

Diana Patrícia Pinto da Silva

Nanopartículas lipídicas: aplicações cosméticas

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, Setembro de 2013

Diana Patrícia Pinto da Silva

Nanopartículas lipídicas: aplicações cosméticas

**Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde**

Porto, Setembro de 2013

Diana Patrícia Pinto da Silva

Nanopartículas lipídicas: aplicações cosméticas

Monografia apresentada à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos requisitos
para obtenção do grau de Mestrado Integrado
em Ciências Farmacêuticas
Orientadora: Ana Catarina Silva

Resumo

Tendo em conta a sua composição e as vantagens que apresentam, as nanopartículas lipídicas têm sido amplamente aplicadas em cosmetologia, existindo atualmente vários produtos comercializados. Deste modo, a análise das potencialidades destes sistemas para novas aplicações cosméticas é essencial.

Neste trabalho é efetuada uma revisão bibliográfica relativa aos diferentes produtos cosméticos contendo nanopartículas lipídicas, quer estes se encontrem em fase de estudo ou já disponíveis no mercado.

Na primeira parte do trabalho é feita uma breve introdução acerca da estrutura da pele, da definição de produtos cosméticos e das suas principais características e aplicações. Na segunda parte são descritos os sistemas de nanopartículas lipídicas, tendo em conta as suas características estruturais, diferentes aplicações em cosmetologia e são dados exemplos dos produtos cosméticos existentes no mercado.

Palavras-chave: Cosméticos; Ingredientes ativos, Nanopartículas lipídicas.

Abstract

According to their composition and advantages, lipid nanoparticles have been widely applied in cosmetology, and there are several products that can be found on the market nowadays. Therefore, the analysis of the potential of these new systems for cosmetic applications is essential.

In this work is performed a literature review about the diverse cosmetic products containing lipid nanoparticles, whether they are in clinical trials or already in the market.

In the first part, a brief introduction regarding the structure of the skin, the definition of cosmetic products, their main characteristics and applications are presented. In the second part are described the lipid nanoparticles systems, considering their structural characteristics, different applications in cosmetology and are given some examples of the cosmetic products that are already on the market.

Key words: Cosmetics, Active ingredients, Lipid nanoparticles.

Agradecimentos

É com enorme agrado que apresento aqui os meus sinceros agradecimentos a todos os que contribuíram de alguma forma para a realização e conclusão deste trabalho.

Merece os meus agradecimentos a Prof. Ana Catarina Silva, pela incansável orientação científica, pela revisão oportuna do texto, pela acessibilidade, pela simpatia, pela paciência e pela disponibilidade que sempre demonstrou.

Não quero também deixar de destacar o incansável incentivo, apoio e amizade demonstrado pelos meus pais e irmã ao longo da realização deste trabalho.

Índice

Capítulo I – Introdução	1
1. A Pele	2
1.1 Anatomia	2
1.2 Histologia	3
1.3 Funções	6
Capítulo II - Aplicação tópica de cosméticos.....	10
1.1 Definição de cosméticos	10
1.2 Tipos de cosméticos e formas de aplicação	11
1.2.1 Formas farmacêuticas.....	11
1.2.2 Aplicações dos cosméticos	15
1.3 Vantagens e limitações do uso de cosméticos.....	19
Capítulo III - Nanopartículas lipídicas.....	20
1.1 Introdução.....	20
1.2 Definições.....	20
1.3 Caraterísticas estruturais	22
1.4 Métodos de produção	24
1.5 Aplicações cosméticas	25
1.5.1 Vantagens.....	29
1.5.2 Exemplos de produtos comercializados.....	31
Capítulo IV – Conclusões e Perspetivas Futuras.....	36
Bibliografia.....	38

Índice de Figuras

Figura 1– Estrutura da pele humana	3
Figura 2– Camadas da epiderme:	5
Figura 3– Recetores sensoriais da pele:	8
Figura 5 – Modelos teóricos para a estrutura e incorporação de fármacos em SLN.	22
Figura 4 – Diferenças estruturais entre SLN e NLC.....	22
Figura 6 – Modelos teóricos para a estrutura e incorporação da substância ativa nos NLC.....	23
Figura 7 – Representação esquemática do efeito oclusivo das partículas lipídicas de acordo com o seu tamanho.	30
Figura 8 – Cosmético NanoRepair Q10 da Dr. RimplerGmbH	33
Figura 9 – Cosmético da linha IOPE Super Vital.....	33
Figura 10 – Cosmético Isabelle Lancray	34
Figura 11 – Cosmético La Praire	34
Figura 12 – Cosmético comercializado atualmente que contém nanopartículas lipídicas	35

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Exemplos de ingredientes ativos incorporados em nanopartículas lipídicas para uso cosmético.....	26
Tabela 2– Exemplos de produtos cosméticos à base de nanopartículas lipídicas existentes no mercado	32

Capítulo I – Introdução

A pele é considerada o maior órgão do corpo humano. É constituída por duas camadas distintas, firmemente unidas entre si, designando-se por epiderme e derme. Este órgão apresenta diferentes características, tais como: resistência, flexibilidade, plasticidade, impermeabilidade relativa e elevada capacidade de autorregeneração. Quanto às suas funções, as principais são a proteção, termorregulação, sensorial, imunitária e metabólica (Franceschini, 1997, Seeley Rod R. *et al.*, 2003).

Os produtos cosméticos são aplicados na pele com a finalidade de tratamento e de restabelecer o seu equilíbrio fisiológico. Com efeito, é necessário garantir que estes produtos são seguros, tanto no que diz respeito à sua aplicação como à libertação dos ingredientes ativos. É neste contexto que a tecnologia farmacêutica tem elevada importância, uma vez que é responsável por desenvolver novas formas farmacêuticas para aplicação cosmética seguras e eficazes. Estes novos sistemas cosméticos têm apresentado elevado sucesso através da nanotecnologia. Esta área dedica-se ao estudo das características e aplicabilidade de estruturas com dimensões nanométricas, que podem ser preparadas por diversas técnicas e, consoante o material que as constitui, são classificadas de forma diferente, por exemplo: poliméricas, polissacarídicas, proteicas e lipídicas.

A presente monografia tem como objetivo realçar a importância e efetuar o estado da arte relativo à aplicação das nanopartículas lipídicas em formas farmacêuticas para uso cosmético.

1. A Pele

A pele é um órgão multifuncional e complexo, que é composto por diversos tecidos, diferentes tipos de células e outras estruturas especializadas. Constitui a interface do corpo humano com o meio externo, exercendo funções cruciais para a vida, tais como: termorregulação; imunológica; sensibilidade e proteção do indivíduo contra agressões externas de natureza química, física ou biológica e a perda de água e de proteínas para o exterior (Tortora, 2000).

Com efeito, a pele é o maior órgão do corpo humano e é constituída por uma membrana de camada dupla que envolve toda a superfície exterior do organismo. Esta apresenta uma área total que varia de 2500 cm² (nascimento) a 18000-25000 cm² (adulto). A sua espessura pode variar de 1,5 mm a 4 mm e o seu peso médio pode variar entre 2 kg a 4 kg, sendo composta por diferentes células e estruturas (Harris, 2009).

1.1 Anatomia

Anatomicamente a pele é constituída por duas camadas principais, a epiderme e a derme. A epiderme encontra-se fixada à parte de tecido conjuntivo interna, mais espessa (derme). Sob a derme, encontra-se a hipoderme, que é uma camada subcutânea com funções de suporte e de onde provêm os apêndices cutâneos (folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas) (Tortora, 2000).

A Figura 1 representa esquematicamente a estrutura da pele humana.

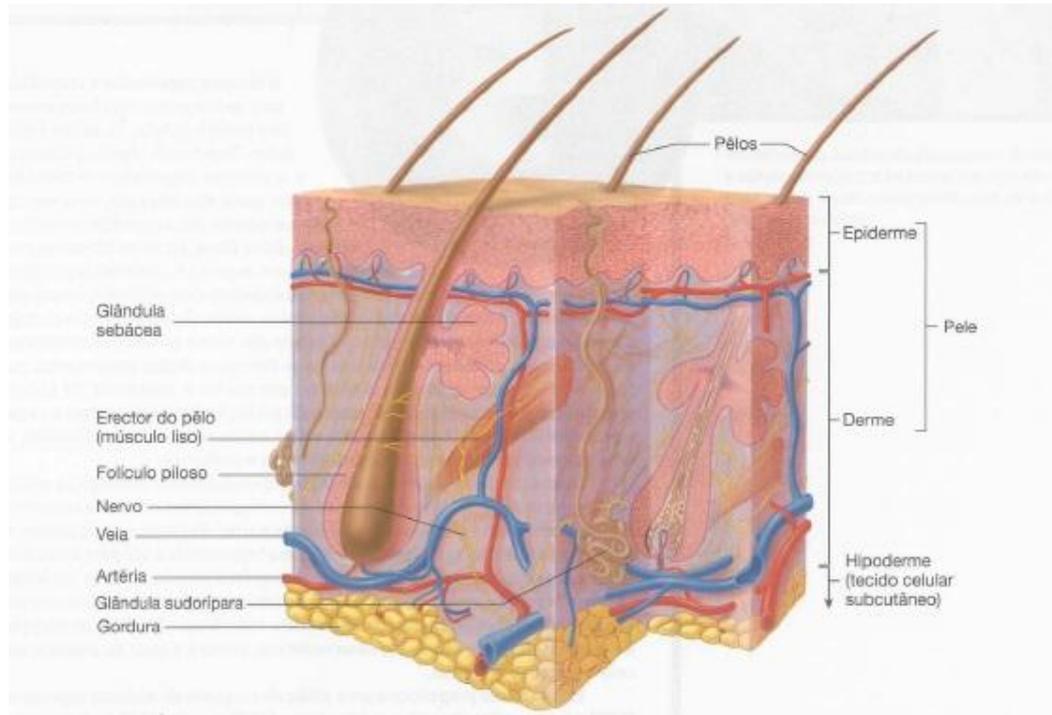


Figura 1– Estrutura da pele humana
(adaptado de (Seeley *et al.*, 2003)).

1.2 Histologia

A epiderme é constituída por epitélio escamoso estratificado, que contém quatro tipos de células: queratinócitos, melanócitos, células Langerhans e células de Merkel. Os queratinócitos são as células mais numerosas (cerca de 90%) e formam-se por um processo designado de queratinização. Neste processo, as células formadas nas camadas basais são empurradas para a superfície e à medida que se movem, acumulam queratina. Os melanócitos (também podem ser encontrados na derme) produzem a melanina que absorve a radiação ultravioleta (UV). As células de Langerhans intervêm nas respostas imunológicas. Relativamente às células de Merkel, acredita-se que apresentem funções sensoriais, ao nível do tato (Franceschini, 1997, Tortora, 2000).

A epiderme é formada por cinco camadas distintas de células, designados por estratos (da mais profunda à mais superficial):

1. Estrato basal: contém melanócitos, células de Merkel e células que têm a capacidade de se multiplicar, formando os queratinócitos, que são empurrados para a superfície (Franceschini, 1997).
2. Estrato espinhoso: contém cerca de 10 camadas de células poliédricas com projeções semelhantes a espinhos (Tortora, 2000).
3. Estrato granuloso: contém cerca de 5 camadas de células planas com grânulos de cor escura (Prista L. *et al.*, 2002).
4. Estrato lúcido: contém cerca de 5 camadas de células planas, claras e mortas. Esta camada existe na pele espessa da palma das mãos e plantas dos pés (Tortora, 2000).
5. Estrato córneo: contém 25 ou mais camadas de células mortas, unidas por desmossomas. A camada da córnea é constituída por células queratinizadas, que são células mortas rodeadas por um invólucro proteico e preenchidas com a proteína queratina. A queratina é uma mistura de fibras de queratina e queratohialina. O invólucro proteico e a queratina são responsáveis pela resistência estrutural da camada da córnea (Seeley *et al.*, 2003). Esta camada retém a água do suor e capta a água da atmosfera, devido ao fator natural de hidratação (NMF – *Natural Moisturing Factor*) que se encontra nas células aí presentes. Os componentes do NMF são solúveis em água e captam a água ambiental, que é conservada devido à camada de lípidos que os envolve. Consoante as qualidades do complexo NMF, a água é absorvida ou eliminada em maior ou menor quantidade, participando assim na hidratação da camada da córnea. A elasticidade, a flexibilidade e a resistência podem ser modificadas consoante o teor em água desta camada (Franceschini, 1997).

A Figura 2 representa esquematicamente as diferentes camadas da epiderme.

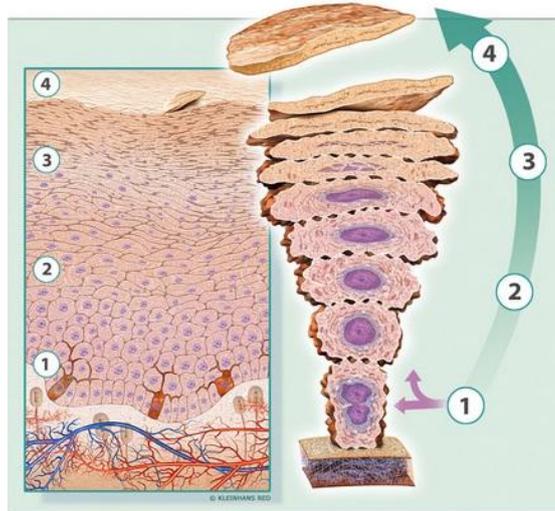


Figura 2– Camadas da epiderme:

- (1) – Estrato basal, (2) – Estrato espinhoso, (3) – Estrato granuloso, (4) – Estrato córneo
(adaptado de (Basf, 2011a)).

Acima do estrato córneo a pele possui uma película hidrolipídica, que é fundamental para o bom funcionamento da pele. Esta película cobre toda a superfície da pele e protege-a das agressões do meio externo, principalmente em relação às variações do grau higrométrico (desidratação). A sua constituição consiste numa solução aquosa proveniente do suor, numa solução untuosa proveniente da secreção sebácea e por resíduos da própria transformação das células epidérmicas durante a sua ascensão para a superfície. A composição desta película é bastante complexa e varia de acordo com o tipo de pele (Barata, 2002).

A derme constitui a parte sólida da pele e é formada por um tecido conjuntivo, que é, por um lado, o suporte da epiderme e, por outro lado, o limite externo sólido do organismo. A sua espessura varia de 0,6 mm, nas pálpebras, a 3 mm na palma das mãos (Gartner e Hiatt, 2003). A derme é composta por células (fibroblastos, histiócitos, mastócitos e células sanguíneas), uma substância intercelular fundamental e fibras (de colagénio asseguram a solidez da derme). Esta camada é ainda atravessada pelos vasos sanguíneos e nervos e assenta na hipoderme (Franceschini, 1997, Seeley *et al.*, 2003).

A derme pode ser dividida em duas partes: a derme reticular profunda (ou córion) e a derme papilar superficial. A derme reticular constitui um tecido denso, onde as fibras de colagénio são numerosas, cruzam-se em todos os sentidos e misturam-se com as fibras

elásticas. A derme papilar é a parte que está junto da membrana basal, sob a epiderme e contém bastantes vasos, terminações nervosas e células. Nesta parte as fibras de colagénio e elastina estão orientadas verticalmente e a substância fundamental é bastante abundante (Franceschini, 1997).

A hipoderme não é uma verdadeira camada da pele, mas tem a função de estabelecer a sua ligação com as estruturas subjacentes. Esta é constituída por duas camadas, uma fibro-adiposa e outra mais profunda, eminentemente fibrosa (Prista L. *et al.*, 2002). Esta é constituída por tecido conjuntivo laxo, por fibra de colagénio e de elastina. Os principais tipos de células da hipoderme são os fibroblastos, as células adiposas e os macrófagos. Cerca de metade da gordura armazenada no corpo encontra-se na hipoderme, embora a sua quantidade e localização variem com a idade, o sexo e a alimentação (Seeley *et al.*, 2003).

1.3 Funções

A pele desempenha diversas funções, tais como:

- ✓ Regulação da temperatura corporal

Com o exercício físico, a febre e o aumento da temperatura ambiente, a temperatura do organismo tende a aumentar. Nestas situações, os vasos sanguíneos da derme dilatam-se, o que provoca o aumento do fluxo de sangue através da pele e a consequente transferência de calor dos tecidos para a pele. Para contrariar o ganho de calor do meio ou para libertar o excesso de calor, é produzido o suor, que quando se evapora provoca a perda de calor do corpo. Deste modo, a homeostasia do organismo é mantida pela perda desse excesso de calor (Seeley *et al.*, 2003).

Quando a temperatura do organismo desce o calor é conservado, porque os vasos sanguíneos diminuem o seu diâmetro e o fluxo de sangue na pele é reduzido. A contração dos músculos eretores dos pelos provoca a sua elevação, mas como a quantidade de pelos que recobrem o corpo é escassa, este mecanismo não é eficaz para a redução da perda de calor. Em contraste, na cabeça o cabelo é um isolador eficiente (Seeley *et al.*, 2003).

✓ Proteção

A pele protege o organismo contra agressões do meio externo. Funciona como uma barreira física devido à espessura da epiderme, à estrutura fibrosa e elástica da derme e à composição do tecido adiposo, que fazem com que a pele amortea os choques e proteja os músculos e os órgãos internos (Franceschini, 1997).

A camada da córnea queratinizada funciona como uma membrana resistente aos agentes químicos, atuando como barreira química (Marieb e Hoehn, 2011, Franceschini, 1997).

A existência do filme hidrolipídico funciona como barreira microbiana, porque confere à pele um pH ácido, que constitui um ambiente pouco propício à penetração dos microrganismos (Marieb e Hoehn, 2011). A pele contém também células do sistema imunitário (células Langerhans), que podem atuar contra microrganismos (Seeley *et al.*, 2003).

A melanina funciona como um filtro químico e refletor dos raios UV, constituindo assim uma barreira contra estas radiações. Quando a exposição à radiação UV aumenta, a quantidade de melanina na pele também aumenta, o que confere uma proteção adicional (BASF, 2011c).

A pele funciona como barreira elétrica, pois apresenta resistência à passagem de corrente elétrica. O estrato córneo é o principal responsável por esse efeito (Franceschini, 1997).

A pele proporciona uma proteção mecânica, a fim de preservar a sua integridade e a dos tecidos subjacentes. Deste modo, a pele possui propriedades plásticas que lhe conferem resistência, elasticidade e flexibilidade ao nível da epiderme e extensibilidade ao nível da derme (Franceschini, 1997, Seeley *et al.*, 2003, Tortora, 2000).

A pele também funciona como barreira térmica, apresentando resistência contra o calor (vasodilatação) e o frio (vasoconstrição) (Marieb e Hoehn, 2011).

✓ Sensorial

A pele tem recetores sensoriais em todas as camadas (Figura 3), responsáveis pelas sensações de dor, calor e frio. Com a estimulação de um recetor, um impulso nevoso é enviado ao córtex cerebral e o cérebro vai determinar o grau de estimulação e a combinação de estímulos (Jacob *et al.*, 1990).

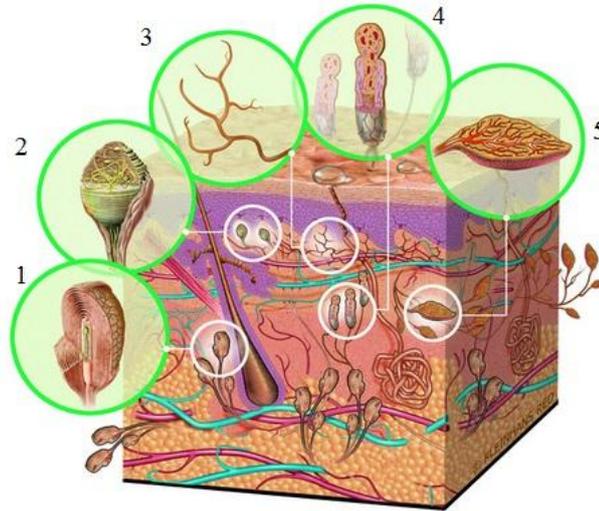


Figura 3– Recetores sensoriais da pele:

(1) – recetores de pressão (Vater Paccini), (2) – recetores do tato (Meissner), (3) – terminações dos nervos sensitivos (calor, frio, dor, tacto, pressão), (4) – sensores térmicos (Ruffini), (5) – sensores mecânicos (krause).

(adaptado de (BASF, 2011b)).

✓ Excreção

As glândulas sudoríparas permitem a excreção através da pele de pequenas quantidades de água, sais e de vários compostos orgânicos (componentes da transpiração) (Tortora, 2000).

✓ Imunidade

As células de Langerhans presentes na epiderme permitem a expulsão de elementos invasores (Tortora, 2000).

✓ Síntese de vitamina D

A vitamina D é produzida na epiderme pela exposição à radiação UV. Esta vitamina estimula a retenção de cálcio e fosfato no intestino, promovendo a captação destes a

partir dos ossos e a redução da perda de cálcio nos rins. São necessários níveis adequados destes minerais para o metabolismo ósseo normal e o cálcio é indispensável para o normal funcionamento nervoso e muscular (Seeley *et al.*, 2003).

Capítulo II - Aplicação tópica de cosméticos

1.1 Definição de cosméticos

A Cosmetologia é a ciência que serve de suporte à fabricação dos produtos de beleza e permite verificar as suas propriedades (Barata, 2002).

Entende-se por *produto cosmético* qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais (Infarmed, 2013).

Com o tempo e com o aparecimento de novas substâncias químicas de origem sintética ou semissintética, os produtos cosméticos tornaram-se sinónimos de produtos cosmetológicos. A função do cosmético é tratar a pele de forma a prevenir a sua deterioração e restabelecer o seu equilíbrio fisiológico, quando este estiver perturbado. O cosmético deve também limpar, corrigir, proteger, embelezar a pele e seus anexos e evitar o seu deterioramento com o envelhecimento (Barata, 2002).

Relativamente à legislação que regulamenta os produtos cosméticos, esta encontra-se descrita nos seguintes Decretos-Lei (DL): o DL n.º 189/2008, de 24 de Setembro, alterado pelos DL n.º 115/2009, de 18 de Maio, DL n.º 113/2010, de 21 de Outubro, DL 63/2012, de 15 de março e DL n.º 245/2012, de 09 de novembro (Infarmed, 2013).

A legislação visa garantir a atuação dos cosméticos de acordo com a defesa do consumidor e a saúde pública. A produção dos produtos cosméticos obriga a requisitos de qualidade. A definição de produto cosmético continua a considerar que os cosméticos têm apenas ação na superfície cutânea, não tendo qualquer perspetiva terapêutica. Deste modo, os produtos cosméticos e de higiene corporal podem ser introduzidos no mercado sem necessidade de obtenção de autorização prévia. A Autoridade Nacional dos Medicamentos e Produtos de Saúde (Infarmed) tem a responsabilidade de verificar a aplicação da legislação, vigiando o cumprimento de todos os requisitos (Infarmed, 2013).

1.2 Tipos de cosméticos e formas de aplicação

1.2.1 Formas farmacêuticas

Um dos parâmetros mais importantes para uma boa aceitação dum produto cosmético, reside na forma farmacêutica utilizada, devendo esta ser adequada às funções do cosmético. Desta forma, o formulador deve ter conhecimento das limitações das diversas formas farmacêuticas cosméticas comercializadas, designadamente no que diz respeito à elevada penetração de alguns cosméticos, que podem chegar até à circulação sistémica e provocar efeitos adversos. Por outro lado, os ingredientes ativos veiculados nas formulações podem ter um tamanho que não permite a sua “chegada” à zona alvo da pele e assim o produto não exerce nenhum efeito. Entre as diversas formas farmacêuticas de cosméticos temos:

- Soluções

São misturas homogéneas constituídas pelo soluto e solvente dispersos molecularmente (dispersão com tamanhos inferiores a $0,001 \mu\text{m}$), formando assim uma fase única. Existem dois tipos de soluções, as simples e as extrativas. As soluções simples resultam da dissolução total e completa de uma substância de composição homogénea e num determinado solvente. As soluções extrativas resultam da dissolução parcial de uma substância de composição heterogénea num determinado solvente. Nesta situação, o solvente apenas dissolve alguns dos constituintes da substância, ficando uma maior parte por dissolver (resíduo). As soluções extrativas são obtidas principalmente a partir de drogas vegetais ou secas, com a finalidade de extrair os constituintes com atividade farmacológica. (Prista *et al.*, 2002) (Juez e Gimier, 1995).

- Suspensões

As suspensões são formas líquidas bifásicas que consistem numa mistura de componentes líquidos dispersos numa fase sólida insolúvel. Sempre que há contato de duas substâncias com diferente estado físico podemos referir que existem duas fases e

que a superfície de contato entre elas aumenta quando se dividem e subdividem. Deste modo, quando o sistema chega a grandezas moleculares e atômicas este será totalmente homogêneo (Prista *et al.*, 2002).

Nas suspensões a fase externa (contínua) é líquida ou semissólidas e a fase interna (dispersa) é constituída por partículas sólidas insolúveis (diâmetro superior a 0,1 μm). Para evitar a precipitação da fase sólida, normalmente são usadas suspensões aquosas que contem certos polímeros naturais e/ou sintéticos, que atuam como coadjuvantes (Prista *et al.*, 2002) (Juez e Gimier, 1995).

- Geles

São sistemas monofásicos sólidos, que requerem a presença de um agente gelificante e de um líquido gelificado. Estes quando entram em contato formam uma rede tridimensional coloidal responsável pelas suas propriedades viscoelásticas. Existem diversas substâncias de natureza polimérica que são capazes de gelificar em meio aquoso. Alguns têm uma adequada viscosidade quando “intumescem” e se dissolvem, outros requerem depois de dissolvidos a sua neutralização (Juez e Gimier, 1995) (Prista L. *et al.*, 2002). A natureza do solvente da formulação condiciona o tipo de gelificante a utilizar, dando origem à classificação dos geles em oleogeles e hidrogeles (Prista L. *et al.*, 2002).

- Emulsões

As emulsões consistem na dispersão de duas fases imiscíveis (aquosa e oleosa), em que a fase dispersa se encontra na forma gotículas no seio de outra (fase contínua), formando uma mistura estável (Juez e Gimier, 1995, Martini *et al.*, 1997). O tamanho das gotículas da fase interna das emulsões pode variar entre 0,5 a 100 μm . No entanto, para que possam ser aplicadas as emulsões devem apresentar um período definido e pré-determinado de estabilidade físico-química (Krambeck, 2009, Prista *et al.*, 2002). Estes sistemas apresentam diversas vantagens, nomeadamente (Prista *et al.*, 2002): a possibilidade de veicular uma mistura de substâncias lipo e hidrossolúveis na mesma formulação; permitem corrigir o gosto desagradável conferido por alguns dos

ingredientes ativos presentes nas formulações cosméticas; facilitam a absorção de gorduras pelo intestino; permitem a libertação controlada e a proteção dos ingredientes ativos incorporados; têm um elevado potencial termodinâmico.

De acordo com a hidrofília ou lipofília da fase dispersante, estes sistemas podem classificar-se como óleo em água (O/A), em que a fase externa é a água ou água em óleo (A/O), em que a fase externa é o óleo. Existem ainda as emulsões múltiplas, que podem ser do tipo O/A/O, em que a fase externa é o óleo e a fase interna é uma emulsão O/A ou do tipo A/O/A, em que a fase externa é a água e a fase interna é uma emulsão A/O (Prista *et al.*, 2002, Krambeck, 2009, Juez e Gimier, 1995).

Relativamente aos constituintes destes sistemas, estes dividem-se na fase oleosa, fase aquosa e interfase. A fase oleosa é constituída por compostos emolientes e substâncias lipossolúveis, que possuem poder de penetração ou oclusão, como por exemplo óleos vegetais ou sintéticos, ceras, hidrocarbonetos. A fase aquosa é constituída por água, compostos humectantes, espessantes hidrófilos, conservantes, aromatizantes, corantes e ingredientes ativos. A interfase é constituída pelos agentes emulsivos que são miscíveis em ambas as fases e devem apresentar um equilíbrio hidro-lipídico (EHL) adequado para formar uma emulsão estável e homogénea (Prista *et al.*, 2002). A adição dos agentes emulsivos vai permitir auxiliar a dispersão do óleo em gotículas de tamanho pequeno, ajudando assim a manutenção das partículas no estado disperso. Geralmente, o uso de misturas de agentes emulsivos forma sistemas mais estáveis do que o seu uso isolado, provavelmente devido à formação de um complexo na interface entre as fases, que resulta numa estabilização mais resistente. As emulsões são sistemas instáveis termodinamicamente e, portanto, não se formam espontaneamente, sendo necessário fornecer energia por agitação. (Juez e Gimier, 1995, Krambeck, 2009).

- Pastas

São formas semissólidas que contêm uma elevada quantidade de pós insolúveis na sua constituição. Em geral as pastas contêm mais de 20% de pós finamente pulverizados na sua formulação. Estes sistemas apresentam consistência macia e firme, são pouco gordurosos e têm grande poder de absorção de água ou de exsudados. Os excipientes presentes não devem ser irritantes ou sensibilizantes, devem ser neutros em relação ao

pH, compatíveis com os ingredientes ativos incorporados, permitindo a sua libertação (Prista *et al.*, 2002).

- “Sticks”

São formas farmacêuticas sólidas, preferencialmente dedicadas à formulação de desodorizantes e antiperspirantes. Geralmente são obtidos através da dissolução de estearato de sódio e outros ingredientes em álcool, com refluxo, ou obtendo um sabão, através da saponificação entre o hidróxido de sódio e o ácido esteárico (Barata, 2002).

- Pós

A Farmacopeia Portuguesa V define os pós como “preparações farmacêuticas constituídas por partículas sólidas, livres, secas e mais ou menos finas. Contêm um ou vários princípios ativos adicionados ou não de adjuvantes e, se necessário, de corantes e aromatizantes”. Estes resultam da divisão de fármacos animais, vegetais, minerais ou obtidos por síntese química, podendo constituir uma forma de administração direta ou destinarem-se à obtenção de outras formas galénicas. A última constitui o ponto de partida para algumas formas medicamentosas e também cosméticas, pois geralmente é necessário reduzir as substâncias a pó antes de as submeter às diferentes operações farmacêuticas (Prista *et al.*, 2002).

Os pós podem ser divididos em simples e compostos. Os pós simples resultam da divisão de uma única substância e os pós compostos resultam de uma mistura de dois ou mais pós simples (Prista *et al.*, 2002).

- Aerossóis

Os aerossóis são definidos como sistemas coloidais constituídos por partículas sólidas ou líquidas muito divididas e dispersas num gás. São usados recipientes que contêm uma mistura de substâncias líquidas com gás, onde o gás impulsiona o líquido para fora, quando um determinado mecanismo é ativado (Prista *et al.*, 2002, Juez J. e Gimier, 1995).

Esta forma farmacêutica tem algumas vantagens de aplicação, como por exemplo (Prista *et al.*, 2002): enorme superfície de dispersão obtida a partir de um volume determinado, aplicação fácil e rápida, proteção do produto contra ações e contaminações exteriores, rigor posológico (válvulas estão calibradas), geralmente provocam menor irritação na pele e mucosas, secam rapidamente devido à evaporação do propelente.

Os aerossóis são utilizados para muitos fins, sendo a sua aplicação em farmácia um dos campos de maior interesse. Estes podem ser aplicados em diversos produtos cosméticos, nomeadamente, desodorizantes, emulsões, perfumes, lacas capilares, entre outros (Prista *et al.*, 2002, Juez J. e Gimier, 1995).

Relativamente à preparação de uma formulação para ser usada num aerossol, esta tem dois constituintes principais, a substância ativa e o propelente. A solubilidade/insolubilidade da substância ativa no propelente constitui uma das principais características deste sistema. O uso de gases liquefeitos ou comprimidos como propelentes também faz variar o tipo de aerossol (Prista *et al.*, 2002).

1.2.2 Aplicações dos cosméticos

O uso de cosméticos é importante para a manutenção da beleza e da funcionalidade da pele. A sua aplicação tem como objetivos (Barata, 2002):

- Conservar e tornar a pele mais suave e fresca
- Proteger
- Fornecer lípidos e água
- Retardar a formação de rugas
- Limpar em profundidade a epiderme

A classificação dos produtos cosméticos pode ser feita consoante a sua função em (Juez e Gimier, 1995):

1. Cosméticos hidratantes

Os cosméticos hidratantes são fundamentalmente aplicados com o intuito de deixar a pele macia e suave. Vários são os ingredientes ativos usados para solucionar o problema da desidratação (Rebello T., 2005):

- Produtos com ação oclusiva: óleos vegetais (por exemplo, abacate, amêndoas) e minerais (por exemplo, vaselina, parafina);
- Produtos hidrorrepelentes (por exemplo, óleos de silicone);
- Produtos humectantes (por exemplo, propilenoglicol, sorbitol, glicerina);
- Colagénio, elastina, ácido hialurónico, vitaminas A e E, entre outros.

Para manter a pele com uma aparência saudável é fundamental ter como hábito a sua limpeza diária. Os produtos de limpeza têm a função de remover da superfície cutânea as impurezas provenientes das secreções, dos resíduos celulares e do ambiente. Estes produtos não devem permanecer na pele e nas mucosas além do tempo necessário para cumprir a sua função (Rebello T., 2005).

A desidratação e a diminuição da elasticidade ocorrem quando a perda de água do estrato córneo é maior que a sua reposição, ou seja, quando este possui menos de 13% de água (Juez e Gimier, 1995, Rebello T., 2005). Os lípidos superficiais, presentes no filme hidrolipídico, que executam a secreção sebácea e que cobrem a superfície cutânea também são um fator decisivo para a manutenção da hidratação no estrato córneo. Estes lípidos normalmente são emulsionados com a água e com os metabolitos, formando a secreção sudorípara. Por este motivo, considera-se que as emulsões são os cosméticos mais adequados para conferir a hidratação (Juez e Gimier, 1995).

Os leites desmaquilhantes ou de limpeza são constituídos preferencialmente por emulsões O/A, que absorvem na fase oleosa as impurezas lipófilas e na fase hidrófila as impurezas hidrossolúveis. Estes produtos além de assegurarem a limpeza da pele, também têm a particularidade de retirarem os produtos de maquilhagem (Barata, 2002, Rebello T., 2005).

Geralmente, a fase oleosa das emulsões O/A representa cerca de 20% do produto e é constituída por óleos, nomeadamente, óleo de vaselina, vaselina fluida ou pouco espessa e o peridroesqualeno. Por outro lado, a fase aquosa destas emulsões é constituída por água purificada e desmineralizada e representa cerca de 75% do produto. Podem ser adicionados à fase aquosa polióis (por exemplo, glicerol, propilenoglicol), com função

de humectantes, e ácidos fracos (por exemplo, ácido láctico, tartárico), como corretores do pH. A quantidade de agentes emulsivos a usar não deverá ultrapassar os 5%, podendo estes ser de origem natural ou sintética, como por exemplo estearato de glicerol, estearato de propilenoglicol, estearato de polietilenoglicol, lecitina de soja, entre outros. Estes produtos devem conter ainda conservantes (por exemplo, ésteres do ácido *para*-hidroxibenzóico vulgarmente conhecidos por parabenos) para evitar proliferação microbiana e anti-oxidantes quando a fase oleosa é suscetível de rançar (Barata, 2002). Os leites de limpeza não devem conter (Barata, 2002): ingredientes ativos, tendo em conta ao seu pouco tempo de permanência na pele; substâncias mucilaginosas, devido à sua deficiente capacidade de conservação; excesso de excipientes untuosos para evitar a ocorrência de alteração na estabilidade da emulsão.

2. Cosméticos regeneradores/ reparadores

Com este tipo de cosméticos pretende-se atuar principalmente ao nível mais profundo da epiderme e da derme papilar. Neste âmbito, existem diversas substâncias à disposição, como por exemplo (Juez e Gimier, 1995): os α -hidroxiácidos, que podem ser usados para renovação celular; o ácido retinóico, o peróxido de benzoilo, o ácido salicílico, a cisteína e a tioxolona, que são usados para a seborreia facial; as substâncias despigmentantes (hidroquinona, ácido ascórbico, ácido azelaico, ácido kójico, etc) usadas no tratamento de manchas cutâneas, que podem atuar por diferentes mecanismos (descoloração da melanina, inibição da atividade da tirosinase e introdução de competidores da tirosina).

3. Cosmética solar

A formulação deste tipo de produtos requer cuidados especiais. Inicialmente, é necessário fixar para cada produto o fator de proteção que satisfaça as condições do usuário e que justifique as indicações que acompanham o cosmético solar. Seguidamente procede-se à seleção dos filtros, tendo em consideração os que são autorizados pela legislação e que a dose a usar não pode ultrapassar os limites permitidos por esta (Juez e Gimier, 1995).

Existem dois tipos de filtros solares, os químicos e os físicos. Os filtros químicos são constituídos por moléculas orgânicas (compostos aromáticos com grupos carboxílicos) que absorvem a radiação UV e transformam a radiação em radiações inofensivas para o ser humano. Os filtros físicos são representados por dois óxidos, o óxido de zinco e o dióxido de titânio, que se encontram nas preparações sob a forma de pó. Os últimos representam a forma mais segura e eficaz para proteger a pele, pois contêm uma baixo índice de irritação e as suas partículas sólidas absorvem e refletem a radiação UV (Diffey e Grice, 1997, Flor *et al.*, 2007).

Os cosméticos solares além de incluírem os protetores solares, também incluem os bronzeadores e os produtos usados para o tratamento do eritema solar. Os bronzeadores são os responsáveis pelo “falso bronzeado”. A principal substância usada é a dihidroxiacetona (DHA). Esta molécula reage com os grupos amino livres presentes nas células da camada córnea, provocando o aparecimento de uma cor castanha/amarelada na pele. Esta coloração mantém-se até as células afetadas pela DHA serem eliminadas pelo processo normal de descamação (Juez e Gimier, 1995).

Como referido, o eritema causado pela excessiva exposição solar pode ser tratado através do uso de produtos cosméticos, que só devem ser usados no caso de inexistência de queimadura solar. Estes têm a função de acalmar o ardor da pele e de combater o início da reação inflamatória (Juez e Gimier, 1995).

4. Cosméticos anti envelhecimento

O envelhecimento caracteriza-se por uma série de transformações que ocorrem no organismo em decorrência do tempo vivido (Rebello, 2005, Juez e Gimier, 1995).

De um modo geral, o envelhecimento cutâneo é resultante da formação de radicais livres. Deste modo, existem diversos cosméticos que contêm ingredientes ativos com atividade protetora da pele contra a produção desses compostos. Essas substâncias podem ser a vitamina A, vitamina E, vitamina C, cisteína, bioflavonóides, proantocianidinas, entre outras (Rebello, 2005).

1.3 Vantagens e limitações do uso de cosméticos

A aparência física é bastante importante para a autoestima e para o relacionamento dos indivíduos em sociedade. Deste modo, o uso de cosméticos apresenta bastantes vantagens, principalmente porque estes produtos oferecem melhorias significativas ao nível do bem-estar individual. Por outro lado, o fato dos cosméticos terem apenas uma ação tópica faz com que o seu uso não provoque efeitos indesejáveis ao nível sistêmico.

Apesar das vantagens enunciadas, os cosméticos devem ser usados de forma adequada, tendo em consideração as características físicas de cada indivíduo.

Tendo em conta as suas características físico-químicas, alguns ingredientes ativos usados em cosmetologia são difíceis de veicular em formas farmacêuticas convencionais. Com efeito, nos últimos anos têm sido efetuadas diferentes tentativas para solucionar o problema. Entre estas encontram-se o recurso aos novos sistemas de libertação, que facilitem a libertação dos ingredientes ativos veiculados, como por exemplo, os lipossomas, as emulsões O/A, as nanopartículas poliméricas e as nanopartículas lipídicas sólidas (Mehnert e Mader, 2001).

Atualmente existem no mercado exemplos de formas farmacêuticas para aplicação cosmética que recorrem a todos estes novos sistemas. Contudo, tendo em conta as vantagens que apresentam, as nanopartículas lipídicas têm-se revelado mais promissoras. Por esse motivo, este trabalho focar-se-á apenas na aplicação cosmética destes sistemas.

Capítulo III - Nanopartículas lipídicas

1.1 Introdução

Em termos gerais, as nanopartículas lipídicas inserem-se na área da nanotecnologia, sendo estruturas coloidais, que apresentam dimensões compreendidas entre 0,1 e 1000 nm (Silva, A.C. *et al.*, 2011).

O estudo do uso das nanopartículas lipídicas como sistemas de libertação de substâncias ativas teve início da década de 1990 com os grupos de Müller (Berlim, Alemanha), Gasco (Turim, Itália) e Westesen (Braunschweig, Alemanha) (Westesen e Wehler, 1993) (Bunjes H. *et al.*, 1996, Siekmann e Westesen, 1996). Tendo em conta o seu potencial terapêutico e a necessidade de ultrapassar as limitações apresentadas pelos sistemas coloidais tradicionais (por exemplo, lipossomas, nanopartículas poliméricas, micro e nanoemulsões), atualmente existem diversos grupos a investigar o uso de nanopartículas lipídicas (Muller *et al.*, 2011).

Os primeiros sistemas à base de partículas lipídicas foram desenvolvidos por Speiser e os seus colaboradores (Eldem *et al.*, 1991). Contudo, a primeira geração de partículas com tamanho nanométrico surgiu apenas em 1991, designando-se por nanopartículas de lipídios sólidos (*solid lipid nanoparticles, SLN*) (Muller *et al.*, 1995) (Manjunath e Venkateswarlu, 2005).

1.2 Definições

As SLN são dispersões aquosas de partículas formadas por lipídios sólidos à temperatura ambiente e corporal, que são estabilizadas por um ou vários agentes tensioativos, apresentando um tamanho que pode ir de 40 até 1000 nm.. Esta matriz lipídica sólida permite modular a libertação das substâncias encapsuladas, protege-las contra degradações e melhorar a sua passagem através das barreiras fisiológicas. Estudos *in*

vivo, demonstraram que uma formulação cosmética contendo SLN é mais eficaz na hidratação da pele do que uma placebo. (Muller *et al.*, Pardeike *et al.*, 2009, Raj *et al.*, 2012). Adicionalmente, o uso das SLN apresenta outras vantagens, nomeadamente: elevada estabilidade físico-química, baixa toxicidade, baixo custo de fabrico e facilidade de transferência do método de produção à escala industrial. Por outro lado, têm sido apontadas algumas desvantagens a estes sistemas, tais como: insuficiente capacidade de carga das substâncias a encapsular, baixa estabilidade durante o armazenamento e a elevada quantidade de água presente (Muller e Runge, 1998) (Mehnert e Mader, 2001).

Como matriz sólida para a produção das SLN geralmente usam-se triglicerídeos, misturas de glicerídeos ou ceras. A utilização de lípidos com elevado grau de cristalinidade leva à formação de estruturas muito ordenadas (cristais perfeitos), o que limita a capacidade de incorporação das substâncias, sendo também mais propícia a sua expulsão durante o armazenamento (Marcato, 2009) (Muller e Souto, 2008).

Com efeito, com o objetivo de resolver os inconvenientes mencionados, foram desenvolvidos os vetores lipídicos nanoestruturados (*nanostructured lipid carriers*, *NLC*), que constituem a segunda geração de nanopartículas lipídicas. A principal diferença entre as SLN e os NLC baseia-se na composição da matriz lipídica, que no caso das últimas é formada por uma mistura de um lípido sólido com um lípido líquido. Para a produção dos NLC utiliza-se uma mistura de lípidos cujo ponto de fusão tem de ser superior ou igual a 40°C. Desta forma, forma-se uma matriz lipídica sólida à temperatura ambiente e corporal, que permanece no estado amorfo. Devido a esta cristalização incompleta, os NLC possuem uma maior estabilidade ao longo do tempo, o que vai permitir diminuir o risco de expulsão das substâncias ativas durante o armazenamento. Por outro lado, esta matriz possui muitas imperfeições no seu interior, o que lhe permite acomodar uma maior quantidade de substância ativa. (Muller e Souto, 2008).

Os sistemas de SLN e NLC originam partículas com estruturas distintas (Figura 4) (Silva, A.C. *et al.*, 2011) (Muller e Souto, 2008).

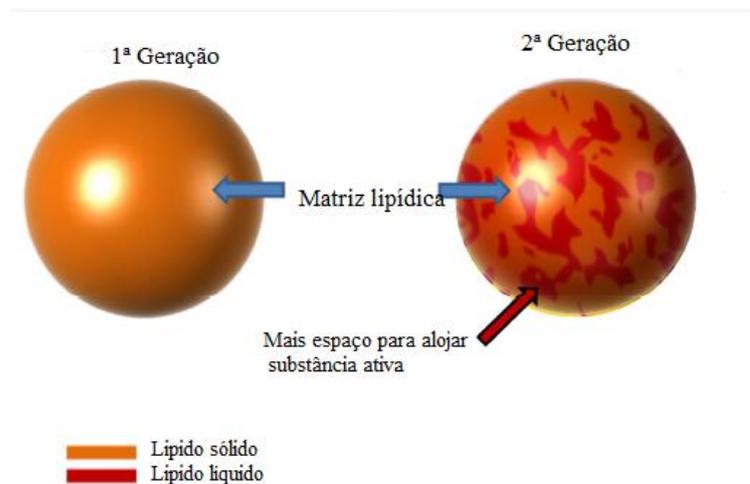


Figura 4 – Diferenças estruturais entre SLN e NLC (adaptado de (Muller *et al.*, 2011)).

1.3 Características estruturais

Existem três modelos que descrevem a estrutura das SLN, de acordo com a incorporação das substâncias ativas. Na Figura 5 estão representados os referidos modelos.

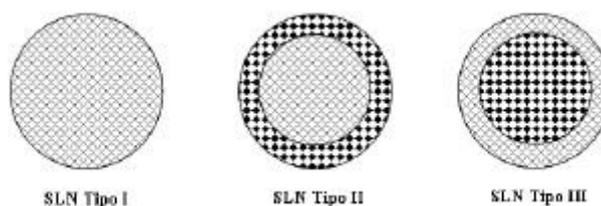


Figura 5 – Modelos teóricos para a estrutura e incorporação de fármacos em SLN (adaptado de (Silva, A.C. *et al.*, 2011)).

O modelo das SLN tipo I é designado pelo modelo da matriz homogênea e pode ser usado para alterar o perfil de libertação da substância ativa. Segundo este modelo, a substância ativa está dispersa no núcleo lipídico da partícula, ou está presente na forma

de *clusters* amorfos. Este modelo é obtido ao aplicar a técnica da homogeneização a alta pressão (*high pressure homogenization, HPH*) a quente ou a frio e quando se pretende incorporar substâncias muito lipófilas (Muller *et al.*, 2000).

O modelo das SLN tipo II é designado pelo modelo de parede de substância ativa, que é característico das partículas que possuem uma parede externa rica em substância ativa que cobre um núcleo lipídico. Estas são obtidas quando se aplica a técnica HPH a quente e a concentração da substância ativa é baixa no lípido fundido. Este modelo pode ser usado para obter uma libertação rápida da substância ativa, pois não permite alterar o perfil de libertação da substância uma vez que esta está localizada à superfície da partícula. Desta forma, são usadas em formulações para administração tópica, aumentando-se a biodisponibilidade da substância e a sua penetração através da sua libertação imediata (Wissing e Muller, 2002b).

O modelo das SLN tipo III é designado pelo modelo de núcleo de substância ativa, sendo a sua estrutura oposta à estrutura do modelo II. A sua formação ocorre durante a preparação pela HPH a quente, quando a quantidade de substância ativa se encontra solubilizada no lípido, na sua concentração de saturação ou muito próxima dela. Este modelo é útil quando se pretende obter uma libertação controlada das substâncias (Wissing e Muller, 2002b, Westesen *et al.*, 1997).

Encontram-se também descritos na literatura três modelos de NLC distintos, que diferem principalmente devido aos lípidos usados durante a sua produção (Figura 6).

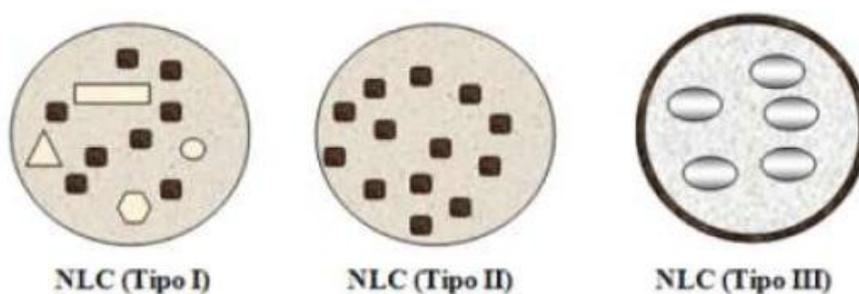


Figura 6 – Modelos teóricos para a estrutura e incorporação da substância ativa nos NLC (adaptado de (Souto e Muller, 2007)).

Os NLC do tipo I são definidos como modelo do cristal imperfeito, porque possuem muitas imperfeições na sua matriz, o que permite a acomodação de uma elevada quantidade de moléculas de substância ativa. Este modelo é obtido quando se mistura

lípidos sólidos com determinadas quantidades de lípidos líquidos, que possuem cadeias de ácidos gordos de diferente comprimento. Assim, forma-se uma estrutura desordenada com diversos espaços disponíveis para acomodar as moléculas das substâncias ativas (Wissing e Muller, 2002b).

Os NLC do tipo II são definidos por modelo amorfo e são obtidos quando lípidos especiais são misturados, mas não são recristalizados depois da homogeneização. Estes lípidos podem formar partículas solidas de estrutura amorfa, evitando a recristalização do lípido sob refrigeração durante o seu armazenamento, minimizando a quantidade de substância expulsa (Souto *et al.*, 2007, Wissing e Muller, 2002b).

Os NLC do tipo III designam-se por modelo múltiplo. Estes são constituídos por misturas de lípidos sólidos com lípidos líquidos de cadeia media ou longa, numa razão tal que a solubilidade das moléculas do lípido liquido no lípido sólido é excedida. A sua formação ocorre durante a técnica HPH a quente, em que o lípido solido fundido e o óleo aquecido são totalmente miscíveis a uma temperatura aproximada de 40°C, sendo produzida uma nanoemulsão O/A a uma temperatura superior. Durante o arrefecimento o óleo precipita na matriz sólida, sob a forma de pequenas gotículas. A vantagem deste modelo é o aumento da capacidade de incorporação de substâncias ativas cuja solubilidade é normalmente superior nos lípidos líquidos do que nos lípidos sólidos (Wissing e Muller, 2002b, Jennings *et al.*, 2000b).

O perfil de libertação depende do método de produção das nanopartículas lipídicas e da composição da formulação (tipo e concentração de tensioativo). Dependendo da estrutura da matriz, o perfil de libertação pode ser rápido, moderado ou prolongado (Pople P. V. e Singh K. K., 2006, Souto *et al.*, 2004, Bunjes *et al.*, 2007).

1.4 Métodos de produção

De acordo com o que foi referido anteriormente, as condições de produção das nanopartículas lipídicas afetam a estrutura interna da sua matriz, condicionando deste

modo a performance da dispersão relativamente à biodisponibilidade, qualidade, eficácia e segurança (Mehnert *et al.*, 2005).

A literatura científica tem descrito vários métodos de produção das SLN e NLC, tais como a HPH a quente e a frio (Wissing e Muller, 2002a, Muller *et al.*, 1996), a microemulsão (Gasco, 1993) e a emulsificação-evaporação do solvente (Sjostrom e Bergenstahl, 1992). Entre estes, a HPH a quente parece ser o mais eficaz.

Recentemente foram utilizadas outras técnicas para a preparação de nanopartículas lipídicas à escala laboratorial, nomeadamente: substituição do solvente (Olbrich *et al.*, 2002); emulsificação-difusão do solvente (Ehrler *et al.*, 2007); inversão de fases (Heurtault *et al.*, 2002); fluidos supercríticos (Chattopadhyay *et al.*, 2007); filtração em membrana (Charcosset C. *et al.*, 2005) e ultrassons (Silva, A. C. *et al.*, 2011).

1.5 Aplicações cosméticas

As nanopartículas lipídicas são utilizadas para veicular substâncias ativas de interesse médico, farmacêutico e cosmético, podendo ser administradas através das vias de administração correntes na prática clínica (Muller *et al.*, 2000, Toongsuwan *et al.*, 2004). Tendo em conta o âmbito deste trabalho, será apenas abordada a aplicação dos sistemas em cosmética. Deste modo, dar-se-á ênfase à via tópica, em particular à administração cutânea.

A via cutânea é uma via de administração bastante acessível e seletiva para a administração de substâncias ativas (Guterres *et al.*, 2007). A penetração de um cosmético depende de três fatores (Barata, 2002, Juez e Gimier, 1995):

- Da impermeabilidade da camada da córnea e do estado do filme hidrolipídico;
- Das características próprias dos ingredientes ativos, veículos e excipientes dos produtos cosméticos;
- Dos procedimentos destinados a aumentar a penetração

Os cosméticos aplicados sobre a pele estendem-se sobre a camada da córnea sem a atravessar, nunca ocorrendo a sua absorção sistêmica. Quando se colocam lípidos, água ou agentes tensioativos em contato prolongado com a superfície cutânea, pode ocorrer um mínimo de penetração do cosmético. Esta penetração pode ocorrer até um terço da espessura da camada da córnea (Lademann, 2013).

O produto cosmético pode penetrar na pele pela via transepidérmica (atravessa a camada da córnea) e anexial (transporte através das glândulas sudoríparas e dos folículos pilosos associados às glândulas sebáceas). Na via transepidérmica a passagem pelo estrato córneo pode ser através das suas células (via intracelular) ou através dos lípidos da matriz intercelular (via intercelular) (Lademann, 2013).

Nos últimos anos foram efetuados diversos estudos relativos ao uso de nanopartículas lipídicas sólidas em cosméticos. Na Tabela 1 são indicados alguns exemplos de ingredientes ativos incorporados nestes sistemas.

Tabela 1 – Exemplos de ingredientes ativos incorporados em nanopartículas lipídicas para uso cosmético.

Ingrediente ativo	Sistema Usado	Referência
Ácido alfa-lipóico	SLN	(Souto <i>et al.</i> , 2005)
Coenzima Q10	NLC	(Teeranachaideekul <i>et al.</i> , 2007a, Wissing <i>et al.</i> , 2004, Siekmann e Westesen, 1995, Westesen <i>et al.</i> , 2001, Bunjes <i>et al.</i> , 2001)
N,N-diethyl-m-toluamide (DEET)	SLN	(Iscan <i>et al.</i> , 2006, Iscan <i>et al.</i> , 2005)
Isotretinoína	SLN	(Liu <i>et al.</i> , 2007)
Perfumes	SLN	(Wissing <i>et al.</i> , 2000, Hommoss <i>et al.</i> , 2005)
Retinóides	SLN	(Cortesi <i>et al.</i> , 2002, Jee

		<i>et al.</i> , 2006a, Lim e Kim, 2002, Lim <i>et al.</i> , 2004, Liu <i>et al.</i> , 2007, Pople e Singh, 2006, Castro <i>et al.</i> , 2007)
Tocoferol	SLN	(Song e Liu, 2005, Charcosset e Fessi, 2005, Charcosset C. <i>et al.</i> , 2005, Worle <i>et al.</i> , 2006, Charcosset <i>et al.</i> , 2005)
Dióxido de titânio	SLN	(Souto e Muller, 2008) (Neves, 2008)
Vitamina C	SLN	(Piao <i>et al.</i> , 2011)
Butil-metoxidibenzometano (BMDBM)	SLN	(Niculae <i>et al.</i> , 2012)

As formulações cosméticas podem ser usadas em produtos de higiene pessoal, para efeitos protetores ou para ter uma ação específica na pele. Relativamente à utilização de nanopartículas lipídicas em cosméticos, estas apresentam algumas vantagens, sobretudo no que respeita ao seu núcleo sólido, que permite obter uma libertação controlada do ingrediente ativo encapsulado (Pople P. V. e Singh K. K., 2006, Souto *et al.*, 2004, Bunjes *et al.*, 2007).

Através da análise da Tabela 1 pode-se concluir que as nanopartículas lipídicas têm sido usadas como veículos de produtos cosméticos com ação protetora, anti envelhecimento, anti acne, perfumes, fragrâncias e repelentes.

Nos protetores solares estas partículas exercem um efeito sinérgico relativamente às radiações UV. Assim, é possível reduzir a concentração do filtro solar químico veiculado e, conseqüentemente, os efeitos adversos provocados pela penetração destes compostos na pele (por exemplo, foto-alergias, reações foto-tóxicas e irritações). Adicionalmente, os custos finais de produção são também reduzidos (Souto e Muller, 2008) (Xia *et al.*, 2007). As formulações de protetores solares químicos que contém nanopartículas lipídicas sólidas evitam a penetração dos ingredientes ativos na pele,

espalham e refletem a radiação UV, diminuindo ao mesmo tempo os seus efeitos adversos (Simeoni *et al.*, 2006). Estas formulações formam um filme na pele após a evaporação da água, fixam as moléculas do filtro solar dentro desse filme e, conseqüentemente, o protetor solar permanece mais tempo à superfície da pele (Varvaresou, 2006).

O filtro solar físico de dióxido de titânio quando veiculado numa formulação fotoprotetora origina um produto de difícil espalhamento e com características sensoriais desagradáveis. Por outro lado, existe ainda o risco de ocorrer penetração do composto até às camadas mais profundas da pele com conseqüente absorção sistémica, o que provoca efeitos adversos. Quando este é encapsulado em nanopartículas lipídicas, verifica-se que estas refletem a luz visível, bloqueiam a luz UV, proporcionam um fácil espalhamento e evitam que ocorra a sua penetração na pele. Comparando os sistemas tradicionais de emulsões O/A com um sistema de nanopartículas lipídicas, verifica-se a ocorrência de uma menor penetração cutânea, menos efeitos adversos e o mesmo grau de proteção (Souto e Muller, 2008) (Neves, 2008).

A encapsulação de fragrâncias em nanopartículas lipídicas origina a sua libertação prolongada, o que permite obter efeito durante várias horas, apenas com uma aplicação diária do perfume. Esta propriedade também pode ser benéfica para a administração de repelentes sobre a pele (Hommos *et al.*, 2005, Wissing *et al.*, 2000). Wissing *et al.* (Wissing *et al.*, 2000) verificaram que o perfume Allure (Chanel[®]) encapsulado em SLN tinha um efeito mais prolongado. Estes investigadores efetuaram um estudo onde compararam a fragrância libertada após 6 horas, a partir de uma emulsão e de uma formulação com SLN. Verificou-se que com a emulsão 100% da fragrância estava evaporada e com a SLN 75% da fragrância estava evaporada. Muller *et al.* (Muller *et al.*, 2007) demonstraram a ocorrência de um efeito mais prolongado do perfume Kenzo encapsulado em NLC, comparado com o obtido com uma emulsão convencional.

Atualmente há uma tendência crescente para o uso de ervas naturais e extratos de ervas ou óleos em cosméticos. A encapsulação destes compostos em nanopartículas lipídicas poderá ser benéfica, uma vez que permite aumentar a sua atividade e estabilidade (Chancal e Saraf, 2008) (Averina *et al.*, 2010).

1.5.1 Vantagens

Os veículos transportadores de substâncias ativas para aplicação tópica, devem ser compatíveis com a pele e estáveis, de modo a não sofrerem alterações físico-químicas que poderiam provocar irritação cutânea. Neste contexto, o uso de nanopartículas lipídicas é bem aceite, uma vez que os sistemas são bem tolerados, dado que possuem na sua composição lípidos semelhantes aos fisiológicos, que foram aprovados para o uso humano, designando-se por substâncias GRAS (*generally recognized as safe*). Por outro lado, o seu pequeno tamanho garante um maior contato com o estrato córneo e, conseqüentemente, uma maior penetração das substâncias incorporadas nas camadas superiores da pele (Pardeike *et al.*, 2009).

Na pele saudável, o teor em água do estrato córneo é de cerca de 20%, o que proporciona uma barreira eficaz contra a absorção cutânea de substâncias exógenas. A oclusão da pele pode aumentar a hidratação do estrato córneo. A oclusão produzida pelas formulações cosméticas tradicionais (por exemplo, emulsões, geles e pomadas) não assegura uma hidratação rápida, principalmente se a camada da córnea estiver excessivamente seca. As suspensões de nanopartículas lipídicas são apropriadas para esta finalidade, porque, quando aplicadas na pele, a pressão exercida leva à fusão dos lípidos que as constituem, formando-se uma película densa que evita a perda de água por evaporação (Figura 7) (Souto e Muller, 2008).

Pela observação da Figura 7 pode-se concluir que quando as nanopartículas são aplicadas na pele, tendo em conta o seu tamanho nanométrico forma-se uma película com pequenos poros que impede a perda de água, aumentando-se desta forma a hidratação da pele. Por outro lado, quando são aplicadas na pele micropartículas, a película formada contém poros grandes e assim a água é mais facilmente evaporada (Zhai e Maibach, 2001).

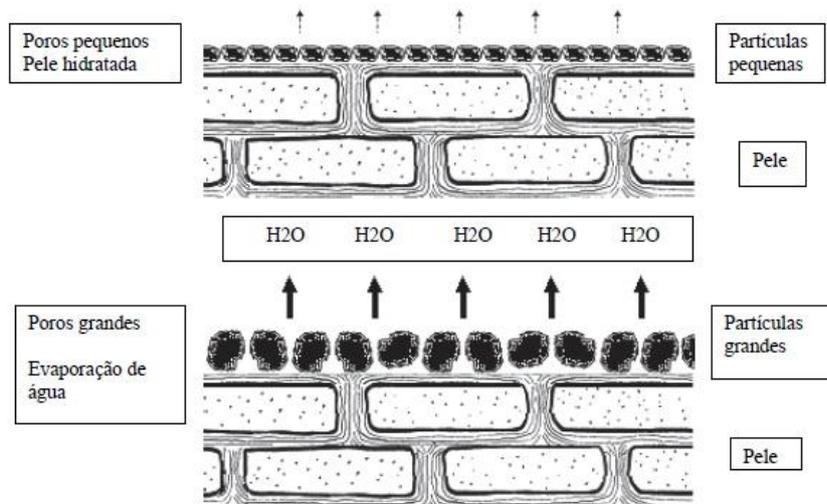


Figura 7 – Representação esquemática do efeito oclusivo das partículas lipídicas de acordo com o seu tamanho (adaptado de (Souto e Muller, 2008)).

Deste modo, as nanopartículas lipídicas são usadas em cosméticos devido às suas potencialidades para promover a hidratação da pele. Por outro lado, os lípidos presentes na sua composição também contribuem para promover a hidratação da pele. Também com o objetivo de exercer um efeito anti envelhecimento, estes sistemas são usados para incorporar, por exemplo, o retinol (Jee *et al.*, 2006b), a coenzima Q10 (Wissing *et al.*, 2004) e a vitamina C (Uner, 2006). Foi efetuado um estudo com o retinol incorporado em SLN e com o retinol disperso numa nanoemulsão, verificando-se que as formulações com SLN apresentavam uma libertação controlada ao longo das primeiras 6h e após longos períodos (12-24h) esta taxa aumentou. Em contraste, na nanoemulsão a libertação foi constante (Jenning *et al.*, 2000b). Foi efetuado outro estudo com esta substância em que se usou a pele suína para comparar a penetração do retinol numa nanoemulsão e quando incorporado em SLN. Verificou-se que com as SLN o retinol encontrava-se em alta concentração nas camadas superiores da pele, enquanto com a nanoemulsão não se verificou esta situação (Jenning *et al.*, 2000a). Com a coenzima Q10 também foram realizados estudos. Foi comparado o perfil de libertação da coenzima Q10 incorporada em NLC e dispersa numa nanoemulsão. A coenzima Q10 incorporada em NLC apresentou um perfil de libertação bifásico, em que inicialmente a libertação foi rápida e depois foi lenta e controlada. Na formulação da nanoemulsão o perfil de

libertação foi constante (Teeranachaideekul *et al.*, 2007b). Também foi confirmado por um estudo que esta substância apresentava uma maior penetração na pele quando incorporada em SLN ou NLC, comparativamente com uma nanoemulsão (Dingle, 1998, Pardeike e Muller, 2007).

Nos produtos cosméticos é importante que o ingrediente ativo não seja absorvido ao nível sistêmico, mas por vezes é desejável um certo grau de penetração, para se obter o efeito cosmético desejado (Schäofer-Korting *et al.*, 2007). As nanopartículas lipídicas geralmente não atravessam no estrato córneo, mas pode ocorrer alguma absorção através dos folículos pilosos (Lademann *et al.*, 2007).

As nanopartículas lipídicas têm propriedades adesivas quando em contato com as superfícies do organismo. Dependendo o seu grau de adesividade do diâmetro médio das partículas presentes. No entanto, as formulações de SLN e NLC apresentam habitualmente baixa consistência para aplicação direta. Como as SLN e NLC possuem tamanhos semelhantes, estas podem ser incorporadas em geles, conseguindo desta forma a consistência desejada para a aplicação na pele (Souto e Muller, 2008).

1.5.2 Exemplos de produtos comercializados

As características positivas das nanopartículas lipídicas permitiram a sua fácil introdução no mercado dos produtos cosméticos. A Tabela 2 contém exemplos de produtos cosméticos à base de nanopartículas lipídicas que se encontram atualmente no mercado.

Tabela 2– Exemplos de produtos cosméticos à base de nanopartículas lipídicas existentes no mercado (adaptado de (Pardeike *et al.*, 2009)).

Produto			Ano de introdução mercado	Produtor/ Distribuidor	Sistema Usado
Cutanova	Creall	Nono	2005	Dr. Rimpler	NLC
Repair Q10					
Intensive		Serum	2005	Dr. Rimpler	NLC
NanoRepair Q10					
SURMER	Creme	Legère	2006	Isabelle Lancray	SLN
Nano-Protection					
NanoLipid Restore CLR			2006	Chemiches Laboratorium	NLC
NanoLipid Q10-CLR			2006	Dr. Kurt Richter, (CLR)	NLC
IOPE SuperVital			2006	Amore Pacific	SLN
Regenerationscreme			2007	Scholl	SLN
Intesiv					
Swiss	Cellular	White	2007	La Prairie	SLN
Intensive Ampoules					
Olivenol	Anti	Falten	2008	Dr. Theiss	SLN
Pflegekonz entrat					
NLC	Deep	Effect	2006	Beate Johnen	NLC
Serum					
Nanoserum Elixir			*	Boticário	SLN
EYE OPTIMIZER			*	JUVENA	SLN
CREAM					
Photoprot FPS 100			*	Biolab	SLN

* - informação não disponível

O primeiro cosmético lançado no mercado em 2005 foi o NanoRepair Q10 da Dr. RimplerGmbH (Figura 8), contendo coenzima Q10. Este composto é um antioxidante endógeno que inibe a peroxidação da membrana celular. Devido à sua baixa solubilidade aquosa a coenzima Q10 não chega às camadas mais profundas da pele, sendo benéfico a sua encapsulação em nanopartículas lipídicas. Foi comprovado que este composto aumenta a hidratação e diminui o envelhecimento da pele,

comparativamente a uma emulsão convencional devido a uma maior incorporação da coenzima Q10 na camada córnea (Pardeike e Muller, 2006).

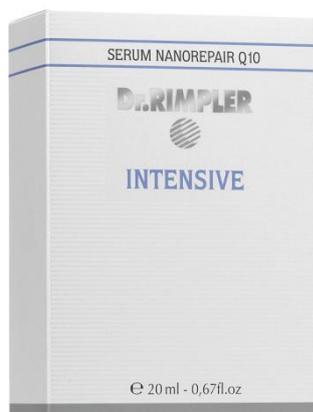


Figura 8 – Cosmético NanoRepair Q10 da Dr. RimplerGmbH
(adaptado de (M-Beauty, 2013a)).

O NanoLipid Restore CLR usado nos cremes da linha IOPE (Figura 9) foi outro dos produtos cosméticos em que foi comprovada a existência de uma maior estabilidade da coenzima Q10 encapsulada em nanopartículas lipídicas, comparativamente a uma nanoemulsão.



Figura 9 – Cosmético da linha IOPE Super Vital
(adaptado de (Choimarket, 2012)).

Na linha de produtos cosméticos Surmer (Isabelle Lancray) (Figura 10) foram usadas as nanopartículas lipídicas para aumentar a capacidade oclusiva do creme de dia, evitando-se ao mesmo tempo que a pele fique brilhante e oleosa.



Figura 10 – Cosmético Isabelle Lancray
(adaptado de (M-Beauty, 2013b)).

Em 2008 foram lançados pela La Prairie produtos à base de nanopartículas lipídicas para aplicação como hidratantes e anti envelhecimento (Figura 11), (Pardeike *et al.*, 2009).



Figura 11 – Cosmético La Prairie
(adaptado de (Mundo Das Marcas, 2010)).

Um dos produtos existentes atualmente no mercado que contém nanopartículas lipídicas é o Nanoserum Elixir, da linha Active do Boticário (Figura 12). Este é um soro anti envelhecimento constituído por ácido hialurónico (ação hidratante), Piox In (complexo de anti oxidantes exclusivo da marca), comucel (concentrado patenteado pela marca que estimula a produção de colagénio e elastina) (Moda E Consultadoria, 2013).



Figura 12 – Cosmético comercializado atualmente que contém nanopartículas lipídicas

(Moda E Consultadoria, 2013).

Capítulo IV – Conclusões e Perspetivas Futuras

O uso de novos sistemas de libertação de ingredientes ativos em cosmetologia constitui uma realidade atual, devido às vantagens que estes apresentam, comparativamente às formas farmacêuticas convencionais. Entre estes sistemas, as nanopartículas lipídicas têm-se destacado devido à sua ampla utilização em cosmetologia, existindo atualmente vários produtos comercializados.

As SLN e os NLC constituem sistemas bem tolerados pela pele, quando aplicados via tópica. Por outro lado, a produção de formulações tópicas contendo nanopartículas lipídicas é fácil e económica, tanto ao nível laboratorial, como em larga escala. Uma característica importante é o fato da matriz destas nanopartículas ser preparada por excipientes fisiológicos, o que aumenta a sua compatibilidade, reduzindo assim o risco de toxicidade para o organismo.

Existem diferenças estruturais entre as SLN e NLC, nomeadamente as últimas têm uma matriz mais desorganizada, que aumenta a capacidade de carga do ingrediente ativo e diminui o seu risco de expulsão durante o armazenamento. Estes fatos fazem com que os NLC sejam descritos como sistemas promissores, em comparação com as SLN.

Relativamente à aplicação cutânea, as SLN e os NLC possuem diversas propriedades, como por exemplo: oclusão da pele, aumentando a hidratação devido a uma maior retenção da água no estrato córneo, o que torna a pele mais macia e flexível; possibilidade de obter um perfil de libertação controlado dos ingredientes encapsulados; proteção; maior penetração das substâncias nas camadas superiores da pele.

Os dois primeiros produtos cosméticos à base de nanopartículas lipídicas foram introduzidos no mercado em 2005.

Nos últimos anos verificou-se um aumento significativo das publicações científicas e patentes na área da nanocosmética. Com efeito, tem ocorrido uma crescente introdução de produtos cosméticos à base de nanopartículas lipídicas, encapsulando ingredientes ativos com ação anti idade, hidratante, repelente, perfume, fragância, entre outros.

Deste modo, o estudo das potencialidades das SLN e NLC para aplicações cosméticas deve prosseguir, para que seja possível a introdução no mercado de novas formulações, veiculando um maior número de ingredientes ativos cosméticos.

Bibliografia

- Averina, E. S., *et al.* (2010) Nanostructured lipid carriers (NLC) on the basis of Siberian pine (*Pinus sibirica*) seed oil. *Pharmazie*, 65, 25-31.
- Barata, E. (2002) *Cosméticos artes e ciência*. Lisboa, Lidel.
- BASF (2011a). The life cycle of a horny cell. [Em linha]. Disponível em <http://www.skin-care-forum.basf.com/en/images-/skin>. [Consultado em 4/12/2012].
- BASF (2011b). The skin as a sense and communication organ. [Em linha]. Disponível em <http://www.skin-care-forum.basf.com/en/images-/skin>. [Consultado em 8/12/2012].
- BASF (2011c). Skin pigmentation through sunlight. [Em linha]. Disponível em <http://www.skin-care-forum.basf.com/en/images-/DEVimages>. [Consultado em 06/12/2012]
- Bunjes H., Westesen K. e Koch MHJ (1996) Crystallization tendency and polymorphic transitions in triglyceride nanoparticles. *Int J Pharm*, 129, 159-173.
- Bunjes, H., *et al.* (2001) Incorporation of the model drug ubidecarenone into solid lipid nanoparticles. *Pharmaceutical Research*, 18, 287-293.
- Bunjes, H., Steiniger, F. e Richter, W. (2007) Visualizing the structure of triglyceride nanoparticles in different crystal modifications. *Langmuir*, 23, 4005-11.
- Castro, G. A., *et al.* (2007) Development of a new solid lipid nanoparticle formulation containing retinoic acid for topical treatment of acne. *Journal of Microencapsulation*, 24, 395-407.
- Chancal, D. e Saraf, S. (2008) Novel approaches in herbal cosmetics. *J Cos Derm*, 7, 89-95.
- Charcosset C., El-Harati A. e Fessi H. (2005) Preparation of solid lipid nanoparticles using a membrane contactor. *J Control Release*, 108, 112-20.

- Charcosset, C., El-Harati, A. e Fessi, H. (2005) Preparation of solid lipid nanoparticles using a membrane contactor. *J Control Release*, 108, 112-20.
- Charcosset, C. e Fessi, H. (2005) A new process for drug loaded nanocapsules preparation using a membrane contactor. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 31, 987-992.
- Chattopadhyay, P., *et al.* (2007) Production of solid lipid nanoparticle suspensions using supercritical fluid extraction of emulsions (SFEE) for pulmonary delivery using the AERx system. *Adv Drug Deliv Rev*, 59, 444-53.
- Choimarket (2012) Iope Super Vital Extra Moist Cream. [Em linha]. Disponível em <http://www.choimarket.com/products/iope-super-vital-extra-moist-cream-70ml-choimarket/>. [Consultado em 12/8/2013].
- Cortesi, R., *et al.* (2002) Production of lipospheres as carriers for bioactive compounds. *Biomaterials*, 23, 2283-2294.
- Diffey, B.L. e Grice, J. (1997) The influence of sunscreen type on photoprotection. *Br J Dermatol*, 137, 103-5.
- Dingle, A. (1998) Feste Lipid-Nanopartikel als kolloidale Wirkstofftragersysteme zur dermalen Applikation. *Institut für Pharmazie. Freie Universität, Berlin*.
- Ehrler, S., *et al.* (2007) Surface modification of resorcinarene based self-assembled solid lipid nanoparticles for drug targeting. *Chem Commun (Camb)*, 2605-7.
- Eldem, T., Speiser, P. e Hincal, A. (1991) Optimization of spray-dried and -congealed lipid micropellets and characterization of their surface morphology by scanning electron microscopy. *Pharm Res*, 8, 47-54.
- Flor, J., Davolos, M. e Correa, M. (2007) Protetores solares. *Quim. Nova*, Volume 30, No 1, 153-158.
- Franceschini, P. (1997) *A Pele e o Seu Envelhecimento*. Lisboa, Biblioteca Básica de Ciência e Cultura.
- Gartner, L.P. e Hiatt, J.L. (2003) *Tratado de histologia e cores*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

- Gasco, MR. (1993) *Method for producing solid lipid microspheres having a narrow size distribution*. United States of America.
- Guterres, S. S., Alves, M. P. e Pohlmann, A. R. (2007) Polymeric nanoparticles, nanospheres and nanocapsules, for cutaneous applications. *Drug Target Insights*, 2, 147-57.
- Harris, M.I.N. (2009) *Pele: estrutura, propriedades e envelhecimento*. São Paulo, SENAC.
- Heurtault, B., *et al.* (2002) A novel phase inversion-based process for the preparation of lipid nanocarriers. *Pharm Res*, 19, 875-80.
- Hommos, A., Souto, E.B. e Muller, R. H. (2005) Assessment of the release profiles of a perfume incorporated into NLC dispersions in comparison to reference nanoemulsions. IN Nashville U. (Ed.) *Annual Meeting and Exposition*. AAPS.
- Infarmed (2013). *Cosméticos* [em linha]. Disponível em <<http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED>>. [Consultado em 12/01/2013].
- Iscan, Y., *et al.* (2006) DEET-loaded solid lipid particles for skin delivery: In vitro release and skin permeation characteristics in different vehicles. *Journal of Microencapsulation*, 23, 315-327.
- Iscan, Y., *et al.* (2005) Solid Lipid Nanoparticles (SLN (TM)) for topical drug delivery: incorporation of the lipophilic drugs N,N-diethyl-m-toluamide and vitamin K. *Pharmazie*, 60, 905-909.
- Jacob, S., Francone, C. e Lossow, W. (1990) *Anatomia e Fisiologia Humana*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S.A.
- Jee, J. P., *et al.* (2006a) Stabilization of all-trans retinol by loading lipophilic antioxidants in solid lipid nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 63, 134-139.
- Jee, J. P., *et al.* (2006b) Stabilization of all-trans retinol by loading lipophilic antioxidants in solid lipid nanoparticles. *Eur J Pharm Biopharm*, 63, 134-9.

- Jenning, V., *et al.* (2000a) Vitamin A loaded solid lipid nanoparticles for topical use: occlusive properties and drug targeting to the upper skin. *Eur J. Pharm. Biopharm.*, 49, 211-218.
- Jenning, V., Schafer-Korting, M. e Gohla, S. (2000b) Vitamin A-loaded solid lipid nanoparticles for topical use: drug release properties. *J Control Release*, 66 (2-3), 115-126.
- Juez J. e Gimier, L. (1995) *Ciencia cosmética: bases fisiológicas y criterios prácticos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
- Juez, J. e Gimier, L. (1995) *Ciencia cosmética: bases fisiológicas y criterios prácticos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
- Krambeck, K. (2009) *Desenvolvimento de Preparações Cosméticas contendo Vitamina C*. Porto, Dissertação de Mestrado de Tecnologia Farmacêutica. Faculdade Farmacia, Universidade do Porto.
- Lademann, J. (2013). Strategies for Skin Penetration Enhancement. [em linha]. disponível em <<http://www.skin-care-forum.basf.com/>>. [Consultado em 23/04/2013].
- Lademann, J., *et al.* (2007) Nanoparticles “ An efficient carrier for drug delivery into the hair follicles”. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 66, 159-164.
- Lim, S. J. e Kim, C. K. (2002) Formulation parameters determining the physicochemical characteristics of solid lipid nanoparticles loaded with all-trans retinoic acid. *International Journal of Pharmaceutics*, 243, 135-146.
- Lim, S. J., Lee, M. K. e Kim, C. K. (2004) Altered chemical and biological activities of all-trans retinoic acid incorporated in solid lipid nanoparticle powders. *Journal of Controlled Release*, 100, 53-61.
- Liu, J., *et al.* (2007) Isotretinoin-loaded solid lipid nanoparticles with skin targeting for topical delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 328, 191-195.

- m-Beauty (2013a). Dr. Rimpler. [Em linha]. Disponível em <<http://www.m-beauty24.de/Dr-Rimpler-INTENSIVE-Serum-Nanorepair-Q10-20ml/en>>. [Consultado a 2/9/2013].
- m-Beauty (2013b) Isabelle Lancray. [Em linha]. Disponível em <http://www.m-beauty24.de/IL-VITAMINA-Vitamina-Creme-Cocktail-50ml/en>. [Consultado em 4/9/2013].
- Manjunath, K. e Venkateswarlu, V. (2005) Pharmacokinetics, tissue distribution and bioavailability of clozapine solid lipid nanoparticles after intravenous and intraduodenal administration. *J Control Release*, 107, 215-28.
- Marcato, P.D. (2009) Preparação, caracterização e aplicações em fármacos e cosméticos de nanopartículas lipídicas sólidas. *Revista Eletrônica de Farmácia*, Vol 6(2), , 1-37.
- Marieb, E. N. e Hoehn, K. (2011) *Human Anatomy and Physiology*. Benjamin cummings.
- Martini, M. , Chivot, M. e Peyrefitte, G. (1997) *Cosmetologia*. MASSON.
- Mehnert, W. e Mader, K. (2001) Solid lipid nanoparticles: Production, characterization and applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 47, 165-196.
- Mehnert, W., Muller, R. H. e Souto, E. B. (2005) Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructures lipid carriers (NLC) for dermal delivery. IN Bronaugh (Ed.) *Percutaneous Absorption: Drugs, Cosmetics, Mechanisms, Methods*. 4th Edition ed., New York, Basel, Hong-Kong, Marcel Dekker.
- Moda e Consultadoria (2013). Boticário lança "elixir" poderoso para a pele. [Em linha]. Disponível em: <<http://www.modaeconsultoria.com.br/portal.asp?secao=atualidades&id=1159>> Consultado em [29/03/2013].
- Muller, R. H., Imming, H. e Hommoss, A. (2007) Prolonged release of perfumes by nanolipid carriers (NLC) technology. *Eur Cosmet*, 11.

- Muller, R. H., Maassen, S. e Weyhers, W. (1996) Phagocytic uptake and cytotoxicity of solid lipid nanoparticles (SLN) sterically stabilized with poloxamine 908 and poloxamer 407. *J Drug Target*, 4 (3), 161-170.
- Muller, R. H., Mader, K. e Gohla, S. (2000) Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery- a review of the state of the art. *Eur J Pharm Biopharm*, 50 (1), 161-177.
- Muller, R. H., *et al.* (1995) Solid lipid nanoparticles (SLN)- An alternative colloidal carrier system for controlled drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm*, 41, 62-69.
- Muller, R. H. e Runge, S.A. (1998) Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery. IN Benita S. (Ed.) *Submicron Emulsions in Drug Targeting and Delivery*, Amsterdam: Harwood Academic Publishers.
- Muller, R. H., Shegokar, R. e Keck, C. M. (2011) 20 years of lipid nanoparticles (SLN and NLC): present state of development and industrial applications. *Curr Drug Discov Technol*, 8, 207-27.
- Muller, R. H. e Souto, E.B. (2008) Challenging cosmetics: Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructures carriers (NLC). IN Wiechers J. & Kozłowski A. (Eds.) *Science and Applications of Skin Delivery Systems*. Chicago, USA, Allured Publishing, Carol Stream.
- Mundo das Marcas (2010) La Prairie. [Em linha]. Disponível em <<http://mundodasmarcas.blogspot.pt/2010/01/la-prairie.html>>. [Consultado em 14/8/2013].
- Neves, K. (2008) Nanotecnologia em cosméticos. *Cosmetics & Toiletries*, 20, 22.
- Niculae, G. , *et al.* (2012) Lipid nanoparticles based on butyl-methoxydibenzoylmethane: in vitro UVA blocking effect. *Nanotechnology*, 23.
- Olbrich, C., *et al.* (2002) Stable biocompatible adjuvants- a new type of adjuvant based on solid lipid nanoparticles: a study on cytotoxicity, compatibility and efficacy in chicken. *Altern Lan Anim*, 30 (4).
- Pardeike, J., Hommoss, A. e Muller, R. H. (2009) Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *Int J Pharm*, 366, 170-84.

- Pardeike, J. e Muller, R. H. (2006) *In vivo skin hydration properties of a coenzyme Q10 containing cream with nanostructured lipid carriers (NLC)*. Abstract in the *Annual Meeting of the American Association of Pharmaceutical scientist (AAPS)*. San Antonio, USA.
- Pardeike, J. e Muller, R. H. (2007) Physical stability of Nanostructured Lipid Carriers (NLC) in an o/w Urea Cream. *Proceeding of the Annual Meeting of the Controlled Release Society (CRS)*. Long Beach, USA.
- Piao, H., *et al.* (2011) Preparation of a solid-in-oil nanosuspension containing l-ascorbic acid as a novel long-term stable topical formulation. *International Journal of Pharmaceutics*, 420, 156-160.
- Pople P. V. e Singh K. K. (2006) Development and evaluation of topical formulation containing solid lipid nanoparticles of vitamin A. *AAPS PharmSciTech*, 7, 91.
- Pople, P. V. e Singh, K. K. (2006) Development and evaluation of topical formulation containing solid lipid nanoparticles of vitamin A. *AAPS PharmSciTech*, 7, 7.
- Prista L., *et al.* (2002) *Tecnologia Farmacêutica Volume I*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.
- Prista, L., *et al.* (2002) *Tecnologia Farmacêutica Volume I*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.
- Raj, S. , *et al.* (2012) Nanotechnology in cosmetics: Opportunities and challenges. *J Pharm Bioall Sci*, 4, 186-93.
- Rebello, T. (2005) *Guia de Produtos cosméticos*. Senac São Paulo.
- Rebello T. (2005) Classificação de produtos cosméticos. *Guia de produtos cosméticos*. 6ª Edição ed., Senac São Paulo.
- Schäofer-Korting, M., Mehnert, W. e Korting, H.-C. (2007) Lipid nanoparticles for improved topical application of drugs for skin diseases. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59, 427-443.
- Seeley, R. R. , Stephens, T. e Tate, P. (2003) *Anatomia e Fisiologia*. Loures, Lusociência.

- Seeley Rod R. , Stephens Trent e Philip, Tate (2003) *Anatomia e Fisiologia*. Loures, Lusociência.
- Siekman, B. e Westesen, K. (1995) Preparation and physicochemical characterization of aqueous dispersions of coenzyme Q(10) nanoparticles. *Pharmaceutical Research*, 12, 201-208.
- Siekman, B. e Westesen, K. (1996) Investigations on solid lipid nanoparticles prepared by precipitation in o/w emulsions. *Eur J Pharm Biopharm*, 42, 104-109.
- Silva, A. C., *et al.* (2011) Preparation, characterization and biocompatibility studies on risperidone-loaded solid lipid nanoparticles (SLN): High pressure homogenization versus ultrasound. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 86, 158-165.
- Silva, A.C., *et al.* (2011) Nanopartículas Lipídicas. IN Souto E. & Lopes C. (Eds.) *Novas Formas Farmacêuticas para Administração de Fármacos*. Edições Fernando Pessoa.
- Simeoni, S., *et al.* (2006) Influence of Cyclodextrin Complexation on the in vitro Human Skin Penetration and Retention of the Sunscreen Agente, Oxybenzone. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 54, 275-282.
- Sjostrom, B. e Bergenstahl, B. (1992) Preparation of submicron drug particles in lecithin-stabilized o/w emulsions. I. Model studies of the precipitation of cholesteryl acetate. *Int J Pharm*, 88, 53-62.
- Song, C. J. e Liu, S. X. (2005) A new healthy sunscreen system for human: Solid lipid nanoparticles as carrier for 3,4,5-trimethoxybenzoylchitin and the improvement by adding Vitamin E. *International Journal of Biological Macromolecules*, 36, 116-119.
- Souto, E. B. e Muller, R. H. (2008) Cosmetic features and applications of lipid nanoparticles (SLN, NLC). *Int J Cosmet Sci*, 30, 157-65.
- Souto, E. B., Muller, R. H. e Gohla, S. (2005) A novel approach based on lipid nanoparticles (SLN) for topical delivery of alpha-lipoic acid. *J Microencapsul*, 22, 581-92.

- Souto, E. B., *et al.* (2004) Development of a controlled release formulation based on SLN and NLC for topical clotrimazole delivery. *Int J Pharm*, 278, 71-7.
- Souto, E.B., Almeida, A.J. e Muller, R. H. (2007) Lipid Nanoparticles (SLN, NLC) for Cutaneous Drug Delivery: Structure, Protection, and Skin Effects. *J Biomed Nanotechnology*, 3, 1-15.
- Souto, E.B. e Muller, R. H. (2007) Lipid nanoparticles (solid lipid nanoparticles and nanostructures lipid carriers) for cosmetic, dermal and transdermal applications. IN Thassu D., Deleers M. & Pathak Y. (Eds.) *Nanoparticulate Drug Delivery Systems: Recent Trends and Emerging Technologies*. Berlim, CRC Press.
- Teeranachaideekul, V., *et al.* (2007a) Cetyl palmitate-based NLC for topical delivery of Coenzyme Q(10) - development, physicochemical characterization and in vitro release studies. *Eur J Pharm Biopharm*, 67, 141-8.
- Teeranachaideekul, V., *et al.* (2007b) Cetyl palmitate-based NLC for topical delivery of coenzyme Q10- development, physicochemical characterization and in vitro release studies. *Eur J Pharm Biopharm*, 67, 141-148.
- Toongsuwan, S., *et al.* (2004) Formulation and characterization of bupivacaine lipospheres. *Int J Pharm*, 280, 57-65.
- Tortora, G. (2000) *Corpo humano: fundamentos de anatomia e fisiologia*. Porto, Artmed Editora.
- Uner, M. (2006) Preparation, characterization and physico-chemical properties of solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC): their benefits as colloidal drug carrier systems. *Pharmazie*, 61, 375-86.
- Varvaresou, A. (2006) Percutaneous absorption of organic sunscreens. *J Cosmet Dermatol*, 5, 53-7.
- Westesen, K., *et al.* (2001) Novel colloidal drug delivery systems. *Pda Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 55, 240-247.
- Westesen, K., Bunjes, H. e Koch, M.H.J. (1997) Physicochemical characterization of lipid nanoparticles and evaluation of their drug loading capacity and sustained release potential. *J Control Release*, 48, 223-236.

- Westesen, K. e Wehler, T. (1993) Investigation of the particle size distribution of a model intravenous emulsion. *J Pharm Sci*, 82, 1237-44.
- Wissing, S. A., *et al.* (2004) Structural characterization of Q10-loaded solid lipid nanoparticles by NMR spectroscopy. *Pharm Res*, 21, 400-5.
- Wissing, S.A., Mader, K. e Muller, R. H. (2000) Solid lipid nanoparticles (SLN) as a novel carrier system offering prolonged release of the perfume Allure (Chanel). *Proc Intern Symp Control Release Bioc Mater*, 27, 311-312.
- Wissing, S.A. e Muller, R. H. (2002a) The influence of the crystallinity of lipid nanoparticles on their occlusive properties. *Int J Pharm*, 242 (1-2), 377-379.
- Wissing, S.A. e Muller, R. H. (2002b) Solid lipid nanoparticles as carrier for sunscreens: in vitro release and in vivo skin penetration. *J Control Release*, 81 (3), 225-233.
- Worle, G., Siekmann, B. e Bunjes, H. (2006) Effect of drug loading on the transformation of vesicular into cubic nanoparticles during heat treatment of aqueous monoolein/poloxamer dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 63, 128-133.
- Xia, Q., *et al.* (2007) Nanostructured lipid carriers as novel carrier for sunscreen formulations. *Int J Cosmet Sci*, 29, 473-82.
- Zhai, H. e Maibach, H. I. (2001) Effects of skin occlusion on percutaneous absorption: an overview. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 14, 1-10.