



Dora Santos Rodrigues

Phytocompound-based Nanocosmeceuticals

Relatório de Estágios e Monografia intitulada "Phytocompound-based Nanocosmeceuticals" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Professora Doutora Ana Cláudia Santos, da Dra. Ana Paula Pipa e da Dra. Sandra Lourenço apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Dora Santos Rodrigues

Phytocompound-based Nanocosmeceuticals

Relatório de Estágios e Monografia intitulada "Phytocompound-based Nanocosmeceuticals" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Professora Doutora Ana Cláudia Santos, da Dra. Ana Paula Pipa e da Dra. Sandra Lourenço apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2018

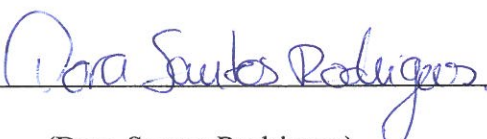


UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Dora Santos Rodrigues, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012155066, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Phyto compound-based Nanocosmeceuticals” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 5 de Setembro de 2018.



(Dora Santos Rodrigues)

“You should bring something into the world that wasn’t in the world before. It doesn’t matter what that is. It doesn’t matter if it’s a table or a film or gardening—everyone should create. You should do something, then sit back and say ‘I did that.’”

Ricky Gervais

AGRADECIMENTOS

Cinco incríveis anos que passaram. Foram sem dúvida anos recheados de muitas emoções, de crescimento, de experiências e de muitas pessoas que me acompanharam ao longo deles.

A todos essas pessoas, **um muito obrigado!**

Mãe, Pai, Magda e Leandro, vocês são a definição de lar.

Avô Francisco e Avó Glória, obrigada pelo constante carinho.

Luís, Débora, Erika, Monteiro, Pina, Nerd, Rafi, Lucas, João, Melanie, Carolina, Bianca, Maria, Moraes, Aparício, Gi, Ger, Maria Inês e Patrícia, um brinde a nós que nos mantemos por cá!

Mariana, Diana, Tânia, Sandra e Rita, obrigada por existirem e serem vocês quem levo de Coimbra!

Agradeço à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a todos os intervenientes que me ajudaram ao longo deste 5º ano.

Farmácia Mouro, o vosso apoio e simpatia foi impagável.

Por último, agradeço à minha orientadora Ana Cláudia Santos, pela disponibilidade e ajuda.

Coimbra, vemo-nos por aí!

ÍNDICE

Relatório de Estágio Curricular em Assuntos Regulamentares do Medicamento

ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS	8
1. NOTA INTRODUTÓRIA	9
2. PHAGECON.....	9
3. ANÁLISE SWOT	10
3.1. FORÇAS	10
3.2. FRAQUEZAS	16
3.3. OPORTUNIDADES	16
3.4. AMEAÇAS	16
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	17
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18

Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS	21
1. NOTA INTRODUTÓRIA	22
2. ANÁLISE SWOT	23
2.1. FORÇAS	23
2.2. FRAQUEZAS	28
2.3. OPORTUNIDADES	29
2.4. AMEAÇAS	30
3. CASOS CLÍNICOS.....	31
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
6. ANEXOS	35
ANEXO I - FICHA DE PREPARAÇÃO DE UM MANIPULADO DE VASELINA SALICILADA A 2%	35
ANEXO II - SITUAÇÕES PASSÍVEIS DE AUTOMEDICAÇÃO	36

Monografia "Phytocompound-based Nanocosmeceuticals"

LIST OF ABBREVIATIONS	40
1. INTRODUCTION	44
1.1. DEFINITIONS	45
1.1.1. Cosmeceuticals.....	45
1.1.2. Phytochemicals	48
2. NANOTECHNOLOGY FOR THE DELIVERY OF PHYTOCOMPOUNDS: NANOCOSMECEUTICALS	49
2.1. PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES REQUIRED FOR GOOD SKIN PERMEATION.....	49
2.1.1. Size, shape and molecular weight	50
2.1.2. Surface charge	50
2.1.4. Entrapment efficiency	51
2.1.5. Partition coefficient	51
2.1.6. Permeability coefficient	52
2.1.7. Diffusion coefficient	52
2.1.8. pKa of nanosized active agent and vehicle's pH	52
2.1.9. Biological aspects	53
2.2. NANOCOSMECEUTICALS FORMULATIONS	53
2.2.1. Vesicular systems	53
2.2.2. Nanoemulsions	59
2.2.3. Nanocrystals	59
2.2.4. Polymeric nanoparticles	60
2.2.5. Lipid nanoparticles	61
2.2.6. Carbon nanoparticles	64
2.2.7. Dendrimers	66
3. PHYTOCOMPOUNDS ENCAPSULATED IN NANOCARRIERS.....	66
3.1. Aloe vera extract	67
3.2. Curcumin	67
3.3. Vitamin C	68
3.4. Resveratrol	68
3.5. Quercetin	68

3.6. Ursolic acid.....	69
4. TOXICITY OF NANOCOSMECEUTICALS.....	69
5. REGULATIONS OF NANOCOSMECEUTICALS	70
6. CONCLUSIONS AND FUTURE REMARKS	72
7. REFERENCES	73
8. APPENDICES.....	82
APPENDICE I- Examples of PHYTOCs, their functions and nanocarriers reported in the literature towards the formulation of PHYTOC-based nanocosmeceuticals.	82
APPENDICE II- Examples of PHYTOC-based Nanocosmeceuticals currently marketed .	83

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURE 1 - REPRESENTATION OF EC AND FDA REGULATED PHARMACEUTICALS AND COSMETICS, AND RELATIVE PLACEMENT OF THE LEGALLY UNRECOGNIZED NANOCOSMECEUTICALS, A NOVEL CLASS OF COSMETIC PRODUCTS THAT ARE A COMBINATION OF BOTH PHARMACEUTICALS AND COSMETICS.....	46
FIGURE 2 - INTERCELLULAR, INTRACELLULAR AND FOLLICULAR SKIN PENETRATION PATHWAYS, BY WHICH NPs ARE ABLE TO CROSS THE SC.....	48
FIGURE 3 - FIGURATIVE COMPARISON OF A CONVENTIONAL LIPOSOME AND DERIVATIVE VESICULAR SYSTEMS USED TO ENCAPSULATE PHYTOCS.	53
FIGURE 4 - SCHEMATIC REPRESENTATION OF DIFFERENT NPs: (A) CUBOSOME (B) SLN (C) NLC AND (D) DENDRIMERS.	63

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1 - ANÁLISE SWOT DO ESTÁGIO CURRICULAR EM ASSUNTOS REGULAMENTARES DO MEDICAMENTO.	10
TABELA 2 - ANÁLISE SWOT DO ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA.	23
TABLE 1 - PARAMETERS EXAMINED TO ACHIEVE AN OPTIMAL SILYM-LOADED NLC FORMULATION	64

RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM ASSUNTOS REGULAMENTARES DO MEDICAMENTO

Phagecon - Pharmaceutical Services and Consulting



PHAGECON

PHARMACEUTICAL SERVICES AND CONSULTING

ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
BPGs	Best Practice Guides
CEP	Certificate of Suitability
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMDh	Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralized procedures- Human
CMS	Concerned Member State
DCP	Decentralised Procedure
eCTD	Electronic Common Technical Document
EEE	Espaço Económico Europeu
EMA	European Medicines Agency
FI	Folheto Informativo
GMP	Good Manufacturing Practices
GVP	Good Pharmacovigilance Practices
ICH	International Conference on Harmonisation
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MRP	Mutual Recognition Procedure
PMF / VAMF	Plasma Master File and Vaccine Antigen Master File
PQR	Product Quality Review
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR	Periodic Safety Update Reports
QOS	Quality Overall Summary
QRD	Quality Review Document
RCM	Resumo de Características do Medicamento
SMUH-AIM	Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano - Plataforma de Pré-Submissão de Pedidos de AIM
SMUH-ALTER	Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano - Plataforma de Submissão de Alterações aos Termos de AIM
SWOT	<i>Strengths; Weaknesses; Opportunities; Threats;</i>

1. NOTA INTRODUTÓRIA

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) oferece uma formação diversificada e uma multiplicidade de saídas profissionais, sendo uma delas a indústria farmacêutica. Com o objetivo de explorar e adquirir competências nesta área, decidi complementar o meu estágio curricular com um estágio adicional no departamento de Assuntos Regulamentares da Phagecon, uma empresa especializada em consultoria de serviços farmacêuticos.

Como legislado pela Diretiva 2001/83/CE [1], que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, um medicamento para ser colocado no Espaço Económico Europeu (EEE) necessita que lhe seja concedida uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM) pela Autoridade Competente, Infarmed, I.P. no caso de Portugal. A submissão do pedido de AIM ao Infarmed implica a apresentação da informação sobre a qualidade, segurança e eficácia do medicamento de interesse no formato de eCTD (Eletronic Common Technical Document), que se encontra organizado em 5 módulos: Módulo 1- Informações administrativas; Módulo 2- Resumos; Módulo 3- Qualidade; Módulo 4- Relatórios não Clínicos; Módulo 5- Estudos Clínicos; No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de integrar e colocar em prática estes conhecimentos com contacto próximo com alguma da documentação presente nestes módulos.

Este relatório foi realizado segundo uma análise SWOT, baseado na identificação crítica das *Strengths* (Forças), *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças) do meu estágio em Assuntos Regulamentares do Medicamento, no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

2. PHAGECON

A Phagecon pertence ao grupo FHC, que é constituído pelos Laboratórios Basi, S.A.; Paracélsia S.A.; Empifarma S.A.; Actradia Consultoria, Lda; Zeone, Lda; Overpharma, Lda e Phagecon Lda. Sendo a Phagecon, uma consultora de serviços farmacêuticos constituída pelos departamentos de Assuntos Regulamentares e Assuntos Científicos, Farmacovigilância e Qualidade. A Phagecon está em contacto próximo com os diversos clientes, nacionais e internacionais, e acompanha de perto os produtos pertencentes ao portfólio das empresas do grupo em que está inserida.

3. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT elaborada neste relatório foi executada a dois níveis. Primeiro, foi executada uma análise interna ao estágio na Phagecon, com identificação das **Forças** e **Fraquezas**. Segundo, foi executada uma análise externa ao estágio, com identificação das **Oportunidades** e **Ameaças**.

TABELA 1 - Análise SWOT do estágio curricular em Assuntos Regulamentares do Medicamento.

ANÁLISE INTERNA	
Forças (+)	Fraquezas (-)
<ul style="list-style-type: none">- Execução de tarefas variadas- Execução de tarefas de outros departamentos- Ganho de competências	<ul style="list-style-type: none">- Ausência de planeamento de estágio
ANÁLISE EXTERNA	
Oportunidades (+)	Ameaças (-)
<ul style="list-style-type: none">- Estágio curricular diferenciador	<ul style="list-style-type: none">- Pouca empregabilidade na Indústria Farmacêutica

3.1. FORÇAS

3.1.1. Execução de tarefas variadas

Como a Phagecon é uma consultora prestadora de serviços na área de Assuntos Regulamentares, existe uma variedade de tarefas a realizar para cada um dos seus clientes. Na Phagecon, os clientes estão atribuídos a cada funcionário do departamento de Assuntos Regulamentares, sendo que cada funcionário recebe os *e-mails* dos respetivos clientes e, de seguida, cria tarefas necessárias a realizar a nível da rede Phagecon, a qual todos os outros funcionários têm acesso. Quando existiam tarefas passíveis de serem realizadas por mim, estas eram colocadas na minha pasta da rede. Assim, ao longo do estágio fui estando em contacto com variadas tarefas como:

3.1.1.1. Revisão da informação do medicamento (*Mockups*)

As *mockups* são reproduções a plano e a cores das artes gráficas do folheto informativo e da embalagem primária e secundária do medicamento, que podem ser montadas numa réplica tridimensional. A revisão das *mockups* é feita com o utensílio de documentos referência como: o

Quality Review Document (QRD), onde estão predefinidos todos os separadores e informação a constar nos textos informativos e rotulagem; a *Norma orientadora relativa à identificação de um medicamento em sistema braille na rotulagem de medicamentos*, onde está descrito o esquema de construção do Braille para a informação requerida em braille; a *Guideline on excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use*, onde estão especificados os excipientes de menção obrigatória na informação do medicamento; entre outros documentos [2].

3.1.1.2. Participação em alterações aos termos de AIM e na sua submissão

A maioria das tarefas foi feita no âmbito de alterações aos termos de AIM de procedimentos de reconhecimento mútuo (MRP), descentralizados (DCP) e nacionais. Regra geral, quando há uma alteração aos termos da AIM é criado um CTD com o módulo 1 e é preenchido o application form (1.2) e elaborada a cover letter (1.0). Ambos documentos são integrados neste módulo, juntamente com a página do documento *Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures* [3] com o tipo de alteração correspondente. Quando a alteração afeta os textos informativos, estes são revistos e colocados também no módulo 1. De seguida, de acordo com a tipificação da alteração feita pela guideline mencionada acima, as condições e a documentação exigida a ser integrada no eCTD a ser submetido é dependente do tipo de alteração. Após reunir toda a documentação necessária e inseri-la nos respetivos módulos, é feita a submissão da alteração aos termos da AIM no formato de eCTD na plataforma do Informed (SMUH-ALTER). As alterações podem ser devido a uma grande variedade de motivos. Abaixo estão apresentadas algumas das alterações em que participei:

- I. Alteração de segurança com recomendação do PRAC e do CMDh para alteração dos textos informativos.

O Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) e o Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralized procedures- Human (CMDh) são organismos da Agência Europeia do Medicamento (EMA) responsáveis pelas avaliações de segurança que podem recomendar ou pedir para incluir informação adicional nos textos informativos sobre novas

informações, como reações adversas e interações medicamentosas, que foram surgindo durante a comercialização dos medicamentos. Esta alteração leva à modificação dos textos informativos, que são, posteriormente, incluídos na seção da Informação do Produto (1.3.1) do módulo 1.

II. Alteração nos fabricantes da substância ativa ou do produto acabado.

Quando existe a eliminação ou adição de um fabricante, é necessário atualizar os respetivos documentos sobre os fabricantes com a informação atual. Após atualização de tais documentos, estes são integrados na secção Fabricante da Substância ativa (3.2.S.2.1.) ou na seção Fabricante do Produto acabado (3.2.P.3.1.)

III. Alteração do Certificate of Suitability (CEP).

Quando há atualização do CEP de uma substância ativa, é requerido a atualização dos documentos Quality Overview Summary (QOS), que são integrados na seção Quality Overview Summary (2.3). Consequentemente é, também, requerida a atualização de todos documentos da seção Drug Substance (3.2.S), que são posteriormente integrados nesta seção do eCTD para a submissão da alteração da AIM.

3.1.1.3. Participação em pedidos de AIM

A frequência de tarefas para realização de pedidos de AIM era muito menor. Focou-se em:

- I. Revisão de traduções, no âmbito do pedido de traduções dos textos informativos em cada estado membro envolvido, requerido após aprovação de uma AIM.
- II. Pré-submissões de pedidos de AIM na plataforma do Infarmed (SMUH-AIM) com o preenchimento do formulário *online* respeitante a uma grande panóplia de informações sobre o medicamento.

3.1.1.4. Participação na elaboração de um relatório de avaliação farmacoeconómica do medicamento

Este relatório foi realizado para um medicamento que possuía um conjunto de indicações terapêuticas que não eram cobertas por outros medicamentos comercializados. Tendo em conta tal aspeto, foi requerido a elaboração do relatório com o objetivo de aumentar o preço de venda ao público do medicamento em questão. A minha participação neste relatório inseriu-se na elaboração da pesquisa bibliográfica nas bases de dados científicas com o propósito de encontrar

informação sobre a segurança, sobre a existência de possíveis comparadores e sobre evidência da eficácia do medicamento para as suas indicações.

3.1.2. Execução de tarefas de outros departamentos

Apesar de o estágio ser integrado no departamento de Assuntos Regulamentares, também tive a oportunidade de realizar tarefas de outros departamentos, como o departamento de Farmacovigilância e o departamento de Qualidade, ganhando alguma perspetiva da atividade profissional de outras áreas da indústria farmacêutica. Tarefas como:

3.1.2.1. Departamento de Farmacovigilância - Participação na elaboração de adendas clínicas

Neste departamento tive a oportunidade de participar na elaboração de adendas clínicas (Clinical overview) de medicamentos no âmbito das suas respetivas renovações de AIM. As adendas clínicas estão inseridas na seção 2.5. do eCTD. A minha participação consistiu na elaboração do segmento 17 (Benefit Evaluation) e 18 (Integrated Benefit-risk Analysis for Authorised Indications) que têm como objetivo uma avaliação risco-benefício do medicamento de acordo com uma avaliação de segurança, eficácia e efetividade da nova informação disponível desde a autorização de AIM ou desde a última renovação de AIM. Para a realização destes segmentos tive como ferramenta a *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VII – Periodic safety update report*, que também é aplicada na elaboração de adendas clínicas [4].

3.1.2.2. Departamento de Qualidade - Revisão de um PQR

Neste departamento tive a oportunidade de participar na revisão de um PQR (Product Quality Review). A elaboração de um PQR é requerida anualmente aos fabricantes para os produtos que fabricam, com o âmbito de verificar a consistência do processo, a adequação das especificações para os *starting materials* e produtos acabados e para destacar alguma tendência. A revisão do PQR baseia-se na verificação do cumprimento, pelo fabricante, dos requisitos da guideline *GMP: Chapter 1- Pharmaceutical Quality System* [5]. Segundo esta guideline, os fabricantes têm que atender aos requisitos descritos nesta. Como exemplo, um dos requisitos é fazer a revisão das matérias-primas e materiais de embalagem utilizadas no produto, especialmente os provenientes de novas origens.

3.1.3. Ganho de competências

A possibilidade de realizar este estágio na área da indústria farmacêutica, como estágio curricular, possibilitou-me o ganho de competências que só são passíveis de adquirir na prática. Tais competências como:

3.1.3.1. Progressão no inglês

Devido à elaboração de diferentes tarefas, que tinham como base documentos em inglês ou que tinham como base rever ou elaborar textos em inglês, houve um constante recurso deste idioma, culminando no desenvolvimento das minhas capacidades linguísticas e, principalmente, no desenvolvimento de uma maior autonomia e confiança na utilização deste recurso para o futuro.

3.1.3.2. Conhecimento dos vários organismos envolvidos na área regulamentar

A realização das tarefas previamente mencionadas teve sempre associada a consulta de *guidelines*, documentos e legislação requeridas para a correta e legal elaboração destas tarefas. O que levou a que tivesse de recorrer a *sites* de vários organismos, culminando no conhecimento dos vários organismos envolvidos na área de Assuntos Regulamentares e respetivas áreas de atuação, como:

- I. A Comissão Europeia – É o organismo responsável pela legislação europeia no setor farmacêutico que se apresenta organizada no *EudraLex*. Aqui podemos encontrar variada informação como: O estatuto de medicamento e o *Notice to Applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use* [6].
- II. EMA, Agência Europeia de Medicamentos - Responsável pela avaliação científica e monitorização de segurança dos medicamentos. É, também, responsável pelos pedidos centralizados e pelas *guidelines* sobre a qualidade, segurança e eficácia, de aplicação na Europa [7].
- III. PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - É o comité da EMA responsável por monitorizar a segurança dos medicamentos. É o organismo que dá recomendações ao Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), para os procedimentos centralizados e ao CMDh, para os MRP e DCP [8].
- IV. ICH - O organismo que elabora as *guidelines* para harmonização internacional. Como, por exemplo, as *guidelines* da estabilidade [9].

- V. CMDh - É o grupo com representantes de cada país do EEE para procedimentos de MRP e DCP, sendo o grupo a que se recorre quando não há consenso entre os Estados Membros Envolvidos (CMS). É o organismo responsável pelas *guidelines* para “procedimentos” relativos ao preenchimento do application form, elaboração da cover letter e as *guidelines Best Practice Guides (BPGs) for the Submission and Processing of Variations in the Mutual Recognition Procedure* [10], entre outros [11].
- VI. Infarmed - É a entidade reguladora competente dos medicamentos e produtos de saúde para uso Humano em Portugal, que disponibiliza informação traduzida e aplicada a Portugal [12].

3.1.3.3. Contacto com *guidelines*, legislação e documentos de referência

Devido a ter que realizar muitas revisões de informação do medicamento (RCM, FI, rotulagem e mockups), acabei por desenvolver uma avaliação criteriosa e atenta ao pormenor, com uma utilização otimizada e consciente das ferramentas necessárias para a realização desta tarefa, como a utilização do(a): *QRD; Norma orientadora relativa à identificação de um medicamento em sistema braille na rotulagem de medicamentos; Guideline Excipients and information for the package leaflet*; entre outras.

O grande contacto com alterações de AIM fez-me desenvolver conhecimento, contextualização e aquisição de utensílios para o futuro, como o recurso à guideline das alterações de AIM, previamente referida, para a tipificação das alterações em: A. Alterações administrativas; B. Alterações de qualidade; C. Alterações de segurança, eficácia e farmacovigilância; D. Plasma Master File and Vaccine Antigen Master File (PMF/VAMF). Sendo que, dentro de cada tipo, uma alteração pode ser considerada: Alteração tipo IA; Alteração tipo IB; Alteração tipo II, de acordo com a complexidade da alteração. Como também, o preenchimento dos documentos: application form e cover letter, documentos sempre requeridos no âmbito de alterações.

3.1.3.4. Contacto com as plataformas do Infarmed

Ao longo do estágio, no âmbito de pré-submissões de pedidos de AIM e alterações aos termos de AIM, tive a oportunidade de utilizar as plataformas do Infarmed, nomeadamente a SMUH-ATER, usada para a submissão de alterações de AIM e a SMUH- AIM, para a pré-

submissão de pedido de AIM. Ambas requeriam um preenchimento de um formulário *online* com a informação específica do medicamento em causa.

3.2. FRAQUEZAS

3.2.1. Ausência de planeamento de estágio

Uma das fraquezas deste estágio, inserido no departamento de Assuntos Regulamentares da Phagecon, foi não ter um planeamento de estágio. Na prática, a realização de tarefas era efetuada à medida que estas iam aparecendo no departamento e que fossem passíveis de ser realizadas por mim de uma maneira autónoma. O facto de não ter um plano de estágio levou a um diluído número de tarefas tendo em conta o número de horas requerido pela empresa, levando a uma pobre utilização do tempo de estágio. Também, devido à espontaneidade das tarefas, levou a que estas tivessem pouca contextualização, contextualização que achei que seria necessária para a realização efetiva, confiante e autónoma das tarefas.

3.3. OPORTUNIDADES

3.3.1. Estágio curricular diferenciador

A possibilidade de realizar um estágio curricular noutras áreas, para além da farmácia comunitária e de hospitalar, mostra-se de real importância para os alunos de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, que se apresentam poucos diferenciados uns dos outros, devido ao mestrado ser comum. Não só permite-nos esta diferenciação intra-institucional, como também nos permite diferenciar a nível nacional, visto que nas outras instituições de ensino não existe esta possibilidade. Para além deste destaque importante para o nosso currículo e experiência, este estágio permite-nos ter uma amostra da indústria farmacêutica, da qual temos pouca noção na faculdade, levando à construção de um “conhecimento geral” mais realista para a futura introdução no mercado de trabalho.

3.4. AMEAÇAS

3.4.1. Pouca empregabilidade na indústria farmacêutica

A realização deste estágio, juntamente com o contacto com uma equipa de profissionais inseridos na indústria farmacêutica, deu-me a possibilidade de alargar a minha noção desta área. Infelizmente, a noção que fui desenvolvendo ao longo do período de estágio tornou-se negativa, transmitindo-se na consciencialização da pouca empregabilidade que existe nesta área quando comparada a farmácia comunitária. Principalmente devido a:

- Reduzido número de oportunidades de emprego, quando comparado com farmácia comunitária. Segundo a Ordem dos Farmacêuticos, 58 % dos farmacêuticos trabalham em farmácia comunitária e apenas 5 % dos farmacêuticos trabalham na indústria farmacêutica [13].

- Competição com outros profissionais de saúde. A indústria farmacêutica não é exclusiva dos farmacêuticos, albergando profissionais com outras formações como ciências biomédicas, biologia, química, engenheiros e etc.

- Necessidade de formação adicional. Os funcionários da Phagecon apresentavam alguma formação para além do MICF e fincavam a dificuldade de conseguir ingressar na indústria farmacêutica sem uma formação adicional.

Um dos objetivos com este estágio era conseguir alguma experiência e diferenciação para a entrada no mercado de trabalho. Assim, considero este ponto uma ameaça ao meu estágio no sentido em que, um estágio noutra área poderia ser dotado de outra valorização profissional.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A área de Assuntos Regulamentares mostrou ser uma área complexa que requer uma multiplicidade de valências para a execução eficiente das suas tarefas. Após alguma autorreflexão, chego à conclusão de que termino este estágio com uma melhor gestão de tempo, ferramentas e com uma avaliação criteriosa e atenta ao pormenor.

A realização deste estágio na área da indústria farmacêutica tornou-se uma mais-valia para mim, como finalista do MICF prestes a ingressar o mercado de trabalho. Não só foi possível o ganho de competências numa área fulcral do ciclo de vida do medicamento, como foi possível ganho de um horizonte a nível da indústria farmacêutica, que não existia previamente a este estágio. E, apesar de ao longo do estágio ter-se tornado perceptível a dificuldade de ingressar nesta área, tenho Assuntos Regulamentares como uma das áreas de interesse a prosseguir num futuro profissional.

Tal não teria sido possível se a nossa Faculdade de Farmácia não nos proporcionasse a possibilidade de realizar estes estágios e, por isso, um bem-haja à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a todos envolvidos que toram possível a realização destes estágios.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. COMISSÃO EUROPEIA - **Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de novembro de 2001**. [Acedido a 23 de julho de 2018]. Disponível na internet: <https://eurlex.europa.eu/legalcontent/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=PT>.
2. AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTO - **Product-information templates**. [Acedido a 23 de julho de 2018]. Disponível na internet: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000134.jsp.
3. COMISSÃO EUROPEIA - **Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human safe and veterinary medicinal products and other documentation to be submitted pursuant to those procedures**. [Acedido a 23 de julho de 2018]. Disponível na internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol2/c_2013_2008/c_2013_2008_pdf/c_2013_2804_en.pdf.
4. AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - **Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII- Periodic safety update report (Rev 1)**. [Acedido a 23 de julho de 2018]. Disponível na internet: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c.
5. COMISSÃO EUROPEIA - **EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Chapter 1-Pharmaceutical Quality System**. [Acedido a 23 de julho de 2018]. Disponível na internet: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_pt.
6. COMISSÃO EUROPEIA - **EudraLex – EU Legislation**. [Acedido a 23 de julho de 2018]. Disponível na internet: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_pt.
7. AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO. [Acedido a 23 de julho de 2018]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

8. **AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC).** [Acedido a 23 de julho de 2018]. Disponível na internet: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp.
9. **ICH - Harmonisation for better health.** [Acedido a 23 de julho de 2018]. Disponível na internet: <http://www.ich.org/home.html>.
10. **CMDh - Best Practice Guides (BPGs) for the Submission and Processing of Variations in the Mutual Recognition Procedure.** [Acedido a 23 de julho de 2018]. Disponível na internet: <http://www.hma.eu/96.html>.
11. **AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures- Human (CMDh).** [Acedido a 23 de julho de 2018]. Disponível na internet: <http://www.hma.eu/cmdh.html>.
12. **ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - O valor do farmacêutico.** [Acedido a 23 de julho de 2018]. Disponível na internet: <http://www.valordofarmacutico.com/>.

RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia Mouro



ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

AINES	Anti-Inflamatório Não Esteróide
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
PVP	Preço de Venda ao Público
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SWOT	<i>Strengths; Weaknesses; Opportunities; Threat;</i>

1. NOTA INTRODUTÓRIA

Aqui estou eu, aluna do Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas, na última etapa de cinco anos recheados de aprendizagem. Tenho agora a oportunidade de por em prática tudo o que aprendi. É, sem dúvida, uma etapa desafiante, cheia de emoções e inseguranças mas, simultaneamente, entusiasmante e com consciência de que é a altura de vestir o papel de farmacêutico comunitário e ter uma amostra desta profissão, sempre com espírito de adquirir toda a experiência possível, aplicar conhecimentos e refletir sobre uma das possíveis saídas profissionais deste mestrado.

Segundo a nossa formação, o farmacêutico é um profissional de saúde de grande proximidade com a sociedade e que, segundo tal responsabilidade, devemos honrar a nossa função e servir a comunidade com a nossa melhor qualidade profissional.

A Farmácia Mouro, sob a direção da Dra. Paula Pipa, deu-me a oportunidade de realizar o meu estágio com uma equipa rica em profissionais de saúde, que, em conjunto, me proporcionaram uma formação baseada nestes valores.

Este relatório foi realizado segundo uma análise SWOT, baseado na identificação crítica das *Strengths* (Forças), *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças) do meu estágio em farmácia comunitária, no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

2. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT elaborada neste relatório foi executada a dois níveis. Primeiro, foi executada uma análise interna ao estágio na farmácia comunitária, com identificação das **Forças** e **Fraquezas**. Segundo, foi executada uma análise externa ao estágio na farmácia comunitária, com identificação das **Oportunidades** e **Ameaças**.

TABELA 2 - Análise SWOT do estágio curricular em farmácia comunitária.

ANÁLISE INTERNA	
Forças (+)	Fraquezas (-)
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Localização e instalações da farmácia</i> - <i>Equipa técnica</i> - <i>Estágio gradual e planeado</i> - <i>Receção, conferência e realização de encomendas</i> - <i>Gestão de stocks e validades</i> - <i>Merchandising</i> - <i>Homeopatia</i> - <i>Cartão da Farmácia Mouro</i> - <i>Intervenção na sociedade</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Aconselhamento farmacêutico</i> - <i>Número de horas de estágio</i> - <i>Horas de grande afluência</i>
ANÁLISE EXTERNA	
Oportunidades (+)	Ameaças (-)
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Revisão da medicação e acompanhamento farmacoterapêutico</i> - <i>Dispensa de MNSRM</i> - <i>Formações</i> - <i>Receitas eletrónicas</i> - <i>Inclusão e interação numa equipa de vários profissionais de saúde</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Falta de adesão do utente</i> - <i>Suplementos alimentares</i> - <i>Receitas manuais</i> - <i>Ansiolíticos</i>

2.1. FORÇAS

2.1.1. Localização e instalações da farmácia Mouro

A farmácia Mouro apresenta uma localização central, encontrando-se perto do Hospital S. Teotónio de Viseu e do Centro de Saúde Viseu 3. Graças a esta localização, a farmácia dispõe de um público com várias faixas etárias e de vários estratos sociais, o que me permitiu, como estagiária, o contacto com vários problemas de saúde, agudos e crónicos, vários tipos de utente, diferentes padrões de prescrição, tendo estado em contacto com um grande espetro de situações.

A farmácia Mouro apresenta três andares com armazém, gabinetes para consultas de nutrição, podologia, fisioterapia, medição de parâmetros bioquímicos e administração de injetáveis e um laboratório para manipulados. O facto de a farmácia apresentar boas instalações, permitiu-me fazer parte das várias atividades e serviços prestados pela farmácia e adquirir conhecimentos noutras áreas para além do atendimento ao balcão. Para além destes espaços extras, a farmácia possui seis balcões de atendimento, o que resultou na possibilidade de estar sempre ao balcão e ter tido uma experiência de atendimento ao balcão intensiva, tendo estado em contacto com muitas pessoas e situações, o que culminou numa grande aquisição de conhecimento.

2.1.2. Equipa técnica

A equipa técnica é constituída pela diretora técnica, farmacêuticas, técnicos de farmácia e ajudantes de farmácia. A diretora técnica faz um excelente trabalho como líder de equipa e na criação de um espaço de qualidade no trabalho, motivando toda a equipa para obtenção de bons resultados e de uma harmonia na farmácia. A equipa apresenta um grande espírito de interajuda e um grande profissionalismo, sendo que nunca houve uma dúvida que não fosse correta e prontamente esclarecida. Houve logo um grande espírito de inclusão das estagiárias na equipa e disponibilidade para despende tempo na nossa formação. Todos estes aspetos relacionados com a equipa técnica fizeram com que estivesse à vontade para esclarecer qualquer dúvida que fosse surgindo, aproveitar todas as oportunidades para aumentar o meu conhecimento e apreciar o estágio em farmácia comunitária.

2.1.3. Estágio gradual e planeado

No início do estágio foi-nos explicado qual seria o nosso plano de estágio e que este fora planeado para nos adequarmos às atividades da farmácia, conhecer os medicamentos e os procedimentos. Este plano de estágio mostrou-se de grande importância para construir uma base

de preparação para atendimento ao balcão. Sendo assim, de forma sucinta, o plano de atividades foi realizado na seguinte ordem:

1. Receção, conferência, arrumação e realização de encomendas
2. Conferência de receituário e faturação
3. Elaboração de manipulados (Anexo I)
4. Medição de parâmetros bioquímicos e pressão arterial
5. *Merchandising*
6. Acompanhamento ao balcão
7. Atendimento ao balcão

2.1.4. Receção, conferência e realização de encomendas

A receção, conferência e realização de encomendas foi a única tarefa feita no início do estágio e teve duração de 1 mês. Esta tarefa consistia em fazer a receção das encomendas pelo sistema informático, conferir as unidades, as faturas, prazos de validade, comparar com o que era encomendado e arrumar os produtos nos locais estabelecidos. As encomendas dividem-se em três grupos:

1. Diárias- encomendas que são automaticamente geradas pelo sistema tendo por base um *stock* mínimo e máximo estabelecido para cada produto.
2. Diretas- encomendas que são feitas diretamente aos laboratórios e cujas notas de encomenda são guardadas na farmácia. Produtos da dermocosmética é um exemplo do tipo de produtos encomendado diretamente.
3. Por telefone/ *modem*- encomendas feitas aos armazenistas por telefone ou pelo *modem* de cada armazenista em situações particulares. Como exemplo, este tipo de encomenda é efetuada quando é pedido um medicamento que a farmácia não possui em *stock*.

Esta tarefa fez com que estivesse em constante contacto com os nomes comerciais dos medicamentos, que tivesse uma perceção dos medicamentos e das patologias mais frequentes e da organização dos medicamentos na farmácia. Serviu para construir uma base para o atendimento ao balcão, para identificar os medicamentos pedidos, visto que os utentes pedem os medicamentos com base nos nomes comerciais, e saber onde procurar os medicamentos levando a um menor dispêndio de tempo e a maior projeção de autoconfiança.

2.1.5. Gestão de *stocks* e validades

Nas farmácias torna-se de grande importância uma boa gestão de *stocks*, ou seja, um bom equilíbrio das quantidades de cada produto na farmácia para que haja um bom fornecimento, tendo em conta as necessidades dos utentes, e para que não haja excesso de produtos que não têm rotatividade e que acabam por não serem vendidos. É preciso uma constante análise diária por parte de quem faz as encomendas, que têm auxílio de ferramentas, a nível do sistema informático, como a definição de um *stock* mínimo e máximo para cada produto e um mapa de evoluções, que sintetiza as unidades vendidas por mês ao longo de um período estipulado. Com o uso deste mapa de evoluções é possível determinar produtos sazonais, produtos publicitados e padrões de prescrição, que levam a uma constante atualização do *stock* mínimo e *stock* máximo dos produtos. Outra variável a ter em conta na gestão de *stocks* é a validade dos produtos. Todos os meses são feitas listagens de todos os produtos com a validade inferior a 6 meses. Faz-se a verificação do seu *stock* e validade. Produtos com 3 meses de validade são enviados para o armazenista, enquanto os restantes são destacados por forma a escoá-los, evitando a sua devolução.

A participação nesta gestão de *stock* fez-me concluir a importância de um trabalho calculado, eficiente e com os olhos virados para o público para alcançar a excelência profissional a nível da farmácia comunitária.

2.1.6. Merchandising

O *merchandising* permitiu-me aplicar alguns conceitos aprendidos na faculdade e perceber o seu efeito. Quando foi possível, apliquei tais conceitos à anatomia da farmácia, tendo em conta os pontos quentes e pontos frios da farmácia e o percurso feito pelos utentes, jogando com os produtos sazonais, produtos de dermocosmética, bucodentários, nutrição e podologia. Como havia constante rotatividade, era possível tirar conclusões quanto às várias técnicas usadas e verificar que, com o *merchandising*, os produtos expostos tinham maiores vendas.

2.1.7. Homeopatia

A farmácia Mouro apresenta-se como referência para medicamentos homeopáticos na zona de Viseu. Sendo assim, como me era solicitado pelos utentes este tipo de medicamento, tive que desenvolver competências através de consulta de informação perto dos farmacêuticos e de formações que eram prestadas na farmácia. Após ter ganho mais conhecimento, comecei a

aconselhar este tipo de medicamentos em certos perfis de utentes como pessoas polimedicadas, pessoas a tomar varfarina, pessoas com fatores de risco, crianças, idosos, grávidas e mulheres a amamentar. Especialmente, como o estágio foi realizado de janeiro a maio, tive oportunidade de estar em contacto com muitos utentes com casos sazonais de dores de garganta, tosse e sintomas virais e a homeopatia foi de extrema importância a ter como alternativa a outros medicamentos menos aconselhados.

2.1.8. Cartão da farmácia Mouro

A farmácia Mouro não pertence às Farmácias Portuguesas e possui, portanto, um cartão próprio. A farmácia possui um grande número de pessoas fidelizadas através deste cartão, que se apresentou, provavelmente, a melhor ferramenta enquanto estive no atendimento ao balcão. O cartão apresenta vantagem de acumulação de pontos que se convertem em descontos nas próximas compras. Pelo que, os utentes fazem-se acompanhar do cartão aquando das idas à farmácia. Esta realidade permite o acesso ao histórico dos utentes, tendo informações dos medicamentos que levam, as quantidades e as datas dos levantamentos. Tal ferramenta é muito prestável para o atendimento de doentes polimedicados, idosos e outros, pois conseguia sempre disponibilizar os mesmos medicamentos (genéricos ou de marca), com os quais estavam familiarizados, sem desperdiçar tempo a tentar descobrir quais eram, prevenir confusão e falta de adesão dos utentes, com os seus vários medicamentos, e prevenir algum tipo de erro de medicação da minha parte também. A certa altura do estágio, já reconhecia os utentes, a sua medicação habitual e conseguia ir fazendo alguma monitorização junto deles.

2.1.9. Intervenção na sociedade

Na farmácia Mouro tivemos duas atividades de intervenção na sociedade. A primeira consistia num rastreio de saúde, feito uma vez por mês numa vila com população envelhecida. Neste rastreio fazíamos a medição da glicémica, colesterol, peso, altura e perímetro abdominal. Como a maioria dos participantes eram idosos que não procuravam muitos serviços de saúde, por estarem longe da cidade, a maioria aproveitava para fazer perguntas sobre a medicação que faziam e sobre as suas patologias. Quando os valores se apresentavam fora dos valores de referência, tentávamos perceber as causas e instruir algumas medidas não farmacológicas. A segunda atividade foi uma oportunidade de fazer uma apresentação sobre o uso racional dos medicamentos e uso abusivo dos mesmos aos reclusos do estabelecimento prisional de Viseu.

Esta formação foi feita por mim e por mais outra estagiária, a um grupo de reclusos com o objetivo de alargar para o uso despreocupado de ansiolíticos, antidepressivos e psicotrópicos e estupefacientes. Visto que a maioria dos reclusos tinha historial de abuso de substâncias, tornou-se uma experiência muito interativa e gratificante, pois permitiu estar em contacto com uma realidade diferente e ter oportunidade de intervir como um profissional de saúde.

Estas duas atividades contribuíram para o desenvolvimento de uma postura profissional, com um discurso verdadeiro, cuidado e responsável e que conseguisse chegar a todas as pessoas. Acima de tudo, fez-me desenvolver as minhas capacidades de interação, comunicação e de resposta.

2.2. FRAQUEZAS

2.2.1. Aconselhamento farmacêutico

Apesar de termos uma forte preparação pela faculdade para identificar medicamentos e associar as patologias respetivas e algumas interações, quando comecei o atendimento autónomo, experienciei dificuldade no aconselhamento terapêutico em respeito às posologias e conselhos de utilização, entre outras pequenas informações que se tornavam importantes para o sucesso do tratamento. Principalmente quando o atendimento não tinha como base uma receita e tinha a necessidade de recorrer aos profissionais da farmácia ou à bibliografia, como o Resumo de Características do Medicamento, o que, na maior parte das vezes, levava à desconfiança dos utentes.

2.2.2. Número de horas de estágio

Como o estágio em farmácia comunitária é regido por um número condensado de horas, eu estava a fazer atendimento ao balcão entre oito a nove horas por dia, sempre a lidar com informações e casos diferentes, em que aprendia ao segundo, sem tempo de consolidar nem de tirar dúvidas menos urgentes. Este foi o ponto mais negativo do estágio pois, considero que necessitava de algum tempo de reflexão e repetição para consolidar os novos conhecimentos.

2.2.3. Horas de grande afluência

Ao longo do dia, existiam horas de maior afluência à farmácia, onde se criavam filas de espera para o atendimento. Nestas horas, havia a preocupação de tentar fazer os utentes esperar o menor tempo possível, fazendo com que o tempo de atendimento individual fosse comprometido

e houvesse menos oportunidade de aprofundar cada situação, adquirir conhecimentos e tirar dúvidas com os outros funcionários da farmácia.

2.3. OPORTUNIDADES

2.3.1. Revisão da medicação e acompanhamento farmacoterapêutico

Ao longo do estágio tive a oportunidade de poder realizar alguma revisão da medicação e acompanhamento farmacoterapêutico, ainda que de uma maneira rudimentar. Era uma área que gostava de ter explorado mais na farmácia comunitária pois, teria permitido maior tempo de diálogo com os utentes, para perceber a sua situação, consultar bibliografia, fazer reflexão, adquirir mais conhecimento e consolidá-lo. Creio que este serviço farmacêutico podia ser mais explorado na farmácia Mouro, tendo em conta que possuem muitos doentes fidelizados, muitos profissionais de saúde e instalações apropriadas.

2.3.2. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

A generalidade das pessoas quando se encontra doente recorre primeiro à farmácia, para aconselhamento e tratamento. Segundo o anexo II, o farmacêutico comunitário pode atuar em várias situações e recomendar Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) em situações agudas menores para alívio rápido dos sintomas, poupando tempo e dinheiro ao utente, que em alternativa teria que recorrer ao Sistema Nacional de Saúde (SNS). É aqui que temos a oportunidade de desenvolver capacidades, de destacar e de ganhar o respeito e confiança do utente.

2.3.3. Formações

Ao longo do estágio, participei em algumas formações dos vários laboratórios que vendem os seus produtos na farmácia. Estas formações permitem atualizar o conhecimento na área específica do produto, familiarizar com os novos produtos, aprender em que situações aconselhá-los e como. O facto de haver estas formações torna-se uma oportunidade para a constante aquisição e atualização de conhecimentos, que ajudam a ter um grande leque de alternativas no aconselhamento ao utente.

2.3.4. Receitas eletrónicas

As receitas eletrónicas tornaram possível minimizar alguns processos no atendimento e no *back office* como, por exemplo, a verificação de receituário. Também levaram à diminuição abrupta de erros de medicação, tanto na prescrição como no aviamento das receitas. Tudo se junta e se reproduz num aumento do tempo do profissional para se dedicar ao utente e, consequentemente, num aumento da qualidade da prestação de serviços.

2.3.5. Inclusão e interação numa equipa de vários profissionais de saúde

O estágio permitiu-me estar em constante interação profissional e social com vários profissionais de saúde, o que levou ao desenvolvimento, maturação e adaptação das minhas capacidades de comunicação e interação ao longo do estágio. O estágio é uma grande oportunidade no sentido de nos preparar para o futuro choque de integrar uma equipa de vários profissionais e nos conseguirmos adaptar e fazer parte integrante de tal.

2.4. AMEAÇAS

2.4.1. Falta de adesão do utente

Toda a nossa preocupação em fornecer um bom atendimento aos utentes só culminará num bom resultado se o utente tiver vontade de cumprir com as indicações dadas. Na verdade, tive em contacto com algumas pessoas que se mostraram descuidadas com a sua medicação e sem consciência da importância de respeitar o tratamento, mesmo após alguma instrução e insistência da minha parte. A falta de adesão destes utentes tornou-se, portanto, uma ameaça à obtenção de resultados positivos.

2.4.2. Suplementos alimentares

Devido à classificação destes produtos como suplementos alimentares, estes não possuem informação relativa a possíveis interações, contra-indicações e advertências. Uma das minhas dificuldades foi mostrar confiança nestes produtos quando os utentes os solicitavam e procuravam aconselhamento, principalmente com os suplementos alimentares da categoria de produtos fronteira como a glucosamina/ condroitina, melatonina, *Ginko biloba* e *Serenoa repens*, compostos que são definidos tanto como suplementos alimentares e medicamentos [1].

2.4.3. Receitas manuais

Considero as receitas manuais como uma ameaça no seguimento em que considero as receitas eletrónicas como uma oportunidade. Apesar de a frequência das receitas manuais ser muito menor que a frequência das receitas eletrónicas, ainda tive algum contacto com receitas manuais. O tempo ocupado na dispensa de uma receita manual é muito maior devido a vários fatores como: a validação, leitura e interpretação da receita, a inserção de organismos de participação, eventuais correções, entre outros. As receitas manuais precisam, portanto, de mais tempo, mais atenção e possuem maior possibilidade de erros, tanto na prescrição como no aviamento. Erros que são informaticamente impossíveis de ocorrer nas receitas eletrónicas.

2.4.4. Ansiolíticos

Quase diariamente me foram requeridos ansiolíticos sem prescrição médica. Esta classe de medicamentos é composta por benzodiazepinas que causam dependência e o estágio em farmácia comunitária permitiu-me perceber a realidade do uso despreocupado e abusado de ansiolíticos. Assisti a situações regulares de utentes a requerer estes medicamentos sem receita médica devido a: as unidades prescritas pelo médico não serem suficientes; não conseguirem arranjar consultas; o valor do medicamento ser menor que o valor da consulta. O facto de estes medicamentos causarem dependência e serem extremamente baratos, mesmo sem a participação, levou ao contacto com muitas situações conflituosas e desagradáveis com utentes a requererem ansiolíticos sem receita médica, que se mostravam sempre indignados e ofendidos com a consequente explicação dos efeitos destes medicamentos e da razão por não serem entregues sem indicação médica.

3. CASOS CLÍNICOS

CASO 1

Senhora, idosa, recorre à farmácia para aviar receita no contexto de uma ida às urgências na noite anterior. O médico tinha receitado **Betaserc, Metoclopramida e Adalgur**. Com o objetivo de perceber a razão do esquema prescrito, perguntei à senhora a razão pelo qual tinha ido às urgências. A senhora queixava-se de tonturas, enjoos e dores no pescoço. Após as questões habituais, relativamente à preferência de medicamentos genéricos ou de marca, procedi à habitual

indicação da posologia, estipulada pelo médico, na cartonagem dos medicamentos. De imediato, foi perceptível a falta de literacia por parte da senhora e, conseqüentemente, perguntei se vivia com alguém e se tomava mais algum medicamento. A senhora vivia sozinha e era polimedicada. Tendo em consideração a falta de literacia e a toma de vários medicamentos, era urgente tentar ser o mais clara possível para que não houvesse erros na medicação e falta de adesão por parte da senhora. Perguntei se sabia ver as horas no relógio. Perante resposta positiva, a solução foi desenhar na cartonagem dos medicamentos um relógio com as horas da toma e instruí-la, em momentos diferentes, a repetir a posologia explicada. A senhora mostrou-se muito agradecida e até pediu para confirmar se tomava bem os seus outros medicamentos que trazia consigo.

CASO 2

Senhor, idoso, recorre à farmácia para medição da tensão arterial. Após encaminhamento para a sala apropriada, direcionei um diálogo para perceber a razão por querer avaliar a tensão arterial. Era um senhor hipertenso, sem outros fatores de risco, que tomava medicação para regular a tensão arterial que, normalmente encontrava-se abaixo dos valores máximos (140-90 mmHg) mas que recentemente apresentava valores altos. No contexto de outras medições anteriores na farmácia, foi-lhe pedido que trouxesse num saco toda a medicação que tomava. No saco vinham os comprimidos **Perindopril + Amlodipina, Paracetamol e Naproxeno**. Perguntei a razão por andar a tomar o Paracetamol e o Naproxeno. O senhor explicou que sofria de dores fortes no joelho e que andava a ser seguido pelo médico para diagnosticar a causa das dores, tendo o médico prescrito esta medicação para um período de 7 dias. O senhor já se encontrava no 6º dia de tratamento. Com base nestes dados facultados pelo senhor, expliquei que o medicamento Naproxeno, fazendo parte de uma classe chamada de Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINES), classe que também faz parte o Brufen, quando tomados concomitante com o medicamento Perindopril + Amlodipina durante algum tempo, poderia levar a valores desregulados da tensão arterial mas, que após o término da toma do Naproxeno, tais valores deveriam voltar ao normal [2, 3]. O aconselhamento baseou-se na indicação de finalizar o tratamento de 7 dias com o Naproxeno e após uns dias voltar para avaliar a tensão arterial. O senhor foi lembrado de outros fatores que poderiam estar a aumentar a tensão arterial, como o esquecimento da toma do medicamento Perindopril + Amlodipina, o *stress* e a dieta, com especial foco no consumo de sal.

CASO 3

Senhor, cliente habitual que costuma levar medicação para a mãe polimedicada, pós aviar alguns medicamentos referentes a uma receita eletrónica, refere que a mãe tem sentido enjoos com a medicação mais recente. Aproveitando a receita, procedi a verificação dos medicamentos levantados recentemente, na qual estava incluído o **Tramadol + Paracetamol e a Metoclopramida** [4, 5]. Procedi à explicação de que o Tramadol podia estar a provocar náuseas e vômitos e que, para evitar tais efeitos, o médico terá receitado a Metoclopramida, que devia ser tomada meia hora antes da toma do Tramadol + Paracetamol. O senhor referiu que a mãe, por ser polimedicada, poderia não estar a tomar corretamente estes medicamentos e que iria averiguar com a mãe. Após alguns dias, o senhor regressou à farmácia com o *feedback* de que a mãe não estava a tomar a Metoclopramida antes do Tramadol + Paracetamol e que agora, após a correção, já não sentia os enjoos.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pondo em perspetiva o meu estágio em farmácia comunitária, é com clareza que concluo que existiram algumas condicionantes nesta experiência com as quais tive algumas dificuldades de superação. Uma delas foi a brevidade e a urgência requerida no atendimento pela maior parte dos utentes e a conseqüente pressão de sermos breves, levando a insuficiência. O número de horas ao balcão a aconselhar e a refletir sobre as várias situações, que acarretavam um cansaço iminente. A desvalorização sentida pelos utentes por ser estagiária, o que interferia com a minha autonomia e confiança.

Por outro lado, após alguma auto-reflexão no término deste estágio, foi possível concluir certas ideias úteis que levo para o meu futuro. Uma delas foi a importância de saber relacionar e ter uma boa relação com os outros profissionais da equipa, o que leva a um grande espírito de interajuda na farmácia e ao conseqüente sucesso das tarefas. Outra é a necessidade de apostar e de me comprometer, o que leva ao ganho gradual de autonomia, maturidade, conhecimento e maior capacidade de relacionamento com os outros.

A vivência deste estágio tornou-se positiva e benéfica, pois permitiu-me ganhar uma perspetiva profissional e competências que me vão prestar auxílio no meu futuro.

Concluo, assim, com um eterno agradecimento a toda a equipa da farmácia Mouro, que me permitiram ter um exemplo excelente de como é trabalhar numa farmácia.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INFARMED, I.P. - **Produtos fronteira entre suplementos alimentares e medicamentos.** [Acedido a 10 de Maio de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt>.
2. GENERIS FARMACÊUTICA, S.A. - **Resumo de características do medicamento - Naproxeno Generis 500 mg Comprimidos.** Generis Farmacêutica, S.A. [Acedido a 21 de Maio de 2018]. Disponível na Internet: <http://app7.infarmed.pt/infomed/>.
3. FARMOZ - SOCIEDADE TÉCNICO MEDICINAL, S.A. - **Resumo de características do medicamento - Perindopril + Amlodipina Farmoz 4 mg + 5 mg Comprimidos.** Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A. [Acedido a 21 de Maio de 2018]. Disponível na Internet: <http://app7.infarmed.pt/infomed/>.
4. GRÜNENTHAL, S.A. - **Resumo de características do medicamento - Zaldiar.** GRÜNENTHAL, S.A. [Acedido a 21 de Maio de 2018]. Disponível na Internet: <http://app7.infarmed.pt/infomed/>.
5. GENERIS FARMACÊUTICA, S.A. - **Resumo de características do medicamento- Metoclopramida Labesfal 10 mg Comprimidos.** GENERIS FARMACÊUTICA, S.A. [Acedido a 21 de Maio de 2018]. Disponível na Internet: <http://app7.infarmed.pt/infomed/>.

Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

6. ANEXOS

ANEXO I - FICHA DE PREPARAÇÃO DE UM MANIPULADO DE VASELINA SALICILADA A 2%

FARMÁCIA MOURO
 Dir. Téc.: Dr. Ana Paula Pires
 NIPC: 509.878.016; Tel. 232 425 278
 Cta. S. José - 18 - Cta. do Gelo - VISEU

Ficha de Preparação

Vaselina salicilada a 2%.
 Médico: Dr. David Azeiteiro
 Utente: Doutor Pauciano Cabral
 TEL: 968332124
 Data de preparação: 09-04-2018

Forma farmacéutica: Pomada

Número do lote: 2.680 Quantidade a preparar: 30g

Matéria-prima	Nº do lote	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Assinatura do Operador e data	Assinatura do Supervisor e data
Ae. salicilico	151771	Acefarma				0,6g		
Vaselina	1516320	Alpar				29,4g		

Cálculo do preço de venda: **LOTE 2.680** **09-04-2018**

MATÉRIAS-PRIMAS:

matérias-primas:	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)			factor multiplicativo	preço da matéria-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	preço			
Ae salicilico	250g	5,91	0,6	0,014	x	x 2,5	= 0,035
Vaselina	1000g	4,48	29,4	0,132	x	x 1,9	= 0,25
					x	x	=
					x	x	=
subtotal A							<u>0,285</u>

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

forma farmacéutica preparada	quantidade	valor
<u>Pomada atc 100g</u>	<u>30g</u>	<u>13,62</u>
subtotal B		<u>13,62</u>

MATERIAL DE EMBALAGEM:

materiais de embalagem	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	preço
<u>Tapitec 30g</u>	<u>2,191 x 1,2 = 2,629</u>		
subtotal C			<u>2,629</u>

AVP = (A+B+C) x 1,3 + 6% = 22,78€

ANEXO II - SITUAÇÕES PASSÍVEIS DE AUTOMEDICAÇÃO

ANEXO

Lista de situações passíveis de automedicação

Sistema	Situações passíveis de automedicação (termos técnicos)
Digestivo	<ul style="list-style-type: none"> a) Diarreia. b) Hemorróidas (diagnóstico confirmado). c) Pirose, enfartamento, flatulência. d) Obstipação. e) Vômitos, enjoo do movimento. f) Higiene oral e da orofaringe. g) Endoparasitoses intestinais. h) Estomatites (excluindo graves) e gengivites. i) Odontalgias. j) Profilaxia da cárie dentária. k) Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio. l) Modificação dos termos de higiene oral por desinfecção oral. m) Estomatite aftosa.
Respiratório	<ul style="list-style-type: none"> a) Sintomatologia associada a estados gripais e constipações. b) Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite). c) Rinorreia e congestão nasal. d) Tosse e rouquidão. e) Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio. f) Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infecções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica g) Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticóide em inalador nasal)

Sistema	Situações passíveis de automedicação (termos técnicos)
Cutâneo	<ul style="list-style-type: none"> a) Queimaduras de 1.º grau, incluindo solares. b) Verrugas. c) Acne ligeiro a moderado. d) Desinfecção e higiene da pele e mucosas. e) Micoses interdigitais. f) Ectoparasitoses. g) Picadas de insectos. h) Pitiríase capitis (caspa). i) Herpes labial. j) Feridas superficiais. l) Dermite das fraldas. m) Seborreia. n) Alopecia. o) Calos e calosidades. p) Frieiras. q) Tratamento da pitiríase versicolor. r) Candidíase balânica. s) Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e rectal. t) Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio.
Nervoso/psique.....	<ul style="list-style-type: none"> a) Cefaleias ligeiras a moderadas. b) Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar. c) Enxaqueca com diagnóstico médico prévio. d) Ansiedade ligeira temporária. e) Dificuldade temporária em adormecer.
Muscular/ósseo.....	<ul style="list-style-type: none"> a) Dores musculares ligeiras a moderadas. b) Contusões. c) Dores pós-traumáticas. d) Dores reumáticas ligeiras moderadas (osteoartrite/osteoartrite). e) Dores articulares ligeiras a moderadas. f) Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosa), bursites, tendinites. g) Inflamação moderada de origem músculo esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática.

Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

Geral	<ul style="list-style-type: none"> a) Febre (menos de três dias). b) Estados de astenia de causa identificada. c) Prevenção de avitaminoses.
Ocular	<ul style="list-style-type: none"> a) Hipossecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a três dias. b) Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio. c) Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.
Ginecológico.....	<ul style="list-style-type: none"> a) Dismenorreia primária. b) Contraceção de emergência. c) Métodos contraceptivos de barreira e químicos. d) Higiene vaginal. e) Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfecção vaginal. f) Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio. Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exacerbação pré-menstrual. g) Terapêutica tópica nas alterações tróficas do tracto génito-urinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como dispareúnia, secura e prurido.
Vascular	<ul style="list-style-type: none"> a) Síndrome varicosa—terapêutica tópica adjuvante. b) Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia).

† Revogado pelo Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho. O texto original era o seguinte:

INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso

11-D

Legislação Farmacéutica Compilada

Despacho n.º 2245/2003, de 16 de Janeiro

Sistema	Situações passíveis de automedicação (termos técnicos)
Digestivo	<ul style="list-style-type: none"> a) Diarreia. b) Hemorróidas (diagnóstico confirmado). c) Pirose, enfartamento, flatulência. d) Obstipação. e) Vômitos, enjoo do movimento. f) Higiene oral e da orofaringe. g) Endoparasitoses intestinais. h) Estomatites (excluindo graves) e gengivites. i) Odontalgias.
Respiratório	<ul style="list-style-type: none"> a) Sintomatologia associada a estados gripais e constipações. b) Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite). c) Rinorreia e congestão nasal.
Cutâneo	<ul style="list-style-type: none"> d) Tosse e rouquidão. a) Queimaduras de 1.º grau, incluindo solares. b) Verrugas. c) Acne ligeiro a moderado. d) Desinfecção e higiene da pele e mucosas. e) Micoses interdigitais. f) Ectoparasitoses. g) Picadas de insectos. h) Pitiríase capitis (caspa). i) Herpes labial. j) Feridas superficiais. l) Dermatite das fraldas. m) Seborreia. n) Alopecia. o) Calos e Calosidades. p) Frieiras.
Nervoso/psique	<ul style="list-style-type: none"> a) Cefaleias ligeiras a moderadas.
Muscular/ósseo	<ul style="list-style-type: none"> a) Dores musculares ligeiras a moderadas. b) Contusões. c) Dores pós-traumáticas.
Geral	<ul style="list-style-type: none"> a) Febre (inferior a três dias). b) Estados de astenia de causa identificada. c) Prevenção de avitaminoses.
Ocular	<ul style="list-style-type: none"> a) Hipossecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a três dias.
Ginecológico	<ul style="list-style-type: none"> a) Dismenorreia primária. b) Contraceção de emergência. c) Métodos contraceptivos de barreira e químicos. d) Higiene vaginal.
Vascular	<ul style="list-style-type: none"> a) Síndrome varicosa — terapêutica tópica adjuvante.

Referências Bibliográficas consultadas em Anexos:

1. INFARMED, I.P. - **Lista de situações passíveis de automedicação**. [Acedido a 6 de Maio de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt>.

MONOGRAFIA

“Phytocompound-based Nanocosmeceuticals”



List of abbreviations

3D	Three-Dimension
5FU	5-Fluorouracil
AUR	Auraptene
BAI	Baicalin
CAP	Capsain
CUR	Curcumin
CUR-EPC-L	Curcumin-loaded Egg Yolk Phospholipids Liposome
CUR-HSPC-L	Curcumin-loaded Hydrogenated Soybean Phospholipids Liposome
CUR-SPC-L	Curcumin-loaded Soybean Phospholipids Liposome
D	Diffusion Coefficient
Da	Dalton
EA	Ellagic Acid
EC	European Commission
EC-MC	Ethyl Cellulose-Methyl Cellulose
EE	Entrapment Efficiency
EGCG	Epigallocatechin-3-gallate
EPC	Egg Yolk Phospholipid
EU	European Union
FDA	Food and Drug Administration
GA	Gallic Acid
GUV	Giant Unilamellar Vesicle
HSPC	Hydrogenated Soybean Phospholipid
ISO	International Organization for Standardization
Kp	Permeability Coefficient
LUV	Large Unilamellar Vesicle
MLV	Multilamellar Vesicle
MTS	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium
MW	Molecular Weight
NIR	Near-Infrared Light

Phytocompound-based Nanocosmeceuticals

NLC	Nanostructured Lipid Carrier
NMF	Natural Moisturizing Factor
NP	Nanoparticle
O/W	Oil-in-Water
PAMAM	Polyamidoamine
PBS	Phosphate-Buffered Saline
PC	Punicalagin
PCHC	Cosmetic and Body Hygiene Product
PGA	(Poly) Glycolic Acid
PHYTOC	Phytocompound
PLA	(Poly) Lactic Acid
QUE	Quercetin
RES	Resveratrol
ROS	Reactive Oxygen Specie
RU	Rutin
SC	stratum corneum
SCCS	Scientific Committee on Consumer Safety
SILIB	Silibinin
SILYM	Silymarin
SLN	Solid Lipid Nanoparticle
SPC	Soybean Phospholipid
SUV	Small Unilamellar Vesicle
SWCNT	Single Wall Carbon Nanotube
TNF- α	Tumor Necrosis Factor Alpha
UA	Ursolic Acid
ULV	Unilamellar Vesicle
USA	United States of America
UV	Ultraviolet
W/O	Water-in-Oil
μGAE	micro-Gallic Acid Equivalent

RESUMO: Os produtos cosmeceuticos constituem um segmento dos produtos cosméticos, que são caracterizados pela presença de ingredientes ativos que, para além da sua componente cosmética, também são dotados de indicações terapêuticas capazes de provocar efeitos benéficos notórios na pele a curto e a longo prazo. Nesta revisão de conjunto, focam-se os cosmeceuticos contendo fitoquímicos, que representam um segmento bem estabelecido no mundo da cosmética devido à grande procura de produtos naturais, incluindo vitaminas e extratos botânicos. Os fitoquímicos têm provado ter aplicações nos cuidados de higiene e estética, atuando como anti-sépticos, cicatrizantes, anti-rugas, protetores solares, citoprotetores, anti-carcinogénicos e anti-inflamatórios. No entanto, estes compostos estão associados a algumas desvantagens como a sua baixa solubilidade, estabilidade, permeação e baixo tempo de retenção na pele, fatores que limitam fortemente a sua aplicação na pele. Face a este cenário, e como a cosmética procura os melhores produtos tecnológicos do mercado, a nanotecnologia surge como estratégia inovadora como resposta às limitações dos fitoquímicos. A nanotecnologia é a ciência capaz de manipular e reduzir materiais a dimensões entre 1 a 100 nm, que têm a capacidade de encapsular compostos como os fitoquímicos, com o objetivo de ultrapassar as suas limitações e de os transportar através da pele. Nesta revisão temos intenção de realçar as potenciais propriedades de fitoquímicos, como a quercetina, vitamina C, resveratrol, curcumina e ácido ursólico, e descrever como o uso de nanotransportadores como lipossomas, niossomas, etossomas, nanopartículas lipídicas sólidas, nanoemulsões, fulerenos, dendrímeros, entre outros, podem ser usados para ultrapassar as limitações dos fitoquímicos quando administrados na sua forma livre, bem como potenciar as suas propriedades cosmeceuticas, após a sua formulação em nanocosmeceuticos.

Palavras-chave: Nanocosmeceuticos; Nanofitoquímicos; Nanotransportadores; Cuidados da pele; Cosmética.

ABSTRACT: Cosmeceuticals products consist of a segment of cosmetic products, which are distinguished by the presence of active ingredients that, in addition to their cosmetic component, those also hold therapeutic indications capable of inducing beneficial skin short and long-term effects. This review is focused on phytocompound (PHYTOC)-based cosmeceuticals, which represent a very established segment on the cosmetic world, due to the great demand for vitamins and botanicals extracts-based products. PHYTOCs evidence beauty as well as health applications, as antibacterial, wound healing, antiaging, sun protection, cytoprotective, anti-carcinogenic and anti-inflammatory effects. However, PHYTOCs hold disadvantages, precisely poor solubility, stability, permeation and low skin retention time, conditions which strongly restrict their skin application. Facing this scenario, and since cosmetics seek for the best technological products on the market, nanotechnology emerges as an innovative strategy to tackle the PHYTOCs recognized limitations. Nanotechnology is the science capable of manipulating and reducing materials to sizes between 1 and 100 nm, which are able to encapsulate compounds as PHYTOCs, with the purpose of overcoming their limitations and delivering them to the skin. In this review it is intended to highlight the potential properties of PHYTOCs, including quercetin, vitamin C, resveratrol, curcumin and ursolic acid, and describe how the use of nanocarriers like liposomes, niosomes, ethosomes, solid lipid nanoparticles, nanoemulsions, fullerenes and dendrimers, among others, can be used to overcome the PHYTOCs free forms limitations, as well as to potentiate their cosmeceutical properties upon their formulation into nanocosmeceuticals.

Keywords: Nanocosmeceuticals; Nanophytochemicals; Nanocarriers; Skincare; Cosmetics.

1. Introduction

Cosmetic industry is a huge and dynamic segment of the world economy that, due to the public stringent concerns about beauty and skin care, is always moving towards the best technologic products. Nanotechnology is the hot trend right now applied to cosmetic industry. Nanotechnology is the science that manipulates and reduces materials to the size of 1 to 100 nm, which allows for new or amplified properties that are not present in the larger size. Nanotechnology makes possible to encapsulate molecules that have low water or lipid solubility, protect them from physical and chemical degradation, while leading to controlled release and a subsequent diminished number of necessary skin applications, as well as to increase product spreading in the skin, which makes products more enjoyable, enhancing public adherence [1].

Cosmeceuticals are a niche of the cosmetic products, whose active ingredients, besides their cosmetics benefits, evidence therapeutic indications capable of changing skin function and structure. In fact, cosmeceuticals denomination seems to be a combination of their two characteristics: cosmetic, due to their change capacity of appearance; and pharmaceuticals, because of active therapeutic ingredients in their composition. Thus, those are being used for topical treatments of very common skin and hair conditions, like photo aging, acne, wound healing, hyperpigmentation and hair damage, just to name a few [2]. The term cosmeceutical is not recognized by the Food and Drug Administration (FDA) and the European Commission (EC), but it is commonly used by the cosmetic industry to identify and isolate these products from the conventional cosmetics and to embellish them to the consumer's eyes. Although most cosmeceuticals contain synthetic ingredients in their composition, PHYTOCs are gaining more interest as components of these formulations attending to their absence of toxicity that synthetic ingredients might have, while keeping the beauty applications and health benefits [3, 4]. However, PHYTOCs also evidence some limitations that impair their full application in cosmeceuticals products. These natural compounds show poor solubility, stability, and permeation and low skin retention time. Such limitations may be overcome by incorporating these PHYTOCs into carriers like nanoparticles (NPs) [5-7]. Despite of the eminent advantages of the NPs, their use in cosmetic products raises some concerns about their toxicity and regulation, since no studies about their long-term effects exist and they are not pre-approved for commercialization [8].

In this review, the potential properties of some PHYTOCs, including: quercetin (QUE), vitamin C, resveratrol (RES), curcumin (CUR) and ursolic acid (UA), as antibacterial, anti-aging,

anti-carcinogenic, wounding healing, sun blocking, cytoprotective and anti-inflammatory agents are exposed. In addition, the use of nanocarriers, like liposomes, niosomes, ethosomes, cubosomes, phytosomes, solid lipid nanoparticles (SLNs), nanostructured lipid carriers (NLCs), polymeric NPs, nanocrystals, nanoemulsions, carbon nanotubes, fullerenes and dendrimers are presented as solutions that many researchers used to overcome recognized PHYTOCs limitations and potentiate their properties into nanocosmeceutical products.

1.1. Definitions

1.1.1. Cosmeceuticals

The term “cosmeceuticals” was first introduced by Albert Klingman and, initially, it was only used for prescription products that were used to treat some skin conditions, as acne. Today, cosmeceuticals are widespread and can be bought as cosmetic products that are displayed as having additional skin profits when compared with conventional cosmetics. Cosmeceuticals cannot be nominated just as a drug or just as a cosmetic product, as their denomination results from a mixture of cosmetic with pharmaceutical terms. Those consist of cosmetic products endowed with bioactive ingredients that can change the skin function and structure while having therapeutic indications, resulting in notorious skin short and long-term effects. Therefore, cosmeceuticals are functionalized cosmetics with beauty and health applications. They appear frequently in products related to sun protection, wound healing, acne-control and anti-wrinkle effect [9, 10]. However, the “cosmeceutical” term is not recognized by the FDA or EC, having no legal meaning and being placed in a limbo between cosmetics and drugs (Figure 1). Since the majority of cosmeceuticals do not need commercial approval, their safety is sometimes questioned, which leads to a preference in cosmetic products based on plants bioactive ingredients by the consumer. Allying the strong consumer interest on medicinal herbs products to the PHYTOCs beauty and health properties [11], the cosmetic industry is heavily investing in PHYTOC-based cosmeceuticals [12].

Cosmeceuticals are used by means of topical application. To better understanding how to formulate them, a close knowledge of the skin in terms of structure, functions, topical administration and drug penetration should be performed first.

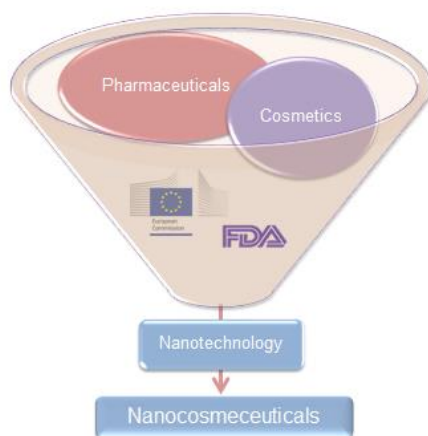


FIGURE 1 - Representation of EC and FDA regulated Pharmaceuticals and Cosmetics, and relative placement of the legally unrecognized Nanocosmeceuticals, a novel class of cosmetic products that are a combination of both Pharmaceuticals and Cosmetics.

The skin, the largest organ of human organism, holds multiple functions, such temperature and immunological regulation, toxic chemicals elimination, protection from the UV rays and against organs oxidation, as well as microorganisms and injuries protection [13]. In fact, protection from the environmental insults is the skin major role, since everything that try to enter the body though the skin will be attempted to be neutralized, attacked by the immune system, or degraded by enzymatic reactions [14]. The skin structure is close related to this function and is divided in three main layers: the epidermis, the dermis and the hypodermis. The epidermis is composed of squamous keratinized epithelium made of keratinocytes. The differentiation of this keratinocytes regulates the formation of its five layers. Stem cells start proliferating in the stratum basale into keratinocytes, and keep pushing existing keratinocytes to the outer following layers which are the stratum spinosum, stratum granulosum and stratum lucidum until the differentiated keratinocytes, now named the corneocytes, arrive at the stratum corneum (SC). The SC has a high content of protein and lipids placed in the extracellular spaces, dispersed throughout the SC or organized in multilamellar bodies around the corneocytes. This rich extracellular lipid content gives a lipophilic barrier character to the SC, which influences the drug delivery. This means that hydrophilic drug delivery is more impaired than lipophilic drug delivery. Therefore, inside corneocytes there are filaments of keratin inserted in a matrix of filaggrin and the natural moisturizing factor (NMF), which is formed by filaggrin degradation to small amino acids and other molecules, which are capable of absorbing water. With this composition, we can realize that

one of the SC tasks is to maintain hydration on the superficial layers of skin. When designing studies for transdermal drug delivery, one must have in consideration this extracellular lipid matrix and aqueous pores [15]. The dermis is placed under the epidermis and is formed by tough connective tissue produced by fibroblasts. Their main function is to support the epidermis. This layer contains blood vessels and nerves, which means it is the entrance door to the systemic circulation. Sweat glands and pilosebaceous units are an alternative entrance to hydrophilic molecules and are also present in dermis. The hypodermis is the last and deepest skin layer and is formed, mainly, of fat connective tissues [16]. This way, molecules can cross skin by three pathways (Figure 2):

- Transepidermal routes

Intercellular pathway: molecules pass through the spaces between corneocytes. Amphiphilic, lipophilic and uncharged lipophilic molecules are more probable to follow this pathway.

Intracellular pathway: molecules diffuse through the corneocytes, passing through phospholipids membranes and keratinocytes matrix, where SC corneocytes have plenty hydrated keratin. Therefore, hydrophilic molecules use this pathway as an aqueous hydrophilic channel. Besides of this being the shortened pathway, the mandatory passage through the cell lipophilic membrane, is a big resistance to molecules permeation. And that is why intracellular pathway is not much considered for dermal absorption.

- Transfollicular route

Follicular pathway: the appendages structures, like hair follicles and sweat glands, are used as an entry point. This is the shortened pathway which molecules can use to attain systemic circulation. High molecular-weight and hydrophilic molecules are more probable to follow this pathway than the intracellular pathway [15-17].

The diffusion through skin is influenced by the following aspects: molecular weight (MW), size (molecules under 600 Da can permeate through the skin); absorption channels; solubility; polarity; dermoabrasion; ultrasound waves and electric currents [15, 18]. It is in the context of these requirements where nanotechnology plays a major role, because not only the NPs have much lower MW than 1000 Da, in order to penetrate the SC, as they can either enter into cells and the blood stream, improving the molecules penetration capacity and additional aspects of technological interest that will be explored next.

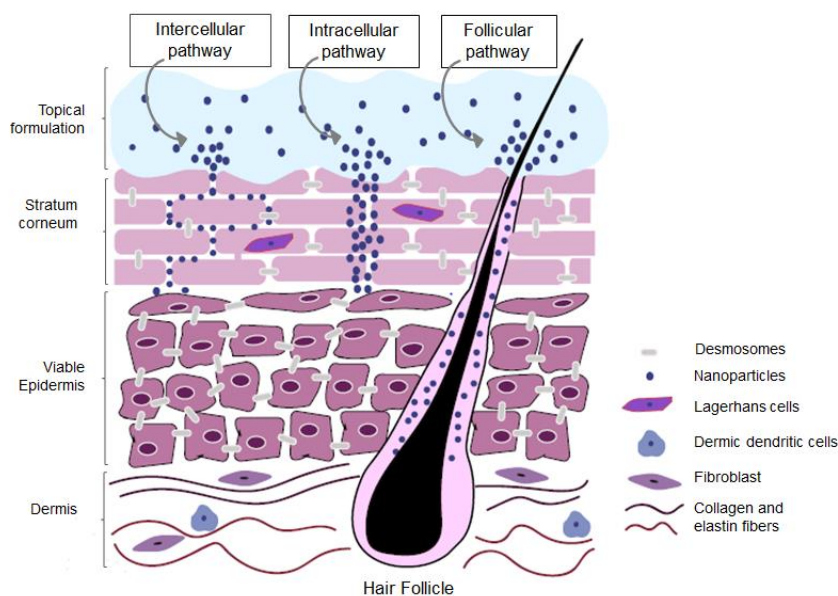


FIGURE 2 - Intercellular, intracellular and follicular skin penetration pathways, by which NPs are able to cross the SC.

1.1.2. Phytochemicals

Herbs are being used for centuries by societies to retain natural beauty. This fact, for itself, is enough to recognize the existing and potential properties associated with herbs. Since the PHYTOCs present in herbs are natural, they do not possess the artificial aspects of synthetic chemical ingredients that are reported, most of the times, for producing skin irritation side effects. For example, parabens are the extensively used preservatives in cosmetics and they are suspected of interrupting hormone function, while herbs are parabens-free. Besides that, they are environment-friendly and compatible with different skin types. Due to the multitude of potential properties waiting to be explored by the cosmetic industry and to be applied in cosmeceutical products to be marketed to the consumer, it is understandable the major interest of the cosmetic industry in investing time and R&D resources in PHYTOC-based cosmeceuticals [19]. Until now, the investigation has been focused on testing extracts or isolated compounds of PHYTOCs for biodegradability, emulsification and moisturizing properties and their efficiency as sun protection, antiaging, antioxidant, anti-irritant, anti-hyperpigmentation, moisturizing and antimicrobial agents [20, 21]. Dorni and colleagues have reviewed the major source of plants that the leader industries have been using in their cosmeceuticals production and have divided them into their families. Most of the plants belong to the families Asteraceae, Fabaceae, Lamiaceae,

Malvaceae, Poaceae, and Rosaceae. These herbs are large in number and in recognized beneficial properties. The herbs used for cosmeceuticals formulations evidence a rich composition in phenolics, polyphenols, flavonoids, coumarins, saponins, anthocyanins, terpenoids, carotenoids, sterols, steroids and lignans [21]. More specifically, the most frequent PHYTOCs used in cosmeceuticals are luteolin, QUE, ascorbic acid, catechins, CUR, carotenoids, gallic acid (GA), epicatechins, hydroxybenzoic acids and fatty acids [22].

2. Nanotechnology for the delivery of phytochemicals: Nanocosmeceuticals

For many years, synthetic-based cosmeceuticals were the mainly commercialized cosmetic products. Notwithstanding, more recently, due to a rise in health awareness by consumers, the toxicity associated with these ingredients has been raising concerns. The solution to overcome this unwanted toxicity seems to be the use of plant-derived PHYTOCs that already have proven to enhance beauty and to prevent and treat skin beauty and pathological-related conditions [23, 24]. PHYTOCs are, therefore, a great promise to the cosmeceuticals pipeline. However, most of them revealed limitations such as poor solubility, low skin permeation, low stability, unspecific target delivery and low retention time. To overcome these limitations, PHYTOCs can be incorporated in NPs, improving their solubility, stability, protection from hostile conditions (e.g. stomach acid pH) and also their target specificity, tuning their properties as active ingredients [5-7, 25]. Organic NPs, like liposomes, NLCs, SLNs, emulsions and dendrimers are preferred to metal NPs because of their changeable properties and performance through the modification of their chemical composition, surface, shape and size [26]. Nanoformulations containing nanosized PHYTOCs have markedly improved properties, as controlled release, targeting-delivery, ability to cross smaller blood capillaries, as well as to achieve a higher PHYTOCs loading in a lower volume [27]. On the basis of these premises, nanotechnology has been universally investigated by the cosmetic industry due to its practical advantages in overcoming the active ingredients limitations, showing, so far, to be a very efficient tool to encapsulate PHYTOCs. Such potential and technological evolution have led to the origin of nanocosmeceuticals and, consequently, of PHYTOC-based nanocosmeceuticals.

2.1. Physicochemical properties required for good skin permeation

Many investigations on the subject have shown that a vast range of factors influences molecules absorption through skin. To achieve the intended therapeutic effect, the nanocarrier

will interplay with skin, and such interplay is related to the nanocarrier and to the nanosized active agent physicochemical properties, which will influence the permeation. Therefore, to have successful nanocarriers with proper drug delivery and absorption through the skin, it is essential to consider key characteristics related to the NPs, including their particle size, shape, surface charge, entrapment efficiency (EE), as well as important characteristics related to the nanosized active agent, as the MW, partition coefficient (logP), diffusion coefficient (D), permeability coefficient (Kp) and the pKa of the nanosized active agent and the vehicle's pH [14], which are discussed below.

2.1.1. Size, shape and molecular weight

Size and shape of nanocarriers and MW of the nanosized active agent are partly responsible for physical stability, drug release and cellular uptake. In healthy individuals, particles with size under 5-7 nm can cross the SC by the lipid intercellular pathway, particles under 36 nm can cross SC through the aqueous pores, whereas larger particles, with size between 10,000 and 210,000 nm, might enter through the transfollicular route. Smaller particles, due to their dimension, have their permeation potential augmented, thanks to their possibility of entry by several skin penetration routes options. The optimal MW of the nanosized active agent to be encapsulated should be under 600 Da to have a good transdermal delivery. Nanocarriers may hold different shapes, like cubic, spherical, triangular, ellipsoidal, needle-like and prism-like, which influence the selection of the penetration route, the interaction that the nanostructure may establish with skin constituents and the D. It is, thus, conclusive that a variety of options must have to be optimized to develop suitable nanocarriers [14].

2.1.2. Surface charge

NPs are presented with an intrinsic electrical charge, which is responsible for influencing the ions distribution and for forming an electric double layer placed around the NPs. This intrinsic charge attracts surrounding medium opposite charges, originating an interior area called Stern layer. However, not all the NPs intrinsic charges are neutralized, being more charges attracted to them, originating an exterior diffusing area. The zeta potential is, therefore, the potential difference between these two areas surrounding NPs. Zeta potential measurements become important to predict the NPs stability in colloidal dispersion, as it indicates the extent of electrostatic repulsion between equal charged NPs. A minimum zeta potential of 30 mV (absolute

value) is required for an effective electrostatic repulsion between NPs. Below 30 mV, attractive forces will lead to NPs aggregation. A major factor to have in consideration when measuring zeta potential is pH, which really influences it, as pH may be responsible for the deprotonation and protonation of the superficial groups [28].

The interaction between NPs and the cell membrane consists mainly of electrostatic interactions. The cell surface is composed by negatively charged sulfated proteoglycans molecules, which are responsible for the negative skin charge. Generally, these molecules would repel negatively charged NPs but, in fact, firstly, negatively charged NPs are absorbed to the cell membrane and, secondly, NPs clusters are formed and enter into the cell by endocytosis [29]. Not only the surface charge of the nanocarriers is crucial to their adhesion, cellular uptake, determining their way of penetration but, modifications on the surface charge, can aim the drug action at targeted sites as well [30, 31].

2.1.4. Entrapment efficiency

EE is defined by the following expression formula [32]:

$$EE\% = \frac{\text{Total drug concentration} - \text{Free drug concentration}}{\text{Total drug concentration}} \times 100$$

This parameter is important to assess how efficient the encapsulation of the nanosized active agent might be in the nanocarrier. The formulation of a nanocarrier presumes the attainment of a high value of EE, revealing prevent avoidable wastage of the encapsulated nanosized active agent and as it is related to the clinical efficacy of the formulation. This parameter must not be confused with the loading capacity, which is the amount of loaded compound per unit weight of the nanocarrier [33, 34].

2.1.5. Partition coefficient

The partition coefficient is, by definition, the ratio of the nanosized active agent concentration in a mixture of two immiscible solvents:

$$P = \frac{[\text{solute}] \text{ in the organic phase}}{[\text{solute}] \text{ in the aqueous phase}}$$

This coefficient is also expressed by the concentration ratio logarithm ($\log P$) [35]. The partition coefficient is influenced by the nanosized active agent thermodynamic activity, which points out the nanosized active agent tendency to escape from the formulations. Skin permeation

happens due to an activity discrepancy, since skin permeation is a high-activity site to a low activity site transports. Therefore, thermodynamic activity of the nanosized active agent must be revised in dermal formulations. To optimize the permeation of nanosized active agent into the skin, it is also important to relate the solubility to the thermodynamic activity since, as it is known, the higher molecule solubility in its vehicle, the higher the thermodynamic activity, which will increase the chance to penetrate into the skin [15, 36]

2.1.6. Permeability coefficient

K_p is an important parameter that gives information about the aptitude of a nanosized active ingredient to be absorbed by the skin. Therefore, the percutaneous penetration potency of nanosized active ingredients can be accessed by calculating the K_p using the following equation, according to Fick's first law of diffusion:

$$\text{Permeability coefficient } (K_p) = \frac{J}{C} \text{ (cm/h)}$$

Where 'J' is the flux of the nanosized active agent from the donor compartment to the receptor compartment and 'C' is the nanosized active ingredient concentration in the donor compartment [37].

2.1.7. Diffusion coefficient

The D is the amount of nanosized active agent that diffuses from the vehicle to the skin, and it can be measured using the Stokes-Einstein equation:

$$D = \frac{1/4 kT}{(6\pi\eta r)}$$

Where k is the Boltzmann's constant, T is the absolute temperature, η is the viscosity of the vehicle and r is the radius of the nanosized active agent. Here, the D has a proportional ratio with the MW, besides it does not vary considerably within a range of MW from 100 to 1000 Da. Since the D of these small molecules is strongly influenced by changes in polarity and size, this parameter is important for topical delivery purposes, as stated previously. Therefore this equation is not well applied in this case [14].

2.1.8. pKa of nanosized active agent and vehicle's pH

The majority molecules that diffuse through the lipophilic intercellular regions of the skin are not charged. Therefore, the pKa of the nanosized active agent and the vehicle's pH are parameters of imperative setting [14].

2.1.9. Biological aspects

Besides the physicochemical properties, there are also biological aspects to have in perspective:

- Skin area, where we want to apply the formulation, considering the skin integrity. In dermatitis, the skin barrier is compromised and skin conditions are changed.
- The local variation: different body regions have different skin thickness and variation on the appendages density.
- Skin hydration - the higher water content increases the skin permeability [38, 39].

2.2. Nanocosmeceuticals formulations

2.2.1. Vesicular systems

Vesicular systems constitute a type of nanocarriers made of amphiphilic molecules that evidence a self-assembly capacity under specific conditions. A vesicular system is a very organized structured that is able to encapsulate both lipophilic and hydrophilic compounds and offer higher compound delivery and protection, as well as controlled and target release [40]. Several types of PHYTOC-loaded vesicular systems exist, including liposomes, niosomes, ethosomes, transferosomes, cubosomes and phytosomes (Figure 3).

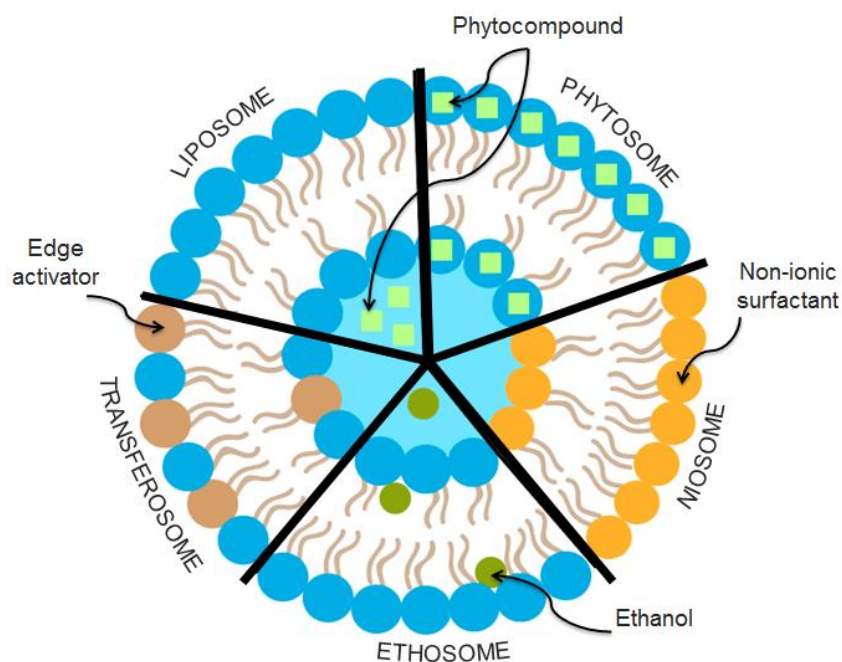


FIGURE 3 - Figurative comparison of a conventional liposome and derivative vesicular systems used to encapsulate PHYTOCs.

2.2.1.1. Liposomes

Liposomes are concentric lipid bilayers structures with an aqueous core surrounded by cholesterol and phospholipids (Figure 3). Liposomes differ in shapes, sizes and polarity, depending on the lipid composition, preparation procedures and process variables, which are responsible for different behaviors. For example, the size and number of bilayers define their circulation half-time and amount of incorporated active molecule. Liposomes can be classified in terms of size and number of bilayers in two classes: unilamellar vesicles (ULVs) and multilamellar vesicles (MLVs). The ULVs can also be classified in small unilamellar vesicles (SUVs), large unilamellar vesicles (LUVs) and giant unilamellar vesicles (GUVs) [41]. Because of their engineering, liposomes might carry hydrophilic molecules in the core and hydrophobic molecules inside the lipid bilayer. This aspect, along with their non-toxic nature and long circulation time, makes them a really efficient nanocarrier for cosmeceutical delivery [30, 42]. In fact, liposomes increase the lipid composition of the SC, attenuate the water loss and deliver lipophilic substances, like vitamins (e.g. A and E) and antioxidants (e.g. lycopene) to the skin. Such is possible because liposomes are protected from the external surround and have their physical and chemical characteristics improved when they come in contact with water media. Owing to such, this type of nanocarrier is used frequently in skin care products with moisturizing and antiaging indications [43].

Curcumin (CUR) liposomes were prepared to study their permeation capacity and CUR antineoplastic action. As the phospholipids are one of the principal components of liposomes, their different typology may impact on the liposomes properties, like permeability. In this study, the use of different phospholipids and how those influence the delivery of CUR to the skin were also investigated. Natural phospholipids, SPCs (soybean phospholipid) and EPCs (egg yolk phospholipid), and synthetic phospholipids, HSPCs (hydrogenated soybean phospholipid), were used to formulate CUR liposomes. All the liposomes were of small size, precisely: 82.37 ± 2.19 nm for CUR-loaded soybean phospholipid liposomes (CUR-SPC-Ls), 83.13 ± 4.89 nm for CUR-loaded egg yolk phospholipid liposomes (CUR-EPC-Ls) and 92.42 ± 4.56 nm for CUR-loaded hydrogenated soybean phospholipid liposomes (CUR-HSPC-Ls). Although all of the liposomes formulated were effective at improving CUR permeation, CUR-SPC-Ls showed to be the most effective nanocarrier for CUR with a superior drug release of 67.38%, when compared to the drug release of the CUR-EPC-Ls (64.22%) and CUR-HSPC-Ls (34.14%); as well as the higher EE of $82.32 \pm 3.91\%$, when compared with CUR-EPC-Ls ($81.59 \pm 2.38\%$) and CUR-HSPC-Ls

($80.77 \pm 4.12\%$). In addition, an enhanced skin penetration and retention was evidenced by CUR-SPC-Ls, with $34.84 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ of the amount of permeated CUR when compared with $31.97 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ for CUR-EPC-Ls and $21.87 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ for CUR-HSPC-Ls. The effect of the different phospholipids use in the permeation of the liposomes was found to be very relevant [44].

2.2.1.2. Niosomes

Niosomes are ULVs or MLVs constituted by non-ionic surfactants (e.g. tweens, spans and brijs), which are structurally similar to the phospholipids used in liposomes, composed also by a lipophilic tail and a hydrophilic head. Niosomes are formed by the self-assembly capacity of these non-ionic surfactants in aqueous media (Figure 3). Besides the surfactants, niosomes are also composed by cholesterol. Niosomes are a vesicular system like liposomes, with capacity of lipophilic and hydrophilic molecules encapsulation, showing thus the same cosmeceuticals applications. However, due to their different composition, these vesicles show superior stability, EE and skin penetration, higher controlled release patterns and less cost when compared with liposomes [45]. Because they are made of non-ionic surfactants, they are also biocompatible, biodegradable, non-irritant and non-immunogenic [30]. Niosomes were first developed by the L'Oréal laboratories and patented by Lancôme. Niosomes-based cosmeceuticals are available with antiwrinkle, moisturizing, skin whitening and hair repair shampoo indications [45]. Thanks to the niosomes hydration (proniosomes), they hold a notorious advantage of consumer compliance, since those vesicles are not so greasy when compared with other oil based systems [46]. Niosomes have shown good transdermal delivery efficiency of antioxidants, like CUR, RES and α -tocopherol, that can be applied to prevent skin conditions related to oxidative stress [47].

Ellagic acid (EA), an antioxidant and a potential skin-whitening agent with poor solubility in water and in some organic solvents, was formulated in EA-loaded niosomes by using Span 60 and Tween 60 (at 2:1) and the solubilizers polyethylene glycol 400, methanol and propylene glycol that were used to increase EA solubility. These niosomes showed higher EE and higher amount of EA delivery to the deeper skin when compared with an EA solution. It was conclusive that the different type and composition of surfactants and solubilizers significantly impact in the EE and stability of EA-loaded niosomes [48].

However, both liposomes and niosomes have been revealing some disadvantages in terms of their use in transdermal delivery, as they are prone to fuse into higher-sized vesicles and, consequently, allowing to drug leakage. In order to overthrow these disadvantages, new

nanocarriers have been tailored, namely: ethosomes, transferosomes, cubosomes and phytosomes [49, 50], which are exposed below.

2.2.1.3. Ethosomes

Ethosomes are elastic vesicles also made of phospholipids and an ethanol content of 20 to 45% (Figure 3). Ethanol works as a permeation enhancer due to its ability to interact with lipid molecules, reducing the melting point of the lipids present in the SC and, consequently, conferring it flexibility that increases the cell membrane lipid fluidity and permeability. The ethanol causes a change in the net charge of ethosomes, resulting in a steric stabilization, which decreases vesicle size and increases stability, avoiding aggregation, as it happens with liposomes [51, 52]. Thanks to their synergistic interaction with skin structures, ethosomes have much higher delivery efficiency when it comes to amount and depth of active ingredient vehiculation to skin.

In an *ex vivo* study, a tape stripping technique was performed to study the permeation of rutin (RU)-loaded ethosomes into the skin. Twenty strips were applied into human skin after application of RU-loaded ethosomes (F1) and free RU (F2), and the results were divided in three groups: 1- the first tape; 2- tape 2 to 10; 3-tape 11 to 20; where the first tape is the representative of the more superficial layer of SC and the group 3 is representative of deeper skin. In the tape 1, the permeation assay results showed a concentration of delivered RU of 0.135 ± 0.081 $\mu\text{g/mL}$ for F1 and 0.471 ± 0.261 for F2, while in the tapes 11-20, the assay results showed RU concentrations of 0.090 ± 0.037 $\mu\text{g/mL}$ to F1 and 0.027 ± 0.023 $\mu\text{g/mL}$ to F2. The permeation results show thus that free RU (F2) was retained at the superficial layers of the SC, while RU-loaded ethosomes were able to penetrate and deliver RU to deeper levels of the skin [53].

2.2.1.4. Transferosomes

Transferosomes are a different kind of liposomes, composed of an aqueous pore surrounded by the lipid bilayer and surfactants, which act as edge activators (Figure 3). The edge activators are surfactants molecules that are responsible for the transferosomes deformability and malleability, making them able to squeeze into the SC intracellular lipids without significant depletion. Therefore, transferosomes are very adaptable and can respond to stress conditions, making them very eligible to PHYTOCs delivery when compared with liposomes [54].

Baicalin (BAI)-loaded transferosomes and BAI-loaded gellan transferosomes efficacy was studied in terms of polyphenol anti-inflammatory action in inflamed skins and compared to

Betnovate, a commercial cream of betamethasone used to treat skin inflammatory conditions. To study the transferosomes efficacy, skin appearance and inflammation markers (e.g. oedema and the tumor necrosis factor alfa (TNF- α)) were evaluated and measured. The Betnovate TNF- α inhibition was 0%, while the BAI-loaded transferosomes and BAI gellan-transferosomes TNF- α inhibition was $45 \pm 2\%$ and 100 ± 21 , respectively. Betamethasone, a large lipophilic steroid molecule present on a conventional formulation like Betnovate, evidences difficulties to diffuse from the cream to the skin, thus showing much lower efficiency when compared to the BAI-loaded transferosomes and BAI-loaded gellan transferosomes that, thanks to their deformable vesicles capable of diffusing to the skin and release BAI to the dermis, inhibit the inflammatory markers and led to the skin repair [55].

2.2.1.5. Cubosomes

As stated previously, the self-assembly of amphiphilic molecules in vesicular systems formation makes these molecules to rearrange in stable structures like lamellar (resulting in liposomes), but also as hexagonal and bicontinuous cubic phases, which are known as cubosomes. Cubosomes are, thus, nanostructured liquid crystalline particles, instead of solid particles, constituted with particular amphiphilic lipids in precise proportions, recognized as biocompatible carriers in drug delivery. Cubosomes contain rounded bicontinuous lipid bilayers displayed in three-dimension (3D), looking like honeycombed architectures which consist of two different hydrophilic channels that are separated by a lipid bilayer (Figure 4). Therefore, PHYTOCs of distinct polar characteristics might be incorporated. The cubosomes' structure confers a different drug-loading potential, thanks to their high inner surface area, higher encapsulating capacity for amphiphilic, lipophilic and hydrophilic molecules and biodegradability, controlled and target active ingredient release properties [40, 56, 57].

Phytantriol-loaded cubosomes (F1) and glycerol monooleate-based cubosomes (F2) were formulated and characterized in order to find a sustained and targeted transdermal delivery carrier for capsaicin (CAP). CAP is a natural alkaloid with properties that have been used to treat skin conditions associated with psoriasis and pruritus, which was encapsulated into both previous referred cubosomes formulations, F1 and F2. The EE of CAP-loaded cubosomes showed high values of $97.1 \pm 0.54\%$ (F1) and $97.58 \pm 0.53\%$ (F2). The drug release study performed along 36 h accounted for 41% (F1) and 33% (F2) of released CAP, depicting a CAP sustained release profile from the cubosomes. In addition, the diffusion study showed a CAP skin retention of 2.75

$\pm 0.22 \mu\text{g}$ (F1) and $4.32 \pm 0.13 \mu\text{g}$ (F2) for CAP-loaded cubosomes, when compared with $0.72 \pm 0.13 \mu\text{g}$ of a CAP cream [58].

2.2.1.6. Phytosomes

Phytosomes are a combination of a PHYTOC and a natural phospholipid, like phosphatidylcholine. These nanocarriers are a patented technology that fits herbal products delivery, as it improves their absorption due to the lipid membranes crossing ability, which PHYTOCs could not do by themselves, since most of them are water soluble. Besides that, phytosomes can provide improved PHYTOC target delivery, decreased required dosage, because of their improved bioavailability, and minimized toxicity. Phytosomes differ from liposomes, since the PHYTOC polar function groups reacts with the polar head of the phospholipids and become an integral member of the membrane, while, in the liposomes, no such reaction occurs and PHYTOCs are just surrounded by the phospholipids (Figure 3). Contrary to liposomes, phytosomes have shown better applications in skin care products, since those are formed of fewer molecules, making them much more readily absorbed. Also, thanks to the strong covalent bonds between the PHYTOC and the phospholipids, phytosomes are more stable than liposomes [59-61].

Citrus auranticum and *Glycyrrhiza glabra* are two extracts composed of good antioxidant agents, which have proven to augment skin hydration and skin viscoelastic attributes. A study used these two extracts to find for a synergetic antiaging action and develop a phytospholipid complex (phytosome) with increased skin absorption and retention that could lead, ultimately, to a polyherbal formulation with antiaging skin results. The complexes were arranged in extract: phospholipid ratios of 1:1, 1:2, 1:3 and 2:1. The ratio 1:1 presented the highest EE ($93.22 \pm 0.26 \%$). To test the complexes, a phenolic content diffusion and retention comparative study on pig skin was performed using an extract-based cream and a phytosome-based cream. The results showed that, in 24 h, a fast diffusion of the extract cream in contrast with a diffused small fraction of the phytosome-based cream was found. Additionally, the amount of phenolic content retained in the pig skin was higher for the phytosome-based cream ($33.89 \pm 2.46 \mu\text{GAE cm}^{-2}$), in contrast to the extract-based cream ($5.87 \pm 1.56 \mu\text{GAE cm}^{-2}$). These results support that complexation of PHYTOCs with phospholipids can lead to higher skin retention of PHYTOCs for prolonged periods [62].

2.2.2. Nanoemulsions

An emulsion is a mixture of two immiscible liquids, in which a liquid (the dispersed phase) is dispersed into other (the continuous phase). An interfacial tension between these two liquids exists because of discrepancy in attractive interactions. This way, to make the emulsion last longer without coalescing, a soluble surfactant in the continuous phase is usually added [63]. A nanoemulsion is based on the same principles as a macroemulsion, but with an important difference: the sizes of the droplets of the dispersed phase are much smaller, evidencing a size between 5 to 200 nm. Nanoemulsions can incorporate both lipophilic and hydrophilic ingredients, since those can be prepared as O/W and W/O emulsions. Therefore, nanoemulsions have demonstrated to be appropriate to transport both lipophilic and hydrophilic ingredients into the skin, while improving skin penetration and concentration of the PHYTOC ingredients, with higher molecule loading due to the characteristic small droplet size [64, 65].

Pomegranate peel contains antioxidant polyphenols, like GA, punicalagin (PC) and EA. These polyphenols have shown to have photoprotection properties. With the interest of developing an appropriate formulation to deliver these compounds to the skin layers, an *in vitro* permeation study was performed using nanoemulsions entrapping an ethyl acetate fraction from a pomegranate peel extract. Results showed that EA and GA reached the viable epidermis and dermis just when formulated as nanoemulsions, with epidermis retention values of 1.36 and 1.78 $\mu\text{g cm}^{-2}$ to the EA and GA, respectively; and dermis retention values of 0.97 and 1.10 $\mu\text{g cm}^{-2}$ to the EA and GA, respectively. These data support the ability of nanoemulsions to improve skin penetration and concentration of PHYTOCs into the skin [66].

2.2.3. Nanocrystals

Nanocrystals are NPs with a diameter usually ranging between 200 and 500 nm that are just composed by active molecules in their pure state, without organic solvents, in opposition of polymeric NPs. This means that nanocrystals have 100% drug loading capacity, which makes possible to achieve higher compounds concentration than polymeric NPs. Nanocrystals are prepared in water and lipid phases, like colloidal nanosuspensions, with surfactants or polymers used for stabilization. This kind of particulate system has been studied for dermal purpose, since it can augment skin permeation due to the following factors: 1) higher saturation solubility, which will raise the gradient concentrations among the formulation and skin and, consequently, the molecule diffusion into the skin; 2) nanoscale size, that will lead to a higher skin adhesion and to

a larger surface area, which will increase the molecule dissolution velocity [67, 68]. SmartCrystals® are a second generation of nanocrystals produced by a combination of technological processes. For example, combination of lyophilization and high pressure homogenization makes possible to achieve smaller nanocrystals with better physical stability [69].

QUE, an anti-oxidant, was formulated into QUE-nanocrystals with the purpose of overcoming QUE poor water solubility. QUE-nanocrystals presented a saturation solubility of 3.63 ± 0.67 lg/m when compared with raw QUE saturation solubility of 0.48 ± 0.12 lg/m. These results show that particle sizes in the nanorange incremented the kinetic solubility. Besides that, QUE-nanocrystals with Tween 80, as surfactant in their composition, required 30 min to dissolve an amount of $79.1 \pm 13.7\%$, in contrast with raw QUE that took 30 min to dissolve an amount of only $13 \pm 4.7\%$. Taking in account that a faster dissolution and superior saturation solubility are required for a good topical application, these formulations of nanocrystals seem to be strongly suitable to deliver PHYTOCs, as flavonoids (with marked low water solubility), to skin [70].

2.2.4. Polymeric nanoparticles

Polymeric NPs are nanocarriers made of polymers with a trustworthy record of human safe use. Those nanocarriers are very suitable to transdermal delivery due to their high stability, high drug loading and EE, controlled release capability and low enzymatic degradation [71]. In addition, polymeric NPs may be modified and attach ligands to the surface towards the development of a customized vehicle to a specific need (e.g. cell targeting) [72]. The organic phase constitution and the preparation method will determine the formation of nanocapsules or nanospheres. Regarding nanocapsules, the encapsulated molecules are confined in the aqueous or oily core enclosed by a polymeric shell. In the case of nanospheres, encapsulated molecules are uniformly dispersed with polymers in the polymeric matrix [73]. Several natural polymers are available, e.g. chitosan, and synthetic polymers, including biodegradable, non-biodegradable and biocompatible polymers, e.g. (poly) glycolic acid (PGA) or (poly) lactic acid (PLA). Among the biocompatible and biodegradable polymers, chitosan is a natural-based cationic polysaccharide of interest to fabricate polymeric NPs, because of its mucoadhesive properties alongside with transepidermal penetration enhancement capacity by opening intercellular tight junctions [71, 74].

A study was performed to assess the anti-*Propionibacterium acnes* (or *P.acnes*) activity potential of α -mangostin, the principal active component of *Garcinia mangostana L.*, the mangosteen fruit, in order to find an effective prevention and cure for acne. Because *P.acnes* is a

normal flora present in sebaceous glands, drug-loaded NPs placed in hair follicles could lead to α -mangostin migration from these hair follicles to sebaceous glands and exert their anti-*P.acnes* activity. Therefore, production and characterization of ethyl cellulose-methyl cellulose (EC-MC) NPs loaded with α -mangostin were performed. The polymer mixture, EC-MC, was chosen for polymeric NPs production due to its high drug loading capability. The obtained NPs revealed a size of 400 nm, which was an optimal size for the follicular penetration; and α -mangostin loading capacity of 50%. α -mangostin-loaded EC-MC NPs showed anti-*P. acnes* activity *in vitro*, while free α -mangostin suspended in water revealed no activity. Sustained release of α -mangostin from the α -mangostin-loaded EC-MC NPs was observed for 7 days. Additionally, the therapeutic outcome of α -mangostin was evaluated in 10 patients with acne in a 4 week double-blind, randomized, split face assay. The therapeutic outcome was positive and observed in all 10 patients [75], emphasizing the cosmeceutical potential of this polymeric nanocarrier.

2.2.5. Lipid nanoparticles

2.2.5.1. Solid lipid nanoparticles (SLNs)

SLNs are comparable to a nanoemulsion, as they have a hydrophilic shell and a lipid hydrophobic core (Figure 4). The difference is the hydrophobic core that is presented solid at room temperature. This way, the melting point of the chosen lipids to be present in these NPs is higher of body and ambient temperatures (≥ 40 °C) [76]. The lipids normally used are triglycerides, fatty acids, waxes or a mixture of the aforementioned. SLNs contain also in their composition water, co-surfactants and surfactants, working as lipid dispersion stabilizers. The latter can be phospholipids, bile salts, fatty acids, sorbitan esters or a mixture of those. Moreover, since SLNs avoid organic solvents in their production, these NPs are biocompatible and show reproducibility, constituting a good choice for a nanocarrier to encapsulate PHYTOCs [77]. Due to the SLNs structure, hydrophobic molecules may be incorporated in the solid core, leading to a higher enhanced permeation, stability, target specificity, lower toxicity, low degradation as well as controlled release. Thanks to the solid lipid matrix, SLNs evidence skin adhesive film forming properties that may be advantageous in treating chronic atopic eczemas and additional skin diseases [78]. Besides that, SLNs show an additional occlusive behavior [79]. This occlusive behavior is the responsible reason for the application of nanocarriers in nanocosmeceuticals, as it enables for low transepidermal water loss and improved skin hydration [80]. SLNs show a higher occlusive effect in comparison with NLCs, attending to the SLNs higher degree of crystallinity

of their solid lipid matrix, which is responsible for a consequent increment of the occlusion factor [81].

Auraptene (AUR) is an antioxidant coumarin that brings forward anti-inflammatory effects with potential for application in topical treatments. Nevertheless, AUR has poor water solubility and low skin penetration. A study was performed to assess the preparation and characterization of AUR-loaded SLNs. After encapsulation, AUR-loaded SLNs presented an EE of 84.11 ± 3.30 %. A stability study over three months showed that this formulation did not change in odor, texture and color and retain the particle size and EE, which emphasizes the degradation protection of the SLN. In the performed drug release study there was only ca. 11.84% of AUR released from AUR-SLN in contrast to ca. 61.18% of AUR released from the conventional cream after 24 h, showing the sustained release capability of AUR-SLN. In the skin retention study, there was a skin accumulation of ca. $44.64 \mu\text{g cm}^{-2}$ for the AUR-cream and ca. $133.77 \mu\text{g cm}^{-2}$ for the AUR-SLN, showing SLN capability to create a reservoir which leads to controlled released AUR [78].

However, SLNs have some limitations, relating to their crystallinity, which can lead to low ingredient loading efficiency and ingredient expulsion. These limitations have pointed to the development of the NLCs [77].

2.2.5.2. Nanostructured lipid carriers (NLCs)

NLCs appeared as a way to outweigh the disadvantages arising from SLNs. These NPs exhibit a different core lipid composition, of both long chain lipids and short chain lipids, resulting in a half solid and half liquid lipid mixture-based core, which, when crystalize, form less perfect crystals, making possible to accommodate higher amounts of lipophilic molecules than SLNs [82] (Figure 4). This feature allow for a higher loading capacity and lower drug expulsion in relation to SLNs. NLCs can thus easily incorporate hydrophobic PHYTOCs into their core, like RES, becoming a recommended nanocarrier for these poorly soluble compounds [83]. Regarding their controlled release and occlusive properties, NLCs have been chosen to be the nanocarriers of several formulations, as antiaging and sunscreens [84, 85].

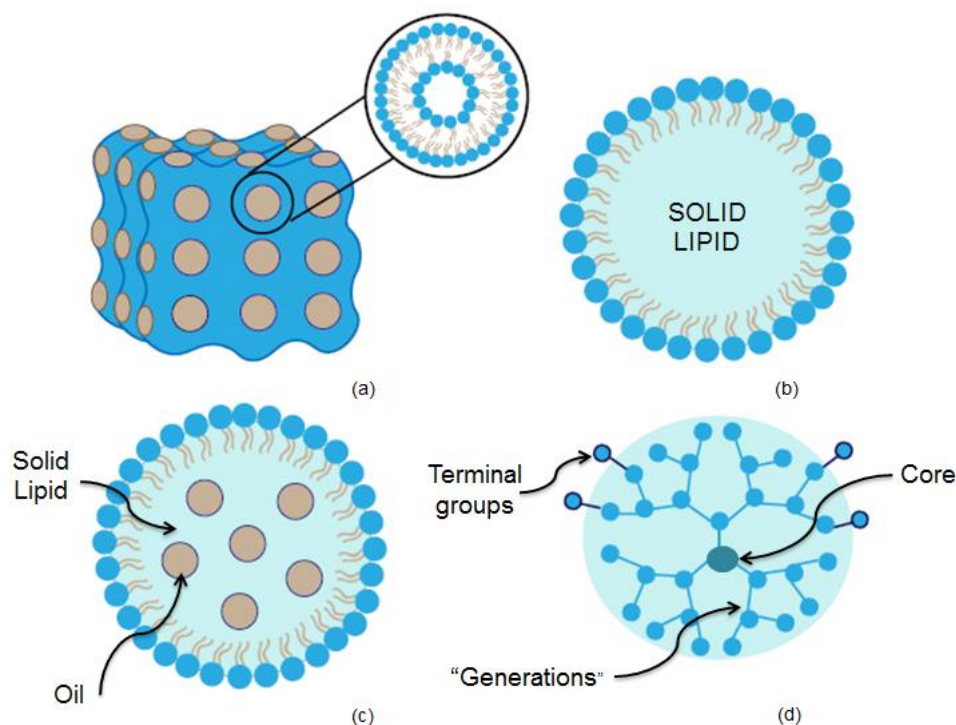


FIGURE 4 - Schematic representation of different NPs: (a) cubosome (b) SLN (c) NLC and (d) dendrimers.

Silymarin (SILYM) has shown antioxidant and immunomodulatory activities and, consequently, has been receiving much attention for its application in chemoprevention UV-induced skin cancer. However, SILYM presents low water solubility, low chemical stability and poor biological membranes permeability. Taking in account such limitations, a study was performed to formulate a SILYM-loaded NLCs-composed gel, aiming for an epidermal SILYM deposition improvement. Besides the suitability of NLCs for SILYM delivery, those systems add the very important capability of UV-light scattering (like titanium dioxide), conferring sun block properties [86]. To achieve an optimal SILYM-NLC formulation, some parameters were screened (Table 1). The EE of SILYM- loaded NLCs suffered an increase of ca. 74.8% to ca. 90.5% when the lipid concentration was increased from 0.8 to 2.2% w/w. This shows that SILYM solubilization is higher when higher amounts of the lipid phase are used. An *ex-vivo* permeation study revealed that drug permeation of SILYM-loaded NLC-composed gel was $201.2 \pm 1.1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ when compared to the drug permeation in a SIYM conventional gel was $57.2 \pm 1.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Results also revealed a K_p of $23.6 \times 10^{-3} \text{ cm}/\text{h}$ for SILYM-loaded NLC-composed gel

and of 6.3×10^{-3} cm/h for the SILYM conventional gel. These permeation study results revealed an enhancement in the permeation of SILYM incorporated in NLCs when compared with a SILYM conventional gel without NLCs in the formulation [87].

TABLE 1 - Parameters examined to achieve an optimal SILYM-loaded NLC formulation

Parameter optimized	Variables impacted
Screening of lipids	Drug payload
Crystallinity	Occlusion effect, drug release, drug EE, stability and melting point
Particle size	Drug penetration and length of drug deposition in skin layers
Zeta potential	Physical stability
EE	Clinical efficacy

2.2.6. Carbon nanoparticles

2.2.6.1. Carbon nanotubes

Carbon nanotubes are carbon NPs with remarkably small sizes, under 100 nm. Those nanocarriers present a wide inner volume that allows the high loading of biomolecules and, at the same time, their exterior surface shows the possibility to be chemically amended to a better target delivery. In addition to these merits, these stable carbon nanotubes have shown anti-oxidant behavior and cytoprotective effect [88].

CUR, a PHYTOC with promising antineoplastic applications, evidences concerning drawbacks of poor water solubility and high instability. These limitations impair the attainment of the specific CUR concentrations required for its antineoplastic activity. A study was performed by Li and colleagues to develop single wall carbon nanotubes (SWCNTs) to deliver CUR. This nanocarrier was chosen due to its capability to load CUR, and to increase its solubility and protect it from degradation. The results showed that the loading efficiency of CUR-loaded SWCNT was 94.0%, explained by the SWCNT vast surface area; and that CUR solubility suffered an increment of 1.88 mg/mL, when formulated using SWCNTs, in comparison to the considerably lower native CUR solubility of 0.006–0.007 mg/mL. Also, only 5% of CUR-loaded

SWCNTs was degraded when compared to the high degradable raw CUR, that was 55% degraded after 8 h in PBS [89].

2.2.6.2. Fullerenes

Fullerenes are a type of allotrope of carbon containing odd-numbered rings of carbon resulting in a 3D spherical silhouette, which resembles a soccer ball, being also named as *buckyballs*. These nanocarriers assume the most stable structure in a typical carbon order of C_{60} , the pristine fullerene. Initially, fullerenes exhibited some limitations thanks to their high hydrophobicity however, nowadays, surface modifications and surfactants use are selected tools to increase fullerenes water solubilization [90]. In addition, fullerenes have shown to hold a great antioxidant activity. Thus, fullerenes have become a promising ingredient in skin care and dermatological products, towards the formulation of antiaging, sunscreen and hair products [91]. Once applied to the skin, fullerenes show a protective activity towards keratinocyte apoptosis induced by the reactive oxygen species (ROSs) formed by the UV exposure [92]. Moreover, fullerenes also show an increased penetration into epidermis without skin irritation, which makes them a good option for the development of topical formulation to treat acne vulgaris [93]. As a matter of fact, there is a fullerene derivate called fulleranol, $C_{60}(\text{OH})_{24}$, that has shown antimicrobial properties against *P.acnes* and sebum production suppression [94, 95]. In addition, fullerenes have been reported to hold hair growth stimulation activity, but the responsible mechanism is not clear. However hypotheses pointing to its antioxidant properties exist, since there is data suggesting that oxidative stress may cause hair loss [96, 97].

5FU (5-fluorouracil) is an antitumor drug used in the treatment of several cancers, limited by poor bioavailability and hurtful side effects. As a strategy to tackle these issues, an endure research has been performed by using covalently modified 5FU- C_{60} fullerenes and those systems showed to be a beneficial nanocarrier for 5FU [98]. This way, besides the aforementioned study refers to the delivery of a drug, the possibility of using modified C_{60} fullerenes constitute a viable strategy for the delivery of PHYTOCs with similar physicochemical characteristics, after covalently bond, increasing their stability and sustained release for the development of novel nanocosmeceutical-based formulations.

2.2.7. Dendrimers

Dendrimers are branched NPs with diameters ranging of 2 to 20 nm. These NPs are produced from a starting nitrogen element, to which a number of other elements, like carbons, are added in a step-by-step polymerization growth process, which leads to successive branches, ultimately adopting an arborescent form (Figure 4). In the end of the process, the final dendrimers are composed by three components: the initiator core; the inner layers, called ‘generations’ (number of repeated branches added); and the exterior, which contains the terminal functional groups that are attached to the last inner layer. Both hydrophobic and hydrophilic molecules can be incorporated in dendrimers. Their structure allows them to act as controlled delivery carriers of entrapped molecules that are bonded to the inner layers of dendrimers. These nanocarriers also provide target molecule delivery to the site of action by modification of the terminal groups present in the exterior of the dendritic structure [99].

A study with silibinin (SILIB), a lipophilic polyphenolic flavonoid, and epigallocatechin-3-gallate (EGCG), the major catechin of green tea molecule, with hydrophilic character, was performed to analyze the effect of peptide dendrimers on enhancing skin permeation and retention of these PHYTOCs. Peptide dendrimers were chosen due to their lower toxicity levels and biodegradability to simple amino acids, in opposition to conventional dendrimers, as PAMAM (polyamidoamine), which degrade to acrylates. The permeation assay was performed using an *ex vivo* rat skin model and the diffusion of the polyphenol alone was compared to the diffusion of the polyphenol-dendrimer complex. The K_p of the diffusing polyphenol SILIB alone was 0.0055 cm/h and 0.0128 cm/h for EGCG. The highest K_p of 0.0221 cm/h was achieved to SILIB-dendrimer complex and a K_p of 0.1206 cm/h to EGCG-dendrimer complex. In respect to skin retention, the skin deposition was $123.29 \pm 3.85 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ referring to non-complexed SILIB and $90.83 \pm 3.88 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ to non-complexed EGCG. When both polyphenols were complexed with dendrimers, the drug skin retention results were the highest found, with $183.25 \pm 6.96 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ to SILIB- dendrimer complex and $212.18 \pm 8.68 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ to EGCG-dendrimer complex. This study highlighted the strong delivery enhancement that dendrimers possess for both hydrophilic and hydrophobic PHYTOCs engineered for topical use [100].

3. Phytochemicals encapsulated in nanocarriers

A vast range of macrosized PHYTOCs have been already incorporated in cosmeceuticals. Nevertheless, drawbacks in terms of their solubility and permeation still remain. As these

parameters may be overcome by reducing the PHYTOCs size, nanosized PHYTOCs have been explored and developed [6]. Some examples of PHYTOCs are provided next regarding those reported to embody superior efficacy after incorporation in nanocarriers.

3.1. *Aloe vera* extract

Aloe vera pulp is composed of polysaccharides proven to own skin healing properties able to be used in a wide range of skin conditions, that range from eczema to burns [101]. Besides treating these skin conditions, *Aloe vera* exhibit antiaging, moisturizing and wound healing properties, facing the capability of this plant to stimulate collagen and elastin fibers synthesis. In order to increase *Aloe vera* content into the skin and enhance its beneficial effects, some nanotechnologies have been explored [102-104]. *Aloe vera* leaf gel extract-loaded liposomes has shown to increment the gel extract bioavailability and its skin care effects [105]. Nanosilver nanohydrogels of polymethacrylic acid with *Aloe vera* and CUR showed to be very efficient regarding wound healing and the prevention of scars [106].

3.2. Curcumin

CUR is the *Curcuma longa* (turmeric) active ingredient, and it shows a wide range of beneficial properties, including antiaging, moisturizing, anti-oxidant, antineoplastic, antibacterial, anti-inflammatory and wound healing properties [107]. However, its clinical application is impaired because of its poor stability, which leads to a low bioavailability [108]. These limitations can be surpassed by using strategic nanocarriers [109]. In the light of these needs, liposomes, transferosomes and ethosomes were studied to improve CUR UV protection and skin hydration when incorporated in creams. The results showed that these nanocarriers could enhance CUR delivery and improve skin properties, making them potential nanocarriers to be incorporated in creams with a photoprotective purpose [110]. Another study, where CUR was loaded in near-infrared light (NIR) liposome sensitive gold NPs, showed the improved capability of CUR to be used as an adjuvant for photothermal therapy against skin cancer [111]. Niosomes were also reported to improve CUR bioavailability, and have shown to be a more efficient nanocarrier in comparison to additional nanocarriers that used conventional surfactants, to decrease CUR deterioration [112].

3.3. Vitamin C

Vitamin C, also known as ascorbic acid, is a commonly known antioxidant present in plants that has been shown to play significant roles in beauty treatments related to improving the collagen synthesis, being considered a distinctive anti-aging agent [113]. The stability of this vitamin is affected by heat, light and storage conditions, which can easily turn vitamin C into its inactive constituents. This low stability of vitamin C limits its cosmeceutical utilization [114]. Again, nanotechnology can be used to engineer and properly deliver vitamin C and surpass these inconveniences [115]. For example, a study reported vitamin C-loaded liposomes coated with pectin as responsible for a better storage stability and better skin permeation [116] when compared with vitamin C alone. In another conducted study, the stability of vitamin C was enhanced by its incorporation into liposomes. The results showed a high EE, an improvement in the stability and a superior antioxidant activity of Vitamin C conferred by the Vitamin C-loaded liposomes, in the course of 60 days of storage [115].

3.4. Resveratrol

RES is a natural polyphenol existent in red grapes and in red wine that is known for an extended range of health benefits, such as anti-aging, anti-inflammatory, skin-whitening and anti-acne activities [117-119]. RES exists in two isomeric forms and, unfortunately, only one of them, the *trans* isomer, is the active, and it can undergo degradation easily by exposition to the environment factors. This fact makes RES a very poor stability compound [120]. Niosomes are one example of nanocarriers that has been studied to augment RES stability and solubility [121]. Nanoemulsions of RES have also shown to prevent RES deterioration towards UV irradiation [122]. In another study, SLNs and nanoemulsions showed to be good nanocarriers for RES, presenting high RES encapsulation efficiency values [123]. Three types of lipid based nanocarriers, namely nanoemulsions, SLNs and NLCs, were studied comparatively in terms of their capability to enhance RES delivery. All of them showed promising results for the topical delivery of RES, however SLNs had the best enhanced RES delivery, as the release rate was possibly accelerated when decreasing the liquid lipid proportion [124].

3.5. Quercetin

QUE is a flavonoid that is present, frequently, in many plants and it shows antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial activity. When compared to other flavonoids, QUE revealed

higher antioxidant activity, due to its content in OH groups [125]. Unfortunately, like other PHYTOCs, QUE has poor stability and low penetrating efficiency and nanotechnology has been used once more to solve those limitations. Both QUE-loaded SmartCrystals® and SLNs showed sunscreen potential, and QUE-loaded SLNs evidenced the ability to permeate deeper into skin layers, evidencing potential to treat inflammatory processes and psoriasis [126, 127]. Another investigation was performed aiming to evaluate the potential of SLNs and NLCs for the topical QUE delivery. Comparing both nanocarriers, NLCs led to a superior QUE amount retained in human skin, showing a better topical delivery improvement of QUE [128]. QUE-loaded phytosomes have proved to reduce inflammatory redness and the itchy sensation caused by exposure to UV radiation and histamine prick test [129].

3.6. Ursolic acid

UA is a pentacyclic terpenoid secondary metabolite present in numerous medicinal plants, like *Rosmarinus officinalis*, *Eriobotrya japonica*, as well as in the wax coating of fruits like apples and prunes. UA holds multiple health properties, as antioxidant, antiaging, anti-inflammatory, antimicrobial and as a cell renewal promoter [130-132]. However, it has the common PHYTOC problem of poor water solubility. To improve UA physicochemical properties and to incorporate it in cosmeceuticals products, formulation studies by using NPs have been performed [133]. Data pointed UA-loaded nanoemulsions capability to enhance the skin penetration of UA. Besides that, nanoemulsions were shown to be suitable to treat topically anti-inflammatory conditions [134].

4. Toxicity of nanocosmeceuticals

Taking into account the major growth of the market for nanocosmeceuticals, the amount of people exposed (not only consumers but also industry workers involved in the production), as well as the lack of toxicity studies, some concerning aspects in terms of potential toxicity about nanocosmeceuticals exist:

- Due to their small size, NPs can cross membranes, reach sensible organs and interact with cells, proteins and DNA [135]. Reports exist regarding that NPs under 10 nm can act like a gas and pass through human tissues to penetrate cell membranes, where they may disturb cell chemistry [136].

- NPs can enter through skin, gastrointestinal and respiratory routes. There is evidence that NPs that enter into our body through inhalation can translocate to the brain [137].

- When NPs loading and encapsulation capacity are low, the amount of surfactants added to their formulations increase. This can lead to potential adverse effects related to the surfactant, like skin irritation and trauma, disruption of skin enzyme activity (leading to abnormal body physiological function) and potential toxicity, as it can accumulate in the body and is hard to deteriorate [138].

- Studies about these NPs permeation on unhealthy skins are lacking, where skin structure and composition is changed [8].

- The need for long-term toxicity studies should be a present concern to disclose the effects of chronic exposure to nanocosmeceuticals [8].

In response to the present boom of nanotechnology-based products, their increasing consumption and the concern about their safety, the EC, the FDA and additional organizations had developed guidance and guidelines to minimize the potential toxicity of nanomaterials. It can be concluded that this overall concern may be implied in upcoming changes. In fact, the EC already holds regulation towards nanomaterials used in European Union (EU) cosmetics, where safety studies are required [139]. The *Organization for Economic Co-operation and Development* and the *International Organization for standardization* have been making standards to be used by the industry by creating the *ISO/TS 13830:2013- Guidance for the voluntary labelling of products with nano elements* and, more recently, the *ISO 19007:2018- Nanotechnologies—In vitro assay for measuring the cytotoxic effect of nanoparticles*, which is an *in vitro* 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium (MTS) assay to evaluate the aggregation and agglomeration of NPs and their effects [140, 141]. The FDA so far does not have specific regulation towards NPs, but did release a draft entitled *Guidance for Industry: Safety of Nanomaterials in Cosmetic Products* [142]. These efforts might lead to prevent the use of NPs when pre-clinically evidence of involved toxicity may exist. Therefore, by these guidelines implementation, toxicity might be detected previously to the commercialization of the nanocosmeceutical-based formulations. Nevertheless, the knowledge about toxicity of the NPs has a long way to pave and there is an imminent need for studies to understand the actual interaction between the NPs and the biological systems.

5. Regulations of nanocosmeceuticals

When we talk about regulation in cosmeceuticals there is a quick question that comes to mind: are they a cosmetic or a drug? In the EU, United States of America (USA) and Japan the

term cosmeceutical is not legally recognized, since it does not fully fit in the definition of cosmetics or drugs, which means that there is not specific regulation for them. In EU and USA, depending on their quality and quantity composition as well as their claims, cosmeceuticals can come into the market as a cosmetic or as a drug. In the EU, cosmeceuticals are distributed as cosmetic and body hygiene products (PCHC), which should legally obey to the *Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products*[139]. In the USA, the existing regulation of cosmetics lays in two laws: Federal Food, Drug and Cosmetic Act, and Fair Packing and Labeling Act [143]. Here the definition of cosmetic is more restricted and products as antitranspirants, sunscreen and anti-dandruff shampoo are distributed as cosmetic drugs. In these two big markets, the cosmetic products do not need the entities approval to be commercialized. However, those are regulated by them. In the EU, the responsible personal must grant the commitment to the *Regulation (EC) No 1223/2009*, where safety evaluation is required. In the USA, the companies which manufacture and/or market the cosmetic products are the ones legally responsible for the products safety, which means that the FDA laws do not require safety information from the companies. In Japan, beauty products are regulated by the Ministry of Health, Labor and Welfare and their regulation lays on the Pharmaceutical and Medical Devices Law, where there is a legal term “Quasi- Drugs” for products that are a combination of cosmetics and drugs, which have specific regulation and need to be preapproved before commercialization [144, 145].

When the cosmeceuticals have nanomaterials in their composition and are marketed in the EU, those should also respect the article no. 16 from the *Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products*, which is the main regulation for nanomaterials used in cosmetics. This regulation specifies that all nanomaterials ingredients must appear stated on the package with the suffix “nano”, and that cosmetic products containing nanomaterials must be notified to the commission by the established responsible person with their specific information: identification, quantity, specification, safety data, toxicological profile and foreseeable exposure conditions. The regulation also specifies that this notification must be done six months before the cosmetic products are placed in the market. If the EC raise safety concerns about the product notification or about the nanomaterial used, it can request the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) opinion. This SCCS from the EC has published up a guidance document entitled *Guidance on the safety assessment of nanomaterials in cosmetics* to answer the need of specific

guidance to help in the development of standardized safety evaluation dossiers of nanomaterials. Although they emphasize that this guidance is based in the current available information, the risk assessment of the nanomaterials is still evolving [146]. Meanwhile, in USA, the FDA still has not endorsed a regulatory definition for “nanotechnology”, “nanoscale” or “nanomaterial” and it had stated that ‘the current framework for safety assessment is sufficiently robust and flexible to be appropriate for a variety of materials, including nanomaterials’. In July of 2007, a report from Nanotechnology Task Force recommended guidance to manufactures to describe safety affairs in cosmetic products with nanomaterials, which FDA implemented by building up the draft *Guidance for Industry: Safety of Nanomaterials in Cosmetic Products*, which is stated by the FDA as a “current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. You can use an alternative approach if the approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations” [142]. The FDA shows, thus, a much “lighter” regulation, when compared to the EU.

6. Conclusions and future remarks

The public high interest in products with natural compounds is growing. Therefore, a lot of studies and investigations around PHYTOC-based cosmeceuticals exist and so much more will be carried out, since there are many PHYTOCs with a diversity of beauty and health attractive properties. Nanotechnology constitutes a very useful tool to overcome PHYTOCs properties limitations that restrict their application in cosmeceuticals. Using PHYTOC-loaded nanocosmeceuticals, the encapsulated PHYTOC can permeate skin more profoundly, in larger amounts, for more time, with higher stability and with their properties enhanced. Notwithstanding, the fast PHYTOC-based nanocosmeceuticals globalization has been raising questions about toxicity in the past years, mostly because most of cosmetics do not need pre-commercialization approval and because there is still no long-term toxicity studies available. Although regulation about cosmetics and nanomaterials used in cosmetics have been actualized and adapted to the outstanding growing of nanocosmeceuticals, there are still some rough edges to smooth about this promising and strongly sought-after sector. Overall, new developments and finest output are expected regarding PHYTOC-based nanoscomeceuticals application in the cosmetic market for the next stretch.

7. References

1. MU, L., SPRANDO, R. L. - **Application of nanotechnology in cosmetics**. Pharm Res. 27, 8 (2010) 1746-9.
2. NAGAICH, U. - **Nanocosmeceuticals: A boon to personal care products**. J Adv Pharm Technol Res. 7, 1 (2016) 1.
3. KOMANE, B., VERMAAK, I., KAMATOU, G., SUMMERS, B., VILJOEN, A. - **The topical efficacy and safety of Citrullus lanatus seed oil: A short-term clinical assessment**. South African Journal of Botany. 112, (2017) 466-473.
4. BOCCA, B., PINO, A., ALIMONTI, A., FORTE, G. - **Toxic metals contained in cosmetics: a status report**. Regul Toxicol Pharmacol. 68, 3 (2014) 447-67.
5. KRAUSZ, A., GUNN, H., FRIEDMAN, A. - **The basic science of natural ingredients**. J Drugs Dermatol. 13, 8 (2014) 937-43; quiz 944-5.
6. KIDD, P. M. - **Bioavailability and activity of phytosome complexes from botanical polyphenols: the silymarin, curcumin, green tea, and grape seed extracts**. Altern Med Rev. 14, 3 (2009) 226-46.
7. XIE, J., YANG, Z., ZHOU, C., ZHU, J., LEE, R. J., TENG, L. - **Nanotechnology for the delivery of phytochemicals in cancer therapy**. Biotechnol Adv. 34, 4 (2016) 343-353.
8. WANG, S., SU, R., NIE, S., SUN, M., ZHANG, J., WU, D., MOUSTAID-MOUSSA, N. - **Application of nanotechnology in improving bioavailability and bioactivity of diet-derived phytochemicals**. J Nutr Biochem. 25, 4 (2014) 363-76.
9. SANJEEWA, K. K. A., KIM, E. A., SON, K. T., JEON, Y. J. - **Bioactive properties and potentials cosmeceutical applications of phlorotannins isolated from brown seaweeds: A review**. J Photochem Photobiol B. 162, (2016) 100-105.
10. GAO, X. H., ZHANG, L., WEI, H., CHEN, H. D. - **Efficacy and safety of innovative cosmeceuticals**. Clin Dermatol. 26, 4 (2008) 367-74.
11. SALVERDA, J. G., BRAGT, P. J., DE WIT-BOS, L., RUSTEMEYER, T., COENRAADS, P. J., TUPKER, R. A., KUNKELER, L. C., LAHEIJ-DE BOER, A. M., STENVELD, H. J., VAN GINKEL, C. J., KOOI, M. W., BOURGEOIS, F. C., VAN GORCUM, T. F., VAN ENGELLEN, J. G., VAN DIJK, R., DE GRAAF, J., DONKER, G. A., DE HEER, C., BRUYNZEEL, D. - **Results of a cosmetovigilance survey in The Netherlands**. Contact Dermatitis. 68, 3 (2013) 139-48.
12. DRAELOS, Z. D. - **Cosmeceuticals: undefined, unclassified, and unregulated**. Clin Dermatol. 27, 5 (2009) 431-4.
13. LAI-CHEONG, J. E., MCGRATH, J. A. - **Structure and function of skin, hair and nails**. Medicine. 45, 6 (2017) 347-351.
14. BAROLI, B. - **Penetration of nanoparticles and nanomaterials in the skin: fiction or reality?** J Pharm Sci. 99, 1 (2010) 21-50.
15. BIBI, N., AHMED, N., KHAN, G. M. - **Nanostructures in transdermal drug delivery systems**. IN: ANDRONESCU, E., MIHAI, A. Nanostructures for Drug Delivery. Elsevier, (2017). ISBN: 978-0-323-46143-6, 639-668.
16. BENÍTEZ, J. M., MONTÁNS, F. J. - **The mechanical behavior of skin: Structures and models for the finite element analysis**. Computers & Structures. 190, (2017) 75-107.
17. NAFISI, S., MAIBACH, H.I. - **Nanotechnology in Cosmetics**. IN: SAKAMOTO, K., LOCHHEAD, R.Y., MAIBACH, H.I., YAMASHITA, Y. COSMETIC SCIENCE AND TECHNOLOGY: THEORETICAL PRINCIPLES AND APPLICATIONS. ELSEVIER, (2017). ISBN: 978-0-12-802005-0, 337-364.
18. DESAI, P., PATLOLLA, R. R., SINGH, M. - **Interaction of nanoparticles and cell-penetrating peptides with skin for transdermal drug delivery**. Mol Membr Biol. 27, 7 (2010) 247-59.
19. JOSHI, L.S., PAWAR, H.A. - **Herbal Cosmetics and Cosmeceuticals: An Overview**. Natural Products Chemistry & Research. (2015) 8.

20. CHANCHAL, D., SWARNLATA, S. - **Novel approaches in herbal cosmetics**. J Cosmet Dermatol. 7, 2 (2008) 89-95.
21. DORNI, A. I., AMALRAJ, A., GOPI, S., VARMA, K., ANJANA, S. N. - **Novel cosmeceuticals from plants—An industry guided review**. Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants. 7, (2017) 1-26.
22. GANESAN, P., CHOI, D. K. - **Current application of phytocompound-based nanocosmeceuticals for beauty and skin therapy**. Int J Nanomedicine. 11, (2016) 1987-2007.
23. GISMONDI, A., CANUTI, L., GRISPO, M., CANINI, A. - **Biochemical composition and antioxidant properties of Lavandula angustifolia Miller essential oil are shielded by propolis against UV radiations**. Photochem Photobiol. 90, 3 (2014) 702-8.
24. PANDEL, R., POLJSAK, B., GODIC, A., DAHMANE, R. - **Skin photoaging and the role of antioxidants in its prevention**. ISRN Dermatol. 2013, (2013) 930164.
25. CHENG, Z., AL ZAKI, A., HUI, J. Z., MUZYKANTOV, V. R., TSOURKAS, A. - **Multifunctional nanoparticles: cost versus benefit of adding targeting and imaging capabilities**. Science. 338, 6109 (2012) 903-10.
26. CONTE, R., MARTURANO, V., PELUSO, G., CALARCO, A., CERRUTI, P. - **Recent Advances in Nanoparticle-Mediated Delivery of Anti-Inflammatory Phytochemicals**. International Journal of Molecular Sciences. 18, 4 (2017) 709.
27. STEICHEN, S. D., CALDORERA-MOORE, M., PEPPAS, N. A. - **A review of current nanoparticle and targeting moieties for the delivery of cancer therapeutics**. Eur J Pharm Sci. 48, 3 (2013) 416-27.
28. ZIELIŃSKA, A., Nowak, I. - **Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers as novel carriers for cosmetic ingredients**. IN: Grumezescu, A.M. Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics. Elsevier, (2016). ISBN: 978-0-323-42868-2, 231-252.
29. HONARY, S., ZAHIR, F. - **Effect of Zeta Potential on the Properties of Nano-Drug Delivery Systems - A Review (Part 1)**. Tropical Journal of Pharmaceutical Research. 12, 2 (2013)
30. UCHECHI, O., OGBONNA, J. D. N., ATTAMA, A. A. - **Nanoparticles for Dermal and Transdermal Drug Delivery**. IN: SEZER, D. Application of Nanotechnology in Drug Delivery. IntechOpen, (2014). ISBN: 978-953-51-1628-8, 194-235.
31. PATIL, S., SANDBERG, A., HECKERT, E., SELF, W., SEAL, S. - **Protein adsorption and cellular uptake of cerium oxide nanoparticles as a function of zeta potential**. Biomaterials. 28, 31 (2007) 4600-7.
32. GUO, J., GIUSTI, M. M., KALETUNC, G. - **Encapsulation of purple corn and blueberry extracts in alginate-pectin hydrogel particles: Impact of processing and storage parameters on encapsulation efficiency**. Food Res Int. 107, (2018) 414-422.
33. HUANG, W. F., TSUI, Gary C. P., TANG, C. Y., YANG, M. - **Optimization strategy for encapsulation efficiency and size of drug loaded silica xerogel/polymer core-shell composite nanoparticles prepared by gelation-emulsion method**. Polymer Engineering & Science. 58, 5 (2018) 742-751.
34. ROSENBLATT, K. M., BUNJES, H. - **Evaluation of the drug loading capacity of different lipid nanoparticle dispersions by passive drug loading**. Eur J Pharm Biopharm. 117, (2017) 49-59.
35. BANNAN, C. C., CALABRO, G., KYU, D. Y., MOBLEY, D. L. - **Calculating Partition Coefficients of Small Molecules in Octanol/Water and Cyclohexane/Water**. J Chem Theory Comput. 12, 8 (2016) 4015-24.
36. ISHII, H., TODO, H., SUGIBAYASHI, K. - **Effect of thermodynamic activity on skin permeation and skin concentration of triamcinolone acetonide**. Chem Pharm Bull (Tokyo). 58, 4 (2010) 556-61.
37. KORINTH, G., SCHALLER, K. H., DREXLER, H. - **Is the permeability coefficient Kp a reliable tool in percutaneous absorption studies?** Arch Toxicol. 79, 3 (2005) 155-9.
38. VOGT, A., MANDT, N., LADEMANN, J., SCHAEFER, H., BLUME-PEYTAU, U. - **Follicular targeting--a promising tool in selective dermatotherapy**. J Investig Dermatol Symp Proc. 10, 3 (2005) 252-5.

39. VAN SMEDEN, J., BOUWSTRA, J. A. - **Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients.** *Curr Probl Dermatol.* 49, (2016) 8-26.
40. KARAMI, Z., HAMIDI, M. - **Cubosomes: remarkable drug delivery potential.** *Drug Discov Today.* 21, 5 (2016) 789-801.
41. AKBARZADEH, A., REZAEI-SADABADY, R., DAVARAN, S., JOO, S. W., ZARGHAMI, N., HANIFEHPOUR, Y., SAMIEI, M., KOUHI, M., NEJATI-KOSHKI, K. - **Liposome: classification, preparation, and applications.** *Nanoscale Res Lett.* 8, 1 (2013) 102.
42. JUAN, J., MARLEN, I., LUISA, C., DIAZ, R., LUISA, A., CASAS, N. - **Nanocarrier Systems for Transdermal Drug Delivery.** IN: SEZER, D. *Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems.* IntechOpen, (2012). ISBN: 978-953-51-0810-8, 202-240.
43. NUZHATUN N., Tasleem A. - **Therapeutic and Diagnostic Applications of Nanotechnology in Dermatology and Cosmetics.** *Journal of Nanomedicine & Biotherapeutic Discovery.* 05, 03 (2015)
44. CHEN, Y., WU, Q., ZHANG, Z., YUAN, L., LIU, X., ZHOU, L. - **Preparation of curcumin-loaded liposomes and evaluation of their skin permeation and pharmacodynamics.** *Molecules.* 17, 5 (2012) 5972-87.
45. MOGHASSEMI, S., HADJIZADEH, A. - **Nano-niosomes as nanoscale drug delivery systems: an illustrated review.** *J Control Release.* 185, (2014) 22-36.
46. RAJERA, R., NAGPAL, K., SINGH, S. K., MISHRA, D. N. - **Niosomes: a controlled and novel drug delivery system.** *Biol Pharm Bull.* 34, 7 (2011) 945-53.
47. TAVANO, L., MUZZALUPO, R., PICCI, N., DE CINDIO, B. - **Co-encapsulation of lipophilic antioxidants into niosomal carriers: percutaneous permeation studies for cosmeceutical applications.** *Colloids Surf B Biointerfaces.* 114, (2014) 144-9.
48. JUNYAPRASERT, V. B., SINGHSA, P., SUKSIRIWORAPONG, J., CHANTASART, D. - **Physicochemical properties and skin permeation of Span 60/Tween 60 niosomes of ellagic acid.** *Int J Pharm.* 423, 2 (2012) 303-11.
49. WANG, S., ZENG, D., NIU, J., WANG, H., WANG, L., LI, Q., LI, C., SONG, H., CHANG, J., ZHANG, L. - **Development of an efficient transdermal drug delivery system with TAT-conjugated cationic polymeric lipid vesicles.** *J. Mater. Chem. B.* 2, 7 (2014) 877-884.
50. KAZI, K. M., MANDAL, A. S., BISWAS, N., GUHA, A., CHATTERJEE, S., BEHERA, M., KUOTSU, K. - **Niosome: A future of targeted drug delivery systems.** *J Adv Pharm Technol Res.* 1, 4 (2010) 374-80.
51. VERMA, P., PATHAK, K. - **Therapeutic and cosmeceutical potential of ethosomes: An overview.** *J Adv Pharm Technol Res.* 1, 3 (2010) 274-82.
52. 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, 3 (2000) 403-18.
53. CANDIDO, T. M., DE OLIVEIRA, C. A., ARIEDE, M. B., VELASCO, M. V. R., ROSADO, C., BABY, A. R. - **Safety and Antioxidant Efficacy Profiles of Rutin-Loaded Ethosomes for Topical Application.** *AAPS PharmSciTech.* 19, 4 (2018) 1773-1780.
54. RAJAN, R., JOSE, S., MUKUND, V. P., VASUDEVAN, D. T. - **Transferosomes - A vesicular transdermal delivery system for enhanced drug permeation.** *J Adv Pharm Technol Res.* 2, 3 (2011) 138-43.
55. MANCONI, M., MANCA, M. L., CADDEO, C., VALENTI, D., CENCETTI, C., DIEZ-SALES, O., NACHER, A., MIR-PALOMO, S., TERCENIO, M. C., DEMURTAS, D., GOMEZ-FERNANDEZ, J. C., ARANDA, F. J., FADDA, A. M., MATRICARDI, P. - **Nanodesign of new self-assembling core-shell gellan-transferosomes loading baicalin and in vivo evaluation of repair response in skin.** *Nanomedicine.* 14, 2 (2018) 569-579.

56. GARG, G., SARAF, S., SARAF, S. - **Cubosomes: an overview**. *Biol Pharm Bull.* 30, 2 (2007) 350-3.
57. DUTTAGUPTA, A. S., CHAUDHARY, H. M., JADHAV, K. R., KADAM, V. J. - **Cubosomes: Innovative Nanostructures for Drug Delivery**. *Curr Drug Deliv.* 13, 4 (2016) 482-93.
58. PENG, X., ZHOU, Y., HAN, K., QIN, L., DIAN, L., LI, G., PAN, X., WU, C. - **Characterization of cubosomes as a targeted and sustained transdermal delivery system for capsaicin**. *Drug Des Devel Ther.* 9, (2015) 4209-18.
59. GNANANATH, K., SRI NATARAJ, K., GANGA RAO, B. - **Phospholipid Complex Technique for Superior Bioavailability of Phytoconstituents**. *Adv Pharm Bull.* 7, 1 (2017) 35-42.
60. MIRZAEI, H., SHAKERI, A., RASHIDI, B., JALILI, A., BANIKAZEMI, Z., SAHEBKAR, A. - **Phytosomal curcumin: A review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies**. *Biomed Pharmacother.* 85, (2017) 102-112.
61. LI, Y., WU, H., JIA, M., CUI, F., LIN, J., YANG, X., WANG, Y., DAI, L., HOU, Z. - **Therapeutic effect of folate-targeted and PEGylated phytosomes loaded with a mitomycin C-soybean phosphatidylcholine complex**. *Mol Pharm.* 11, 9 (2014) 3017-26.
62. DAMLE, M., MALLYA, R. - **Development and Evaluation of a Novel Delivery System Containing Phytophospholipid Complex for Skin Aging**. *AAPS PharmSciTech.* 17, 3 (2016) 607-17.
63. GUPTA, A., ERAL, H. B., HATTON, T. A., DOYLE, P. S. - **Nanoemulsions: formation, properties and applications**. *Soft Matter.* 12, 11 (2016) 2826-41.
64. KACI, M., BELHAFFEF, A., MEZIANE, S., DOSTERT, G., MENU, P., VELOT, E., DESOBRY, S., ARAB-TEHRANY, E. - **Nanoemulsions and topical creams for the safe and effective delivery of lipophilic antioxidant coenzyme Q10**. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 167, (2018) 165-175.
65. NASTITI, Cmrr, PONTO, T., ABD, E., GRICE, J. E., BENSON, H. A. E., ROBERTS, M. S. - **Topical Nano and Microemulsions for Skin Delivery**. *Pharmaceutics.* 9, 4 (2017)
66. BACCARIN, T., LEMOS-SENNA, E. - **Potential Application of Nanoemulsions for Skin Delivery of Pomegranate Peel Polyphenols**. *AAPS PharmSciTech.* 18, 8 (2017) 3307-3314.
67. AL SHAAL, L., SHEGOKAR, R., MULLER, R. H. - **Production and characterization of antioxidant apigenin nanocrystals as a novel UV skin protective formulation**. *Int J Pharm.* 420, 1 (2011) 133-40.
68. LAI, F., SCHLICH, M., PIREDDU, R., CORRIAS, F., FADDA, A. M., SINICO, C. - **Production of nanosuspensions as a tool to improve drug bioavailability: focus on topical delivery**. *Curr Pharm Des.* 21, 42 (2015) 6089-103.
69. KECK, C., KOBIERSKI, S., MAULUDIN, R., MULLER, R. H. - **SECOND GENERATION OF DRUG NANOCRYSTALS FOR DELIVERY OF POORLY SOLUBLE DRUGS : SMART CRYSTALS TECHNOLOGY**. *Dosis.* 24, 2 (2008) 124-128.
70. HATAHET, T., MORILLE, M., HOMMOSS, A., DORANDEU, C., MULLER, R. H., BEGU, S. - **Dermal quercetin smartCrystals(R): Formulation development, antioxidant activity and cellular safety**. *Eur J Pharm Biopharm.* 102, (2016) 51-63.
71. HUSSAIN, Z., KATAS, H., MOHD AMIN, M. C., KUMOLOSASI, E., BUANG, F., SAHUDIN, S. - **Self-assembled polymeric nanoparticles for percutaneous co-delivery of hydrocortisone/hydroxytyrosol: an ex vivo and in vivo study using an NC/Nga mouse model**. *Int J Pharm.* 444, 1-2 (2013) 109-19.
72. PATEL, T., ZHOU, J., PIEPMEIER, J. M., SALTZMAN, W. M. - **Polymeric nanoparticles for drug delivery to the central nervous system**. *Adv Drug Deliv Rev.* 64, 7 (2012) 701-5.
73. CRUCHO, C. I. C., BARROS, M. T. - **Polymeric nanoparticles: A study on the preparation variables and characterization methods**. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 80, (2017) 771-784.
74. MORITZ, M., GESZKE-MORITZ, M. - **Recent Developments in the Application of Polymeric Nanoparticles as Drug Carriers**. *Adv Clin Exp Med.* 24, 5 (2015) 749-58.

75. PAN-IN, P., WONGSOMBOON, A., KOKPOL, C., CHAICHANAWONGSAROJ, N., WANICHWECHARUNGRUANG, S. - **Depositing alpha-mangostin nanoparticles to sebaceous gland area for acne treatment.** J Pharmacol Sci. 129, 4 (2015) 226-32.
76. NASERI, N., VALIZADEH, H., ZAKERI-MILANI, P. - **Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers: Structure, Preparation and Application.** Adv Pharm Bull. 5, 3 (2015) 305-13.
77. MEHNERT, W., MADER, K. - **Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications.** Adv Drug Deliv Rev. 47, 2-3 (2001) 165-96.
78. DANESHMAND, S., JAAFARI, M. R., MOVAFFAGH, J., MALAEKEH-NIKOUEI, B., IRANSHAHI, M., SEYEDIAN MOGHADDAM, A., TAYARANI NAJARAN, Z., GOLMOHAMMADZADEH, S. - **Preparation, characterization, and optimization of auraptene-loaded solid lipid nanoparticles as a natural anti-inflammatory agent: In vivo and in vitro evaluations.** Colloids Surf B Biointerfaces. 164, (2018) 332-339.
79. GESZKE-MORITZ, M., MORITZ, M. - **Solid lipid nanoparticles as attractive drug vehicles: Composition, properties and therapeutic strategies.** Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 68, (2016) 982-994.
80. GARCES, A., AMARAL, M. H., SOUSA LOBO, J. M., SILVA, A. C. - **Formulations based on solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) for cutaneous use: A review.** Eur J Pharm Sci. 112, (2018) 159-167.
81. WISSING, S., MULLER, R. - **The influence of the crystallinity of lipid nanoparticles on their occlusive properties.** Int J Pharm. 242, 1-2 (2002) 377-9.
82. SANAD, R. A., ABDELMALAK, N. S., ELBAYOOMY, T. S., BADAWI, A. A. - **Formulation of a novel oxybenzone-loaded nanostructured lipid carriers (NLCs).** AAPS PharmSciTech. 11, 4 (2010) 1684-94.
83. GOKCE, E. H., KORKMAZ, E., DELLERA, E., SANDRI, G., BONFERONI, M. C., OZER, O. - **Resveratrol-loaded solid lipid nanoparticles versus nanostructured lipid carriers: evaluation of antioxidant potential for dermal applications.** Int J Nanomedicine. 7, (2012) 1841-50.
84. MONTENEGRO, L., PASQUINUCCI, L., ZAPPALA, A., CHIECHIO, S., TURNATURI, R., PARENTI, C. - **Rosemary Essential Oil-Loaded Lipid Nanoparticles: In Vivo Topical Activity from Gel Vehicles.** Pharmaceutics. 9, 4 (2017)
85. ANDREO-FILHO, N., BIM, A. V. K., KANEKO, T. M., KITICE, N. A., HARIDASS, I. N., ABD, E., SANTOS LOPES, P., THAKUR, S. S., PAREKH, H. S., ROBERTS, M. S., GRICE, J. E., BENSON, H. A. E., LEITE-SILVA, V. R. - **Development and Evaluation of Lipid Nanoparticles Containing Natural Botanical Oil for Sun Protection: Characterization and in vitro and in vivo Human Skin Permeation and Toxicity.** Skin Pharmacol Physiol. 31, 1 (2018) 1-9.
86. IQBAL, M. A., MD, S., SAHNI, J. K., BABOOTA, S., DANG, S., ALI, J. - **Nanostructured lipid carriers system: recent advances in drug delivery.** J Drug Target. 20, 10 (2012) 813-30.
87. IQBAL, B., ALI, J., BABOOTA, S. - **Silymarin loaded nanostructured lipid carrier: From design and dermatokinetic study to mechanistic analysis of epidermal drug deposition enhancement.** Journal of Molecular Liquids. 255, (2018) 513-529.
88. GUPTA, S., BANSAL, R., GUPTA, S., JINDAL, N., JINDAL, A. - **Nanocarriers and nanoparticles for skin care and dermatological treatments.** Indian Dermatol Online J. 4, 4 (2013) 267-72.
89. LI, H., ZHANG, N., HAO, Y., WANG, Y., JIA, S., ZHANG, H., ZHANG, Y., ZHANG, Z. - **Formulation of curcumin delivery with functionalized single-walled carbon nanotubes: characteristics and anticancer effects in vitro.** Drug Deliv. 21, 5 (2014) 379-87.
90. WU, H., LIN, L., WANG, P., JIANG, S., DAI, Z., ZOU, X. - **Solubilization of pristine fullerene by the unfolding mechanism of bovine serum albumin for cytotoxic application.** Chem Commun (Camb). 47, 38 (2011) 10659-61.

91. NGAN, C. L., BASRI, M., TRIPATHY, M., ABEDI KARJIBAN, R., ABDUL-MALEK, E. - **Skin intervention of fullerene-integrated nanoemulsion in structural and collagen regeneration against skin aging.** Eur J Pharm Sci. 70, (2015) 22-8.
92. MURAKAMI, M., HYODO, S., FUJIKAWA, Y., FUJIMOTO, T., MAEDA, K. - **Photoprotective effects of inclusion complexes of fullerenes with polyvinylpyrrolidone.** Photodermatol Photoimmunol Photomed. 29, 4 (2013) 196-203.
93. INUI, S., AOSHIMA, H., NISHIYAMA, A., ITAMI, S. - **Improvement of acne vulgaris by topical fullerene application: unique impact on skin care.** Nanomedicine. 7, 2 (2011) 238-41.
94. AOSHIMA, H., KOKUBO, K., SHIRAKAWA, S., ITO, M., YAMANA, S., OSHIMA, T. - **Antimicrobial activity of fullerenes and their hydroxylated derivatives.** Biocontrol Sci. 14, 2 (2009) 69-72.
95. INUI, S., AOSHIMA, H., ITO, M., KOBUKO, K., ITAMI, S. - **Inhibition of sebum production and Propionibacterium acnes lipase activity by fullerenol, a novel polyhydroxylated fullerene: potential as a therapeutic reagent for acne.** J Cosmet Sci. 63, 4 (2012) 259-65.
96. ZHOU, Z., LENK, R., DELLINGER, A., MACFARLAND, D., KUMAR, K., WILSON, S. R., KEPLEY, C. L. - **Fullerene nanomaterials potentiate hair growth.** Nanomedicine. 5, 2 (2009) 202-7.
97. TRUEB, R. M. - **Oxidative stress in ageing of hair.** Int J Trichology. 1, 1 (2009) 6-14.
98. DOU, Z., XU, Y., SUN, H., LIU, Y. - **Synthesis of PEGylated fullerene-5-fluorouracil conjugates to enhance the antitumor effect of 5-fluorouracil.** Nanoscale. 4, 15 (2012) 4624-30.
99. AWANI, K. R., RUCHI, T., PRIYANKA, M., POOJA, Y. - **Dendrimers: a potential carrier for targeted drug delivery system** PHARMACEUTICAL AND BIOLOGICAL EVALUATIONS. 3, 3 (2016) 275-287.
100. SHETTY, P. K., MANIKKATH, J., TUPALLY, K., KOKIL, G., HEGDE, A. R., RAUT, S. Y., PAREKH, H. S., MUTALIK, S. - **Skin Delivery of EGCG and Silibinin: Potential of Peptide Dendrimers for Enhanced Skin Permeation and Deposition.** AAPS PharmSciTech. 18, 6 (2017) 2346-2357.
101. RADHA, M. H., LAXMIPRIYA, N. P. - **Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of Aloe vera: A systematic review.** J Tradit Complement Med. 5, 1 (2015) 21-6.
102. FOX, L. T., DU PLESSIS, J., GERBER, M., VAN ZYL, S., BONESCHANS, B., HAMMAN, J. H. - **In Vivo skin hydration and anti-erythema effects of Aloe vera, Aloe ferox and Aloe marlothii gel materials after single and multiple applications.** Pharmacogn Mag. 10, Suppl 2 (2014) S392-403.
103. MORIYAMA, M., MORIYAMA, H., UDA, J., KUBO, H., NAKAJIMA, Y., GOTO, A., AKAKI, J., YOSHIDA, I., MATSUOKA, N., HAYAKAWA, T. - **Beneficial Effects of the Genus Aloe on Wound Healing, Cell Proliferation, and Differentiation of Epidermal Keratinocytes.** PLoS One. 11, 10 (2016) e0164799.
104. TABANDEH, M. R., ORYAN, A., MOHAMMADALIPOUR, A. - **Polysaccharides of Aloe vera induce MMP-3 and TIMP-2 gene expression during the skin wound repair of rat.** Int J Biol Macromol. 65, (2014) 424-30.
105. TAKAHASHI, M., KITAMOTO, D., ASIKIN, Y., TAKARA, K., WADA, K. - **Liposomes encapsulating Aloe vera leaf gel extract significantly enhance proliferation and collagen synthesis in human skin cell lines.** J Oleo Sci. 58, 12 (2009) 643-50.
106. ANJUM, S., GUPTA, A., SHARMA, D., GAUTAM, D., BHAN, S., SHARMA, A., KAPIL, A., GUPTA, B. - **Development of novel wound care systems based on nanosilver nanohydrogels of polymethacrylic acid with Aloe vera and curcumin.** Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 64, (2016) 157-166.
107. MAHMOOD, K., ZIA, K. M., ZUBER, M., SALMAN, M., ANJUM, M. N. - **Recent developments in curcumin and curcumin based polymeric materials for biomedical applications: A review.** Int J Biol Macromol. 81, (2015) 877-90.
108. JAGANNATHAN, R., ABRAHAM, P. M., PODDAR, P. - **Temperature-dependent spectroscopic evidences of curcumin in aqueous medium: a mechanistic study of its solubility and stability.** J Phys Chem B. 116, 50 (2012) 14533-40.

109. GUORGUI, J., WANG, R., MATTHEOLABAKIS, G., MACKENZIE, G. G. - **Curcumin formulated in solid lipid nanoparticles has enhanced efficacy in Hodgkin's lymphoma in mice.** Arch Biochem Biophys. 648, (2018) 12-19.
110. KAUR, C. D., SARAF, S. - **Topical vesicular formulations of Curcuma longa extract on recuperating the ultraviolet radiation-damaged skin.** J Cosmet Dermatol. 10, 4 (2011) 260-5.
111. SINGH, S. P., ALVI, S. B., PEMMARAJU, D. B., SINGH, A. D., MANDA, S. V., SRIVASTAVA, R., RENGAN, A. K. - **NIR triggered liposome gold nanoparticles entrapping curcumin as in situ adjuvant for photothermal treatment of skin cancer.** Int J Biol Macromol. 110, (2018) 375-382.
112. MANDAL, S., BANERJEE, C., GHOSH, S., KUCHLYAN, J., SARKAR, N. - **Modulation of the photophysical properties of curcumin in nonionic surfactant (Tween-20) forming micelles and niosomes: a comparative study of different microenvironments.** J Phys Chem B. 117, 23 (2013) 6957-68.
113. CRISAN, D., ROMAN, I., CRISAN, M., SCHARFFETTER-KOCHANEK, K., BADEA, R. - **The role of vitamin C in pushing back the boundaries of skin aging: an ultrasonographic approach.** Clin Cosmet Investig Dermatol. 8, (2015) 463-70.
114. SLIEM, M. A., KARAS, R. A., HARITH, M. A. - **A promising protected ascorbic acid-hydroxyapatite nanocomposite as a skin anti-ager: A detailed photo-and thermal stability study.** J Photochem Photobiol B. 173, (2017) 661-671.
115. YANG, S., LIU, C., LIU, W., YU, H., ZHENG, H., ZHOU, W., HU, Y. - **Preparation and characterization of nanoliposomes entrapping medium-chain fatty acids and vitamin C by lyophilization.** Int J Mol Sci. 14, 10 (2013) 19763-73.
116. ZHOU, W., LIU, W., ZOU, L., LIU, W., LIU, C., LIANG, R., CHEN, J. - **Storage stability and skin permeation of vitamin C liposomes improved by pectin coating.** Colloids Surf B Biointerfaces. 117, (2014) 330-7.
117. LEE, T. H., SEO, J. O., BAEK, S. H., KIM, S. Y. - **Inhibitory effects of resveratrol on melanin synthesis in ultraviolet B-induced pigmentation in Guinea pig skin.** Biomol Ther (Seoul). 22, 1 (2014) 35-40.
118. DOCHERTY, J. J., MCEWEN, H. A., SWEET, T. J., BAILEY, E., BOOTH, T. D. - **Resveratrol inhibition of Propionibacterium acnes.** J Antimicrob Chemother. 59, 6 (2007) 1182-4.
119. FAN, Y., LIU, Y., GAO, L., ZHANG, Y., YI, J. - **Improved chemical stability and cellular antioxidant activity of resveratrol in zein nanoparticle with bovine serum albumin-caffeic acid conjugate.** Food Chem. 261, (2018) 283-291.
120. RATZ-LYKO, A., ARCT, J. - **Resveratrol as an active ingredient for cosmetic and dermatological applications: a review.** J Cosmet Laser Ther. (2018) 1-7.
121. PANDO, D., MATOS, M., GUTIERREZ, G., PAZOS, C. - **Formulation of resveratrol entrapped niosomes for topical use.** Colloids Surf B Biointerfaces. 128, (2015) 398-404.
122. KUMAR, R., KAUR, K., UPPAL, S., MEHTA, S. K. - **Ultrasound processed nanoemulsion: A comparative approach between resveratrol and resveratrol cyclodextrin inclusion complex to study its binding interactions, antioxidant activity and UV light stability.** Ultrason Sonochem. 37, (2017) 478-489.
123. NEMEN, D., LEMOS-SENNA, E. - **Preparation and characterization of resveratrol-loaded lipid-based nanocarriers for cutaneous administration.** Quím. Nova. 34, 3 (2011) 408-413.
124. SUN R., ZHAO G., NI S., XIA Q.. - **Lipid based nanocarriers with different lipid compositions for topical delivery of resveratrol: comparative analysis of characteristics and performance.** J Drug Deliv Sci Tec. 24, 6 (2014) 591-600.
125. LEE, G. H., LEE, S. J., JEONG, S. W., KIM, H. C., PARK, G. Y., LEE, S. G., CHOI, J. H. - **Antioxidative and antiinflammatory activities of quercetin-loaded silica nanoparticles.** Colloids Surf B Biointerfaces. 143, (2016) 511-517.

126. HATAHET, T., MORILLE, M., HOMMOSS, A., DEVOISSELLE, J. M., MULLER, R. H., BEGU, S. - **Liposomes, lipid nanocapsules and smartCrystals(R): A comparative study for an effective quercetin delivery to the skin.** *Int J Pharm.* 542, 1-2 (2018) 176-185.
127. BOSE, S., DU, Y., TAKHISTOV, P., MICHNIAK-KOHN, B. - **Formulation optimization and topical delivery of quercetin from solid lipid based nanosystems.** *Int J Pharm.* 441, 1-2 (2013) 56-66.
128. BOSE S, Michniak-Kohn B. - **Preparation and characterization of lipid based nanosystems for topical delivery of quercetin.** *Eur J Pharm Sci.* 48, 3 (2013) 442-452.
129. MARAMALDI, G., TOGNI, S., PAGIN, I., GIACOMELLI, L., CATTANEO, R., EGGENHOFFNER, R., BURASTERO, S. E. - **Soothing and anti-itch effect of quercetin phytosome in human subjects: a single-blind study.** *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 9, (2016) 55-62.
130. KASHYAP, D., TULI, H. S., SHARMA, A. K. - **Ursolic acid (UA): A metabolite with promising therapeutic potential.** *Life Sci.* 146, (2016) 201-13.
131. LOPEZ-HORTAS, L., PEREZ-LARRAN, P., GONZALEZ-MUNOZ, M. J., FALQUE, E., DOMINGUEZ, H. - **Recent developments on the extraction and application of ursolic acid. A review.** *Food Res Int.* 103, (2018) 130-149.
132. WOZNIAK, L., SKAPSKA, S., MARSZALEK, K. - **Ursolic Acid--A Pentacyclic Triterpenoid with a Wide Spectrum of Pharmacological Activities.** *Molecules.* 20, 11 (2015) 20614-41.
133. DE ALMEIDA, M. M., BOU-CHACRA, N. A., DE CASTRO LIMA, C. R. R., DO ROSÁRIO MATOS, J., FILHO, E. M., MERCURI, L. P., BABY, A. R., KANEKO, T. M., VELASCO, M. V. R. - **Characterization and evaluation of free and nanostructured ursolic acid incorporated in cosmetic formulation using thermal analysis.** *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry.* 115, 3 (2013) 2401-2406.
134. ALVARADO, H. L., ABREGO, G., SOUTO, E. B., GARDUNO-RAMIREZ, M. L., CLARES, B., GARCIA, M. L., CALPENA, A. C. - **Nanoemulsions for dermal controlled release of oleanolic and ursolic acids: In vitro, ex vivo and in vivo characterization.** *Colloids Surf B Biointerfaces.* 130, (2015) 40-7.
135. POURMAND, A., ABDOLLAHI, M. - **Current opinion on nanotoxicology.** *Daru.* 20, 1 (2012) 95.
136. BAHADAR, H., MAQBOOL, F., NIAZ, K., ABDOLLAHI, M. - **Toxicity of Nanoparticles and an Overview of Current Experimental Models.** *Iran Biomed J.* 20, 1 (2016) 1-11.
137. MOSTAFALOU, S., MOHAMMADI, H., RAMAZANI, A., ABDOLLAHI, M. - **Different biokinetics of nanomedicines linking to their toxicity; an overview.** *Daru.* 21, 1 (2013) 14.
138. YUAN, C. L., XU, Z. Z., FAN, M. X., LIU, H. Y., XIE, Y. H., ZHU, T. - **Study on characteristics and harm of surfactants.** *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.* 6, 7 (2014) 2233-2237.
139. EUROPEAN COMMISSION - **Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products** [cited 2018 June 19]. Available from: https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/legislation_en.
140. INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION - **ISO/TS 13830:2013.** [cited 2018 June 2]. Available from: <https://www.iso.org/standard/54315.html>.
141. INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION - **ISO 19007:2018.** [cited 2018 June 2]. Available from: <https://www.iso.org/standard/63698.html>.
142. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Guidance for Industry: Safety of Nanomaterials in Cosmetic Products.** [cited 2018 June 10]. Available from: <https://www.fda.gov/Cosmetics/GuidanceRegulation/GuidanceDocuments/ucm300886.htm>.
143. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **FDA Authority Over Cosmetics: How Cosmetics Are Not FDA-Approved, but Are FDA-Regulated.** [cited 2018 June 19]. Available from: <https://www.fda.gov/Cosmetics/GuidanceRegulation/LawsRegulations/ucm074162.htm>.
144. MINISTRY OF HEALTH, LABOR AND WELFARE - [cited 2018 June 22]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/english/index.html>.

145. EU-JAPAN CENTRE - **Guidebook for Exporting/Importing Cosmetics to Japan.** [cited 2018 June22]. Available from: <https://www.eu-japan.eu/sites/default/files/publications/docs/cosmetics-japan.pdf>.
146. EUROPEAN COMMISSION - **Guidance on the safety assessment of nanomaterials in cosmetics.** [cited 2018 June 19]. Available from: <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/76a1dcef-181b-449a-909b-bb52dd106fbc/language-en>.

8. APPENDICES

APPENDICE I- Examples of PHYTOCs, their functions and nanocarriers reported in the literature towards the formulation of PHYTOC-based nanocosmeceuticals.

PHYTOC(s)	Nanocarrier	Function	Reference
QUE	Nanocrystal	Sun blocker	[1]
	Phytosome	Anti-irritant	[2]
RES	Niosome	Chemopreventive	[3]
Tocotrienol (Vitamin E)	Nanoemulsion	Anti-oxidant	[4]
Hesperetin	Nanocapsules	Anti-oxidant/ Anti-inflammatory/ Chronic venous insufficiency	[5]
<i>Aloe vera</i> extract	Liposome	Wound healing	[6]
CUR	Transferosome	Anti-oxidant/ Sun blocker	[7]
	Carbon Nanotubes	Anti neoplastic	[8]
Luteolin	SLN	Anti-oxidant/ Cytoprotective	[9]
EGCG	Peptide dendrimer	Anti-inflammatory/ Wound healing	[10]
RU	Ethosome	Anti-oxidant/ Sunblocker	[11]
<i>Citrus auranticum</i> and <i>Glycyrrhiza glabra</i> extracts	Phytosome	Anti-oxidant	[12]
AUR	SLN	Anti-inflammatory	[13]
SILYM	NLC	Immunomodulatory	[14]

Phytocompound-based Nanocosmeceuticals

APPENDICE II- Examples of PHYTOC-based Nanocosmeceuticals currently marketed

Name	Brand	PHYTOC(s)	Nanocarrier	Function
Primordiale Optimum Lip	Lancôme	Vitamin E	Nanocapsule	Lip treatment
Revitalift Double Lifting	L'Oreal	Pro-Retinol A	Nanosome	Antiwrinkle
Hydra Flash Bronzer Daily Face moisturizer	Lancôme	Vitamin E	Nanocapsule	Moisturizer
Vital Nanoemulsion A-VC	Marie Louise	Vitamin A and vitamin C	Nanocapsule	Antiwrinkle
C-Vit Liposomal Serum	Sesderma	Vitamin C	Liposome	Hydration, collagen synthesis
VITACOS VITA-HERB Whitening	Vitacos Cosmetics	10 Natural herbs (<i>Aloe Vera</i> , <i>Glycyrrhiza gabra</i> and others)	Nanoemulsion	Skin whitening and anti-wrinkle
Phyto NLC Active Night Repair Serum	Sireh Emas	CUR	NLC	Moisturizer, skin- whitening and antiwrinkle
Lyphazome® and Celazome®	Dermazone Solutions	Vitamin E	Nanocapsule	Moisturizer
Aquasome AE	Nikkol	Vitamin A, E	Liposome	Anti-aging
Nano Vita C	Eccos	Vitamin C	Nanocapsule	Anti-aging

References consulted in Appendices:

1. HATAHET, T., MORILLE, M., HOMMOSS, A., DEVOISSELLE, J. M., MULLER, R. H., BEGU, S. - **Liposomes, lipid nanocapsules and smartCrystals(R): A comparative study for an effective quercetin delivery to the skin.** *Int J Pharm.* 542, 1-2 (2018) 176-185.
2. MARAMALDI, G., TOGNI, S., PAGIN, I., GIACOMELLI, L., CATTANEO, R., EGGENHOFFNER, R., BURASTERO, S. E. - **Soothing and anti-itch effect of quercetin phytosome in human subjects: a single-blind study.** *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 9, (2016) 55-62.
3. PANDO, D., MATOS, M., GUTIERREZ, G., PAZOS, C. - **Formulation of resveratrol entrapped niosomes for topical use.** *Colloids Surf B Biointerfaces.* 128, (2015) 398-404.
4. NG, S. H., WOI, P. M., BASRI, M., ISMAIL, Z. - **Characterization of structural stability of palm oil esters-based nanocosmeceuticals loaded with tocotrienol.** *J Nanobiotechnology.* 11, (2013) 27.
5. MENEZES, P. D., FRANK, L. A., LIMA, B. D., DE CARVALHO, Y. M., SERAFINI, M. R., QUINTANS-JUNIOR, L. J., POHLMANN, A. R., GUTERRES, S. S., ARAUJO, A. A. - **Hesperetin-loaded lipid-core nanocapsules in polyamide: a new textile formulation for topical drug delivery.** *Int J Nanomedicine.* 12, (2017) 2069-2079.
6. TAKAHASHI, M., KITAMOTO, D., ASIKIN, Y., TAKARA, K., WADA, K. - **Liposomes encapsulating Aloe vera leaf gel extract significantly enhance proliferation and collagen synthesis in human skin cell lines.** *J Oleo Sci.* 58, 12 (2009) 643-50.
7. KAUR, C. D., SARAF, S. - **Topical vesicular formulations of Curcuma longa extract on recuperating the ultraviolet radiation-damaged skin.** *J Cosmet Dermatol.* 10, 4 (2011) 260-5.
8. LI, H., ZHANG, N., HAO, Y., WANG, Y., JIA, S., ZHANG, H., ZHANG, Y., ZHANG, Z. - **Formulation of curcumin delivery with functionalized single-walled carbon nanotubes: characteristics and anticancer effects in vitro.** *Drug Deliv.* 21, 5 (2014) 379-87.
9. JEONG, Y. M., HA, J. H., PARK, S. N. - **Cytoprotective effects against UVA and physical properties of luteolin-loaded cationic solid lipid nanoparticle.** *Journal of Industrial and Engineering Chemistry.* 35, (2016) 54-62.
10. SHETTY, P. K., MANIKKATH, J., TUPALLY, K., KOKIL, G., HEGDE, A. R., RAUT, S. Y., PAREKH, H. S., MUTALIK, S. - **Skin Delivery of EGCG and Silibinin: Potential of Peptide Dendrimers for Enhanced Skin Permeation and Deposition.** *AAPS PharmSciTech.* 18, 6 (2017) 2346-2357.

11. CANDIDO, T. M., DE OLIVEIRA, C. A., ARIEDE, M. B., VELASCO, M. V. R., ROSADO, C., BABY, A. R. - **Safety and Antioxidant Efficacy Profiles of Rutin-Loaded Ethosomes for Topical Application.** AAPS PharmSciTech. 19, 4 (2018) 1773-1780.
12. DAMLE, M., MALLYA, R. - **Development and Evaluation of a Novel Delivery System Containing Phytophospholipid Complex for Skin Aging.** AAPS PharmSciTech. 17, 3 (2016) 607-17.
13. DANESHMAND, S., JAAFARI, M. R., MOVAFFAGH, J., MALAEKEH-NIKOUEI, B., IRANSHAHI, M., SEYEDIAN MOGHADDAM, A., TAYARANI NAJARAN, Z., GOLMOHAMMADZADEH, S. - **Preparation, characterization, and optimization of auraptene-loaded solid lipid nanoparticles as a natural anti-inflammatory agent: In vivo and in vitro evaluations.** Colloids Surf B Biointerfaces. 164, (2018) 332-339.
14. IQBAL, B., ALI, J., BABOOTA, S. - **Silymarin loaded nanostructured lipid carrier: From design and dermatokinetic study to mechanistic analysis of epidermal drug deposition enhancement.** Journal of Molecular Liquids. 255, (2018) 513-529.