

Joana Isabel Pinto Ribeiro Ferreira

Desenvolvimento nanotecnológico de dispositivos biomédicos e dermocosméticos



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2012

Joana Isabel Pinto Ribeiro Ferreira

Desenvolvimento nanotecnológico de dispositivos biomédicos e dermocosméticos



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2012

Desenvolvimento nanotecnológico de dispositivos biomédicos e dermocosméticos

Orientadora: Professora Doutora Eliana B. Souto

Autor: Joana Isabel Pinto Ribeiro Ferreira

X

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para
obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Resumo

A Nanotecnologia consubstancia-se num campo extremamente fértil de pesquisa e torna-se num grande desafio para os investigadores, repleto de janelas de oportunidades no sentido da pesquisa e do desenvolvimento de materiais que apresentem novas ou melhores propriedades e funcionalidades, dadas as suas dimensões na escala nanométrica, e que de outro modo seria muito difícil, ou mesmo impossível de serem alcançadas.

A Nanotecnologia tem revolucionado o mundo da ciência e da tecnologia, trazendo grandes expectativas para o desenvolvimento de países e indústrias. A revolução refere-se a tecnologias em que a matéria é manipulada à escala atómica e molecular para criar novos materiais e processos com características funcionais diferentes dos materiais comuns. Por se tratar de uma tecnologia multidisciplinar, que consiste na área da física, química, biologia, medicina, entre outras, o campo de aplicação da Nanotecnologia é vasto.

No campo farmacêutico tem-se procurado rentabilizar esta nova ciência para alcançar os meios para realizar e melhorar diagnósticos, originando uma capacidade de tratamento mais atempada e eficiente. É uma tecnologia que demonstra ser de grande interesse no desenvolvimento de novos sistemas terapêuticos para veicular fármacos já comercializados, mas que comprometem a sua segurança e eficácia.

Neste sentido, sendo o propósito fundamental da pesquisa em tecnologia farmacêutica a conceção de formulações bem sucedidas para uma terapia eficaz, tendo em conta várias questões incluindo as exigências terapêuticas e adesão do paciente, o resultado desta investigação proporciona uma ampla revisão sobre a aplicabilidade da Nanotecnologia no desenvolvimento de dispositivos biomédicos e dermocosméticos, concretamente no que concerne ao tratamento de doenças e melhorias associadas à pele respetivamente, bem como a sua credibilidade e comercialização no mercado.

Abstract

Nanotechnology is an extremely fertile field of research and becomes a great challenge to the researchers and full of opportunities. The development of materials at the nanoscale creates new or improved properties and functionalities, due to its dimensions in the nanometre scale, which would otherwise be very difficult or impossible to reach.

Nanotechnology has revolutionized the world of science and technology, creating great expectations for the development of countries and industries. The revolution refers to the technologies in which the substance is manipulated at the atomic and molecular scale to create new materials and processes with different functional characteristics of common materials. Due to the fact that it is a multidisciplinary technology, which consists in the various areas such as physics, chemistry, biology and medicine, the scope of Nanotechnology is broad.

In the pharmaceutical field, this new science has been used to achieve the necessary means to make and improve diagnosis, resulting in a more effective and efficient treatment capacity. It is a technology that proves to be of great interest in developing new therapeutic systems for conveying drugs already marketed, but that compromise their safety and efficacy.

The design of successful formulations for effective therapy is a fundamental purpose of pharmaceutical technology research, taking into account various issues including the therapy requirements and patient's compliance. The result of the present work is to provide a comprehensive review about the applications of nanotechnology on the development of biomedical devices and dermocosmetics, specifically with regard to the treatment of diseases and enhancements associated to the skin, its credibility and features.

Agradecimentos

Na presente monografia gostaria de agradecer, em primeiro lugar, à minha orientadora, Prof. Dr.^a Eliana B. Souto, pela oportunidade que me concedeu para a realização da minha tese, bem como pela disponibilidade e interesse que demonstrou ao longo da mesma.

Quero igualmente deixar um agradecimento especial à Dr.^a Ana Macedo e à Dr.^a Joana Figueiro, por todos os conhecimentos transmitidos, pelo auxílio e disponibilidade, que sempre me foram dispensados com simpatia, boa vontade e incentivo.

Não podia deixar de agradecer também aos meus colegas e familiares pelo companheirismo, disponibilidade e apoio prestado, fundamentais para a aprendizagem e realização do meu objetivo, a concretização do meu curso.

A todos, o meu sincero obrigada.

Índice Geral

<u>Resumo</u>	i
<u>Abstract</u>	ii
<u>Agradecimentos</u>	iii
<u>Índice Geral</u>	iv
<u>Índice de Figuras</u>	ix
<u>Índice de Tabelas</u>	x
<u>Lista de abreviaturas e símbolos</u>	xi
<u>INTRODUÇÃO</u>	1
I. Nanotecnologia	3
1.1. Contexto histórico	3
1.2. Conceito de Nanotecnologia	4
1.2.1. Nanopartículas	6
1.3. Nanociência e Nanotecnologia.....	7
1.4. Vantagens e implicações da Nanotecnologia.....	7
1.5. Áreas e principais campos de aplicação.....	11
1.5.1. Nanobiotecnologia	11
1.5.2. Nanomedicina	12

1.5.3. Nanomateriais	13
1.5.3.1. Técnicas utilizadas na obtenção de nanomateriais.....	15
II. Nanotecnologia no campo farmacêutico	16
III. Dispositivos biomédicos	19
3.1. Introdução ao conceito de dispositivo biomédico.....	19
3.2. Dispositivos implantáveis	20
3.2.1. Liberação terapêutica controlada	20
3.2.2. Dispositivos implantáveis de liberação de fármacos	21
3.2.2.1. Bombas osmóticas	21
3.2.2.2. Polímeros biodegradáveis	22
3.2.2.3. MEMS/NEMS.....	23
3.3. Nano Terapêutica injetável	24
3.4. Agentes de contraste	26
3.4.1. Agentes de contraste à base de nanopartículas aprovados para uso clínico.....	27
3.4.2. Agentes de contraste baseados em nanopartículas para ensaios clínicos.....	29
3.4.3. Agentes de contraste baseados em nanopartículas em desenvolvimento pré-clínico	30
IV. Dispositivos dermocosméticos	33
4.1. Introdução ao conceito de dispositivo dermocosmético	33

4.2. Definição e propriedades de nanopartículas lipídicas (SLN vs. NLC)	36
4.2.1. Nanopartículas Lipídicas Sólidas (SLN).....	38
4.2.1.1. Tipo I.....	38
4.2.1.2. Tipo II	39
4.2.1.3. Tipo III	39
4.2.2. Transportadores Lipídicos Nanoestruturados (NLC).....	40
4.2.2.1. Tipo I.....	40
4.2.2.2. Tipo II	41
4.2.2.3. Tipo III	42
4.3. Métodos de produção de nanopartículas lipídicas	42
4.3.1. Homogeneização a alta velocidade e sonicação	43
4.3.2. HPH.....	43
4.3.2.1. A quente	44
4.3.2.2. A frio	45
4.3.3. Emulsificação/ evaporação do solvente	46
4.3.4. Microemulsão	46
4.4. Propriedades das nanopartículas lipídicas.....	46

4.4.1. Adesividade, oclusão e hidratação	47
4.4.2. Lubrificação e emoliência	49
4.4.3. Controlo do pH e efeitos osmóticos	50
4.4.4. Aspeto das formulações	51
4.4.4.1. Efeito de branqueamento	51
4.4.4.2. Estabilização química dos ingredientes ativos	51
4.4.5. Efeitos na pele	52
4.4.5.1. Perfil de libertação	52
4.4.5.2. Penetração na pele	52
4.5. Aplicações dermocosméticas das nanopartículas lipídicas	53
4.5.1. SLN e NLC como veículos tópicos para protetores solares e ingredientes ativos antienvhecimento	53
4.5.2. SLN e NLC como veículos tópicos para perfumes e repelentes	54
V. Dispositivos biomédicos e dermocosméticos comercializados	55
5.1. Dispositivos biomédicos comercializados	55
5.2. História e visão global de produtos cosméticos baseados em nanopartículas lipídicas no mercado	55
5.2.1. NanoRepair Q10 creme e <i>sérum</i>	56
5.2.2. NanoVital Q10 CLR TM	57

<u>CONCLUSÃO GERAL</u>	58
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	59

Índice de Figuras

Figura 1 – Tamanhos comparativos do mundo “ <i>nano</i> ”.....	5
Figura 2 – Ilustração da aplicabilidade da Nanotecnologia nas diversas áreas.....	8
Figura 3 – Ilustração dos métodos físicos (<i>top down</i>) e químicos (<i>bottom up</i>) na síntese de nanoestruturas.....	15
Figura 4 – Representação esquemática de SLN e NLC.....	37
Figura 5 – Ilustração esquemática das SLN tipo I.....	38
Figura 6 – Ilustração esquemática das SLN tipo II.....	39
Figura 7 – Ilustração esquemática das SLN tipo III.....	40
Figura 8 – Ilustração esquemática dos NLC tipo I.....	41
Figura 9 – Ilustração esquemática dos NLC tipo II.....	41
Figura 10 – Ilustração esquemática dos NLC tipo III.....	42
Figura 11 – Representação esquemática do processo de HPH a quente e a frio.....	44
Figura 12 – Representação esquemática do efeito de oclusão das partículas lipídicas resultando do seu tamanho. Solução aquosa de SLN ou dispersão de NLC e dispersão de micropartículas sólidas lipídicas.....	48
Figura 13 – Penetração de Q10 na pele depois da incorporação em NLC (como na NanoRepair) e depois da incorporação de Q10 numa emulsão O/A de migliol (ambas as formulações contêm a mesma concentração de Q10).....	57

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Agentes de contraste baseados em nanopartículas clinicamente aprovados.....28

Tabela 2 – Exemplos de ingredientes cosméticos ativos incorporados em nanopartículas lipídicas (SLN e/ou NLC).....53

Lista de abreviaturas e símbolos

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

CC – Capacidade de Carga

DDT – Diclorodifeniltricloroetano

EE – Eficácia de Encapsulação

ex. – Exemplo

FDA – *Food and Drug Administration*

Gd – Gadolínio

HPH – *High Pressure Homogenization*

IP – Índice de Polidispersão

IV – Intravenosa

LEV – *Logic Embedded Vectors*

Mbar – Unidade de pressão (milésimo de bar)

MEMS – Sistemas Micro Eletromecânicos

MRI – *Magnetic Resonance Imaging*

NEMS – Sistemas Nano Eletromecânicos

NLC – Transportadores Lipídicos Nanoestruturados

Nm – Nanómetro

O/A – Óleo/Água

O/A/O – Óleo/Água/Óleo

PCL – Poli (ϵ -caprolactona)

PDLA – Poli (D-ácido lático)

PET – Tomografia por Emissão de Positrões

PVA – Polialcool Vinílico

QDs – *Quantum Dots*

RES – Sistema Reticuloendotelial

Rpm – Rotação por minuto

SIDA – Síndrome de Imunodeficiência Humana Adquirida

SLN – Nanopartículas Lipídicas Sólidas

SPECT – Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único

SPF – Fator de Proteção

SPION/SPIO – Nanopartículas Superparamagnéticas de Óxido de Ferro

UV – Ultravioleta

μm – Micrómetro

< – Símbolo matemático que significa menor

$^{\circ}\text{C}$ – Grau Celsius

$^{\circ}\text{F}$ – Grau Fahrenheit

% – Percentagem

INTRODUÇÃO

A Nanotecnologia tem atraído o interesse de inúmeros grupos de pesquisa em todo o mundo, devido ao seu enorme potencial de aplicação nos mais variados setores industriais e ao impacto que os seus resultados podem causar no desenvolvimento tecnológico e económico. No decorrer da sua existência, o Homem demonstrou e continua a demonstrar que a inovação é crucial para a sobrevivência (Bhushan, 2004).

As transformações no decorrer do tempo tomaram um ritmo intenso e acelerado, com abrangência mundial. Com a crescente transformação do mundo, as organizações passam a ser coagidas a reestruturar as suas ações e o seu posicionamento competitivo, para se manterem no mercado (Bhushan, 2004).

Um cenário composto pela globalização de mercados, formações de blocos económicos em diversas regiões, além dos avanços tecnológicos, demonstra que estamos inseridos num cenário de alta mutação, e é neste cenário que a Nanotecnologia encontra-se inserida. Uma tecnologia proferida pelo físico Richard Feynman em 1959, refere a conceção que o Homem poderia manipular os átomos e conseqüentemente criar novas estruturas a fim de obter novos materiais (Sahoo *et al.*, 2007). Atualmente, a Nanotecnologia apresenta-se como das áreas mais promissoras e atraentes para o desenvolvimento tecnológico. A união das várias ciências, torna-a uma ciência complexa, diferenciada das demais (Anaya *et al.*, 2008).

A Nanotecnologia pode ser entendida como a criação de materiais funcionais, dispositivos e sistemas através do controlo da matéria à escala de nanómetros, implicando sistemas que apresentem novos fenómenos e propriedades, dependentes do tamanho. Esta área que se tem vindo a desenvolver nos últimos anos, dedica-se ao estudo das características e aplicabilidades de estruturas de dimensões diminutas (escala nanométrica) (Anaya *et al.*, 2008).

Neste contexto, existe uma infinidade de áreas onde a Nanotecnologia pode oferecer uma contribuição significativa, tais como, a medicina, informática, eletrónica, biologia, química, física, engenharia e ao nível do campo farmacêutico, no que concerne à caracterização, desenvolvimento e aplicação de sistemas terapêuticos na escala nanométrica (Park, 2007).

Foi a magia de conhecer mais acerca das potencialidades desta nova ciência, considerada revolucionária, que me serviu de motivação pessoal para a escolha deste trabalho de revisão bibliográfica. O facto de se tratar de um tema atual e interessante e ainda, relativamente pouco explorado despertou a minha curiosidade e vontade de saber mais sobre o mesmo.

O principal objetivo desta dissertação foi a pesquisa de informação científica para uma melhor compreensão da relação entre a importância do surgimento e das diversas potencialidades da Nanotecnologia e o subsequente desenvolvimento de dispositivos biomédicos e dermocosméticos. O estudo e as intensas pesquisas nesta área permitiram alcançar novas estratégias eficazes que promovem o aperfeiçoamento e melhoramento da qualidade de vida do ser humano.

Inicialmente, pretendeu-se fazer uma revisão bibliográfica dos fundamentos teóricos que constituem a base do tema desta dissertação. Assim sendo, fez-se uma abordagem a todos os conceitos relacionados com a Nanotecnologia, com o propósito de facilitar a compreensão dos capítulos seguintes, relativos à sua importância no desenvolvimento de dispositivos capazes de aperfeiçoar a qualidade de vida da população, tanto na prevenção de doenças, como diagnóstico e tratamento das mesmas.

No primeiro capítulo, definiu-se o conceito de Nanotecnologia, fazendo referência ao seu contexto histórico, bem como se procedeu à definição de nanopartículas, elucidou-se à cerca da diferença entre Nanociência e Nanotecnologia, bem como as suas vantagens e implicações. Também as áreas e principais campos de aplicação serão abordados. Numa segunda parte, foi abordado de que forma a Nanotecnologia contribui para o campo farmacêutico e a importância da sua existência e estudo. Os seguintes capítulos, focaram essencialmente a importância e os diferentes dispositivos biomédicos, assim como os dispositivos dermocosméticos. No último capítulo, foram referenciados os dispositivos biomédicos e dermocosméticos já comercializados no mercado.

O resultado da investigação nesta área, encontra-se já demonstrado nos produtos comercializados no mercado. Apesar das diversas vantagens, temos consciência de que é necessário um investimento em pesquisas mais aprofundadas a fim de potencializar ao máximo estas inovações, minimizando os possíveis riscos que lhe estão associados.

I. Nanotecnologia

“Não tenho medo de considerar a questão final se, no limite – num futuro alvissareiro, pudermos dispor dos átomos como quisermos; os próprios átomos, bem lá no âmago.”

Richard Feynman, *“There’s Plenty of Room at the Bottom”*, 1959.

A Nanotecnologia consubstancia-se na habilidade de manipulação de átomos e moléculas individualmente com vista à produção de materiais nanoestruturados e microobjetos com aplicações no mundo real (Miller *et al.*, 2005).

Segundo Figueiredo (2006:60):

“A nanotecnologia corresponde à capacidade de criar agrupamentos de átomos ou moléculas, cujo arranjo espacial e composição são usados para obter estruturas com novas propriedades mecânicas, óticas, eletrônicas ou magnéticas e, portanto, novos produtos industriais.”

1.1. Contexto histórico

A Nanotecnologia surgiu no Japão e ostenta a pesquisa de invenções como filosofia, aperfeiçoando-as e proporcionando uma melhor qualidade de vida ao ser humano (Marques *et al.*, 2009).

As bases conceituais da Nanotecnologia foram introduzidas pelo físico Richard Feynman, em 1959, na sua visionária palestra *“There’s plenty of room at the bottom”* (Há muito espaço na parte inferior). Feynman analisou a possibilidade de manipular materiais na escala de átomos e moléculas. No entanto, só em 1974 o termo *“Nanotecnologia”* fora cunhado por Norio Taniguchi, quando o investigador recorreu a este termo para se referir à capacidade de edificar materiais a nível nanométrico (Sahoo *et al.*, 2007).

1.2. Conceito de Nanotecnologia

A Nanotecnologia pode então ser definida, como o projeto e manipulação de materiais à escala atômica e molecular. Esta ciência usa, essencialmente estruturas atômicas e moleculares como blocos de construção fundamentais para a criação de novos produtos e dispositivos, designados coletivamente de nanomateriais e cada elemento de nanopartícula. O prefixo “*nano*” provém do grego que significa “*anão*” e corresponde à bilionésima parte de uma grandeza, conseqüentemente um nanómetro é um bilionésimo do metro. Trata-se assim de um termo relativamente recente que diz respeito ao controlo da matéria em escalas extremamente diminutas – nanométricas (Staggers *et al.*, 2008).

A Nanotecnologia refere-se então à tecnologia utilizada para manipular estruturas muito pequenas, tornando possível a criação de sistemas funcionais, ao qual não seria possível utilizando a tecnologia convencional (Durán *et al.*, 2011).

Uma outra definição de Nanotecnologia prende-se com a criação de materiais funcionais, dispositivos e sistemas através do controlo da matéria em comprimento de escala de nanómetros e exploração de novos fenómenos e propriedades – físicas, químicas, biológicas, mecânicas e elétricas (Anaya *et al.*, 2008). De acordo com Bhushan (2004) este não é um campo inteiramente novo, na natureza existem muitos objetos e processos que funcionam de micro para nano escala, e o entendimento dessas funções pode guiar-nos imitando e produzindo nanomateriais e nanodispositivos.

O mundo “*nano*” orienta-se por diversas regras que diferem daquelas que afetam as nossas vidas ao nível macroscópico. Como tal, fatores que não têm importância ou que seriam inconcebíveis no mundo macro apresentam um grande significado a nível nanométrico (Durán *et al.*, 2011).

Quando questionamos a escala nanométrica, deparamo-nos sobre a escala atômica e molecular. O tamanho dos átomos diferem dependendo dos elementos químicos presentes, enquanto o tamanho das moléculas depende do número de átomos e da maneira como estes se ligam. Nesta escala, surgem assim diferentes fenómenos e inúmeras possibilidades de aplicações, uma vez que se procede à alteração das propriedades físicas e químicas das

substâncias (Durán *et al.*, 2011). A possibilidade de modificar o arranjo de átomos e moléculas, resultado de trabalhar com escalas tão diminutas, proporciona uma síntese dos materiais pretendidos à utilização desejada (Figura 1). Por conseguinte, os nanomateriais, como as nanopartículas, nanoesferas ou outras nanoestruturas, são reportados como os componentes chave no mercado da alta tecnologia do futuro (Armário, 2011).

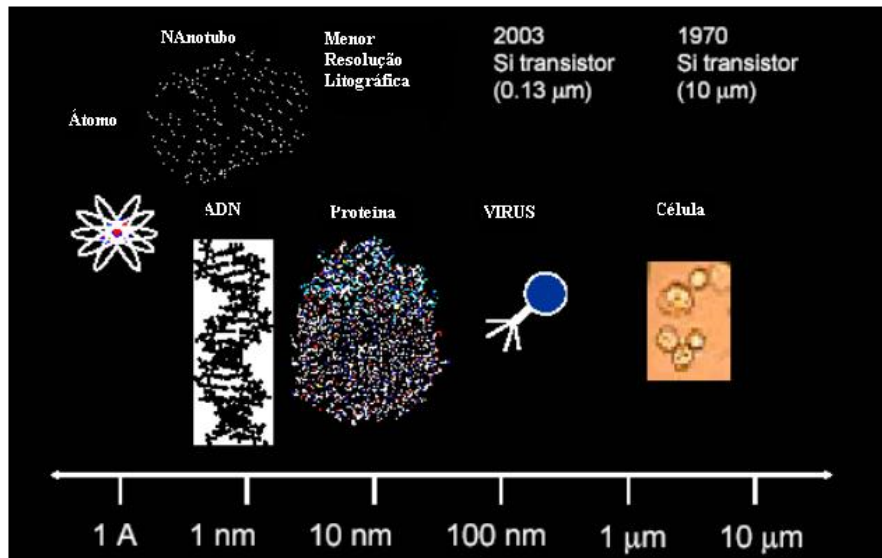


Figura 1. Tamanhos comparativos do mundo “nano” (adaptado de Armário, 2011)

Atualmente, estas partículas minúsculas são utilizadas com o intuito de desenvolver produtos em diversos campos (Staggers *et al.*, 2008). Assim, nos últimos anos, a Nanotecnologia tem crescido progressivamente, sendo considerada uma área multidisciplinar em desenvolvimento explosivo (Sahoo *et al.*, 2007). Visto ser classificada como tal, apresenta grandes benefícios, uma vez que acarreta um amplo número de aplicações transversais a distintas disciplinas como a química e a física, biologia, medicina, engenharia e informática (Durán *et al.*, 2006).

A Nanotecnologia, sendo uma ciência revolucionária, controla variados fenômenos apresentando novas propriedades e funções que atualmente já fazem parte do nosso cotidiano (Durán *et al.*, 2006).

A Nanotecnologia é uma área emergente com grande potencial para a sociedade e a medicina. Atualmente, esta ciência depara-se em crescimento exponencial no número e variedade de produtos (Nasir, 2010). Além de ser uma ciência que pode promover benefícios substanciais

para a saúde humana, pode conduzir a vários benefícios relacionados com o desenvolvimento de fármacos, descontaminação da água, tecnologias de informação e comunicação. As potenciais aplicações da Nanotecnologia são amplas e diversificadas, mas sem dúvida um dos maiores valores da Nanotecnologia reside no desenvolvimento de novos e eficazes tratamentos médicos (Sahoo *et al.*, 2007).

Todavia para o êxito da Nanotecnologia, levando em consideração o seu aspeto científico, até o seu desenvolvimento tecnológico, o domínio de determinadas etapas é fundamental (Cadioli and Salla, 2006). De acordo com Brum (*cit.in* Cadioli and Salla, 2006) estas etapas são:

- i) Síntese dos materiais nano: é necessário sintetizar novos materiais com as dimensões nanométricas na forma pretendida, com precisão e, se for pretendida uma aplicação tecnológica viável, é requerido ser capaz de reproduzir o processo com elevada tecnologia;
- ii) Caracterização e análise dos nanomateriais: é imprescindível entender com precisão as propriedades intrínsecas dos nanomateriais, tais como a sua composição, estrutura e morfologia, e como isso pode ser utilizado para gerar materiais com propriedades pré-estabelecidas;
- iii) Manipulação de nanobjetos: esta etapa é essencial para a formação de estruturas e sistemas que possam integrar-se para concretizar funções complexas e também integrar-se com o mundo macroscópico, com o qual estamos familiarizados e podemos agir diretamente (Cadioli and Salla, 2006).

1.2.1. Nanopartículas

O termo “*partícula*” deriva do latim, que significa uma pequena parte. Uma partícula é, portanto, definida como um pequeno objeto que se comporta como uma unidade inteira. Estas partículas na escala nanométrica são descritas, usualmente, como nanopartículas. Atualmente, não existe uma definição mundialmente aceite em relação às suas dimensões, ainda que a *British Standards Institution* estabelece como limite superior 100 nm e 1 nm como limite

inferior. Por outro lado, partículas com dimensões acima deste limite são consideradas micropartículas (Papakostas *et al.*, 2011).

As nanopartículas podem ser classificadas como orgânicas e inorgânicas ou divididas de acordo com a sua forma, carga de superfície, tamanho e pelas suas propriedades físico químicas. Já do ponto de vista das interações destas partículas com superfícies biológicas e barreiras como a pele, pode ser vantajoso distingui-las entre macias e rígidas. As partículas macias, são feitas de materiais orgânicos (ex.: lípidos, polímeros, proteínas), podendo alterar a sua forma temporariamente pelo *stress* ou pelo contacto com as superfícies, enquanto as partículas rígidas são feitas de material inorgânico e não são deformáveis (Papakostas *et al.*, 2011).

1.3. Nanociência e Nanotecnologia

A Nanociência e a Nanotecnologia envolvem o estudo dos procedimentos e equipamentos requeridos à manipulação individual de átomos e de moléculas com vista à criação de novos materiais e novos dispositivos (Figueiredo, 2006).

Contudo, Pacheco *et al.* (*cit.in* Cadioli and Salla, 2006) menciona que existe uma distinção entre o termo Nanociência e Nanotecnologia, ainda que o termo Nanotecnologia por ser uma expressão mais comum é mais usado. Define a Nanociência como aquela que se refere aos estudos dos fenómenos e da manipulação dos materiais em escala atómica, molecular e macromolecular, onde as propriedades diferem das de grande escala. E a Nanotecnologia refere-se ao projeto, caracterização, produção e aplicação de estruturas, equipamentos e sistemas através do controlo e da forma e tamanho na escala nanométrica (Cadioli and Salla, 2006).

1.4. Vantagens e implicações da Nanotecnologia

A Nanotecnologia é uma área de pesquisa e desenvolvimento bastante ampla e de carácter interdisciplinar, devido à enorme classe de materiais – ou nanoestruturas – que investiga, envolvendo diversas áreas do conhecimento, como está ilustrado na Figura 2. Por inserir-se virtualmente em todos os setores tecnológicos, a Nanociência é geralmente designada como

uma ciência transversal ou horizontal. A união de diferentes domínios da ciência como uma abordagem interdisciplinar ou convergente, visa originar inovações capazes de contribuir com a solução de muitas dificuldades enfrentadas pela sociedade (Cadioli and Salla, 2006).

A Nanotecnologia não é uma única disciplina científica, mas sim uma fusão das ciências tradicionais reunindo os conhecimentos coletivos necessários ao desenvolvimento destas novas tecnologias (Silva, 2004). Sendo assim, a Nanotecnologia apresenta-se como uma mais valia em diversos campos tais como a medicina, química, física, engenharia, informática e biologia (Figura 2) (Park, 2007).

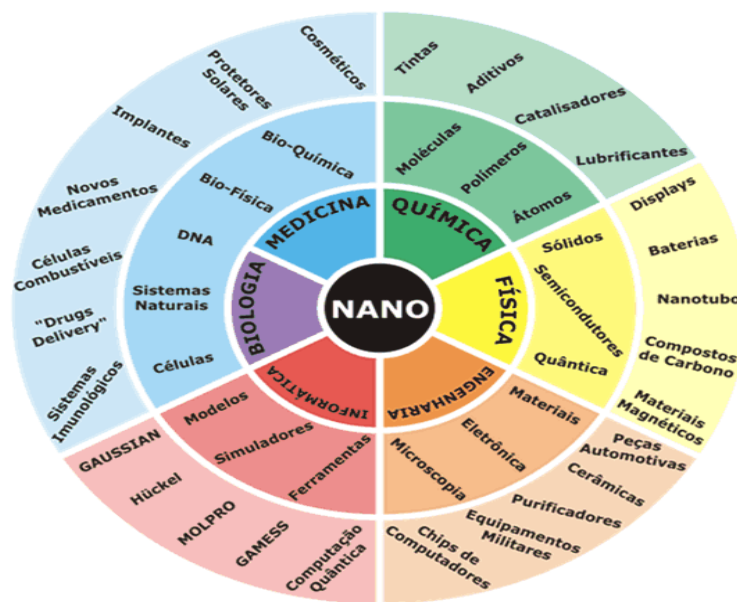


Figura 2. Ilustração da aplicabilidade da Nanotecnologia nas diversas áreas (adaptado de http://nanotech.ica.ele.puc-rio.br/nano_introducao.asp)

A Nanotecnologia destaca-se por não se limitar apenas a uma área restrita, mas a uma grande diversidade de disciplinas, desde a ciência básica dos materiais a aplicações de cuidados pessoais (Park, 2007).

Uma das grandes vantagens da Nanotecnologia é o aumento da área de superfície dos materiais na escala “*nano*”, o que torna estes materiais muito mais reativos. O objetivo da Nanotecnologia reside no aumento da área de superfície para preparar novos materiais denominados nanomateriais. Estes materiais não possuem forçosamente tamanho

nanométrico, mas têm de possuir na sua composição estruturas nanométricas que gerem novas propriedades e aplicações (Durán *et al.*, 2011).

O desenvolvimento e união das várias áreas da ciência na investigação à nanoescala deve-se à necessidade de partilhar o conhecimento sobre ferramentas e técnicas, assim como sobre conhecimentos parciais em matéria de interações atómicas e moleculares. Rapidamente convergem diferentes áreas de investigação de novos e potentes conceitos e capacidades. A união de diferentes áreas na busca de inovações impensáveis pode resultar para a sociedade, em amplos benefícios em todos os setores (Cadioli and Salla, 2006).

As aplicações da Nanotecnologia na medicina são particularmente prometedoras, e áreas como o diagnóstico de doenças e a libertação prevista em locais específicos são intensamente investigadas estando mesmo alguns produtos em fase de ensaios clínicos, nomeadamente ao nível das doenças infetocontagiosas e doenças que causam imunodeficiência, como a (“*Síndrome de Imunodeficiência Humana Adquirida*”, SIDA) (Meetoo, 2009).

Tem-se apostado no desenvolvimento de novos sistemas de libertação de fármacos com base na Nanotecnologia para o tratamento de cancro, diabetes, infeções fúngicas e virais e terapia génica. Esta modalidade de tratamento proporciona um perfil de segurança reforçado e a vetorização do fármaco no órgão alvo. A Nanotecnologia tem também sido aplicada na medicina como agentes de contraste de diagnóstico, corantes fluorescentes e nanopartículas magnéticas (Surendiran *et al.*, 2009).

O recurso à Nanotecnologia pode suplantar os limites das modalidades de diagnóstico convencionais. Pode acelerar a descoberta de biomarcadores, bem como facilitar o controlo de doenças, especialmente de doenças que apresentam um alto grau de heterogeneidade molecular e composicional (Hu *et al.*, 2011). A distribuição de um fármaco no organismo pode ser modificada pelo uso de sistemas nanométricos, como lipossomas, nanopartículas ou micropartículas. O direcionamento a alvos específicos, a libertação controlada do fármaco, menor toxicidade, menor número de doses, a diminuição dos picos plasmáticos, a proteção da degradação e/ou inativação do fármaco e economia do fármaco, são entre diversas vantagens das estruturas nanométricas (Marques *et al.*, 2009).

A flexibilidade que a Nanotecnologia oferece tem conduzido à criação de diversos dispositivos implantáveis, que vão desde sensores de pressão arterial para bombas de insulina a dispositivos intracranianos (Asiyanbola and Soboyejo, 2008).

A Nanotecnologia também apresenta potencialidades ao nível da Nanorobótica. Prevê-se que haja robôs que possam operar de forma independente, ou de acordo com instruções dentro do corpo humano, monitorizando e curando doenças (Asiyanbola and Soboyejo, 2008).

Outra aplicação da Nanotecnologia é na área da Cosmética. Já existem, por exemplo, alguns produtos como champôs que possuem nanogotículas de óleo, o que leva à fixação das mesmas na fibra capilar criando um aspeto mais saudável, tornando-o mais macio e mais fácil de pentear. Um nanocosmético trata-se de uma formulação cosmética que veicula substâncias ativas ou outros ingredientes nanoestruturados e que apresenta propriedades superiores quanto à sua performance comparativamente aos produtos convencionais (Fronza *et al.*, 2007). Neste sentido, a indústria cosmética também tem vindo a monitorizar o desenvolvimento de sistemas de transportadores farmacêuticos para melhorar a vetorização de fármacos (Souto *et al.*, 2010).

A Nanotecnologia apresenta-se como uma tecnologia inovadora que possui um futuro promissor. No entanto, para além das numerosas vantagens possui desvantagens (Surendiran *et al.*, 2009). Uma das grandes desvantagens é a poluição gerada por nanomateriais ou durante a produção dos mesmos. Este tipo de poluição é gerado por nanopartículas que podem ser muito perigosas uma vez que flutuam pelo ar viajando por grandes distâncias. Devido ao seu reduzido tamanho, os nanopoluentes podem entrar nas células de seres humanos, animais e plantas. Como a maioria destes nanopoluentes não existe na natureza, as células provavelmente não têm mecanismos de destoxificação, provocando danos ainda desconhecidos. Estes nanopoluentes poderiam acumular-se na cadeia alimentar como os metais pesados e o (“diclorodifeniltricloroetano”, DDT) (Buzea *et al.*, 2007).

Estas implicações que a Nanotecnologia acarreta estão associadas ao facto de ser uma tecnologia nova, e de alto custo para o mercado, no entanto as suas aplicações em várias áreas da sociedade tornam-na uma grande alternativa de criação de soluções apontada por

investigadores que procuram alternativas para a resolução de problemas atuais e que aspiram encontrá-las através da Nanorobótica e da Nanomedicina (Surendiran *et al.*, 2009).

Em suma, apesar de ser uma área relativamente nova, e por conseguinte uma série de contribuições de avanços tecnológicos no âmbito de cuidados de saúde humana permanecer inexplorado, insinuam que a Nanotecnologia terá um impacto profundo na prevenção de doenças, diagnóstico e tratamento (Sahoo *et al.*, 2007).

Prevê-se que, ao longo dos próximos anos, a Nanotecnologia continue a progredir e a expandir nas mais diversas áreas e que a sua aplicabilidade seja benéfica para melhorar a qualidade de vida da população, quer a nível médico quer a nível tecnológico (Sahoo *et al.*, 2007).

1.5. Áreas e principais campos de aplicação

O poder da Nanotecnologia e o seu potencial de influenciar decisivamente o futuro da humanidade, reside na vasta área de aplicações possíveis, tais como o desenvolvimento de novos mecanismos para a produção de medicamentos bem como para o desenvolvimento de materiais mais leves, baratos e mais resistentes, evitando recorrer ao uso de matérias-primas escassas (Cadioli and Salla, 2006).

A Nanobiotecnologia, Nanomedicina e os nanomateriais são campos de aplicação que a Nanotecnologia ostenta. Estes campos apresentam-se como base de sustentação para o desenvolvimento da Nanotecnologia (Cadioli and Salla, 2006).

1.5.1. Nanobiotecnologia

A convergência de recentes avanços na Nanotecnologia com a biologia e a medicina desenvolveu o domínio de novas pesquisas, nomeadamente a Nanobiotecnologia. Esta tecnologia refere-se à fusão de duas abordagens de tecnologias recentes, a Biotecnologia e a Nanotecnologia, apresentando enormes inovações e potencialidades (Meetoo, 2009).

A Nanobiotecnologia consubstancia-se na aplicação da Nanotecnologia às ciências da vida (Durán *et al.*, 2006). As Nanotecnologias têm-se destacado por constituírem a base dos processos de miniaturização e por conduzirem a aplicações completamente novas baseadas nos nanomateriais (Pina *et al.*, 2005).

Desta forma, a Nanobiotecnologia pode ser definida como o estudo, processamento, desenvolvimento e produção de dispositivos orgânicos (nanomateriais) utilizados para fins biológicos ou biomateriais (Durán *et al.*, 2011).

A Nanobiotecnologia inclui a Nanomedicina (biologia molecular e genética), a Física Médica (diagnóstico), Nanofarmácia (encapsulação/veiculação de fármacos) e a Nanocosmética (substâncias ativas com finalidades dermocosméticas) (Durán *et al.*, 2011).

Esta nova área tecnológica já evidenciou progressos que se preveem ter um impacto muito profundo na medicina, concretamente, na área de diagnóstico de doenças, proporcionando melhorias nos seus tratamentos (Durán *et al.*, 2011).

1.5.2. Nanomedicina

A Nanotecnologia médica ou Nanomedicina contorna a utilização da Nanotecnologia para o benefício da saúde humana e bem-estar. A utilização da Nanotecnologia em vários setores da terapêutica tem revolucionado o campo da medicina, onde nanopartículas de dimensões entre 1-100 nm são delineadas e usadas para o diagnóstico, terapêutica e investigação baseada na pesquisa biomédica (Surendiran *et al.*, 2009).

Os materiais e dispositivos desenvolvidos ao nível da medicina podem interagir com as células e tecidos a um nível molecular com um elevado grau de especificidade de integração, permitindo assim a interação entre tecnologia e sistemas biológicos não previamente atingível (Silva, 2004).

O impacto da Nanomedicina é suscetível de ser amplo e de longo alcance, não só garantindo melhorias no custo e desempenho dos produtos e processos atuais como, a longo prazo, produzindo novas abordagens para a saúde e problemas sociais (Meetoo, 2009).

1.5.3. Nanomateriais

A descoberta de novos materiais, processos e fenómenos em nanoescala, assim como o progresso de novas técnicas experimentais e teóricas para a pesquisa proporciona novas oportunidades para o desenvolvimento de nanosistemas inovadores e materiais nanoestruturados. Pelo progresso dos nanosistemas espera-se descobrir múltiplas aplicações exclusivas, sendo que os materiais nanoestruturados podem ser produzidos com nanoestruturas e propriedades únicas. Assim, este campo da Nanotecnologia, é acreditado para abrir novos espaços para a ciência e tecnologia (Bhushan, 2004).

Nanomateriais ou materiais em nanoescala são definidos como materiais com estruturas muito pequenas e/ou com características estruturais que têm pelo menos uma dimensão em nanoescala (<100 nm) (Liu and Webster, 2007). Estes nanomateriais que conseguem posicionar e manipular para uma variedade de aplicações, podem ser descritos como *building blocks*. Esta designação utiliza uma variedade de diferentes nanomateriais para produzir materiais complexos, dispositivos e sistemas (Miller *et al.*, 2005). A síntese controlada destes blocos de construção e subsequente arranjo para originar materiais ou dispositivos nanoestruturados compõe os objetivos centrais da Nanotecnologia (Cadioli and Salla, 2006).

Progressivamente, tem-se apostado na obtenção de materiais funcionais, com melhor desempenho e características diferenciadas, relativos a uma ampla gama de propriedades físicas e químicas. Impõe-se a conceção de materiais mais resistentes, leves, estáveis ou com melhores propriedades térmicas, elétricas ou magnéticas, concebidos como força motriz que conduz ao desenvolvimento de uma variedade de ligas, compostos e compósitos, mais avançados e de baixo custo (Hosokawa *et al.*, 2007).

É neste sentido que assistimos a uma autêntica “*revolução tecnológica*” desencadeada pela Nanotecnologia, uma vez que se baseia numa tecnologia que rentabiliza propriedades surpreendentes dos materiais estruturados numa escala nanométrica (Hosokawa *et al.*, 2007; Madou, 1997).

É importante referir que as propriedades dos materiais dependem do seu tamanho, não esquecendo que, no domínio da nanoescala, a percentagem de átomos na superfície do material é mais significativa (Müller *et al.*, 2001).

A escala nanométrica situa-se no intervalo situado entre 1 e 1000 nm (um bilionésimo de metro). Deste modo, os chamados materiais nanoestruturados distinguem-se dos materiais volumétricos (ou massivos) por possuírem pelo menos uma das suas dimensões físicas dentro dessa escala e são, por esse motivo, denominados sistemas de baixa dimensionalidade (Hosokawa *et al.*, 2007).

Segundo Klabunde, um objeto nanoestruturado tem um tamanho intermediário entre as moléculas e uma estrutura macroscópica e, nessa escala, as propriedades físicas e químicas – diferem sobre a maneira daquela da matéria enquanto sólido massivo (*bulk*), possibilitando a sua aplicação em vários campos tecnológicos (Klabunde, 2001).

Assim, por exemplo, uma propriedade dos materiais tais como cerâmicos e metais em escala nanométrica, a relação área/volume elevada, representa um potencial para a aceleração de reações catalíticas, reações bioquímicas e farmacêuticas, mesmo que dita propriedade possa também ser aplicada para tratamentos anticorrosivos, antideslizantes e superaderentes (Anaya *et al.*, 2008).

No intuito de analisar estruturas, dispositivos e sistemas com novas propriedades, nos últimos anos, têm sido realizados esforços relativamente à pesquisa e desenvolvimento de novos materiais em escala nanométrica (Parracino *et al.*, 2011).

A Nanotecnologia tem vindo a revolucionar o futuro dos materiais produzidos. Os sistemas de libertação de fármacos, os dispositivos para a terapia génica e muitos novos caminhos promissores para a condução de fármacos até às células e tecidos, são exemplos da aplicação da Nanotecnologia na medicina (Meetoo, 2009).

1.5.3.1. Técnicas utilizadas na obtenção de nanomateriais

Os materiais podem ser obtidos através da Nanotecnologia por diversas técnicas que são muito distintas das técnicas utilizadas para obter-se materiais macroscópicos de acordo com duas perspectivas diferentes, de baixo para cima (*bottom up*) ou de cima para baixo (*top down*) (Figura 3) (Anaya *et al.*, 2008; Asiyanbola and Soboyejo, 2008).

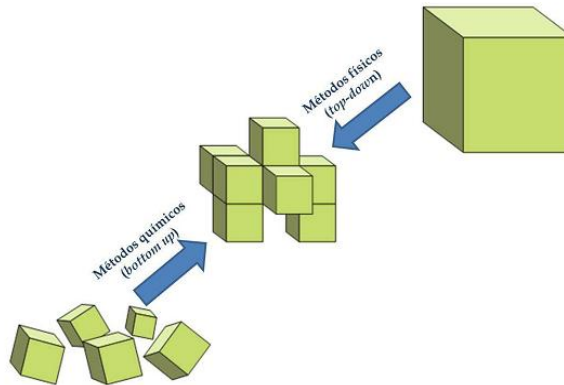


Figura 3. Ilustração dos métodos físicos (*top down*) e químicos (*bottom up*) na síntese de nanoestruturas (adaptado de Siegel *et al.*, 1999).

Segundo Koch (2003), nos métodos físicos como *top down* parte-se de um bloco volumoso (*bulk*) e, através de processos físicos, efetua-se uma decomposição estrutural até que se construa a nanoestrutura desejada. A miniaturização de dispositivos pela técnica *top down* é uma das alternativas na evolução dos materiais. Segundo esta perspectiva parte-se de um bloco sólido para se obter as nanoestruturas, do “*macro para o nano*” (Koch, 2003).

O processo de *top down* inicia-se com um material ou grupos de materiais macroscópicos e incorpora-se detalhes numa escala menor. Esta relaciona-se com a construção de dispositivos por desgaste de materiais macroscópicos (Silva, 2004). Por sua vez, o processo de *bottom up* é o mais utilizado, por ser o mais simples e eficaz e possibilitar um maior controlo sobre o processo. A abordagem *bottom up* consiste basicamente em construir estruturas átomo a átomo ou molécula a molécula (Miller *et al.*, 2005). Também conhecido por “*Nanotecnologia molecular*”, aplica-se à criação de estruturas orgânicas, inorgânicas ou mesmo híbridas, a partir de reações químicas, utilizando-se precursores moleculares ou atômicos para a obtenção das nanoestruturas desejadas (Siegel *et al.*, 1999).

II. Nanotecnologia no campo farmacêutico

A Nanotecnologia aplicada às ciências farmacêuticas baseia-se no desenvolvimento, caracterização e aplicação de sistemas terapêuticos em escala nanométrica ou micrométrica (no caso de não ultrapassar os poucos micrómetros, em regra, inferior a 3 μm) (Sakata *et al.*, 2007). O estudo destes sistemas tem sido efetuado com o propósito de direcionar e controlar a libertação de fármacos (Marques *et al.*, 2009).

Uma das valorizadas áreas da Nanotecnologia, é a Nanomedicina, que, segundo o Instituto Nacional de Saúde (*Nanomedicine Roadmap Initiative*), refere-se na escala molecular, a uma intervenção médica altamente específica com a finalidade de prevenir, diagnosticar e tratar determinadas doenças (Park, 2007).

Além de outras tecnologias, a Nanomedicina, possui um incrível potencial para revolucionar a terapêutica e o diagnóstico sob a premissa de desenvolver talentosos nanodispositivos (Park, 2007).

Físicos, biólogos, químicos, especialistas de informática, médicos e farmacêuticos desempenham um papel crucial no desenvolvimento destas “inteligentes” tecnologias para o progresso de novos dispositivos e libertação de fármacos (Crommelin *et al.*, 2010).

Da Nanotecnologia para a Nanomedicina basta assim um passo, que pode ser definida como a monitorização, reparo, construção e controlo de sistemas biológicos humanos a nível molecular, utilizando a engenharia de nanodispositivos e nanoestruturas (Sahoo *et al.*, 2007).

Em termos gerais, a Nanomedicina é o processo de diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças e lesões traumáticas, aliviando a dor, preservando e melhorando a saúde humana, utilizando ferramentas e conhecimento molecular do corpo (Meetoo, 2009).

Esta tecnologia emergiu nos anos 60 com o desenvolvimento inaugural da microencapsulação, técnica de transformação de líquidos (polímeros e outras substâncias) em pós com tamanho de partículas micrométricas. A microencapsulação sobressaiu pela sua vasta

aplicação em variadas indústrias, como no setor alimentar, têxtil, farmacêutico e dermocosmético. A liberação controlada do fármaco tem um impacto na melhoria da sua biodisponibilidade, assim como na redução da dose terapêutica e da toxicidade (Marques *et al.*, 2009).

Por conseguinte, durante as últimas duas décadas, os pesquisadores de desenvolvimento de produtos farmacêuticos, têm compreendido que a liberação dos fármacos é uma parte indispensável da sua evolução, e para isso, uma ampla gama de sistemas de liberação têm sido concebidos. Idealmente, todos estes sistemas têm melhorado a estabilidade, a absorção e concentração terapêutica do fármaco no interior do tecido alvo, bem como permitir a liberação reprodutível e de longo prazo do fármaco para o local alvo (Sahoo *et al.*, 2007).

O desenvolvimento de nanopartículas efetuou-se graças à microencapsulação, uma vez que serviu de modelo para técnicas mais sofisticadas, presentemente em escala nanométrica. Com o intuito de adquirir este objetivo, atualmente, têm sido desenvolvidos variados sistemas farmacêuticos tanto na escala nanométrica (como exemplo, os lipossomas e as nanopartículas), como na escala micrométrica (micropartículas, emulsões múltiplas e microemulsões). A área da Nanotecnologia ampliou uma diversidade de ferramentas disponíveis, em particular na utilização de sistemas lipídicos para a vetorização de fármacos, aquando o desenvolvimento dos lipossomas. Por volta dos anos 60, na sua descoberta, estes foram considerados os modelos originais de dispositivos nanométricos na liberação de fármacos. Os lipossomas são assim, estruturas vesiculares aquosas compostas por uma bicamada de fosfolípidos, podendo servir como veículo quer a fármacos hidrossolúveis quer a fármacos lipossolúveis encapsulados na cavidade aquosa da vesícula ou na bicamada lipídica, respetivamente (Marques *et al.*, 2009).

Após a descoberta dos lipossomas, outros sistemas nanométricos mais sofisticados surgiram. Nos anos 90, estes sistemas, revestidos por polímeros hidrófilos e denominados por tecnologia *stealth*, permitiram alcançar um tempo de circulação maior no organismo. Após a sua descoberta, outros sistemas que possuem moléculas sinalizadoras na superfície, denominados sítios específicos, surgiram com a finalidade de direcionar especificamente os fármacos para células alvo (Marques *et al.*, 2009).

Segundo Marques *et al.*, (2009) estes nanosistemas apresentam diversas vantagens, nomeadamente:

- i) a proteção do fármaco no sistema contra possíveis instabilidades no organismo, promovendo a manutenção de níveis plasmáticos numa concentração constante;
- ii) o aumento da eficácia terapêutica e biodisponibilidade;
- iii) a libertação progressiva e controlada do fármaco mediante a resposta a estímulos do meio exterior (sensíveis a variação de pH ou de temperatura);
- iv) a diminuição da toxicidade pela redução de picos plasmáticos de concentração máxima;
- v) a vetorização de fármacos a alvos específicos (local, especificidade);
- vi) a possibilidade de incorporar tanto substâncias hidrófilas como lipófilas;
- vii) e a diminuição da dose terapêutica e do número de administrações com consequente aumento da adesão do doente à terapêutica.

O desenvolvimento de formas farmacêuticas de libertação controlada por micro e nanosistemas, pode resultar num melhor perfil cinético dos fármacos, e simultaneamente possibilitar níveis plasmáticos terapêuticos com menores efeitos tóxicos. Por conseguinte, poderá refletir-se num acontecimento significativo no desenvolvimento de uma nova terapêutica, o que pode levar a uma melhoria da qualidade de vida do paciente, além do impulso técnico, científico e financeiro potencialmente alcançados (Marques *et al.*, 2009).

Atualmente, as potenciais aplicações da Nanotecnologia são impressionantes, particularmente no que diz respeito à medicina. A Nanotecnologia é uma ciência em desenvolvimento que necessita de mais investigações para que se possa tirar proveito das suas potencialidades, bem como para entender e prevenir o seu potencial para a nanotoxicidade (Asiyanbola and Soboyejo, 2008).

III. Dispositivos biomédicos

3.1. Introdução ao conceito de dispositivo biomédico

A crescente importância da Nanotecnologia no campo biomédico e os recentes progressos da Nanomedicina, no intuito de analisar estruturas, dispositivos e sistemas com novas propriedades, têm estimulado o desenvolvimento de novos materiais em nanoescala (Cabral *et al.*, 2011; Parracino *et al.*, 2011). Estes materiais em nanoescala podem ser um dispositivo ou um sistema ou, alternativamente, estruturas supramoleculares, complexos ou compósitos (Sahoo *et al.*, 2008).

“O enorme progresso da nanotecnologia levou ao desenvolvimento de nanomateriais como implantes ou dispositivos médicos. Muitos destes dispositivos foram recentemente testados no diagnóstico de câncros e aplicações terapêuticas, como a leucemia, cancro mamário, cancro da próstata e cancro cerebral” (Nair *et al.*, 2008:63).

O diagnóstico precoce, personalizado e altamente sensível de uma determinada doença, subsiste num desafio relevante para a medicina. Com a capacidade de interagir com a matéria em escala nanométrica, o desenvolvimento de arquiteturas e materiais em Nanotecnologia, poderá estender potencialmente uma deteção subcelular e molecular de diagnóstico para além dos limites convencionais (Hu *et al.*, 2011).

A Nanotecnologia, pelo seu interesse na medicina, origina assim uma convicção de que dispositivos terapêuticos, em nanoescala, podem ser fabricados e orientados para o corpo humano, a fim de tratar uma vasta gama de doenças (Parracino *et al.*, 2011; Zou *et al.*, 2011).

Como tal, oferece um mecanismo para utilização da informação específica do doente de forma a criar novas terapias individualizadas e estratégias de tratamento, sob a forma de dispositivos implantáveis, terapêutica injetável e agentes de contraste (Sakamoto *et al.*, 2010).

3.2. Dispositivos implantáveis

Com vista ao tratamento de doenças, novas estratégias e incorporações nanotecnológicas têm sido desenvolvidas, especialmente no que concerne a sistemas implantáveis, onde as dimensões inerentes à Nanotecnologia permitem a miniaturização de escala que possibilita a integração de múltiplos componentes funcionais num único dispositivo. Tem-se feito uma grande aposta no desenvolvimento de nanotecnologias implantáveis, devido aos seus potenciais benefícios no tratamento sistêmico ou local de um grande número de patologias (Sakamoto *et al.*, 2010).

A capacidade de controlar a administração do fármaco em conformidade com as necessidades terapêuticas individuais explica o desenvolvimento de dispositivos implantáveis de libertação de fármacos. Os tratamentos a longo prazo também podem beneficiar de dispositivos capazes de sustentar a libertação de fármacos e superar a necessidade de várias administrações periódicas associadas à prática convencional (geralmente por via oral ou (“Intravenosa”, IV)) (Sakamoto *et al.*, 2010).

Acredita-se que estes dispositivos implantáveis podem aliviar as pessoas das suas responsabilidades de auto medicação e/ou deslocações frequentes à unidade hospitalar, melhorando efetivamente a adesão do paciente à terapêutica (Sakamoto *et al.*, 2010).

3.2.1. Libertação terapêutica controlada

A grande maioria das terapias baseia-se na administração sistémica do fármaco, sendo esta conseguida por via oral, IV, arterial, transdérmica, retal, inalatória, subcutânea, intramuscular ou por via sublingual. Todas as estratégias de libertação apresentam vantagens e efeitos colaterais que são avaliados para melhor solucionar as necessidades terapêuticas, e assim minimizar o desconforto para o paciente (Sakamoto *et al.*, 2010).

Apesar das diferenças que estas estratégias se deparam, a maioria está associada a uma libertação rápida do fármaco, resultando subsequentemente num aumento da concentração plasmática do mesmo. Muitos destes fármacos, utilizados na terapêutica, têm uma janela terapêutica estreita, o que acarreta um desafio para a administração eficaz do fármaco, devido

à possível toxicidade associada a doses limítrofes. Assim, uma concentração de fármaco dentro da gama terapêutica é benéfica, a fim de maximizar a eficiência terapêutica e minimizar efeitos secundários advindos (Sakamoto *et al.*, 2010).

Este resultado pode ser obtido empregando dispositivos implantáveis de libertação do fármaco, capazes de sustentar a libertação deste durante longos períodos, que podem variar de horas a anos. Como tal, enquanto um determinado número de terapias requer uma administração controlada e sustentada do fármaco, outras doenças beneficiam de uma administração variável ao longo do tempo (Sakamoto *et al.*, 2010).

3.2.2. Dispositivos implantáveis de libertação de fármacos

3.2.2.1. Bombas osmóticas

Uma das abordagens mais aprofundadas acerca de dispositivos implantáveis de libertação de fármacos são as bombas osmóticas ativadas por membranas nanoporosas (Verma *et al.*, 2004). Estas empregam uma pressão osmótica de uma solução com concentração elevada de eletrólitos ou açúcares, que exercem uma força de bombagem capaz de dissociar uma solução de fármaco a partir de um reservatório (Sakamoto *et al.*, 2010).

O dispositivo é composto por duas câmaras separadas por um êmbolo móvel, um reservatório que contém uma solução líquida de fármaco e um outro compartimento selado por uma nanomembrana semipermeável que contém uma solução osmótica. Os fluídos entram no compartimento osmótico conduzindo a um aumento da pressão, exercendo assim uma força capaz de empurrar o êmbolo para dentro do reservatório que contém o fármaco. Posto isto, um volume de fármaco é expelido a partir do dispositivo – idealmente o movimento do êmbolo é constante, forçando a libertação do fármaco de uma forma contínua (Sakamoto *et al.*, 2010).

O sistema Duros[®], desenvolvido pela empresa ALZA[®], foi uma das primeiras bombas osmóticas no mercado (Wright *et al.*, 2001). Outro exemplo de uma bomba osmótica implantável é o Chronogesic[™], que foi desenvolvido para a libertação do fármaco a nível subcutâneo e concedido para o tratamento contínuo da dor crónica (Fisher *et al.*, 2003).

3.2.2.2. Polímeros biodegradáveis

Durante a última década, a utilização de polímeros biodegradáveis aumentou drasticamente no que respeita à administração de produtos farmacêuticos e dispositivos biomédicos. As mais relevantes aplicações biomédicas destes polímeros consistem nas áreas de sistemas de libertação controlada de fármacos, na forma de implantes e dispositivos para reparações dentárias e ósseas (Lu and Chen, 2004). As propriedades específicas que possui, como a biodegradabilidade e biocompatibilidade, tornam-nos assim adequados para servir de matrizes de libertação de fármacos (Sakamoto *et al.*, 2010).

Os polímeros biodegradáveis podem ser de natureza sintética ou natural. Os primeiros oferecem mais vantagens que os segundos, no sentido que podem ser adaptados para uma ampla gama de propriedades. São assim, usualmente utilizados diferentes polímeros, nomeadamente o: (“*Poli (D-ácido láctico)*”, PDLA), (“*Poli (ϵ -caprolactona)*”, PCL) e o (“*Poliálcool Vinílico*”, PVA) (Lu and Chen, 2004).

O polímero PDLA apresenta uma extensão de aplicações médicas, devido à sua propriedade biodegradável que tem sido provada como inofensiva para as células do corpo humano. Este tem sido utilizado como um material para potenciais aplicações no campo da engenharia de tecidos, concretamente na regeneração do nervo (Lu and Chen, 2004).

Já o PCL, um poliéster alifático, é um dos polímeros biodegradáveis mais importantes em medicina. Uma das suas aplicações passa pelas suturas e dispositivos biomédicos biocompatíveis (Lu and Chen, 2004).

Quanto ao PVA, este também é utilizado numa variedade de aplicações, tais como, adesivos, fibras e têxteis. É ainda usado para modificar o perfil de degradação de outros polímeros (Lu and Chen, 2004).

Todos estes polímeros têm características únicas, tais como controlabilidade das propriedades mecânicas, adaptação de taxas de degradação, toxicidade mínima e resposta imune, que os tornam ideais para usos médicos (Lu and Chen, 2004).

3.2.2.3. MEMS/NEMS

Os (“*Sistemas Micro Eletromecânicos*”, MEMS) e os (“*Sistemas Nano Eletromecânicos*”, NEMS) representam duas das mais avançadas tecnologias para o desenvolvimento de sistemas fluídicos multifuncionais. Estes sistemas têm a capacidade de acomodar válvulas, bombas e misturadores que permitem a transmissão precisa de fluídos e analitos em pequenas quantidades. Como tal, MEMS e NEMS foram desenvolvidos para uma variedade de aplicações, nomeadamente, análise sequencial do (“*Ácido Desoxirribonucleico*”, ADN), proteômica, metabólica e detecção de moléculas biológicas e químicas (Holtzel and Tallarek, 2007).

Estes sistemas podem ser aplicados no intuito de desenvolver novos dispositivos de libertação de fármacos que atendam a necessidades terapêuticas (Sakamoto *et al.*, 2010). Assim, foram desenvolvidos diversos dispositivos para a libertação de fármacos, *in vitro* e *in vivo*, que utilizam diferentes abordagens para a libertação dos mesmos. Um exemplo, foi a produção, por microtécnicas de fotolitografia, de microbombas piezoelétricas à base de silício, com o intuito de alcançar uma libertação controlada do fármaco. Um outro modelo são microbombas piezoelétricas constituídas por sensores incorporados com microagulhas, que servem para controlar a libertação de insulina em aplicações diabéticas. Este sistema foi projetado para autonomamente ajustar as doses de insulina, de acordo com o estado fisiológico do paciente (Cui *et al.*, 2007; Sakamoto *et al.*, 2010).

Os MEMS e NEMS também têm aplicabilidade no transporte eletrocinético de moléculas a partir de um reservatório. Na micro/nano escala, este fenómeno eletrocinético permite o movimento de fluídos ou iões através de um campo elétrico e, assim, já não é requerido partes móveis para o movimento de moléculas ser alcançado. O transporte eletrocinético demonstrou um certo potencial para a libertação de fármacos. As membranas eletrocinéticas podem ser facilmente implementadas pela integração de elétrodos na arquitetura do dispositivo, evitando a necessidade de componentes móveis que, muitas vezes, são propensos a falhas (Sakamoto *et al.*, 2010).

Também mecanismos de transporte eletroforético e eletrosmótico têm sido investigados desde macro a nanoescala. Embora ambos os fenómenos tenham provado ser aplicáveis no

transporte molecular, a eletroosmose, a nível nanométrico, destaca-se como mecanismo eficiente para o movimento de moléculas e fluídos (Sakamoto *et al.*, 2010). As micro/nano bombas eletrosmóticas foram fabricadas e caracterizadas, tendo em vista o potencial da sua aplicação em dispositivos implantáveis de libertação de fármacos. No entanto, a maioria destas bombas, empregam altas tensões para extrair o fluxo do líquido, o que representa um fator limitante para o desenvolvimento de implantes seguros para a libertação de fármacos. Como tal, são concretizados estudos adicionais para a análise de dispositivos de baixa tensão, onde recorrem a nanomembranas que possibilitam baixas tensões e são capazes de produzir uma ampla gama de taxas de bombeamento (Miao *et al.*, 2007; Sakamoto *et al.*, 2010).

Neste contexto, paralelamente ao desenvolvimento de membranas eletrosmóticas, foram empregues esforços para a integração eletrónica de sensores para a próxima geração de dispositivos de libertação de fármacos. Ferrari *et al.* (*cit.in* Sakamoto *et al.*, 2010) visam o desenvolvimento de uma glândula artificial, constituída por uma nanomembrana à base de silício, capaz de sentir alterações ambientais e equipada para responder adequadamente à libertação controlada de fármaco (Sakamoto *et al.*, 2010).

Esta tecnologia permanece futurista, no entanto, a promessa da Nanotecnologia oferece o potencial para facilitar a realização de tais esforços clínicos (Sakamoto *et al.*, 2010).

3.3. Nano Terapêutica injetável

Na última década, têm-se verificado inúmeros avanços na compreensão de processos patológicos e na identificação específica de porções moleculares para a localização de neoplasias malignas. Estes progressos forneceram uma oportunidade para projetar dispositivos de libertação de fármacos específicos e eficientes (Sakamoto *et al.*, 2010).

A (“*Food and Drug Administration*”, FDA) aprovou mais de 26 fármacos anticancerígenos para uso clínico, bem como uma variedade de outros agentes terapêuticos para uma vasta gama de doenças, desde cardiovasculares a inflamações. No entanto, apesar do potencial terapêutico destes fármacos, a nível molecular ser indiscutível, ainda existem diversas limitações que impedem o seu sucesso clínico. Primeiramente, as propriedades físico químicas destes agentes impedem que a sua administração, sob a forma molecular, seja

eficiente (Sakamoto *et al.*, 2010) e a natureza policíclica da maioria dos fármacos torna-os praticamente insolúveis em meios aquosos. Fármacos, como o paclitaxel e a dexametasona, têm valores de solubilidade que os tornam inaceitáveis para injeção IV, em meios aquosos. E ainda existem obstáculos mais proeminentes, que residem na presença de múltiplas barreiras biológicas, impedindo o fármaco de alcançar o tecido alvo (Ferrari, 2005). Esta falta de especificidade resulta na necessidade de uma dose muito maior para a obtenção do efeito desejado, o que afeta a janela terapêutica da maioria dos fármacos, fazendo com que o intervalo entre a eficiência e a toxicidade seja muito estreito. A doxorubicina, possuindo cardiotoxicidade proeminente, representa um exemplo deste tipo de fármacos. Atendendo a estes fatores, seria desejável modificar quimicamente o fármaco de modo a que haja garantias farmacológicas de estabilidade, solubilidade e transporte para o local de ação. No entanto, estas alterações nem sempre são exequíveis (Ferrari, 2005; Sakamoto *et al.*, 2010).

Deste modo, estão a ser investigados e desenvolvidos nanovetores como veículos/transportadores para a terapêutica individualizada, e agentes de contraste para a deteção local das patologias, tais como, lesões cancerosas e lesões da placa aterosclerótica. Este procedimento depara-se com a capacidade das nanopartículas conseguirem atravessar determinados obstáculos – “*bio barreiras*”, localizados entre o local de administração e o órgão alvo (Heath and Davis, 2008).

Os nanotransportadores, nos últimos 15 anos, representam assim, um importante cargo no tratamento de pacientes com cancro, sendo os lipossomas o primeiro nanotransportador disponível para terapias injetáveis. A partir deste ponto, têm sido desenvolvidos uma variedade de sistemas de libertação de fármacos baseados em nanovetores (Heath and Davis, 2008).

Os nanovetores, podem ser divididos em três subclasses/gerações principais. A primeira geração de nanovetores descreve nanopartículas com facilidade de uso no local da doença, através de mecanismos passivos. A principal subclasse desta categoria compreende os lipossomas, em que, no caso de tratamento cancerígeno, estes são capazes de melhorar a permeabilidade vascular para localizar a doença, através de mecanismos de retenção e permeação melhorada (Torchilin, 2005). Com imenso potencial para a libertação do fármaco, vários outros transportadores nanométricos são produzidos, incluindo polímeros conjugados,

micelas e dendrímeros. Enquanto a primeira geração de nanovetores descreve transportadores sem mecanismos ativos de localização e terapia da doença, a segunda geração engloba, sistemas de libertação com novas funcionalidades. Esta funcionalidade pode ser de duas origens, nomeadamente de (i) porções de reconhecimento molecular específico no nanovetor a recetores expressos sobre células tumorais ou vasos sanguíneos adjacentes; e (ii) possibilidade de libertação do fármaco no local da patologia. Apesar desta segunda geração representar uma evolução progressiva da primeira geração, surgiram vários obstáculos para alcançar a terapêutica, dando assim origem a uma mudança de paradigma na conceção de nanopartículas, com o surgimento da terceira geração de nanovetores (Sakamoto *et al.*, 2010).

Assim, o desenvolvimento de nanovetores para terapia personalizada conta com a última geração de nanovetores ou (“*Logic Embedded Vectors*”, LEV). Os LEV são multicomponentes terapêuticos, especificamente construídos para evitar barreiras biológicas, em que funções de citotoxicidade e “*bio barreiras*” são excluídas (Sakamoto *et al.*, 2010).

A estratégia ideal para a injeção de um quimioterapêutico passa pela sua capacidade de, após a administração IV, circular através da vasculatura e atingir o local do tumor, numa concentração desejada, e matar seletivamente as células cancerosas com o mínimo de efeitos secundários prejudiciais. Todas estas estratégias de libertação do fármaco têm, sem dúvida, um grande impacto no futuro da medicina personalizada (Sakamoto *et al.*, 2010).

3.4. Agentes de contraste

Os avanços na caracterização molecular das doenças têm motivado o desenvolvimento de agentes de contraste moleculares específicos. O objetivo destes agentes de contraste é facilitar a deteção não invasiva e a visualização de alterações morfológicas e químicas que influenciem a doença e/ou resposta à terapia. Estes progressos têm estimulado aplicações, sobretudo na oncologia, desde a identificação de vias moleculares específicas associadas com a génese de tumores, até ao acompanhamento clínico de biomarcadores, antes e após o tratamento. Desta forma, a integração destes novos agentes de contraste moleculares específicos prestam um impacto relevante na deteção, diagnóstico e tomada de decisão para o tratamento de variadas doenças (Sakamoto *et al.*, 2010).

Atualmente, através da (“*Tomografia por Emissão de Positrões*”, PET), (“*Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único*”, SPECT) e (“*Magnetic Resonance Imaging*”, MRI) já se geram imagens com especificidade molecular. Estas tecnologias controlam a localização de diferentes agentes de contraste, administrados por via exógena, de modo a compilar informação acerca da anatomia dos tecidos, fisiologia e metabolismo (Sakamoto *et al.*, 2010).

As nanopartículas apresentam-se como uma plataforma de tecnologia promissora para a síntese de agentes de contraste moleculares específicos. As vantagens do recurso a nanopartículas prendem-se com o facto de estas incluírem um elevado contraste, tamanho ajustável, forma e propriedades de superfície, facilidade de integração de múltiplas funcionalidades e longos tempos de circulação (Brindle, 2008). Recentemente, estão a ser desenvolvidas, para várias indicações clínicas, diversos tipos de nanopartículas, incluindo partículas superparamagnéticas, nanopartículas metálicas e lipossomas. Cada uma destas plataformas difere em termos de biodisponibilidade, farmacocinética, toxicidade, imunogenicidade e especificidade. Assim, vários agentes de contraste veiculados em nanopartículas têm ingressado no mercado e, ao mesmo tempo, vários produtos adicionais têm sido submetidos a testes clínicos (Sakamoto *et al.*, 2010).

3.4.1. Agentes de contraste à base de nanopartículas aprovados para uso clínico

Os primeiros agentes de contraste à base de nanopartículas foram desenvolvidos para competir com o agente de contraste baseado em (“*Gadolinio*”, Gd) para MRI. Contudo, atualmente os nanovetores utilizados em imagiologia que estão em uso clínico são todos baseados em (“*Nanopartículas Superparamagnéticas de Óxido de Ferro*”, SPION/SPIO) (Tabela 1) (Sakamoto *et al.*, 2010).

Tabela 1. Agentes de contraste baseados em nanopartículas clinicamente aprovados (adaptado de Sakamoto *et al.*, 2010).

Composição	Nome comercial	Indicação	Administração
Dextrano revestido de SPIO (<i>ferumoxides</i>)	Feridex	Deteção e avaliação de lesões no fígado associadas a alteração do (“ <i>Sistema Reticuloendotelial</i> ”, RES)	IV
Carboxidextrano revestido de SPIO (<i>ferucarbotrano</i>)	Resovist/Cliavist	Deteção e avaliação de lesões no fígado associadas a alteração do RES	IV
Silício revestido de SPIO (<i>ferumoxsil</i>)	GastroMARK	Marcação intestinal	Oral

As SPION têm inúmeras aplicações, de entre as quais se destacam, a reparação de tecidos, marcação celular, diagnóstico e tratamento do cancro. Além disso, vários estudos têm demonstrado que o ferro libertado a partir de SPION é metabolizado pelo corpo, reduzindo assim o potencial risco de citotoxicidade a longo prazo. Estas partículas facilitam o diagnóstico de cancro, através de um contraste aumentado promovido entre o tumor e a matriz envolvente e são bastante utilizadas em imagiologia para vários tipos de cancro, nomeadamente em MRI para deteção de cancro da mama, ou em combinações com anticorpos para diagnóstico de tumores cerebrais (Parreira and Eugénio, 2011). As SPION foram o primeiro sistema de nanopartículas a ser clinicamente aprovado em imagiologia *in vivo*. Em 1996, foi introduzido o primeiro agente de contraste específico Feridex I.V.[®] (solução

injetável de *ferumoxides*) e, mais tarde, o Resovist[®] (solução injetável de ferucarbotrano) foi aprovado na União Europeia (UE), Austrália e Japão, ambos para a deteção e avaliação de lesões do fígado através de MRI. O Feridex I.V.[®] e Resovist[®] são considerados agentes de contraste "negativos", em que o seu conteúdo de ferro produz fortes perturbações locais no campo magnético, originando o relaxamento e a redução da intensidade do sinal em áreas de acumulação de nanopartículas. Estes agentes de contraste dependem de estratégias de segmentação para detetar alterações no RES, fazendo com que o fígado, baço, medula óssea e os gânglios linfáticos se destaquem pela cor escura. A inflamação, formação de cicatrizes, assim como lesões focais do fígado, reduzem a absorção de SPION, produzindo assim regiões localizadas de sinal (Emerich and Thanos, 2007; Sakamoto *et al.*, 2010).

Uma das principais vantagens das SPION relativamente a outros agentes de contraste baseados em metais pesados consubstancia-se na sua capacidade fisiológica de integração. Estes SPION de primeira geração desempenham assim, um papel relevante no avanço da medicina personalizada. O Feridex I.V.[®] é adequado para a deteção de pequenas lesões focais com alta precisão, especialmente quando as imagens são recolhidas antes e após a injeção do agente de contraste. Já o Resovist[®], por meio de imagens dinâmicas, pode produzir um elevado contraste num tumor do fígado (Sakamoto *et al.*, 2010).

Estão a ser reportadas novas aplicações destes agentes de contraste, incluindo o estágio pré-operatório do cancro do pâncreas, diferenciação não invasiva dos graus de carcinoma hepatocelular, e monitorização de infiltração de macrófagos em outros tecidos patológicos. Existe também interesse em utilizar SPION para controlar o movimento celular *in vivo* após o transplante, sendo o objetivo a longo prazo, o desenvolvimento e controlo personalizado baseado em terapias celulares (Sakamoto *et al.*, 2010).

3.4.2. Agentes de contraste baseados em nanopartículas para ensaios clínicos

Tal como referido anteriormente, atualmente há um crescente número de nanopartículas em fase de ensaios clínicos. As nanopartículas mais avançadas baseiam-se na plataforma SPIO, em que diferem em termos de revestimento, tamanho e função (Sakamoto *et al.*, 2010).

O Combidex[®] (ferumoxtran-10) é um SPIO ultra pequeno (20 nm de diâmetro) revestido com dextranos de baixo peso molecular, desenvolvido para obtenção de imagens de gânglios linfáticos. Após administração IV, as nanopartículas são fagocitadas por macrófagos e acumulam-se nos linfonodos benignos. Os distúrbios no fluxo linfático conduzem a padrões anormais de acumulação de nanopartículas que podem ser detetadas por MRI. Embora o Combidex[®] tenha sido aprovado em alguns países da União Europeia, este tem tido dificuldade em se generalizar devido a uma elevada taxa de falso positivo. Segundo Islam and Harisinghani e Rogers *et al.* (*cit.in* Sakamoto *et al.*, 2010) um recente estudo, em 296 pacientes com cancro de próstata, avaliou o uso de Combidex[®] e MRI para identificar metástases fora da área normal em que ocorre a disseção dos linfonodos pélvicos. Neste estudo houve uma taxa de 24,1% de falso positivo, o que conduziu a intervenções cirúrgicas desnecessárias (Sakamoto *et al.*, 2010). Com base em recomendações da FDA, o Combidex[®] está atualmente em fase de ensaios clínicos na tentativa de se melhorar as suas aplicações específicas, no intuito deste se tornar seguro e preciso. Estas potenciais aplicações incluem a triagem e avaliação da resposta terapêutica a intervenções com anti-inflamatório, à imagem do cérebro e neoplasias pélvicas, estado linfonodal no cancro da próstata, bem como a previsão de instabilidade do aneurisma da aórtica abdominal (Islam and Harisinghani, 2009; Sakamoto *et al.*, 2010).

3.4.3. Agentes de contraste baseados em nanopartículas em desenvolvimento pré-clínico

O recente sucesso de agentes de contraste baseados em nanopartículas levou ao desenvolvimento de sistemas de nanopartículas mais complexos. Estes sistemas utilizam uma variedade de diferentes propriedades químicas, físicas e biológicas para uma série de indicações. Os mais recentes agentes de contraste à base de nanopartículas são compostos por um ou mais materiais que geram contraste. As nanopartículas são geralmente concebidas de forma a permitirem múltiplas propriedades para serem integradas em proporções desejadas. Além das SPION, as nanopartículas mais comuns incluem, metais não magnéticos, lipossomas, estruturas de carbono sintético, emulsões e nanopartículas poliméricas (Sakamoto *et al.*, 2010).

As nanopartículas que contêm metais não magnéticos apresentam propriedades fluorescentes e de difusão que as tornam atraentes para imagiologia ótica. As nanopartículas de ouro, por exemplo, podem ser delineadas para absorver ou refletir luz em comprimentos de onda específicos. Nanocápsulas e partículas sólidas de vários tamanhos, forma e propriedades de superfície têm sido testadas como agentes de contraste óticos (Koyama *et al.*, 2007).

Os pontos quânticos, (“*quantum dots*”, QDs), proporcionam um excelente contraste para imagens de fluorescência. Estas nanopartículas apresentam alto rendimento quântico e um fotobranqueamento mínimo. O interesse na utilização de QDs ressurgiu com o advento de QDs de metal pesado livre, na esperança que estes tenham menos toxicidade que os modelos anteriores (Gao *et al.*, 2004).

Relativamente aos lipossomas, estes têm a capacidade de encapsular uma variedade de compostos hidrófilos e lipófilos. Várias formulações de lipossomas têm sido clinicamente aprovadas para aplicações terapêuticas, certificando a promessa clínica desta abordagem. Os lipossomas tendo fontes de contraste, estão em desenvolvimento para PET, SPECT, MRI e imagiologia ótica (Sakamoto *et al.*, 2010).

Os nanotubos de carbono e fulerenos também se mostraram promissores como agentes de contraste para uma variedade de modalidades de imagem. Estas moléculas sintéticas respondem a alterações dielétricas locais, permitindo-lhes absorver e emitir luz sem fotobranqueamento. Abordagens mais recentes, utilizaram estas moléculas como uma espinha dorsal estrutural para a incorporação de fontes de contraste alternativas, incluindo isolamento de íons Gd dentro da estrutura de carbono e funcionalização do exterior com marcadores fluorescentes (Liu *et al.*, 2007). Uma grande vantagem dos nanotubos é que uma única molécula oferece muitos pontos de fixação possíveis, permitindo modificações químicas superficiais. Como uma advertência, moléculas sintéticas à base de carbono não foram testados em humanos (Liu *et al.*, 2007; Sakamoto *et al.*, 2010).

Muitas outras nanopartículas estão sob investigação. Os polímeros oferecem uma abordagem flexível para a montagem controlada, funcionalização e degradação de agentes de contraste. Os dendrímeros, tal como os nanotubos de carbono, fornecem um grande número de locais funcionais para agentes de contraste. Micelas e emulsões, estruturalmente distintas dos

lipossomas, também demonstraram promessa em agentes de contraste *in vivo* (Sakamoto *et al.*, 2010).

IV. Dispositivos dermocosméticos

4.1. Introdução ao conceito de dispositivo dermocosmético

O propósito fundamental da pesquisa em tecnologia farmacêutica é a concepção de formulações bem sucedidas para uma terapia eficaz, tendo em conta várias questões incluindo as exigências terapêuticas e adesão do paciente (Souto and Muller, 2010).

A Nanotecnologia, em plena notoriedade, fornece os meios para atingir objetivos que de outra forma são inacessíveis. Assim, envolve uma melhoria na terapêutica ou diagnóstico humano. Como tal, o desafio de desenvolver certos produtos – nanotecnológicos ou não – para qualquer tratamento do corpo humano, devem ser eficazes, bem como seguros (Cevc and Vierl, 2010).

Pelo seu vasto avanço, esta ciência têm permitido a produção de partículas de tamanho nanométrico para várias aplicações biomédicas, nomeadamente para aplicações dermocosméticas (Papakostas *et al.*, 2011; Souto and Müller, 2008).

O conhecimento das funções da pele é crucial na compreensão das suas características, ações e ingredientes das formulações cosméticas. A pele, além de ser o maior órgão do corpo humano, é uma excelente barreira biológica (Cevc and Vierl, 2010). De facto, a pele, cumpre diversas atividades relevantes, uma vez que constitui a barreira protetora do organismo, pois impede a entrada de agentes nocivos, além de cooperar no controlo da temperatura corporal e do meio interno (Fitzpatrick and Aeling, 2000). Apesar da pele apresentar uma importante atividade endócrina e conseguir uma maior excreção do suor relativamente ao rim, esta atividade excretora é menor no que diz respeito à eliminação de resíduos sólidos. As qualidades protetoras e impermeáveis da pele protegem o organismo da perda de água, minerais e proteínas dissolvidas, o que poderia surgir rapidamente se os tecidos subcutâneos estivessem desprotegidos e expostos ao meio ambiente. Sendo um órgão vital, a pele como tal, deve ser nutrida de igual modo como os outros órgãos do corpo humano. Além do fornecimento pelo corpo, esta sustentação é, geralmente sustentada pelo uso de formulações cosméticas. No entanto, as funções da pele podem ser perturbadas por doenças sistémicas, deficiências vitamínicas e por distúrbios ao nível das glândulas endócrinas. Nestes casos,

ingredientes ativos com uma atividade farmacológica em particular, são requeridos – formulações dermocosméticas (Souto and Müller, 2008).

Como tal, por vezes, é difícil estabelecer a barreira entre cosméticos e produtos tópicos farmacêuticos devido a várias linhas de fronteira. As formulações cosméticas exibem funções de estética e higiene pessoal, mas com a tendência moderna do cliente solicitar um cosmético com algum tipo de natureza terapêutica, torna-se mais difícil de esclarecer o papel de tais preparações tópicas. Nestas, bem como na maioria das circunstâncias, os cosméticos apenas são concebidos com o comum intervalo de variação biológica da pele normal (Souto and Müller, 2008).

Tendo em consideração a pele ser composta por um epitélio pavimentoso estratificado queratinizado (epiderme), que repousa sobre a derme (circunscrevendo os vasos sanguíneos, linfáticos e nervos), é mais provável que as formulações à base de lípidos sejam mais adequadas para aplicação tópica de ingredientes ativos (Junqueira and Carneiro, 2004; Souto and Müller, 2008). Estas formulações, possuindo ingredientes lipídicos fisiológicos e biodegradáveis, assemelham-se à estrutura da pele e, por conseguinte, pequeno ou nenhum distúrbio irá ocorrer quando aplicadas topicamente (Souto and Müller, 2008).

Para um tratamento positivo é então necessário, numa série de condições fisiológicas da pele, a utilização de ingredientes ativos com definitiva atividade farmacológica (Souto *et al.*, 2007). A penetração de ingredientes ativos na pele pode seguir diferentes abordagens, ou seja, no sentido de aumentar a sua penetração ou minimizá-la. Geralmente, no caso de ingredientes ativos farmacêuticos, o aumento da penetração é pretendido, quer para o tratamento local, onde o fármaco se concentra na camada superior da pele, quer para o alcance da permeabilidade da pele, levando à absorção sistémica. Para o último caso, os cremes de nitroglicerina são um exemplo clássico, conduzindo para o desenvolvimento de emplastos transdérmicos. Para ingredientes ativos, a penetração é desejada apenas num grau limitado para assegurar que estes ingredientes concebam apenas efeitos cosméticos, e não conduzam a um tratamento farmacológico da pele. Em formulações de proteção solar, a penetração deve ser minimizada no intuito de evitar irritação da pele ou outro efeito indesejado, como as reações alérgicas (Müller *et al.*, 2005).

Em suma, o grau de penetração e a absorção de um determinado ingrediente ativo dependerá do veículo de tais formulações. No caso de um ingrediente ativo destinado a ter um efeito predominantemente local, a sua absorção para a corrente sanguínea, geralmente é uma desvantagem. Contudo, uma eventual dispersão do ingrediente ativo ou dos seus resíduos metabólicos e a excreção via corrente sanguínea, são essenciais no intuito de evitar uma acumulação tóxica. Assim, o efeito do fármaco depende do seu grau penetração, ação farmacológica e excreção. A aplicação do tipo de formulações sobre a pele são dependentes destas complexas afinidades (Souto *et al.*, 2007).

Numa variedade de aplicações cosméticas e tópicas farmacêuticas, são assim, utilizados materiais lipídicos, devido à solubilidade para uma variedade de compostos nestes materiais, à ausência de irritação dérmica e à toxicidade crónica e aguda extremamente baixa (Souto *et al.*, 2007). Neste sentido, nos últimos anos, várias conquistas na área de dermocosmética têm sido relatadas, descrevendo o uso de sistemas transportadores coloidais, destinados para efeitos tópicos e/ou dérmicos de ingredientes ativos. Estes incluem lipossomas, emulsões (“Óleo/Água”, O/A), múltiplas emulsões (“Óleo/Água/Óleo”, O/A/O) e microemulsões (Souto and Müller, 2005; Souto and Müller, 2008).

Atualmente, a literatura científica fornece vários sistemas que podem proporcionar ingredientes ativos através da pele, incluindo matrizes de reservatório, dispositivos de matriz de difusão controlada, dispositivos de polímero múltiplo e montagens de matriz multicamadas. Entres estes, mais recentemente, com o objetivo de aumentar a estabilidade físico química do ingrediente ativo ou do sistema, surgiram as (“*Nanopartículas Lipídicas Sólidas*”, SLN) e os (“*Transportadores Lipídicos Nanoestruturados*”, NLC) como novos sistemas compostos de materiais lipídicos fisiológicos adequados para administração tópica, dérmica e transdérmica (Doktorovova and Souto, 2009; Souto and Müller, 2008).

As SLN, desenvolvidas no início da década de 90 na sequência dos trabalhos de Müller e Lucks na Alemanha e, de Gasco em Itália, foram a primeira geração de nanopartículas lipídicas a surgir, consistindo de uma matriz sólida. A segunda geração, designados por transportadores lipídicos nanoestruturados, foi desenvolvida na virada do milénio (Müller *et al.*, 2005).

4.2. Definição e propriedades de nanopartículas lipídicas (SLN vs. NLC)

As nanopartículas lipídicas são equiparadas a emulsões O/A, substituindo o lípido líquido (óleo) por um lípido sólido à temperatura do corpo e do ambiente (Müller *et al.*, 2005). O estado sólido da sua matriz é a principal característica destas nanopartículas lipídicas (Souto *et al.*, 2010). A temperatura de fusão pode ser ajustada dependendo da escolha do lípido e do tipo de aplicação utilizada, podendo variar entre 50°C (122°F) e 100°C (212°F) (Müller *et al.*, 2005). O caráter sólido destas partículas permite a imobilização de ingredientes ativos incorporados, o que possibilita a retenção e proteção de determinados fármacos sensíveis a ambientes externos hostis. Além disso, SLN e NLC são termodinamicamente estáveis contra a coalescência, já que as suas superfícies contam com a presença de agentes tensoativos, proporcionando uma estabilização eletrostática e/ou estérica. Sendo compostos de materiais biodegradáveis e fisiológicos (ceras e gorduras), SLN e NLC podem ser preparados evitando o uso de solventes orgânicos ou de outros aditivos tóxicos, minimizando o risco toxicológico. Adicionalmente, estes lípidos são partículas extremamente seguras na evicção de reações farmacológicas, como é o caso da dermatite alérgica que pode ser induzida pelo contacto direto com o fármaco (Souto *et al.*, 2007).

As diferenças morfológicas entre SLN e NLC residem na organização dos lípidos dentro da matriz. As SLN somente são formadas por lípidos sólidos, o que pode levar à diminuição da (“*Eficácia de Encapsulação*”, EE) e à (“*Capacidade de Carga*”, CC) devido ao processo de recristalização durante o tempo de armazenamento. Já os NLC parecem superar tais inconvenientes, uma vez que são compostos por uma mistura de lípidos sólidos e líquidos, numa relação em que também o corpo sólido e a mistura do lípido são realizados à temperatura ambiente. A mistura do lípido pretende conseguir o modo de libertação do fármaco encapsulado dentro dos NLC. A Figura 4 ilustra as diferenças entre SLN e NLC (Souto *et al.*, 2007).

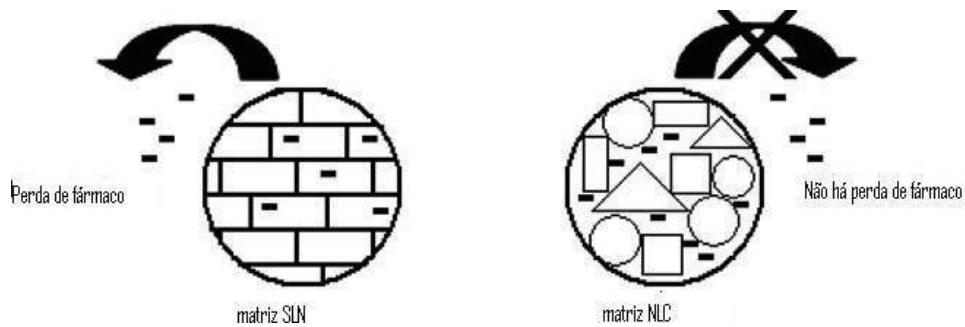


Figura 4. Representação esquemática de SLN (esquerda) e NLC (direita) (adaptado de Souto *et al.*, 2007).

Ao produzir nanopartículas lipídicas utilizando apenas lípidos sólidos altamente puros (ex.: SLN), as partículas formam cristais relativamente perfeitos e em seguida, quando preparadas por um processo de homogeneização quente ou durante a precipitação quando se utiliza a técnica de microemulsão, recristalizam. Isto significa que a CC destes transportadores pode ser limitada, especialmente quando são necessárias elevadas cargas de fármaco. Como tal, se optarmos por misturar moléculas diferentes, tais como acilgliceróis de cadeia longa do lípido sólido com acilgliceróis de cadeia curta do lípido líquido, formam-se cristais com muitas imperfeições (ex.: NLC). Além da localização do fármaco entre cadeias de ácidos gordos ou lamelas lipídicas, estas imperfeições proporcionam um espaço adicional para as moléculas de fármaco. Estas podem assim, ser incorporadas na matriz da partícula de uma forma dispersa ou dispostas em aglomerados amorfos (Müller *et al.*, 2005; Souto *et al.*, 2007).

O tipo de lípido selecionado na preparação das nanopartículas, também parece ser responsável pela forma física destas. Ao utilizar-se lípidos altamente puros, como a triestearina ou o palmitato de cetilo, as nanopartículas apresentam uma forma cúbica, contudo em caso de utilização de misturas polidispersas, utilizadas preferencialmente em produtos cosméticos, as nanopartículas obtêm uma forma mais esférica (Müller *et al.*, 2005; Souto *et al.*, 2007). Outro aspeto importante concentra-se no teor de lípidos. As nanopartículas, quando preparadas a partir de lípidos apresentam uma aparência leitosa, contudo após a incorporação de ingredientes ativos coloridos, como o retinol, que é amarelo ou um corante vermelho fluorescente, as nanopartículas tornam-se amarelas ou vermelhas, respetivamente. Em suma, dependendo do teor de lípidos, a sua viscosidade aumenta com o aumento da percentagem da fase lipídica na dispersão. As dispersões de nanopartículas lipídicas altamente concentradas

(geralmente acima de 50%, mesmo dependendo do lípido acima de 30%), possuem a viscosidade de um creme ou de uma pasta (Souto *et al.*, 2010).

4.2.1. Nanopartículas Lipídicas Sólidas (SLN)

As SLN são a primeira geração de nanopartículas lipídicas, consistindo de uma matriz produzida a partir de um lípido sólido (Müller *et al.*, 2005). Para a sua incorporação foram propostos três modelos, que diferem entre eles na posição e distribuição das moléculas de fármaco no interior do núcleo sólido (Souto *et al.*, 2007).

4.2.1.1. Tipo I

As SLN tipo I são definidas como o modelo de matriz homogênea, uma vez que o fármaco encontra-se disperso molecularmente no núcleo do lípido ou está presente na forma de aglomerados amorfos. Este modelo é obtido ao aplicar a (“*High Pressure Homogenization*”, HPH) quente ou a frio numa relação otimizada de fármaco e lípido. Como consequência da sua estrutura, as SLN tipo I podem demonstrar propriedades de libertação de fármaco de forma controlada (Souto and Müller, 2010).

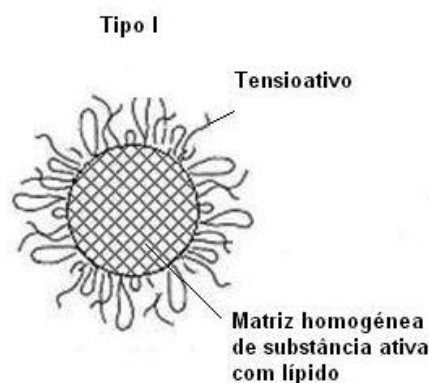


Figura 5. Ilustração esquemática das SLN tipo I (adaptado de Souto *et al.*, 2007).

4.2.1.2. Tipo II

As SLN tipo II ou modelo de concha enriquecido com fármaco, são obtidas quando se aplica a técnica de HPH a quente e a concentração de fármaco é baixa relativamente ao lípido fundido. Durante o arrefecimento no processo de homogeneização de uma nanoemulsão, a fase lipídica precipita primeiramente, conduzindo a uma concentração crescente de fármaco na fração do lípido fundido. Quando ocorre a saturação de fármaco no lípido fundido ocorre a formação de um núcleo sólido no exterior contendo o fármaco na sua forma livre. Este modelo não é adequado para ocorrer a libertação controlada do fármaco, no entanto, pode ser usado para obter uma libertação rápida do fármaco, para além das propriedades oclusivas do lípido (Souto and Müller, 2010; Souto *et al.*, 2007).

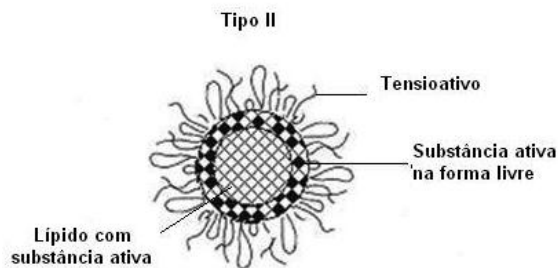


Figura 6. Ilustração esquemática das SLN tipo II (adaptado de Souto *et al.*, 2007).

4.2.1.3. Tipo III

As SLN tipo III ou modelo de núcleo enriquecido com fármaco, formam-se quando a concentração de fármaco se encontra relativamente próxima da solubilidade de saturação do lípido. Quando uma nanoemulsão é submetida ao arrefecimento, ocorre uma diminuição da solubilidade de saturação. Por outro lado, quando a solubilidade de saturação é excedida, o fármaco precipita e é coberto por um lípido que forma um escudo protetor. Este modelo é útil para alcançar a libertação prolongada de fármaco, uma vez que esta é imobilizada no interior do núcleo lipídico (Souto and Müller, 2010).

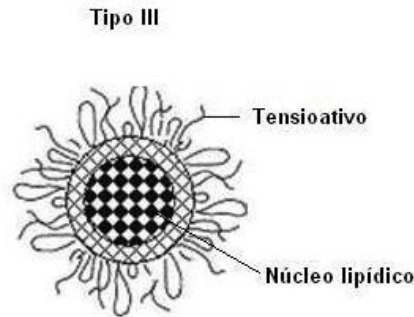


Figura 7. Ilustração esquemática das SLN do tipo III (adaptado de Souto *et al.*, 2007).

4.2.2. Transportadores Lipídicos Nanoestruturados (NLC)

Os NLC foram desenvolvidos como a segunda geração de nanopartículas lipídicas, produzidos a partir de uma mistura lipídica, consistindo na mistura de um lípido sólido com um lípido líquido (óleo) (Müller *et al.*, 2005). Para estas nanopartículas também existem três modelos de incorporação na literatura. Estes diferem principalmente nos lípidos usados para a sua produção (Souto *et al.*, 2007).

4.2.2.1. Tipo I

Os NLC tipo I são definidos como o modelo de cristal imperfeito, que consiste numa matriz imperfeita com vácuos que pode acomodar as moléculas de fármaco. Este modelo é obtido quando se mistura lípidos sólidos com determinadas quantidades de lípidos líquidos. Devido aos diferentes comprimentos das cadeias dos ácidos gordos e da mistura de mono, di e os triacilgliceróis, a matriz dos NLC não possui uma estrutura altamente requisitada para incorporar o fármaco (estrutura imperfeita) (Souto and Müller, 2010; Souto *et al.*, 2007).

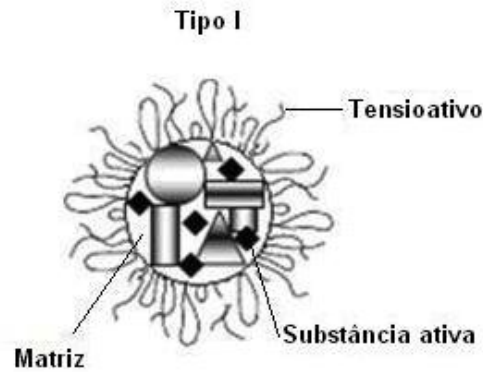


Figura 8. Ilustração esquemática dos NLC tipo I (adaptado de Souto *et al.*, 2007).

4.2.2.2. Tipo II

Os NLC tipo II ou modelo amorfo, é obtido quando os lípidos (ex.: hidroxiestearato octacosanol, miristato de isopropilo, adipato de dibutilo) são misturados, mas não recristalizados após a homogeneização e a refrigeração da nanoemulsão. Estes lípidos podem criar partículas sólidas de estrutura amorfa, podendo evitar/retardar a ocorrência de recristalização do lípido sob refrigeração durante a vida útil, minimizando assim a libertação de fármaco durante o tempo de armazenamento (Souto and Müller, 2010).

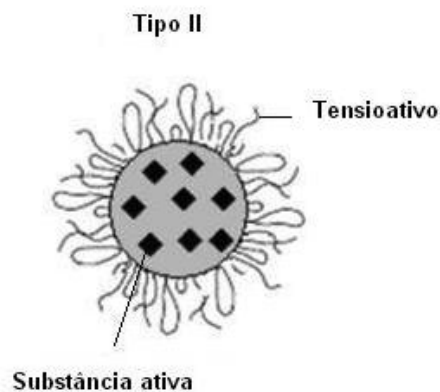


Figura 9. Ilustração esquemática dos NLC do tipo II (adaptado de Souto *et al.*, 2007).

4.2.2.3. Tipo III

Os NLC tipo III, definidos como o modelo múltiplo, são compostos por nanocompartimentos formados por compostos oleosos criados no interior da matriz do lípido sólido das nanopartículas por um processo de separação de fases. Isto resulta da mistura de lípidos sólidos com óleos (ex.: triacilgliceróis de cadeia média e longa e ácido oleico). Durante o processo de arrefecimento da nanoemulsão, as gotículas lipídicas alcançam a miscibilidade quando atingem 40°C. Posteriormente, o óleo fundido começa a solidificar e precipita em pequenas gotículas. Subsequentemente, o lípido sólido remete à fixação dos nanocompartimentos oleosos. A vantagem deste modelo passa pelo aumento da CC para os ingredientes ativos que mostram geralmente uma solubilidade mais elevada nos lípidos líquidos do que nos lípidos sólidos (Souto and Müller, 2010; Souto *et al.*, 2007). No entanto, a presença de nanocompartimentos ou nanoestruturas no interior da matriz ainda é um assunto controverso, uma vez que a estrutura pode ser intrinsecamente dependente da composição da formulação (lípidos, agentes tensioativos e fármaco), bem como do procedimento de produção (Souto and Müller, 2010).

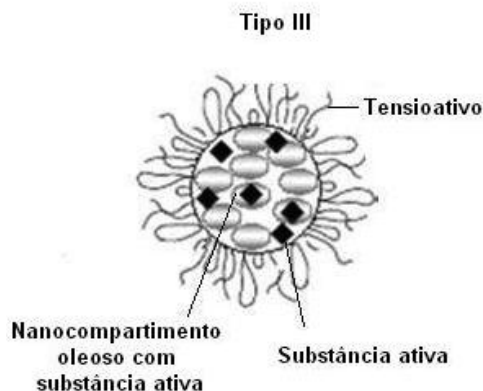


Figura 10. Ilustração esquemática dos NLC do tipo III (adaptado de Souto *et al.*, 2007).

4.3. Métodos de produção de nanopartículas lipídicas

A literatura científica descreve vários métodos que podem ser utilizados para produzir SLN e NLC, incluindo a HPH que pode ser realizada a quente ou a frio, ultrassons (sonicação), homogeneização a alta velocidade, emulsificação/evaporação do solvente e a técnica de

microemulsão. Destas técnicas, a HPH a quente é geralmente a mais usada (Souto and Wiechers, 2010).

4.3.1. Homogeneização a alta velocidade e sonicação

Os métodos de homogeneização a alta velocidade e a sonicação, são processos relativamente fáceis, contudo imprevisíveis. Basicamente, as partículas lipídicas de grandes dimensões são quebradas em partículas menores, através de uma lâmina de metal rotativa, a alta velocidade. Apesar do tamanho destas partículas ser predominantemente entre 100 a 200 nm, algumas micropartículas podem ainda estar presentes. Além disso, são também possíveis contaminações de metal, particularmente aquando a utilização de ultrassons. Com este método, algumas variáveis devem ser consideradas, tais como o tempo de emulsificação, a velocidade de agitação e a forma e velocidade de arrefecimento (Souto and Wiechers, 2010). Como tal, Mehnert e Mäder (*cit.in* Souto and Wiechers, 2010) descrevem uma combinação de lípidos, que requerem 8 minutos de emulsificação a 20,000 rpm e 10 minutos de arrefecimento à temperatura ambiente, sendo consideradas como ótimas condições de processamento. Outra combinação de lípidos necessária solicita uma emulsificação de 10 minutos a 25,000 rpm e 5 minutos de arrefecimento a 5,000 rpm e 16 °C (Wiechers and Souto, 2010). As velocidades de agitação ligeiramente elevadas, melhoram a polidispersidade, contudo não contribuem para a redução do tamanho da partícula (Mehnert and Mäder, 2001). A partir destas variações pode concluir-se que a homogeneização a alta velocidade deve ser otimizada de acordo com cada caso (Wiechers and Souto, 2010).

4.3.2. HPH

A HPH é de longe o método de maior sucesso para produzir SLN e NLC, não sendo muito diferente dos métodos usados para preparar emulsões O/A (Wiechers and Souto, 2010). A produção de nanopartículas lipídicas por HPH, pode ser realizada utilizando o processo de homogeneização tanto a quente como a frio. Em ambos os casos, o fármaco é dissolvido ou disperso no lípido fundido e com uma concentração apropriada até 40% (Souto *et al.*, 2007; Souto and Müller, 2007). Uma visão esquemática de todo o processo de homogeneização a quente e frio é demonstrado na Figura 11 (Wiechers and Souto, 2010).

Este método normalmente, permite a obtenção de partículas homogêneas, com tamanho reduzido e um baixo (“Índice de Polidispersão”, IP) (Yang and Zhu, 2002). O facto das partículas obtidas serem praticamente todas do mesmo tamanho, contribui bastante para a estabilidade física da dispersão da fase aquosa e como também possui um baixo IP, o risco de ocorrer agregação é muito reduzido (Souto *et al.*, 2007).

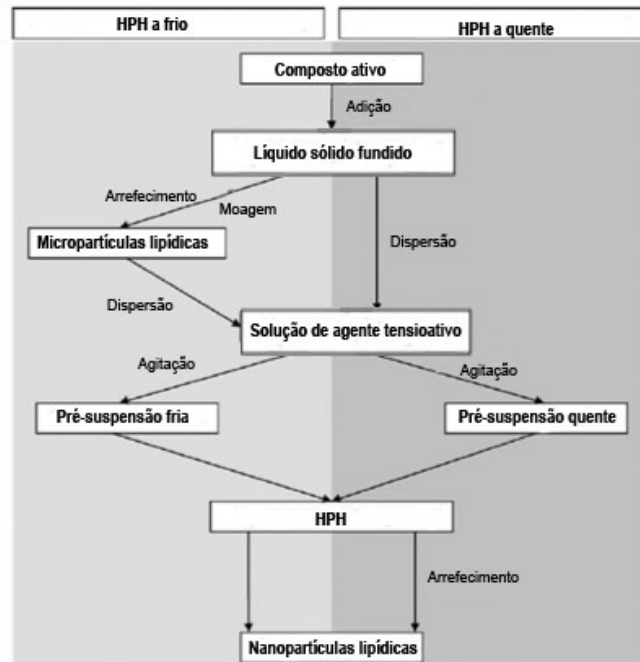


Figura 11. Representação esquemática do processo de HPH a quente (direita) e a frio (esquerda) (adaptado de Wiechers and Souto, 2010).

4.3.2.1. A quente

A HPH a quente é uma técnica executada a temperaturas superiores ao ponto de fusão do lípido a empregar (Wiechers and Souto, 2010). O fármaco contendo o lípido fundido é disperso na solução aquosa quente de agente tensioativo à mesma temperatura, com uma elevada velocidade de agitação realizada por ultraturrax ou por ultrassons. Este procedimento envolve a dissolução de gotas de grandes dimensões em gotas com menores dimensões para a produção de uma pré-emulsão (Souto and Müller, 2007; Souto *et al.*, 2007). Esta pré-emulsão obtida passa através de um HPH, a uma pressão típica de 500 bar com 3 a 5 ciclos de

homogeneização, obtendo-se uma nanoemulsão. Após o seu arrefecimento, a fase lipídica solidifica, formando-se uma suspensão aquosa de nanopartículas lipídicas. Esta técnica é aplicada com bastante frequência para o aprisionamento de fármacos de natureza lipófila, insolúveis num determinado solvente. No entanto, para as substâncias hidrófilas, este procedimento não é o mais adequado, uma vez que durante a homogeneização da fase lipófila com a substância hidrófila, esta devido às suas características, não se incorpora na fase lipófila, resultando assim numa taxa de encapsulação muito baixa (Souto and Müller, 2007).

4.3.2.2. A frio

Na técnica HPH a frio, tal como acontece na HPH a quente, ocorre a solubilização ou dispersão do fármaco no lípido fundido. Em seguida, a mistura de fármaco e lípido fundido, é rapidamente refrigerada por meio de gelo seco ou azoto líquido. Estes são utilizados para aumentar a fragilidade do lípido e assim, facilitar o procedimento de moagem adicional. Já a rápida velocidade de refrigeração, favorece uma distribuição homogênea do fármaco dentro da matriz lipídica. Após a solidificação, a massa lipídica é moída e assim, fragmentada em micropartículas. As dimensões das partículas obtidas encontram-se entre 50 a 100 µm. As baixas temperaturas aumentam a fragilidade do lípido e facilitam, naturalmente a redução do tamanho das partículas. As micropartículas lipídicas são então dispersas, por agitação, numa solução fria de agente tensioativo. A pré-suspensão obtida, é sujeita à HPH à/ou abaixo temperatura ambiente, sendo as micropartículas decompostas para formar nanopartículas. A HPH a frio minimiza a exposição térmica da amostra, mas não a evita devido à fusão do lípido com a mistura do fármaco no passo inicial do processo. Por conseguinte, esta técnica é recomendada para compostos extremamente sensíveis à temperatura, como os compostos hidrófilos, que podem separar a fase lipófila da hidrófila, durante a HPH a quente. Para minimizar a perda de compostos hidrófilos na fase aquosa da suspensão, a água pode ser substituída por líquidos com baixa solubilidade para o fármaco, tais como óleos e glicóis de polietileno de baixo peso molecular (PEG 600 ou PEG 800) (Souto and Müller, 2007; Souto *et al.*, 2007).

4.3.3. Emulsificação/ evaporação do solvente

Outro dos métodos de produção de SLN e NLC é a emulsificação e evaporação do solvente, contudo tornou-se bastante raro e portanto, menos popular, devido à utilização de solventes orgânicos. A fase oleosa contém o lípido, bem como o solvente orgânico, sendo este removido sob pressão reduzida (40-60 mbar), resultando partículas dependentes do agente tensoativo ou da mistura do cotensoativo. A vantagem deste procedimento é o facto do *stress* térmico ser dificilmente aplicado a qualquer produto químico presente na formulação (Wiechers and Souto, 2010).

4.3.4. Microemulsão

O quarto processo é o método de microemulsão, o qual é conhecido por não necessitar de energia. Este método inicia-se com uma quente e transparente microemulsão O/A que é rapidamente diluída em água fria (2-3°C), numa proporção de 1/25 a 1/50 (microemulsão/água). O choque da temperatura proporciona a solidificação do lípido e, desta forma, uma vez baixo o rendimento, a preparação de SLN e NLC é obtida. O facto de o rendimento ser sempre baixo, deve-se ao forte passo de diluição da microemulsão com a água fria. Em suma, o método de produção escolhido irá depender de variáveis, como o tamanho da partícula requerido e a termolabilidade do fármaco para o produto final (Wiechers and Souto, 2010).

4.4. Propriedades das nanopartículas lipídicas

A aparência da pele geralmente reflete a boa saúde e o vigor humano. Como tal, a indústria cosmética preocupa-se não só com a elegância do produto, mas também a aparência da formulação em si, para além das funções farmacêuticas e de proteção sobre a qual o cosmético pode ser divulgado. Sendo assim, SLN e NLC, desempenham um papel importante na indústria cosmética e farmacêutica, devido ao seu tamanho submicrométrico e à sua composição, já bem estudada e aprovada (Souto and Müller, 2008).

4.4.1. Adesividade, oclusão e hidratação

Quando em contacto com as superfícies, as nanopartículas revelam propriedades adesivas. Tendo estas partículas uma forma esférica, o seu grau de adesividade depende do seu diâmetro médio, podendo ser facilmente avaliado por meio da análise da textura. Um aumento das propriedades adesivas, na presença de nanopartículas lipídicas, já foi observado em hidrogeles de poliacrilato. Também se pôde observar que os NLC mostram um ligeiro aumento no que corresponde às propriedades adesivas em comparação com as SLN (Souto and Müller, 2005).

Relativamente ao fator de oclusão, verificou-se experimentalmente que dependendo do tamanho das partículas, diferentes graus de oclusão são demonstrados (Souto and Müller, 2008). O fator de oclusão pode ser determinado aplicando o teste de Vringer. Neste procedimento, um copo com água é coberto com um filtro de acetato de celulose para o qual a formulação é aplicada e a evaporação da água é medida à temperatura da pele (32°C) durante um determinado período de tempo (normalmente até 12 horas). Como referência é utilizado um copo com água, coberto com papel de filtro (Müller *et al.*, 2005; Souto and Müller, 2005).

O fator de oclusão pode ser calculado pela seguinte equação: $F (\%) = ((A - B) / A) \times 100$, onde A representa a perda de água sem amostra (referência) e B a perda de água com amostra. Quando o fator de oclusão é de 0, significa que ocorre uma ausência de oclusão e a evaporação de água da amostra e da referência são semelhantes; se o fator for de 100, ocorre um efeito oclusivo máximo (Souto and Müller, 2008). Foi demonstrado que o fator de oclusão para micropartículas lipídicas com um diâmetro de 1µm é somente de 10%, enquanto para nanopartículas lipídicas que apresentam um tamanho de 200 nm, possuem um fator de 50% (Souto and Müller, 2005). Este resultado pode ser explicado pela diferente estrutura da camada de adesividade das micro e das nanopartículas na pele. Quanto menor o tamanho das partículas, maior é a barreira para a evaporação, enquanto o maior tamanho destas partículas, mais quantidade de água será evaporada (Figura 12) (Souto and Müller, 2008).

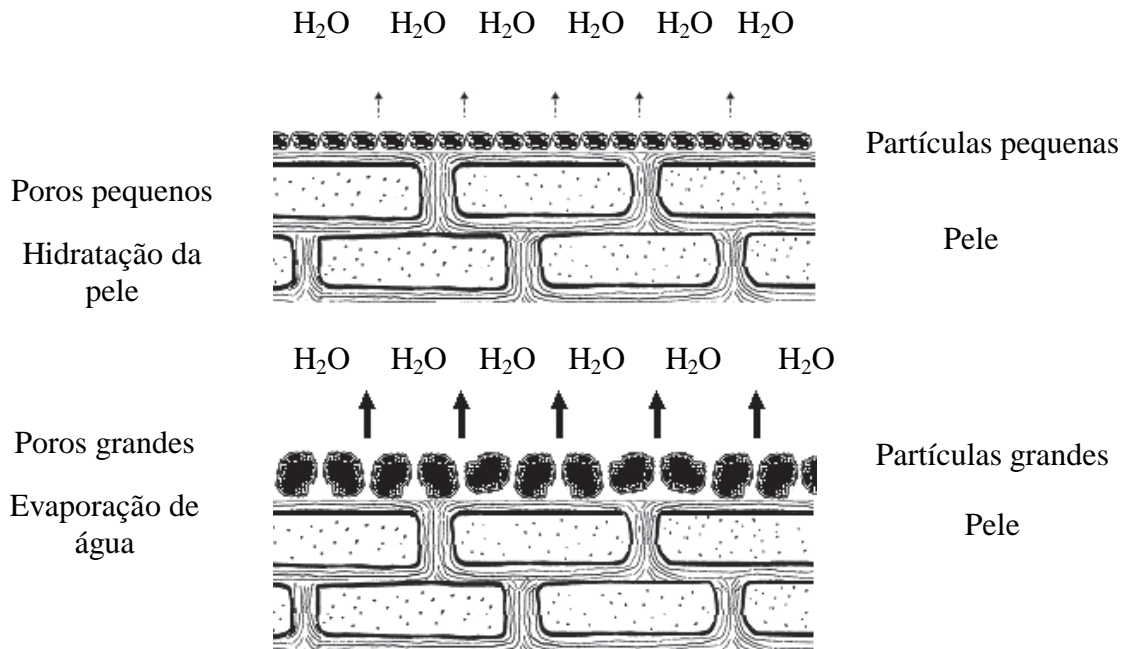


Figura 12. Representação esquemática do efeito de oclusão das partículas lipídicas resultando do seu tamanho. Solução aquosa de SLN ou dispersão de NLC (em cima) e dispersão de micropartículas sólidas lipídicas (em baixo) (adaptado de Souto and Müller, 2008).

Ao aplicar-se partículas lipídicas sobre a pele, forma-se uma camada de película com uma área de superfície dependente do tamanho da partícula (Souto and Müller, 2008). As dimensões dos canais de ar na camada das nanopartículas são menores comparativamente aos canais na camada das micropartículas, o que impede o aumento da evaporação hidrodinâmica da água. Pelo contrário, poros maiores da camada das micropartículas, facilitam a perda de água a partir da superfície da pele (Müller *et al.*, 2005). Em determinadas condições, esta perda de água, e portanto, um aumento da perda de humidade, pode ser desejada. Assim, diferentes efeitos podem ser obtidos ao manipular o tamanho das partículas (Souto and Müller, 2008).

A oclusão produzida pelas formulações não asseguram uma hidratação rápida, particularmente se a camada córnea estiver excessivamente seca. Como tal, é desejável empregar uma preparação capaz de fornecer água. As suspensões de nanopartículas lipídicas são aptas para esta finalidade, uma vez que quando aplicadas na pele, a pressão aplicada leva à fusão das partículas e, finalmente, a uma película densa. Esta fusão é fomentada por forças

capilares envolvidas durante o processo de evaporação da água. A formação desta película foi evidenciada por microscopia de varrimento (Souto and Müller, 2008; Müller *et al.*, 2005).

As nanopartículas lipídicas também podem controlar a hidratação da camada córnea da epiderme. O grau de hidratação obtido depende do tipo de lípidos e agentes emulsionantes utilizados na produção das nanopartículas de natureza lipídica. Estes fatores influenciam tanto o índice de recristalização, como o tamanho destas nanopartículas. As nanopartículas altamente cristalinas podem ser produzidas utilizando lípidos muito puros, como o triestearato e o tripalmitato de glicerol, criando uma oclusividade elevada e, consecutivamente, salientando a hidratação (Souto *et al.*, 2007).

A hidratação da pele pode ser facilmente medida *in vivo* por meio de um corneómetro, onde se analisa a capacidade elétrica da pele antes e depois da aplicação das formulações. Para comparar esta hidratação, realizou-se um estudo que implicou a aplicação de um creme de dia e de noite, após ter-se substituído uma parte da fase oleosa do creme por SLN. Pode concluir-se que o creme de elevada qualidade, revelou efeitos de elevada hidratação, tendo a adição de SLN divulgado a hidratação da pele (Souto and Müller, 2005).

Devido às suas propriedades de hidratação, pode presumir-se que as nanopartículas lipídicas podem melhorar a elasticidade de pele e, além disso, ser usadas para formular produtos de antienvelhecimento (Souto *et al.*, 2007).

4.4.2. Lubrificação e emoliência

A lubrificação e a emoliência de dispersões aquosas de SLN e NLC são dependentes da concentração do lípido e do tamanho da partícula. A estabilização de SLN e NLC em dispersões aquosas concentradas requer a utilização de tecnologias de fabricação no intuito de produzir formulações cosméticas (Souto and Müller, 2005).

Geralmente, a estabilização destas dispersões é efetuada através da adsorção de uma camada emulsionada em torno da superfície das nanopartículas. A formação de uma camada emulsionada de espessura apropriada é crucial para a estabilização das dispersões lipídicas contendo concentrações elevadas de nanopartículas. As camadas finas, se o lípido usado não

apresentar propriedades tensioativas, conduzem à agregação de partículas. Assim sendo, camadas grossas são necessárias para evitar a agregação (Souto and Müller, 2005). Na tecnologia das nanopartículas lipídicas, os tensioativos convencionais utilizados, (ex.: lecitina, tweens, poloxâmeros) não possibilitam um controlo sistemático da espessura da camada da superfície da partícula. Sendo assim, como alternativa, SLN e NLC são adicionados a sistemas semissólidos para adquirir a consistência desejada na sua aplicabilidade sobre a pele (Souto *et al.*, 2007).

Um efeito macio na epiderme pode ser alcançado através do uso de nanopartículas lipídicas, uma vez que a hidratação da camada córnea é feita pela seleção do tipo de lípidos e de tensioativos usados para estabilizar SLN e NLC (Souto *et al.*, 2007).

Os produtos cosméticos são em muitos casos usados como forma de reduzir danos na pele. A presença de nanopartículas lipídicas nestas formulações cosméticas, a barreira mecânica e o efeito lubrificante de tais transportadores, podem proteger a pele em situações de irritação e reações alérgicas (Souto and Müller, 2005).

4.4.3. Controlo do pH e efeitos osmóticos

Após a administração tópica de formulações cosméticas, as dispersões de nanopartículas lipídicas devem exibir uma osmolaridade e um pH semelhante ao da pele, no intuito de evitar irritação, reações alérgicas ou outros efeitos deletérios sobre a pele. Em termos de controlo do pH, a superfície da pele normalmente apresenta um carácter ligeiramente ácido, porém o pH possui uma ampla gama (pH 4,0 a 7,0) tornando-se resistente a alterações a partir desses valores. Geralmente, é improvável que qualquer preparação dermatológica tenha um efeito prejudicial devido a um desvio duradouro do pH fisiológico. No entanto, formulações alcalinas ou ácidas podem atuar como agentes irritantes e, portanto, o pH deve ser ajustado. As nanopartículas lipídicas geralmente revelam um pH ótimo para as formulações tópicas e, além disso, se necessário, uma formulação otimizada adequadamente tamponada pode ser desenvolvida (Souto and Müller, 2005).

Quanto aos efeitos osmóticos, estes devem ser tidos em conta no que respeita à aplicação tópica (Souto and Müller, 2008). Embora um desvio marcado da isotonia acarretar um efeito

irritante, a camada córnea intacta da pele é relativamente tolerante a variações osmóticas. No entanto, alguns clientes podem ser menos tolerantes e uma superfície débil também pode ser suscetível. Nestas circunstâncias, SLN e NLC mostram isotonia adequada com os fluídos corporais apropriados. Apesar da necessidade de uma formulação isotónica não ter implicações profundas terapêuticas, uma forte preparação hipertónica provoca uma picada desagradável e, por conseguinte, tende a desencorajar o cliente para o seu uso (Souto and Müller, 2008; Souto and Müller, 2005).

4.4.4. Aspeto das formulações

4.4.4.1. Efeito de branqueamento

O efeito de branqueamento das dispersões lipídicas é uma das propriedades que permite enfraquecer a coloração de determinados ingredientes ativos, tais como a coenzima Q10, ou que se podem transformar em coloridas durante o tempo de armazenamento (vitamina C). Se a incorporação de tais ingredientes ativos em SLN e NLC é alcançada graças a estes, um efeito de branqueamento é obtido, considerando assim o produto mais atraente para o cliente (Souto and Müller, 2008; Souto *et al.*, 2007).

4.4.4.2. Estabilização química dos ingredientes ativos

O facto da matriz das nanopartículas lipídicas ser sólida, permite a estabilização dos ingredientes ativos quimicamente instáveis contra a degradação provocada por espécies, como a água e o oxigénio. A escolha do lípido desempenha assim, um papel importante, uma vez que o ingrediente deve ser solubilizado ou retido dentro da matriz lipídica, durante o tempo de armazenamento. O aumento da estabilidade química de vários ingredientes ativos, como o retinol, palmitato de ascorbilo e a coenzima Q10, por incorporação de nanopartículas lipídicas, tem sido publicado (Souto and Müller, 2008).

4.4.5. Efeitos na pele

4.4.5.1. Perfil de libertação

A necessidade primordial, antes de uma atividade sobre a pele puder ser alcançada, é a libertação de fármacos incorporados em SLN e NLC (Souto and Müller, 2008). O perfil de libertação desses fármacos é dependente do método de produção das nanopartículas lipídicas, da composição da formulação, das propriedades de solubilização do agente tensioativo para o fármaco, para além da solubilidade e concentração do fármaco na matriz lipídica (coeficiente de partição O/A). Estes fatores influenciam a estrutura interna da partícula e, portanto, a taxa de libertação de fármaco incorporado. Dependendo da estrutura da matriz, o perfil de libertação pode variar de uma libertação muito rápida, média ou extremamente prolongada (Souto *et al.*, 2007).

4.4.5.2. Penetração na pele

A maioria dos fármacos aplicados sobre a pele têm apenas uma aplicação superficial, isto é, não são destinados para a absorção e penetração mais profunda da pele. Como tal, as dispersões de nanopartículas lipídicas revelam a capacidade de controlar a taxa de penetração dos ingredientes ativos na pele. A modulação da libertação e penetração do ingrediente ativo em diferentes camadas da pele pode ser conseguido como consequência da criação de sistemas supersaturados. Estes sistemas podem ser obtidos por incorporação das nanopartículas lipídicas em formulações tópicas (cremes, pomadas, emulsões, géis) (Souto and Müller, 2008). O objetivo deste fenómeno é o aumento da solubilidade de saturação que posteriormente irá conduzir a uma pressão de difusão aumentada de fármaco na pele. Durante o tempo de armazenamento, o fármaco permanece encapsulado na matriz lipídica, uma vez que esta preserva a sua forma polimórfica. Após a aplicação do creme sobre a pele sobressaturada e devido a um aumento da temperatura de evaporação e da água, aumenta a termoatividade, assim como, a matriz lipídica converter-se de um polimorfo instável para uma forma polimórfica mais organizada, conduzindo à libertação do fármaco para um sistema já saturado com o mesmo fármaco, e assim é gerado um efeito supersaturado (Souto and Müller, 2005).

Vários estudos, proferidos por Pople and Singh e Wissing and Müller (*cit.in* Souto and Müller, 2008), com determinados ingredientes cosméticos, como o tocoferol e os seus derivados, retinoides e coenzima Q10, têm sido realizados para a penetração na pele. Sendo pretendida uma libertação prolongada de fármaco, mas com pouca penetração, usam-se partículas e filtros de moléculas ultravioletas, devido aos efeitos colaterais que exibem quando ocorre penetração na pele (Souto and Müller, 2008).

4.5. Aplicações dermocosméticas das nanopartículas lipídicas

Com um sucesso relativamente alto, uma revisão da literatura tem sido feita no intuito de recolher vários ingredientes ativos cosméticos para serem incorporados em partículas lipídicas (Tabela 2) (Souto and Müller, 2008; Souto *et al.*, 2010).

Tabela 2. Exemplos de ingredientes cosméticos ativos incorporados em nanopartículas lipídicas (SLN e/ou NLC) (adaptado de Souto and Müller, 2008; Souto *et al.*, 2010).

Ingredientes cosméticos ativos	
Ácido alfa-lipóico	Nicotinamida
Palmitato de ascorbilo	Perfumes
Coenzima Q10	Podofilotoxina
Ácido ferúlico	Retinoides
Repelentes de insetos	Protetores solares
Isotretinoína	Tocoferol
Óleo de Júpiter	Peróxido de benzoílo

4.5.1. SLN e NLC como veículos tópicos para protetores solares e ingredientes ativos antienvhecimento

As nanopartículas lipídicas, quando utilizadas como veículos para protetores solares moleculares, provaram ter um efeito sinérgico no espalhamento (“*Ultravioleta*”, UV) (Souto

and Müller, 2008). Estas observações acarretaram vantagens, nomeadamente, a possibilidade de reduzir a concentração do filtro solar molecular e, conseqüentemente, os seus potenciais efeitos secundários, bem como a manutenção do nível de proteção UV e interesse comercial, no caso de filtros solares caros. Além disso, as nanopartículas lipídicas podem ser exploradas para formular produtos de proteção solar com um (“*Fator de Proteção*”, SPF) menor e médio. Para atingir elevados valores de SPF (superior a 30), concentrações relativamente elevadas de filtros solares moleculares em combinação com dióxido de titânio são necessárias (Müller *et al.*, 2005; Souto and Müller, 2008).

Quanto à função de SLN e NLC como veículos para ingredientes ativos antienvhecimento, as alterações fisiológicas que ocorrem na pele surgem sobretudo quando esta começa a perder a sua capacidade de elasticidade. Devido às propriedades de hidratação das nanopartículas de natureza lipídica, presume-se que estas possam relevar a elasticidade da pele, e desta forma serem empregues para formular produtos antienvhecimento (Souto *et al.*, 2007).

4.5.2. SLN e NLC como veículos tópicos para perfumes e repelentes

A libertação prolongada de perfumes beneficia de uma aplicação uma vez por dia com efeito prolongado de várias horas. As nanopartículas lipídicas demonstraram este efeito prolongado, em comparação com as emulsões O/A. Assim, em vez de uma gota de óleo (partícula líquida), SLN (partícula sólida) é incorporada em perfumes podendo a libertação ser retardada. Nas primeiras 3 horas, foram observados padrões de libertação semelhantes entre as nanopartículas de lípidos e gotículas de óleo, devido à libertação de perfume a partir das camadas externas das partículas. Durante as restantes 10 horas, a libertação do perfume a partir de SLN foi prolongada. Após 6 horas, a partir da emulsão, todo o perfume (100%) foi libertado, enquanto a partir de SLN apenas 75% foi libertado (Souto and Müller, 2008).

Isto demonstra que as nanopartículas lipídicas utilizadas como veículos para perfumes possibilitam uma libertação prolongada, de modo a que o produto seja aplicado uma vez por dia com pelo menos 12 horas de continuidade. Esta propriedade pode também ser vantajosa para a libertação de repelentes de insetos, aplicados sobre a pele (Müller *et al.*, 2005).

V. Dispositivos biomédicos e dermocosméticos comercializados

5.1. Dispositivos biomédicos comercializados

De facto, a Nanotecnologia tem trazido inúmeros benefícios à medicina, concretamente à área da oncologia. Em 1995, nos Estados Unidos da América (EUA), a doxorubicina, um quimioterapêutico poderoso, foi encapsulado nos lipossomas e aprovado para o tratamento do Sarcoma de Kaposi. Desde então, esta formulação, cujo nome comercial é Doxil™, foi aprovada para o tratamento do cancro da mama metastático e para o cancro do ovário (Peer *et al.*, 2007). Em janeiro de 2005, outro agente nano terapêutico aprovado foram as nanopartículas de albumina compreendendo o paclitaxel, também designado de Abraxane™. Este além de possibilitar a administração de doses maiores de paclitaxel, aproveita as propriedades naturais da albumina para aumentar a sua libertação para o tecido. O sucesso destas plataformas levou a FDA a aprovar novas aplicações de fármacos experimentais para o tratamento de vários tipos de cancro. Atualmente, existem mais de 400 ensaios clínicos em curso que envolvem a Nanotecnologia, sendo a maioria dos casos direcionados para o tratamento do cancro (Sakamoto *et al.*, 2010).

5.2. História e visão global de produtos cosméticos baseados em nanopartículas lipídicas no mercado

O creme Nanobase® patenteado por Yamanouchi (1992) constituiu o primeiro produto baseado em SLN a ser introduzido no mercado, na Polónia. Os conceitos básicos assentam na exploração das propriedades especiais que este creme possui, como boas propriedades de aplicação, adesividade e hidratação da pele. Os ingredientes ativos encontram-se dissolvidos na fase aquosa do creme (Souto *et al.*, 2010).

Os dois primeiros produtos cosméticos baseados na tecnologia NLC foram introduzidos no mercado pela empresa do Dr. Rimpler GmbH, na Alemanha. Os produtos Q10 NanoRepair creme e Q10 NanoRepair *sérum* foram introduzidos no mercado de cosméticos em 2005, revelando o sucesso das nanopartículas lipídicas no campo antienvhecimento. Mais recentemente, em 2006, a empresa *Chemisches Laboratorium* do Dr. Kurt Richter GmbH,

atingiu o mercado cosmético igualmente com formulações concentradas de NLC (NanoLipid Q10 CLRTM e NanoLipid Restore CLRTM) (Souto and Müller, 2008; Souto *et al.*, 2010).

Mais recentemente, a empresa sul coreana Amorepacific[®] lançou três novos produtos cosméticos da linha premium IOPE (SuperVital creme, creme de olho e *sérum*). Em França, a marca de cosméticos Isabelle Lancray também lançou quatro produtos da linha “Surmer”, contendo óleo de kukui das ilhas do Hawaii. Este óleo é usado na pele sensível dos bebés e crianças, devido às suas propriedades melhoradas nos cuidados da pele (Souto and Müller, 2005).

5.2.1. NanoRepair Q10 creme e *sérum*

NanoRepair Q10 creme e *sérum* foram produzidos com uma concentração relativamente elevada de coenzima Q10 (ubiquinona), isto é, 0,5% no creme e 0,1% no *sérum*. Desde então, um grande número de produtos com Q10 encontra-se em divulgação na indústria cosmética (Souto *et al.*, 2010; Souto and Müller, 2005).

No entanto, esta coenzima é um ingrediente ativo relativamente caro e, por conseguinte, a sua concentração em produtos cosméticos é um pouco baixa. Além disso, Q10 apresenta uma cor amarela pronunciada, e portanto, concentrações mais baixas da coenzima em muitos produtos cosméticos é claramente demonstrado pela cor branca destes produtos (Müller *et al.*, 2007).

Devido à concentração elevada de Q10 em NanoRepair carregado de NLC, estas formulações possuem uma aparência de cor amarelada e, portanto, uma penetração desta na pele é melhorada. Após a incorporação de Q10 numa suspensão de NLC e numa emulsão O/A, a penetração desta coenzima na pele mostrou claramente a superioridade dos nanovetores (Figura 13) (Souto and Müller, 2005; Müller *et al.*, 2007).

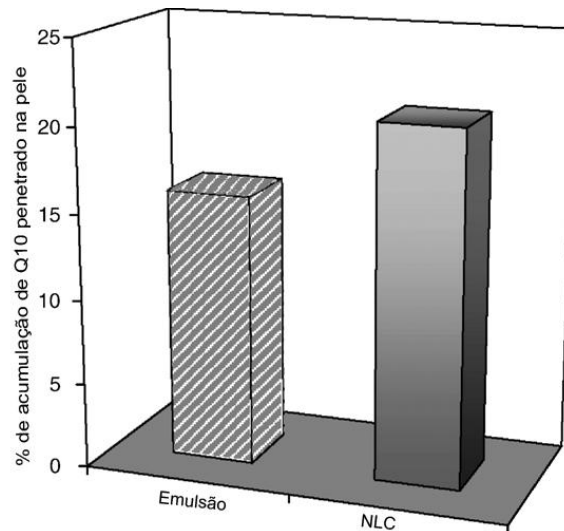


Figura 13. Penetração de Q10 na pele depois da incorporação em NLC (como no NanoRepair) e depois da incorporação de Q10 numa emulsão O/A de migliol (ambas as formulações contêm a mesma concentração de Q10) (adaptado de Müller *et al.*, 2007).

5.2.2. NanoVital Q10 CLR™

Ao contrário do NanoRepair Q10 que se destina a ser utilizado como um creme de noite, o NanoVital contém 0,1% de ubiquinona, o que é uma concentração otimizada para um creme de dia. Além disso, possui uma concentração moderada de um bloqueador UV (dióxido de titânio) com o propósito de minimizar/retardar o envelhecimento da pele. Os constituintes, ácido vegetal ursólico e o ácido oleanólico, têm um efeito anti-inflamatório, aumentam a síntese de colagénio e ajudam a diminuir os danos causados pela longa exposição ao sol. Extrato de semente de girassol, rico em polifenóis, torna-se responsável pelo efeito antioxidante deste produto (Souto and Müller, 2005; Müller *et al.*, 2007).

O sucesso das nanopartículas lipídicas é explicado pelos benefícios cosméticos que acarreta, como, aumento da estabilidade química dos ingredientes ativos, oclusão controlada, hidratação da pele, biodisponibilidade melhorada e estabilidade física (Souto and Müller, 2005).

CONCLUSÃO GERAL

A realização deste trabalho de investigação bibliográfica consubstanciou-se numa tarefa árdua de pesquisa acerca de um tema ainda muito polémico e que necessita de investigações mais aprofundadas.

A Nanotecnologia baseia-se numa ciência emergente que detém potencial poder para promover uma revolução em praticamente todas as áreas do conhecimento humano, o que tornou a elaboração da tese num processo de descobertas continuadas acerca desta nova área do saber, que tem vindo a ser utilizada para a criação de materiais funcionais, dispositivos e sistemas através do controlo da matéria à escala de nanómetros.

De facto, a Nanotecnologia tem vindo a adquirir um papel de extrema importância na medida em que se considera que pode contribuir decisivamente para a melhoria da qualidade de vida do ser humano. Espera-se que a aplicação da mesma possa gerar produtos e processos mais eficientes e económicos, com menor gasto de energia e menos agressivos para o meio ambiente. Esta realidade serviu de motivação para a realização desta revisão compreensiva. Sentimo-nos impelidos a conhecer mais e melhor as potencialidades da Nanotecnologia, concretamente aplicadas à nossa área, à área farmacêutica.

A Nanotecnologia é de tal modo excepcional pelo facto de fazer convergir novas tecnologias, ou seja, diferentes tecnologias são usadas em conjunto, num novo paradigma científico. No entanto, esta convergência tecnológica acarreta aspetos menos positivos que se prendem com a toxicidade dos processos e dos produtos nanotecnológicos. E, mais importante ainda, abarca aspetos imprevisíveis de ordem ética, social e ambiental, uma vez que acarreta mudanças desconhecidas para a humanidade, que podem ter impactos profundos na sociedade e no mundo, tanto na geração atual como nas vindouras.

BIBLIOGRAFIA

Anaya, D. M. (2008). Nanotecnología: a arte de manipular la matéria átomo por átomo. [Em linha]. Disponível em <http://www.inin.mx/publicaciones/documentospdf/35%20NANOTECONOLOGIA.pdf> [Consultado em 15/12/2011].

Armário, S. (2011). Nanobiotecnologia. [Em linha]. Disponível em http://213.63.128.81/files/collections/pt_PT/1/300/303/NanoBiotecnologia.pdf[Consultado em 09/10/2011].

Asiyanbola, B. and Soboyejo, W. (2008). For the surgeon: an introduction to nanotechnology. *Journal of Surgical Education*, 65(2), pp. 155-161.

Bhushan, B. (ed.). (2004). Springer Handbook of Nanotechnology. New York, Springer.

Brindle, K. (2008). New approaches for imaging tumour responses to treatment. *Nature Reviews Cancer*, 8(2), pp. 94-107.

Buzea, C.; Pacheco, II.; Robbie, K. (2007). Nanomaterials and nanoparticles: sources and toxicity. *Biointerphases*, 2(4), pp. MR17-71.

Cabral, H.; Nishiyama, N.; Kataoka, K. (2011). Supramolecular nanodevices: from design validation to theranostic nanomedicine. *Journal Accounts of Chemical Research*, 44(10), pp. 999-1008.

Cadioli, L.P. and Salla, L. D. (2006). Nanotecnologia: um estudo sobre seu histórico, definição e principais aplicações desta inovadora tecnologia. [Em linha]. Disponível em <http://sare.unianhanguera.edu.br/index.php/rcext/article/viewArticle/393> [Consultado em 09/10/2011].

Cevc, G. and Vierl, U. (2010). Nanotechnology and the transdermal route A state of the art review and critical appraisal. *Journal of Controlled Release*, 141, pp. 277-299.

Crommelin, D. J.; Park, K.; and Florence, A. (2010). Pharmaceutical nanotechnology: Unmet needs in drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 141, pp. 263-264.

Cui, Q.; Liu, C.; Zha, X. (2007). Study on a piezoelectric micropump for the controlled drug delivery system. *Microfluidics and Nanofluidics*, 3(4), pp. 377-390.

Doktorovova, S. and Souto, E. B. (2009). Nanostructured lipid carrier-based hydrogel formulations for drug delivery: A comprehensive review. *Expert Opinion Drug Delivery*, 6(2), pp. 165-176.

Durán, N.; Marcato, P. D.; Teixeira, Z. (2011). Nanotecnologia e Nanobiotecnologia: conceitos básicos. [Em linha]. Disponível em http://nano.iiep.org.br/sites/default/files/conceitos_basicos_nano.pdf. [Consultado em 1/02/2012].

Durán, N.; Mattoso, L. H. C.; Morais, P. C. (2006). Nanotecnologia: introdução, preparação, caracterização de nanomateriais e exemplos de aplicação. São Paulo, Artliber.

Emerich, D. F. and Thanos, C. G. (2007). Targeted nanoparticles-based drug delivery and diagnosis. *Journal Drug Target*, 15(3), pp. 163-183.

Ferrari, M. (2005). Nanovector therapeutics. *Current Opinion in Chemical Biology*, 9(4), pp. 343-346.

Figueiredo, J. L. (2006). As Inimagináveis Potencialidades da Nanotecnologia. *Mundus*, 10(12), pp. 12-15.

Fisher, D. M.; Kellett, N.; Lenhardt, R. (2003). Pharmacokinetics of an implanted osmotic pump delivering sufentanil for the treatment of chronic pain. *Anesthesiology*, 99(4), pp. 929-937.

Fitzpatrick, J. E. and Aeling, J. L. (2000). Segredos em Dermatologia. 2º Ed. Porto Alegre, Editora Artmed.

Fronza, T.; Guterres, S.; Pohlmann, A.; Teixeira, H. (2007). Nanocosméticos: em direção ao estabelecimento de marcos regulatórios. Porto Alegre, UFRGS.

Gao, X.; Cui, Y.; Levenson, R. M.; Chung, L. W.; Nie, S. (2004). In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. *Nature Biotechnology*, 22(8), pp. 969-976.

Heath, J. R. and Davis, M. E. (2008). Nanotechnology and cancer. *Annual Review of Medicine*, 59, pp. 251-265.

Holtzel, A. and Tallarek, U. (2007). Ionic conductance of nanopores in microscale analysis systems: Where microfluidics meets nanofluidics. *Journal of Separation Science*, 30(10), pp. 1398-1419.

Hosokawa, M.; Nogi, K.; Naito, M.; Yokoyama, T. (2007). Nanoparticle Technology Handbook. Oxford, Elsevier.

Hu, E.L.; Davis, S. M.; Davis, R.; Scher, E. (2011). Applications: Catalysis by Nanostructured Materials. [Em linha]. Disponível em http://wtec.org/nano2/Nanotechnology_Research_Directions_to_2020/chapter10.pdf [Consultado em 15/03/2012].

Islam, T. and Harisinghani, M. G. (2009). Overview of nanoparticle use in cancer imaging. *Cancer Biomark*, 5(2), pp. 61-67.

Junqueira, L. C. and Carneiro, J. (2004). *Histologia Básica*. 10º Ed. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan.

Klabunde, K. J. (2001). *Nanoscale Materials in Chemistry*. New York, John Wiley & Sons.

Koch, C. C. (2003). Top-Down synthesis of nanostructured materials: mechanical and thermal processing methods. [Em linha]. Disponível em http://195.19.206.20/e-journals/RAMS/no_2503/koch/koch.pdf [Consultado em 15/03/2012].

Koyama, Y.; Talanov, V. S.; Bernardo, M.; Hama, Y.; Regino, C. A.; Brechbiel, M. W. (2007). A dendrimer-based nanosized contrast agente dual-labeled for magnetic resonance and optical fluorescence imaging to localize the sentinel lymph node in mice. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 25(4), pp. 866-871.

Liu, H. and Webster, T. J. (2007). Nanomedicine for implants: A review of studies and necessary experimental tools. *Biomaterials*, 28(2), pp. 354-369.

Liu, Z.; Cai, W.; He, L.; Nakayama, N.; Chen, K.; Sun, X. (2007). In vivo biodistribution and highly efficient tumour targeting of carbon nanotubes in mice. *Nature Nanotechnology*, 2(1), pp. 47-52.

Lu, Y. and Chen, S.C. (2004). Micro and nano-fabrication of biodegradable polymers for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56, pp. 1621-1633.

Madou, M. (1997). *Fundamentals of microfabrication*. Universidade de Michigan, CRC Press.

Marques, Inês; Lopes, Carla Martins; Souto, Eliana B. – Novos sistemas terapêuticos nanotecnológicos. *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde*. Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa. ISSN 1646-0480.6 (2009) 60-68.

Meetoo, D. (2009). Nanotechnology: the revolution of the big future with tiny medicine. *British Journal of Nursing*, 18(19), pp. 1201-1206.

Mehnert, K. and Mäder, K. (2001). Solid lipid nanoparticles: Production, characterization and Applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 47, pp. 165-196.

Miao, J.; Xu, Z.; Zhang, X.; Wang, N.; Yang, Z.; Sheng, P. (2007). Micropumps based on the enhanced electroosmotic effect of aluminum oxide membranes. *Advanced Materials*, 19, pp. 4234-4237.

Miller, J.C.; Serrato, R.M.; Represas-Cardenas, J.M.; Kundahl, G. A. (2005). The Handbook of Nanotechnology: Business, Policy and Intellectual Property Law. 1^oEd. New Jersey, Wiley.

Müller, C. R.; Schaffazick, S. R.; Pohlmann, A. R.; De Lucca Freitas, L.; Pesce Da Silveira, N.; Dalla Costa, T.; Guterres, S. S. (2001). Spraydried diclofenac-loaded poly (epsilon-caprolactone) nanocapsules and nanospheres. Preparation and physicochemical characterization. *Pharmazie*, 56(11), pp. 864-867.

Müller, R. H.; Mehnert, W.; Souto, E. B. (2005). Solid Lipid Nanoparticles (SLN) and Nanostructured Lipid Carriers (NLC) for Dermal Delivery, in: Percutaneous Absorption, L. Bronaugh, Ed. 2005, *Marcel Dekker, Inc.*: New York, Basel, Hong-Kong. Pp. 719-738.

Müller, R. H.; Petersen, R. D.; Hommoss, A.; Pardeike, J. (2007). Nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic dermal products. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59, pp. 522-530.

Nair, A.; Thevenot, P.; Hu, W.; Tang, L. (2008). Nanotechnology in the Treatment and Detection of Intraocular Cancers. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 4(4), pp. 410-418.

Nasir, A. (2010). Nanotechnology and dermatology: part I--potential of nanotechnology. *Clinics in Dermatology*, 28(4), pp. 458-466.

Papakostas, D.; Rancan, F.; Sterry, W.; Blume-Peytavi, U.; Vogt, A. (2011). Nanoparticles in dermatology. *Archives of Dermatological Research*, 303(8), pp. 533-550.

Park, K. (2007). Nanotechnology: What it can do for drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 120, pp. 1-3.

Parracino, A.; Gajula, G. P.; di Gennaro, A. K.; Neves-Petersen, M. T.; Rafaelsen, J.; Petersen, S. B. (2011). Towards nanoscale biomedical devices in medicine: biofunctional and spectroscopic characterization of superparamagnetic nanoparticles. *Journal of Fluorescence*, 21(2), pp. 663-672.

Parreira, D. B. and Eugénio, J. (2011). Nanopartículas para aplicação oncológica. [Em linha]. Disponível em http://www.marcaspatentes.pt/files/collections/pt_PT/1/300/303/Nanopart%C3%ADculas%20para%20aplica%C3%A7%C3%A3o%20oncol%C3%B3gica.pdf [Consultado em 17/04/2012].

Pina, K. V.; Pinto, L. R.; Moratori, R. B.; Souza, C. G.; Barbastefano, R. G. (2005). Nanotecnologia e nanobiotecnologia: estado da arte, perspetivas de inovação e investimentos. [Em linha]. Disponível em http://www.abepro.org.br/biblioteca/ENEGEP2005_Enegep0802_1178.pdf [Consultado em 04/02/2012].

Sahoo, S. K.; Dilnawaz, F.; Krishnakumar, S. (2008). Nanotechnology in ocular drug delivery. *Drug Discovery Today*, 13(3/4), pp. 144-151.

Sahoo, S. K.; Parveen, S.; Panda, J. J. (2007). The present and future of nanotechnology in human health care. *Nanomedicine*, 3(1), pp. 20-31.

Sakamoto, J. H.; Ven, A. L.; Godin, B.; Blanco, E.; Serda, R. E.; Grattoni, A.; Ziemys, A.; Bouamrani, A.; Hu, T.; Ranganathan, S. I.; Rosa, E.; Martinez, J. O.; Smid, C. A.; Buchanan, R. M.; Lee, S.; Srinivasan, S.; Landry, M.; Meyn, A.; Tasciotti, E.; Liu, X.; Decuzzi, P.; Ferrari, M. (2010). Enabling individualized therapy through nanotechnology. *Pharmacological Research*, 62, pp. 57-89.

Sakata, S.; Uchida K.; Kaetsu, I.; Kita, Y. (2007). Programming control of intelligent drug releases in response to single and binary environmental stimulation signals using sensor and electroresponsive hydrogel. *Radiation Physics and Chemistry*, 76(4), pp. 733-737.

Siegel, R.W.; Hu, E.; Cox, D. M.; Goronkin, H.; Jelinski, L.; Koch, C.; Mendel, J.; Roco, M. C.; Shaw, D. T. (1999). Nanostructure Science and Technology. [Em linha]. Disponível em <http://www.wtec.org/pdf/nano.pdf> [Consultado em 09/03/2012].

Silva, G. A. (2004). Introduction to nanotechnology and its applications to medicine. *Surgical Neurology*, 61(3), pp. 216-220.

Souto, E. B.; Almeida, A. J.; Müller, R. H. (2007). Lipid nanoparticles (SLN, NLC) for cutaneous drug delivery: Structure, protection and skin effects. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 3, pp. 317-331.

Souto, E. B. and Müller, R. H. (2005). Challenging Cosmetics – Solid Lipid Nanoparticles (SLN) and Nanostructured Lipid Carriers (NLC). *Skin Delivery Systems*, 13, pp. 230-250.

Souto, E. B. and Müller, R. H. (2008). Cosmetic features and applications of lipid nanoparticles (SLN, NLC). *International Journal of Cosmetic Science*, 30, pp. 157-165.

Souto, E. B. and Müller, R. H. (2010). Lipid Nanoparticles: Effect on Bioavailability and Pharmacokinetic Changes. *Handbook of Experimental Pharmacology*, pp. 115-141.

Souto, E. B. and Müller, R. H. (2007). Lipid Nanoparticles (SLN and NLC) for Drug Delivery. *American Scientific Publishers*, 5, pp. 103-122.

Souto, E. B.; Keck, C.; Müller, R. H. (2010). Technology of Lipid Nanoparticles (SLN, NLC) as Nanocarriers for Skin Applications: Properties, Production & Cosmetic Formulations. *Nova Science Publishers, Inc.*, 3, pp. 1-23.

Souto, E.B.; Petersen, R. D.; Müller, R.H. (2007). Lipid Nanoparticles with Solid Matrix for Dermal Delivery: Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers. *Modified-Release Drug Delivery Technology*, 27, pp. 357-380.

Staggers, N.; McCasky, T.; Brazelton, N.; Kennedy, R. (2008). Nanotechnology: The coming revolution and its implications for consumers, clinicians, and informatics. *Nursing Outlook*, 56(5), pp. 268-274.

Surendiran, A.; Sandhiya, S.; Pradhan, S. C.; Adithan, C. (2009). Novel applications of nanotechnology in medicine. *Indian Journal of Medical Research*, 130(6), pp. 689-701.

Torchilin, V. P. (2005). Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nature Review Drug Discovery*, 4(2), pp. 145-160.

Verma, R. K.; Aroa, S.; Garg, S. (2004). Osmotic pumps in drug delivery. *Critical Review Therapeutic Drug*, 21(6), pp.44.

Wiechers, J. W. and Souto, E. B. (2010). Delivering Actives via Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers: Part I. *Cosmetics & Toiletries Magazine*, 125(10), pp. 2230.

Wright, J.C.; Tao Leonard, S.; Stevenson, C. L.; Beck, J. C.; Chen, G.; Jao, R. M. (2001). An in vivo/in vitro comparison with a leuprolide osmotic implant for the treatment of prostate cancer. *Journal of Controlled Release*, 75(1-2), pp. 1-10.

Yang, S. C. and Zhu, J. B. (2002). Preparation and characterization of camptothecin solid lipid nanoparticles. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 28, pp. 265-274.

Zou, L.; Nair, A.; Weng, H.; Tsai, Y. T.; Hu, Z.; Tang, L. (2011). Intraocular pressure changes: an important determinant of the biocompatibility of intravitreal implants. *PLoS One*, 6(12), pp. e28720.