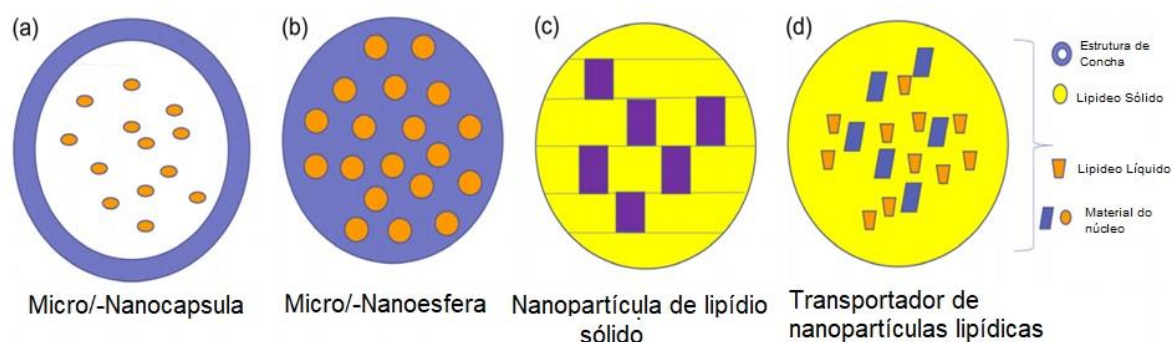
Em geral, o uso de nanopartículas oferece várias vantagens em relação a outros sistemas de liberação de fármacos. As nanopartículas podem ser usadas para (i) aumentar a solubilidade de fármacos altamente hidrofóbicas; (ii) fornecer liberação sustentada e controlada de fármacos encapsulados; (iii) aumentar a estabilidade dos agentes terapêuticos por meios químicos ou físicos; (iv) distribuir concentrações mais altas de fármacos nas áreas-alvo devido a um efeito de permeação e retenção aprimorada e (v) fornecer tratamentos direcionados quando modificados com ligantes específicos de células (GOYAL *et al.*, 2016; HAN *et al.*, 2018).

A Figura 6 apresenta esquematicamente a estrutura dos sistemas particulados: (a) micro/nanocápsula, (b) micro/nanosfera, (c) nanopartícula de lipídio sólido e (d) transportador/carreador de lipídio nanoestruturado. As micro/nanocápsulas geralmente são formadas por uma camada central distinta da estrutura, enquanto micro/nanoesferas se organizam uniformemente misturadas com as partículas esféricas do material do núcleo em uma matriz polimérica, elas podem variar de 1 a 1000 μm e as partículas de 1 a 100 nm. Já as nanopartículas de lipídeos sólidos e o transportador/carreador de lipídio nanoestruturado são formadas por uma dispersão de partículas esféricas que consiste em uma mistura de lipídios sólidos rodeados por uma camada de fosfolipídios com fluidez reduzida dos materiais do núcleo (RAHMAN *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020).

As nanopartículas de lipídios sólidos, quando comparados aos nanocarreadores de lipídio, possui mais capacidade de carga e estabilidade no armazenamento, principalmente

por carregar os lipídios na sua forma sólida e não líquida como no nanocarreador (HAN *et al.*, 2018; QIN *et al.*, 2019; YANG *et al.*, 2020).

Figura 6 - Representações diagramáticas dos sistemas particulados.

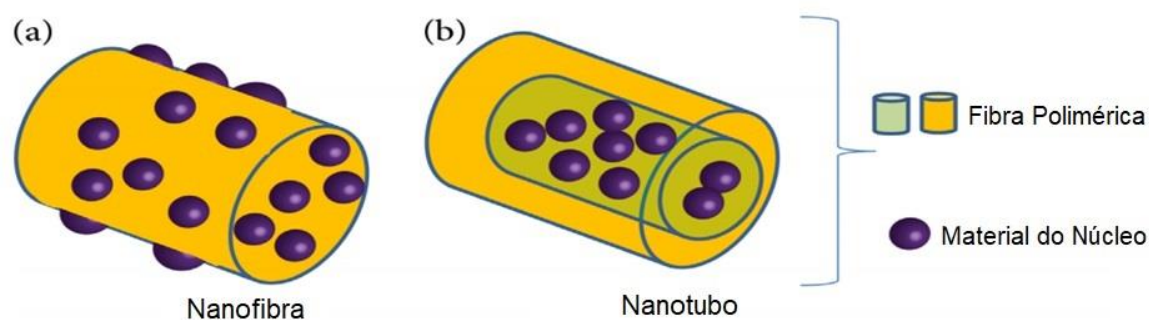


Fonte: Adaptado de Yang *et al.* (2020).

Os sistemas fibrosos (nanofibra e nanotubo) têm amplas aplicações em curativos para feridas, e em mascarar cosméticos devido às suas propriedades desejáveis, incluindo grande área de superfície específica, porosidade controlável, diversidade de carregamento de materiais e propriedades mecânicas ajustáveis (RASOULI *et al.*, 2019). Sobre o contato com a pele, os ingredientes bioativos aprisionados podem ser transmitidos para a epiderme através do contato com o estrato córneo para regeneração da pele (SÉON-LUTZ *et al.*, 2019).

Nanofibras e nanotubos são portadores fibrosos com diâmetro de 1–1000 nm. São constituídos de polímeros, em sua grande maioria alginato (GOMES, 2016; YANG *et al.*, 2020). Os nanotubos são diferenciados das nanofibras por possuírem uma estrutura central, para a liberação sustentada de ingredientes aprisionados no núcleo da estrutura, são sistemas que podem ser formulados com polímeros e são obtidos por eletrospinação (MERCANTE *et al.*, 2021; PEREZ *et al.*, 2012), que são representados na Figura 7.

Figura 7 - Representação diagramática dos sistemas fibrosos.



Fonte: Adaptado de Yang *et al.* (2020).

2.4 Princípios ativos de origem natural

Um princípio ativo de origem natural é definido como um composto químico ou substância produzida por um ser vivo encontrado na natureza, que geralmente tem atividade biológica ou farmacológica e pode ser usado na produção de produtos farmacêuticos (CUTLER; CUTLER, 2000).

Os produtos naturais fazem parte da vida do homem desde os primórdios. Eles são utilizados como fonte de alimentos; de matéria prima para vestuário; em utilidades domésticas; defesa e ataque contra patógenos; na produção de meios de transporte; e como meio restaurador da saúde (SIMÕES *et al.*, 2017). As substâncias de origem natural começaram a ser estudadas no século XIX. A descoberta de suas atividades representou a inserção de substâncias com estruturas diferenciadas na intervenção terapêutica (CRAGG; NEWMA, 2013).

A utilização de formulações tópicas em terapias de doenças humanas torna-se cada vez mais frequente, pois as principais modalidades terapêuticas em doenças crônicas como vitiligo, psoríase e câncer de pele que incluem diversos tratamentos invasivos como: cirurgia, quimioterapia, imunoterapia e radioterapia, possuem realizações limitadas. Essas terapias causam muitos danos a tecidos saudáveis e efeitos adversos. Sendo assim, uma das formas promissoras de intervenção terapêutica para esse tipo de doença, é a utilização de

princípios ativos de origem natural. Pois, além de diminuir os efeitos colaterais, a terapia local pode melhorar muito a qualidade de vida do paciente (KASHYAP *et al.*, 2021).

A aplicação tópica de drogas/princípios consiste na administração local de formulações na pele. O uso de produtos naturais em preparações farmacêuticas de uso tópico, apresenta muitos benefícios para a saúde humana. A descoberta de novas moléculas com atividade terapêutica abrange uma nova gama de terapias, como por exemplo o uso de novos antimicrobianos, já que a resistência bacteriana vem crescendo muito nos últimos anos gerando uma preocupação recorrente na saúde da sociedade (SILVA *et al.*, 2020). Além disso, muitos produtos de origem natural, demonstram notável ação antioxidante e anti-inflamatória que podem ajudar muito na recuperação da pele lesionada, como por exemplo em lesões psoríaticas e dermatites. Pesquisas recentes demonstram um imenso potencial de princípios ativos de origem natural do cerrado utilizados na gestão e cura de feridas, a inovação na utilização desses ativos garante tratamentos alternativos eficazes, seguros e mais econômicos para o paciente (FERREIRA-NUNES *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2019).

No entanto, muitos problemas relacionados à estabilidade e biodisponibilidade já foram descritos na literatura como os apresentados pelos autores Yapar (2017), Matos *et al.* (2019) e Hajialyani *et al.* (2018). Atualmente, muitas pesquisas são voltadas ao desenvolvimento de novas estratégias de entrega visando solucionar essas limitações relacionadas à estabilidade e entrega dos princípios na pele.

2.5 Utilização de princípios ativos de origem natural em aplicações tópicas

Muitas preparações farmacêuticas já utilizam em suas formulações princípios ativos de origem natural, visando diversas finalidades como o clareamento, hidratação, ação antimicrobiana e anti-inflamatória. Dentre os princípios ativos mais utilizados destaca-se: *Aloe vera*, *Lythrum salicaria*, *Coix lacryma-jobi* e *Prunus armeniaca* (CHENG *et al.*, 2020).

Um número considerável de maneiras para melhorar a estabilidade e/ou melhorar a penetração na pele de vários agentes bioativos vegetais foram desenvolvidas usando técnicas de encapsulamento. Alguns sistemas contendo lipossomas e micro/nanocápsulas já estão sendo comercializados em produtos comerciais e contribuem para o surgimento de cosméticos à base de ervas ou produtos cosmeticamente ativos (YANG *et al.*, 2020).

No entanto, mais pesquisas são necessárias para desenvolver sistemas capazes de absorver fitoquímicos e agentes sinérgicos, já que além das limitações da formulação com agentes naturais existem as limitações biológicas. Os lipídios localizados na camada córnea, por exemplo, estão dispostos em formas altamente organizadas de bicamadas lamelares, fornecendo integridade de barreira essencial. Como a principal via de penetração de fármacos na pele é através dos lipídios intercelulares (WALTERS; BRAIN, 2002), os processos que extraem os lipídios ou causam desordem em sua camada são susceptíveis de tornar a pele mais permeável a esses materiais. Este conceito é a base para o desenvolvimento de muitas das estratégias de aumento de penetração (LEITE-SILVA *et al.*, 2012).

As formulações tópicas devem possuir algumas características para que sua ação seja efetiva, uma delas é ser hidrofílica, pois a entrega do princípio ativo está diretamente ligada com a interação do fármaco à camada de fosfolipídios do estrato córneo. A partição do fármaco no estrato córneo permite que o fluxo tópico resultante garanta os níveis do fármaco/ativo no local, sendo suficientes para alcançar o compartimento alvo em

concentrações terapêuticas (SINGHAL; LAPTEVA; KALIA, 2017). Além disso, podemos evidenciar outra característica, que é a dosagem efetiva. A quantidade de ativo incorporado nas formulações tópicas está diretamente relacionada com o peso molecular, pois o tamanho da molécula interfere na difusão sobre a camada córnea e conseqüentemente na biodisponibilidade (AULTON; TAYLOR, 2016).

Dessa forma, as novas formulações envolvendo a incorporação de ativos naturais para aplicação tópica precisam evidenciar uma resposta a estímulos de formulações “inteligentes” (formulações capazes de sincronizar o perfil de liberação de um determinado fármaco com as necessidades terapêuticas do paciente), promovendo o desenvolvimento de tecnologias de produção e validação de métodos que melhor predizem a segurança e eficácia clínica.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Este estudo tem como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre os sistemas de liberação para administração tópica de princípios ativos de origem natural desenvolvidos e estudados nos últimos dez anos.

3.2 Objetivos específicos

- Apontar os tipos de sistemas de liberação de fármacos que estão sendo desenvolvidos para administração tópica de princípios ativos naturais;
- Avaliar os efeitos da formulação em relação à estabilidade, biodisponibilidade e toxicidade, assim como suas aplicações.

4 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica para obtenção de publicações que relacionem conceitos de novos sistemas de liberação e princípios ativos naturais. Para o levantamento bibliográfico foi realizado buscas em três bases de dados: Google Scholar, Pubmed e Scopus. As palavras-chave utilizadas foram “*novel delivery systems*” “*skin penetration*” e “*natural products*”, as quais foram inseridas no campo de busca simultaneamente.

Na pesquisa, foram considerados artigos e livros escritos na língua portuguesa e inglesa, publicados nos últimos 10 anos (2011 a 2021). Para a seleção dos trabalhos, foram considerados como critério de inclusão apenas as bibliografias que abordassem a temática dessa revisão, sendo excluídas aquelas que não abordavam o uso de novos sistemas de liberação para princípios ativos naturais em aplicações tópicas, por exemplo.

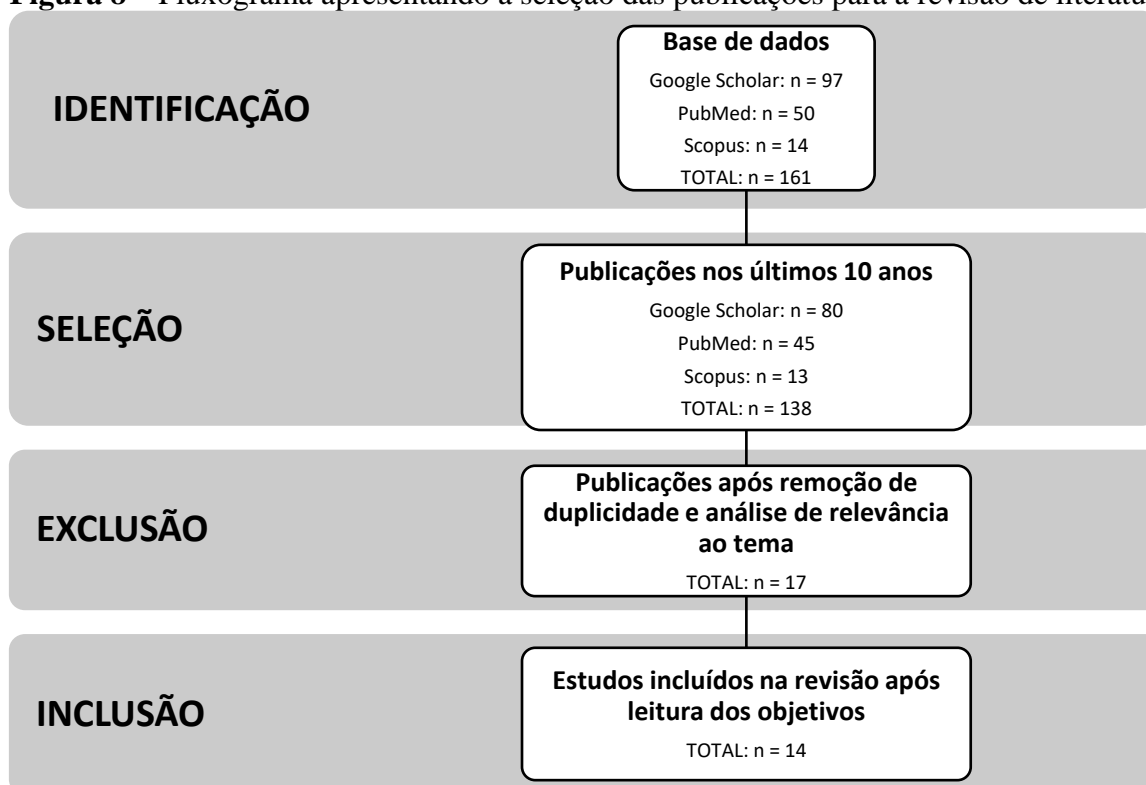
A revisão se baseou em artigos experimentais, artigos de revisão e um capítulo de livro obtidos por meio eletrônico. Após a leitura exploratória e seletiva, as publicações foram ordenadas e categorizadas da seguinte forma: referência (autores e ano); tipos de sistemas de liberação; vantagens e desvantagens em relação à estabilidade e biodisponibilidade; e aplicações.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De todas as formulações dermatológicas, os sistemas de liberação tópica de fármacos têm despertado grande interesse nos pesquisadores. Especialmente no que se diz respeito a minimizar o aparecimento de efeitos adversos que são observados quando é feita a administração sistêmica de medicamentos, aumentando a demanda por formulações tópicas que fornecem segurança e menos efeitos adversos, além de um potencial inovador em novas estratégias de tratamento.

Diante dos resultados obtidos nas bases de dados, 14 estudos sobre o tema foram selecionados. O fluxograma abaixo exhibe as etapas metodológicas da seleção das publicações para a revisão de literatura (FIGURA 8).

Figura 8 – Fluxograma apresentando a seleção das publicações para a revisão de literatura.



Fonte: Autora (2021).

Muitos avanços foram feitos no desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos para o encapsulamento de metabólitos ativos de plantas, incluindo orgânicos, inorgânicos e híbridos. As fórmulas avançadas possuem extraordinários benefícios sobre os sistemas convencionais principalmente em relação à solubilidade, biodisponibilidade, toxicidade, atividade farmacológica, estabilidade, distribuição, entrega sustentada e degradação físico-química (YANG *et al.*, 2020).

Segundo Hui *et al.* (2013), os fármacos utilizados para administração tópica/transdérmica devem possuir algumas características para que sejam efetivos, como atingir o local de ação e manter concentrações adequadas por um período suficiente que permita a eficácia terapêutica.

Atualmente, diversos estudos vêm sendo desenvolvidos a fim de analisar os melhores sistemas de entrega para produtos de origem natural, já que a maioria possui um ótimo potencial terapêutico. A partir dos trabalhos selecionados para essa revisão, são listados a seguir os tipos de sistemas de liberação, bem como suas vantagens, desvantagens e aplicações destacados pelos autores (QUADRO 1).

Quadro 1 – Estudos selecionados que apresentam novos sistemas de liberação para administração de princípios ativos naturais (Continua).

Referência	Sistemas de Liberação	Vantagens	Desvantagens	Aplicações
Rahman et al. (2020)	Nanocarreadores orgânicos e nanocarreadores inorgânicos.	↑ biodisponibilidade ↑ entrega local	↓ solubilidade ↓ estabilidade	Diabetes, câncer, hipertensão, anemia e hiperglicemia.
Cheng et al. (2020)	Lipossomas, emulsões e nanopartículas lipídicas.	↑ adesão terapêutica ↓ toxicidade ↓ irritação local	↓ dosagem ↓ efeito sinérgico das moléculas	Anti-inflamatórias, antioxidantes e câncer de pele.
Yang et al. (2020)	Vesículas, partículas, emulsão e sistemas fibrosos.	↑ vida útil ↑ estabilização de ingredientes sensíveis	↓ eficiência ↑ custo de produção	Formulações cosméticas com ação anti-inflamatórias e antioxidantes.
Xie et al. (2021)	Nanovesículas, niossomas, nanoemulsões, nanoesferas, microagulhas, etossomos, nanocristais e espumas.	↑ eficiência ↓ toxicidade	↓ solubilidade ↓ direcionamento para a derme	Psoríase.
Yapar (2017)	Vesicular e emulsão.	↓ potencial alérgico	↓ estabilidade a longo prazo	<i>Skin Care.</i>
Sharma, Hazra e Prajapati (2017)	Lipossomas poliméricos, coloidissomos, aquassomas, etossomos, niossomas, prolipossomas, fitossomas, nanopartículas, nanocápsulas, nanoemulsões, microesferas e transferossomos.	↑ atividade farmacológica ↑ biodisponibilidade	↓ número de pesquisas voltadas para os fitocosméticos ↓ dados científicos	Fitocosméticos.

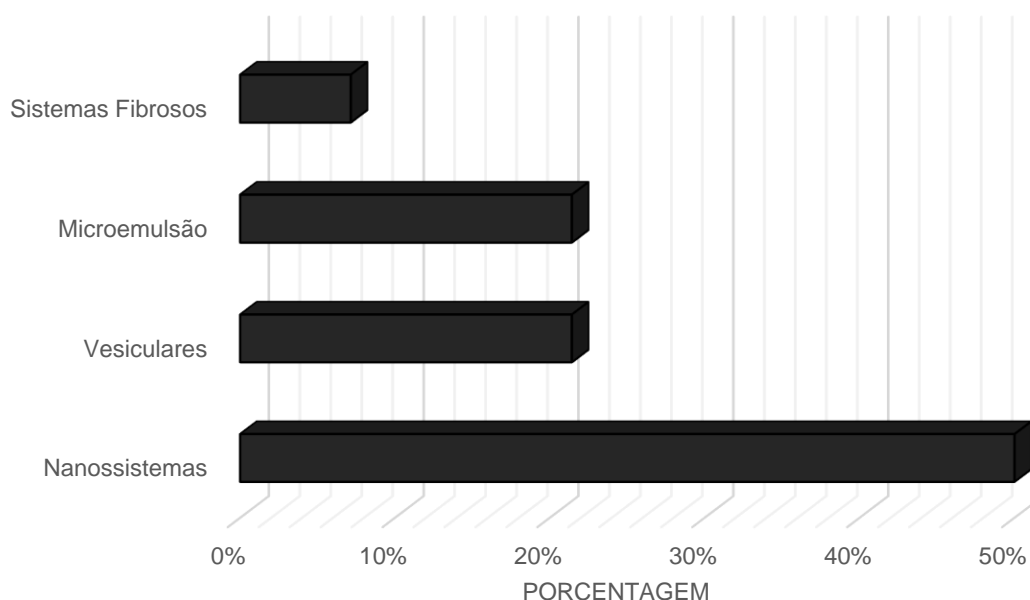
Quadro 1 - Estudos selecionados que apresentam novos sistemas de liberação para administração de princípios ativos naturais (Conclusão).

Referência	Sistemas de Liberação	Vantagens	Desvantagens	Aplicações
Hajialyani et al. (2018)	Nanoformulações.	↑ melhoria da terapia direcionada	↓ segurança de dados ↓ eficácia	Cicatrização de feridas e curativos.
Puglia et al. (2016)	Sistemas de entrega de drogas coloidais (<i>CDDS- Coloidal Drug Delivery System</i>).	↑ absorção ↑ estabilidade	↓ solubilidade ↓ estabilidade no meio biológico	Formulações fitoquímicas.
Detsi et al. (2020)	Nanocarreadores.	↑ biocompatibilidade	↓ dados de perfil toxicológico	Formulação de biomateriais para o encapsulamento de produtos naturais.
Silva et al. (2019)	Microemulsão.	↑ segurança ↑ eficiência	↑ efeito citotóxico em células da pele	Ação antimicrobiana.
Quintão et al. (2019)	Microemulsão.	↑ Migração ↑ pigmentação de melanócitos	↑ toxicidade	Vitiligo.
Ponto et al. (2021)	Auto-Nanoemulsão.	↑ penetração ↑ ação direcionada	↑ degradação	Anti-inflamatórias e antioxidantes.
Ferreira-Nunes et al. (2018)	Microemulsão Óleo/Água Água/Óleo.	↑ permeação cutânea	↓ aspecto sensorial da formulação	Antioxidantes.
Baishya et al. (2020)	Nanopartículas, sistemas vesiculares e nanoemulsões.	↑ seletividade ↓ dosagem	↑ custo de produção	Terapias seletivas.

Fonte: Autora (2021).

Para Yapar (2017), os sistemas mais eficientes utilizados em fitocosméticos são os vesiculares, nanopartículas e nanoemulsões, cerca de 50% das pesquisas aqui discutidas abrangem nanossistemas (FIGURA 9). O autor ressalta que a entrega dos princípios ativos ocorre sim de maneira eficiente. No entanto, afirma que sua vida útil e segurança a longo prazo ainda não estão bem definidas. Já para Yang *et al.* (2020), alguns sistemas de liberação possuem baixa eficiência em formulações com princípios ativos naturais devido à instabilidade dos compostos, o que explica sua rápida degradação e vida útil baixa. A biocompatibilidade entre os compostos naturais de interesse e o sistema de liberação ainda não são bem definidas, devido à dificuldade de estabilização das moléculas que atuam com mais eficiência em sinergismo com outras e não na forma de monômero, como a maioria dos princípios ativos convencionais.

Figura 9 – Porcentagem dos tipos de sistemas de liberação presentes nos estudos selecionados para a revisão bibliográfica.



Fonte: Autora (2021).

Grande parte dos estudos são voltados para nanossistemas. No entanto, existem diversos sistemas coloidais, como os vesiculares que correspondem a 21% das pesquisas

sobre o tema, relatado por Sharma, Hazra e Prajapati (2017). Os autores relatam que a maioria das pesquisas voltadas para o tema se concentram nos países asiáticos que têm a utilização de produtos de origem natural inseridos na cultura. Já na Europa e América, a maioria das pesquisas realizadas se concentram na aplicação de princípios naturais isolados (monômero) em um novo sistema, o que dificulta a análise de resultados em formulações mais complexas, como extratos e tinturas. Todavia, a caracterização de ativos naturais principalmente os encontrados na flora brasileira mostram resultados promissores em microemulsões que correspondem a cerca de 21% das pesquisas atuais sobre sistemas de liberação tópica. Silva *et al.* (2019) conseguiram incorporar extratos aquosos em microemulsões utilizando quitosana, mantendo uma alta estabilidade e aumentando a penetração da pele. Para Detsi *et al.* (2020), a utilização de polissacarídeos naturais como biomaterial constitui uma nova perspectiva de sistemas de entrega e formulação de nanocarreadores. Esse biomaterial possui propriedades benéficas, incluindo biocompatibilidade, biodegradabilidade e baixa toxicidade, conferindo um enorme potencial como demonstrado no experimento por Silva *et al.* (2019).

Quintão *et al.* (2019) obtiveram resultados promissores incorporando extrato etanólico de *Brosimum gaudichaudii* em microemulsões. Os resultados mostraram uma boa estabilidade e potencial terapêutico para o vitiligo, pois o extrato e as furanocumarinas estimulam a migração de melanócitos que contribuem para a pigmentação, evidenciando os mecanismos pelo quais tais compostos promovem benefícios clínicos para pacientes com vitiligo. Xie *et al.* (2021) também buscaram novos sistemas como lipossomas, etossomos, niossomas, nanopartículas sólidas de lipídios e nanoemulsões. Para cada sistema de liberação estudado, os autores visaram avaliar uma classe de produto natural diferente, no caso dos lipossomas analisaram alcaloides na formulação, nas nanopartículas sólidas de lipídios estudaram as formulações com terpenoides e fenilpropanoides, já nas nanoemulsões

avaliaram estudos com terpenoides e ácidos orgânicos. Xie *et al.* (2021) e Quintão *et al.* (2019) visaram a melhoria do tratamento de doenças crônicas como o vitiligo e a psoríase com os novos sistemas de liberação, pois a maioria dos tratamentos disponíveis hoje para essas patologias, possuem efeitos adversos e demorada ação local, o que interfere diretamente na qualidade de vida dos pacientes.

Xie *et al.* (2021) buscaram comparar todos os sistemas disponíveis, as limitações do fármaco/produto natural e observações sobre eles, os autores demonstraram que a utilização desses sistemas pode ser uma estratégia de tratamento eficaz para psoríase. No entanto, devido às condições em que a pele se encontra por conta da patologia, pode ocorrer uma diminuição na absorção em comparação com a pele em condições fisiológicas normais, isso ocorre devido ao grande número de células imunes infiltradas na epiderme. Dessa forma, os autores sugerem estudos visando sistemas com terapia mais direcionada principalmente nos casos de psoríase moderada a grave.

Como já relatado por Cheng *et al.* (2020), o desenvolvimento de novos vetores de entrega aumenta consideravelmente a aplicação de produtos naturais. Silva *et al.* (2019) e Quintão *et al.* (2019) demonstraram o potencial terapêutico de produtos naturais do cerrado brasileiro incorporados em novos sistemas para aplicação dermatológica, os resultados foram promissores e poderiam ser aplicados também em pesquisas para psoríase, tentando resolver os problemas apresentados no estudo de Xie *et al.* (2021).

Ferreira Nunes *et al.* (2018) incorporaram extrato de *Eugenia dysenterica* em microemulsões com o objetivo de desenvolver formulações tópicas estáveis, não irritantes e com melhora de permeação cutânea, sem comprometer sua atividade antioxidante. No trabalho, foi utilizado emulsões óleo/água e água/óleo. Ambas foram capazes de aumentar consideravelmente a estabilidade do princípio ativo, além de aumentar a penetração até as camadas mais profundas da pele. Os autores conseguiram manter a estabilidade das

catequinas por 90 dias e os ensaios mostraram bons resultados nos testes de 12 e 24 horas das catequinas recuperadas do estrato córneo e epiderme viável, mostrando que o extrato conseguiu permear as camadas mais profundas da pele. Esse trabalho ressalta a importância de definir a eficácia de entrega do método e não somente seu mecanismo sistêmico.

Os sistemas coloidais apresentados por Puglia *et al.* (2016) já são amplamente utilizados na área farmacêutica, pois conseguem superar os aspectos físicos e químicos de formulações contendo fármacos sintéticos. Recentemente, o uso desses sistemas com fitoquímicos mostrou resultados promissores principalmente em micro e nanoemulsões, sistemas vesiculares, micro e nanopartículas carregados com produtos naturais. Estes sistemas também foram relatados por Rahman *et al.* (2020), onde alguns deles já foram aprovados para uso pela FDA (*Food and Drug Administration*), mas ainda faltam dados de perfil toxicológico a longo prazo. Outra característica importante dos sistemas coloidais é representada por sua capacidade de preservar a integridade dos compostos naturais que muitas vezes é comprometida por fenômenos de instabilidade relacionados a suas desfavoráveis características físico-químicas.

Um sistema de liberação inovador é o auto-nanoemulsificante, relatado por Ponto *et al.* (2021). Este sistema foi desenvolvido com sucesso visando aumentar a penetração de carotenoides na pele e direcionar sua ação antioxidante e potencial anti-inflamatório para a epiderme e derme, pois abrange o problema de direcionamento relatado por Xie *et al.* (2021) sobre a terapia direcionada, onde o sistema auto-emulsificante melhoraria a absorção na pele, principalmente em condições não “fisiológicas”. Além disso, o sistema também é promissor para solucionar os outros problemas envolvendo princípios ativos naturais que são: estabilidade e biodisponibilidade na pele.

O sistema auto-nanoemulsificante consegue entregar o ativo altamente lipofílico aos tecidos mais profundos, além de fornecer na forma ativa uma alta atividade antioxidante

relacionada ao carotenoide, fator que ajuda a preservar a estabilidade. Além disso, a preparação do sistema é mais simples quando comparada aos sistemas de lipossomas e nanoemulsões. Conforme relatado por Yang *et al.* (2020), a produção e aplicação são problemas que abrangem parte dos sistemas, já que pesquisas complementares para abordar essas questões ocasionam um aumento no custo de produção (BAISHYA *et al.*, 2020).

A discussão das novas tecnologias relatadas acima, evidencia que o desenvolvimento de novos sistemas de liberação pode ter aplicação em terapias de patologias crônicas, como também são candidatos promissores para tratamento e cicatrização de feridas cutâneas locais (HAJIALYANI *et al.*, 2018; RAHMAN *et al.*, 2020).

Hajialyani *et al.* (2018) destacam que o processo de cicatrização de feridas é uma sequência intrínseca de fenômenos bioquímicos e celulares bem orquestrados para restaurar a integridade da pele e do tecido subcutâneo. Dessa forma, o desenvolvimento de métodos nanotecnológicos pode ajudar a melhorar a eficácia de diferentes ações terapêuticas, bem como o uso de produtos à base de ervas, principalmente na formação de polímeros, a quitosana descrita por Detsi *et al.* (2020), também é empregada na fabricação de curativos. Os autores sugerem a realização de experimentos complementares para avaliar os alvos intracelulares envolvidos nos efeitos da nanomedicina natural para cicatrização de feridas, e também analisar o perfil toxicológico dessas formulações.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, cerca de 70% das novas formulações farmacêuticas e dermatológicas pesquisadas neste trabalho visam melhorar a estabilidade e biodisponibilidade, a fim de resolver os fatores limitantes da absorção cutânea. No entanto, existem fatores determinantes, como a compatibilidade dos metabólitos de origem natural em um novo sistema de liberação, principalmente em nanossistemas devido ao tamanho nanométrico. O desenvolvimento dessas novas formulações busca aumentar e melhorar a entrega de princípios ativos de origem natural, que são cada dia mais procurados seja para fins estéticos ou patológicos, justificando o aumento da demanda na busca de formulações tópicas.

Algumas patologias cutâneas não possuem muitas opções eficazes de tratamento locais. Os sistemas de liberação abrem um novo leque de possibilidades, como é o caso das microemulsões incorporando *B. gaudichaudii*, que apresentaram alta estabilidade e permeação cutânea no tratamento do vitiligo. Pode-se afirmar que grande parte das pesquisas discutidas no trabalho buscam avaliar os efeitos da formulação em relação à estabilidade que foram confirmados pelas microemulsões e lipossomas. O aumento da biodisponibilidade foi evidenciado pelas nanopartículas e nanoemulsões, assim como o potencial terapêutico ou cosmético dos ativos de origem natural, apresentados pelos diversos testes de permeação e estabilidade. No entanto, as pesquisas mais recentes não mostram de forma clara o perfil toxicológico a longo prazo, principalmente em formulações desenvolvidas para aplicação em doenças como a psoríase, que requer um longo período de tratamento, talvez pelas pesquisas serem recentes os dados para o estabelecimento desses perfis ainda não foram bem definidos.

Além disso, grande parte dos estudos se concentram em sistemas vesiculares e nanoemulsões, que se mostram eficazes na entrega. Já os sistemas como a nanofibra e

nanotubo, são menos explorados, talvez por uma maior dificuldade de obtenção. A utilização de biomateriais como a quitosana, pode ajudar bastante na biocompatibilidade do princípio ativo com a formulação e a pele, sendo uma nova estratégia para o desenvolvimento de formulações “inteligentes”, incluindo as nanofibras e nanotubos.

Para melhorar o desempenho de entrega e analisar o perfil toxicológico das formulações utilizando produtos naturais mais ensaios *in vitro* e *in vivo* devem ser realizados, principalmente utilizando produtos da flora brasileira, já que diversos estudos apresentaram ótimos resultados com produtos naturais do cerrado brasileiro.

REFERÊNCIAS

- ALEXANDER, A. *et al.* Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 164, n. 1, p. 26-40, 2012.
- ARGENTA, S. C. *et al.* Plantas medicinais: cultura popular versus ciência. **Vivências**, v. 7, n. 12, p. 51-60, 2011.
- AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Aulton Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 4ª ed. Elsevier Brasil, 2016. 872 p.
- BAISHYA, R. *et al.* Novel Drug Delivery System in Phytochemicals: Modern Era of Ancient Science. In: **Herbal Medicine in India**. Springer, Singapore, 2020. p. 175-189.
- BARRY, B. W. Drug delivery routes in skin: a novel approach. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, p. S31-S40, 2002.
- CANDI, E.; SCHMIDT, R.; MELINO, G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 6, n. 4, p. 328-340, 2005.
- CHENG, Y. C. *et al.* Transdermal delivery systems of natural products applied to skin therapy and care. **Molecules**, v. 25, n. 21, p. 5051, 2020.
- CLARES, B. *et al.* Nanoemulsions (NEs), liposomes (LPs) and solid lipid nanoparticles (SLNs) for retinyl palmitate: Effect on skin permeation. **International journal of pharmaceuticals**, v. 473, n. 1-2, p. 591-598, 2014.
- CRAGG, G. M.; NEWMAN, D. J. Natural products: a continuing source of novel drug leads. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1830, n. 6, p. 3670-3695, 2013.
- CUTLER, S. J.; CUTLER, H. G. **Biologically Active Natural Products: Pharmaceuticals**. 1. ed. CRC Press, New York, NY. 2000. 296 p.
- DA SILVA, S. M. M. *et al.* Emulsion incorporating *Eugenia dysenterica* aqueous extract entrapped in chitosan microparticles as a novel topical treatment of cutaneous infections. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 55, p. 101372, 2020.
- DESHMUKH, R. R. *et al.* A review on: liposomes. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 3, p. 506-517, 2016.
- DETSI, A. *et al.* Nanosystems for the encapsulation of natural products: The case of chitosan biopolymer as a matrix. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 7, p. 669, 2020.
- ELIAS, P. M.; GOERKE, J.; FRIEND, D. S. Mammalian epidermal barrier layer lipids: composition and influence on structure. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 69, n. 6, p. 535-546, 1977.

FERREIRA-NUNES, R. *et al.* Incorporation of *Eugenia dysenterica* extract in microemulsions preserves stability, antioxidant effect and provides enhanced cutaneous permeation. **Journal of Molecular Liquids**, v. 265, p. 408-415, 2018.

GOMES, D. do N. **Desenvolvimento e caracterização de filmes de Alginato incorporados com extratos de Anadenanthera colubrina (Vell.) Brenan visando o desenvolvimento de substituto temporário de pele.** 2016. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

GOYAL, R. *et al.* Nanoparticles and nanofibers for topical drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 240, p. 77-92, 2016.

GRICE, J. E. *et al.* Electrical and physical methods of skin penetration enhancement. *In: BENSON, H. A. E.; WATKINSO, A. C. **Topical and Transdermal Drug Delivery and Development: Principles and Practice**, First Edition, John Wiley & Sons, Inc, 2012, p. 43-65.*

HAJIALYANI, M. *et al.* Natural product-based nanomedicines for wound healing purposes: therapeutic targets and drug delivery systems. **International Journal of Nanomedicine**, v. 13, p. 5023, 2018.

HAN, Y. *et al.* Facile assembly of upconversion nanoparticle-based micelles for active targeted dual-mode imaging in pancreatic cancer. **Journal of nanobiotechnology**, v. 16, n. 1, p. 1-13, 2018.

HUI, P. C-L. *et al.* Microencapsulation of traditional Chinese herbs—PentaHerbs extracts and potential application in healthcare textiles. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 111, p. 156-161, 2013.

JAIN, N. *et al.* Phytosome: a novel drug delivery system for herbal medicine. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research**, v. 2, n. 4, p. 224-228, 2010.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica: texto e atlas.** 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 568, 2013.

KARANDE, P.; MITRAGOTRI, S. Enhancement of transdermal drug delivery via synergistic action of chemicals. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**, v. 1788, n. 11, p. 2362-2373, 2009.

KOVÁČIK, A.; KOPEČNÁ, M.; VÁVROVÁ, K. Permeation enhancers in transdermal drug delivery: Benefits and limitations. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 17, n. 2, p. 145-155, 2020.

KASHYAP, D. *et al.* Natural product-based nanoformulations for cancer therapy: Opportunities and challenges. *In: **Seminars in Cancer Biology***. Academic Press, 2021. p. 5-23.

KOLARSICK, P.; KOLARSICK, M. A.; GOODWIN, C. Anatomy and physiology of the skin. **Journal of the Dermatology Nurses' Association**, v. 3, n. 4, p. 203-213, 2011.

LANDMANN, L. The epidermal permeability barrier. **Anatomy and embryology**, v. 178, n. 1, p. 1-13, 1988.

LEITE-SILVA, V. R. *et al.* Delivery of drugs applied topically to the skin. **Expert Review of Dermatology**, v. 7, n. 4, p. 383-397, 2012.

LOPEZ-PINTO, J. M.; GONZALEZ-RODRIGUEZ, M. L.; RABASCO, A. M. Effect of cholesterol and ethanol on dermal delivery from DPPC liposomes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 298, n. 1, p. 1-12, 2005.

MADISON, K. C. Barrier function of the skin: “la raison d'etre” of the epidermis. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 121, n. 2, p. 231-241, 2003.

MATHUR, V.; SATRAWALA, Y.; RAJPUT, M. S. Physical and chemical penetration enhancers in transdermal drug delivery system. **Asian Journal of Pharmaceutics**, v. 4, n. 3, 2010.

MATOS, S. P. DE *et al.* Essential oils and isolated terpenes in nanosystems designed for topical administration: A review. **Biomolecules**, v. 9, n. 4, p. 138, 2019.

MERCANTE, L. A. *et al.* Nanofibras eletrofiadas e suas aplicações: avanços na última década. **Química Nova**, v. 44, p. 717-736, 2021.

MITRAGOTRI, S. Modeling skin permeability to hydrophilic and hydrophobic solutes based on four permeation pathways. **Journal of Controlled Release**, v. 86, n. 1, p. 69-92, 2003.

NATARAJAN, V. T. *et al.* Multifaceted pathways protect human skin from UV radiation. **Nature Chemical Biology**, v. 10, n. 7, p. 542-551, 2014.

PEREZ, F. S. *et al.* Nanotecnologia: aplicações na área de alimentos. **Disciplinarum Scientia| Saúde**, v. 13, n. 1, p. 97-110, 2012.

PONTO, T. *et al.* Novel Self-Nano-Emulsifying Drug Delivery Systems Containing Astaxanthin for Topical Skin Delivery. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 5, p. 649, 2021.

POTTS, R. O.; GUY, R. H. Predicting skin permeability. **Pharmaceutical Research**, v. 9, n. 5, p. 663-669, 1992.

PUGLIA, C. *et al.* Modern drug delivery strategies applied to natural active compounds. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 14, n. 6, p. 755-768, 2016.

QIN, Z. *et al.* Transdermal permeability of triamcinolone acetonide lipid nanoparticles. **International journal of nanomedicine**, v. 14, p. 2485, 2019.

QINDEEL, M. *et al.* Recent trends, challenges and future outlook of transdermal drug delivery systems for rheumatoid arthritis therapy. **Journal of Controlled Release**, 2020.

QUINTÃO, W. DE S. C. *et al.* Microemulsions incorporating *Brosimum gaudichaudii* extracts as a topical treatment for vitiligo: In vitro stimulation of melanocyte migration and pigmentation. **Journal of Molecular Liquids**, v. 294, p. 111685, 2019.

RAHMAN, H. S. *et al.* Novel drug delivery systems for loading of natural plant extracts and their biomedical applications. **International Journal of Nanomedicine**, v. 15, p. 2439, 2020.

RAMADON, D. *et al.* Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: Current trends and applications. **Drug Delivery and Translational Research**, p. 1-34, 2021.

RASOULI, R. *et al.* Nanofibers for biomedical and healthcare applications. **Macromolecular Bioscience**, v. 19, n. 2, p. 1800256, 2019.

ROBERTS, M. S. *et al.* Topical and cutaneous delivery using nanosystems. **Journal of controlled release**, v. 247, p. 86-105, 2017.

SALA, M. *et al.* Lipid nanocarriers as skin drug delivery systems: Properties, mechanisms of skin interactions and medical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 535, n. 1-2, p. 1-17, 2018.

SCHEUPLEIN, R. J. Mechanism of percutaneous absorption: II. Transient diffusion and the relative importance of various routes of skin penetration. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 48, n. 1, p. 79-88, 1967.

SÉON-LUTZ, M. *et al.* Electrospinning in water and in situ crosslinking of hyaluronic acid/cyclodextrin nanofibers: Towards wound dressing with controlled drug release. **Carbohydrate Polymers**, v. 207, p. 276-287, 2019.

SHAKEEL, F. *et al.* Nanoemulsions as potential vehicles for transdermal and dermal delivery of hydrophobic compounds: an overview. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 9, n. 8, p. 953-974, 2012.

SHARMA, R.; HAZRA, J.; PRAJAPATI, P. K. Nanophytomedicines: A Novel Approach to Improve Drug Delivery and Pharmacokinetics of Herbal Medicine. **Bio Bull**, v. 3, n. 1, p. 132-5, 2017.

SILVA, S. M. M. *et al.* Emulsion incorporating *Eugenia dysenterica* aqueous extract entrapped in chitosan microparticles as a novel topical treatment of cutaneous infections. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 55, n. 1, p.1773-2247, 2020.

SILVA, S. M. M. *et al.* Wound healing effect of essential oil extracted from *Eugenia dysenterica* DC (Myrtaceae) leaves. **Molecules**, v. 24, n. 1, p. 2, 2019.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

SIMÕES, C. M. O. *et al.* **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017, 502 p.

SINGHAL, M.; LAPTEVA, M.; KALIA, Y. N. Formulation challenges for 21st century topical and transdermal delivery systems. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 14, n. 6, p. 705-708, 2017.

SOARES, M. *et al.* Permeação cutânea: desafios e oportunidades. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 36, n. 3, 2015.

SUHONEN, T. M.; BOUWSTRA, J. A.; URTTI, A. Chemical enhancement of percutaneous absorption in relation to stratum corneum structural alterations. **Journal of Controlled Release**, v. 59, n. 2, p. 149-161, 1999.

THAKUR, L. *et al.* Novel approaches for stability improvement in natural medicines. **Pharmacognosy Reviews**, v. 5, n. 9, p. 48, 2011.

TOSHIMITSU, Y.; FLORENCE, A. T. Vesicle (niosome)-in-water-in-oil (v/w/o) emulsions: an in vitro study. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 108, n. 2, p. 117-123, 1994.

WALTERS, K. A.; BRAIN, K. R. Dermatological formulation and transdermal systems. *In: Dermatological and transdermal formulations*. CRC Press, 2002. p. 337-418.

WILLIAMS, A. **Transdermal and topical drug delivery: From theory to clinical practice**. Pharmaceutical Press, London, 242 p., 2003.

XIE, J. *et al.* Advances in the application of natural products and the novel drug delivery systems for psoriasis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. 552, 2021.

YANG, S. *et al.* Encapsulating plant ingredients for dermocosmetic application: An updated review of delivery systems and characterization techniques. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 42, n. 1, p. 16-28, 2020.

YAPAR, E. A. Herbal cosmetics and novel drug delivery systems. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, v. 51, n. 3, p. 152-158, 2017.

ZYCHAR, B. C.; KATAOKA, V. Y.; AUDI, C. A prospecção da nanotecnologia cosmética no setor da estética e suas principais nanoestruturas. **Atas de Ciências da Saúde (ISSN 2448-3753)**, v. 4, n. 4, p. 1-19, 2016.