

Nídia Lima Anjo

Nanopartículas em Cosméticos

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pelo Professor Doutor Sérgio Paulo Magalhães Simões e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

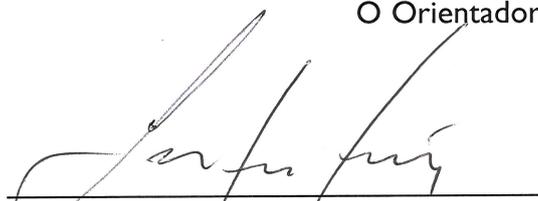
Declaração de Integridade

Eu, Nídia Lima Anjo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2008113710, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

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

Coimbra, 16 de Julho de 2014.

O Orientador

A handwritten signature in black ink, written over a horizontal line. The signature is cursive and appears to read 'Sérgio Paulo Magalhães Simões'.

Professor Doutor Sérgio Paulo Magalhães Simões

A Aluna

A handwritten signature in blue ink, written over a horizontal line. The signature is cursive and appears to read 'Nidia Lima Anjo'.

Nidia Lima Anjo

Agradecimentos

Face a este novo e último desafio, gostaria de deixar o meu muito obrigada ao meu orientador, o Professor Doutor Sérgio Simões por toda a ajuda, disponibilidade, orientação, amabilidade, e por me ter sugerido a realização do tema da monografia numa área de interesse profissional para mim, que acabou por se revelar uma mais-valia para o meu futuro.

Por ultimo, quero deixar o meu sincero agradecimento aos meus pais, pelo apoio, pela paciência, pelos conselhos, e por tudo que abdicaram para eu poder realizar o meu sonho, sem eles nada disto seria possível. Obrigada!

Índice

Abreviaturas.....	2
Resumo	3
Introdução.....	4
1. Estrutura da Pele.....	5
1.1 Derme.....	5
1.2 Epiderme	5
1.3 Estrutura do folículo piloso	6
2. Cosméticos.....	6
3. Nanopartículas.....	8
3.1 Características gerais.....	8
3.2 Vantagens da sua utilização em cosméticos	9
4. Vias de Penetração na Pele.....	10
5. Cosméticos com Nanopartículas na sua Formulação.....	12
5.1 Nanopartículas de substâncias ativas (não metálicas).....	12
5.2 Nanopartículas metálicas.....	13
5.3 Nanomateriais de carbono	13
5.4 <i>Nanoclays</i> e nanomateriais sintéticos de sílica mesoporosa	15
5.5 Nanopartículas sólidas lipídicas e transportadores lipídicos nanoestruturados.....	16
5.6 Nanoemulsões e nanotransportadores vesiculares lipídicos	17
5.7 Nanotransportadores poliméricos naturais e modificados	19
5.8 Nanotransportadores poliméricos e dendriméricos sintéticos.....	20
6. Segurança	20
6.1 Nanopartículas em pele comprometida.....	22
6.2 Toxicidade Ambiental	23
7. Legislação	23
Conclusão.....	25
Bibliografia	26

Abreviaturas

CNT – Nanotubos de Carbono

DMSO – Dimetilsulfóxido

EU – União Europeia

NLC – Transportadores Lipídicos Nanoestruturados

NPs – Nanopartículas

PEG – Polietinoglicol

QDs – *Quantum Dots*

SLN – Nanopartículas Lípidicas Sólidas

Resumo

Avanços recentes no campo da nanotecnologia permitiram a produção de partículas de dimensões nanométricas para aplicações na cosmética. Um grande número de partículas, desde várias nano-estruturas lipídicas como os lipossomas e nanopartículas lipídicas sólidas, metálicas, de carbono e poliméricas, tem sido testadas com resultados notáveis, e prevê-se a sua extensa comercialização nos próximos anos. Alguns estudos sugerem que tais partículas não penetram em pele humana para além das camadas superficiais do estrato córneo. Contudo, a segurança toxicológica e ambiental das nanopartículas necessitam de ser avaliadas antes de haver uma maior implementação desta nova tecnologia.

Palavras-chave: Cosméticos, nanopartículas, penetração cutânea, toxicidade.

Abstract

Recent advances in the field of nanotechnology have allowed the manufacturing of elaborated nanometer-sized particles for cosmetics applications. A broad spectrum of particles, extending from various lipid nano-structures such as liposomes and solid lipid nanoparticles, to metal, carbon and polymer particles have already been tested with remarkable results, promising an extensive commercialization in the coming years. Some studies suggest that such particles do not penetrate human skin beyond the superficial layers of the stratum corneum. However, the toxicological and environmental safety of nanoparticles has to be evaluated using specific toxicological studies prior to a wider implementation of the new technology.

Keywords: Cosmetics, nanoparticles, cutaneous penetration, toxicity,

Introdução

A nanotecnologia é uma ciência inovadora que inclui o design, caracterização, produção e aplicação de estruturas, dispositivos e sistemas, controlando a forma e o tamanho na escala nanométrica. Trata-se de um campo científico multidisciplinar que se aplica a quase todos os sectores de pesquisa e da engenharia de materiais. O princípio dessa nova ciência é que os materiais nesta escala nanométrica podem apresentar propriedades químicas, físico-químicas e comportamentais diferentes daquelas apresentadas em escalas maiores.¹

Não é novidade para as companhias de cosméticos que a nanotecnologia é o futuro e é considerada a melhor tecnologia emergente disponível. A indústria de cosméticos usa versões nanométricas dos compostos para melhorar a proteção UV, penetração mais profunda na pele, efeitos mais duradouros e melhor intensidade de cor. A maior parte das indústrias de cosméticos usam a nanotecnologia nos mais variados produtos. A L’Oreal é a maior companhia de cosméticos, já investiu mais de 600 milhões de dólares em nano patentes e já patenteou dezenas de produtos.²

Contudo estes produtos devem ser utilizados com precaução devido aos potenciais efeitos adversos na pele, ou até mesmo sistémicos, uma vez que existe a possibilidade de estas conseguirem penetrar na pele.³

I. Estrutura da Pele

A pele tem função não só de barreira mecânica e química atuando como primeira linha de defesa contra agressões físicas, bactérias, vírus e alérgenos, mas também como proteção contra a desidratação. Por este motivo a sua integridade estrutural e as suas características fisiológicas são necessárias para manter esta função de protecção.⁴

A pele é constituída por duas camadas de tecido a derme e a epiderme (Figura 1). A derme é uma camada de tecido conjuntivo denso que se encontra mais internamente, junto à hipoderme. A epiderme é uma camada de tecido epitelial que assenta na derme.⁵

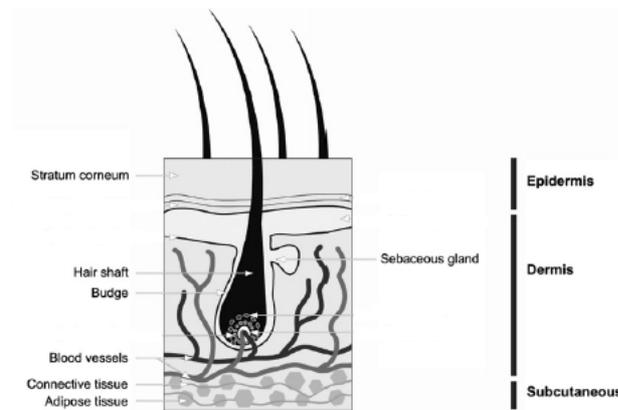


Figura 1 – Esquema da estrutura da pele humana. Adaptado de [6].

I.1 Derme

A derme como referido anteriormente é um tecido conjuntivo denso irregular com fibroblastos, algumas células adiposas e macrófagos. Aqui podem ser encontradas várias fibras, como colagénio, elastina e reticulina, terminações nervosas, folículos pilosos, músculo liso, as glândulas (sebáceas e sudoríparas), vasos linfáticos e sanguíneos.⁵

I.2 Epiderme

A epiderme é composta por um epitélio de descamação estratificado, separado da derme por uma camada basal. A epiderme não é tão espessa como a derme, não contém vasos sanguíneos e é nutrida por difusão dos capilares da camada papilar. A maior parte das células da epiderme são os queratinócitos, que produzem uma mistura proteica denominada de queratina. Estas células são responsáveis pela força estrutural e pelas características de

permeabilidade da pele. São também células da epiderme os melanócitos, que contribuem para a cor da pele, e as células de Langerhans que fazem parte do sistema imunitário.⁵

As células são produzidas nas camadas mais profundas da epiderme por mitose, à medida que se formam novas células, estas vão empurrando as mais velhas para a superfície. Neste processo, as células mudam de forma e composição química, sofrendo queratinização uma vez que vão acumulando queratina. Durante a queratinização as células eventualmente morrem, produzem uma camada externa de células que resiste à abrasão e formam uma barreira de permeabilidade. Formam-se assim várias camadas de células por estratos ou camadas denominando-se a última como estrato ou camada córnea, que é constituída por 25 ou mais fiadas de células escamosas mortas. Em torno destas células encontram-se lípidos que são responsáveis por muitas características de permeabilidade da pele.⁵

1.3 Estrutura do folículo piloso

O folículo piloso pode ser dividido em 3 regiões: o segmento inferior (bulbo e suprabilbo), o segmento do meio (istmo), e o superior (infundíbulo). O segmento inferior vai desde a base do folículo até à inserção no músculo eretor do pelo. O segmento do meio é uma pequena secção que vai desde a inserção do músculo eretor até à entrada do ducto da glândula sebácea. O segmento superior vai desde a entrada da glândula sebácea até ao orifício folicular.⁶

2. Cosméticos

Um produto cosmético é definido como qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou de corrigir os odores corporais.⁷

Os produtos cosméticos podem incluir cremes, emulsões, loções, geles e óleos para a pele, máscaras de beleza, bases coloridas (líquidos, pastas e pós), pós para maquilhagem, pós para aplicação após o banho, pós para a higiene corporal, sabonetes, sabonetes desodorizantes, perfumes, águas de *toilette* e águas-de-colónia, preparações para banhos e duchas (sais, espumas, óleos, geles), depilatórios, desodorizantes e antitranspirantes,

corantes capilares, produtos para ondulação, desfrisagem e fixação do cabelo, produtos de *mise en plis* e *brushing*, produtos de limpeza do cabelo (loções, pós, champôs), produtos de manutenção do cabelo (loções, cremes, óleos), produtos para pentear (loções, lacas, brilhantinas), produtos para a barba (sabões, espumas, loções), produtos de maquiagem e desmaquiagem, produtos para aplicação nos lábios, produtos para cuidados dentários e bucais, produtos para cuidados e maquiagem das unhas, produtos para a higiene íntima externa, produtos para proteção solar, produtos para bronzamento sem sol, produtos para branquear a pele e produtos antirrugos.⁸

Os cosméticos representam um grupo interessante de produtos com elevado teor de inovação e fórmulas complexas não sujeitos às restrições farmacêuticas. Isto permite cada vez mais novos desenvolvimentos e expansão dos produtos cosméticos.⁹

Atualmente assume relevância crescente o termo dermatocosmética, definida como cosmética baseada em pesquisas científicas e tecnológicas. Os produtos cosméticos cuja eficácia e tolerabilidade foram demonstradas em estudos científicos *in vivo* e *in vitro* são muito procurados e a indústria responde a essa tendência, com uma infinidade de produtos modernos de cuidados da pele.¹⁰

Um dos principais impulsos para a pesquisa de cosméticos é que não é exigido estes submeterem-se a ensaios clínicos de eficácia, enquanto que os medicamentos estão sujeitos a este requisito. No caso de empresas de biotecnologia, isto proporciona uma nova fonte de financiamento para as suas pesquisas básicas. Muitos produtos de beleza alegam de que o produto é baseado em pesquisas científicas avançadas, dando aos consumidores a impressão de que são tão eficazes, e tão testados como os fármacos. Por outro lado, a indústria de cosméticos não quer que os seus produtos sejam regulados de maneira semelhante aos fármacos, pois isso envolveria ensaios clínicos extensos e dispendiosos para comprovação da sua eficácia. Compete portanto às autoridades regulamentares decidir se um produto (apesar do que alega) é um cosmético ou se deve ser classificado como um medicamento devido ao seu efeito terapêutico.¹¹

Segundo o Regulamento (CE) n° 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho, para se atribuir a designação de produto cosmético, tem-se em conta todas as características do produto, e essa avaliação é feita caso a caso.⁸

3. Nanopartículas

Segundo a Recomendação da Comissão Europeia (2011/696/UE) deve entender-se por “nanomaterial” um material natural, incidental ou fabricado, que contenha partículas num estado desagregado ou na forma de um agregado ou aglomerado, e em cuja distribuição número-tamanho, 50 % ou mais das partículas possua uma ou mais dimensões externas na gama de tamanhos compreendidos entre 1 nm e 100 nm. Os fulerenos, flocos de grafeno e nanotubos de carbono de parede simples com uma ou mais dimensões externas inferiores a 1 nm devem ser considerados nanomateriais.¹²

O termo partícula deriva da palavra Latina *particula*, que significa parte pequena. Uma partícula é então definida como um pequeno objeto que se comporta e reage como uma unidade total. Partículas na escala dos nanómetros são normalmente descritas como nanopartículas (NPs).¹³

Existem várias possibilidades de classificação dos diferentes tipos de NPs. Podem ser divididas entre orgânicas e inorgânicas, ou classificadas em relação ao seu tamanho, forma, carga de superfície e propriedades físico-químicas. Contudo, do ponto de vista de interação da partícula com superfícies biológicas e barreiras como a pele, pode ser útil distinguir entre partículas rígidas e deformáveis. No geral, partículas deformáveis são constituídas por materiais orgânicos (ex.: lípidos, proteínas, polímeros) e podem temporariamente alterar a sua forma. Partículas rígidas são formadas por material inorgânico, normalmente são estruturas coloidais e podem assumir várias formas, constituídos por metais (ex.: prata, ouro), óxidos de metais (ex.: óxido de ferro) ou cerâmicas (ex.: sílica).^{13 14}

3.1 Características gerais

As NP são normalmente caracterizadas por uma elevada razão área/superfície e um elevado número de partículas por unidade de massa. Enquanto que a área de superfície por unidade massa aumenta 100 vezes quando o tamanho da partícula é reduzido de 1µm para 10nm, o número de partículas por unidade de massa aumenta 10⁶ vezes. Devido a estas características as NPs apresentam propriedades bastante diferentes daquelas que são próprias do mesmo material no estado convencional. A temperatura de fusão, a solubilidade, as propriedades magnéticas e óticas são algumas das características que se modificam. Ex.: o titânio é normalmente usado como uma agente branqueador enquanto que o nanotitânio é transparente. Outra propriedade importante que é altamente influenciada pelo tamanho das

NPs é a solubilidade, estas apresentam uma solubilidade diferente do material no estado convencional.¹⁵

3.2 Vantagens da sua utilização em cosméticos

O uso alargado de nanomateriais em cosméticos resulta do facto de estas NPs oferecerem novas propriedades bastante diferentes do material no seu tamanho convencional.²

A nanotecnologia é atualmente aplicada no desenvolvimento de três principais áreas de produção de cosméticos: formulação, acondicionamento e equipamento da produção. Os aspetos de formulação são a principal área de investigação e desenvolvimento. Em 2009 os materiais mais usados em nanotecnologia aplicada aos cosméticos foram prata (299 produtos), carbono (82), titânio (50), sílica/silício (35), zinco/óxido de zinco (30) e ouro (27). Todos estes materiais estavam presentes em cosméticos comercializados no mercado.¹⁵

As NPs em cosméticos apresentam diferentes funções, podem atuar como princípio ativo, veículo de transporte ou até mesmo como auxiliar de formulação. Como princípio ativo, as NPs podem por exemplo oferecer proteção contra a radiação UV, branqueamento da pele e efeitos nos dentes e cabelo. Usados como auxiliares de formulação podem funcionar como agentes espessantes e melhorar as propriedades óticas dos produtos (como a transparência, refletividade e cor) de uma forma que não é possível no seu estado convencional.¹⁵ Como veículo de transporte podem fornecer a libertação controlada de vários compostos ativos.¹⁶

Consoante o tipo de NPs estas podem oferecer vantagens como: eficácia melhorada, menor toxicidade, menor irritação, estabilidade, libertação controlada do princípio ativo, maior biodisponibilidade, maior eficiência do produto, menor quantidade necessária de constituintes, aumento do tempo de permanência dos produtos na pele resultando assim num efeito prolongado ou simplesmente produzindo um produto mais elegante.¹⁵ Podem ainda resolver problemas de incompatibilidade entre constituintes, e proteger substâncias passíveis sofrer oxidação ou que sejam afetadas pela humidade.¹⁴

4. Vias de Penetração na Pele

Como referido anteriormente a pele é constituída por duas camadas: a epiderme (com a camada córnea) e a derme.³ A sua integridade estrutural e as suas características fisiológicas são necessárias para a manutenção da sua função de proteção.⁴ Por este motivo a pele comporta-se como uma barreira à penetração de constituintes ativos. Antes de um fármaco atingir a circulação sanguínea e ter uma ação sistémica, precisa primeiro de ser absorvido pela pele, atravessar a camada córnea e as restantes camadas da epiderme até alcançar a derme. Os produtos de cosmética não pretendem atingir a circulação sistémica, mas a maior parte precisa de possuir um grande poder de penetração pelas camadas da epiderme.¹⁴ Existem três vias através das quais uma molécula pode atravessar o estrato córneo (ver figura 2):

- a) Transfolicular (pelos folículos pilosos e glândulas sebáceas): os folículos penetram profundamente na pele, e a espessura do estrato córneo vai diminuindo progressivamente à medida que penetra nesta estrutura. Existe aqui uma rede de capilares disponíveis para transportar solutos e difundi-los para fora do folículo, e ainda a possibilidade da partição de moléculas no sebo como uma via potencial de entrega de componentes ativos.¹⁷
- b) Transcelular: os solutos passam diretamente através da camada córnea para a matriz intracelular lipídica.¹⁸
- c) Intercelular: os solutos difundem-se tortuosamente à volta das células da camada córnea, onde permanecem na matriz lipídica.¹⁸

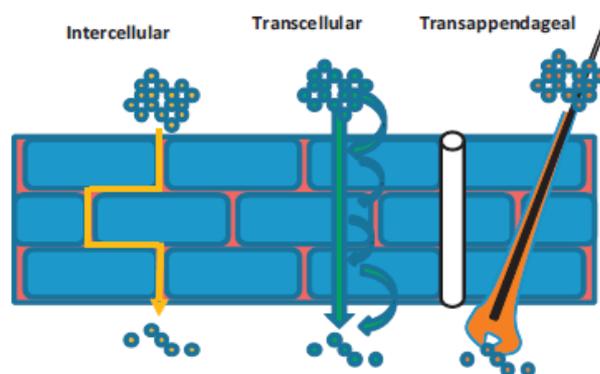


Figura 2 – Possíveis vias de transporte pelo estrato córneo. Adaptado de: [18].

O transporte passivo das NPs pelo estrato córneo é altamente improvável graças à apertada matriz de corneócitos, às bicamadas lipídicas com espaços intercelulares e o ambiente fisiológico rico em proteínas logo abaixo da camada córnea. As múltiplas camadas da epiderme são relativamente densas e são menos permeáveis a moléculas ativas que o epitélio capilar. Além disso, características como o tamanho, lipofilia e carga (grau de ionização) determinam a penetração de substâncias ativas pelas camadas da pele pela via transcelular.¹⁴

Em relação à via intercelular, com base na nanoporosidade do estrato córneo, apenas entidades menores que ~36 nm podem potencialmente translocar-se através dos interstícios.¹⁵

Quanto à via transfolicular, as unidades pilosebáceas têm um papel importante no processo de penetração na pele na aplicação de produtos tópicos. O folículo piloso humano, para além de ser um reservatório é um ponto de entrada de substâncias tópicas, contribuindo também no transporte de fármacos através da pele. Diferentes estudos provaram que sistemas de micropartículas e NPs aumentam a permanência dos fármacos na pele sem aumentar o transporte transdérmico. No que diz respeito à exposição, a via folicular oferece uma oportunidade extraordinária para o transporte de fármacos em tratamentos dermatológicos e cosméticos funcionais.¹⁴ As aberturas foliculares (menos de 200nm) servem então de entrada para as NPs. Apesar de NPs de 20 nm ou mais poderem penetrar profundamente nos folículos pilosos, não há indicações de que consigam penetrar em pele intacta.¹⁵

A penetração de partículas de titânio e óxido de zinco em pele animal e humana parecem ser as mais estudadas de todas as NPs. A maioria dos estudos demonstraram que estas aplicadas na pele humana apenas penetram nas aberturas dos folículos pilosos e nos sulcos da pele com o mínimo de material a ser encontrado abaixo da camada córnea.³ Estudos realizados por Mavon et al. (2007) acerca da absorção percutânea de NPs de TiO₂ (20nm) em formulações de protetores solares, em pele humana *in vitro* assim como em indivíduos, mostraram que a penetração limitou-se à camada superior do estrato córneo e confirmam que estas partículas não penetram em pele viva. Além disto, o estudo revelou também que uma pequena quantidade de partículas podem ser encontradas na epiderme *in vitro*, o que corresponde à parte de protetor solar localizado nos sulcos da pele ou no infundíbulo piloso.¹⁹

Outros tipos de NPs foram testadas, Shim et al. (2004) mostrou que NP revestidas de plietilenoglicol neutras (40nm) penetraram na epiderme de porquinhos-da-Índia e de

ratinhos.²⁰ Ryman-Rasmussen et al. (2006) reportou ainda que NP de *quantum dots* (QDs, 4.6-12nm) com revestimentos neutros ou catiónicos podiam penetrar na epiderme ou derme de pele de porco intacta, enquanto QDs com revestimento aniónico penetrava na epiderme numa pequena extensão após 24 horas de exposição. Contudo estes estudos foram conduzidos com QDs aplicados em soluções bastante alcalinas.²¹ Vogt et al. (2006) demonstrou com experimentos em pele humana excisada que NPs com 40nm foram capazes de se translocar pela barreira do infundíbulo para a derme perifolículo e ser internalizadas por células de langerhans que rodeiam esta estrutura, enquanto que as 750 e 1500nm não tinham essa capacidade.²²

Apesar de poder existir uma zona cinzenta no que toca à penetração passiva da pele, por NPs extremamente pequenas, os estudos indicam que as partículas de maiores dimensões e insolúveis, usadas em protetores solares por exemplo, não mostram penetração significativa na pele ou exposição sistémica.³

5. Cosméticos com Nanopartículas na sua Formulação

5.1 Nanopartículas de substâncias ativas (não metálicas)

O uso de compostos ativos na forma de NPs é apenas justificado se oferecer melhoria de uma funcionalidade, como por exemplo, melhor biodisponibilidade ou estabilidade em comparação com o mesmo material na forma molecular.¹⁵

A arbutina é um derivado natural da hidroquinona que consegue inibir a melanogénese impedindo a atividade da tirosinase. Contudo a arbutina tem pouca solubilidade em solventes aquosos, sendo difícil incorporá-la em cosméticos em grandes concentrações, necessárias para alcançar o efeito desejado, pelo que a sua formulação em NPs resolve este problema. As NPs de arbutina constituem um exemplo de NPs que podem ser usadas para alcançar um efeito de embelezamento. Um cosmético despigmentante contendo arbutina na sua composição pode ser usado para aliviar problemas de pele como manchas de idade e pigmentação indesejada. Já existe uma patente deste produto, e foi testado em 20 mulheres sendo que todas consideraram que este cosmético tem um efeito branqueador bom ou bastante proeminente.²³

Outro exemplo de aplicação é nos cuidados dentários, as NPs podem ser usadas em formulações dentárias para melhorar a remineralização dos dentes e para alcançar a

dessensibilização da dentina. Algumas NPs são eficazes na dessensibilização do nervo devido à sua pequena dimensão, pois estas facilmente penetram nos micro-túbulos de dentina e dessensibilizam diretamente os nervos no seu interior.¹⁵

5.2 Nanopartículas metálicas

Os metais e os seus óxidos estão entre as NPs mais usadas em cosméticos. São usados metais nobres como ouro, platina e prata, bem como óxidos de titânio, zinco, cério e ferro. Algumas destas NPs metálicas (ex. alumínio e óxido de ferro) são usadas como corretoras em bases, porque retêm a transparência enquanto difundem a luz, desta forma as rugas e imperfeições tornam-se difíceis de ver. Outras como a prata são usadas pelas suas propriedades antibacterianas em sabonetes assim como na sua habilidade de resolver borbulhas e acne. É sabido que metais e os seus óxidos podem exibir efeitos antibacterianos. Iões dos metais como a prata podem ser úteis neste propósito devido à atividade fotocatalítica dos metais de transição.¹⁵

Os óxidos dos metais de transição, como o óxido de zinco ou titânio, têm propriedades intrínsecas de absorção da radiação UV e são muito usados como compostos ativos nos protetores solares. No seu tamanho convencional refletem e dispersam a luz, fazendo com que o protetor solar tenha a cor branca.¹⁵ Para além disso, é preciso um veículo oleoso para a sua dissolução, sendo que a sua textura aparenta ser mais espessa e densa representando uma limitação do seu uso.⁴ Contudo, quando o tamanho das partículas tem dimensões nanométricas, absorvem e dispersam a radiação UV e transmitem as ondas da luz visível, tornando o protetor solar com uma aparência transparente na pele e desta forma mais atrativo esteticamente. Além disso, as NPs podem também oferecer uma maior proteção UV comparando com os seus homólogos micronizados.¹⁵ Já existe uma grande variedade de produtos deste tipo comercializados, como por exemplo Eucerin Micropigment Crème 15 (Beiersdorf), Eucerin Micropigment Lotion 25 (Beiersdorf), Avène 50 (Pierre Fabre) e Anthelios XP SPF60 (La Roche Posay).²⁴

5.3 Nanomateriais de carbono

Os nanomateriais de carbono como o grafeno, nanotubos de carbono ou fulerenos, são alguns dos mais minuciosamente estudados e levantam grande interesse em aplicações biológicas. Um exemplo típico são os nanotubos de carbono (CNTs) que possuem no seu interior um espaço de 2-10 nm de diâmetro que permite a encapsulação de moléculas

pequenas (Figura 3).²⁵ Os fulerenos também são NPs de carbono importantes, muito investigadas para fins de diagnóstico e terapêutica, principalmente por causa do seu pequeno tamanho e grande área de superfície.²⁶

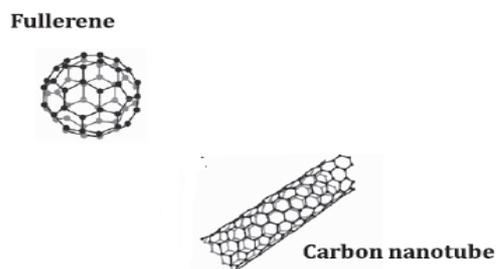


Figura 3 – Esquema da estrutura de fulerenos e CNTs. Adaptado de: [15].

Zhou et al. (2009) descreveu que NPs de derivados de fulereno podem estimular o crescimento do cabelo em secções de pele de ratinhos ou humana mantida em cultura. O efeito observado foi atribuído à propriedade dos fulerenos captarem radicais livres, pois sabe-se que os radicais livres estarão envolvidos no envelhecimento precoce seletivo, na apoptose e no crescimento de folículos pilosos. Na Figura 4, A e B são imagens de ratinhos a quem foram cortados os pêlos. Posteriormente foram sujeitos a injeções subcutâneas com veículo apenas ou com derivados de fulerenos, respectivamente, em dias alternados durante 14 dias. Podemos verificar que nos ratinhos injetados com derivados de fulerenos (B), o crescimento do pêlo foi acelerado. Os painéis C e D representam ratinhos geneticamente deficientes na formação de folículos pilosos. O painel D que foi injetado em dias alternados com fulerenos apresenta mais pêlos comparativamente a C, em que foi apenas injetado com veículo. Os painéis E e F representam também ratinhos semelhantes aos anteriormente referidos mas a aplicação foi tópica, sendo que em E foi apenas aplicado apenas dimetilsulfóxido (DMSO) e em F fulerenos em DMSO.²⁷

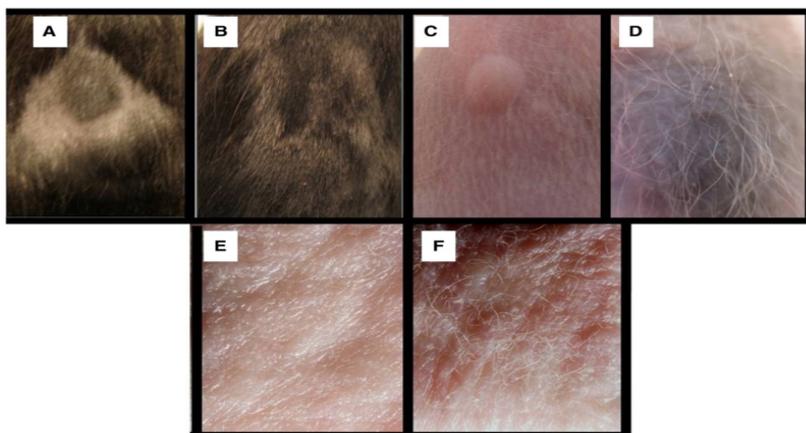


Figura 4 – Nanomateriais de fulereno aumentam o crescimento de folículos pilosos. Adaptado de [27].

Para determinar se os fulerenos podiam induzir crescimento de pêlos em pele humana, foram incubadas secções de pele em dois meios, um com fulerenos e outro sem. Como podemos visualizar na Figura 5, houve um aumento do número de folículos pilosos em secções de pele, incubadas por 14 dias com fulerenos (B e C), comparativamente a pele em meio sem fulerenos (control A). Desta forma pode-se concluir que os derivados de fulerenos estimulam o crescimento de folículos pilosos em pele humana.²⁷

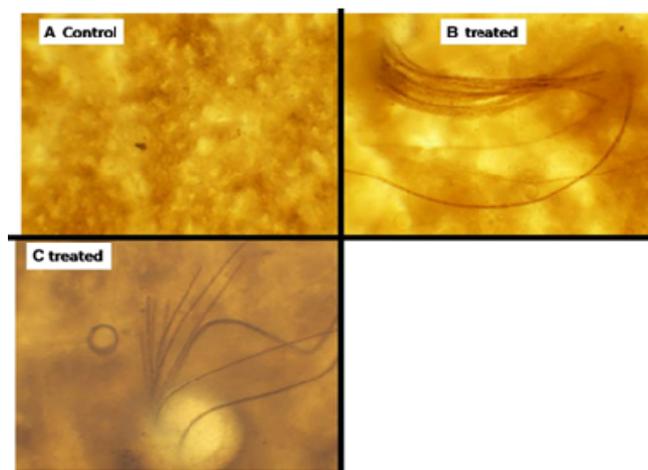


Figura 5 – Secções de pele humana que foram submersas em meio com ou sem fullereno por 14 dias. O numero de pêlos foi contado recorrendo a um microscópio. Imagens de epiderme intacta sendo A o controlo e B e C as tratadas. Adaptado de :[27].

Também já existem no mercado formulações cosméticas com fulerenos usados como antioxidantes para inibição da formação de radicais livres em cremes de dia, de noite e de olhos, como por exemplo Zelens[®] (Figura 6).²⁸



Figura 6 – Cremes Zelens[®]. Adaptado de: [29].

5.4 Nanoclays e nanomateriais sintéticos de sílica mesoporosa

Materiais de sílica naturais (*nanoclays*) e as suas variedades modificadas (*organoclays*) existem quer no estado cristalino quer no estado amorfo, e tem sido bastante usados na cosmética e na indústria farmacêutica. Algumas variedades de sílica sintética têm estruturas altamente organizadas com uma distribuição controlada do tamanho, geometria e

tortuosidade da rede de poros. Têm sido extensivamente estudados como nanotransportadores de várias moléculas ativas. As NPs de sílica podem ainda ser usadas em formulações de antirrugas, causando retração do estrato córneo isolado, ficando a pele mais suave e esticada.¹⁵

Já existem produtos comercializados no mercado como é o caso de Leorex™ Booster, um produto antirrugas que cria uma rede de NPs de sílica, que capturam radicais livres, mecanicamente puxam e alisam as rugas, melhorando a textura da pele (Figura 7).³⁰



Figura 7 – Leorex™ Booster Adaptado de: [30].

5.5 Nanopartículas sólidas lipídicas e transportadores lipídicos nanoestruturados

As NPs lípicas sólidas (SLN) e transportadores lipídicos nanoestruturados (NLC) estão entre os sistemas de transporte mais promissores na cosmética.¹⁵ Ambos apresentam características que são bastante vantajosas na aplicação dérmica: são transportadores coloidais que fornecem perfis de libertação controlada para várias substâncias, compostos por lípidos fisiológicos e biodegradáveis exibindo baixa toxicidade e citotoxicidade, o que significa que apresentam uma excelente tolerabilidade. O seu pequeno tamanho garante um contacto próximo com o estrato córneo o que leva a um aumento da quantidade de composto ativo que penetra na pele. Foi provado que os nanotransportadores lipídicos aumentam a estabilidade química de alguns compostos ativos em cosméticos, ex.: coenzima Q10, tocoferol e retinol.¹⁶

Sabe-se que as NPs lipídicas têm a capacidade de formar um filme sobre a pele e subsequente oclusão. Devido a este poder oclusivo, é reduzida a perda de água, e consecutivamente aumenta a hidratação da pele.¹⁶

As SLN são distintas das NLC na composição da matriz de lípidos. As SLN possuem um núcleo com uma matriz lipídica sólida, que pode solubilizar moléculas lipofílicas. São sólidas à temperatura ambiente, e os lípidos usados são os triglicéridos (tri-estearina), glicéridos parciais, ácidos gordos (ácido esteárico), esteroides (colesterol) e ceras.³¹ Os NLC

por sua vez são compostos por um núcleo sólido, que consiste numa mistura de lípidos sólidos e líquidos, dispersos numa solução de emulsificante aquoso.³² Devido ao conteúdo em lípidos líquidos, o ponto de fusão é menor do que se fosse constituído apenas por lípidos sólidos, contudo mantém-se a característica de ser sólido à temperatura ambiente.¹⁶ Estes sistemas também diferem entre si pela capacidade de carga, uma vez que as NLC são capazes de incorporar cargas maiores de compostos activos.¹⁵

O produto Cutanova Cream NanoRepair Q10, foi o primeiro cosmético composto por nanopartículas lipídicas a ser introduzido no mercado (2005). Investigações realizadas neste produto provaram que cremes contendo NLC tem um maior poder de hidratação em comparação com um creme convencional O/A com a mesma composição. A Figura 8 mostra o aumento da hidratação da pele depois de repetidas aplicações de ambos os cremes depois de 42 dias, por 30 mulheres voluntárias. A avaliação do fator de oclusão da dispersão de NLC usadas no produto final e da emulsão O/A, com o mesmo nível de concentração do produto final, mostrou que as NLC têm um fator de oclusão 5 vezes maior que a emulsão O/A.¹⁶

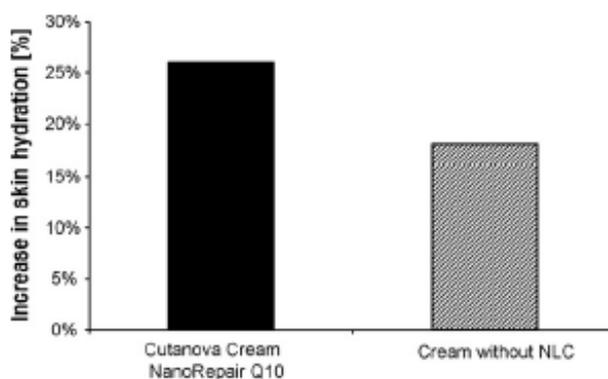


Figura 8 – O aumento da hidratação da pele humana depois da aplicação do produto Cutanova Cream NanoRepair Q10 e um creme tendo a mesma composição mas substituindo as NLC por uma emulsão O/A, após 42 dias. Adaptado de: [16].

5.6 Nanoemulsões e nanotransportadores vesiculares lipídicos

As nanoemulsões e os nanotransportadores vesiculares lipídicos (como lipossomas, niossomas ou transfersomas) estão entre os nanotransportadores cosméticos mais comuns.¹⁵

O transporte de compostos activos em lipossomas e niossomas possui vantagens distintas em relação aos produtos na forma convencional, uma vez que as NPs podem atuar com reservatórios de substâncias ativas, conseguem transportar compostos quer hidrofílicos quer hidrofóbicos e a sua libertação pode ser ajustada. Os lipossomas (Figura 9) são

constituídos principalmente por fosfolípidos em bicamada (neutros ou carregados). Por sua vez, os niossomas oferecem uma alternativa às vesículas de fosfolípidos, pois são formados por uma mistura hidratada de colesterol e surfactantes não iônicos. Os niossomas aumentam o tempo de residência de fármacos no estrato córneo e na epiderme, e aumentam a penetração das substâncias que transportam através da pele.³³

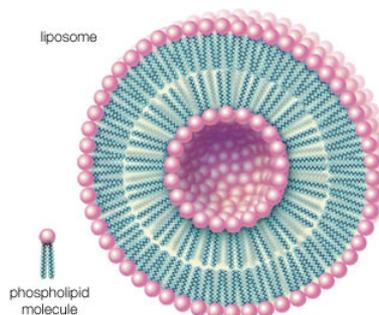


Figura 9 – Lipossoma. Adaptado de: [34].

Os transfersomas são usados para a entrega transdérmica de fármacos devido à sua capacidade de penetração. São agregados de lípidos bastante flexíveis e deformáveis, constituídos por pelo menos um compartimento interior aquoso, envolvido por uma bicamada lipídica que possui propriedades de adaptação especiais, devido à presença de “edge activators” na membrana da vesícula (Figura 10). A sua flexibilidade minimiza o risco de rotura da vesícula na pele, e permite que este siga o gradiente de hidratação da epiderme, quando aplicado em condições não oclusivas. Conseguem ainda penetrar no estrato córneo espontaneamente quer por via intercelular ou transcelular.³⁵

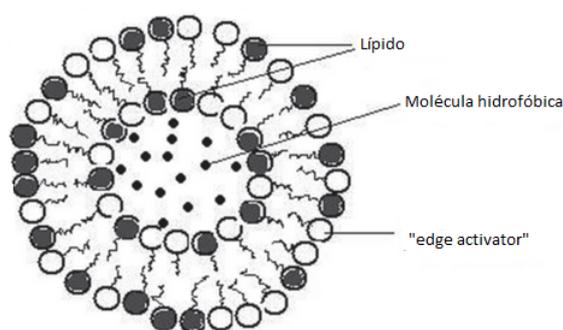


Figura 10 – Estrutura de um transfersoma. Adaptado de: [36].

Existem muitos produtos cosméticos à base de lipossomas. A L'Oreal foi a pioneira na produção destas NPs, e possui um produto anti-rugas Revitalift® (Figura 11), em que as NPs transportam pró-retinol A.¹⁵



Figura 11 – L’Oreal Revitalift creme de dia. Adaptado de: [37].

5.7 Nanotransportadores poliméricos naturais e modificados

A celulose, a quitina, o quitosano e vários tipos de polímeros proteicos são exemplos de nanomateriais poliméricos naturais usados em cosméticos. A vantagem óbvia de usar estes materiais reside na sua baixa toxicidade. A celulose é um dos aditivos mais usados na indústria farmacêutica, cosmética e alimentar. Nanocristais de celulose estabilizados com carboximetilcelulose possuem a capacidade de estabilizar outros sistemas dispersivos e oferecer a viscosidade desejada, permitindo assim a redução de compostos oleosos. Como esta não é solúvel em água, o seu perfil de viscosidade é tipicamente menos suscetível a variações de temperatura, pH ou força iónica do que os hidrocolóides hidrossolúveis usados como viscosificantes.¹⁵

As nanofibras de quitina são feitas a partir de um polissacárido natural de conchas de crustáceos após remoção da porção carbonatada e proteica. São facilmente metabolizadas por enzimas endógenas do corpo humano, pelo que pode ser usada com segurança. Estas nanofibras ativam a proliferação de queratinócitos e fibroblastos, regulam a síntese de colagénio e citocinas e a secreção de macrófagos. Existem evidências de que para além da sua capacidade de melhorar o aspeto da pele fotoenvelhecida também promovem a cicatrização de feridas e cicatrizes hipertróficas (ver Figura 12).³⁸

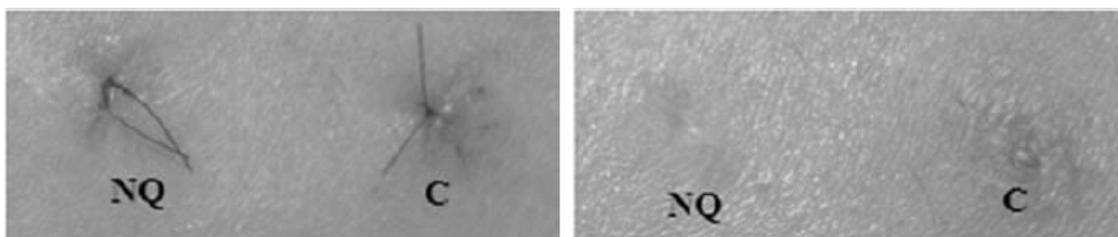


Figura 12 – NQ – Nanofibra de quitina , C- Controlo: Actividade de cura de nanofibrilhas de quitina; esquerda após 4 dias, direita após 20 dias. Adaptado de: [38].

5.8 Nanotransportadores poliméricos e dendriméricos sintéticos

Os polímeros sintéticos biodegradáveis incluem tipicamente poli- α -esteres, poli-L-lactido,) e policaprolactona (PCL), todos eles possuem ligações éster alifáticas facilmente hidrolisáveis. Outro grupo de polímeros sintéticos que tem sido alvo de atenção são as poliamidoaminas (PAMAMs), também conhecidas por polímeros dendríticos. Estes têm sido utilizados como potenciadores da solubilidade de substâncias pouco solúveis graças à sua capacidade de encapsulação molecular. Os dendrímeros têm uma densidade de carga de superfície elevada e podem por isso ter efeitos biológicos pronunciados. Têm também a capacidade de interagir com bicamadas lipídicas da pele, resultando no aumento da permeabilidade. Este efeito ocorre devido à remoção dos lípidos, formação de agregados de dendrímero-lípido, e a geração de poros, que em altas concentrações de dendrímeros pode levar a uma completa disrupção da camada lipídica. Assim como as outras NPs, estas não conseguem atravessar o estrato córneo mas conseguem melhorar a estabilidade do produto, permitem uma taxa de libertação dos ativos controlada, redução de odores indesejáveis, e melhor biodisponibilidade devido ao poder de oclusão e à formação de um filme à superfície da pele.¹⁵

Um exemplo da aplicação deste tipo de NPs é em desodorizantes. Quellet et al. (2001) descreve NPs poliméricas que permitem a libertação controlada de fragrâncias. À temperatura ambiente estas não são capazes de se libertarem, mas quando há um aumento da temperatura são rapidamente libertadas.³⁹

6. Segurança

O uso alargado de NPs em aplicações biomédicas e cosméticas nos últimos anos tem levantado preocupações acerca da sua segurança, toxicidade sistémica e celular. A sua dimensão é a principal causa do problema, uma vez que são semelhantes às moléculas biologicamente ativas ou às suas subunidades, o que pode dar às NPs a capacidade de atravessar membranas e interferir com processos biológicos. São também preocupantes a acumulação e a retenção prolongada, porque apesar de serem importantes no transporte de compostos ativos, aumenta o risco de destabilização das partículas ou a extensão de adsorção de proteínas na superfície da partícula como resultado da interação partícula-tecido, com conseqüente alteração da morfologia da partícula e da carga.¹³

Uma preocupação crescente é também a ingestão acidental das NPs ou a penetração no trato respiratório, com possíveis ações sistêmicas. Um grande número de efeitos agudos e crônicos foram atribuídos à inalação de NPs, como por exemplo reações inflamatórias, exacerbação da asma, genotoxicidade e carcinotoxicidade.¹³

Existem alguns estudos acerca da penetração das NPs na pele, como já foi anteriormente abordado. Contudo existem algumas discrepâncias nos resultados relacionados com as diferentes técnicas e métodos utilizados, condições laboratoriais, e a ausência de protocolos de avaliação padronizados. Quase sempre a exposição respiratória é alvo de preocupação, enquanto a pele é quase sempre considerada menos permeável e a percepção do risco que esta via implica é menosprezado.⁴⁰

Estudos realizados em NPs de carbono demonstraram que possivelmente estas têm efeitos negativos nas células da pele e que conseguem ser absorvidos pela barreira cutânea. Shvedova et al. (2003), investigou os efeitos adversos de nanotubos de carbono em cultura de queratinócitos humanos imortalizados, e os resultados obtidos demonstraram que estes podem causar stresse oxidativo e toxicidade celular pela formação de radicais livres e acumulação de produtos peroxidados, depleção de antioxidantes, e perda da viabilidade celular. Esta exposição também causou alterações nas ultra-estruturas celulares e na morfologia celular.⁴¹

Também estudos realizados em QDs demonstraram sinais de toxicidade. Ryman-Rasmussen et al. (2006) realizou estudos em queratinócitos humanos para testar se QDs com distintos revestimentos causavam diferentes efeitos de citotoxicidade, libertação de citocinas e se a sua internalização era extensa. Foi observado que havia citotoxicidade para QDs revestidos com ácidos carboxílicos e PEG-amina, e também libertação de interleucinas. Estes resultados demonstraram que o revestimento é um determinante na citotoxicidade e imunotoxicidade observada em queratinócitos. Contudo, houve a internalização de QD pelas células independentemente do tamanho das NPs.²¹

Foi realizado um projeto Europeu com o nome “NANODERM”, com a duração de 3 anos, com objetivo de avaliar a penetração do TiO_2 presente em diferentes protetores solares. Neste projeto participaram um grande número de grupos de investigação. Foram recolhidos bastantes dados quer de experimentos *in vivo* e *in vitro*, tanto em pele humana como suína e com células da derme em cultura. Alguns autores envolvidos no projeto detetaram uma pequena quantidade de TiO_2 em camadas mais profundas de epiderme em liofilizados de biopsias de secções de pele de porco, enquanto outros reportaram que as NPs de TiO_2 não conseguem penetrar pelo estrato córneo de pele humana. Contudo, o

projeto confirmou a segurança dos protetores solares que na sua formulação contivessem TiO_2 , e que não há evidências da sua penetração cutânea.²⁴

Como podemos verificar pelos exemplos dados acima, tanto os dados de absorção como os dados de toxicidade são contraditórios. Mais dados são necessários para definir e compreender melhor se a pele representa uma via de entrada pelas nanopartículas no corpo humano ou num tecido alvo.

Nos futuros estudos, é necessário a caracterização das NPs em estudos de absorção e toxicidade, como o tamanho, forma, revestimento, pureza, presença de catalisadores, extensão da aglomeração e aglutinação, uma vez que estas características podem afetar a quantidade que penetra na pele e também a toxicidade. Por fim, para os investigadores poderem estudar a interação entre a pele e as NPs, tem que ter em consideração variáveis de exposição como local anatómico, extensão da área, tempo, se é repetida e crónica, a presença de doenças da pele, etc.⁴⁰

6.1 Nanopartículas em pele comprometida

Na ausência do efeito barreira do estrato córneo, existe um potencial para certas NPs conseguirem chegar a camadas mais profundas da epiderme. No geral, em situações em que a pele se encontra comprometida existe normalmente alguma função de barreira da epiderme, exceto em lacerações ou queimaduras. Para além disso, a maior parte dos cosméticos, são formulados para serem utilizados em pele saudável. Os estudos já realizados demonstram que existe pouca evidência acerca da maior suscetibilidade da pele ligeiramente comprometida para a penetração de partículas de pequeno tamanho. Contudo é reconhecido que certas condições patológicas da pele podem afetar a penetração de substâncias de aplicação tópica na pele.³

A inflamação da pele consiste num espessamento da epiderme, por isso pode aumentar, em vez de reduzir, a função de barreira da pele. Algumas doenças como a *psoríase vulgaris*, produzem hiperqueratose, o que também pode resultar numa redução da penetração de substâncias tópicas, enquanto que outras como eczema e podoconioses (elefantíase), podem causar rutura do estrato córneo e por esse motivo reduzir a função de barreira da pele, resultando no aumento da penetração de substâncias aplicadas topicamente. No geral, a questão da absorção de substâncias em pele comprometida não é uma questão específica das NPs, mas sim de todas as substâncias tópicas aplicadas em pele humana comprometida.³

6.2 Toxicidade Ambiental

O fator mais importante da nanotoxicologia é a falta de biodegradabilidade de alguns nanomateriais. Após a sua utilização estes permaneceram no ambiente durante muito tempo, causando poluição, especialmente nas redes de abastecimento de água. Os fulerenos e os nanotubos de carbono constituem o tipo de materiais mais preocupantes, uma vez que não são biodegradáveis.¹⁶ As NPs de óxido de zinco também são especialmente preocupantes, pois são usadas em protetores solares e são removidas pela água quando as pessoas tomam banho. Como não são biodegradáveis permanecem na água, poluindo as redes de distribuição. Devido à sua atividade antimicrobiana não se sabe os efeitos a longo prazo destas NPs no ambiente.⁴²

7. Legislação

O Regulamento de Produtos Cosméticos da União Europeia (EU) nº 1223/2009 define um nanomaterial como sendo um material insolúvel ou biopersistente, fabricado intencionalmente e dotado de uma ou mais dimensões externas (ou de uma estrutura interna) com o tamanho de 1-100nm. Todos os ingredientes presentes na forma de nanomateriais devem ser claramente indicados na lista de ingredientes, seguidos da palavra “nano” entre parêntesis.⁸

Relativamente à entrada no mercado os produtos cosméticos que contenham nanomateriais, devem ser notificados à Comissão pela pessoa responsável, por via eletrónica seis meses antes, exceto quando já tenham sido colocados no mercado pela mesma pessoa responsável antes de 11 de Janeiro de 2013. Devem ser ainda enviadas para a Comissão as seguintes informações: identificação do nanomaterial, incluindo a sua denominação química (IUPAC); especificação do nanomaterial, nomeadamente o tamanho das partículas e as propriedades físicas e químicas; estimativa da quantidade do nanomaterial contido em produtos cosméticos destinados a ser colocados no mercado anualmente; perfil toxicológico do nanomaterial; e dados relativos à segurança do nanomaterial, no que diz respeito à sua utilização nessa categoria de produtos cosméticos e condições de exposição razoavelmente previsíveis.⁸

É de salientar que este regulamento é peculiar uma vez que limita os nanomateriais devido ao critério de insolubilidade ou biopersistência, diminuindo a possibilidade de NPs que podem ser usadas, sem definir claramente esses critérios. Quanto à rotulagem da

palavra “nano” esta não foi criada com o objetivo de ser uma rotulagem com aviso de perigo, mas simplesmente para proteger os direitos dos consumidores de forma a poderem fazer uma escolha devidamente informada.⁸

Conclusão

Baseado na literatura científica abordada sobre o uso de nanotecnologia em cosméticos, é notável que esta nova tecnologia é uma ferramenta essencial para a investigação e desenvolvimento de novos produtos. Conclui-se também que os nanomateriais usados diferem bastante nas suas propriedades físicas e químicas, e incluem NPs de substâncias biológicas, metais, óxidos, nanomateriais de carbono, polímeros e lípidos.

Devido ao aumento de produtos no mercado com NPs é cada vez mais importante a realização de estudos de segurança. Apesar de já existirem algumas pesquisas nesta área, estas são contraditórias e variam consoante o tipo de NP. Temos o exemplo do projeto NANODERM que no final estabelece que efeitos adversos de protetores solares contendo NPs de TiO₂ (especialmente se revestidas) não são esperados. Contudo outros estudos relacionados com NPs de carbono e QDs, confirmam a interação entre células da derme humana e estas partículas.

Devido à escassez de dados são necessários mais estudos para aumentar o conhecimento sobre a absorção através da pele e possível toxicidade, e torna-se importante adaptar a regulamentação em vigor a esses dados obtidos.

Bibliografia

1. BARIL, M., FRANCO, VIANA, F., ZNIN, S. - Nanotecnologia aplicada aos cosméticos. (2012), 45-54.
2. SILPA, R., SHOMA, J., SUMOD, U. - Nanotechnology in cosmetics: Opportunities and challenges. J Pharm Bioall Sci. 4 (2012), 186-93.
3. NOHYNEK, G., LADEMANN, J., RIBAUD, C., ROBERTS, M., - Grey goo on the skin? Nanotechnology, cosmetic and sunscreen safety. Critical reviews in toxicology. 37, 3 (2007), 251-77.
4. SARACENO, R., CHIRICOZZI, A., GABELLINI, M., CHIMENTI, S. - Emerging applications of nanomedicine in dermatology. Skin research and technology. 19, 1 (2013), 13-9.
5. SEELEY, R., STEPHENS, T., PHILIP, T. - Anatomia & Fisiologia Tradução. 8ª ed. Loures: Lusociência, 2011.
6. SAMER, A., MEYERS, A. - Hair Anatomy. [Acedido a 2 de Junho de 2014]. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/835470-overview#showall>
7. INFARMED. - Produtos Cosméticos. [Acedido a 2 de Junho de 2014]. Disponível em: www.infarmed.pt
8. Regulamento (CE) nº 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho. Jornal da União Europeia. (2009)
9. DRAELOS, Z. - Cosmetics, Categories, and the Future. Vol. 25, 1 (2012), 223-228.
10. KERSCHER, M., BUNTROCK, H. - Update on Cosmeceuticals. Journal of the German Society of Dermatology. Vol. 9, 4 (2011), 314-326.
11. RINALDI, A. - Healing beauty? Science & Society. Vol 9, 11 (2008), 7-11.
12. Recomendação da Comissão de 18 de Outubro de 2011 Sobre a Definição de Nanomaterial (2011/696/UE). Jornal Oficial da União Europeia. (2011).

13. PAPAKOSTAS, D., RANCAN, F., STERRY, W., BLUME-PEYTAVI, U., VOGT, A. - Nanoparticles in Dermatology. *Arch Dermatol Res*. Vol 303, 8 (2011), 533-50.
14. ANTONIO, J., ANTONIO, C., CARDEAL, I., BALLAVENUTO, J., OLIVEIRA, J. - Nanotechnology in Dermatology. *An Bras Dermatol*. Vol 89, 1 (2014), 126-36.
15. MIHRANYAN, A., FERRAZ, N., STRØMME, M. - Current Status and Future Prospects of Nanotechnology in Cosmetics. *Progress in Materials Science*. Vol. 57, 5 (2012) 875-910.
16. PARDEIKE, J., HOMMOSS, A., MÜLLER, R., - Lipid Nanoparticles (SLN, NLC) in Cosmetic and Pharmaceutical Dermal Products. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 366, 1 (2009), 170-184.
17. PROW, T., GRICE, J., LIN, L., FAYE, R., BUTLER, M., BECKER, W., WURM, E., YOONG, C., ROBERTSON, T., SOYER, P., ROBERTS, M. - Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery . *Advanced Drug Delivery Reviews*. Vol. 63, 6 (2011), 470-491.
18. LANE, M. - Skin penetration enhancers. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol 447, 1 (2013), 12-21.
19. MAVON, A., MIQUEL, C., LEJEUNE, O., PAYERE, B., MORETTO, P. - In vitro Percutaneous Absorption and in vivo Stratum Corneum Distribution of an Organic and Mineral Sunscreen. *Skin Pharmacology and Physiology*. Vol. 20 (2007), 10-20.
20. SHIM, J., KANG, H., PARK, W., HAN, S., KIM, J., CHANG, I. - Transdermal delivery of mixnoxidil with block copolymer nanoparticles. *Journal of Controlled Release*. Vol. 97 (2004), 477-484.
21. RYMAN-RASMUSSEN, J., RIVIERE, J., MONTEIRO-RIVIERE, N. - Surface coatings determine cytotoxicity and irritation potential of quantum dot nanoparticles in epidermal keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology*. Vol. 127, (2007), 143-153.

22. RYMAN-RASMUSSEN, J., RIVIERE, J., MONTEIRO-RIVIERE, N. - Penetration of intact skin by quantum dots with diverse physicochemical properties. *Toxicological Sciences*. Vol. 91, 1 (2006), 159-65.
23. NANBU, T. - Whitening cosmetic composition containing arbutin nanoparticles. Patent Application Publication. US 2009/0069253 A1, (2009).
24. BUTZ, T., REINERT, T., PINHEIRO, T., MORETTO, P., PALLON, J., ZOLT, A., KISS, A., STACHURA, Z., DABRO'S, W., STACHURA, Z., LEKKI, J., LEKKA, M., HUNYADI, J., BÍRÓ, T., STICHERLING, M., VAECK, L. - NANODERM: Quality of Skin as a Barrier to ultra-fine Particles. (2007).
25. OH, W., YOON, H., JANG, J. - Size control of magnetic carbon nanoparticles for drug delivery. *Biomaterials*. Vol 21, 6 (2010), 1342-1348.
26. LUCAFO, M., FABBRO, C., ROS, T., PACOR, S., PRATO, M., SAVA, G. - Study of a potential drug delivery system based on carbon nanoparticles: effects of fullerene derivatives in MCF7 mammary carcinoma cells. *Journal of Nanoparticles Research*. Vol. 14 (2012).
27. ZHOU, Z., LENK, R., DELLINGER, A., MACFARLAND, D., KUMAR, K., WILSON, S., KEPLEY, C. - Fullerene nanomaterials potentiate hair growth. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. Vol. 5, 2 (2009), 202-207.
28. The project on emerging nanotechnologies. Acedido a 10 de Junho de 2014]. Disponível em: www.nanotechproject.org/cpi/products/zelens-r-fullerene-c-60-day-cream/
29. Zelens.[Acedido a 10 de Junho de 2014]. Disponível em: www.beutynewsnyc.com
30. Leorex Booster. [Acedido a 10 de Junho de 2014]. Disponível em: www.leorex-cosmetics.com/products/LEOREX?+Booster.html
31. ROSTAMI, E., KASHANIAN, S., AZANDARYANI, A., FARAMARZI, H., DOLATABADI, J., OMIDFAR, K. - Drug targeting using solid lipid nanoparticles. *Chemistry and Physics of Lipids*. Vol. 181 (2014), 56-61.

32. ALAM, S., ASLAM, M., ANAM, K., IMAM, S., AQIL, M., SULTANA, Y., ALI, A. - Nanostructured lipid carriers of pioglitazone for transdermal application: from experimental design to bioactivity detail. *Drug Delivery*. (2014), 1-9.
33. BENDAS, E., ABDULLAH, H., EL-KOMY, M., KASSEM, M. - Hydroxychloroquine niosomes: A new trend in topical management of oral lichen planus. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 458, 2 (2013), 287-295.
34. Liposome. [Acedido a 13 de Julho de 2014]. Disponível em: <http://www.britannica.com/EBchecked/media/92244/Phospholipids-can-be-used-to-form-artificial-structures-called-liposomes>
35. CHAUDHARY, H., KOHLI, K., KUMAR, V.. - Nano-transfersomes as a novel carrier for transdermal delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol 454, 1 (2013), 367-380.
36. CHIRAG, P., TYAGI, S., PINKESH, P., KUMAR, U., JAIMIN, P., BHARAT, C. - Transfersomes: a novel technique for transdermal drug delivery. [Acedido a 13 de Julho de 2014]. Disponível em: <http://www.pharmatutor.org/articles/transfersomes-novel-technique-transdermal-drug-delivery>
37. L'Oreal. [Acedido a 20 de Junho de 2014]. Disponível em: www.beutylorealparis.com
38. MORGANTI, P. - Use and potential of nanotechnology in cosmetic dermatology. *Dove Press Journal*. Vol. 3, (2010), 5-13.
39. QUELLET, C., HOTZ, J., BALMER, M. European Patent Application. EP001146057A1, (2001).
40. CROSERA, M., BOVENZI, M., MAINA, GIANPIERO, A., ZANETTE, C., FLORIO, C., LARESE, F. - Nanoparticle dermal absorption and toxicity: a review of the literature. *Int Arch Occup Environ Health*. Vol. 82, 9 (2009), 1043-1055.
41. SHVEDOVA, A., CASTRANOVA, V., KISIN, E., MURRAY, A., GANDEL, SMAN V., BARON, P. - Exposure to Carbon Nanotube Material: Assessment of Nanotube Cytotoxicity using Human Keratinocyte Cells. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. (2013), 37-41.

42. DRAELOS, Z. - Cosmetics, diet, and the future. *Dermatologic Therapy*. Vol. 25, 3 (2012), 267-72.