

**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**NANOTECNOLOGIA APLICADA À COSMÉTICA**

Trabalho submetido por

**Matilde do Rosário Martins Bello**

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**setembro de 2024**



# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **NANOTECNOLOGIA APLICADA À COSMÉTICA**

Trabalho submetido por

**Matilde do Rosário Martins Bello**

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por

**Prof. Doutora Ana Isabel Fernandes**

**setembro de 2024**



## **Dedicatória**

Em primeiro lugar gostaria de dedicar aos meus pais, por me proporcionarem todas as oportunidades para chegar aqui.

À minha mãe por todo o apoio, motivação, sentido de responsabilidade e confiança que me foi transmitindo ao longo dos anos. Obrigada por seres a melhor mãe do mundo, a pessoa mais bondosa, genuína e admirável que conheço.

Ao meu pai, por ser um exemplo de determinação, trabalho e sucesso. Obrigada, por tudo o que fizeste para estar aqui e para realizar todos os meus sonhos.

À minha avozinha querida, por todo o carinho e dedicação. Aos meus irmãos queridos Gonçalo, Carolina e Pedro por estarem sempre ao meu lado para tudo, e por trazerem positivismo e normalidade nos momentos mais complicados.

Um especial obrigada à minha colega de curso, Madalena, que agora posso dizer ser uma das minhas melhores amigas. Se não fosse esta amizade que construímos e o nosso apoio mútuo ao longo destes anos, o nosso percurso teria sido muito diferente. Obrigada por todos os momentos que passámos juntas na faculdade, que vou guardar com muito carinho para sempre.

Por fim, às minhas amigas Mariana, Sofia, Madalena, Inês, Beatriz e Assunção por serem como são e por tornarem a minha vida mais bonita.



## **Agradecimentos**

Este trabalho representa o culminar de uma etapa importante da minha vida académica, e seria impossível sem o apoio e incentivo de diversas pessoas, às quais gostaria de expressar a minha gratidão.

Em primeiro lugar, agradeço à minha orientadora, Prof. Doutora Ana Isabel Fernandes, pela orientação, paciência e conselhos ao longo de todo o processo de escrita desta dissertação. A sua experiência e disponibilidade foram essenciais para o desenvolvimento deste trabalho. O seu rigor científico e a atenção ao detalhe ajudaram-me a aprimorar o meu pensamento e a superar muitos dos desafios encontrados. Agradeço-lhe, também, pela sua simpatia e acompanhamento ao longo deste percurso!

Agradeço também aos colegas e professores da Egas Moniz School of Health & Science, que contribuíram para o meu crescimento académico, com o seu vasto conhecimento e partilha de ideias.



## **Resumo**

Nos últimos anos, a indústria cosmética tem evoluído de maneira significativa, tornando-se cada vez mais competitiva. Com a crescente preocupação da sociedade com o bem-estar e a beleza, a demanda por produtos inovadores e eficazes tem aumentado.

Neste contexto e de modo a solucionar os inconvenientes dos produtos convencionais, a nanotecnologia surge como uma abordagem de futuro, com diversas aplicações na indústria cosmética. Esta recorre principalmente a nanopartículas (NP) que podem ser orgânicas e inorgânicas. As NP orgânicas, são nanoestruturas à base de lípidos, tensoativos e polímeros, sendo utilizadas principalmente como transportadores de moléculas ativas. As NP inorgânicas, são nanoestruturas à base de materiais insolúveis e mais estáveis. A combinação de ambas as partículas, pode ser altamente benéfica amplificando os resultados desejados.

A formulação à nanoescala na cosmética, está presente em diversos produtos como cremes corporais, protetores solares, loções, entre outros. São diversas as razões que o justificam, como a melhoria da estabilidade, o aumento da pigmentação de produtos cosméticos, entre os demais.

Sendo a pele o principal órgão de aplicação de produtos cosméticos, torna-se necessário começar por compreender a sua anatomia e fisiologia, de forma a perceber como o recurso a partículas transportadoras de reduzidas dimensões, possibilita uma maior penetração dos ativos nas diversas camadas da pele, podendo resultar em toxicidade.

Em suma, neste trabalho revêem-se alguns dos produtos cosméticos no mercado, capazes de inovar e transformar a indústria cosmética permitindo resultados mais rápidos e visíveis. Assim, a tendência será o aperfeiçoamento contínuo destas NP para conceção de produtos inovadores, seguros e eficazes.

**Palavras-chave:** Cosméticos; Nanotecnologia; Pele; Nanopartículas.



## **Abstract**

In recent years, the cosmetics industry has evolved significantly, becoming increasingly competitive. With society's growing concern for well-being and beauty, the demand for innovative and effective products has increased.

In this context, and to solve the drawbacks of conventional products, nanotechnology has emerged as an approach for the future, with various applications in the cosmetics industry. It mainly uses nanoparticles (NP), which can be organic or inorganic. Organic NPs are nanostructures based on lipids, surfactants and polymers and are mainly used as carriers for active molecules. Inorganic NPs are nanostructures based on insoluble and more stable materials. The combination of both particles can be highly beneficial, amplifying the desired results.

Nanoscale formulation is present in various products such as body creams, sunscreens, lotions, among others. There are several reasons for this, such as improving the stability of certain components, increasing the pigmentation of cosmetic products, among others.

As the skin is the main organ for applying cosmetic products, it is necessary to begin by understanding its anatomy and physiology. To understand how the use of small carrier particles enables greater penetration of active ingredients into the various layers of the skin, which can result in toxicity.

In conclusion, this paper reviews some of the cosmetic products on the market that are capable of innovating and transforming the cosmetics industry, enabling faster and more visible results. The tendency will therefore be for these NPs to be continually improved to design innovative, safe and effective products.

**Keywords:** Cosmetics; Nanotechnology; Skin; Nanoparticles.



# Índice

Resumo.....	1
Abstract.....	3
Índice .....	5
Índice de Figuras.....	7
Índice de Tabelas.....	9
Lista de Abreviaturas .....	11
1. Introdução.....	13
2. Anatomia e fisiologia da pele.....	17
2.1. Caracterização e organização morfológica da pele.....	17
a) Epiderme.....	18
b) Derme .....	20
c) Hipoderme ou camada subcutânea .....	21
3. Vantagens e limitações da aplicação tópica .....	23
4. Formas de apresentação de cosméticos .....	25
5. Nanotecnologia e cosmética.....	27
6. Nanopartículas orgânicas .....	29
6.1. Lipossomas .....	29
a) <i>Convencionais</i> .....	29
b) <i>Transfersomas</i> .....	30
c) <i>Niossomas</i> .....	30
d) <i>Etossomas</i> .....	30
6.2. Nanocápsulas.....	31
6.3. Nanoemulsões .....	32
6.4. Nanopartículas lipídicas sólidas .....	33
6.5. Dendrímeros .....	36
6.6. Nanocristais .....	37
7. Nanopartículas inorgânicas.....	41
7.1. Nanopartículas de dióxido de titânio.....	41
7.2. Nanopartículas de óxido de zinco .....	42
7.3. Nanopartículas de dióxido de silício.....	43
7.4. Nanopartículas de óxido de alumínio.....	44
7.5. Nanopartículas de prata.....	44
7.6. Nanopartículas de ouro .....	45
7.7. Nanopartículas de cobre.....	46
7.8. Nanopartículas de fulereno .....	46
8. Toxicidade e impacto ambiental .....	49
9. Produtos nanocosméticos comerciais .....	51
10. Conclusão.....	53
11. Bibliografia .....	55



## **Índice de Figuras**

<b>Figura 1.</b> Representação esquemática da estrutura da pele .....	18
<b>Figura 2.</b> Representação esquemática das camadas da epiderme.....	19
<b>Figura 3.</b> Representação da escala nanométrica .....	27
<b>Figura 4.</b> Estrutura de um lipossoma convencional.....	30
<b>Figura 5.</b> Representação dos vários tipos de lipossomas.....	31
<b>Figura 6.</b> Estrutura de uma nanocápsula.....	32
<b>Figura 7.</b> Estrutura de uma nanoemulsão O/A .....	33
<b>Figura 8.</b> Representação esquemática das nanopartículas lipídicas transportadoras de ativos e sólidas.....	34
<b>Figura 9.</b> Representação dos dois tipos de filtros solares.....	35
<b>Figura 10.</b> Representação de um dendrímero .....	37
<b>Figura 11.</b> Representação de um nanocristal.....	37
<b>Figura 12.</b> Comparação entre um protetor solar convencional de ZnO (lado direito) e um com nanopartículas de ZnO (lado esquerdo).....	42



## **Índice de Tabelas**

<b>Tabela 1.</b> Síntese das vantagens e desvantagens da aplicação tópica.....	24
<b>Tabela 2.</b> Vantagens e desvantagens da nanotecnologia em aplicação de produtos cosméticos .....	28
<b>Tabela 3.</b> Síntese de vantagens e desvantagens da utilização cosmética das nanopartículas orgânicas.....	39
<b>Tabela 4.</b> Síntese de vantagens e desvantagens da utilização cosmética das nanopartículas inorgânicas.....	48
<b>Tabela 5.</b> Exemplos de nanocosméticos no mercado .....	51



## **Lista de Abreviaturas**

**NP** — Nanopartículas

**UV** — Ultravioleta

**A/O** — Água em óleo

**O/A** — Óleo em água

**ROS** — Espécies reativas de oxigénio

**UVB** — Raios ultravioleta B

**UVA** — Raios ultravioleta A

**NC** — Nanocápsulas

**PLA** — Ácido poli-L-lático

**SLN** — Nanopartícula lipídica sólida

**NLC** — Nanopartícula lipídica transportadora de ativos

**FPS** — Fator de proteção solar

**CCSC** — Comité científico para a segurança dos consumidores



## **1. Introdução**

O bem-estar e a beleza são cada vez mais uma preocupação da sociedade atual, impulsionando o universo da cosmética, que tem evoluído positivamente e de forma competitiva. Efetivamente, é cada vez mais evidente o cuidado com a aparência e a necessidade que as pessoas demonstram em sentirem-se bem com a sua própria pele, registando-se uma elevada procura por produtos inovadores que prometam qualidade e eficácia. Assim, os consumidores exploram novas opções, fáceis, rápidas e eficazes no combate aos efeitos naturais de cada faixa etária, através de produtos cosméticos antienvelhecimento, anti-acne, anti-manchas, entre outros. Com as infinitas opções existentes no mercado cosmético e farmacêutico, os indivíduos continuam na constante procura por novas soluções, com base em tecnologias mais inovadoras.

A aplicação da nanotecnologia aos produtos cosméticos proporciona uma nova versão destes, prometendo uma maior eficácia. Devido ao tamanho reduzido das suas partículas, promovem melhores resultados, uma vez que conseguem mais facilmente penetrar ou serem absorvidas na pele. A nanotecnologia está em constante evolução, sendo que todo este processo funciona em nanoescala, isto é, partículas de tamanho muito reduzido, entre 1 e 100 nm, designadas por nanopartículas (NP)(1) .

São diversas as áreas de aplicação desta tecnologia, que envolvem inúmeros setores por todo o mundo e que combinam várias áreas da ciência como a biologia, a física e a química. Esta tecnologia tem sido utilizada, maioritariamente, em áreas como a informática, a eletrónica e a medicina. Igualmente, verifica-se um crescimento acentuado na área da cosmética, com um impacto significativo na indústria de cuidados de pele e de beleza, designados de nanocosméticos (2). Na sua produção são utilizados nanossistemas com a finalidade de criar cosméticos distintos, inovadores e com as características desejadas.

Segundo o Decreto-Lei n.º 189/2008, um cosmético “é 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 corrigir os odores corporais.” (3)

Distinguem-se duas categorias de cosméticos ligeiramente diferentes:

- (1) Os dermocosméticos que correspondem à união entre os cosméticos e a dermatologia, isto é, produtos concebidos para os cuidados de pele, tendo na sua constituição ativos e substâncias que podem ser usadas para diferentes necessidades de pele;
- (2) Os cosmeceúticos que constituem a fusão entre os cosméticos e os medicamentos de aplicação tópica, com constituintes que oferecem funcionalidades ou vantagens adicionais associadas à saúde (4,5).

A pele sendo o principal local de aplicação dos cosméticos, constitui o foco principal desta nova abordagem. Esta apresenta diversas camadas: a epiderme, a derme e a hipoderme e representa cerca de 16% do peso corporal de um indivíduo. Desempenha inúmeras funções cruciais para o ser humano, como a produção de vitamina D, a termorregulação, a proteção contra agentes externos, o armazenamento de água, a absorção de constituintes, entre outras (6).

Ao longo da vida e em determinados momentos, a pele passa por diversas fases de transformação, com características muito peculiares que mais tarde se traduzem em alterações cutâneas. Na fase de vida da criança, a pele é mais fina e sensível e requer certos cuidados de higiene, pois é nesta altura que as doenças dermatológicas, como o eczema atópico, são predominantes. Por outro lado, no adolescente, com o avançar da idade e desregulação da parte hormonal, a patologia que apresenta maior expressão é a acne. Enquanto, no adulto e no idoso, é muito comum o surgimento de psoríase, urticária e fotoenvelhecimento (7). Em certas patologias dermatológicas, a aplicação de cosméticos com base nanotecnológica tem apresentado resultados muito promissores.

O recurso à nanotecnologia está presente em muitos produtos como cremes corporais, protetores solares, loções, geles, etc. São diversas as razões que o justificam, como a melhoria da estabilidade de alguns componentes, a criação de texturas mais leves, o aumento da pigmentação de produtos cosméticos, o aumento dos efeitos antienvhecimento por melhoria da penetração cutânea, entre os demais (8). Recorre-se a diversos nanossistemas como as nanopartículas lipídicas, os lipossomas ou os niossomas que são capazes de alcançar as camadas mais profundas da pele, e aí veicular os ingredientes ativos cosméticos, ou as substâncias farmacologicamente ativas no caso dos dermocosméticos (9).

A presente monografia visa abordar os aspetos relevantes da utilização da nanotecnologia em cosmética e dermocosmética, nomeadamente as vantagens e desvantagens da sua utilização e os tipos de sistemas de veiculação utilizados, sendo a pele o principal órgão de aplicação destes produtos.

Esta monografia corresponde a um trabalho de revisão bibliográfica, fundamentado em publicações, disponíveis em diversas bases de dados, nomeadamente no PubMed, Science Direct, entre outras. O critério de seleção dos artigos obedeceu ao limite temporal dos últimos dez anos; sempre que julgado adequado incluíram-se artigos de anos anteriores.



## **2. Anatomia e fisiologia da pele**

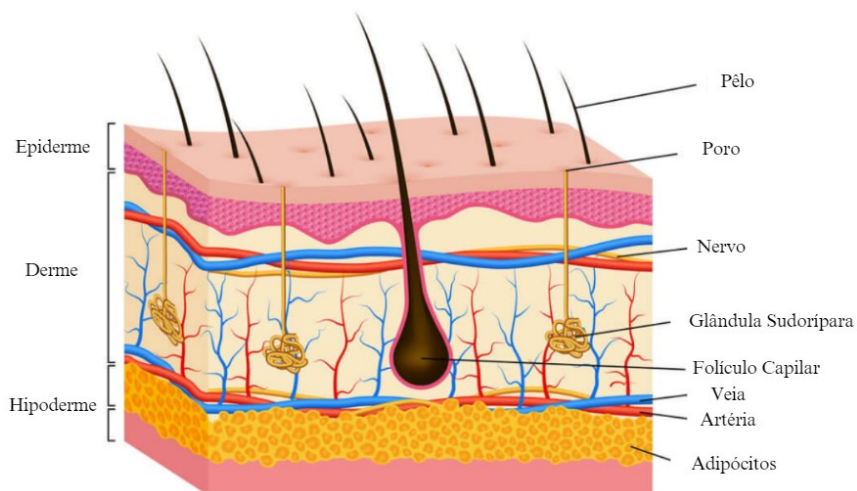
A pele é o principal e maior órgão do corpo humano, medindo, num adulto, cerca de 2 m<sup>2</sup> e pesando entre 4 e 9 kg (10). É o primeiro órgão em contacto com o meio exterior e constitui uma barreira física, protegendo-o contra diversos microrganismos: vírus, bactérias e outros agentes patogénicos. Possui variadas funções como termorregulação, função imunitária, de proteção, função sensorial e de percepção da dor, da pressão, do tato, e homeostasia em geral.

Por meio de um mecanismo metabólico, a pele sintetiza a vitamina D<sub>3</sub>, que é transmitida pelos raios UV, dando origem ao colecalciferol, que é fundamental para a formação de tecido ósseo. Esta é altamente adaptável e apresenta diferentes espessuras e características para cada zona do corpo humano. Manifesta funções especializadas, variando com base em diversos fatores e alterações a nível da epiderme e derme, como a sua localização, a idade, o sexo, medicamentos, estilo de vida e saúde em geral (11).

A pele é a primeira impressão visual de um indivíduo e pode ser um indicador do estado de saúde. O sangue arterial desempenha a importante função de transportar oxigénio dos pulmões para todas as partes do corpo, e se a oxigenação não for adequada, a pele e as mucosas adquirem uma coloração azulada, que pode indiciar uma cianose (uma condição patológica que surge devido à presença de uma elevada quantidade de hemoglobina não oxigenada no sangue)(12).

### **2.1. Caracterização e organização morfológica da pele**

A pele possui uma estrutura muito complexa (Figura 1), que se divide em três grandes camadas: a epiderme, a derme e a hipoderme (ou camada subcutânea) cada uma com características muito específicas, que se sumariam em seguida.



**Figura 1.** Representação esquemática da estrutura da pele (Adaptado de Sabarees et al.(13))

#### a) Epiderme

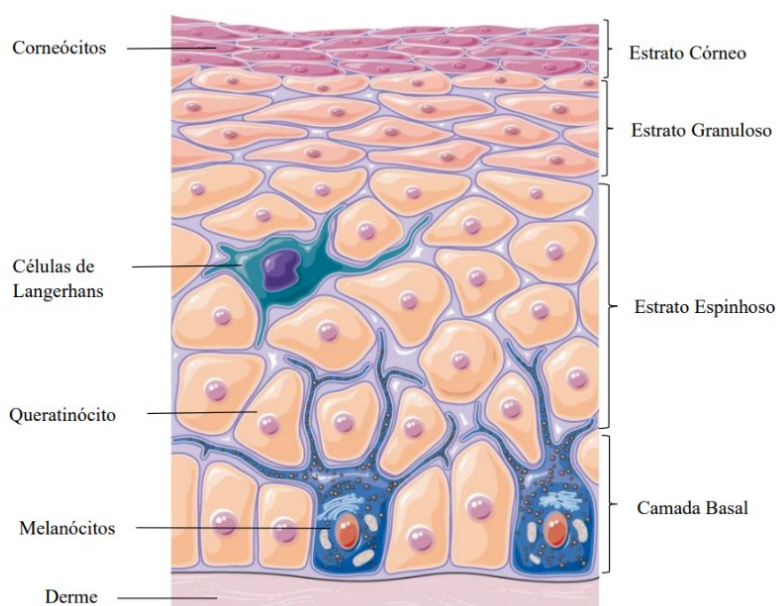
A epiderme é a camada mais externa da pele, constituída por um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, que constitui uma barreira contra agentes patológicos e externos, desempenhando um papel crucial ao impedir a perda de água e fluídos corporais. É composta por queratinócitos (responsáveis pela produção de queratina, uma proteína básica) e células dendríticas como os melanócitos (responsáveis pela produção de melanina – pigmento que confere cor à pele), células de Langerhans (responsáveis contra infecções e regulação da resposta imunitária) e células de Merkel (responsáveis pela função sensorial) (14). Esta é subdividida em cinco subcamadas: o estrato córneo, o estrato lúcido, o estrato granuloso, estrato espinhoso e a camada basal (Figura 2).

As subcamadas da epiderme têm funções especializadas e estão presentes, na sua maioria, em todas as partes do corpo humano, com exceção do estrato lúcido que apenas se encontra em zonas onde a pele é mais espessa e não apresenta pêlos, como as palmas das mãos ou as plantas dos pés.

A primeira camada da epiderme é o estrato córneo. Através do processo de queratinização, os queratinócitos sofrem alterações plasmáticas que envolvem o seu amadurecimento e diferenciação. De seguida, migram, produzem queratina e perdem os

seus núcleos e organelos celulares, que ao se unirem formam este estrato e dão origem aos corneócitos. Estas são células achatadas e anucleadas, com elevadas concentrações de queratina que vão sendo removidas pelo processo de descamação natural da pele.

Sendo esta a camada mais superficial da pele, apresenta maior contacto com o meio exterior, comparativamente às restantes, e requer maior proteção (15). Esta subcamada apresenta uma barreira de permeabilidade devido aos lípidos que se encontram presentes nos espaços intercelulares entre os corneócitos. A presença de um filme hidrolipídico desempenha um papel importante como barreira adicional contra agentes patogénicos, formado por secreções das glândulas sudoríparas e sebáceas. Adicionalmente, é, também, importante na manutenção e firmeza da pele.



**Figura 2.** Representação esquemática das camadas da epiderme (Adaptado de Smart Servier Medical(16))

Deste modo, o estrato córneo é fundamental para evitar a perda de água e manter o pH ótimo da pele, a 5,5 (17). Note-se que é nesta camada que existe maior absorção de produtos cosméticos.

A segunda camada da epiderme é o estrato granuloso. Este é composto por células achatadas com núcleos centrais que contém inúmeros grânulos de querato-hialina e

proteínas que auxiliam no processo de queratinização, conferindo rigidez e proteção contra agentes agressores (18).

No seguimento desta, tem-se o estrato espinhoso constituído por células poligonais irregulares, ligeiramente achatadas ou cuboides. É possível observar células dendríticas como as de Langerhans e a existência de desmossomas, estruturas celulares que conferem resistência aos tecidos, que contribuem para um aspeto espinhoso característico deste estrato e conferem-lhe estabilidade.

Por fim, existe a camada basal, a última camada que constitui a epiderme. É a camada mais profunda e encontra-se separada da derme pela membrana basal. Pode-se encontrar células cuboides que estão em constante produção de queratinócitos, melanócitos (produzem melanina conferindo proteção contra a radiação UV) e células de Merkel de forma oval com função neuro-sensorial que permite sentir o toque (19).

#### b) Derme

Como uma das camadas mais fundamentais da pele, tem-se a derme que confere estabilidade e suporte às camadas superiores da epiderme, protegendo-as. É um tecido conjuntivo que se encontra entre a epiderme e a camada subcutânea (ou hipoderme). Esta é composta por uma estrutura fibrosa contendo elevadas concentrações de colagénio, ácido hialurónico, glicoproteínas, tecido elástico, terminações nervosas, fibras musculares, folículos pilosos, glândulas, entre outros componentes extracelulares.

A mesma encontra-se subdividida em duas partes: a derme papilar (mais superficial, altamente vascularizada e fina) e a derme reticular (mais profunda, fibras elásticas espessas e que constitui a maior porção da camada derme).

O colagénio é um dos principais componentes da derme, incluindo também a elastina que proporciona à pele força, elasticidade e resistência (20). Os fibroblastos são uma das células do tecido conjuntivo que sintetizam estes componentes, e são, também, responsáveis pela produção de fibras reticulares (ricas em colagénio que dão suporte à pele mantendo esta estrutura) e material da matriz extracelular. É possível encontrar nesta camada, células como os adipócitos que fornecem uma camada de armazenamento de energia, auxiliam na regeneração dos folículos pilosos, cicatrização e proteção (21). Os mastócitos e os macrófagos (responsáveis pela fagocitose) constituem células

inflamatórias localizadas nas áreas vasculares da derme para cicatrização de feridas, respostas a reações inflamatórias inatas e alérgicas. Nesta mesma camada podem ser encontradas, também, células estaminais que têm o papel de regeneração celular.

Os vasos sanguíneos e linfáticos, também presentes na derme, desempenham funções homeostáticas cruciais que incluem a regulação de processos imunológicos e o fornecimento de nutrientes essenciais às células (22).

c) Hipoderme ou camada subcutânea

A hipoderme é a camada mais profunda da pele localizada abaixo da derme, sendo fundamentalmente constituída por tecido conjuntivo e tecido adiposo. A sua principal função é o armazenamento de gordura e energia através dos adipócitos, funcionando também como amortecedor, isolante e protetor térmico mantendo a temperatura do corpo constante.

A ligação entre a derme e a hipoderme é garantida através das fibras elásticas e colagénio e a sua espessura varia conforme o local do corpo, e simultaneamente, com base no sexo e características genéticas do indivíduo (23).

A capacidade de um ativo para penetrar a epiderme não depende só do estado da pele de um indivíduo, da integridade da barreira cutânea, mas também das propriedades físico-químicas da substância (ex: massa molecular, hidrofobia/hidrofilia) e da própria formulação do produto.

Conforme referido anteriormente, a pele apresenta um papel fundamental no que diz respeito à cosmética. Os produtos cosméticos conseguem, na sua maioria, apenas penetrar a camada da epiderme onde terão ação. Em certos casos, através do uso de nanotecnologias, consegue-se alcançar as camadas mais profundas da epiderme, podendo atingir uma pequena fração da derme.



### **3. Vantagens e limitações da aplicação tópica**

Atualmente, opta-se cada vez mais por tratamentos de aplicação tópica que oferecem diversas vantagens, sumariadas juntamente com as desvantagens na Tabela 1.

Uma vez que a pele é o principal local de aplicação destes produtos e um alvo direto para a resolução dos seus possíveis distúrbios, este tipo de aplicação tem vindo a suscitar bastante interesse.

Uma das possíveis vantagens é a utilização de produtos cosmeceuticos cuja principal função é o tratamento de uma determinada patologia. Como exemplo tem-se a acne. Esta é uma doença inflamatória cutânea muito comum, que com a aplicação tópica de tretinoína (derivado da vitamina A, que ajuda a reduzir manchas, tratar lesões e marcas causadas pela acne) evita a toma oral reduzindo a absorção sistémica, proporcionando um tratamento mais direcionado e local (24). Adicionalmente vantajoso é a facilidade e comodidade de aplicação e a adesão à terapêutica.

No que diz respeito à toxicidade, não apresentam qualquer perigo para o indivíduo, uma vez que os ingredientes presentes são utilizados em doses muito baixas. Estes não têm a capacidade de penetrar todas as camadas de pele, e desse modo, a absorção sistémica é praticamente nula. No entanto, em determinados casos a toxicidade pode ser um aspeto a considerar, uma vez que com a diminuição do tamanho das partículas (à escala nanométrica) pode existir reatividade química, levando à indução de citotoxicidade (ver Capítulo 8).

Na aplicação de produtos cosméticos, o estrato córneo, como principal representante da superfície-alvo, apresenta um papel muito importante devido à sua composição lipídica que inclui ácidos gordos, ceramidas, colesterol e proteínas. A presença destes compostos é essencial para a saúde da pele, uma vez que possuem a função de hidratação e proteção da barreira cutânea, evitando a perda abundante de água e formando uma matriz extracelular entre os corneócitos (25).

No entanto, possui também algumas limitações como o tempo necessário para observar o efeito desejado, uma vez que em alguns produtos tópicos (maioritariamente no campo da cosmética) este pode ser mais elevado comparativamente a outras vias de administração. Além do mais, requer a aplicação constante e regular de produtos para a demonstração de resultados significativos exigindo uma maior disciplina por parte do

indivíduo. Igualmente, alguns cosméticos podem ser suscetíveis de provocar irritações cutâneas.

Uma das desvantagens mais aparentes assenta na limitação da veiculação de ativos a todas as camadas da pele de forma uniforme, maioritariamente devido à massa molecular dos mesmos. O estrato córneo, a camada mais exterior da epiderme pode ser um obstáculo para a penetração de moléculas de maiores dimensões e com massa molecular mais elevada, devido à presença de uma barreira lipídica. Na sua maioria, os ativos com uma massa molecular menor conseguem mais facilmente alcançar as camadas mais profundas da pele enquanto, contrariamente, os ativos com massa molecular maior só são absorvidos principalmente nas camadas externas da epiderme (26,27). Por exemplo, se um ativo for lipossolúvel e de massa molecular baixa, conseguirá penetrar até à derme. A escolha destes ativos, não depende exclusivamente da massa molecular, mas também de fatores como a própria formulação do cosmético, a sua forma de apresentação, a sua capacidade de penetração, a sua solubilidade, entre outros.

Com base nestas limitações, tem-se verificado um acentuado interesse na área da nanotecnologia, pois ao recorrer a partículas transportadoras de reduzidas dimensões, possibilita-se uma maior penetração do ativo nas diversas camadas da pele e resultados mais visíveis.

**Tabela 1.** Síntese das vantagens e desvantagens da aplicação tópica

<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
Alvo direto para resolução de distúrbios de pele	Pode conduzir a irritações cutâneas
Facilidade e comodidade de aplicação	Requer disciplina e tempo
Absorção gradual dos ativos	Mais demorado na demonstração de resultados significativos
Absorção sistémica praticamente nula	Cosméticos convencionais não conseguem penetrar em todas as camadas da pele
Permite combinação de diversos cosméticos	Pode haver reatividade entre diferentes ativos

#### 4. Formas de apresentação de cosméticos

Aquando da procura e compra de um produto cosmético, a galénica do mesmo é um ponto crucial e varia de acordo com a necessidade de cada indivíduo, existindo diversas formas cosméticas para propósitos específicos. Estas são produzidas e desenvolvidas para otimizar os resultados, aumentando a absorção e a eficácia dos ingredientes ativos.

São várias as substâncias usadas numa formulação cosmética, incluindo agentes estabilizadores, espessantes, corantes e humectantes.

Para se garantir a estabilidade e funcionalidade do produto, é necessário manter o pH correto. A acidez ou alcalinidade das composições cosméticas pode ser ajustada com medidores de pH.

Para oferecer, por exemplo, proteção contra a radiação UV pode ser adicionados às formulações cosméticas agentes de proteção solar, especialmente os destinados a serem utilizados durante o dia. Desta forma, atingem-se os objetivos de otimização de resultados e eficácia (28).

Na indústria cosmética podem, também, ser encontrados sólidos compactos que se apresentam em partículas muito reduzidas e são formulados à base de talco dando origem a produtos leves e de fácil aplicação, como por exemplo *blush*, sombras de olhos, batons, protetores solares em *stick*, entre outros.

Produtos com texturas líquidas, como as soluções, em que os ingredientes ativos apresentam dose uniforme, são facilmente absorvidos pela pele e de fácil aplicação, o que torna estes cosméticos bastante atrativos para os consumidores. Como exemplo, temos os séruns, produtos altamente concentrados e ricos em ativos para tratamentos específicos e que pela sua textura leve e líquida, penetram nas camadas mais profundas da epiderme e os tónicos e loções, produtos menos viscosos para limpeza e hidratação, que conferem à pele um aspeto limpo e saudável (29).

Adicionalmente, as emulsões são caracterizadas pela mistura de dois líquidos imiscíveis e bifásicos, constituídos por água e óleo e outros componentes emulgentes que facilitam a emulsificação e lhes proporcionam estabilidade. Assim, as emulsões podem ser de dois tipos: óleo em água (O/A) em que a fase oleosa se encontra dispersa na fase aquosa e apresentam uma textura mais fluída e fácil de espalhar, e água em óleo (A/O)

em que a fase aquosa se encontra dispersa na oleosa, apresentando uma textura mais cremosa e oclusiva, promovendo maior oleosidade na pele. A fase oleosa é composta por substâncias lipossolúveis e compostos emolientes; a fase aquosa inclui água, humectantes, aromatizantes, corantes e ingredientes ativos. As emulsões podem também ser classificadas de duas formas distintas, consoante a sua viscosidade. Quando estas apresentam uma maior viscosidade são designadas de cremes e quando apresentam menor viscosidade são designadas de loções. As emulsões gele-creme são caracterizadas por uma galénica mais aquosa e leve, tendo uma percentagem de óleo reduzida, o que origina os tão desejados produtos “*oil free*”. Promovem a hidratação em profundidade, sendo versáteis para diferentes tipos de pele e finalidades (30).

Outra das formas cosméticas são os geles que possuem uma textura leve e não oleosa (veiculando ativos hidrossolúveis) compostos por dispersões coloidais. Comparativamente a outras formas de apresentação, sendo este um sistema monofásico de rápida absorção, é adequado para a formulação de produtos de limpeza da pele (31).

As pomadas, por sua vez, são preparações mais oleosas e estáveis devido à sua viscosidade, com longa duração na pele, sendo o principal objetivo de utilização a hidratação e reparação da barreira cutânea. Por outro lado, os bálsamos apresentam propriedades muito semelhantes às das pomadas, mas com uma sensação de menor oleosidade, no entanto mais protetora.

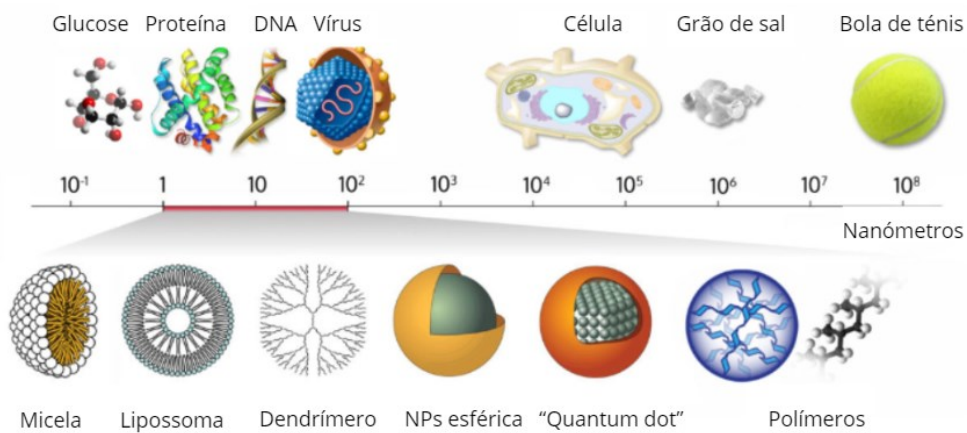
Os cosméticos em forma de aerossol, contendo o ativo normalmente em suspensão num gás, incluem cosméticos em *spray*, preparações semissólidas (espumas) ou líquidas, de fácil e rápida aplicação, utilizados habitualmente em produtos de cabelo e rosto, como protetores solares, protetores térmicos, fixadores de maquilhagem etc.

Cada forma galénica é escolhida com base nas necessidades e preferências específicas de cada indivíduo (32).

## 5. Nanotecnologia e cosmética

A nanotecnologia envolve a utilização de partículas à escala nanométrica (Figura 3), que podem variar entre 1 e 100 nm (33). No âmbito medicinal, tem sido extensivamente aplicada para proporcionar terapêutica farmacológica, diagnósticos e regeneração tecidual, principalmente em oncologia e medicina cardiovascular.

No entanto, a indústria cosmética tem vindo ser uma das principais áreas de desenvolvimento e investigação de NP. Devido à sua utilização crescente tornou-se crucial a investigação do risco associado à exposição destas partículas, as suas vias de entrada e os seus mecanismos moleculares. As NP podem conduzir à citotoxicidade, devido ao seu tamanho reduzido, sendo capazes de entrar no organismo através da pele, dos pulmões ou do trato intestinal. Estas podem depositar-se em diversos órgãos e causar respostas biológicas adversas, ao modificar as propriedades físico-químicas da matéria viva ao nível nanométrico (34,35).



**Figura 3.** Representação da escala nanométrica (Adaptado de Ullah et al.(36))

As NP podem apresentar-se de diversas formas, desde esféricas a tubulares, dependendo do tipo de finalidade e a área de investigação em que estão inseridas. Existem dois grupos de NP: orgânicas e inorgânicas. As NP orgânicas são nanoestruturas à base de lípidos, tensoativos e polímeros, sendo principalmente, utilizadas na indústria

cosmética como transportadores de moléculas ativas, isto é, sob a forma de nanoemulsões, lipossomas, nanocápsulas, entre outros. Em oposição, as NP inorgânicas são nanoestruturas à base de materiais insolúveis e mais estáveis, como por exemplo, o dióxido de titânio e o óxido de zinco (utilizados em protetores solares) bem como a prata que atua como agente antimicrobiano e antifúngico de largo espectro. A combinação de ambas as nanoestruturas pode ser muito benéfica e potenciar resultados.

As tecnologias de produção destas NP incluem os métodos *bottom-up* e *top-down*. O primeiro método consiste na construção de estruturas a partir de átomos ou moléculas, sendo um processo complexo e de alta precisão, enquanto o segundo método constitui um processo invertido, isto é, a redução do tamanho das partículas até atingirem a escala nanométrica (37).

A utilização desta tecnologia em cosmética revelou-se muito interessante, principalmente pela sua capacidade de ultrapassar as limitações comuns dos cosméticos. Permite, por exemplo aumentar a absorção de ingredientes ativos a camadas mais profundas da epiderme, melhorando a sua estabilidade e controlando a sua libertação. Adicionalmente, demonstra aumentar a dispersibilidade e melhorar a própria galénica dos produtos, devido ao seu reduzido tamanho molecular e atómico e a sua elevada relação superfície/volume (38).

As vantagens e desvantagens da sua utilização em cosmética encontram-se sumariadas na Tabela 2.

**Tabela 2.** Vantagens e desvantagens da nanotecnologia em aplicação de produtos cosméticos

Vantagens	Desvantagens
Maior absorção e penetração na epiderme com consequentes melhores resultados	NP pode levar a citotoxicidade induzindo inflamações como stress oxidativo <sup>1</sup> ou danos celulares (membranas e proteínas)
Texturas mais leves e uniformes	Equipamento de produção caro
Encapsulação de ingredientes sensíveis contra degradação química e física	Elevada complexidade de produção e testes de segurança
Maior estabilidade de formulações cosméticas, proporcionando uma libertação mais prolongada	Estabilidade curta de algumas NP

---

<sup>1</sup> O stress oxidativo é induzido pela acumulação de espécies reativas de oxigénio (ROS) que pode conduzir a alterações nos lípidos, nas proteínas, nos ácidos nucleicos e nos restantes organelos, levando assim à ocorrência de senescência celular, que é um dos principais mecanismos que contribuem para o envelhecimento da pele (79).

## **6. Nanopartículas orgânicas**

### **6.1. Lipossomas**

#### *a) Convencionais*

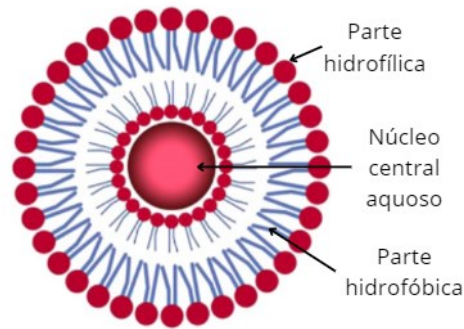
Os lipossomas são vesículas esféricas pequenas, de tamanho variável podendo ter cerca de 20 nm de diâmetro com um núcleo central aquoso, envolvidas por uma bicamada fosfolipídica (Figura 4). Os ingredientes ativos contidos nesta camada são hidrofóbicos e os contidos no seu interior nuclear são hidrofílicos. A existência e capacidade desta bicamada em associar-se a outras como, por exemplo, a membrana celular, justifica a sua biocompatibilidade e flexibilidade.

Uma das suas principais vantagens é a sua estrutura anfipática (ou seja, com características hidrofóbicas e hidrofílicas) permitindo uma elevada absorção ao nível do estrato córneo e a veiculação de compostos lipofílicos e hidrofílicos. A presença desta bicamada confere estabilidade aos ativos encapsulados, permitindo fornecer à pele uma libertação mais uniforme e mais duradora ao longo do tempo.

Estas partículas são úteis para a administração estética, devido à facilidade de encapsulação de ativos cosméticos. São utilizadas em vários produtos cosméticos como cremes, protetores solares, champôs, batons e desodorizantes.

No caso dos produtos solares, os lipossomas são utilizados para transportar filtros UVB como o metoxicinamato de octilo que encapsulado potencia a eficácia e a segurança da formulação cosmética, melhorando a sua distribuição e absorção na epiderme (39,40).

Porém, apresenta desvantagens pela sua limitada estabilidade, devido à degradação, oxidação e hidrólise dos fosfolípidos, tendo uma produção muito complexa e ineficiente em muitos casos. Assim, surgiu a necessidade de utilização de outros derivados de lipossomas como os niossomas, os etossomas e transfersomas (41–43).



**Figura 4.** Estrutura de um lipossoma convencional (Adaptado de Cardoza et al (42))

### ***b) Transfersomas***

Os transfersomas (Figura 5) constituem um tipo particular de lipossomas, são mais flexíveis sendo eficazes no transporte de grandes moléculas, havendo uma maior capacidade de atravessar o estrato córneo eficientemente. As propriedades físico-químicas dos transfersomas proporcionam alguma estabilidade, impedindo a degradação dos ativos por oxidação, luz e temperatura. Contudo, ao apresentarem estabilidade limitada são necessários promotores de permeação através da utilização de tensioativos (44).

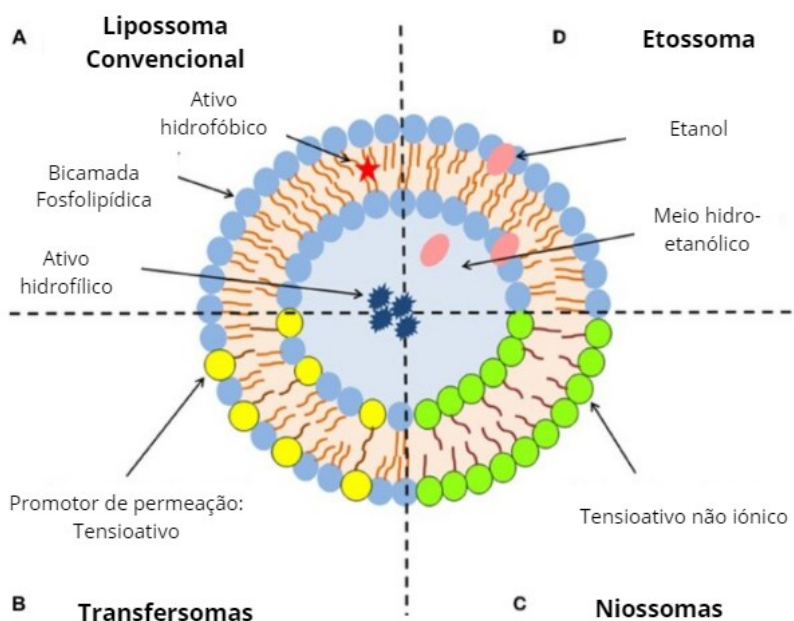
### ***c) Niossomas***

Os niossomas (Figura 5) são vesículas constituídas por tensioativos não iônicos e colesterol, conferindo uma maior estabilidade na encapsulação de ativos e protegendo-os de fatores externos como a temperatura. Adicionalmente, aumentam a solubilidade de compostos pouco solúveis em água e a biodisponibilidade dos mesmos. No entanto, são NP com um elevado custo de produção e com uma compatibilidade limitada com outros ingredientes ativos (39,45).

### ***d) Etossomas***

Os etossomas (Figura 5) contêm uma elevada concentração de etanol, lípidos e água que lhes confere uma capacidade de permeabilidade transdérmica notável, com

consequente aumento da flexibilidade da membrana vesicular. A presença de carga negativa devido ao etanol, permite às vesículas de pequenas dimensões uma maior flexibilidade aumentando a biodisponibilidade dos ativos. Ainda mais, estes apresentam elevada eficiência de encapsulamento, sendo eficazes na penetração a camadas mais profundas da epiderme. Contudo, apresentam baixo rendimento de produção exibindo estabilidade reduzida e possibilidade de coalescência, comparativamente aos lipossomas convencionais (46).



**Figura 5.** Representação dos vários tipos de lipossomas (Adaptado de Rahman HS (47))

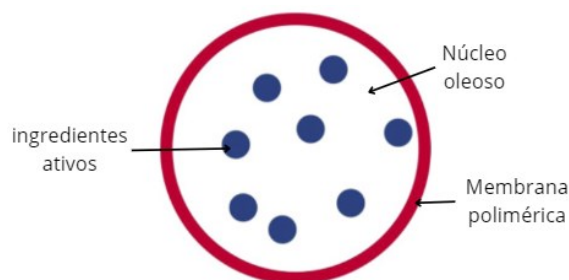
## 6.2. Nanocápsulas

As nanocápsulas (NC) são estruturas poliméricas com núcleo oco lipofílico ou hidrofílico (rodeadas por uma membrana polimérica biocompatível) podendo conter no seu núcleo ativos cosméticos (Figura 6)(39).

Em cosmética, o principal objetivo da utilização de NC é mascarar odores indesejáveis, melhorar a biodisponibilidade dos ativos e aumentar a sua absorção. Através

da criação de formulações de liberação prolongada, protegem os ingredientes ativos de fatores externos como a luz. São principalmente utilizadas para promover a atividade de compostos instáveis ou parcialmente solúveis em água como os antioxidantes. O nível de absorção da pele pode ser regulado pela utilização de polímeros e tensoativos na sua formulação. Quando estes são aplicados, os estímulos induzidos pela pele agredida, tais como uma variação do pH, levam as NC a libertar os seus ativos nesse mesmo local (40).

Os produtos cosméticos formulados com NC são por exemplo, cremes antirrugas com vitamina A e resveratrol para maximizar a retenção de polifenóis na pele. Igualmente, são formulados desodorizantes com a utilização de NC de ácido poli-L-lático (PLA), um polímero biodegradável utilizado na indústria cosmética, para reter odores e adicionalmente a encapsulação de fragâncias e agentes antimicrobianos (42,43).



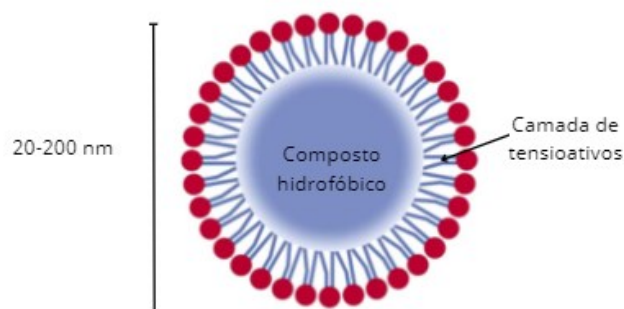
**Figura 6.** Estrutura de uma nanocápsula (Adaptado de Cardoza et al.(42))

### 6.3. Nanoemulsões

As nanoemulsões são dispersões coloidais (O/A ou A/O) de forma esférica com gotículas de tamanho muito reduzido, compreendidas entre 20 e 200 nm (Figura 7).

Estas são caracterizadas pela sua transparência ótica e pelas suas vantagens de baixa viscosidade, pela sua elevada capacidade de solubilização e estabilidade, tornando-as muito interessantes em cosmética, especialmente para a formulação de produtos de limpeza (como os champôs, desodorizantes, cremes corporais, óleos bifásicos, liberação de fragâncias, etc) (39,42).

Um das desvantagens da formulação de nanoemulsões é o facto destas serem sensíveis a ingredientes ácidos como o ácido ascórbico (vitamina C) e termodinamicamente instáveis, podendo resultar em floculação, coalescência ou sedimentação das partículas. Todavia, para contornar e controlar estes processos, nos quais ocorre a formação de partículas e gotículas maiores com elevada densidade por agregação (e para que estas se mantenham dispersas e não percam estabilidade) procede-se à utilização de tensioativos (moléculas anfifílicas com capacidade de reduzir a tensão superficial entre dois componentes), criando uma película interfasial com uma parte hidrofílica e outra hidrofóbica, mantendo as gotículas dispersas e em equilíbrio (43,48).



**Figura 7.** Estrutura de uma nanoemulsão O/A (Adaptado de Cardoza et al.(42))

#### 6.4. Nanopartículas lipídicas sólidas

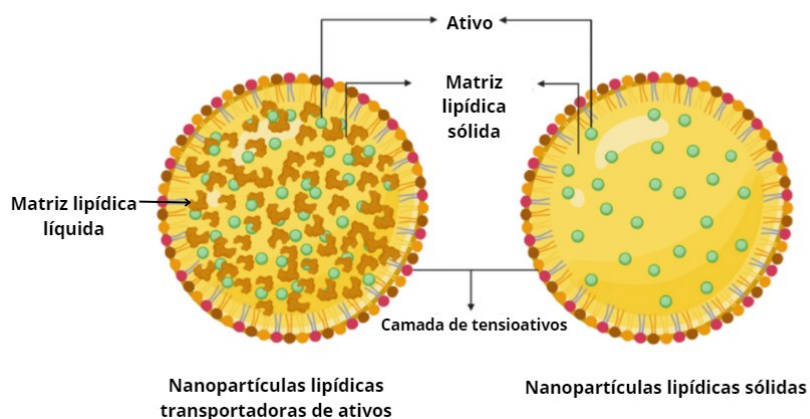
A primeira geração de nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) foi criada em 1990 com tamanho compreendido entre 50 e 100 nm, constituídas por um núcleo sólido e lipofílico composto por ácidos gordos e triglicéridos (Figura 8). O seu núcleo sólido, proporciona uma maior estabilidade física e química protegendo e reduzindo a degradação do ativo encapsulado, comparativamente às nanoemulsões que apresentam um núcleo líquido e são mais suscetíveis a alterações, retardando assim a difusão molecular.

As SLN são caracterizadas pela facilidade de produção em grande escala, elevada biodegradabilidade e biodisponibilidade. Adicionalmente, são fisiologicamente

biocompatíveis à temperatura ambiente e apresentam baixa toxicidade, o que as torna excelentes transportadores, não só na veiculação de ingredientes ativos em produtos cosméticos, mas também na encapsulação de fármacos para patologias médicas (42,43).

Estas podem ser utilizadas para integrar e libertar moléculas hidrofílicas e hidrofóbicas, no entanto há maior tendência para encapsular moléculas hidrofóbicas devido à elevada afinidade com a sua matriz (49).

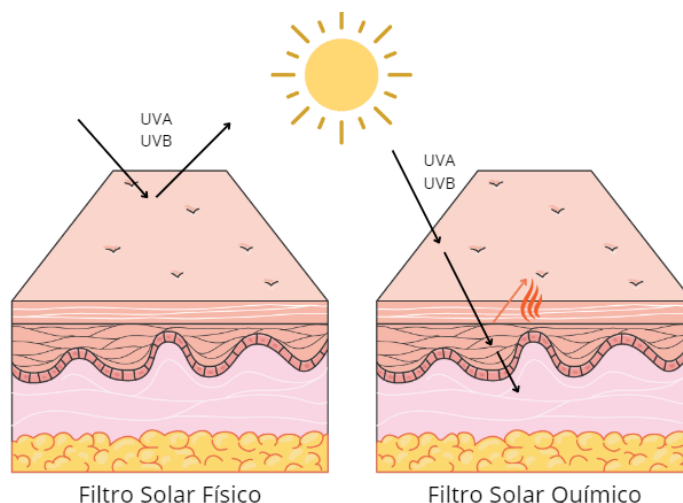
Apesar das suas vantagens, as SLN apresentam limitações na capacidade de veicular vários ativos, sendo esta uma das suas grandes desvantagens, simultaneamente com o tempo de vida reduzido após encapsulação. Surgem assim a segunda geração de SLN, as nanopartículas lipídicas transportadoras de ativos (NLC), de modo a solucionar alguns inconvenientes (Figura 8). As NLC são caracterizadas por uma matriz lipídica formada por uma mistura de lípidos sólidos e líquidos com elevada capacidade de encapsulação e armazenamento, apresentando adicionalmente uma maior estabilidade e tempo de vida superior (28,50).



**Figura 8.** Representação esquemática das nanopartículas lipídicas transportadoras de ativos e sólidas (Adaptado de Baldim et al.(51))

As nanopartículas lipídicas são muito utilizadas na indústria farmacêutica principalmente em protetores solares. Existem dois tipos de protetores solares (Figura 9). Os físicos (também conhecidos como minerais) que refletem em parte os raios UV (UVA

e UVB) criando uma barreira cutânea à superfície da pele, no entanto, existe um inconveniente por parte dos consumidores relacionado com a absorção do produto, sendo que este deixa uma tonalidade esbranquiçada que se forma devido à dispersão da luz. Os químicos que absorvem a radiação UV (UVA e UVB) e convertem a energia em calor dissipando-se à superfície da pele, sendo mais apelativos para os consumidores, pois são mais fáceis de espalhar e são rapidamente absorvidos, não deixando marcas esbranquiçadas. Porém, este último grupo de protetores solares conduz a um maior número de reações alérgicas em peles mais sensíveis, por isso devem ser evitados em crianças ou adultos com patologias dermatológicas, como cancro de pele ou fotoenvelhecimento (52).



**Figura 9.** Representação dos dois tipos de filtros solares (Adaptado de Smart Servier Medical Art.(53))

De modo a contornar os inconvenientes relacionados com o aspeto e textura dos protetores solares físicos, sendo estes mais seguros e eficazes, surgiu a necessidade de criar uma vertente inovadora recorrendo à nanotecnologia. Estes possuem um efeito sinérgico com NP resistentes à radiação UV, acabando por bloqueá-las e refleti-las apresentando propriedades oclusivas. Em suma, devido à sua composição lipídica criam uma nanocamada que proporciona um efeito oclusivo na pele e retém na sua superfície nanomoléculas potenciando os resultados de hidratação, durabilidade e proteção (54).

Comparativamente aos protetores solares convencionais, os protetores produzidos com recurso a NP apresentam diversas utilidades. A utilização destes protetores solares inorgânicos com filtros UV é cada vez mais frequente, uma vez que não conseguem atravessar as camadas mais profundas da pele, o que reduz a possibilidade de reações alérgicas. No entanto, apresentam o inconveniente referido acima, relacionado com a tonalidade esbranquiçada, questão que pode ser facilmente resolvida através da utilização de NP (55).

A partir de NP encapsuladas com filtros solares físicos, nomeadamente inorgânicos como o dióxido de titânio ( $\text{TiO}_2$ ) e o óxido de zinco ( $\text{ZnO}$ ), demonstrou-se obter formulações estáveis com uma quantidade reduzida dos mesmos. Foi potenciada a proteção UV e margem de segurança, mas observou-se uma menor absorção ao nível da epiderme pelo seu efeito oclusivo, mantendo-se à superfície da pele e refletindo a radiação (sendo estes bloqueadores de amplo espectro) e sem efeitos adversos significativos.

Segundo diversos estudos, no que diz respeito à fototoxicidade, verifica-se que esta não tem grande expressão, pois estes filtros não atravessam as camadas restantes da epiderme para poder ter qualquer efeito sistémico, numa pele intacta e sã.

Através da encapsulação de  $\text{TiO}_2$  e  $\text{ZnO}$  em NP de dimensões reduzidas proporciona-se ao consumidor uma textura mais leve e fácil de aplicar e esteticamente mais apelativo, não deixando aquele típico aspeto esbranquiçado após a aplicação (56,57).

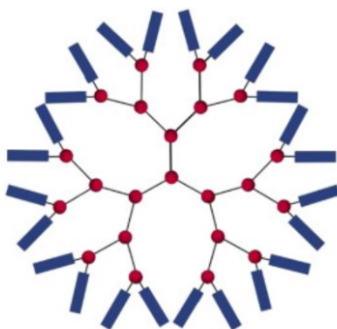
## **6.5. Dendrímeros**

Os dendrímeros são macromoléculas artificiais altamente ramificadas com uma estrutura molecular compacta e bem definida (Figura 10). O núcleo interno apresenta um tamanho entre 1 e 10 nm, sendo formado simetricamente em torno deste por inserção de várias sequências subsequentes de ramificações, permitindo uma libertação controlada, aumento da solubilidade e manutenção da estabilidade (39).

No entanto, não são considerados materiais adequados para ativos hidrofílicos podendo levar à toxicidade celular e apresentar um custo de produção elevado. A toxicidade relaciona-se com a geração das ramificações, isto é, com o aumento da massa

molecular. Em relação aos cosméticos, são vários os estudos que comprovam que em concentrações baixas e controladas não representam perigo em aplicações tópicas (58).

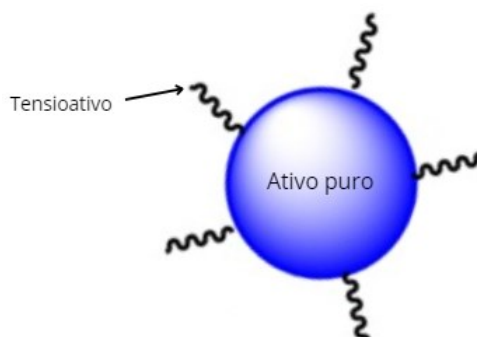
Como resultado destas propriedades, foram registadas várias patentes para a aplicação de dendrímeros (como a poliamidoamina) em produtos para a pele, cabelo e unhas, em virtude da sua elevada capacidade de encapsulação de ativos, capacidade de penetração, estabilidade e absorção (42).



**Figura 10.** Representação de um dendrímero (Adaptado de Cardoza et al.(42))

## 6.6. Nanocristais

Os nanocristais (Figura 11) são o único tipo de NP constituídas predominantemente por princípio ativo puro estabilizado por tensoativos (cruciais nestas formulações) e unidos por aglomerados com tamanho entre 10 e 400 nm (39,43).



**Figura 11.** Representação de um nanocristal (Adaptado de Verma et al.(59))

Os nanocristais possuem uma elevada taxa de dissolução e um acentuado gradiente de concentração, resultando numa elevada difusão dos ativos nas várias camadas da pele e conseqüente melhoria de solubilidade. Estes apresentam algumas desvantagens como a possibilidade de agregação das partículas, sendo estável apenas por um curto período (42).

Através de diferentes técnicas como homogeneização, evaporação de solventes, moagem e microfluidização é possível converter materiais pouco solúveis em nanocristais. O processo de microfluidização é utilizado para converter materiais em nano escala. Neste recorre-se a um microfluidificador e a uma bomba para obter pressão elevada e desintegrar as fibras através de forças de cisalhamento. Considera-se este método mais eficaz (comparativamente à homogeneização), pois apresenta uma taxa de cisalhamento e reprodutibilidade fixa e constante que reduz o tamanho das partículas de forma uniforme (60). De igual modo, a elevada área de superfície aumenta o tempo de retenção e promove a adesão no local de ação (61).

Estas formulações são muito utilizadas em produtos cosméticos, como pastas de dentes e cremes hidratantes, pelas suas vantagens em termos de estabilidade, solubilidade e biodisponibilidade.

Para sistematização da informação, apresenta-se na Tabela 3 um resumo das vantagens e desvantagens das nanoformulações constituídas por NP orgânicas, e exemplos de cosméticos em que encontram aplicação.

**Tabela 3.** Síntese de vantagens e desvantagens da utilização cosmética das nanopartículas orgânicas

<b>Nanoformulação</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>	<b>Exemplo de cosmético</b>
<b>Nanolipossomas convencionais</b>	Biocompatíveis e anfipáticos: aumentam penetração de ativos.	Estabilidade limitada devido à degradação, oxidação e hidrólise do fosfolípido.	Crems anti-envelhecimento
<b>Niossomas</b> <b>Transfersomas</b> <b>Etossomas</b>	Toxicidade baixa; Membranas flexíveis: encapsulamento de moléculas hidrofóbicas e hidrofílicas.	Custo de produção elevado; Instabilidade física e química.	Crems anti-envelhecimento
<b>Nanocápsulas</b>	Mascara odores indesejáveis; Formulação de libertação controlada.	Complexidade de produção: necessária uma etapa de purificação adicional após a formulação.	Produtos capilares
<b>Nanoemulsões</b>	Baixa viscosidade; elevada capacidade de solubilização e aumento de estabilidade cinética.	Preparações sensíveis a pH mais ácidos.	Desodorizantes
<b>Nanopartículas lipídicas sólidas</b>	Facilidade de produção em larga escala.	Reduzida capacidade de carga.	Protetores solares
<b>Nanopartículas lipídicas transportadoras de ativos</b>	Elevada capacidade de encapsulação e armazenamento.	Libertação de ativos com tempo de vida curto.	Protetores solares
<b>Dendrímeros</b>	Formulação com libertação controlada e manutenção da estabilidade.	Não são considerados bons materiais para ativos hidrofílicos.	Sérums clareadores
<b>Nanocristais</b>	Elevada taxa de velocidade de dissolução e difusão de ativos.	Possível agregação de partículas.	Pastas de dentes



## **7. Nanopartículas inorgânicas**

As NP inorgânicas são amplamente utilizadas em produtos cosméticos devido à sua constituição hidrofílica e pela sua biocompatibilidade e estabilidade. Além disso as NP inorgânicas são capazes de ultrapassar algumas limitações das NP orgânicas, reduzindo a probabilidade de efeitos tópicos como irritações cutâneas, sendo também mais apelativas a nível económico, o que tem conduzido a uma vasta variedade de formulações (62).

### **7.1. Nanopartículas de dióxido de titânio**

O dióxido de titânio ( $\text{TiO}_2$ ) é um material frequentemente utilizado em nanotecnologia, devido às suas interessantes propriedades (63). É caracterizado por ser fotoprotetor, ter baixo custo de produção e elevada estabilidade química. O seu elevado índice de refração oferece propriedades óticas, isto é, a resposta de um material face à luz UV. Quando a luz incide em partículas de dióxido de titânio, estas são dispersas ou refratadas na sua superfície, reduzindo a capacidade de absorção da radiação UV (devido ao tamanho das suas partículas ser comparável ao comprimento de onda da luz visível).

Em cosmética, este tipo de NP é utilizado tanto em protetores solares e produtos de maquilhagem, resultando num aspeto mais limpo e apelativo, como em pasta de dentes pelo seu poder abrasivo e branqueador, auxiliando na remoção da placa bacteriana e manchas. A sua utilização em protetores solares tem demonstrado um desenvolvimento muito promissor, ultrapassando as limitações e características comuns de outros materiais convencionais (35).

O mecanismo de toxicidade das NP de óxidos metálicos (como o  $\text{TiO}_2$ ) pode ocorrer por diferentes métodos sendo o mais relevante o stress oxidativo (31). Deste modo, uma das desvantagens do  $\text{TiO}_2$  são as suas propriedades fotocatalíticas, pois quando exposto à radiação UV, pode gerar espécies reativas de oxigénio (ROS). Estas são capazes de degradar moléculas orgânicas e danificar a pele não sendo, portanto, adequado para todos os tipos de pele, como por exemplo, a pele atópica que sendo muito sensível, pode resultar em vermelhidão, descamação e irritação cutânea (64).

## 7.2. Nanopartículas de óxido de zinco

O óxido de zinco (ZnO) é um material semiconductor com uma estrutura eletrônica com baixa toxicidade, quimicamente estável, ação antibacteriana e anti-inflamatória, poder cicatrizante e hipoalergénico. É utilizado em protetores solares pela sua capacidade de absorver, bloquear e refletir os raios UVA e UVB, e igualmente utilizado em cremes, loções, desodorizantes, entre outros (65).

A utilização da nanotecnologia foi um ponto de viragem na resolução do esbranquiçado da pele que ocorre após a aplicação de um protetor solar contendo óxido de zinco. Com a diminuição do tamanho das partículas de óxido de zinco e dióxido de titânio, surgem novas propriedades óticas, a luz visível é assim transmitida e as partículas tornam-se transparentes do ponto de vista ótico (62). Deste modo, resolve-se o problema da opacidade e esbranquiçado cosmeticamente indesejável dos protetores solares inorgânicos, tornando-os comercialmente atrativos, como é possível observar na Figura 12 (comparação entre um protetor solar convencional contendo óxido de zinco e um protetor solar contendo nanopartículas de óxido de zinco).

Estes minerais podem ser considerados bloqueadores de UV de largo espectro quando utilizados em nanoescala, tornando-se invisíveis do ponto de vista ótico, após a aplicação na pele (66,67).

O óxido de zinco é um material muito suscetível a mudanças de pH, sendo esta uma desvantagem. O meio envolvente como o pH e a força iónica, que conduz à agregação das NP, leva a um aumento do seu tamanho e, conseqüentemente resulta na perda das propriedades de atenuação dos raios UV ao longo do tempo, sendo muito importante proteger e armazenar devidamente estes produtos cosméticos (62).



**Figura 12.** Comparação entre um protetor solar convencional de ZnO (lado direito) e um com nanopartículas de ZnO (lado esquerdo)(67)

### **7.3. Nanopartículas de dióxido de silício**

As nanopartículas de dióxido de silício ( $\text{SiO}_2$ ) também denominada de NP de nano sílica, são uma mistura combinada de átomos de silício e oxigênio ligados entre si por ligações covalentes, formando uma estrutura tridimensional. Esta estrutura confere uma área de superfície e porosidade mais elevada, tornando-a um agente anti-aglomerante o que pode ser muito conveniente em cosmética (35). A sílica (também denominada de dióxido de silício) ao apresentar este componente de silício oferece excelentes propriedades de dispersão. As suas formulações possuem uma sensação oleosa, sendo também, utilizados em emulsões (como protetores solares) e podem melhorar a resistência à água e proporcionar a dispersão de filtros físicos e químicos. Consequentemente, aumenta o FPS (Fator de proteção solar). Considerando este efeito, as NP de  $\text{SiO}_2$  são vistas como potenciadores e promotores dos efeitos dos protetores solares, aumentando a sua eficácia (62).

Trata-se de um elemento fundamental nas formulações cosméticas, bem como veículo de fármacos, devido às suas propriedades, nomeadamente: a natureza hidrofílica que proporciona uma maior absorção e hidratação da pele (sendo também compatíveis com peles sensíveis), além do mais apresentam um custo de produção baixo e por fim elevada biocompatibilidade. Estas NP são frequentemente adotadas em produtos cosméticos em que não é necessário enxaguar após a aplicação no cabelo e rosto (68). Devido à sua composição e textura fina, são excelentes candidatos para produtos como batons, podendo ajudar a melhorar o aspeto e a distribuição dos pigmentos existentes, evitando que estes migrem para a linha fina dos lábios, mantendo um aspeto mais uniforme. Esta característica aumenta a textura e o prazo de validade, uma vez que melhora a absorção (29).

No entanto, pode haver desvantagens associadas à acumulação de espécies reativas de oxigênio induzidas por stress oxidativo. A toxicidade das nanopartículas de sílica em queratinócitos e fibroblastos presentes nas camadas da pele, dá origem a uma redução da viabilidade celular conduzindo a irritações cutâneas e sensibilidade (69).

#### 7.4. Nanopartículas de óxido de alumínio

As nanopartículas de óxido de alumínio ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) são utilizadas principalmente como agentes de revestimento em formulações com  $\text{TiO}_2$  e  $\text{ZnO}$ , devido à atividade fotocatalítica das mesmas, para evitar o aumento do stress oxidativo. Para aumentar a dispersão do  $\text{TiO}_2$ , melhorar a biocompatibilidade da formulação e evitar o contato direto do  $\text{TiO}_2$  com a pele, as partículas são revestidas com nanopartículas de óxido de alumínio de modo a aumentar a segurança (62).

Uma das suas vantagens é o facto de ser um material quimicamente inerte a temperaturas elevadas, não reagindo com outros compostos, podendo ser utilizado em diversas formulações conferindo-lhes estabilidade (35). As propriedades físicas das nanopartículas de óxido de alumínio são variadas, desde a sua homogeneidade e efeito de dispersão da luz até ao seu efeito antissético. São utilizadas em cosméticos pela sua excelente absorção de óleos naturais da pele e protecção solar.

Devido à sua ação mecânica, são utilizadas em procedimentos estéticos sobretudo em tratamentos/produtos com efeito *peeling* e esfoliante, promovendo uma microdermoabrasão, facilitando a eliminação das células mortas e impurezas presentes no estrato córneo e deixando a pele radiosa e iluminada.

Contudo, não são das NP mais utilizadas na área da cosmética devido a incompatibilidade com todos os tipos de pele, por serem extremamente abrasivas provocando alterações cutâneas tais como, sensibilidade e irritação, podendo resultar em stress oxidativo (69).

#### 7.5. Nanopartículas de prata

As nanopartículas de prata (Ag) oferecem vários benefícios quando utilizadas em produtos para a pele, devido às suas propriedades antibacterianas e antifúngicas. Os produtos cosméticos são eficazes contra fungos e bactérias, durante longos períodos, contribuindo também para a estabilidade dos mesmos. A eficácia das NP de prata aumenta à medida que o seu tamanho diminui, devido à maior área de superfície de contato, o que aumenta a sua interação com os microrganismos e a pele. No entanto, quanto mais

reduzido é o tamanho das partículas de prata, maior a absorção a nível da epiderme podendo resultar em citotoxicidade, logo a concentração e o tamanho são fatores cruciais aquando da produção de cosméticos (31,62).

Atendendo ao crescimento constante da indústria cosmética, as nanopartículas de prata foram incorporadas em vernizes para unhas para exercerem uma atividade antifúngica, mas podem, também, ser encontradas em desodorizantes, sabonetes, cremes para a acne, geles e *sprays* antissépticos (69).

## **7.6. Nanopartículas de ouro**

O ouro (Au) é utilizado pela sua ação antioxidante, anti-inflamatória, revitalizante, pelo seu poder de rejuvenescimento, auxiliando na firmeza e elasticidade da pele bem como no aumento da produção de colagénio. As nanopartículas de ouro apresentam propriedades óticas únicas para obter efeitos de clareamento e luminosidade da pele e combater sinais de envelhecimento. Estas são altamente estáveis e biocompatíveis com a barreira lipídica da pele devido às suas variadas formas e tamanhos, podendo incluir nanoesferas, nanocristais, entre outras (31). Apresenta como propriedade uma elevada área de superfície podendo penetrar mais facilmente as camadas da epiderme, permitindo uma libertação e ação controlada de ingredientes ativos na pele (69).

São utilizadas em produtos cosmeceúticos e conhecidas pelas suas propriedades de antienvelhecimento e antioxidantes, uma vez que eliminam os radicais livres, bem como pelas suas propriedades antibacteriana e antifúngica (35). Estas NP de ouro estão, igualmente, presentes em produtos como pastas de dentes, cremes, desodorizantes, máscaras faciais e loções. Estas podem, ainda, ser combinadas com NP de prata devido à sua baixa toxicidade e inércia, contribuindo para benefícios complementares e sinérgicos. Ainda assim, apesar de todos os benefícios associados à utilização desta tecnologia, esta apresenta a desvantagem de ser extremamente dispendiosa (62).

### **7.7. Nanopartículas de cobre**

O cobre (Cu) é conhecido pelas suas propriedades antioxidantes, antimicrobianas e cicatrizantes sendo utilizado na indústria farmacêutica em produtos cosmeceuticos, mas em menor escala comparativamente ao ouro e à prata. Devido ao seu papel multifacetado no antienvhecimento, na coloração capilar e na cicatrização, o cobre tem um papel ativo no mercado cosmético. Exerce um papel na estimulação do crescimento capilar através da angiogénese e produção de colagénio, permitindo a estimulação e pigmentação dos folículos capilares. Adicionalmente, a sua ação antioxidante permite combater os radicais livres e prevenir o envelhecimento capilar (62).

As nanopartículas de cobre apresentam uma propriedade diferente de outros metais como o ouro e a prata, pela sua capacidade de coloração, sendo frequentemente utilizadas em cosméticos com cores, como sombras para os olhos e batons (35).

As referidas NP, permitem a libertação de iões do metal que ao penetrarem as membranas das células microbianas, interferem com as funções enzimáticas destas e induzem o stress oxidativo, possuindo propriedades antimicrobianas. Todavia, são partículas que apresentam uma produção complexa, com elevado controlo físico-químico. Estas NP são incorporadas em vários produtos cosméticos pelo seu efeito antimicrobiano e conservante, ajudando a prevenir a contaminação microbiana e prolongar o prazo de validade das formulações, garantindo a segurança e a integridade do produto (70).

### **7.8. Nanopartículas de fulereno**

Os fulerenos particularmente o C60, consistem numa estrutura tridimensional, sendo hidrofóbicos e insolúveis em soluções aquosas devido à sua estrutura à base de carbono, inserindo-se deste modo, na categoria de NP à de base de carbono. São cada vez mais estudadas em forma de NP pelas suas propriedades antioxidantes, foto-protetoras, de clareamento da pele e antienvhecimento, tornando-as atrativas para cuidados de pele (31). O seu poder clareador, através da eliminação de radicais livres induzidos pelos raios UV e pela inibição da produção excessiva de melanina, levaram ao aparecimento de muitos produtos com esta finalidade. As NP de fulerenos têm um papel promissor na

terapia anti-acne, reduzindo a produção de sebo e conferindo propriedades antibacterianas.

Em cosmética, este nanomaterial é utilizado pelas suas características, impedindo a formação de radicais livres de oxigénio sendo adequado para produtos de pele tais como, cremes antirrugas, cremes de clareamento, cremes anti-acne, cremes iluminadores.

Uma grande desvantagem é o impacto ambiental negativo deste tipo de NP, pois trata-se de um material não biodegradável (70,71).

Na Tabela 4, sintetizam-se as vantagens e desvantagens das nanoformulações contendo NP inorgânicas, com exemplos de cosméticos em que são utilizadas.

**Tabela 4.** Síntese de vantagens e desvantagens da utilização cosmética das nanopartículas inorgânicas

<b>Nanopartícula inorgânica</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>	<b>Exemplo de cosmético</b>
<b>Dióxido de titânio</b>	Efeito oclusivo; elevado índice de refração.	Quando exposto à radiação UV, pode gerar ROS.	Protetores solares
<b>Óxido de zinco</b>	Ação antibacteriana e anti-inflamatória; Poder cicatrizante e hipoalergénico.	Suscetível a mudanças de pH; Impacto ambiental.	Protetores solares
<b>Dióxido de silício</b>	Custo de produção baixo; Elevada biocompatibilidade.	Irritações cutâneas.	Batons
<b>Óxido de alumínio</b>	Quimicamente inerte; Elevada estabilidade térmica.	Pode ser abrasivo para alguns tipos de pele.	Esfoliantes
<b>Prata</b>	Propriedades antibacterianas e antifúngicas.	Possível citotoxicidade.	Vernizes para unhas
<b>Ouro</b>	Antioxidante e anti-inflamatório.	Custo de produção elevado.	Produtos de limpeza facial
<b>Cobre</b>	Estimula crescimento capilar.	Produção complexa.	Tintas capilares
<b>Fulereo</b>	Antioxidante; Estabilidade química.	Baixa solubilidade dificulta incorporação em formulações.	Crems antirugas

## **8. Toxicidade e impacto ambiental**

Segundo o Comité Científico para a Segurança dos Consumidores (CCSC) da Comissão Europeia, as NP são consideradas seguras na utilização em cosméticos, havendo diversos produtos no mercado (72).

No decorrer dos últimos anos, foram efetuados diversos estudos sobre o impacto que as NP podem assumir após um longo período de utilização e quais os seus benefícios e malefícios. Geralmente, a penetração das NP está limitada às camadas superficiais da epiderme. No entanto, alguns estudos demonstraram que as NP administradas durante um longo período, foram capazes de penetrar o estrato córneo e atingir camadas epidérmicas mais profundas, havendo a necessidade de compreender o seu impacto toxicológico. A toxicidade das NP depende da forma, carga, solubilidade, propriedades físico-químicas e interação com outros compostos (73).

Quando a barreira cutânea da pele sofre algum tipo de desequilíbrio (como um escaldão, sensibilidade, eczema, acne, feridas, entre outros) pode ocorrer a formação de ROS do qual resulta o stress oxidativo. Aquando da utilização de cosméticos com NP, e à medida que o tamanho das mesmas se torna mais reduzido, existe um aumento da probabilidade de citotoxicidade. Uma das formas mais comuns de nanotoxicidade é o stress oxidativo, consequência de um desequilíbrio entre a acumulação de radicais livres e a diminuição da presença de antioxidantes naturalmente existentes no organismo, sendo responsáveis pela neutralização dos radicais livres (74).

Quando reduzido à escala nanométrica, o dióxido de titânio torna-se fotorreativo resultando num aumento de ROS. Para solucionar a fotorreatividade desta NP, esta é revestida com sílica ou alumínio. Desta forma, o revestimento melhora a dispersão das partículas de  $\text{TiO}_2$  e a sua compatibilidade com outros ativos encapsulados nestas formulações, por isso, todas as formulações de nano-  $\text{TiO}_2$  em cosméticos são utilizadas na sua forma revestida. Na indústria cosmética, foram realizados vários estudos para avaliar a possível toxicidade destas NP quando aplicadas topicamente em peles intactas e em peles comprometidas. A maioria destes estudos revelam que as NP não penetram para além do estrato córneo, e não atingem a derme, e assim não existe absorção sistémica e consequentemente toxicidade, pelo que se pode afirmar que a utilização de NP é segura na formulação de cosméticos tópicos. Não obstante, pode haver reatividade a

determinados produtos consoante o tipo de pele e os ativos constituintes na sua formulação (75).

Para além dos impactos mencionados, o impacto ambiental é também uma preocupação, pois muitas das NP são não biodegradáveis e podem contaminar as águas e os solos. Pode ainda, existir contaminação resultante do transporte de nanomateriais manufacturados das instalações de produção para outros locais de fabrico, bem como as respectivas partículas serem encontradas presentes em resíduos sólidos (efluentes de águas residuais, descargas diretas ou derrames acidentais) podendo ser transportadas para sistemas aquáticos, contaminando-os (76).

## 9. Produtos nanocosméticos comerciais

Na Tabela 5, apresentam-se alguns dos produtos disponíveis no mercado. A utilização de NP orgânicas e NP inorgânicas, transformam estes cosméticos em produtos mais dispendiosos. No entanto, prometem resultados diferenciadores, rápidos e visíveis comparativamente aos cosméticos convencionais (38,77).

**Tabela 5.** Exemplos de nanocosméticos no mercado

Marca comercial	Nanoformulação
Sesderma	C-Vit Liposomal Serum (Lipossomas encapsulados com vitamina C e extrato de <i>Ginkgo biloba</i> )
Chanel	Allure Body Cream (Nanoemulsão)
Joyona	Micro Silk White Lotus Intensive Lotion Mask (NP de prata)
Chantecaille	Nano Gold Energizing Eye Serum (NP de ouro)
L'Oreal	RevitaLift face and neck cream (Nanossomas de pro-retinol A)
Lancôme	Hydra Flash Bronzer Daily Face moisturizer (Nanocápsulas de vitamina E)
Zelens	Zelens Fullerene C-60 Night Cream (NP de fulereno C-60)
Lancôme	Renergie Microlift (NP sílica)

Como referido anteriormente, existem no mercado diversas opções de cosméticos com o uso de nanotecnologia. Conforme o produto cosmético que se pretender formular, existem NP mais apropriadas para determinada formulação nanocosmética.

Com gestão e regulamentação adequada, o uso de NP pode desempenhar um papel importante na melhoria da qualidade de vida, beneficiando a saúde e o bem-estar (78).



## 10. Conclusão

A nanotecnologia tem permitido avanços significativos na indústria cosmética com o surgimento de nanomateriais que conferem inúmeras vantagens.

Através da utilização de NP lipídicas sólidas, é possível, por exemplo, a encapsulação de filtros solares físicos (como o dióxido de titânio e o óxido de zinco) proporcionando um efeito oclusivo sob a pele e a dispersão da radiação UV, aumentando a segurança aquando da exposição solar. Adicionalmente, o esbranquiçado inconveniente resultante da aplicação de proteção solar, demonstrou ser facilmente resolvido com a utilização destas NP.

Com o recurso a NP orgânicas como as NC, e através da sua membrana polimérica e natureza do seu núcleo, foi possível mascarar odores indesejáveis e proteger os ingredientes ativos de fatores externos, aumentando a sua absorção e estabilidade. A incorporação de NP inorgânicas metálicas (como o ouro, a prata, ou o cobre) em produtos cosméticos foi revolucionária, pois proporcionou propriedades antimicrobianas, otimizando a sua eficácia, segurança e contribuindo para formulações inovadoras. A combinação de NP orgânicas e inorgânicas, oferece múltiplos benefícios, cada vez mais explorados, permitindo continuar a procura de soluções inovadoras e eficazes para resultados promissores.

Estas partículas de reduzidas dimensões, prometem a veiculação precisa de ativos ao local de ação, aumento da estabilidade, melhoria da textura dos produtos cosméticos, aumento da eficácia e absorção, entre outras. Porém, oferecem, também, algumas desvantagens como a indução do stress oxidativo, reações alérgicas cutâneas a determinados ativos, reduzida capacidade de transporte em determinadas NP, impacto ambiental, entre outras.

De facto, o surgimento desta área em cosmética levanta questões ambientais como a gestão de resíduos, a poluição dos solos e águas que são indiretamente contaminados. O impacto toxicológico dos produtos nanoformulados e a sua interação com a barreira cutânea da pele é uma questão complexa que exige uma análise específica para cada nanoformulação.

Em síntese, a área da nanotecnologia está em constante evolução, de modo a aprimorar a experiência do consumidor com tratamentos mais especializados com

resultados visíveis e continuando a procura de nanomateriais para produtos inovadores e personalizados.

## 11. Bibliografia

1. Morganti P. Chapter 1 - Nanocosmetics: an introduction. In: Nanda A, Nanda S, Nguyen TA, Rajendran S, Slimani Y, editors. Nanocosmetics [Internet]. Elsevier; 2020. p. 3–16. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128222867000012>
2. Santos AC, Morais F, Simões A, Pereira I, Sequeira JAD, Pereira-Silva M, et al. Nanotechnology for the development of new cosmetic formulations. *Expert Opin Drug Deliv*. 2019 Apr;16(4):313–30.
3. Decreto-Lei n.º 189/2008. Cosméticos. Disponível em: <<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos>>. 2008 Sep.
4. Preetha P, Karthika K. Cosmeceuticals - An evolution. *Int J Chemtech Res*. 2009 Jan 1;1:1217–23.
5. Dreno B, Araviiskaia E, Berardesca E, Bieber T, Hawk J, Sanchez-Viera M, et al. The science of dermocosmetics and its role in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Nov;28(11):1409–17.
6. McKnight G, Shah J, Hargest R. Physiology of the skin. *Surgery (Oxford)* [Internet]. 2022;40(1):8–12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0263931921002398>
7. Stamatas GN, Roux PF, Boireau-Adamezyk E, Lboukili I, Oddos T. Skin maturation from birth to 10 years of age: Structure, function, composition and microbiome. *Exp Dermatol*. 2023 Sep;32(9):1420–9.
8. Aziz ZAA, Mohd-Nasir H, Ahmad A, Mohd Setapar SH, Peng WL, Chuo SC, et al. Role of Nanotechnology for Design and Development of Cosmeceutical: Application in Makeup and Skin Care. *Front Chem*. 2019;7:739.
9. Shokri J. Nanocosmetics: benefits and risks. *Bioimpacts*. 2017;7(4):207–8.
10. Richardson M. Understanding the structure and function of the skin. *Nurs Times*. 99(31):46–8.
11. Lopez-Ojeda W, Pandey A, Alhajj M, Oakley AM. *Anatomy, Skin (Integument)*. 2024.
12. Adeyinka A, Kondamudi NP. *Cyanosis*. 2024.
13. Sabarees G, Velmurugan V, Tamilarasi GP, Alagarsamy V, Raja Solomon V. Recent Advances in Silver Nanoparticles Containing Nanofibers for Chronic Wound Management. *Polymers (Basel)*. 2022 Sep 23;14(19):3994.

14. Gilaberte Y, Prieto-Torres L, Pastushenko I, Juarranz Á. Chapter 1 - Anatomy and Function of the Skin. In: Hamblin MR, Avci P, Prow TW, editors. *Nanoscience in Dermatology* [Internet]. Boston: Academic Press; 2016. p. 1–14. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012802926800001X>
15. Freeman SC, Sonthalia S. *Histology, Keratohyalin Granules*. 2024.
16. Smart Servier Medical Art- Dermatology. Available from: <https://smart.servier.com/?s=epidermis>
17. de Szalay S, Wertz PW. Protective Barriers Provided by the Epidermis. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 5;24(4).
18. Barbieri JS, Wanat K, Seykora J. Skin: Basic Structure and Function. In: McManus LM, Mitchell RN, editors. *Pathobiology of Human Disease* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2014. p. 1134–44. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123864567035012>
19. Yousef H, Alhadj M, Sharma S. *Anatomy, Skin (Integument), Epidermis*. 2024.
20. Green EM, Mansfield JC, Bell JS, Winlove CP. The structure and micromechanics of elastic tissue. *Interface Focus*. 2014 Apr 6;4(2):20130058.
21. Brown TM, Krishnamurthy K. *Histology, Dermis*. 2024.
22. Driskell RR, Jahoda CAB, Chuong CM, Watt FM, Horsley V. Defining dermal adipose tissue. *Exp Dermatol*. 2014 Sep;23(9):629–31.
23. Kim JY, Dao H. *Physiology, Integument*. 2024.
24. Martin KI, Glaser DA. Cosmeceuticals: the new medicine of beauty. *Mo Med*. 2011;108(1):60–3.
25. Boncheva M. The physical chemistry of the stratum corneum lipids. *Int J Cosmet Sci*. 2014 Dec;36(6):505–15.
26. Rancan F, Vogt A. Getting under the skin: what is the potential of the transfollicular route in drug delivery? *Ther Deliv*. 2014 Aug;5(8):875–7.
27. Alkilani AZ, McCrudden MTC, Donnelly RF. Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the stratum corneum. *Pharmaceutics*. 2015 Oct 22;7(4):438–70.
28. Pandey AS, Bawiskar D, Wagh V. *Nanocosmetics and Skin Health: A Comprehensive Review of Nanomaterials in Cosmetic Formulations*. *Cureus*. 2024 Jan;16(1):e52754.

29. Poland CA, Larsen, Read SAK, Hankin SM, Lam, Hr. Title: Assessment of Nano-enabled Technologies in Cosmetics Authors [Internet]. Available from: [www.mst.dk/english](http://www.mst.dk/english)
30. Sawant A, Kamath S, Kg H, Kulyadi GP. Solid-in-Oil-in-Water Emulsion: An Innovative Paradigm to Improve Drug Stability and Biological Activity. *AAPS PharmSciTech*. 2021 Jul 1;22(5):199.
31. Foteva T. NANOTECHNOLOGY IN THE COSMETIC INDUSTRY (REVIEW). *Journal of Chemical Technology and Metallurgy*. 2024;59(1):3–14.
32. Wohlrab J. Topical preparations and their use in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016 Nov;14(11):1061–70.
33. Dubey SK, Dey A, Singhvi G, Pandey MM, Singh V, Kesharwani P. Emerging trends of nanotechnology in advanced cosmetics. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2022 Jun;214:112440.
34. Basavaraj KH. Nanotechnology in medicine and relevance to dermatology: present concepts. *Indian J Dermatol*. 2012 May;57(3):169–74.
35. Li J. Typical Inorganic Nanoparticles Used in Cosmetics. *Highlights in Science, Engineering and Technology*. 2024 Apr 15;91:328–32.
36. Ullah I, Toor MD, Basit A, Mohamed HI, Gamal M, Tanveer NA, et al. Nanotechnology: an Integrated Approach Towards Agriculture Production and Environmental Stress Tolerance in Plants. *Water Air Soil Pollut*. 2023 Nov 16;234(11):666.
37. Biswas A, Bayer IS, Biris AS, Wang T, Dervishi E, Faupel F. Advances in top-down and bottom-up surface nanofabrication: Techniques, applications & future prospects. *Adv Colloid Interface Sci*. 2012 Jan;170(1–2):2–27.
38. Salvioni L, Morelli L, Ochoa E, Labra M, Fiandra L, Palugan L, et al. The emerging role of nanotechnology in skincare. *Adv Colloid Interface Sci*. 2021 Jul;293:102437.
39. Ekpa Effiong D, Uwah TO, Udofa Jumbo E, Akpabio AE. Nanotechnology in Cosmetics: Basics, Current Trends and Safety Concerns-A Review. *Adv Nanopart* [Internet]. 2020;9:1–22. Available from: <https://doi.org/10.4236/anp.2020.91001>
40. Oliveira C, Coelho C, Teixeira JA, Ferreira-Santos P, Botelho CM. Nanocarriers as Active Ingredients Enhancers in the Cosmetic Industry-The

- European and North America Regulation Challenges. *Molecules*. 2022 Mar 3;27(5).
41. Guimarães D, Cavaco-Paulo A, Nogueira E. Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications. *Int J Pharm*. 2021 May 15;601:120571.
  42. Cardoza C, Nagtode V, Pratap A, Mali SN. Emerging applications of nanotechnology in cosmeceutical health science: Latest updates. *Health Sciences Review*. 2022 Sep;4:100051.
  43. Gupta V, Mohapatra S, Mishra H, Farooq U, Kumar K, Ansari MJ, et al. Nanotechnology in Cosmetics and Cosmeceuticals-A Review of Latest Advancements. *Gels*. 2022 Mar 10;8(3).
  44. Matharoo N, Mohd H, Michniak-Kohn B. Transferosomes as a transdermal drug delivery system: Dermal kinetics and recent developments. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2024;16(1):e1918.
  45. Sharma S, Garg A, Agrawal R, Chopra H, Pathak D. A Comprehensive Review on Niosomes as a Tool for Advanced Drug Delivery. *Pharm Nanotechnol*. 2024;12(3):206–28.
  46. Limongi T, Susa F, Marini M, Allione M, Torre B, Pisano R, et al. Lipid-Based Nanovesicular Drug Delivery Systems. *Nanomaterials*. 2021 Dec 14;11(12):3391.
  47. Rahman HS, Othman HH, Hammadi NI, Yeap SK, Amin KM, Abdul Samad N, et al. <p>Novel Drug Delivery Systems for Loading of Natural Plant Extracts and Their Biomedical Applications</p>. *Int J Nanomedicine*. 2020 Apr;Volume 15:2439–83.
  48. Jaiswal M, Dudhe R, Sharma PK. Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. *3 Biotech*. 2015 Apr;5(2):123–7.
  49. López KL, Ravasio A, González-Aramundiz JV, Zacconi FC. Solid Lipid Nanoparticles (SLN) and Nanostructured Lipid Carriers (NLC) Prepared by Microwave and Ultrasound-Assisted Synthesis: Promising Green Strategies for the Nanoworld. *Pharmaceutics*. 2023 Apr 25;15(5).
  50. Naseri N, Valizadeh H, Zakeri-Milani P. Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers: Structure, Preparation and Application. *Adv Pharm Bull*. 2015 Sep;5(3):305–13.

51. Baldim I, Oliveira WP, Kadian V, Rao R, Yadav N, Mahant S, et al. Natural ergot alkaloids in ocular pharmacotherapy: Known molecules for novel nanoparticle-based delivery systems. Vol. 10, *Biomolecules*. MDPI AG; 2020. p. 1–21.
52. Patel NP, Highton A, Moy RL. Properties of topical sunscreen formulations. A review. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992 Apr;18(4):316–20.
53. Smart Servier Medical Art. [cited 2024 Apr 14]; Available from: [smart.servier.com](https://smart.servier.com)
54. Schneider SL, Lim HW. A review of inorganic UV filters zinc oxide and titanium dioxide. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019 Nov;35(6):442–6.
55. Chavda VP, Acharya D, Hala V, Daware S, Vora LK. Sunscreens: A comprehensive review with the application of nanotechnology. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2023 Sep;86:104720.
56. Nohynek GJ, Dufour EK. Nano-sized cosmetic formulations or solid nanoparticles in sunscreens: a risk to human health? *Arch Toxicol*. 2012 Jul;86(7):1063–75.
57. Dréno B, Alexis A, Chuberre B, Marinovich M. Safety of titanium dioxide nanoparticles in cosmetics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Nov;33 Suppl 7:34–46.
58. Yousefi M, Narmani A, Jafari SM. Dendrimers as efficient nanocarriers for the protection and delivery of bioactive phytochemicals. *Adv Colloid Interface Sci*. 2020 Apr;278:102125.
59. Verma V, Ryan KM, Padrela L. Production and isolation of pharmaceutical drug nanoparticles. *Int J Pharm*. 2021 Jun;603:120708.
60. Cheaburu-Yilmaz CN, Karasulu HY, Yilmaz O. Nanoscaled Dispersed Systems Used in Drug-Delivery Applications. In: *Polymeric Nanomaterials in Nanotherapeutics*. Elsevier; 2019. p. 437–68.
61. Shegokar R. What nanocrystals can offer to cosmetic and dermal formulations. In: *Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics*. Elsevier; 2016. p. 69–91.
62. Mascarenhas-Melo F, Mathur A, Murugappan S, Sharma A, Tanwar K, Dua K, et al. Inorganic nanoparticles in dermopharmaceutical and cosmetic products:

- Properties, formulation development, toxicity, and regulatory issues. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2023 Nov;192:25–40.
63. Jacobs JF, van de Poel I, Osseweijer P. Sunscreens with Titanium Dioxide (TiO<sub>2</sub>) Nano-Particles: A Societal Experiment. *Nanoethics*. 2010 Aug 20;4(2):103–13.
64. Bartoszezwska M, Adamska E, Kowalska A, Grobelna B. Novelty Cosmetic Filters Based on Nanomaterials Composed of Titanium Dioxide Nanoparticles. *Molecules*. 2023 Jan 8;28(2):645.
65. Ginzburg AL, Blackburn RS, Santillan C, Truong L, Tanguay RL, Hutchison JE. Zinc oxide-induced changes to sunscreen ingredient efficacy and toxicity under UV irradiation. *Photochem Photobiol Sci*. 2021 Oct;20(10):1273–85.
66. Smijs T, Pavel. Titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens: focus on their safety and effectiveness. *Nanotechnol Sci Appl*. 2011 Oct;95.
67. Morganti P. Use and potential of nanotechnology in cosmetic dermatology. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2010 Feb 24;3:5–13.
68. Fytianos G, Rahdar A, Kyzas GZ. Nanomaterials in Cosmetics: Recent Updates. *Nanomaterials*. 2020 May 20;10(5):979.
69. Sharma A, Agarwal P, Sebghatollahi Z, Mahato N. Functional Nanostructured Materials in the Cosmetics Industry: A Review. Vol. 7, *ChemEngineering*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
70. Alqaraleh SY. Metallic Nanoparticles Applications in Cosmetology: A Comprehensive Review. *Nanomedicine & Nanotechnology Open Access*. 2023;8(3):1–8.
71. Maibach H. Fullerene Nanoparticles: Power Skin Penetration, Antioxidant Defense [Internet]. Available from: [www.CosmeticsandToiletries.com](http://www.CosmeticsandToiletries.com)
72. ELST Antoon V. Opinion of the Scientific Committee on Consumer Safety on Basic Blue 99 (C59); Opinion of the Scientific Committee on Consumer Safety on Basic Blue 99 (C59). 2012; Available from: [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/index_en.htm)
73. Jeswani G, Das Paul S, Chablani L, Ajazuddin. Safety and Toxicity Counts of Nanocosmetics. In: *Nanocosmetics*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 299–335.

74. Dnyandeo Sawant P, Sawant PD. Nano-systems for Cosmetic, and their Nanotoxicity and Regulatory Issues [Internet]. 2017. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/322963953>
75. Dermal exposure to TiO<sub>2</sub> nanoparticles [Internet]. 2019. Available from: [www.skin-alliance.com](http://www.skin-alliance.com)
76. Ray PC, Yu H, Fu PP. Toxicity and environmental risks of nanomaterials: challenges and future needs. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2009 Jan;27(1):1–35.
77. Lohani A, Verma A, Joshi H, Yadav N, Karki N. Nanotechnology-based cosmeceuticals. *ISRN Dermatol.* 2014;2014:843687.
78. Włodarczyk R, Kwarciak-Kozłowska A. Nanoparticles from the Cosmetics and Medical Industries in Legal and Environmental Aspects. *Sustainability.* 2021 May 21;13(11):5805.
79. Gu Y, Han J, Jiang C, Zhang Y. Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging. *Ageing Res Rev.* 2020 May;59:101036.

