

APLICAÇÃO DE NANOTECNOLOGIA EM FORMULAÇÕES FOTOPROTETORAS

ELIPECHUK, Natasha; ZANCAN RONSONI, Lali

natashaelipechuk@yahoo.com.br

Centro de Pós – Graduação Oswaldo Cruz

Resumo: *A nanotecnologia tem sido considerada um dos mais fascinantes avanços tecnológicos do momento, uma vez que fornece entendimento a produção, controle e uso da matéria estruturada em níveis atômicos e moleculares, ou seja, dimensões que variam de 1 a 100 nm. Nesta faixa de tamanho, as propriedades dos materiais passam a ter um comportamento coletivo dos átomos e moléculas que, em conjunto, exibem propriedades químicas, físicas, óticas, magnéticas e elétricas diferentes da sua forma individual. Como por exemplo, o aumento da área superfície com partículas de dimensões nanométricas conferindo aos materiais uma maior reatividade e penetração celular. Desta forma, cientistas são capazes de auto-arranjar átomos em estruturas com propriedades controladas e desejadas. Os produtos fotoprotetores são de extrema importância para a proteção da pele a radiação solar, principalmente no que se refere a câncer de pele, eritemas e envelhecimento precoce. Entretanto, para que estes possam obter efeitos clínicos desejados torna-se necessária uma eficácia significativa e uma aderência de superfície relevante. Considerando tais necessidades a nanotecnologia tem sido estudada e aplicada nestas formulações, das quais iremos revisar e avaliar neste presente estudo.*

Palavras – chave: Nanotecnologia, Fotoproteção e Nanopartículas.

Abstract: *Nanotechnology has been considered one of the most fascinating technological advances of time, since it provides understanding the production, control and use of structured field in atomic and molecular levels, or dimensions that range from 1 to 100 nm. In this size range, the material properties now have a collective behavior of atoms and molecules that together exhibit chemical, physical, optical, magnetic and electric form different individual. As such, the increased surface area of particles with nanometric dimensions giving the material a greater reactivity and cellular penetration. Thus scientists are able to self-arrange atoms in structures with controlled properties and desired. The sunscreen products are extremely important to protect the skin to sunlight, especially with regard to skin cancer, premature aging and erythema. However, for them to achieve desired clinical effects become significant and effectiveness required of a grip relevant surface. Considering these needs nanotechnology has been studied and applied in these formulations, which will review and evaluate this present study.*

Keywords: Nanotechnology, nanoparticles and Photoprotection.

1 NANOTECNOLOGIA E FOTOPROTETORES

A pele é o maior órgão do corpo humano, composta por três camadas epiderme, derme e hipoderme (localizada na camada mais interna do tecido adiposo), é uma barreira protetora contra a perda de água e ação de agentes exógenos. Tal órgão é considerado uma via de administração promissora, uma vez que possui ação sistêmica minimizada, ou seja, é mais seletiva que as demais vias de administração. A epiderme é constituída por várias camadas formadas por queratinócitos nos diferentes estágios celulares, sua formação é dada pelas camadas basal, espinhosa, granulosa e córnea sendo a basal a mais interna das quatro. A camada córnea por sua vez, é a mais externa, possui uma complexa formação estrutural o que dificulta em muito a ação de substâncias de aplicação tópica, mas por outro lado também atua como um reservatório para tais substâncias (GUTERRES et al., 2007; FOLDVARI, 2000; PAESE, 2008 ; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1995).

A radiação ultravioleta (UV) pode acarretar danos crônicos e agudos à pele humana, promovendo o surgimento de eritemas, melanogênese, espessamento da camada córnea, além do aumento no número de queratinócitos. A exposição prolongada e excessiva também pode conduzir ao envelhecimento de pele e o desenvolvimento de carcinomas. Considerando tal fato, filtros solares são utilizados com o intuito de minimizar e proteger a pele contra as ações da radiação solar. A princípio seu uso era indicado somente contra a ação eritematosa da radiação solar, porém, com o passar dos anos este foco foi se modificando e o leque de aplicações aumentando. Atualmente, além da prevenção de eritemas também atuam na prevenção do envelhecimento precoce da pele, fotosensibilidade, câncer de pele e danos causados por radicais livres. A proteção contra ambas às radiações UVA e UVB, tem sido empregada nas formulações de filtros solares mais recentes (MAIER et al., 2005; FLOR et al., 2007).

Os protetores solares podem ser constituídos por dois tipos de filtros: físicos ou químicos. Os filtros físicos são visíveis a olho nu, formam um filme opaco sobre a pele, atuam espalhando e refletindo a radiação UV, basicamente são constituídos por dois tipos de materiais o de óxido de zinco (ZnO) e dióxido de titânio (TiO₂). Esteticamente não são muito aceitos devido à formação de película branca sobre a pele, entretanto possuem menor toxicidade quando comparado aos filtros químicos. Os filtros químicos, por sua vez, absorvem a radiação transformando-a em energias menores e alergênicas ao ser humano, alguns exemplos de filtros químicos são os salicilatos e as benzofenas (SCHULZ et al., 2002; FLOR et al., 2007; PAESE, 2008).

Fotoprotetores com espectro UVB são comumente utilizados, entretanto, nas últimas décadas houve um crescimento significativo no uso de fotoprotetores de amplo espectro, uma vez que a preocupação com relação à radiação UVA tem sido colocada em pauta. O interesse no desenvolvimento de um Fator de Proteção Solar (FPS) elevado conduziu ao estudo de técnicas inovadoras, sendo a mais recente delas a nanotecnologia. Filtros solares associados à nanotecnologia, segundo muitos pesquisadores, promove uma maior efetividade da proteção solar, tendo como vantagens a melhor penetração da pele, liberação de ativos em camadas mais profundas, homogênea distribuição e aumento da estabilidade físico-química (GUTERRES et al., 2007; PAESE, 2008).

A nanotecnologia estuda a obtenção estruturas e materiais em escalas nanométricas sendo que 1nm equivale a 10⁻⁹ metros ou um bilionésimo do metro, ou seja, 100 mil vezes menores do que um fio de cabelo. Pesquisadores prevêm uma movimentação em torno de 1 trilhão de

dólares em dez anos para o segmento de nanotecnologia. No Brasil, a nanotecnologia ainda está começando, entretanto, vários estudos estão em desenvolvimento e muitos já foram finalizados. Empresas renomadas de diferentes segmentos já empregam a nanotecnologia a seus produtos tornando-os mais atrativos ao mercado. É importante ressaltar que no Brasil as áreas cosmética e farmacêutica são responsáveis por grande parte do emprego da nanotecnologia (MORARU et al., 2003).

A otimização de efeito e a flexibilidade no regime de dosagem, fazem com que carreadores coloidais de ativos, tais como nanoesferas, nanoemulsões, nanocápsulas, lipossomas e complexo lipídico tornem-se interessantes e viáveis para as administrações cutânea, oral, intravenosa entre outros. Tais estruturas apresentam elevada área superficial o que lhes confere maior resposta terapêutica direta no sítio de ação, gerando uma liberação homogênea e controlada. Nanocápsulas e nanoesferas são nanoestruturas poliméricas de grande aceitação na indústria cosmética e farmacêutica, por isso, são as estruturas mais utilizadas dentro deste segmento. Tais características proporcionam produtos e medicamentos mais eficazes e com menor toxicidade quando comparado às formulações tradicionais (MOSQUEIRA et al., 2000). Com relação aos protetores solares a afinidade pelo estrato córneo é um dos principais desafios para melhor interação entre a pele e o ativo, com intuito de prolongar a residência destes filtros ao extrato córneo. Nanocápsulas e nanoesferas são empregadas às formulações destes fotoprotetores, considerando sua capacidade de atuar de forma seletiva e eficaz na aderência do extrato córneo. Desta forma, este estudo visa avaliar o emprego da nanotecnologia no desenvolvimento de fotoprotetores físicos e químicos de amplo espectro (FLOR et al., 2007).

2 PELE

A pele é o maior órgão do corpo humano e, juntamente com seus órgãos anexos (pelos, glândulas e unhas), constitui o sistema tegumentar. Em certas áreas do corpo, apresenta modificações de adaptação que conciliam funções de proteção ou metabólicas. Atua como uma interface dinâmica entre o ambiente externo, que continuamente apresenta mudanças, e o ambiente interno do corpo ajudando a manter a homeostasia, além disso, serve como barreira contra microorganismos, a água e a luz solar excessiva (raios ultravioletas) É constituída por duas camadas principais a epiderme e hipoderme. A epiderme externa é estratificada em quatro ou cinco camadas estruturais e a derme espessa e mais profunda, consiste em duas camadas. A hipoderme (tela subcutânea) liga a pele com os órgãos subjacente sendo a mais profunda delas. A epiderme é composta por cinco camadas: camada basal, onde encontramos queratinócitos em diferentes estágios celulares, camada espinhosa, camada granulosa, camada lúcida e camada córnea sendo mais superficial da qual possui importante ação protetora para a pele, além de ser a camada que oferece a principal resistência para penetração de compostos aplicados topicamente. A derme é mais profunda e espessa que a epiderme, contém muitas glândulas sudoríferas, sebáceas e folículos pilosos. A hipoderme ou tela subcutânea liga a derme aos órgãos subjacentes, por esta razão é a mais profunda camada da pele (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995).

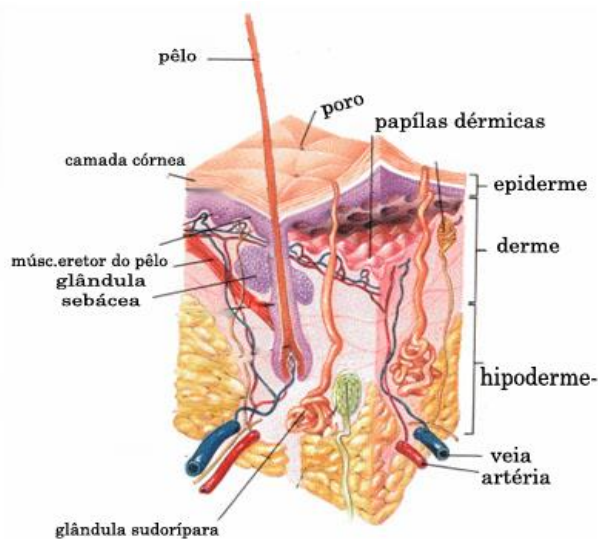


Figura 1 Estrutura da Pele

Fonte: Aula de anatomia (2012)

3 *RADIAÇÃO SOLAR*

O espectro solar que atinge a superfície terrestre é formado por radiações ultravioletas (100 a 400 nm), visíveis (400 a 800 nm) e infravermelhas (acima de 800 nm). O organismo humano percebe a presença destas radiações em diferentes formas, a radiação infravermelha (IV) é percebida sob a forma de calor, a radiação visível (Vis) através de cores detectadas pelo sistema óptico e a radiação ultravioleta (UV) por meio de reações fotoquímicas, tais reações podem estimular a produção de melanina cuja manifestação é visível sob a forma de bronzeamento, leves inflamações até graves queimaduras, além da possibilidade de ocorrerem mutações genéticas e anomalias celulares como o câncer. A UV possui baixo comprimento de onda o que a confere mais energia acarretando em uma maior indução de reações fotoquímicas, além de possuir facilidade para penetrar a estrutura da pele propiciando desta maneira o fotoenvelhecimento (FLOR et al, 2007).

4 *FOTOPROTEÇÃO*

Os filtros solares tem seu uso relatado em cenário mundial a partir de 1928 nos EUA, com o lançamento de uma emulsão contendo dois filtros solares químicos, o salicilato de benzila e o cinamato de benzila. A crescente preocupação com os riscos que a radiação ultravioleta pode acarretar à pele levou a evolução destes filtros, atualmente são divididos em dois tipos: físicos e químicos. Os filtros solares químicos geralmente são substâncias aromáticas conjugadas que possuem um doador de elétrons nas posições orto ou para e um grupo aceptor de elétrons dos quais reflete a radiação. Estes filtros podem produzir radicais livres em resposta da radiação ultravioleta, porém absorve estes antes que possam alcançar

tecidos cutâneos viáveis, mas para que esta ação seja possível é necessária uma alta concentração no extrato córneo por um período de tempo razoável. Por outro lado os filtros físicos principalmente representados pelo TiO_2 e ZnO espalham e reflete a radiação emitida através de diferentes comprimentos de onda, sua principal característica é o bloqueio da radiação solar. Apesar de serem bem efetivos não possui uma boa aceitação pelo consumidor devido sua aparência excessivamente opaca. A eficácia de um filtro solar é dada pelo FPS da qual expressa à capacidade de proteção da pele contra a queimadura ocasionada pelos raios UVB. Este fator é obtido através da razão de tempo requerido para que uma determinada irradiação produza um mínimo de eritema visível. Recentemente o FDA (Food and Drug Administration) estabeleceu um valor de FPS de 30 para os produtos destinados a proteção solar. O desenvolvimento de protetores solares é dado através da associação de um filtro solar (físico ou químico) a um veículo (loções hidro-alcólicas, géis, cremes e loções emulsionadas), esta associação deve ser atóxica, não sensibilizante, irritante ou mutagênica, não devem ser volátil e devem possuir características apropriadas para não absorverem à pele, assim como, devem apresentar estabilidade físico-química. Outro parâmetro importante que deve ser avaliado é a capacidade dessas formulações permanecerem na pele após longo período de exposição à água e ao suor. Um dos principais problemas associados aos protetores solares contendo altas concentrações de filtros químicos é o aumento da alergenicidade, devido a estes apresentarem maior capacidade de penetração à pele do que os filtros físicos. Entretanto, o uso de novas tecnologias aplicadas a estes fotoprotetores podem conduzir a formação de um filme na superfície da pele, promovendo uma liberação gradual e efetiva do ativo contra a radiação solar (FLOR et al, 2007; WEISS, 2007).

5 *NANOPARTÍCULAS*

A nanociência está sendo considerada uma das mais extraordinárias descobertas do conhecimento. Sua aplicação à nanotecnologia promete uma verdadeira revolução industrial no que diz respeito ao entendimento, produção, controle e uso das matérias estruturadas em níveis atômicos e moleculares, ou seja, dimensões de 1 a 100 nanômetros. Um nanômetro equivale a um bilionésimo do metro, para melhor entendimento segue algumas medidas comparativas: um átomo mede em torno de 0,2 nm, um vírus 10 a 100 nm e um fio de cabelo humano cerca de 50 mil nanômetros. Nanopartículas são sistemas nanoestruturados medindo em torno de 10 a 100 nm dentre as quais se destacam as nanopartículas poliméricas, subdivididas em nanocápsulas e nanoesféricas, lipossomas, nanoemulsões, nanopartícula lipídica sólida entre outros (PAESE, 2007).

Lipossomas são partículas coloidais desenvolvidos com fosfolípidos derivados de fontes naturais extraídas e purificadas ou por meio de uma síntese química. Tais nanoestruturas são compostas por uma bicamada lipídica, resistente que envolve o compartimento aquoso protegendo-o do meio externo. Substâncias lipofílicas podem ser incorporadas entre a bicamada lipídica e as substâncias hidrofílicas são solubilizadas no interior de seu espaço aquoso. Essas estruturas são amplamente empregadas para vetorização de ativos em formulações dermocosméticas, por terem uma estrutura apropriada a encapsulação de substâncias ativas hidrofílicas e lipofílicas, uma vez que são constituídos com compostos anfílicos. Entretanto, Guterres e colaboradores (2007) relatam problemas de estabilidade quanto ao armazenamento, assim como problemas de alergenicidade em altas dosagens (GUTERRES et al., 2007).

Nanopartículas lipídicas sólidas são sistemas de liberação de fármacos cuja matriz é constituída por lipídeos sólidos, ao contrário dos lipossomas, possuem excipientes bem tolerados pela pele, podendo ser empregado em matérias-primas para o desenvolvimento de formulações cosméticas e farmacêuticas. Dentre as vantagens de seu uso podemos citar a capacidade de proteção química de componentes lábeis, possibilidade de liberação controlada e aumento da superfície de contato de substâncias encapsuladas ao extrato córneo, além disso, a não utilização de solventes orgânicos para sua produção e facilidade de aumento de escala (AIVES, 2006).

Nanopartículas poliméricas são sistemas carreadores com diâmetros inferiores a 1 μm que diferem entre si, conforme sua composição e organização estrutural em nível molecular. As nanopartículas poliméricas constituídas por uma matriz polimérica, onde a substância ativa pode ficar retida, dispersa ou adsorvida, no polímero, por sua vez, nanocápsulas, são estruturas poliméricas formadas por uma cavidade central oleosa envolvida por uma parede polimérica, onde o ativo pode estar solubilizado na fase oleosa, assim como adsorvido na parede polimérica. A estabilidade físico-química é um fator crucial, visto que quanto maior a estabilidade das substâncias coloidais, maior o potencial para adentrar no mercado cosmético e farmacêutico. A vantagem de utilização deste método é a obtenção espontânea, simples, eficiente e reprodutível de pequenas partículas com alta capacidade de encapsulação de fármacos. Vários fatores podem influenciar a obtenção de partículas em diferentes diâmetros tais como: concentração de fármaco e polímeros, quantidade de tensoativo, concentração de óleo na fase orgânica e velocidade de difusão da fase orgânica na aquosa (WEISS, 2007; PAESE, 2008).

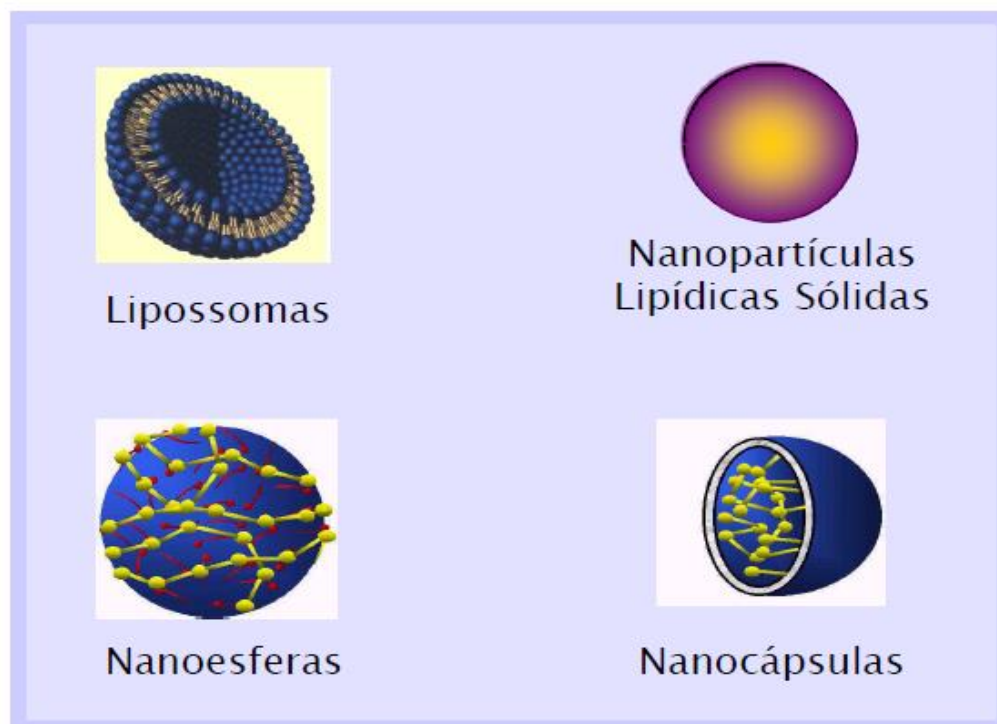


Figura 2 Tipos de nanoestruturas

Fonte: Abdi (2012)

A utilização de nanopartículas poliméricas como sistemas de administração de medicamentos e cosméticos podem trazer alguns benefícios relevantes ao tratamento como:

- Veiculação do principio ativo lipofílico;
- Proteção do ativo contra degradação;
- Liberação controlada e sustentada de fármacos encapsulados;
- Otimização da dose administrada com consequente diminuição da toxicidade e reação adversa inerente à substância;
- Direcionamento do ativo à sítios específicos.

Dentre os principais polímeros utilizados para a produção de nanopartículas poliméricas podemos citar a policaprolactona (PCL), poli-ácido láctico (PLA), poli-ácido glicólico (PGA) e seu copolímero poli- láctico-co-glicólico (PLGA), estes polímeros são conhecidos principalmente pela biocompatibilidade e biodegradabilidade através de vias metabólicas clássica, além de serem aprovados pelo FDA (SIQUEIRA – MOURA, 2011).

Aplicação Tópica

A eficácia de uma formulação de uso tópico é dada principalmente pelo veículo utilizado para a incorporação da substância ativa, uma vez que este é responsável não somente pela solubilização do ativo, mas também pelo maior contato deste com a pele. Uma das maneiras eficazes de obter tais características é através da encapsulação de fármacos em sistemas nanoparticulados. A maior limitação para administração tópica cutânea é a própria pele, que age como uma barreira, prevenindo a entrada de substâncias estranhas e impedindo a saída de substâncias exógenas. Considerando a aplicação de formulações tópicas, alguns fatores são capazes de facilitar à liberação de fármacos e ativos a pele. Estes fatores incluem a massa molar e a lipofilia da substância, o tipo de formulação, a presença ou não de promotores de penetração, além do estado físico do estrato córneo. Outros fatores também devem ser considerados como o grau de hidratação do extrato córneo e a atividade metabólica da pele. O desenvolvimento tecnológico de novas formas farmacêuticas tem sido uma estratégia promissora para aumentar de forma controlada, a penetração de fármacos através da pele. Segundo ALVAREZ – ROMÁN (2004 a, b) nanocápsulas apresentam características vantajosas no uso tópico, dentre elas o pequeno tamanho da partícula que confere um contato íntimo com o extrato córneo promovendo maior tempo de permanência do filtro solar à pele. Um estudo realizado pela Universidade de Farmácia do Rio Grande do Sul demonstrou a eficácia da utilização de nanocápsulas, nanoesferas e nanoemulsões de nimesulida para aplicação tópica. Segundo os autores, os nanocarreadores foram capazes de promover a penetração do fármaco no extrato córneo de forma efetiva, modificando os parâmetros de liberação e difusão da nimesulida, com relação ao fármaco livre (ALVES, 2006; WEISS, 2007).

6 FOTOPROTETORES ASSOCIADOS À NANOPARTÍCULAS

A efetividade de um fotoprotetor é dada pela capacidade do filtro solar em aderir ao estrato córneo. Considerando tal fato, nanopartículas lipídicas sólidas foram estudadas com relação ao seu uso em formulações fotoprotetoras. Os resultados evidenciam que estes sistemas foram capazes por si só de refletir e espalhar a radiação, possibilitando desta maneira na redução da concentração de filtro solar. Além disso, as emulsões com tais partículas foram três vezes mais potentes na fotoproteção do que as emulsões somente com os filtros solares. Esta associação propiciou a formação de um filme sobre a pele detectado por microscopia eletrônica, do qual possui a capacidade de diminuir a perda de água transdérmica favorecendo o grau de hidratação cutânea (MULLER et al., 2001).

Nanopartículas poliméricas tem sido cogitada como uma nova geração de carreadores para bloqueadores UV, tendo como principal objetivo aumentar o tempo de resistência dos filtros solares ao estrato córneo. Um estudo envolvendo suspensões de nanocápsulas contendo metoxinamato de octila apresentou um perfil moderado de liberação, do qual pode ser explicado pela alta hidrofobicidade e cristalinidade do polímero, além da alta lipofilia do ativo (ALVAREZ – ROMÁN et al., 2001).

7 PRODUTOS DISPONÍVEIS NO MERCADO CONTENDO NANOTECNOLOGIA

Atualmente, a maioria dos produtos disponíveis no mercado empregam materiais com propriedades modificadas a partir de nanopartículas sintéticas ou óxidos com materiais nanoformulados. As áreas que empregam tal tecnologia são inúmeras dentre as quais podemos citar a produção de raquetes, bolas de tênis e aditivos e suplementos alimentares (REVISTA NANOTECNOLOGIA., 2009). No contexto de fotoproteção, podemos citar o bloqueador solar fator 100, desenvolvido pela Faculdade de Farmácia e pelo Instituto de Química da UFRGS em parceria com um laboratório nacional (Biolab), o produto desenvolvido a partir de nanocápsulas apresenta alta aderência ao estrato córneo, uma das vantagens existente por esta aderência é o aumento da resistência à água.

8 REGULAMENTAÇÃO

Atualmente, vários produtos e serviços visam proporcionar o aumento da qualidade de vida da população, entretanto, o risco potencial que essas inovações tecnológicas podem representar deve ser avaliado. Na área farmacêutica, produtos desenvolvidos por meio da nanotecnologia têm sido comercializados, principalmente em cosméticos e protetores solares. Na atualidade não existe obrigatoriedade legal para informar a presença de nanoestruturas na composição de cosméticos e não há regulamentações, recomendações ou normas diferenciadas em sua rotulagem, o que nos leva a pressupor a existência de nanocosméticos disponíveis comercialmente que incorporam a nanotecnologia sem que haja um registro formal. Em escala internacional o FDA (*Food and Drug Administration*) regula os produtos de base nanotecnológica caso a caso, tendo como objeto de regulação o produto em si, e não a

tecnologia. No ano de 2006 o FDA anunciou a criação de uma força tarefa interna para a discussão de assuntos relacionados à nanotecnologia, de forma semelhante na Europa os produtos a base de nanotecnologia são regidos por legislação específica e as autoridades regulatórias não exercem um controle rígido sobre a introdução de novos produtos cosméticos no mercado. No Brasil, ainda não existem requisitos específicos para o registro de produtos cosméticos de base nanotecnológica, além disso, praticamente inexistem estudos ou discussões a respeito da regulamentação sobre estes produtos, não tendo desta maneira garantia de que seus riscos e benefícios serão pesquisados e regulamentados. Ao contrário do Brasil, países da Comunidade da União Europeia e Estados Unidos investem constantemente em estudos para o melhor entendimento do emprego desta tecnologia nestas formulações, porém, assim como o Brasil ainda não possuem uma regulamentação definida. Em 2012 o FDA publicou o Guidance For Industry que visa avaliar a segurança de nanomateriais em produtos cosméticos, o FDA acredita que a avaliação de segurança em produtos cosméticos contendo nanomateriais inclui a identificação de risco, avaliação de dose resposta, avaliação de exposição e caracterização de risco. A caracterização dos nanomateriais deve ser voltada as suas propriedades físico-químicas, impurezas, potencial do produto e os níveis de exposição dos ingredientes para auxiliar na determinação de quais outros testes devem ser requeridos. Das quais deve ser robusta e flexível suficiente para a avaliação de nanomateriais. Porém, para tal é necessária à modificação de alguns testes ou até mesmo desenvolvimento de novos métodos que possam caracterizar de forma efetiva as propriedades físico-químicas dessas novas nanoestruturas, pois estas características podem afetar o perfil de toxicidade de nanomateriais e formulações cosméticas (FRONZA, 2007; FDA, 2012).

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do presente estudo concluímos que a aplicação de nanopartículas em formulações tópicas pode ser uma alternativa eficaz e vantajosa quando comparada a formulações já existentes. Quando avaliamos a aplicação de nanopartículas poliméricas a fotoprotetores observamos uma grande efetividade principalmente em relação à aderência ao extrato córneo, redução da toxicidade e intervalo de aplicação, tendo como uma das características principais à formação de uma película fina e protetora contra a radiação ultravioleta, o que confere ao produto redução nas aplicações e uma eficácia elevada. Outro fator do qual deve ser considerado é a regulamentação do uso destas nanopartículas, uma vez que muitos fabricantes acabam omitindo ou até mesmo com receio de aplicar tal tecnologia a seus produtos por não terem respaldo da lei para sua aplicação. Porém, é importante ressaltar que a aplicação da nanotecnologia em especial a produtos voltados a saúde é muito vantajosa e pode trazer avanços jamais vistos pela humanidade.

REFERÊNCIAS

ALVES, M. P. **Formas farmacêuticas plásticas contendo nanocápsulas, nanoesferas e nanoemulsões de minesulida: desenvolvimento, caracterização e avaliação da permeação cutânea in vitro.** Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, 2006.

ALVAREZ – ROMÁN, R.; BARRÉ, G. GUY, R.H.; FESSI, H. Biodegradable polymer nanocapsules containing a sunscreen agente: preparation and photoprotection. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.52, p. 191 -195 2001.

COSMETICS & TOILETRIES Brasil. Nanotecnologia em cosméticos. Ed. Jan-fev. 2008

FDA. Guidance for industry – Safety of Nanomaterials in Cosmetic Products. April, 2012.

FLOR, J.; DAVALOS, M.R.; CORREA, M.A. **Protetores Solares.** Química Nova. v.30, n.1, p.153-158, 2007.

FRONZA, T.; GUTERRES, S.S; POHLMANN, A.R; TEXEIRA, H. Nanocósméticos: Em direção ao estabelecimento de marcos regulatórios, 1 ed. Porto Alegre : **Gráfica da UFRGS**, 2007.

FOLDARI, M. Non-invasive administration of drugs through the skin: challenges in delivey system desing. **PSTT**, v.3, n.12, p.417 – 425, 2000.

GUTERRES, S.S.; ALVES, M. P.; POHLMANN, A.R. Polymeric nanoparticles, nanospheres and nanocapsules for cutaneous applications. **Drug Target Insights**, v.2, p 147 – 157 2007.

HOLUBAR, K; & C. SCHMIDT. **Clinical.Dermatology**, v.16, p. 19-22,1998.

JUNQUEIRA, L.C; E CARNEIRO, J **Histologia Básica**, 9 ed. São Paulo: Guanabara Koogan, cap.18, p.303-314, 1999.

JIMÉNEZ, M.M.; PELLETIER, J.; BOBIN, M.F.; MARTINI,M.C. Influence of encapsulation on the in vitro percutaneous absorption of octyl methoxycinnamate. **International Journal of Pharmaceutical.** V.272, p.45-55, 2004.

KUMAR, P; E K.L. MITTAL. **Handbook of microemulsion science and technology**, New York. 1999.

KREUTER, J. Nanoparticles. In: KREUTER, J. Colloidal Drug Delivery Systems. New York: **Marcel Dekker**, p.219-342, 1994.

LASIC D. Novel applications of liposomes. Trends in Biotechnology. **Elsevier Trends Journal**, v. 16, p. 307-321,1998.

MAIER, T. KORTING, H.C. **Sunscreens – wich ou what for?** Skin Pharmacology and Pysiology, v.18, p. 253 – 262 2005.

MORARU C.I., PANCHAPAKESAN C.P., HUANG Q. Nanotechnology: A New Frontier in Food Science;**Technology**, v. 57, n. 12, p. 24-29, 2003.

MOHAPATRA SS, SAHOO B, KUMAR A. A method of transdermal drug delivery using hyaluronic acid nanoparticles. US PATENT 2007/0036728 A1, 2007.

MOSQUEIRA, V.C.F.; LEGRAND, P.; PINTO – ALPHANDARY, H.; PUISIEUX, F.; BARRAT, G. Poly (D,L-Lactide) Nanocapsules prepared by a solvent displacement process: influence of the composition on physicochemical and structural properties. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.89, n.5, p. 614-626, 2000.

PAESE, K. **Desenvolvimento tecnológico, estudo da fotoestabilidade e avaliação da permeação cutânea *in vitro* da benzofenona-3 a partir de nanocápsulas poliméricas incorporadas em diferentes veículos semi-sólidos.** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós- Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, 2008.

SCHAFFER-KORTING M.; MEHNERT W.; KORTING HC. Lipid nanoparticles for improved topical application of drugs for skin. **Advanced drug delivery reviews**, v. 59, p. 427–443, 2007.

SCHULZ, J.; HOHENBERG, H.; PFLUCKER, F.; GARTNER, E.; WILL, T.; PFEIFFER, S.; WEPF, R.; WENDEL, V.; GERS- BARLAG, H.; WITTERN , K.-P. Distribution of sunscreens on skin. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54(1), p. 157 – 163, 2002.

SIQUEIRA-MOURA M.P. **Nanocarreadores contendo ftalocianina de cloroalumínio: desenvolvimento, caracterização físico-química e avaliação *in vitro* da fotocitotoxicidade em melanoma. 2011. 114f.** Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

WEISS-ANGELI, V. **Desenvolvimento e caracterização de formulações fotoprotetoras contendo nanocápsulas.** Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós –Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, 2007.