



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Isabel Xavier Pinto Parra

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Polymeric Micelles: A promising pathway for dermal drug delivery” referentes à unidade curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Elisabete de Fátima Alves, da Eng^a. Sara Bernardes Silva e da Professora Doutora Ana Rita Ramalho Figueiras, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2021



UNIVERSIDADE D COIMBRA

Ana Isabel Xavier Pinto Parra

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Polymeric Micelles: A promising pathway for dermal drug delivery” referentes à unidade curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Elisabete de Fátima Alves, da Eng^a. Sara Bernardes Silva e da Professora Doutora Ana Rita Ramalho Figueiras, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2021

Eu, Ana Isabel Xavier Pinto Parra, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2013134926, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Polymeric Micelles: A promising pathway for dermal drug delivery” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade 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, 16 de julho de 2021.

Ana Isabel Xavier Pinto Parra

(Ana Isabel Xavier Pinto Parra)

Agradecimentos

Nem sempre o percurso foi fácil, mas foi nos momentos tortuosos que mais valorizei o apoio de todos os que partilharam a estrada académica comigo. E o caminho da vida. A todos eles, os meus sinceros agradecimentos.

À minha mãe, peça fundamental da minha formação, agradeço o apoio incondicional. Sei que as minhas lutas foram sempre as tuas lutas e a ti dedico este trabalho final.
Por tudo o que já vivemos.

À minha irmã, a primeira pessoa em quem penso quando preciso de partilhar uma vitória ou uma dificuldade, agradeço todas as risadas, as conversas e o ombro que sei ter sempre disponível.

Ao meu pai e avós, que fisicamente não puderam acompanhar esta e outras conquistas, mas que sei que olham por mim todos os dias de um lugar melhor.
Espero que estejam orgulhosos!

Ao Alexandre, por me mostrar que a distância nada mais é que o que fazemos dela.
Obrigada por acreditares em mim mesmo quando eu duvido.

À Professora Doutora Ana Rita Figueiras, a minha orientadora, agradeço toda a ajuda ao longo deste processo, a empatia, a compreensão e toda a dedicação e disponibilidade.

A toda a equipa da Farmácia Alves, o meu agradecimento por todo o acompanhamento, pela amizade, e por me terem feito sentir em casa desde os primeiros dias. À Dra. Elisabete, à Dra. Aurora, à Catarina e ao Ricardo, um muito-obrigada pelos conhecimentos e ensinamentos transmitidos, que irei sempre guardar com muito carinho.

À equipa da Direção da Qualidade & Investigação da SONAE MC, agradeço a oportunidade e tudo o que aprendi na minha passagem por esta casa. À Dra. Filipa agradeço todo o acompanhamento durante esta etapa, e as palavras amigas que em momento algum faltaram.

À Carolina, amiga de anos e a melhor colega de estágio que poderia ter pedido.

As reuniões de estagiárias não serão esquecidas!

À minha família de praxe, Ana Cláudia, Fábio, Tânia, Joana, Eduardo, por todas as histórias e memórias. Coimbra não teria sido a mesma sem vocês!

À Rute e à Ana Cristina, porque de um lado ou do outro do Mondego, nunca faltou um brinde aos momentos bons, e um porto de abrigo nas tempestades do caminho.

À Francisca, à Teresa, à Raquel e à Iolanda, pelas amizades que moldaram a minha passagem por esta escola.

A Coimbra!

PRIMEIRA PARTE

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Alves

SEGUNDA PARTE

Relatório de Estágio na Direção da Qualidade & Investigação da

SONAE MC, SGPS, S.A.

TERCEIRA PARTE

Monografia

“Polymeric Micelles: a promising pathway for dermal drug delivery”

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	9
-------------------------	---

ÍNDICE DE TABELAS	9
-------------------------	---

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA NA FARMÁCIA ALVES

Lista de Abreviaturas.....	11
1. Nota Introdutória	12
1.1. Farmácia Alves.....	12
2. Análise SWOT (<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>).....	13
2.1. <i>Strengths</i> (Pontos Fortes)	14
i. Integração e Equipa da Farmácia Alves.....	14
ii. Estruturação do Plano de Estágio.....	14
iii. Localização e População Abrangida.....	15
iv. <i>Software</i> e Soluções Tecnológicas Utilizadas.....	15
v. Adequação do Plano Curricular do MICF.....	16
2.2. <i>Weaknesses</i> (Pontos Fracos).....	16
i. Receitas Manuais.....	16
ii. Administração de Vacinas e Injetáveis.....	17
2.3. <i>Opportunities</i> (Oportunidades).....	17
i. Pandemia COVID-19.....	17
ii. Formação Contínua	17
iii. Filosofia <i>Kaizen</i>	18
2.4. <i>Threats</i> (Ameaças)	18
i. Campanha de Vacinação contra a Gripe 2020	18
ii. Medicamentos Esgotados	19
iii. Alteração dos Códigos de Medicamentos.....	19
3. Aplicação de Conhecimentos – Casos Clínicos.....	19
4. Considerações Finais	22

RELATÓRIO DE ESTÁGIO NA DIREÇÃO DA QUALIDADE & INVESTIGAÇÃO DA SONAE MC, SGPS, S.A.

Lista de Abreviaturas.....	24
1. Nota Introdutória	25
1.1. A SONAE.....	25
1.2. Direção da Qualidade & Investigação SONAE MC.....	26
2. Análise SWOT (<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>).....	27
2.1. <i>Strengths</i> (Pontos Fortes)	28
i. Acolhimento e Acompanhamento.....	28
ii. Leitura e Análise de Documentação Oficial.....	28

iii.	Diversidade das Tarefas Desenvolvidas	29
iv.	Metodologia <i>Improving Our Work</i> (IOW).....	30
2.2.	Weaknesses (Pontos Fracos)	30
i.	Limitações no acesso a informação nas plataformas	30
2.3.	Opportunities (Oportunidades)	31
i.	Participação no projeto “Escola Missão Continente”	31
ii.	Curso <i>Data Protection</i>	31
iii.	Formação “SONAE MC Global Consumer Trends”	32
2.4.	Threats (Ameaças)	32
i.	Estágio não creditado	32
ii.	Pandemia COVID-19	32
3.	Considerações Finais	33
"POLYMERIC MICELLES: A PROMISING PATHWAY FOR DERMAL DRUG DELIVERY"		
	Resumo	35
	Abstract	36
	Abbreviations	37
1.	Introduction	39
2.	Polymeric Micelles Physicochemical Characterization	40
2.1.	Drug loading and micelle preparation methods	42
i.	Direct dissolution.....	43
ii.	Dialysis	43
iii.	Freeze-drying.....	43
iv.	Oil-in-water emulsion	43
v.	Solid dispersion.....	43
vi.	Solvent evaporation	44
vii.	Co-solvent evaporation	44
3.	Skin anatomy and physiology	45
3.1.	Skin routes for drug delivery	47
4.	Applications of Polymeric Micelles on Cosmetic and Topical Drug Formulations	48
4.1.	Anti-ageing	48
i.	Oleanolic Acid.....	49
ii.	Hyaluronan.....	50
iii.	<i>Coenzyme Q10</i>	51
4.2.	Acne vulgaris	51
i.	All-trans retinoic acid.....	52
ii.	Adapalene.....	54
iii.	Benzoyl peroxide.....	55
4.3.	Psoriasis	56

i.	Tacrolimus	56
ii.	Resveratrol	57
iii.	Silibinin	59
4.4.	Fungal infections	59
i.	Azoles' Antifungals	59
5.	Nanotoxicology	62
6.	Regulatory Aspects	63
7.	Concluding remarks and future perspectives	64
REFERENCES	65

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1: Sistematização da Análise SWOT relativa ao Estágio na Farmácia Alves	13
Fig. 2: Contextualização histórica da SONAE (adaptado) ¹⁸	25
Fig. 3: Áreas de Negócio SONAE (adaptado) ²⁰	26
Fig. 4: Sistematização da Análise SWOT relativa ao Estágio na DQ&I - SONAE MC.....	27
Fig. 5: Os 5S da metodologia Kaizen (adaptado) ¹⁰	30
Fig. 6: Important equations in the characterization of the PM-based carrier systems	41
Fig. 7: Schematic representation of PM and drug loading process in (a) one step or (b) two steps.....	42
Fig. 8: Summarized schematization of the principal advantages and disadvantages for PM-based carrier systems.	44
Fig. 9: Schematic view of Skin layers and drug delivery routes ^{27;28}	45
Fig. 10: Remaining ATRA (%) in loaded PEG ₇₅₀ -DPPE micelles (closed symbols) and 75% methanol/HBS solution (open symbols). Diamonds represent oxygen-filled environments, squares represent nitrogen-filled environments, and triangles represent ambient air. ⁴²	53
Fig. 11: Comparison of ADA delivery efficiency of formulations (12h after application) in finite dose of the ADA formulations, corresponding to 2 and 10 µg/cm ² of ADA for the micelle and marketed formulations, respectively. ⁶³	55
Fig. 12: Cutaneous distribution profile of TAC in the upper layers of human skin (total depth of 400µm and a resolution of 20µm) after a 12h application of the 0.1% micelle formulation (close dots) and Protopic (0.1% w/w) (open dots). ⁴³	57
Fig. 13: Serum cytokines concentration (TNF-α, IL-17 and IL-23) of different groups. ⁴⁵	58
Fig. 14: Ex vivo (a) cumulative amount of TCZ permeated per unit area across skin. In vivo (b) cumulative amount of TCZ deposited per unit area in the skin. ⁶⁷	60

ÍNDICE DE TABELAS

Table 1: Composition of micelles of oleanolic acid showing transparent liquid immediately after being diluted with distilled water. ⁶⁰	49
Table 2: PM prepared for skin delivery described in the literature in the last decade.....	61

PRIMEIRA PARTE

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

FARMÁCIA ALVES



Orientação: Dra. Elisabete de Fátima Alves

Lista de Abreviaturas

CEDIME	Centro de Informação do Medicamento e Intervenções em Saúde
EC	Estágio Curricular
FA	Farmácia Alves
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamento não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PUV	Produtos de Uso Veterinário
PVP	Preço de Venda ao Público
RM	Receitas manuais
RSP	Receita Sem Papel
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i> (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças)
USF	Unidade de Saúde Familiar

I. Nota Introdutória

O farmacêutico é um agente de saúde com competências vastas e uma qualificação de excelência nas diferentes fases do ciclo de vida do medicamento. Pela sua proximidade com a população e formação multidisciplinar, o farmacêutico comunitário desempenha um papel essencial na comunidade, onde é frequentemente o profissional de saúde a quem o utente recorre em primeira instância. As farmácias comunitárias vão muito para além da dispensa de medicamentos, oferecendo serviços cada vez mais completos e personalizados para a manutenção da homeostasia, acompanhamento do doente e tratamento de patologias do foro físico e psicológico.

A formação do estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) é composta, conforme disposto no Artigo 44º da Diretiva 2013/55/UE, por nove semestres de formação teórica que culminam com seis meses de estágio em farmácia aberta ao público.¹

Enquanto estudante, este ponto do percurso académico foi uma etapa muito aguardada, onde me foi dada a oportunidade de aplicar os conhecimentos teóricos e técnico-científicos adquiridos, bem como as *soft skills* desenvolvidas até esta fase. Integrado na Unidade Curricular de Estágio do Plano de Estudos de MICF/FFUC, escolhi para o meu Estágio Curricular (EC) em Farmácia Comunitária, a Farmácia Alves (FA) em Lordemão, onde tinha tido oportunidade de estagiar em julho de 2020 ao abrigo do programa “Bolsa de Voluntários COVID-19”, promovido pela Ordem dos Farmacêuticos.

O meu EC iniciou-se a 1 de setembro e terminou a 23 de dezembro de 2020, perfazendo um total de 683,5 horas, que foram a base para a elaboração do presente relatório. Este conta com uma breve caracterização da empresa, uma análise na forma SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*)² para exposição dos principais pontos positivos e negativos a destacar, e exemplos de casos clínicos em que me foi possível a aplicação de conhecimentos do Plano Curricular de MICF/FFUC em contexto de situação real.

I.1. Farmácia Alves

A FA, situada em Lordemão – Coimbra, está aberta ao público desde o dia 24 de janeiro de 2011, atribuída por concurso à Dra. Elisabete de Fátima Alves.³ Desde esta data, revelou ser um projeto em constante crescimento. Funciona em horário fixo, das 08h30m às

20h de segunda a sexta-feira, e das 08h30m às 13h ao sábado, cumprindo e superando os requisitos mínimos previstos por Lei quanto ao horário de funcionamento.⁴

A equipa da FA é composta pela Diretora Técnica, 2 farmacêuticas, 1 técnica de farmácia e 1 técnico auxiliar de farmácia. Para além da dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), a FA dispõe de serviços variados como o aconselhamento cosmético, aconselhamento de produtos de uso veterinário (PUV), a Preparação Individualizada da Medicação (PIM), Entrega de Medicamentos ao Domicílio, Preparação de Medicamentos Manipulados, Administração de Vacinas e Injetáveis, testes de quantificação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, tratamento de feridas, consultas de podologia, recolha de amostras para análise clínica e laboratorial, rastreios auditivos e rastreios e consultoria diversos, em parceria com laboratórios e marcas.

2. Análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*)

A exposição de elementos através de uma análise SWOT é um instrumento polivalente, podendo ser aplicada a empresas de diferentes dimensões no estudo de uma organização, equipa ou ação, dividida numa análise de fatores internos, designados de *Strengths and Weaknesses* (Pontos Fortes e Pontos Fracos) e uma análise de fatores externos, as *Opportunities and Threats* (Oportunidades e Ameaças).²

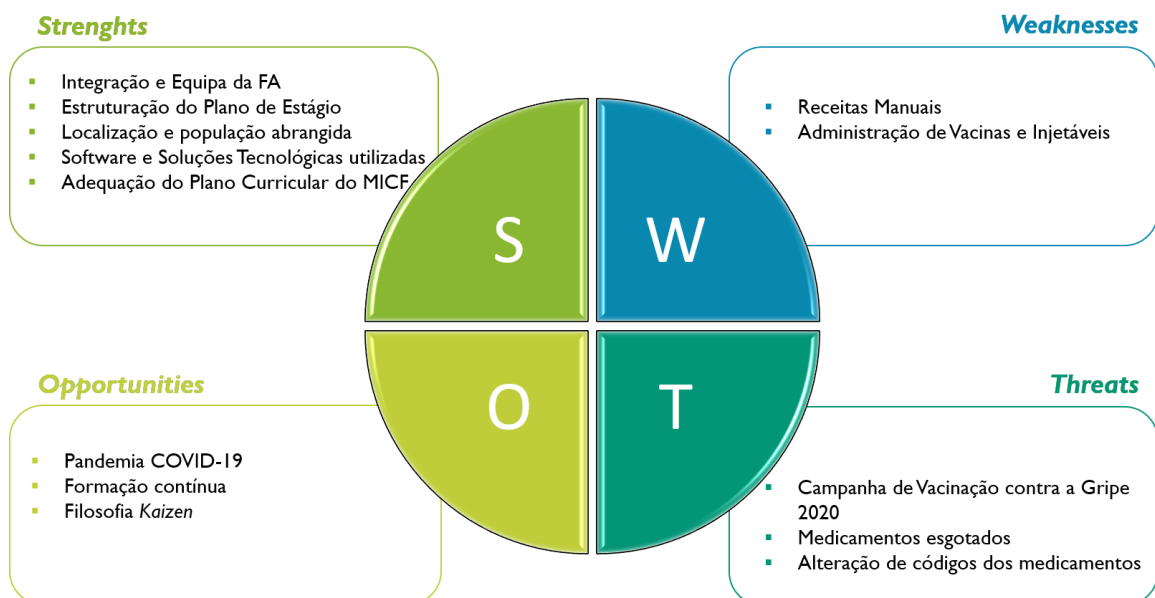


Fig. 1: Sistematização da Análise SWOT relativa ao Estágio na Farmácia Alves.

Na análise SWOT abaixo, esquematizada na Figura I, referente ao meu EC na FA, para além da apresentação dos principais prós e contras em destaque, é também comentada a adequação do plano de estudos do MICF a esta formação prática.

2.1. Strengths (Pontos Fortes)

i. Integração e Equipa da Farmácia Alves

O ambiente de trabalho de uma equipa tem uma importância notória no desempenho de todos os elementos. Com esta premissa em mente, devo destacar a equipa da Farmácia Alves como um ponto positivo do meu EC, tanto pela integração célere e simples, como pelo excelente acompanhamento e mentoria, que considero terem sido de extrema importância para a minha formação profissional, contribuindo ainda para o meu crescimento pessoal, pelos conhecimentos e valores que me foram transmitidos ao longo de todo o tempo de trabalho que partilhámos.

ii. Estruturação do Plano de Estágio

O Plano de Estágio definido para este EC foi um fator em muito responsável pelo seu sucesso, e foi planeado cronologicamente para permitir uma perceção gradual de todo o trabalho desenvolvido por um farmacêutico comunitário.

Durante as primeiras semanas, as tarefas atribuídas foram predominantemente desempenhadas em ambiente de *backoffice*, começando pela receção de encomendas, atribuição de preço de venda ao público (PVP) de acordo com as margens legisladas e auditoria de stocks, para um contacto com diferentes laboratórios e nomes comerciais associados aos princípios ativos dos medicamentos, o que facilitou a familiarização com os produtos farmacêuticos comercializados na FA e me permitiu conhecer de forma geral a gestão de produtos de uma farmácia comunitária. Ademais, pude relembrar o funcionamento do *software Sifarma2000*[®], com que já tinha tido oportunidade de contactar em anteriores estágios extracurriculares. A etapa seguinte foi o armazenamento, uma tarefa importante para uma noção da organização espacial dos lineares e gavetas na farmácia, e do local e normas para armazenar os produtos, o que revelou ser uma ferramenta de grande utilidade na fase de atendimento ao balcão.

Depois de revistos os conceitos e normas para a medição de parâmetros bioquímicos, iniciei de forma autónoma a medição em gabinete da glicémia, colesterol total, bioimpedância, e pressão arterial. Recebi formação teórica acerca do receituário, contactando com diferentes

tipos de receitas e planos de comparticipação. Nesta fase, tive o primeiro contacto com o *software Sifarma.MA* (módulo de atendimento), um *software* ainda em desenvolvimento pela empresa Glintt⁵, instalado recentemente na FA, e efetuei a dispensa de medicamentos e produtos para entrega ao domicílio.

Fui depois familiarizada com o funcionamento e procedimentos na farmácia, e iniciei com acompanhamento, o atendimento e aconselhamento ao público que, após alguns dias, pude executar de forma autónoma, dispensando medicamentos prescritos em Receitas Manuais (RM), Receitas Eletrónicas Materializadas e Receitas sem Papel (RSP), e fazendo aconselhamento ao utente de MNSRM, suplementos alimentares, produtos cosméticos, dispositivos médicos e PUV.

A diversidade de funções e autonomia para realização de tarefas são sem dúvida elementos a destacar como forças do meu EC, tendo sido pontos positivos e muito gratificantes.

iii. Localização e População Abrangida

Mesmo que próxima de um centro urbano, a FA está localizada em ambiente predominantemente rural, servindo uma área com população de faixas etárias e enquadramento socioeconómico muito distintos. Muitos dos atendimentos foram prestados a utentes de passagem, sem ficha de utente, mas a maioria dos utentes são fidelizados à FA, idosos polimedicados, com patologias diversas e co-morbilidades. Nestes casos, foi ainda mais notória a importância da intervenção do farmacêutico comunitário na correta instituição da terapêutica prescrita e no esclarecimento de dúvidas relacionadas com a adequada toma de medicamentos e possíveis interações medicamentosas. A fidelização do utente à farmácia apresenta ainda como vantagem a utilização da ferramenta de histórico na ficha do utente, que permite analisar alterações de dosagem prescrita e substituição da terapêutica, para um atendimento e acompanhamento mais personalizado. O fluxo de atendimento foi muito variado, e diferentes situações exigiram uma flexibilidade e adaptabilidade da minha parte.

iv. Software e Soluções Tecnológicas Utilizadas

Durante o estágio na FA contactei com o *software Sifarma.MA* e *Sifarma2000*[®], o que constituiu um fator diferenciador face a farmácias que ainda utilizam apenas o *software* mais antigo. Algumas funcionalidades do mais recente sistema, como a gestão de reservas e o fácil acesso ao histórico do utente, facilitam o processo de atendimento ao balcão e a gestão da farmácia comunitária. A existência de uma caixa automática (Cashlogy by Azkoyer[®]) foi uma

ferramenta muito útil no atendimento ao público, minimizando a ocorrência de erros na manipulação de numerário e permitindo direcionar ainda mais para o utente o foco do atendimento prestado.

v. Adequação do Plano Curricular do MICF

O EC em farmácia comunitária foi, no geral, um ponto de aplicação de conhecimentos teóricos e técnico-científicos adquiridos durante a formação teórica de MICF/FFUC. Devo destacar as unidades curriculares de Indicação Farmacêutica, Farmacoterapia, Farmacologia e Farmácia Galénica como preponderantes para a obtenção de bases para a realização do estágio em farmácia comunitária. A simulação de situações reais que ocorria em algumas aulas das referidas unidades curriculares foi uma ferramenta de grande utilidade, que considero que deveria ser ampliada a unidades curriculares como Dispositivos Médicos, Preparações de Uso Veterinário e Dermofarmácia e Cosmética, onde o aconselhamento farmacêutico não é abordado com a importância e profundidade que deveria, podendo constituir uma lacuna na formação do farmacêutico na FFUC.

2.2. Weaknesses (Pontos Fracos)

i. Receitas Manuais

Grande parte das receitas médicas apresentadas por utentes ao balcão da FA são já receitas médicas eletrónicas, na forma materializada ou desmaterializada (RSP). No entanto, os prescritores continuam a fazer uso de RM, justificadas por falência informática, inadaptação fundamentada do prescriptor e prescrição ao domicílio (com exceção de prescrição efetuada em lares de idosos), com o limite máximo de quarenta RM por mês, por prescriptor. Em atendimentos contendo RM, existem pormenores e especificidades a que o farmacêutico necessita de estar atento para assegurar a viabilidade da receita, como a data de prescrição, assinatura e vinheta do prescriptor, nome e número do utente, número de beneficiário (quando aplicável), número de unidades prescritas, exceção devidamente assinalada para justificação do uso de RM e ainda se o modelo de receita corresponde ao modelo em vigor⁶. Em muitos casos, a caligrafia do médico prescriptor dificulta a leitura correta dos medicamentos a dispensar, fator que contribuiu para um nervosismo da minha parte, numa fase inicial. Superei esta dificuldade com o avançar do tempo de estágio, sem que disso tenha resultado prejuízo para o utente.

ii. Administração de Vacinas e Injetáveis

A Portaria n.º 1429/2007 define os serviços farmacêuticos autorizados nas farmácias comunitárias, no qual se inclui a administração de Vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação⁷, sendo esta competência atribuída exclusivamente aos farmacêuticos certificados com uma formação não constante no plano curricular do MIFC.

Ao longo do estágio, e especialmente por este ter coincido com a Campanha de Vacinação contra a Gripe 2020/2021, assisti diariamente ao processo de administração de vacinas e ao seu registo no Sifarma.Clínico[®].⁸ Considero, pelo papel preponderante do farmacêutico neste serviço, que os alunos de MIFC deveriam estar habilitados à administração medicamentosa por via subcutânea e intramuscular aquando da realização do estágio curricular.

2.3. *Opportunities (Oportunidades)*

i. Pandemia COVID-19

O meu EC na FA foi coincidente com um período de pandemia da doença COVID-19, (doença provocada por infeção pelo vírus SARS-CoV-2)⁹. Apesar de todas as dificuldades sentidas, como a acrescida dificuldade de comunicação com o utente, pela utilização de máscaras de proteção individual, considero que a pandemia foi uma oportunidade para que o farmacêutico exerça o seu importante papel como agente de saúde pública. Devido à falta de informação inicial face ao vírus e, posteriormente, a consequente circulação de informação incorreta e infundada, foram diversas as situações em que pude esclarecer dúvidas de utentes, transmitir informação baseada em factos científicos e desmistificar ideias incorretas. Considero que esta fase é uma prova da versatilidade de formação de um farmacêutico e do seu relevo junto da comunidade.

ii. Formação Contínua

Dada a constante introdução de medicamentos e produtos no mercado, o farmacêutico deve apostar na formação contínua. A FA participa com frequência em formações presenciais e *online* promovidas por laboratórios e marcas, para que toda a equipa esteja sempre atualizada quanto ao lançamento de novas gamas e produtos, e ainda quanto a alterações nas *guidelines* e assuntos regulamentares. Durante o meu EC tive oportunidade de frequentar formações variadas nas áreas da cosmética, suplementação alimentar, PUV, e aconselhamento farmacêutico, das quais destaco a formação Mesolift da Lierac[®], a formação

“Dor Musculoesquelética e Calor Terapêutico” da Angelini Pharma, o webinar “Multivitamínicos em tempos de pandemia” da Medinfar, as sessões “Contraceção de Emergência: Casos Práticos” e “Infecções vulvovaginais” promovidas pelo programa FAMA da Gedeon Richter, e ainda formações diversas em PUV, promovidas pelo Espaço Animal. Estas formações permitiram-me conhecer novos produtos e reforçar os meus conhecimentos nas áreas abordadas, aumentando a minha confiança no aconselhamento farmacêutico.

iii. Filosofia *Kaizen*

A Filosofia *Kaizen* tem origem no Japão e baseia-se numa perspetiva de melhoria contínua do espaço de trabalho e organização com o envolvimento de todos os colaboradores.¹⁰ No quotidiano da farmácia, a filosofia *Kaizen* prevê curtas reuniões diárias, onde se comunicam questões pertinentes, se debatem soluções de aperfeiçoamento de pontos a melhorar, e a opinião e ideias de todos os colaboradores são ouvidas. No período de estágio integrei as reuniões com toda a equipa, onde pude perceber o impacto da filosofia *Kaizen* na atividade da farmácia, motivação dos colaboradores e gestão de recursos. Nestes momentos, pude inclusive sugerir elementos de melhoria e opinar sobre estratégias em curso.

2.4. Threats (Ameaças)

i. Campanha de Vacinação contra a Gripe 2020

As farmácias comunitárias desempenham um papel de extrema importância na vacinação contra a gripe sazonal. A este serviço recorrem não só idosos, pela proximidade ao canal farmácia e pela redução dos tempos de espera, como utentes de faixas etárias mais jovens, que não têm acesso à vacina contra a gripe nas suas Unidades de Saúde Familiar (USF).

No ano de 2020, e motivados pela Pandemia da COVID-19, o registo de reservas na FA para aquisição da vacina *Influvac Tetra*^{® 11} foi muito superior a anos anteriores, o que também ocorreu à escala nacional. Ademais, o número de vacinas entregues nas farmácias foi consideravelmente menor que o pedido, por escassez de *stock* face à procura, e não foi possível atribuir uma vacina a todas as reservas, o que resultou num descontentamento de alguns utentes e até mesmo no descrédito do farmacêutico, mesmo quando lhes foi explicado que a situação era alheia à equipa da FA e que, em alguns casos, a vacina poderia ser administrada gratuitamente na USF do utente. Este ponto foi uma ameaça ao meu estágio em farmácia comunitária, pois dificultou a confiança depositada por alguns dos utentes no meu atendimento.

ii. Medicamentos Esgotados

Foram várias as situações em que fui confrontada com o descontentamento do utente face à impossibilidade de dispensa de medicamentos, pelo facto de os mesmos se encontrarem esgotados. Um exemplo flagrante e que condicionou muitos atendimentos foi o caso do Victan[®], um ansiolítico pertencente à classe das benzodiazepinas¹², com a substância ativa Loflazepato de Etilo, que esteve indisponível durante vários meses, e quando regressou ao mercado, esgotou novamente durante algumas semanas devido à elevada procura. Uma vez que não existem medicamentos genéricos e que a empresa Sanofi Produtos Farmacêuticos LDA. é a única titular de Autorização de Introdução no Mercado deste medicamento, não era possível fazer a substituição direta do medicamento esgotado por um similar. Nestes casos, expliquei ao utente que necessitava de avaliação médica e nova prescrição com uma substância ativa diferente, o que condicionou algumas vezes os atendimentos que realizei.

iii. Alteração dos Códigos de Medicamentos

Durante o meu período de estágio na FA, ocorreu a alteração do código atribuído pelo Centro de Informação do Medicamento e Intervenções em Saúde (CEDIME) a alguns MSRM, como foi o caso do Icandra[®] 50mg/1000mg e Eucreas[®] 50mg/1000mg, ambos utilizados no tratamento da *Diabetes Mellitus*.^{13,14} Nas semanas subsequentes, muitos dos atendimentos para dispensa destes medicamentos, nomeadamente em RSP e REM estavam prescritos com o código antigo do produto, não permitindo o programa informático a substituição pelo código CEDIME mais recente. Este facto gerou algum constrangimento até à sua resolução, quando o Sifarma[®] integrou os códigos, tanto o novo como o antigo, num grupo homogéneo temporário, de forma a permitir ao utente com prescrição mais antiga a substituição sem necessidade de nova receita médica.

3. Aplicação de Conhecimentos – Casos Clínicos

Os casos clínicos expostos abaixo são ilustrativos da aplicação prática dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo de toda a formação do MICE/FFUC, onde o aconselhamento farmacêutico foi preponderante na escolha da melhor opção terapêutica, face à sintomatologia e factos apresentados.

Caso I

I.B., utente do sexo feminino com cerca de 30 anos dirige-se à farmácia com queixas de prurido vulvovaginal, corrimento esbranquiçado semelhante a leite coalhado, e pretende uma solução prática, devido ao seu estilo de vida agitado. Quando questionada sobre alterações recente na medicação ou hábitos, a utente refere ter sido sujeita a antibioterapia oral nas semanas anteriores, para tratamento de uma infeção bacteriana na cavidade oral. Questionei ainda a utente acerca de desconforto ou ardor no trato urinário, obtendo uma resposta negativa. Expliquei então que a sintomatologia era consistente com o diagnóstico de uma infeção fúngica vaginal (candidíase) causada pelo fungo *Candida albicans*, um fungo oportunista que se poderá ter desenvolvido aquando da redução da flora bacteriana, pela utilização de antibiótico. Aconselhei a aplicação do MNSRM Candiset[®], um creme vaginal com 20mg/g de clotrimazol, um agente antifúngico.¹⁵ A sua aplicação deve ser feita na zona vulvar e vaginal, à noite, durante 3 dias, permitindo uma maior praticidade pela reduzida duração do tratamento, face a outros MNSRM para tratamento da candidíase vaginal não complicada.

Caso II

A.V., utente com exploração pecuária, dirige-se à farmácia para adquirir um PUV para tratamento da diarreia em algumas das suas galinhas. Quando questionado se todas as aves apresentam sintomas, refere que começou por ser apenas um caso isolado, ao introduzir novas galinhas no espaço, mas que tem vindo a alastrar-se para quase todas as aves da exploração. Quando questionado quando à alimentação e desparasitação, refere que não tem hábitos de desparasitação interna dos animais, e que nenhuma ave perdeu o apetite no período sintomático. Expliquei que os sintomas poderiam ser devidos a uma parasitose intestinal, e que os animais introduzidos na exploração poderão ter dado início à infestação de toda as aves residentes.

Assim, aconselhei o PUV SP Vermes[®], para tratamento de parasitoses intestinais em aves e suínos, dissolvido no alimento ou na água de bebida, numa proporção de 1g para cada 4 aves adultas. Para facilitar a adesão das aves ao tratamento antiparasitário, recomendei a suspensão do fornecimento de água e alimentos 4 horas antes da disponibilização deste PUV. Este processo deverá ser repetido 3 semanas depois da primeira administração, para completa eliminação de larvas que maturem neste período. Alertei ainda para o facto de que existe um período de segurança de 2 dias entre a aplicação de SP Vermes[®] e um possível consumo da carne das aves.

Quanto ao ambiente em que as aves habitam, recomendei a troca de toda a serragem ou palha de cama, e a utilização de Limoseptic[®] para limpeza de todo o espaço, de forma a eliminar ovos que possam causar a reinfeção dos animais.

Caso III

R.S., utente do sexo masculino com cerca de 50 anos, dirige-se à farmácia com queixas de hemorroidas que dificultam o processo de evacuação, causando dor e pequenos episódios de sangramento. Quanto questionado sobre co-morbilidades e medicação habitual, refere que não tem patologias diagnosticadas, e apenas utilizou pontualmente um produto laxante quando as crises hemorroidárias iniciaram. Começo por explicar que a ingestão de alimentos ricos em fibra e água em quantidades adequadas pode ajudar a facilitar a evacuação, pelo amolecimento e intumescimento das fezes, e que banhos de assento na zona anal com água morna podem auxiliar no alívio da dor.

Aconselhei o Procto-Glyvenol[®], um MNSRM com os princípios ativos Tribenosido e Lidocaína¹⁶, com ação anti-inflamatória e de anestesia local, respetivamente. Este creme rectal deve ser colocado na zona do ânus, nas hemorroidas, de manhã e à noite, até melhoria dos sintomas. Recomendei ainda o MNSRM Daflon 500mg[®], comprimido revestido, com bioflavonóides¹⁷, recomendado no tratamento sintomático de insuficiência venosa e crise hemorroidária. Neste caso, o esquema de tratamento deve ser iniciado com a toma de dois comprimidos, três vezes por dia, durante quatro dias. Nos dois dias subsequentes, dois comprimidos duas vezes por dia. Após este período, a posologia de manutenção é de dois comprimidos por dia.

4. Considerações Finais

Após término do meu EC em farmácia comunitária, é para mim notória a importância desta etapa de formação prática como etapa final do MICF. Os meses de estágio na FA proporcionaram-me a possibilidade de contactar com as principais oportunidades e dificuldades que um farmacêutico comunitário pode encontrar no seu quotidiano profissional. Considero-me mais preparada para o ingresso no mercado de trabalho naquela que é uma das principais saídas profissionais do estudante do MICF.

Ter estagiado numa farmácia que serve uma população de um meio predominantemente mais pequeno e rural constituiu uma vantagem no estabelecimento da relação estagiário-utente, e na receptividade na aceitação da minha intervenção como estagiária e futura profissional de saúde. A integração numa equipa multidisciplinar, como um conhecimento técnico-científico de excelência e que me recebeu de braços abertos foi uma oportunidade que em muito valorizou a minha formação profissional, e que contribuiu igualmente para o meu crescimento pessoal.

Finda esta etapa, compreendo cada vez mais a nobreza da profissão farmacêutica e a elevada importância que este profissional de saúde tem junto da comunidade. Mais que aconselhamento e dispensa de medicamentos, o farmacêutico assume para o utente um papel de fonte segura de informação, acessível e prestável, com foco voltado para o doente e um porto de abrigo nas mais variadas situações. No entanto, em algumas ocasiões foi perceptível a propagação da desvalorização do farmacêutico e é, pois, fundamental continuar a apostar na contribuição deste profissional para a promoção da saúde na comunidade e a formação da população para o reconhecimento da profissão farmacêutica.

SEGUNDA PARTE

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO NA DIREÇÃO DA QUALIDADE &
INVESTIGAÇÃO DA SONAE MC, SGPS, S.A.**



Orientação: Eng^a. Sara Bernardes Silva

Lista de Abreviaturas

DPH	Detergentes e Produtos de Higiene
DQ&I	Direção da Qualidade & Investigação
EC	Estágio Curricular
ECHA	<i>European Chemicals Agency</i> (Agência Europeia dos Produtos Químicos)
EMC	Escola Missão Continente
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
IOW	<i>Improving Our Work</i>
MC	Modelo Continente
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MP	Marca Própria
PIF	<i>Product Information File</i> (Ficha de Informação do Produto)
SONAE	Sociedade Nacional de Estratificados
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i> (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças)
UFI	<i>Unique Formula Identifier</i> (Identificador Único de Fórmula)

I. Nota Introdutória

Somos tão ricos quanto a soma das nossas vivências, e o nosso crescimento enquanto seres individuais e enquanto profissionais é fortemente condicionado pelas experiências ao longo do nosso percurso.

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) proporciona aos estudantes de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) a oportunidade de desenvolver um Estágio Curricular (EC) extraordinário numa área da atividade farmacêutica em adição ao estágio em Farmácia Comunitária, como disposto na Diretiva 2013/55/EU¹, possibilidade que aproveitei para a realização de um segundo EC, de forma a adquirir um maior conhecimento do mercado de trabalho, e complementar a minha formação académica e profissional.

Fui selecionada, na sequência de duas entrevistas de recrutamento, para integrar como estagiária a equipa de Desenvolvimento de Produto da Direção da Qualidade & Investigação (DQ&I) da Sociedade Nacional de Estratificados (SONAE) Modelo Continente (MC). Este EC iniciou-se a 11 de janeiro de 2021 e terminou a 2 de julho do mesmo ano.

O presente relatório corresponde ao estágio realizado e inclui uma breve caracterização da empresa e uma Análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*)² para exposição dos principais fatores internos e externos, positivos e negativos a destacar.

I.1. A SONAE

A Sociedade Nacional de Estratificados (SONAE) foi fundada a 18 de agosto de 1959 em território nacional,¹⁸ com sede na Maia, e está atualmente presente em 62 países¹⁹, com forte expressividade na Europa, Ásia e América do Norte.

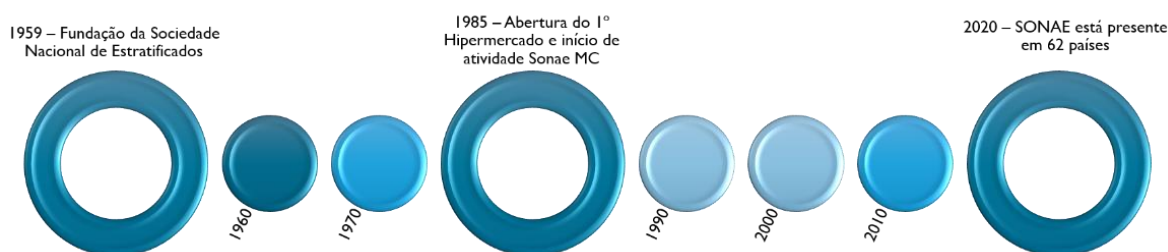


Fig. 2: Contextualização histórica da SONAE (adaptado).¹⁸

É um grupo empresarial multinacional com um portefólio diversificado de negócios nas áreas de retalho, serviços financeiros, tecnologia, centros comerciais e telecomunicações, representadas na Figura 3. Apresenta como principais áreas de negócio: a SONAE Fashion (empresa de retalho na área de vestuário, onde se incluem as marcas MO[®], Zippy[®], Losan[®] e Salsa[®]), a SONAE FS (unidade de negócio para coordenação de serviços financeiros), a WORTEN (empresa de retalho eletrónica, que inclui as marcas Worten[®] e Worten Mobile[®]), a SONAE SIERRA (empresa internacional de retalho imobiliário, proprietária de 44 centros comerciais, e responsável pela gestão e/ou comercialização de 64 centros comerciais à escala global), a NOS[®] (empresa de telecomunicações), a SONAE IM (Responsável pela gestão de investimentos), a ISRG – *Iberian Sports Retail Group* (o segundo maior retalhista da Península Ibérica no setor desportivo) e a SONAE MC²⁰, empresa onde estagiei.

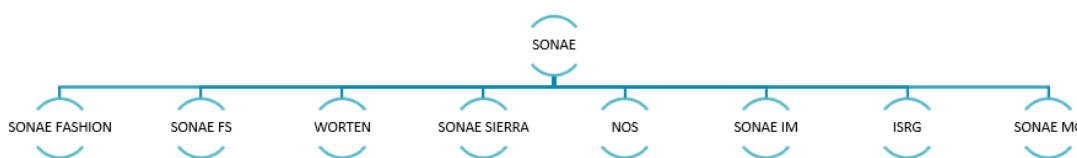


Fig. 3: Áreas de Negócio SONAE (adaptado).²⁰

A SONAE MC é uma empresa de retalho no ativo desde 1985, data documentada para a abertura do primeiro hipermercado em Portugal – o Continente de Matosinhos. Atualmente líder de mercado no retalho de base alimentar (Continente, Continente Bom Dia, Continente Online, Continente Modelo e Meu Super), possui ainda áreas de negócio complementares como parafarmácias, óticas e perfumarias (Well's e Arenal), clínicas de medicina estética e dentária (Dr. Well's), restaurantes e supermercados biológicos (Go Natural), cafetarias (Bagga), artigos de papelaria (Note!), produtos e serviços veterinários (ZU), venda a retalho de materiais de construção e bricolage (Maxmat), lavandarias *self-service* (Washy) e artigos de decoração (Home Story).²¹

1.2. Direção da Qualidade & Investigação SONAE MC

A Direção da Qualidade e Investigação é um departamento da SONAE MC composto por colaboradores com diferentes bases de formação académica, que constituem uma equipa multidisciplinar preparada para a investigação e análise de parâmetros regulamentares, analíticos e sensoriais dos produtos de Marca Própria (MP) que a empresa comercializa. Da DQ&I faz parte a equipa de Desenvolvimento de Produto, cujas funções incluem a redação e

análise de documentação e rotulagem dos produtos, testes de qualidade e análises, de modo a assegurar a conformidade dos produtos em comercialização. Cada colaborador desta equipa está alocado a uma unidade de negócio diferente, com produtos MP de classes distintas.

No meu EC, integrei a equipa de Desenvolvimento de Produto responsável pelos Detergentes e Produtos de Higiene (DPH), onde trabalhei diretamente com a Dra. Ana Filipa Gaião e a Eng^a. Rita Plácido Martins, coordenadas pela Eng^a. Alexandra Manuela Alves. A liderança de toda a equipa está a cargo da Eng^a. Sara Bernardes Silva. Os produtos DPH abrangem produtos de limpeza do lar, biocidas, dispositivos médicos, produtos cosméticos, e outros produtos não alimentares, como fraldas, pincéis de maquilhagem, discos desmaquilhantes em algodão, entre outros.

2. Análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*)

A análise SWOT é uma ferramenta de grande versatilidade, amplamente utilizada para esquematizar e sistematizar o estudo dos principais pontos de relevo de uma organização, ação, equipa ou instituição. Através de uma análise interna de *Strengths and Weaknesses* (Pontos Fortes e Pontos Fracos) de uma análise de fatores externos *Opportunities and Threats* (Oportunidades e Ameaças) são apresentados elementos potenciais e outros que carecem de reavaliação, com a perspetiva de uma melhoria contínua.²

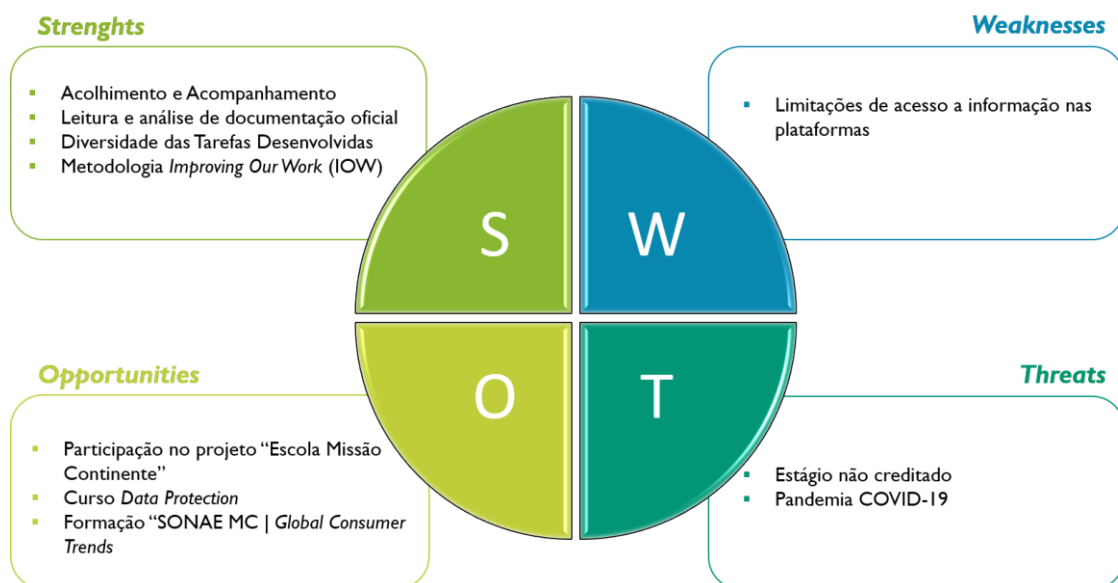


Fig. 4: Sistematização da Análise SWOT relativa ao Estágio na DQ&I - SONAE MC.

Nesta análise SWOT, sistematizada na Figura 4, referente ao meu EC na DQ&I da SONAE MC será exposta e comentada a adequação do plano de estudos do MICF ao estágio, atividades desenvolvidas e principais prós e contras a destacar.

2.1. Strengths (Pontos Fortes)

i. Acolhimento e Acompanhamento

O estágio iniciou-se com reunião na plataforma Microsoft Teams, onde fui recebida pela equipa de Desenvolvimento de Produto da DQ&I e me foi explicado detalhadamente o funcionamento do estágio em regime remoto. Após este momento de acolhimento, foram agendadas para os primeiros dias de estágio breves *meetings* na mesma plataforma com colaboradores de equipas de áreas distintas que apresentaram as suas funções e a forma com estas se poderiam interligar com as minhas tarefas, no decorrer do estágio. Este contacto com elementos das equipas de Gestão de Parceiros, Equipa de Loja, Controlo da Qualidade dos Entrepostos, Análise Sensorial, Gestão de Fornecedores, Reclamação de Clientes Externos e Gestão de Projetos possibilitou uma maior compreensão dos procedimentos e funcionamento geral da SONAE MC, que considerei particularmente útil por não ter, até à data, estagiado numa empresa desta dimensão.

O acompanhamento de todas as colaboradoras da DQ&I com quem tive o gosto de trabalhar ao longo destes seis meses, atenciosas e sempre disponíveis para o esclarecimento de qualquer questão e partilha de conhecimentos relevantes, é também um ponto positivo a destacar, e que muito contribuiu para o sucesso deste EC.

ii. Leitura e Análise de Documentação Oficial

As primeiras tarefas que me foram atribuídas na DQ&I, de revisão de *checklist* para verificação de rotulagem de produtos de beleza, higiene e limpeza do lar, reforçaram a noção previamente transmitida de que a leitura e conhecimento da legislação em vigor, Portuguesa e Europeia, bem como a constante pesquisa de informação atualizada são fundamentais para o correto desempenho das funções da equipa. A interpretação e resumo de legislação permitiram-me adquirir uma maior perceção sobre etapas, procedimentos, dados e documentos necessários à colocação de várias categorias de produtos no mercado, bem como a sua notificação às respetivas autoridades competentes e posterior análise de conformidade.

Por outro lado, o acesso a documentação oficial relativa a produtos que analisei, nomeadamente Fichas Técnicas, Fichas de Dados de Segurança e Fichas de Informação de

Produto (PIF) – no caso dos produtos cosméticos, foi uma ferramenta que considero de grande utilidade, pois possibilitou a assimilação de conhecimentos teóricos com a observação da sua aplicação em casos práticos.

iii. Diversidade das Tarefas Desenvolvidas

No decorrer do meu estágio, devo destacar a variedade das tarefas que desenvolvi como um ponto forte da minha passagem pela DQ&I, uma vez que tal me deu ferramentas para aquisição de conhecimentos em diversas áreas, nomeadamente a Cosmética, Assuntos Regulamentares e Nutrição e Suplementação Humana. Ademais, possibilitou-me a aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do Plano Curricular do MICF.

Das funções que me foram atribuídas, sublinho:

- revisão de *checklist* para verificação de rotulagem de produtos cosméticos, detergentes, biocidas, e dispositivos médicos;
- criação de um documento *checklist* de parâmetros legais para suplementos alimentares, com a compilação de toda a legislação aplicável;
- análise da conformidade legal de PIF e Relatórios de Segurança de produtos cosméticos MP;
- triangulação em produtos detergentes MP de informação constante em Fichas Técnicas, Fichas de Dados de Segurança e rótulos da embalagem;
- estudo comparativo da análise de substâncias pesticidas e metabolitos para matrizes de diferentes unidades de negócio, segundo a acreditação dos laboratórios para a análise em estudo, e o seu limite de quantificação;
- registo da conformidade de rótulos de produtos MP para a presença de código Identificador Único de Fórmula (UFI). O código UFI é aplicado a todos os produtos que contenham uma mistura perigosa, classificados pelos seus perigos físicos e para a saúde, e integra uma base de dados da Agência Europeia dos Produtos Químicos (ECHA) que facilita a obtenção de informação sobre químicos potencialmente perigosos. Cada mistura, ainda que apresentada no mercado com nomes comerciais e/ou embalagens diferentes, corresponde a um único código UFI, com a designação UFI em maiúsculas, seguido de dois pontos e de um código alfanumérico de 16 caracteres²², e.g. **UFI: NIQV-R02N-J00M-WQD5**. Este código é obrigatório para produtos com misturas perigosas colocados no mercado a partir de 1 de janeiro de

2021, com um período transitório para apresentação em todos produtos a que é aplicável até 1 de janeiro de 2025²².

iv. Metodologia *Improving Our Work* (IOW)

Desde 2012, a SONAE implementou um Sistema de Melhoria Contínua, desenhado e adequado à empresa, com a denominação *Improving Our Work* (IOW), que visa contribuir para o aumento da organização, produtividade e eficiência²³.

Este sistema baseia-se na metodologia japonesa *Kaizen*TM, cuja tradução é “mudar para melhor”, e que assenta no processo dos 5S - *Seiri, Seiton, Seiso, Seiketsu, Shitsuke*,¹⁰ cinco designações descritas na Figura 5:



Fig. 5: Os 5S da metodologia Kaizen (adaptado).¹⁰

A SONAE adaptou a metodologia às especificidades da empresa, mantendo algumas semelhanças com a metodologia de origem. Durante o EC remoto na SONAE MC, não me foi possível experienciar o IOW em ambiente de *gemba* (o local onde é produzido valor – local de trabalho), mas os processos de trabalho, de reunião e gestão de tarefas refletiram as bases desta metodologia, nomeadamente através do método PDCA – *Plan, Do, Check, Act* – em português Planear, Fazer, Verificar e Agir em melhoria.

2.2. Weaknesses (Pontos Fracos)

i. Limitações no acesso a informação nas plataformas

Pela dimensão da empresa e o seu cariz comercial, a SONAE MC armazena em plataformas específicas informação considerada confidencial ou sigilosa que foi, por diversas

vezes, a base para a realização das minhas tarefas. Uma vez que, como estudante em EC, não tive acesso às principais plataformas de informação, todos os documentos necessários tinham que me ser enviados pelas colaboradoras da equipa. Este processo, além da reduzida praticidade, consome também muito tempo no caso de um grande volume de ficheiros a enviar, o que chegou a impossibilitar a realização de um dos trabalhos.

Sugeria a criação de vários níveis de acesso nas plataformas utilizadas, de forma a que estagiários alocados à DQ&I possam ser autónomos nas suas funções e aceder ao material necessário de forma mais célere e funcional.

2.3. Opportunities (Oportunidades)

i. Participação no projeto “Escola Missão Continente”

O meu gosto pessoal pelas áreas do ensino e da nutrição humana foram impulsionadores da minha participação como Embaixadora na 5ª Edição da Escola Missão Continente (EMC). Este projeto tem como objetivo a promoção uma alimentação saudável e um consumo consciente e destinou-se a crianças no 1º Ciclo do Ensino Básico em 437 Escolas de Portugal Continental e Ilhas.²⁴ Todos os Embaixadores da EMC são colaboradores da SONAE MC que, em datas acordadas com as turmas que lhes são atribuídas, desenvolvem aulas interativas e momentos lúdico-pedagógicos.

No ano de 2021, dado o contexto de pandemia pela COVID-19, (doença provocada por infeção com o vírus SARS-CoV-2)⁹, todas as sessões foram virtuais e adaptadas para garantir a segurança de todos os envolvidos. Tive oportunidade de preparar uma sessão para uma turma do 3º ano e uma turma do 4º ano do 1º Ciclo do Ensino Básico que decorreram de forma muito positiva, com grande interesse e participação dos alunos.

ii. Curso *Data Protection*

Todos os dias consultamos informação digital, seja esta armazenada em nuvens de dados, em dispositivos eletrónicos, ou partilhada entre utilizadores. A informatização da informação torna-a mais acessível, mas também mais vulnerável. Durante o EC na SONAE MC, participei no curso *Data Protection* sobre manuseamento e proteção de dados pessoais e dados de clientes e colaboradores. Esta formação foi interessante pela aplicabilidade tanto a nível pessoal como profissional e teve particular importância pelo facto o estágio ter sido realizado em regime remoto.

iii. Formação “SONAE MC | Global Consumer Trends”

O mercado B2C – *Business to Consumer* (comércio efetuado diretamente entre a empresa e o consumidor final) é extremamente influenciado pelas tendências de consumo e pelos principais interesses e preocupações do consumidor-alvo. A formação a que tive a oportunidade de assistir focava a sua exposição em estudos da empresa TrendWatching²⁵, que analisou a forma como crises económicas e situações adversas, como a pandemia da COVID-19, moldam o mercado e alteram o pensamento e objetivos do cliente, e como diferentes áreas de negócio podem transformar as contrariedades em novas oportunidades de venda. Esta sessão foi relevante e permitiu-se a aplicação de alguns conhecimentos adquiridos no plano curricular de MICF, nomeadamente na Unidade Curricular de Comunicação e Marketing Farmacêutico, alargando o espectro de conhecimentos a mais áreas de empreendimento onde um farmacêutico pode exercer atividade profissional.

2.4. Threats (Ameaças)

i. Estágio não creditado

A formação prática de um farmacêutico pressupõe, segundo o Artigo 44º, secção 7, capítulo III da Diretiva 2005/36/CE¹ do Parlamento Europeu, um estágio de seis meses em farmácia comunitária. O mesmo documento descreve, no Artigo 45º, as competências para as quais um farmacêutico está habilitado, contando esta descrição com alíneas que referem funções correspondentes a áreas de exercício da atividade farmacêutica que não somente a do farmacêutico comunitário ou hospitalar. Pelo disposto, considero que os estágios realizados na Unidade Curricular de Estágio do MICF deveriam ser creditados, desde que enquadrados nas saídas profissionais do curso em questão.

Não obstante, considero que esta ameaça não deverá ser motivo para a não realização de estágios em áreas para além das creditadas, uma vez que o conhecimento e experiência adquiridos serão sempre benéficos para a formação académica e profissional do estagiário.

ii. Pandemia COVID-19

O tempo de estágio na DQ&I foi coincidente com períodos de elevadas restrições de circulação devido à pandemia causada pela COVID-19, e com a imposição de teletrabalho sempre que o mesmo fosse possível. Assim, os seis meses de EC decorreram em regime remoto.

Este fator externo foi, para mim, uma ameaça ao meu estágio, uma vez que o elemento distância condicionou por vezes o esclarecimento de dúvidas, e dificultou as relações interpessoais, que considero importantes em contexto de local de trabalho. Ainda assim, é de salientar que a equipa com que estagiei se esforçou sempre para que a distância e o “virtual” vissem o seu impacto reduzido para o mínimo.

3. Considerações Finais

No decorrer deste estágio percebi o quanto o farmacêutico é versátil na sua formação e o quanto esta traduz valor a este profissional nas mais variadas vertentes de atuação no mercado de trabalho e na sociedade. A componente prática do MICF é o primeiro contacto com o futuro profissional e é de extrema importância na consolidação dos conceitos transmitidos ao longo da formação teórica.

Estagiar na Direção da Qualidade & Investigação da SONAE MC foi uma experiência única, que enriqueceu o meu percurso académico, confirmou o meu interesse pessoal nas áreas da Cosmética e da Suplementação, e me permitiu a aquisição e aplicação de conhecimentos que serão sempre uma mais-valia a nível pessoal e profissional.

A oportunidade de contactar de perto com uma equipa com diversas formações de base, foi uma amostra de um futuro cada vez mais multidisciplinar, onde o desempenho é melhor quando nos completamos para atingir objetivos comuns, seja em prol de uma tarefa, de um cliente, ou de uma comunidade.

Finda esta etapa, resta-me agradecer à SONAE MC pela oportunidade, e à equipa com quem partilhei estes últimos seis meses pela amabilidade, orientação e acompanhamento.

TERCEIRA PARTE

MONOGRAFIA

“Polymeric Micelles: A promising pathway for dermal drug delivery”

Resumo

A nanotecnologia é uma área em grande desenvolvimento e com aplicação nos mais variados campos da ciência. Em produtos cosméticos e farmacêuticos, as formulações convencionais para aplicação tópica nem sempre conseguem penetrar de forma eficaz a barreira física que a pele humana exerce contra fatores e compostos do ambiente exterior. As micelas poliméricas surgem como uma alternativa para veiculação de fármacos e ingredientes ativos, permitindo que também ingredientes com menor solubilidade e mais lipofílicos sejam veiculados. De facto, o aumento da biodisponibilidade dos fármacos, a maior eficácia mesmo com menor dose e a entrega seletiva em organelos específicos são vantagens muito interessantes da utilização de micelas poliméricas em aplicação cutânea, permitindo ainda reduzir muitos dos efeitos adversos locais e sistémicos, o que resulta num aumento da adesão à terapêutica por parte do paciente, constituindo uma alternativa promissora relativamente às formulações convencionais.

Palavras-chave: Aplicação Cutânea, Biodisponibilidade, Cosmética, Eficácia, Micelas Poliméricas, Nanotecnologia, Pele, Segurança.

Abstract

Nanotechnology is an area in great development and with application in the most varied fields of science. In cosmetic and pharmaceutical products, conventional formulations for topical application are not always able to effectively penetrate the physical barrier that human skin exerts against factors and compounds of the external environment. Polymeric micelles appear as an alternative carrier for drugs and active ingredients delivery, also allowing ingredients with lower solubility and higher lipophilicity to be delivered. In fact, the augmented bioavailability of drugs, greater efficacy even at a lower dose and selective drug delivery in specific organelles are very interesting advantages of the polymeric micelles usage in cutaneous application, while also reducing many of the local and systemic adverse effects, which results in an increase in patient compliance to the therapeutics, constituting a promising alternative to conventional topical formulations.

Keywords: Bioavailability, Cosmetics, Cutaneous Application, Efficacy, Nanotechnology, Polimeric Micelles, Safety, Skin.

Abbreviations

ADA	Adapalene
API	Active Pharmaceutical Ingredient
BPO	Benzoyl Peroxide
CG	Conventional Hydrogel
CLZ	Clotrimazole
CMC	Critical Micelle Concentration
CoQ10	Coenzyme Q10
CPNP	Cosmetic Products Notification Portal
DE	Delivery Efficiency
EC	European Commission
ECZ	Econazole Nitrate
EMU	European Medicines Union
EU	European Union
FDA	Food and Drug Administration
FLZ	Fluconazole
HA	Hyaluronan
HAC18:1	Oleyl-hyaluronan
HAC6	Hexyl-hyaluronan
IE	Incorporation Efficiency
IL-17	Interleukin 17
IL-23	Interleukin 23
INCI	International Nomenclature of Cosmetic Ingredients
MMP	Matrix Metalloproteinases
MPEG-dihexPLA	Methoxy-poly(ethylene glycol)-poly(hexyl-substituted lactic acid)
NaCMC	Sodium Carboxymethyl Cellulose
NP	Nanoparticles
NR	Nile Red

OA	Oleanolic Acid
PE	Phosphatidylethanolamine
PEG	Poly(ethylene glycol)
PEG-PE	Poly(ethylene glycol) conjugated phosphatidylethanolamine
PIF	Product Information File
PM	Polymeric Micelles
PMG	Polymeric Micelle Hydrogel
PMO	Polymeric Micelles of Oleanolic Acid
PSU	Pilosebaceous Unit
RES	Resveratrol
ROS	Reactive Oxygen Species
SC	Stratum Corneum
SL	Silibinin
TAC	Tacrolimus
TCZ	Terconazole
TEWL	Trans epidermal water loss
TNF-α	Tumour Necrosis Factor α
TPGS	D- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate
TRN	All- <i>trans</i> retinoic acid (tretinoin)
TRNi	All- <i>trans</i> retinoic acid + 13- <i>cis</i> retinoic acid + 9- <i>cis</i> retinoic acid
UV	Ultraviolet

I. Introduction

Generally, skin is preferred by physicians and patients as a pathway for drug delivery in most dermatological treatments, as it is more accessible and avoids some systemic adverse effects, while providing a high drug concentration at the site of action. Despite the advantages of treating patients through their skin, there are some challenges to this type of formulations, as this dynamic human organ has a multilayer structure with a barrier function that constitutes an obstacle to the penetration and release of active substances. For instance, conventional cream formulations often offer a bioavailability that does not exceed 1-2% of the applied dose.^{26;27;28;29}

The prefix 'nano' is a derivation from a Greek prefix referring something very small and represents one thousand millionth of a meter (10^{-9} m). Nanoscience studies these tiny particles, that are afterwards applied in nanotechnology, an area of technology present in several fields of industry and expertise, including physics, chemistry, biology, engineering, medicine and pharmaceuticals sciences.³⁰ Therefore, nanotechnology is nowadays one of the most interesting resources in drug delivery systems, and represents an alternative to skin barrier disrupting methods³¹, using nanomaterials, defined by The European Commission as materials with at least one dimension in the nanoscale range, usually 1-100nm,³² while solving some of the issues faced when it comes to topical drug formulations and efficacy.³³

Polymeric micelles (PM) have been widely studied since the 1990s³⁴ or even the late 1980s³⁵ for the development of self-assemble nanocarrier systems for delivering various bioactive molecules for cancer diagnosis and treatment such as nucleic acids, reporter molecules and cytostatic agents, some of which entered a few decades later several formulations of approved drugs for clinical practice, mostly through intravenous infusion for chemotherapy. Theoretically, PM might solve various obstacles of conventional marketed drugs, including poor bioavailability, adverse side effect due to high-dose requirements, non-specific targeting and low therapeutic index, showing promising potential in the studies conducted as a possibility for higher efficacy with a superior safety profile, as PM have a great solubilization power, higher loading capacity and greater stability in the blood stream.^{36;37;38;39} Due to the advances in the medical imaging techniques, it is possible to accomplish diagnosis, therapy and prognosis of a certain disease with a single micellar drug delivery system.⁴⁰

The PM difficult characterization, although, especially regarding the interactions with the biological environment and their dynamics, is still a topic needing further analysis and discussion.³³ In this review, the elements for physicochemical characterization and preparation

of drug loaded PM and their applications in cutaneous drug delivery, as well as the skin anatomy and drug delivery pathways when it comes to topical formulations are described below.

2. Polymeric Micelles Physicochemical Characterization

Polymeric Micelles are nanoscale drug delivery systems, normally between 10 and 100nm, composed by amphiphilic block copolymers with hydrophilic (A) and hydrophobic (B) blocks self-assembled in aqueous solutions, creating a two-phase structure, commonly spherical, characterized by a hydrophobic inner core and a hydrophilic outer shell. Some of the applications of PM are based in this core-shell architecture that provides protection to the hydrophobic portion against biological invasion, while the hydrophilic shell also reduces protein adsorption on the micelle surface. Typically, micelle-forming copolymers are constituted by di-block (A-B) or tri-block (A-B-A) copolymers, such as poloxamers and poloxamines, graft copolymers with different hydrophobicity (e.g. G-chitosan) or ionic copolymers (e.g. poly(ethylene glycol)-poly(ϵ -caprolactone)-g-polyethyleneimine). When prepared in organic solvent, under specific conditions, the copolymers can self-assemble into a reverse micelle, originating a hydrophilic inner core and a hydrophobic outer shell. The self-assembling of PM is a reversible process and it is dependent of the critical micelle concentration (CMC), described as the minimum concentration of polymers in solution leading to micelles formation. In aqueous solution, amphiphilic molecules work separately as surfactants, but as the concentration of copolymers increases, they start aggregating due to the saturation of the bulk solution, reaching CMC. Thus, micelles are stable for values above CMC, but they disassemble when the system experience dilution to values under CMC.

33;34;37;38;41

This parameter is one of the most important elements for PM characterization. The determination of CMC value in PM cannot be achieved by techniques such as interfacial tension, conductivity and osmotic pressure because of the very low CMC values. Gel permeation chromatography is also limited in the determination of CMC due to adsorption of polymers on the column. Dynamic light scattering method is utilized to determine the hydrodynamic diameter of PM but in the quantification of CMC, light scattering technique is valuable but insufficient, since it can only determine CMC if the micellization occurs in a restricted concentration range, which happens to not contemplate the CMC value for block copolymers in water. However, CMC in PM can be determined by pyrene fluorescence, a highly sensitive technique, based on the portioning phenomenon of pyrene molecules.³⁸

Several properties of the copolymers can produce variations in CMC values. Wichit *et al*, for instance, studied the influence of the length of hydrophobic and hydrophilic fragments in CMC value, demonstrating that when the hydrophilic fragment was kept constant and the hydrophobic portion length was increased, that resulted in a lower CMC, explained by a higher number of interactions among the hydrophobic fragments, easily reaching a micellization equilibrium state. Lower CMC values are often related with an enhancing of the system stability, that can be retained even when diluted in the blood circulation system.^{38;42}

To quantify the success of PM as nanocarriers in entrapping and delivering the active pharmaceutical ingredient (API), some calculations are of great importance, especially as a standardized measure when comparing loading systems and delivery formulations. When characterizing the PM-based nanocarrier systems, the loading capacity, the incorporation efficiency and the delivery efficiency must be calculated according to the equations presented in Figure 6.^{43; 44; 45}

$$\text{Equation 1: Loading capacity (LC)(\%)} = \frac{\text{amount of API incorporated into micelles}}{\text{total weight of micelles}} \times 100$$

$$\text{Equation 2: Incorporation Efficiency (IE)(\%)} = \frac{\text{amount of API incorporated into micelles}}{\text{amount of API introduced}} \times 100$$

$$\text{Equation 3: Delivery Efficiency (DE)(\%)} = \frac{\text{amount of API delivered per area unit}}{\text{amount of API applied per area unit}} \times 100$$

Fig. 6: Important equations in the characterization of the PM-based carrier systems.

The size and diameter of PM is one of the most interesting parameters regarding these nanocarriers, as they rarely reach 100nm. The size of the micelles can be influenced by the length of both hydrophilic and hydrophobic blocks of amphiphilic copolymers, as well as their molecular weight and the number of amphiphile aggregations. Dynamic light scattering, atomic force microscopy and transmission electron microscopy are the most commonly used techniques to measure the hydrodynamic size and polydispersity of micelles, while also characterizing their morphology.^{46; 47}

Micelles usually have a spherical morphology. However, depending on the copolymers selected, the self-assembled system can origin a worm-like or cylindrical micelle morphology, polymer vesicles or polymersomes. The structure of the formed PM is related to the hydrophilic-lipophilic balance (HLB) of the copolymers and the solvent selected for micelle preparation.^{48; 49}

The zeta potential of micelles, with a common absolute value of 20-50mV, is a parameter that contributes to the characterization and stability profile of the PM. Micelle surface charge affects the diffusion of particles when a micelle solution is placed under the effect of an electric field and, so, the charge of the colloidal particles can also influence their interactions with the biological environment and the system stability.^{48; 50}

2.1. Drug Loading and Micelle Preparation Methods

The characteristics of PM, described above, make them a promising candidate to be used as a nanocarrier to improve the cutaneous penetration of poorly soluble API or cosmetic ingredients as well. The solubility of API and the copolymer in water have great relevance in the selection of the PM preparation method. Some other properties need to be taken in consideration when developing PM, like the HLB, molecular weight and copolymer characteristics. Assessing the physicochemical profile of the substances is important to determine the preparation technique, where the API can be incorporated simultaneously with the micelle formation, or in a second step, as schemed in Figure 7. In fact, the incorporation of API in the inner hydrophobic core of PM can occur by physical entrapment or chemical conjugation, depending on the method selected. However, the physical method is better succeeded in drug incorporation than the chemical method, that requires a specific functional group of the API to establish a covalent bond with the hydrophobic portion of the micelles, therefore causing its incorporation in the core.^{28;33;36}

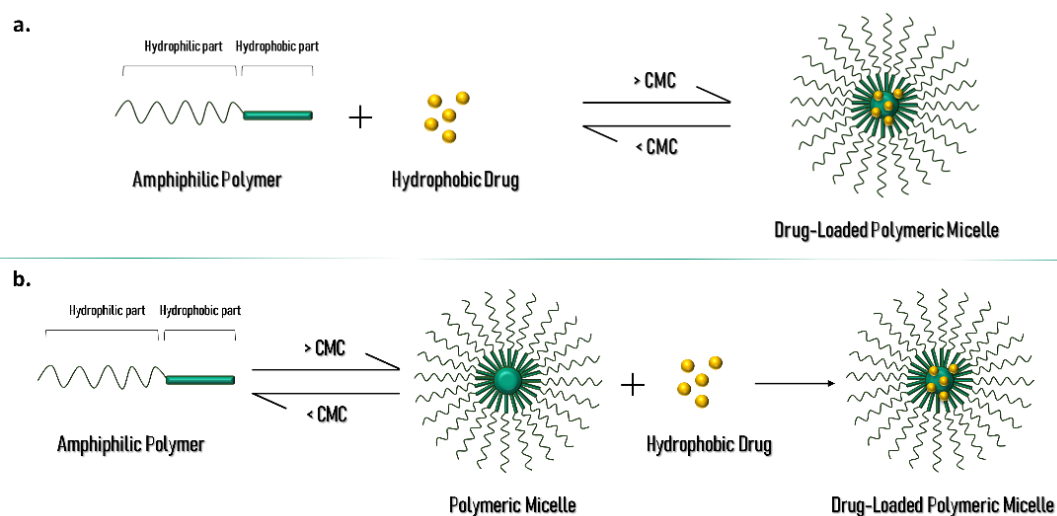


Fig. 7: Schematic representation of PM and drug loading process in (a) one step or (b) two steps.

Direct dissolution is the easiest technique to prepare PM, but dialysis, freeze-drying, oil-in-water emulsion, solid dispersion and film hydration or solvent evaporation are also commonly used.

i. Direct dissolution

In this simple preparation method, the amphiphilic copolymer and the drug, added in excess, are dissolved in an aqueous solvent. At or above CMC, the copolymer and drug self-assemble, creating a loaded PM. This technique presupposes that both the drug and the copolymer are water-soluble and it is associated with a low drug loading, although increasing the temperature of the system might reduce this disadvantage.^{26;34}

ii. Dialysis

If the selected copolymers have low water solubility, the dissolution of copolymer and drug can be executed in a water-miscible organic solvent, that posteriorly is replaced with deionized water through a semipermeable membrane, inducing micelle formation. The solvent removal is a slow process that often requires up to 36 hours, and the IE and size of the particles are dependent of this phase.^{26;34;51}

iii. Freeze-drying

Tert-butanol or other freeze-dryable organic solvents are used in the freeze-drying method. The copolymer and the drug are dissolved in a water/tert-butanol mixture, that suffers freeze-drying process to remove the solvents used. Next, water is added to the resultant powder and the micelle formation occurs. The final product can, however, have a residual presence of the organic solvents used in the process, constituting a disadvantage this preparation method.^{26;34}

iv. Oil-in-water emulsion

The main challenge in oil-in-water emulsion method is to totally remove the free drug and the organic solvent. In this micelle preparation technique, a water-immiscible volatile organic solvent, such as chloroform, is added slowly to the aqueous medium, forming an emulsion. This aqueous medium contains the copolymer and drug, and the micelle formation happens after agitation and solvent evaporation.^{26;34;51}

v. Solid dispersion

A volatile solvent is selected to dissolve both the copolymer and the drug. After the evaporation of the solvent, a polymeric drug containing matrix is formed. Subsequently, the

matrix is heated and hot water is added, leading to micelle formation. This method is also designated as solution casting.⁵²

vi. Solvent evaporation

Also known as film hydration method, solvent evaporation process demonstrates a high incorporation efficiency in copolymers with less water solubility, being only selected for copolymers with low HLB values. This method consists in dissolving the drug and copolymers in a volatile organic solvent or a mixture, that is afterwards evaporated, forming a thin polymeric film at the recipient's bottom. The film is then hydrated with water by sonication or stirring.^{26;34;51}

vii. Co-solvent evaporation

This method of polymeric micelle preparation combines the solvent evaporation (v.) followed by dialysis (ii.), possibly overcoming some of the disadvantages of separate preparation techniques. The selection of the solvents in this method, the organic to aqueous ratio or the order of phase addition, can manipulate the self-assembly conditions, improving the IE and average size of the PM prepared. For instance, in the co-solvent evaporation method, Aliabadi *et al.* confirmed that the addition of acetone to water in a low organic to water phase ratio was able to increase the IE and conduct to smaller average diameter PM.⁵³

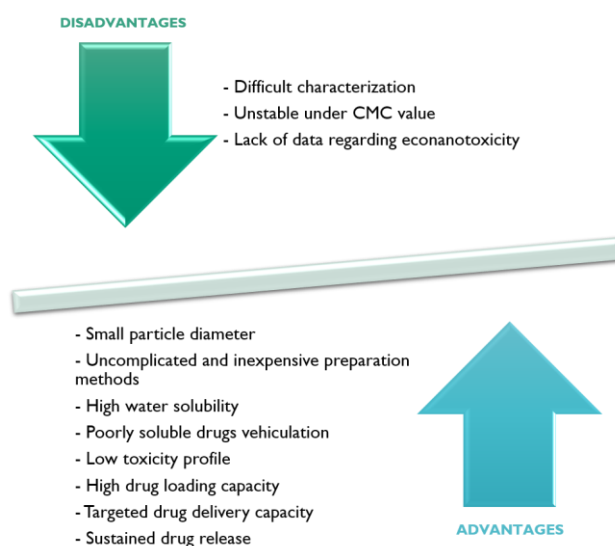


Fig. 8: Summarized schematization of the principal advantages and disadvantages for PM-based carrier systems.

Still, a theoretical equilibration of the drug and micelles in an aqueous medium does not always translates in high levels of incorporated drugs, as described above, and polymeric micelles, despite of having a large drug entrapment capacity, cannot always load all the drug

available. Lapteva *et al.* demonstrated that when the concentration drug was increased, micelle formulations could exhibit a higher loading capacity. However, and due to the supersaturation of the drug in the micelle hydrophobic core during the micelle formation process, the incorporation efficiency of micelles decreased, and drug precipitated.^{43; 54}

Of all the advantages and disadvantages described for PM-based carrier systems, the main ones are summarized in Figure 8.

3. Skin Anatomy and Physiology

Human skin is a multilayer soft tissue that covers almost all of the body surface, taking up to 16% of the body weight and a surface area of 1.8m². It is an integument and has protective functions against xenobiotic compounds and external aggressions, such as ultraviolet (UV) radiation, pressure, stress or trauma. It also receives sensorial stimulations from the environment, provides thermoregulation of the body, and prevents transepidermal water loss (TEWL). The skin thickness can variate according to the age and sex of the individuals. Also, the human skin has topographic differences regarding its thickness, that varies depending on the anatomical site of the body, and its hair distribution distinguishes human skin from the skin of all the other land mammals. While in some areas, the hair is apparently vestigial, in some other areas of the body, the epigamic areas, hair grows abundantly, in a phenomenon linked with social and sexual communication. The skin is composed of three layers: epidermis, dermis and hypodermis, as schematized in Figure 9.⁵⁵

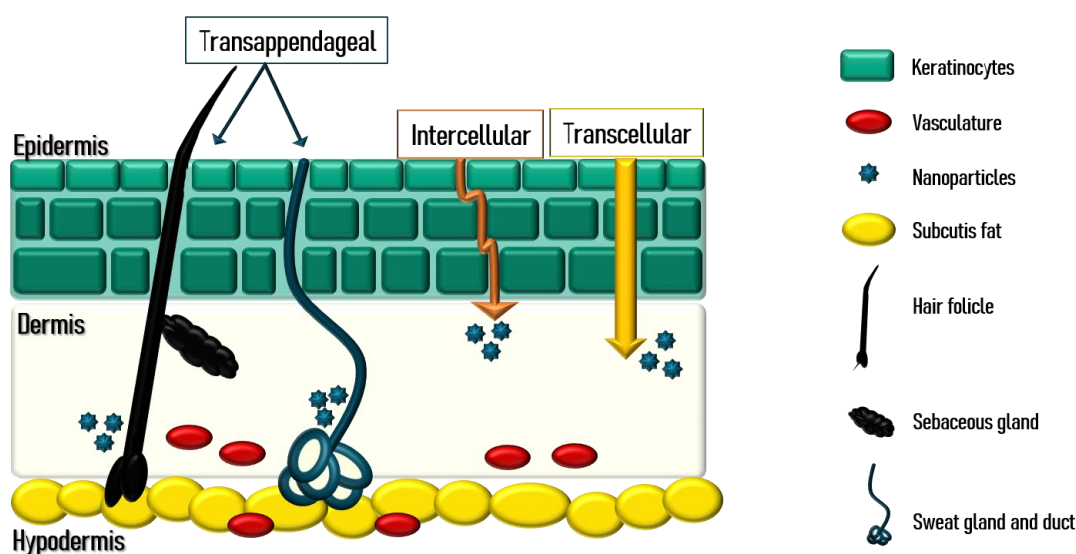


Fig. 9: Schematic view of Skin layers and drug delivery routes.^{27;28}

Epidermis is the outer skin layer with a thickness varying from 0.05mm in the thinner areas, such as the eyelids, to 0.8 ± 1.5 mm on the palms of the hands and soles of the feet. It is a stratified epithelium that acts as a physicochemical barrier between the exterior environment and the interior of the body, constituted majorly by: keratinocytes, that produce protein keratins, desmosomes, with ligand properties that connect keratinocytes together; melanocytes, producers of melanin, the pigmentation compound in hair and skin; and Langerhans cells, responsible for the immune response against pathogenic agents. Keratinocytes have several stages of maturation, originating four different layers in the epidermis, from the deeper and in the direction of the surface: the germinativum cell layer (*Stratum basale*), the spinous layer (*Stratum spinosum*), the granular cell layer (*Stratum granulosum*) and the *Stratum Corneum* (SC), the outermost layer of the epidermis that mainly contains lipid components like ceramides, cholesterol and fatty acids, contributing for a water-preserved environment in the skin. ^{27;55; 56; 57}

The corneocytes in SC are distributed in a structure often designated as a 'bricks and mortar' arrangement, due to the cells being flattened and anuclear, densely packed within the extracellular lipid matrix, disposed in layers. Epidermis does not have blood vessels present, and its nutrition is only provided by diffusion from the dermoepidermal junctions, that separate the epidermis basal layer (*Stratum basale*) and the dermis layers.⁵⁸

Dermis is the skin middle layer and the supportive cell matrix for the skin, made up of fibroblasts that produce collagen fibres, a glycosaminoglycan. Collagen maintain the turgidity of the skin due to its water holding capacity, creating a network of extendable fibres responsible for the elasticity and flexibility properties of the skin. The dermis, especially the deeper layers, is rich in blood vessels, emerging from the hypodermis layer. ^{27;55;57}

The hypodermis of the skin, also known as the subcutis, is constituted by loose connective tissue and fat. It is also in the hypodermis layer that Meissner's and Pacinian corpuscles are located, responsible for the reception of the touch and vibration stimulus, respectively. ^{27;55;57}

Apart from the skin layers, Pilosebaceous Units (PSU), nails and sweat glands are, as well, constituents of the human skin that are of great importance in the topical drug delivery, as they can be seen as entrances to substitute the penetration through the skin cells. PSU includes the hair follicles and the sebaceous glands, which secret sebum to lubricate hair and skin. Nails occur on the tips of the fingers with a protection purpose and they are dense plates of hardened keratin. Sweat glands have a thermoregulation function and can also excrete body

wastes and products resulting from metabolism and are extended from the dermis to subcutaneous.^{27;55;57}

3.1. Skin Routes for Drug Delivery

During skin penetration, drug molecules can experience several fates, depending on their properties. While some compounds are not able to deeply penetrate the skin, and suffer deposition in the surface layers, some other substances and carriers permeate to deeper stratus, with the possibility to attain the adipose tissue and muscles and, in some cases, reach the systemic absorption. The physicochemical profile of the API and carriers, such as particle size, surface charge, lipophilicity, solubility and fluidity, translates in different penetration rates through the existing pathways. The skin penetration is performed simultaneously in different routes, but due to its particularities, there is always a main transportation path. There are three pathways for drugs to penetrate the skin: *Transcellular*, *intercellular* and *transappendageal*.

28

In the transepidermal route, intercellular pathway is described as the main transport pathway of most drugs, the best suited for uncharged lipophilic molecules and thus, the most likely to occur. Substances diffuse through the lipid matrix between the keratinocytes, in a pathway modulated by the convoluted structure that corneocytes can form. Large molecules get physically restricted within the lipids and are not able to penetrate, while small molecules traverse the alternating lipids and aqueous mediums, and diffuse through.^{27;58;59}

Transcellular route occurs when penetrant compounds diffuse through the corneocytes of the SC. However, there are not numerous drugs capable of penetration via transcellular route, as the penetrant needs to pass through the phospholipid bilayer of each cell and its cytoplasm, resulting in several partitioning and diffusion steps. This drug pathway is more important as a polar route or when the drug is formulated with a penetration enhancer able to change the keratin structure and, consequently, to increase the corneocytes permeability.^{27;28;58;59}

Transappendageal route, also known as the shunt route, occurs when a drug utilizes the appendageal elements of the skin to penetrate, such as the sweat glands, PSU and pores. It was described as the pathway with the less significant contribution to the skin penetration, as the appendages only cover 0.1% the skin area. Despite of that fact, this is an important pathway of penetration for drugs with low permeation in the transcellular and the intercellular

routes. Other opportunity regarding the shunt route is the targeted drug delivery, specifically for PSU and sweat glands affecting disorders. The application of targeted drug delivery in hair follicles and sebaceous glands can also improve the clinical efficacy of several topical treatments, as it is necessary a smaller amount of drug, reducing the potential local and systemic adverse effects. According to that, formulating drug carriers with targeted API delivery can improve the API's safety profile, enhancing the patient compliance to the treatment as well. ^{27;28; 58;59}

Thus, when formulating pharmaceuticals and cosmetic products for skin application, the main challenge is to overcome the physicochemical barrier properties of the skin cells and layers, enhancing penetration in transdermal pathways or targeting the drug delivery to specific skin organelles, such as hair follicles. ^{27;28; 58;59}

4. Applications of Polymeric Micelles on Cosmetic and Topical Drug Formulations

In the past years, several studies regarding the application of PM in topical pharmaceutical and cosmetic products have been conducted, and the results are presented in the chapter, and summarized in Table 2.

4.1. Anti-Ageing

Over time, the entire human body experiences the intrinsic ageing process, inexorable, and skin is not an exception. Though this process is not fully understood, the increase of life expectancy around the globe elevates the interest around the skin ageing process, that appears to be caused by oxidative stress, genetic and mitochondrial DNA mutations, decrease of multiple hormone levels, and shortening of telomeres. In addition, UV-radiation plays an important role in the ageing process of the portions of skin directly exposed to sun light, as skin ageing can also be regulated by exogenous factors and the environment, such as tobacco smoke, airborne particulate matter, malnutrition, infrared and UV-radiation, as mentioned. Oxidative cell metabolism and formation of reactive oxygen species (ROS) and free radicals can be an important element in the endogenous and photo induced skin ageing, leading to the transcription factor c-Jun mitogen-activated protein kinases, promoting the expression of matrix metalloproteinases (MMP) and inhibiting the expression of procollagen-I, which contributes for the deposition of elevated levels of partially degraded collagen. The epidermal

turnover also has age-related changes and corneocytes turnover decreases. As time goes by, the collective of all the elements, endogenous and exogenous, preventable and unpreventable, leads the skin to dryness, wrinkling, epidermal atrophy, collagen decreased levels and loss of elasticity.^{61;68;69;70:}

i. Oleanolic Acid

Oleanolic Acid (OA) is a pentacyclic triterpenoid isolated from plants such as *Olea Europaea*, *Eugenia jambos* and *Gentiana lutea*. As an active substance in anti-ageing formulations, it promotes the synthesis of ceramides, pro-collagen and filaggrin, also functioning by inhibiting the activity of MMP-I, an important enzyme in the collagen degradation process. Due to its low aqueous solubility and permeation in the skin, OA is poorly absorbed and therefore, PM has been studied to constitute an alternative for the colloidal drug carriers used as permeation enhancers.⁶⁰

Table 1: Composition of micelles of oleanolic acid showing transparent liquid immediately after being diluted with distilled water.⁶⁰

Composition (w/w%)	PMO-G	PMO-H
Oleanolic Acid	0.05	0.05
Capryol [®] 90	2	2
Poloxamer 407	6	7

AN *et al.* incorporated OA in PM in order to verify if nanoencapsulated OA was more efficient in alleviating wrinkles in human periorcular skin. OA was dissolved in Capryol[®] 90, chosen after a solubility test conducted with several solvents. PM of oleanolic acid (PMO) were prepared with the formulation compositions G (0.05w/w% OA; 2w/w% Capryol[®] 90; 6w/w% Poloxamer 407) and H (0.05w/w% OA; 2w/w% Capryol[®] 90; 7w/w% Poloxamer 407), as described in Table 1.

By showing a higher encapsulation efficacy and a lower average particle size, PMO-H was selected as the main active ingredient of the cosmetic formulation in a clinical trial with 23 female subjects, ages between 30 and 65 years old and wrinkles in the periorcular area, that applied the sample on one side of the face and the control on the other side, daily and for the 8-week duration of the trial. The subjects were evaluated every 4 weeks, where specialists concluded that nanoencapsulated OA proves to be more effective on alleviating skin wrinkles than nonencapsulated OA, with no skin irritation registered.⁶⁰

ii. Hyaluronan

Hyaluronan (HA) is a linear non-sulfated polysaccharide glycosaminoglycan studied for almost a century, and it is one of the major components of the extracellular matrix in vertebrate connective tissues, found in abundance in the brain, synovial fluid, cartilage and skin,⁷¹ where the reservoir of HA is. Present in both the epidermis and dermis, HA in skin is approximately one third of the total amount of HA expected to be found in the human body.⁶¹ HA levels, as well as skin sebum production levels, can decrease as we grow old, resulting in imbalance of the hydrolipidic mantle, which can disrupt SC and accelerate the skin ageing.⁷²

Due to its relevance in human body, HA has been studied has a biopolymer as it is biodegradable and biocompatible and its low-molecular-weight alone can function as a penetration enhancer³¹. When grafted with fatty acids, HA can penetrate the SC, interact with cellular membranes in both active and passive uptake approaches, and reach deeper layers of skin by transcellular route, which can have multiple applications in the industry.³¹ Delcore[®], for instance, is HA chemically modified by oleic acid in a combination that, due to its specific physicochemical properties, can develop into a delivery system based on PM to vehicle hydrophobic cosmetic or pharmaceutical compounds, and is nowadays produced by Contipro as a raw material for cosmetic formulations.⁷³

Šmejkalová *et al.* studied the delivery capacity of HA modified by *Cis*-Oleic Acid – oleyl-hyaluronan – (HAC18:1) and HA modified by hexanoic anhydride – hexyl-hyaluronan – (HAC6), both loaded with Nile Red (NR) – a hydrophobic substance selected by its great traceability – by solvent exchange method, *versus* NR, HAC6 and HAC18:1 as a separate emulsion, as well as the NR in oil and dispersed in saline phosphate buffer. Even though the loading capacity for NR was low, it served the purpose of the study due to its strong fluorescent signal. The results have shown that the NR-loaded micelles were able to reach deeper layers of the epidermis and dermis in samples of porcine skin, when compared to the separate compounds.^{61;73}

In vivo trials were conducted by Contipro with groups of volunteers, ages 25 to 43, to establish the self-effectivity of Delcore[®] in the stimulation of sebum production, when a formulation containing that nanocarrier was applied daily for 4 weeks. The sebum levels were measure by MPA 580 Sebumeters after 28 days, and results shown that subjects that applied 0.1% Delcore[®] formulation scored an average of approximately more 30 than the placebo group, proving that Delcore[®] was able to stimulate the sebum production.⁷³

iii. Coenzyme Q10

The antioxidant effect of Coenzyme Q10 (CoQ10), a highly lipophilic non-enzymatic substance with limited topical bioavailability, has been studied in anti-ageing formulations.⁶⁹ Endogenous levels of this coenzyme decline after the age of 30 and, therefore, developing formulations that can deliver exogenous CoQ10 to the epidermis, despite of its high molecular weight and low aqueous solubility, have a great potential in anti-ageing products.⁶¹

Šmejkalová *et al.* prepared CoQ10 loaded PM by solvent evaporation method, adding 6mg of CoQ10 dissolved in chloroform to 1% HAC6 or 13mg of CoQ10 to 1% HAC18:1, in aqueous solution. The organic solvent was removed by rotary evaporation, non-loaded particles were filtrated, and the loaded PM filtrate was freeze-dried. Supercritical fluid chromatography with UV detection was chosen for quantification of the amount of incorporated drug and the loading capacity was calculated according to equation 1. In human fibroblasts, *in vitro* assessment to test the protective anti-oxidative activity of CoQ10 after treating the skin with hydrogen peroxide concluded that only CoQ10 loaded in HAC18:1 could protect the skin against oxidative stress. Unloaded HAC18:1 and CoQ10 in the same concentrations were not able to exhibit the same result and could not prevent the negative change in the mitochondrial potential.

CoQ10 loaded HAC18:1 micelles were formulated in a o/w cream for a four-week *in vivo* trial with human volunteers divided in four groups: control group, unloaded HAC18:1 group, CoQ10 group and CoaQ10 loaded HAC18:1. The subjects applied the cream once a day and their skin's hydration, elasticity and trans epidermal water loss (TEWL) were tested after each week using MPA 580 equipped with several probes. Researchers did not find significant differences in the elasticity and TEWL parameters between groups but CoQ10 loaded HAC18:1 micelles subject's skin hydration was 2-3 times higher compared to others, revealing the potential of PM as an improver of the bioactivity of the payload.⁶¹

4.2. *Acne vulgaris*

Acne vulgaris, a disease that occurs in the pilosebaceous unit (PSU), is estimated as being the eighth most prevalent disease worldwide, involving over 80% of Western European adolescents and 9.4% of the global population, affecting not only the skin and physical appearance, but also the patient's self-esteem, resulting sometimes in psychological complications.^{74;62;75} Patients with acne experience an increased sebum production, an

abnormal proliferation and differentiation of keratinocytes, an hyperproliferation of *Propionibacterium acnes* and an inflammatory response that is initiated by bacterial antigens and cytokines.⁷⁶ These alterations can weaken the skin barrier function and result in an intensification in TEWL level and a decrease in skin hydration. Guidelines for pharmacotherapeutic treatment of *acne vulgaris* include topical and oral options, reserving the last one for more severe cases, due to the systemic adverse effects that often occur. Considering the etiology of acne, the API in topical application formulations must reach the follicular epithelium to exert its therapeutic effect, making it an ideal candidate for targeted follicular delivery. When targeted drug delivery to the PSU is not achieved, treatment lacks efficacy and increases the risk of local adverse effects.^{59; 62}

i. All-trans retinoic acid

All-trans retinoic acid, also known as tretinoin (TRN), is one of the most widely used retinoids for acne topical treatment, that can regulate epithelial cells growth and differentiation and proved to be effective as a treatment in several other dermatological pathologies such as psoriasis and photo-aging. Patients treated with TRN often suffer from undesirable local side-effects described as retinoid dermatitis, with symptoms varying from irritation, erythema and itching to burning and desquamation. TRN is highly lipophilic and suffers degradation by heat, light and isomerized agents, leading to the formation of isomers or oxidation products with lower bioactivity in the formulated products. Of the different photoisomers, the only substances that might be active and possess retinoid-like pharmaceutical and pharmacological effects are 13-cis retinoic acid, isotretinoin, and 9-cis retinoic acid, alitretinoin. When oxidized, TRN forms 4-hydroxy-, 4-oxo-, and 5,6-epoxy retinoic acids, all showing reduction of effectiveness when compared with TRN.^{42; 62}

Wichit *et al.* conducted a study attempting to protect degradation of TRN from oxidation, utilizing PM from poly(ethylene glycol) conjugated phosphatidylethanolamine (PEG-PE) as poly(ethylene glycol) (PEG) and phosphatidylethanolamine (PE) are proven to enhance skin drug permeation and possibly reduce surface tension of the SC. Several PEG with different mass weights (750Da and 5000Da) were conjugated with a series of diacyl chains of PE, studying the influence of the hydrophilic and hydrophobic copolymer blocks in CMC, size of PM and loading capacity, were it was found that the increase of the hydrophobic fragment, maintaining the hydrophilic block's length, reduces CMC value. As to micelle size, longer hydrophilic blocks (PEG₅₀₀₀) origin PM with an average of 17nm, while PM formed with shorter hydrophilic blocks (PEG₇₅₀) were able to reach diameters of less than 10nm.

Oxidation protection of PEG-PE micelles was demonstrated with TRN loaded PM produced from 750Da PEG conjugated with dipalmitoyl phosphatidylethanolamine (PEG₇₅₀-DPPE), the pairing with the highest loading capacity, and TRN in 75% methanol/HBS solution was used as a control. The samples were placed in containers filled with oxygen, nitrogen, or ambient air, at room temperature, with or without light exposure. The remaining percentage of TRN, that did not suffer oxidation, was quantified by High Performance Liquid Chromatography using the aliquots collected at given times during the experiment, and was established that PEG₇₅₀-DPPE micelles were able to slow the degradation of TRN in the presence of atmospheric oxygen, as demonstrated in Figure 10.⁴²

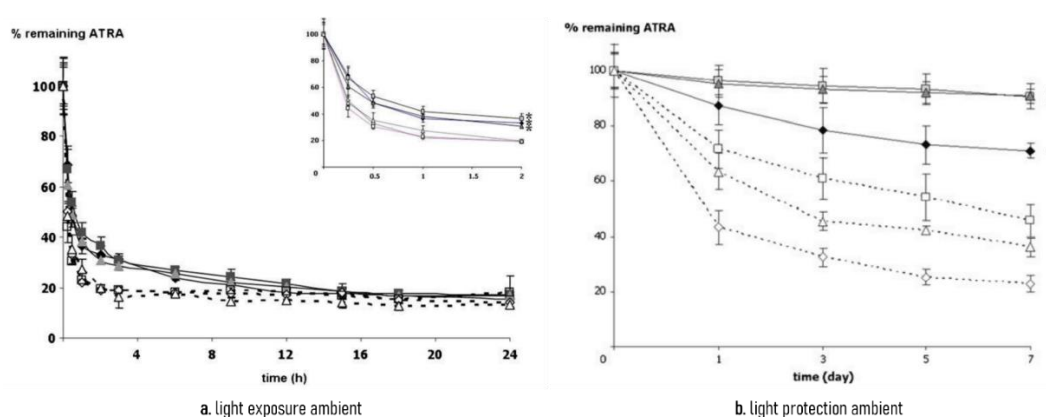


Fig. 10: Remaining ATRA (%) in loaded PEG₇₅₀-DPPE micelles (closed symbols) and 75% methanol/HBS solution (open symbols). Diamonds represent oxygen-filled environments, squares represent nitrogen-filled environments, and triangles represent ambient air.⁴²

Lapteva *et al.* experimented PSU targeted delivery of TRN loaded in PM, using a biodegradable and biocompatible copolymer – diblock methoxy-poly(ethylene glycol)-poly(hexyl-substituted lactic acid) (MPEG-dihexPLA) – that after degradation forms 2-hydroxyoctanoic acid and lactic acid, both non-toxic substances. In this experiment, TRN was quantified along with its photoisomers, in a collective term below designated as TRNi, and the efficiency on both cutaneous and targeted PSU delivery of TRNi from TRN loaded MPEG-dihexPLA were compared with marketed formulations Retin-A Micro[®] (0.04%) and Effederm[®] (0.05%). The PM were prepared by solvent evaporation in three formulations – A, B, C – with different TRN loading – 20, 25, 30mg_{TRNi} / g_{copolymer} –, were characterized and their stability was studied. Formulations B and C were able to incorporate a higher TRNi content, but formulation A was selected for use in studies due to its better stability. The micelles prepared presented diameters below 20nm and were not affected in size when Quinoline Yellow was added as a photostabilizer, selected to provide photostabilization of TRN, due to its maximum

absorption wavelength, 420nm, coincident with the wavelength that triggers photoisomerization of tretinoin.

Samples in experiment were applied in porcine ears and human skin collected from breast reduction in a male subject, containing terminal hairs, and after quantification, DE was calculated according to equation 3 and the results indicated that in full-thickness skins, both porcine and human, PM formulation has a significant higher DE than Retin-A[®] Micro and a similar DE to Efferderm[®] solution; when concluding about PSU targeted delivery, Efferderm[®] showed comparable deposition in both control and PSU groups, as opposed to the colloidal formulations TRN loaded MPEG-dihexPLA and Retin-A[®] Micro. Nanoparticulate formulation in study was, however, more efficient than the microspheres, demonstrating the importance of the size of particles in cutaneous drug delivery and indicating the potential of PM as nanocarriers for TRN, leading to improvements in *Acne vulgaris* treatments and better skin irritation profile.⁶²

ii. Adapalene

Adapalene (ADA) is a lipophilic molecule and a third-generation retinoid frequently used in the topical treatment of mild to moderate *Acne vulgaris*. Unlike retinoic acid and other retinoids, ADA is photochemically stable, and better tolerated when compared to first-generation retinoids but, however, patients treated by topical formulations containing ADA can still experience some adverse effects including local dryness, erythema and itching, sometimes affecting patient compliance. Given the high lipophilicity and little aqueous solubility of retinoids, the development of effective and pleasing formulations can be a challenge.^{76;63}

Kandekar *et al.* used PM to study the selective delivery of ADA to the human hair follicle under finite dose, in order to arrange an alternative formulation, improving the efficacy and reducing adverse side effects. The use of finite dose conditions in *in vitro* studies tends to mimic more accurately “real” conditions, as infinite dose conditions risk overestimating the amount of drug delivered *in vivo*. The use of smaller amounts of formulation also decreases the effect of excipients, being more representative of *in vivo* behaviour. The ADA entrapped in PM of D- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) were prepared using the solvent evaporation method, applying acetone as the solvent.

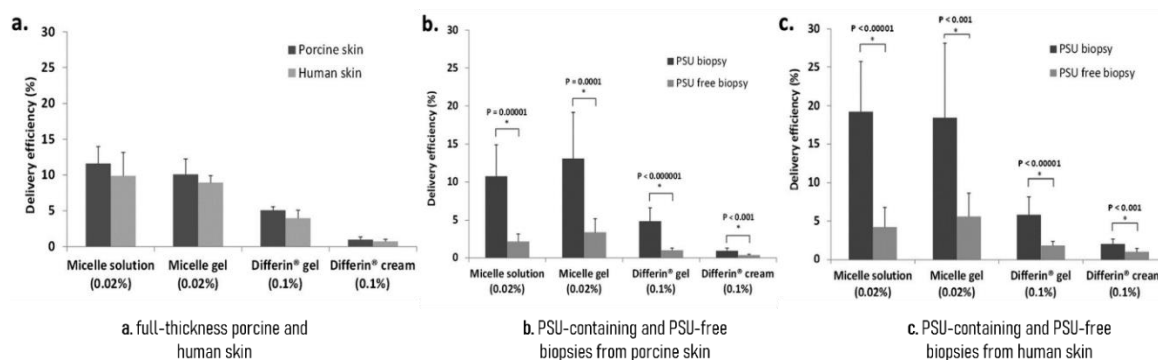


Fig. 11: Comparison of ADA delivery efficiency of formulations (12h after application) in finite dose of the ADA formulations, corresponding to 2 and 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ of ADA for the micelle and marketed formulations, respectively.⁶³

ADA-TPGS (<20nm) were developed into a stable micelle solution and jellified in sodium carboxymethyl cellulose (NaCMC) to improve skin adhesion, accurate dosing, rheological properties and to facilitate application. The micelle solution (0.02% ADA) and the micelle gel (0.02% ADA) were tested against marketed formulations, Differin® gel (0.1% ADA) and Differin® cream (0.1% ADA), to compare ADA skin delivery and ADA targeted PSU delivery in porcine skin and human skin. The DE was calculated according to the equation 3 and results shown that ADA-TPGS is capable of PSU targeted delivery, at a lower ADA content versus marketed formulations, (Figure 11), which might provide less skin irritation and adverse effects, improving patient compliance. This study also verifies that TPGS-based micelles can serve as nanocarriers for poorly soluble drugs in formulations regarding treatment for PSU related pathologies. Nevertheless, those promising results need further confirmation in clinical trial.^{63;77}

iii. Benzoyl peroxide

Since the 1960s, and due to its multifactorial action, benzoyl peroxide (BPO) has been used for the topical treatment of mild to moderate acne cases, available in gel formulations as a non-prescription medication, prescribed in monotherapeutic scheme or combined with other APIs. BPO is a lipophilic organic peroxide with low aqueous solubility that has keratolytic, mildly anti-inflammatory and antibacterial properties, the last one owing to the formation of ROS when the BPO decomposition occurs and their posterior reaction with bacterial proteins. Patient compliance is sometimes low, and retinoid-like adverse reactions are frequent.^{75;64}

Kahraman *et al.* developed micellar nanocarriers of BPO with Pluronic® F127, a non-ionic polymer approved by the Food and Drug Administration (FDA), prepared by thin film

hydration method. They were characterized prior the *in vitro* study, and the formulation of PM with the highest encapsulation efficiency were accomplished from a 1.0-0.015 (w/w) ratio of Pluronic® F127 and BPO, characterized by an average size of 25nm and a narrow polydispersity index, with a relatively low irritant potential with the cytotoxicity essay. In this study, the deposition of BPO from PM was compared to Benzamycin®, a marketed gel formulation, applied to dorsal porcine skin, that was selected for its resemblance with human skin in hair follicle structure and SC thickness. The data collected demonstrates that Pluronic® F127 was able to safely and efficiently deliver the drug by targeting the PSU, constituting a potential alternative as a drug carrier in BPO formulation needing, although, further *in vivo* trials to support this *in vitro* and *ex vivo* conclusions.⁶⁴

4.3. Psoriasis

Psoriasis is a chronic inflammatory autoimmune disorder, manifested by immunological and biochemical alterations that activate immune cells. Patients with psoriasis experience higher TEWL, an abnormal proliferation and disrupted differentiation of keratinocytes, with inflammatory lesions, linked with augmented levels of growth factors, chemokines, pro-inflammatory markers, and cytokines like interleukin 17 (IL-17), interleukin 23 (IL-23) and tumour necrosis factor α (TNF- α). It is not a life-threatening disease, and it does not affect the overall health of the patient but it can, however, interfere in quality of life and social interactions, resulting in some physical and psychosomatic disorders. Red or pink patches on the skin surface covered by silver or white scales are characteristic of plaque psoriasis. Physicians offer recur to anti-inflammatory drugs for long-term administration, selecting topical over oral drugs in mild to moderate cases of psoriasis. Nevertheless, none of the available treatments can cure this disease completely, with effectiveness and safety.^{43;45;26}

i. Tacrolimus

Isolated from *Streptomyces tsukubaensis*, tacrolimus (TAC) is a macrolide immunosuppressant with a 10-fold great *in vivo* immunosuppressive activity than ciclosporin A. TAC mechanism of action is similar to that of ciclosporin A, binding the immunophilin FKBP12 inside the activated T-cell, indirectly inhibiting the expression of interleukin 2 and immune response by several cytokines and T-cells. Systemic treatments with TAC proved to be effective in psoriasis cases, but they also have unnecessary adverse effects. Topical applications of TAC, however, lacks to demonstrate TAC deposition in psoriasis plaques, being only possible under occlusion or in body areas with thinner skin, as that element eases the

permeation. Some carrier systems have been investigated to promote the bioavailability of TAC, but also increased the transdermal permeation, therefore increasing the potential risk of systems side effects *in vivo*.

Lapteva *et al.* prepared MPEG-dihexPLA micelles using the solvent evaporation method, to serve as nanocarriers for TAC. Different TAC concentrations were loaded to MPEG-dihexPLA (50, 100, 150, 200, 300 and 500mg_{TAC} / g_{copolymer}) and characterized using equation 1, 2 and 3 and also evaluating their stability. Once more, the increasing of drug loading demonstrates to result in API precipitation out of the micelle.

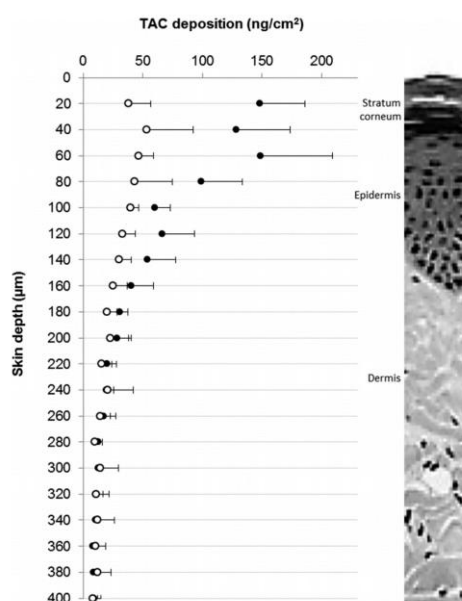


Fig. 12: Cutaneous distribution profile of TAC in the upper layers of human skin (total depth of 400µm and a resolution of 20µm) after a 12h application of the 0.1% micelle formulation (close dots) and Protopic (0.1% w/w) (open dots).⁴³

To compare the cutaneous bioavailability TAC and its distribution profile along the skin layers, a stable 0.1% TAC formulation containing 20nm PM, approximately, was paired with one of the marketed formulations, Protopic® (0.1% w/w), applied to porcine ears. TAC deposition from the micelle formulation after 12h was significantly superior, according to Figure 12, especially in the SC, viable epidermis and superficial dermis, with similar deposition in the deeper layers as Protopic®, suggesting that TAC loaded MPEG-dihexPLA micelles can increase clinical efficacy in psoriasis topical treatment without increasing the risk of potential systemic adverse effects.⁴³

ii. Resveratrol

3,5,4'-trihydroxy-*trans*-stilbene, resveratrol (RES), is a polyphenolic phytoalexin compound that naturally occurs and can be isolated from red wine, berries and grapes skin,

with a studied anti-inflammatory, antioxidant, anti-proliferative immunomodulator and anticancer activities. Its mechanism of action is through the activation of SIRT-1, a Sirtuin gene present in the skin, modulating immune cells, decreasing proliferation and promoting differentiation. It is a safer API for treatment of plaque psoriasis, that can overcome some of the existing concerns with more traditional approaches. However, RES is categorized as class II of the Biopharmaceutics Classification Systems for its poor water solubility, therefore hampering RES bioavailability and topical delivery.^{45,78}

Khurana *et al.*⁴⁵ successfully conducted a study considering Quality by Design development to establish RES loaded PM as an alternative therapy for the treatment of psoriasis plaques. RES loaded PM were prepared using Poloxamer F127 and P123 as copolymers, and film hydration as the selected preparation method. RES-PM were posteriorly formulated in a polymeric micelles carbomer based hydrogel (PMG), for comparison with conventional hydrogel (CG) – distilled water instead of the micellar dispersion and the equivalent quantity of RES, 10mg.

In vitro drug release testing between PMG, CG, RES-PM and RES solution verifies that CG and RES solution showed a burst release in the first 2 hours, while RES-PM and PMG demonstrated a sustained release of up to 12 hours, due to the slow diffusion of RES from the micelles. When comparing RES-PM and PMG for RES skin deposition, results showed that PMG achieve better skin permeation and RES deposition in deeper skin layers. It was also conducted an *in vivo* trial with Swiss Albino mice, divided into 4 groups: group 1 was the control; group 2 was the disease group and groups 3 and 4 were the diseased animals treated with CG and PMG, respectively.

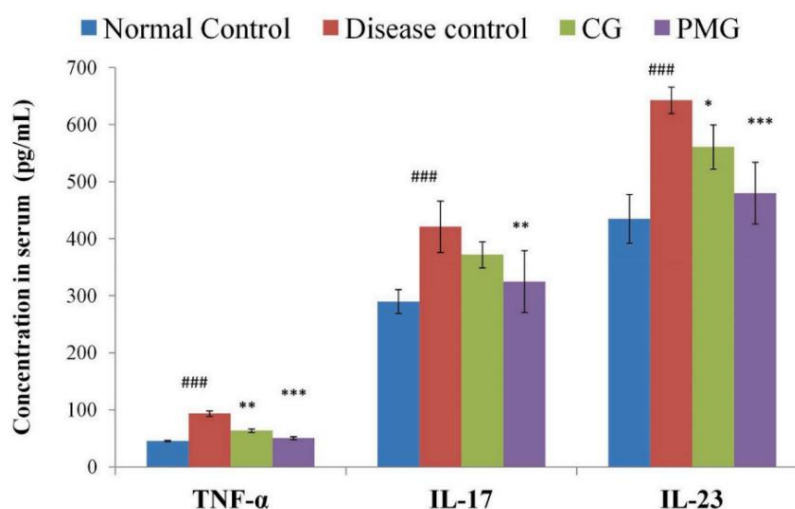


Fig. 13: Serum cytokines concentration (TNF- α , IL-17 and IL-23) of different groups.⁴⁵

After inducing psoriasis in the back of the mice with imiquimod for seven days and treating them for other week, their serum cytokines concentration was measured, revealing that CG and PMG group had a decrease in the levels of IL-17, IL-23 and TNF- α , as described in Figure 13. However, PMG group showed a larger decrease in cytokines levels, as well as a spleen weight much more comparable in the control group, psoriasis free.⁴⁵

iii. Silibinin

Silibinin (SL) is a flavonolignan that can isolate from milk thistle, *Silybum marianum*, and also a silymarin component⁶⁸, that demonstrates hepatoprotective action, along with antioxidant and antineoplastic activity, and can act as a phosphorylation signal inhibitor. As psoriasis is often related with the activation of phosphorylation signals in keratocytes, SL efficacy as an alternative to the conventional treatment approaches was studied by Chavoshy *et al.*⁶⁵ preparing a series of SL loaded PM, experimenting the samples permeation through skin in psoriatic and non-psoriatic mice. Similar to 4.3ii, posteriorly, mice with induced psoriasis were treated with SL the PM-based formulation and compared with the control group. Results showed that SL-PM treated mice experienced a reduction of the psoriasis area index by more than 78%, increasing the drug localization into the psoriatic plaques. Therefore, SL has proven to be a great candidate for alternative psoriasis treatment, especially formulated in a polymeric micelle nanocarrier.⁶⁵

4.4. Fungal infections

Mycoses and other fungal infections can distress more than 25% of population around the globe, affecting particularly immune-compromised patients, due to their age, clinical condition, pathologies, and concomitant bacterial, viral and fungal infections. These opportunistic mycoses, often caused by *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus spp.*, and *Trichophyton spp.*, are responsible for around 1.500.000 deaths every year. Fungal infection treatments include topical or/and oral administration of antifungal agents. Although oral therapeutic options are very effective, they can cause several toxic adverse effects and augment the risk of potential drug interactions.^{79;67}

i. Azoles' Antifungals

Azoles', a pharmacotherapeutic group of substances with antifungal properties, such as terconazole (TCZ), clotrimazole (CLZ), econazole nitrate (ECZ) and fluconazole (FLZ) are

often selected by physicians and pharmaceuticals as the first line of treatment for various fungal infections that can occur in several body areas.

Bachlav *et al.* studied novel micelle-based formulations, as an attempt to increase the bioavailability of azole antifungals, preparing CLZ, ECZ and FLZ micelles with different copolymers, concluding that the optimal formulation can be achieved using ECZ loaded MPEG-dihexPLA, with an incorporation efficiency of 98.3%, calculated according to equation 2. It was also demonstrated that the preparation method can influence the micelle properties, as faster evaporation and addition under sonication produced smaller PM. This PM based nanocarrier was incorporated in a gel pharmaceutical form and compared with the marketed liposomal formulation Pevaryl[®], applied to human and porcine skin, and in both cases, ECZ-PM achieved a significantly higher drug deposition.⁶⁶

Elsalam *et al.* developed Pluronic P123 combined with Pluronic F127 in PM, enriched with Cremophor EL as a stabilizer and penetration enhancer. The purpose of this study was to assess the improvement of physical stability and skin delivery of TCZ in topical formulations. Following the ethanol injection method, several polymeric mixed micelle (PMM) formulations (F1-F8) were prepared, selecting different weight ratios of Pluronic P123 and Pluronic F127, as well as different percentages of Cremophor EL in the aqueous medium, obtaining a range of IE between 42.03 to 97.03%, calculated according to equation 2. After characterization, formulation F7 (40 weight ratio Pluronic drug; 4 weight ratio Pluronic P123/Pluronic F127; 5% Cremophor in aqueous solvent) was carefully chosen as the optimal formulation and, therefore, the one used in the afterwards studies.

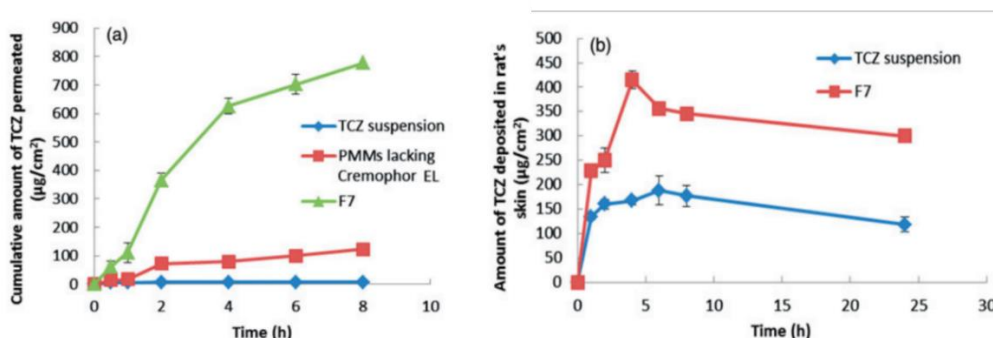


Fig. 14: Ex vivo (a) cumulative amount of TCZ permeated per unit area across skin. In vivo (b) cumulative amount of TCZ deposited per unit area in the skin.⁶⁷

Permeation was performed ex vivo in dorsal new-born rats' skin after being sacrificed, and showed that, comparing F7 with the formulated PMM lacking Cremophor EL and TCZ suspension, the incorporation of this additional surfactant in the formulation enhanced the skin delivery (Figure 14) by potentially augmenting the interaction of PMM with the keratin in

the corneocytes. *In vivo*, skin deposition of F7 was compared in TCZ suspension in mice, demonstrating a significantly higher calculated area under curve (AUC) through the 24h-experiment, without showing inflammation, irritation or significant alterations in the integrity of both the epidermis or the dermis layers of the skin, indicating the potential of PMM in overcoming the SC barrier and, thus, constituting a promising option to topic fungal infection treatments.⁶⁷

Table 2: PM prepared for skin delivery described in the literature in the last decade.

Active compounds	Polymers used in the composition of micellar carrier	Conclusions	Ref
ANTI-AGEING			
Oleanolic Acid	Poloxamer 407	Enhancement in the efficacy of wrinkle alleviation treatment	60
Hyaluronan	Oleyl-hyaluronan Hexyl-hyaluronan	Drug reach deeper layers in porcine skin	61
CoQ10	Oleyl-hyaluronan	Enhancement in skin hydration	61
ACNE VULGARIS			
All-trans Retinoic Acid (Tretinoin)	Poly(ethylene glycol) conjugated Phosphatidylethanolamine	Higher stability profile with slower drug oxidation	42
All-trans Retinoic Acid (Tretinoin)	Diblock methoxy-poly(ethylene glycol)-poly(hexyl-substituted lactic acid)	Higher efficiency than marketed formulations	62
Adapalene	D- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate	Targeted drug delivery capacity Higher efficiency at lower dose than the marketed formulations	63
Benzoyl Peroxide	Pluronic® F127	Targeted drug delivery capacity	64
PSORIASIS			
Tacrolimus	Diblock Methoxy-poly(ethylene glycol)-poly(hexyl-substituted lactic acid)	Enhancement in skin drug deposition	43
Resveratrol	Pluronic® P123 Pluronic® F127	Decrease in the cytokine levels	45
Silibinin	-	Reduction of psoriasis index area	65
FUNGAL INFECTIONS			
Clotrimazole Econazole nitrate Fluconazole	Methoxy-poly(ethylene glycol)-poly(hexyl-substituted lactic acid)	Enhancement in skin drug deposition	66
Terconazole	Pluronic® P123 Pluronic® F127 Cremophor EL	Higher permeation Higher skin deposition	67

5. Nanotoxicology

Nanoparticles occurred naturally in the environment over the course of the years and their intentional use dates from centuries, but their engineered production is relatively recent. Nanotechnology has been evolving over the last decades and offers several alternatives and solutions to nowadays problems in pharmaceutical and cosmetic product development and various other fields of application.⁶¹ However, when working with submicron materials, safety issues and toxicity concerns towards human and environmental health can be raised, and it is required to assess the characterization of the nanocarrier materials, evaluating and optimizing their physicochemical properties such as particle size, morphology, aspect ratio and surface charge that can influence the reactivity, transport and nanotoxicity of the compounds.

When selecting substances, biocompatible and biodegradable organic substances demonstrate lower toxicity levels than inorganic substances, as they minimize the risk of non-biodegradable foreign particles accumulation in the human body and the ecosystem. Furthermore, by-products and sub-products of the nanosized constituents' production can also exhibit potential toxicity and thus, it is as well fundamental to prudently ponder the proper production process.⁸⁰ Nanocarriers can also add up to econanotoxicology and environmental concerns if an appropriate characterization and preparation is not conducted. Taking that in consideration, the major challenges include the assessment of the toxicology in complex ecosystems, the characterization of engineered nanomaterials in a natural environment, and the verification of the fate, possible accumulation and consequent effects in soil and the aquatic systems.⁸¹

There are still some barriers on the translation of the *in vitro* to the *in vivo* PM toxicity results, hampering the total elimination of animal testing.⁸² Kawaguchi *et al.* examined the toxicity of non-loaded PM and even at significantly high doses, no pathological abnormality was found, observing only a transient activation of the mononuclear phagocytic system in the spleen and liver.⁸³ In the *in vivo* trials conducted with PM-based formulations, these nanocarrier systems proved a low toxicity profile, sometimes so mild that cannot be qualified as dose-limiting toxicity,⁸⁴ especially when compared to other nanocarrier systems.⁸⁵

Despite these results, the nanotoxicity and econanotoxicity of PM-based carrier systems must be carefully assessed both *in vitro* and *in vivo*, and further guidance and regulation of the tests should be developed by the regulatory agencies.⁸⁶

6. Regulatory Aspects

The safety of the patient should be one of the main concerns when formulating a new pharmaceutical product containing nanomaterials. When regulating the research, development and commercialization of nanomaterials in the world, the regulatory agencies lack in uniformizing the given information. For instance, nanomaterial-based nanomedicine can be classified as medicines and also as medical devices.⁸⁶

Nanomaterials are more difficult to categorize and characterize, and given the number of parameters that need to be taken in consideration, the variety of nanomaterial constituents, models and methodologies, this is a complex matter that failed a number of attempts to describe general rules.³⁷ In the EU and USA, the European Medicines Union (EMU) and the FDA – the regulation bodies, respectively, have been publishing several preliminary guidelines for a range of nanomaterial-based medicine preparation standards. However, no formal document is presently published.⁸⁶ Furthermore, the prolonged process of development regarding nanomaterials can also be a complex matter when applying to a compound patent.⁸⁷

Due to the increasing incorporation of nanomaterials in cosmetic product formulations, it was necessary to create and implement specific legislation. To be commercialized in the European Union (EU) market, all cosmetic products must obey the Regulation European Commission (EC) n. °1223/2009⁸⁸ and have a Product Information File (PIF) where, among other important information, a complete safety report has to be included.⁸⁹

Cosmetics containing nanomaterials in the formulation should be subjected to special requirements that need to be presented, such as the specification of the particle range size, and the declaration of the presence of nanomaterials in the product, as well as the use of the suffix 'nano', in brackets, after the name of the ingredient with nanomaterials, in the international nomenclature of cosmetic ingredients (INCI) list of ingredients.⁸⁹ 6 months before the product enters the EU market, the responsible person – a legal person in the UE, has the duty to notify the nanomaterials in the products, online, in the EU Cosmetic Products Notification Portal (CPNP), where the information is accessible for Competent Authorities, Poison Centres and cosmetic distributors.⁹⁰ Based on the existent information in the CPNP, the EC elaborated a Catalogue of Nanomaterials, containing all the nanomaterials approved for cosmetic use. In the USA, the FDA is the responsible agency and unlike the EU, cosmetic ingredients do not require the approval of the regulatory agency to be commercialized, excepting the colorant agents.⁹¹

7. Concluding remarks and future perspectives

Nanotechnology has become an instrument in all of its fields of application, proving its value on overcoming problems and reaching what in the past seemed unachievable. After decades of research on PM in the pharmaceutical science field, there are several clinical applications of PM-based products, and the future appears to be promising.

Considering the anatomy and physiology of human skin, the major challenge with pharmaceutical and cosmetic products is to successfully overcome the skin barrier, to penetrate more deeply in the skin layers and to sustain the release of the API to avoid overdosing, resulting in possible adverse side effects and toxicity. In addition, drugs with high lipophilicity and low solubility are often more difficult to formulate and do not have high permeation. Formulations with APIs loaded in PM for topical application can resolve that issue by loading these hydrophobic drugs in their inner core and are, generally, more available to exert their therapeutic action, enhancing the efficacy even with lower doses per area unit and reducing, consequently, local irritation, keeping the integrity of the skin.

Reviewing the studies conducted over the last decade, it is possible to affirm that the incorporation of poorly soluble drugs in PM for topical treatment of skin diseases, such as acne vulgaris, psoriasis and fungal infections, can be an opportunity for a successful therapeutic option, with a controlled release of the API, a higher bioavailability profile, higher efficacy and fewer local and systemic adverse side effects. Therefore, the perspective is that in the years to come, more research and development is going to be made in the PM field, enlarging the applications and translating the *in vivo* results to more clinical trials and commercialized pharmaceutical products that suit the needs of the patients.

In cosmetics, the competition and evolution of the market is notorious, and consumers are nowadays more informed regarding products and ingredients, demanding the finest galenic formulations and, therefore, continuously challenging the industry to overcome the barriers and deliver new and innovative solutions. Due to the increasing of life expectancy, the anti-ageing skincare market has grown over the years, with customers more interested in delaying the signs of the time, and the perspective is for this area to continue to evolve.

The future appears to be promising for PM-based formulations for dermal drug delivery, and proofs are given that PM might be one of the alternatives to conventional treatment options and conventional cosmetic products. Nevertheless, there is always room for further studies, and it is important to fully understand the consequences of the PM usage in larger scale in human health, the fauna, the flora and the complex ecosystems in our globe.

REFERENCES

1. COMISSÃO EUROPEIA (CE) - Diretiva 2003/89/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 10 de Novembro de 2003. **Jornal Oficial da União Europeia**. 2013:L308 (2003) 15–18.
2. PHADERMROD, Boonyarat; CROWDER, Richard M.; WILLS, Gary B. - Importance-Performance Analysis based SWOT analysis. **International Journal of Information Management**. ISSN 02684012. 44:2019) 194–203. doi: 10.1016/j.ijinfomgt.2016.03.009.
3. ALVES, Elisabete De Fátima - **Manual de Acolhimento**
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria 277/2012, 2012-09-12 - DRE** Disponível em <https://dre.pt/pesquisa/-/search/175991/details/maximized>
5. GLINTT - **Sifarma** [Consult. 25 apr. 2021]. Disponível em <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
6. INFARMED I.P. - **Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde**, atual. 2014. [Consult. 6 mar. 2021]. Disponível em https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescriçao/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872
7. Portaria 1429/2007, 2007-11-02 - DRE. **Diário da República n.º 211/2007, Série I de 2007-11-02 (07- 7993–7993**. [Consult. 6 jun. 2021]. Disponível em <https://dre.pt/pesquisa/-/search/629418/details/maximized>
8. ANF - Circular n.º 0321-2020. **Associação Nacional das Farmácias**. September (2020).
9. DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE - **Perguntas Frequentes Categoria - COVID-19**, atual. 2020. [Consult. 10 jun. 2021]. Disponível em <https://covid19.min-saude.pt/category/perguntas-frequentes/>
10. GUPTA, Shaman; JAIN, Sanjiv Kumar - The 5S and kaizen concept for overall improvement of the organisation: a case study. **International Journal of Lean Enterprise Research**. ISSN 1754-2294. 1:1 (2014) 22. doi: 10.1504/IJLER.2014.062280.
11. INFARMED. IP. - **Influvac Tetra® - Resumo das Características do Medicamento**, atual. 2020. [Consult. 23 jan. 2021]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
12. INFARMED. IP. - **Victan - Resumo das Características do Medicamento** [Consult.

9 mar. 2021]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

13. INFARMED. IP. - **Eucreas - Resumo das Características do Medicamento** [Consult. 1 may. 2021]. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eucreas-epar-product-information_pt.pdf

14. I.P., INFARMED. - **Icandra - Resumo das Características do Medicamento** [Consult. 1 may. 2021]. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/icandra-epar-product-information_pt.pdf

15. INFARMED I.P. - **Candiset - Resumo das Características do Medicamento** [Consult. 9 mar. 2021]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

16. INFARMED. IP. - **Procto-glyvenol - Resumo das Características do Medicamento** [Consult. 9 mar. 2021]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

17. INFARMED. IP. - **Daflon - Resumo das Características do Medicamento** [Consult. 9 mar. 2021]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

18. SONAE - **História Sonae**, atual. 2019. [Consult. 6 jun. 2021]. Disponível em <https://www.sonae.pt/pt/sonae/historia/>

19. SONAE - **Sonae no Mundo**, atual. 2021. [Consult. 10 jun. 2021]. Disponível em <https://sonae.pt/pt/sonae/onde-estamos/>

20. SONAE - **O Grupo e os Negócios - Sonae**, atual. 2018. [Consult. 10 jun. 2021]. Disponível em <http://sonae.pt/pt/sonae/o-grupo-e-os-negocios/>

21. SONAE MC - **Negócios - SonaeMC** [Consult. 10 jun. 2021]. Disponível em <https://sonaemc.com/negocios/>

22. ECHA - **Identificador Único de Fórmula (UFI) - Poison Centres** [Consult. 15 may. 2021]. Disponível em <https://poisoncentres.echa.europa.eu/pt/ufi-generator>

23. SONAE - **Improving our work - Projetos Anuais - Comunidade - Sonae** [Consult. 10 jun. 2021]. Disponível em <https://www.sonae.pt/pt/inovacao/projetos/improving-our-work/>

24. CONTINENTE - **Escola Missão Continente** [Consult. 7 jun. 2021]. Disponível em

<https://missao.continente.pt/escola-missao-continente/>

25. TRENDWATCHING BV - **21 trends for 2021 | Consumer trends and business opportunities** [Consult. 10 jun. 2021]. Disponível em <https://info.trendwatching.com/21-trends-for-2021>
26. MAKHMALZADE, BehzadSharif; CHAVOSHY, Fateme - Polymeric micelles as cutaneous drug delivery system in normal skin and dermatological disorders. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**. ISSN 2231-4040. 9:1 (2018) 2. doi: 10.4103/japtr.JAPTR_314_17.
27. NAFISI, Shohreh; MAIBACH, Howard I. - Skin penetration of nanoparticles. In **Emerging Nanotechnologies in Immunology**. [S.l.] : Elsevier, 2018 [Consult. 4 jul. 2021]. Disponível em <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323400169000038>>. ISBN 9780323400169. p. 47–88.
28. GHASEMIYEH, Parisa; MOHAMMADI-SAMANI, Soliman - Potential of Nanoparticles as Permeation Enhancers and Targeted Delivery Options for Skin: Advantages and Disadvantages. **Drug Design, Development and Therapy**. ISSN 1177-8881. Volume 14:2020) 3271–3289. doi: 10.2147/DDDT.S264648.
29. SIMÕES, Ana *et al.* - A practical framework for implementing Quality by Design to the development of topical drug products: Nanosystem-based dosage forms. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 03785173. 548:1 (2018) 385–399. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.06.052.
30. BAYDA, Samer *et al.* - The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical–Physical Applications to Nanomedicine. **Molecules**. ISSN 1420-3049. 25:1 (2019) 112. doi: 10.3390/molecules25010112.
31. STARIGAZDOVÁ, Jana *et al.* - In vitro investigation of hyaluronan-based polymeric micelles for drug delivery into the skin: The internalization pathway. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. ISSN 09280987. 143:2020) 105168. doi: 10.1016/j.ejps.2019.105168.
32. EC.EUROPA.EU - Definition of a Nanomaterial. **European Commission**. 2011:38 (2011) 2015.
33. GHEZZI, M. *et al.* - Polymeric micelles in drug delivery: An insight of the techniques for their characterization and assessment in biorelevant conditions. **Journal of Controlled**

Release. ISSN 01683659. 332:2021) 312–336. doi: 10.1016/j.jconrel.2021.02.031.

34. ALMEIDA, Mauro *et al.* - Poloxamers, poloxamines and polymeric micelles: Definition, structure and therapeutic applications in cancer. **Journal of Polymer Research.** ISSN 1022-9760. 25:1 (2018) 31.

35. CABRAL, Horacio; KATAOKA, Kazunori - Progress of drug-loaded polymeric micelles into clinical studies. **Journal of Controlled Release.** ISSN 01683659. 190:2014) 465–476.

36. ZHENG, Xue *et al.* - An overview of polymeric nanomicelles in clinical trials and on the market. **Chinese Chemical Letters.** ISSN 10018417. 32:1 (2021) 243–257.

37. HWANG, Duhyeong; RAMSEY, Jacob D.; KABANOV, Alexander V. - Polymeric micelles for the delivery of poorly soluble drugs: From nanoformulation to clinical approval. **Advanced Drug Delivery Reviews.** ISSN 0169409X. 156:2020) 80–118.

38. AHMAD, Zaheer *et al.* - Polymeric micelles as drug delivery vehicles. **RSC Adv.** ISSN 2046-2069. 4:33 (2014) 17028–17038.

39. YOTSUMOTO, K. *et al.* - The improvement on the skin penetration of water insoluble drugs by polymeric micelles. **Journal of Investigative Dermatology.** ISSN 0022202X. 138:5 (2018) S178.

40. KIM, Sungwon *et al.* - Overcoming the barriers in micellar drug delivery: loading efficiency, in vivo stability, and micelle–cell interaction. **Expert Opinion on Drug Delivery.** ISSN 1742-5247. 7:1 (2010) 49–62.

41. TRIVEDI, Ruchit; KOMPELLA, Uday B. - Nanomicellar formulations for sustained drug delivery: strategies and underlying principles. **Nanomedicine.** ISSN 1743-5889. 5:3 (2010) 485–505.

42. WICHIT, Angkana *et al.* - Polymeric Micelles of PEG-PE as Carriers of All-Trans Retinoic Acid for Stability Improvement. **AAPS PharmSciTech.** ISSN 1530-9932. 13:1 (2012) 336–343.

43. LAPTEVA, Maria *et al.* - Polymeric Micelle Nanocarriers for the Cutaneous Delivery of Tacrolimus: A Targeted Approach for the Treatment of Psoriasis. **Molecular Pharmaceutics.** ISSN 1543-8384. 11:9 (2014) 2989–3001.

44. JO, Min Jeong *et al.* - Physicochemical, Pharmacokinetic, and Toxicity Evaluation of Methoxy Poly(ethylene glycol)-b-Poly(d,l-Lactide) Polymeric Micelles Encapsulating Alpinumisoflavone Extracted from Unripe *Cudrania tricuspidata* Fruit. **Pharmaceutics.** ISSN

1999-4923. 11:8 (2019) 366.

45. KHURANA, Bharat; ARORA, Daisy; NARANG, Raj Kumar - QbD based exploration of resveratrol loaded polymeric micelles based carbomer gel for topical treatment of plaque psoriasis: In vitro, ex vivo and in vivo studies. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**. ISSN 17732247. 59:2020) 101901.
46. CASIRAGHI, Antonella *et al.* - Investigation of the Effect of Different Emulsifiers on the Transdermal Delivery of EGCG Entrapped in a Polymeric Micelle System. **Planta Medica**. ISSN 0032-0943. 83:05 (2016) 405–411.
47. SEINO, Haruyoshi *et al.* - Efficient Percutaneous Delivery of the Antimelanogenic Agent Glabridin Using Cationic Amphiphilic Chitosan Micelles. **PLOS ONE**. ISSN 1932-6203. 11:10 (2016) e0164061.
48. GUNGOR, Sevgi; KAHRAMAN, Emine; OZSOY, Yildiz - Polymeric micelles for cutaneous drug delivery. In **Nano based drug delivery**. [S.l.] : IAPC Publishing, 2015 Disponível em http://iapc-obp.com/assets/files/992112_08_NBDD_14.pdf p. 367–387.
49. CHO, Heui Kyoung *et al.* - Polymeric vehicles for topical delivery and related analytical methods. **Archives of Pharmacal Research**. ISSN 0253-6269. 37:4 (2014) 423–434.
50. BHATTACHARJEE, Sourav - DLS and zeta potential – What they are and what they are not? **Journal of Controlled Release**. ISSN 01683659. 235:2016) 337–351.
51. AKALA, Emmanuel O.; ADESINA, Simeon K. - Fabrication of polymeric core-shell nanostructures. In **Nanoscale Fabrication, Optimization, Scale-Up and Biological Aspects of Pharmaceutical Nanotechnology**. [S.l.] : Elsevier, 2018 [Consult. 13 jul. 2021]. Disponível em <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128136294000012>>. ISBN 9780128136294. p. 1–49.
52. LAPTEVA, Maria; KALIA, Yogeshvar N. - Related Topic: Encapsulation Technologies—Polymeric Micelles in Dermal and Transdermal Delivery. In **Skin Permeation and Disposition of Therapeutic and Cosmeceutical Compounds**. Tokyo : Springer Japan, 2017 Disponível em http://link.springer.com/10.1007/978-4-431-56526-0_12>. ISBN 9784431565260. p. 143–152.
53. ALIABADI, H. *et al.* - Encapsulation of hydrophobic drugs in polymeric micelles through co-solvent evaporation: The effect of solvent composition on micellar properties and drug loading. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 03785173. 329:1–2 (2007) 158–

165.

54. YOTSUMOTO, Kensuke *et al.* - Improvement of the skin penetration of hydrophobic drugs by polymeric micelles. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 03785173. 553:1–2 (2018) 132–140.

55. JOHN, F.; EBLING, G.; MONTAGNA, W. - **Human skin | anatomy | Britannica.com**, atual. 2018.

56. ZEB, Alam *et al.* - Potential of nanoparticulate carriers for improved drug delivery via skin. **Journal of Pharmaceutical Investigation**. ISSN 2093-5552. 49:5 (2019) 485–517.

57. FODOR, Lucian; ULLMANN, Yehuda - **Aesthetic Applications of Intense Pulsed Light**. Cham : Springer International Publishing, 2020 Disponível em <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-22829-3>. ISBN 978-3-030-22828-6.

58. PROW, Tarl W. *et al.* - Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**. ISSN 0169409X. 63:6 (2011) 470–491.

59. GÜNGÖR, Sevgi; KAHRAMAN, Emine - Nanocarriers Mediated Cutaneous Drug Delivery. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. ISSN 09280987. 158:2021) 105638.

60. AN, Joo Young *et al.* - Development of Polymeric Micelles of Oleanolic Acid and Evaluation of Their Clinical Efficacy. **Nanoscale Research Letters**. ISSN 1556-276X. 15:1 (2020) 133.

61. ŠMEJKALOVÁ, Daniela *et al.* - Hyaluronan polymeric micelles for topical drug delivery. **Carbohydrate Polymers**. ISSN 01448617. 156:2017) 86–96.

62. LAPTEVA, Maria *et al.* - Self-assembled polymeric nanocarriers for the targeted delivery of retinoic acid to the hair follicle. **Nanoscale**. ISSN 2040-3364. 7:44 (2015) 18651–18662.

63. KANDEKAR, Somnath G. *et al.* - Selective delivery of adapalene to the human hair follicle under finite dose conditions using polymeric micelle nanocarriers. **Nanoscale**. ISSN 2040-3364. 10:3 (2018) 1099–1110.

64. KAHRAMAN, Emine *et al.* - Polymeric micellar nanocarriers of benzoyl peroxide as potential follicular targeting approach for acne treatment. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**. ISSN 09277765. 146:2016) 692–699.

65. CHAVOSHY, Fateme *et al.* - Delivery and Anti-Psoriatic Effect of Silibinin-Loaded

Polymeric Micelles: An Experimental Study in the Psoriatic Skin Model. **Current Drug Delivery**. ISSN 15672018. 17:9 (2020) 787–798.

66. BACHHAV, Y. G. *et al.* - Novel micelle formulations to increase cutaneous bioavailability of azole antifungals. **Journal of Controlled Release**. ISSN 01683659. 153:2 (2011) 126–132.

67. ABD-ELSALAM, Wessam H.; EL-ZAHABY, Sally A.; AL-MAHALLAWI, Abdulaziz M. - Formulation and in vivo assessment of terconazole-loaded polymeric mixed micelles enriched with Cremophor EL as dual functioning mediator for augmenting physical stability and skin delivery. **Drug Delivery**. ISSN 1071-7544. 25:1 (2018) 484–492.

68. HUNG, Chi-Feng *et al.* - Topical delivery of silymarin constituents via the skin route. **Acta Pharmacologica Sinica**. ISSN 1671-4083. 31:1 (2010) 118–126.

69. KOHL, E. *et al.* - Skin ageing. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. ISSN 09269959. 25:8 (2011) 873–884.

70. BINIEK, Krysta *et al.* - Understanding age-induced alterations to the biomechanical barrier function of human stratum corneum. **Journal of Dermatological Science**. ISSN 09231811. 80:2 (2015) 94–101.

71. KOBAYASHI, Takashi; CHANMEE, Theerawut; ITANO, Naoki - Hyaluronan: Metabolism and Function. **Biomolecules**. ISSN 2218-273X. 10:11 (2020) 1525.

72. MAN, M. Q. *et al.* - Variation of Skin Surface pH, Sebum Content and Stratum Corneum Hydration with Age and Gender in a Large Chinese Population. **Skin Pharmacology and Physiology**. ISSN 1660-5535. 22:4 (2009) 190–199.

73. CONTIPRO - **DELCORE - SPECIFICATIONS**. Dolní Dobrouč : [s.n.] [Consult. 5 mar. 2021]. Disponível em www.contipro.com/anti-aging

74. TAN, J. K. L.; BHATE, K. - A global perspective on the epidemiology of acne. **British Journal of Dermatology**. ISSN 00070963. 172:S1 (2015) 3–12.

75. BRAMMANN, Christoph; MÜLLER-GOYMANN, Christel C. - An update on formulation strategies of benzoyl peroxide in efficient acne therapy with special focus on minimizing undesired effects. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 03785173. 578:2020) 119074.

76. IRBY, Cynthia E.; YENTZER, Brad A.; FELDMAN, Steven R. - A Review of Adapalene in the Treatment of Acne Vulgaris. **Journal of Adolescent Health**. ISSN 1054139X. 43:5 (2008) 421–424.

77. PUIG-RIGALL, Joan *et al.* - Poloxamine/D- α -Tocopheryl polyethylene glycol succinate (TPGS) mixed micelles and gels: Morphology, loading capacity and skin drug permeability. **Journal of Molecular Liquids**. ISSN 01677322. 324:2021) 114930.
78. SANTOS, Ana Cláudia *et al.* - Nanotechnology-based formulations for resveratrol delivery: Effects on resveratrol in vivo bioavailability and bioactivity. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**. ISSN 09277765. 180:2019) 127–140.
79. PFALLER, Michael A.; DIEKEMA, Daniel J. - Epidemiology of Invasive Mycoses in North America. **Critical Reviews in Microbiology**. ISSN 1040-841X. 36:1 (2010) 1–53.
80. SANTOS, Ana Cláudia *et al.* - Nanocarriers for resveratrol delivery: Impact on stability and solubility concerns. **Trends in Food Science & Technology**. ISSN 09242244. 91:2019) 483–497.
81. MAURER-JONES, Melissa A. *et al.* - Toxicity of Engineered Nanoparticles in the Environment. **Analytical Chemistry**. ISSN 0003-2700. 85:6 (2013) 3036–3049.
82. LADEIRA, Rita; VEIGA, Francisco; FIGUEIRAS, Ana - Nanotoxicologia: Uma Área Emergente. **Acta Farmacêutica Portuguesa**. ISSN 2182-3340. 8:2 (2019) 57–81.
83. KAWAGUCHI, Takanori *et al.* - Histological study on side effects and tumor targeting of a block copolymer micelle on rats. **Journal of Controlled Release**. ISSN 01683659. 136:3 (2009) 240–246.
84. YOKOYAMA, Masayuki - Polymeric micelles as a new drug carrier system and their required considerations for clinical trials. **Expert Opinion on Drug Delivery**. ISSN 1742-5247. 7:2 (2010) 145–158.
85. YOKOYAMA, Masayuki - Polymeric micelles as drug carriers: their lights and shadows. **Journal of Drug Targeting**. ISSN 1061-186X. 22:7 (2014) 576–583.
86. FOULKES, Rachel *et al.* - The regulation of nanomaterials and nanomedicines for clinical application: current and future perspectives. **Biomaterials Science**. ISSN 2047-4830. 8:17 (2020) 4653–4664.
87. AKHTAR, Nida; VERMA, Anurag; PATHAK, Kamla - Exploring preclinical and clinical effectiveness of nanoformulations in the treatment of atopic dermatitis: Safety aspects and patent reviews. **Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University**. ISSN 11100931. 55:1 (2017) 1–10.

88. EU - REGULATION (EC) No 1223/2009 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL. **Official Journal of the European Union**. 1223 (2009) 342/59–208.
89. FERREIRA, Marta S. *et al.* - Regulamentação dos produtos cosméticos: uma perspetiva da evolução em Portugal e na União Europeia. **Acta Farmacêutica Portuguesa**. ISSN 2182-3340. 10:1 (2021) 4–18.
90. EC.EUROPA.EU - **Cosmetic product notification portal | Mercado Interno, Indústria, Empreendedorismo e PME** [Consult. 2 jun. 2021]. Disponível em https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/cpnp_pt
91. SANTOS, Ana Cláudia *et al.* - Nanotechnology for the development of new cosmetic formulations. **Expert Opinion on Drug Delivery**. ISSN 17447593. 16:4 (2019) 313–330.