

# **DESENVOLVIMENTO DE NANOPARTÍCULAS LIPOFÍLICAS INOVADORAS PARA APLICAÇÃO COSMÉTICA**

Renata Platcheck Raffin, Cândice Caroline Felippi, Alessandra Ströher, Graziela Mezzalira, Gabriele Dadalt, Anderson Ramos Carvalho, Aline Borges Teixeira, Leticia Marques Colomé  
Inventiva Nanotecnologia, Porto Alegre, RS, Brasil.  
renata@inventivananotecnologia.com.br

## **RESUMO**

Nanocosméticos referem-se a formulações cosméticas que conduzem ativos ou outros ingredientes nanoestruturados que atuam de forma controlada, podendo modular a liberação do ativo em camadas mais profundas da pele, tornando-o mais efetivo que os produtos convencionais e apresentam diâmetros compreendidos entre 100 e 600 nm, Nanopartículas lipídicas formam um filme oclusivo que dificulta a perda transepidermal de água, aumentando a quantidade da mesma nas camadas viáveis da pele. Com intuito de obter-se nanopartículas lipofílicas inovadoras, dois ativos foram selecionados para encapsulação: óleo de oliva e vitamina E. O objetivo do presente trabalho foi desenvolver e caracterizar nanopartículas lipofílicas contendo ativos cosméticos e avaliar sua capacidade de oclusividade, almejando sua aplicação cosmética. As nanopartículas foram preparadas através de homogeneização a alta pressão contendo óleo de oliva (7,5%) ou vitamina E (5 %). As suspensões foram caracterizadas quanto ao pH, diâmetro de partícula, teor de vitamina E, tendência a instabilidades físicas, densidade, resíduo seco e número de partículas. A metodologia para determinação da vitamina E em nanopartículas foi validada e a concentração de vitamina E na formulação foi de 100 %. As partículas apresentaram-se como suspensões leitosas brancas, com diâmetro médio de cerca de 120 nm e baixa polidispersão. O pH foi cerca de 6,5 e a densidade próxima a da água. O resíduo seco foi entre 12 e 17 %. As nanopartículas não apresentaram alta tendência a instabilidades físicas e mantiveram-se estáveis após incorporação em creme não iônico. O teste de oclusividade demonstrou o que as nanopartículas aumentaram a oclusão do creme em 33 %, demonstrando seu potencial cosmético.

## **DEVELOPMENT OF INNOVATIVE LIPOPHILIC NANOPARTICLES AIMING A COSMETIC APPLICATION**

### **ABSTRACT**

Nanocosmetics are cosmetic formulations that contain nanostructured actives. These nanostructures control the active release, improve their physical stability and deliver them to deeper skin layers, leading to improved formulations. These formulations present mean diameters between 100 and 600 nm. Lipophilic nanoparticles are able to form an occlusive film over skin surface, reducing transepidermal water loss and, consequently, increasing skin

hydration. Two cosmetic actives were chosen to be encapsulated in nanoparticles. The purpose of this work was to develop and characterize innovative lipophilic nanoparticles containing cosmetic actives, and to evaluate their occlusive properties. The nanoparticles were prepared by high pressure homogenization containing olive oil (7,5%) or vitamin E (5 %). The suspensions were characterized by pH, particle size, vitamin E loading, physical stability, density and number of particles. The analytical methodology to determine vitamin E was validated and the nanoparticles contained 100 % of vitamin E. The nanoparticle suspensions were milky and presented particle size of 120 nm. pH was 6,5 and the density was close to 1 g/mL. The suspensions did not present tendency to physical instabilities and were stable after incorporation in a cosmetic cream. The occlusivity test showed that the incorporation of 5% of nanoparticles in the cream increased the occlusion in 33 %, demonstrating their application in cosmetics.

## **INTRODUÇÃO**

A idealização de beleza é tão antiga quanto a própria humanidade. Relatos históricos evidenciam a busca incessante das civilizações por um padrão estético e pela perfeição da aparência física através da utilização dos recursos disponíveis de suas épocas. Na pré-história, os homens já pintavam e tatuavam seus corpos; no antigo Egito, Cleópatra utilizava leite de cabra em seus banhos, para obter uma pele mais suave e macia e desta forma, incorporou o símbolo da beleza eterna (SCHUELLER; ROMANOWSKI, 2001).

Dados do ano de 2008 informados pela Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (ABIHPEC) apresentaram um crescimento médio de 8% no uso de cosméticos nos últimos cinco anos, evidenciando um aumento da preocupação com a aparência visual, tanto por mulheres quanto por homens. O aumento da expectativa de vida e a conseqüente busca em prevenir e/ou retardar o aparecimento dos sinais de envelhecimento estimulam as pessoas a consumirem uma quantidade e variedade maior de produtos cosméticos por um período mais prolongado com a finalidade de manter a pele mais bonita, jovem e saudável (ABIHPEC, 2009a).

Como consequência desses fatores, a indústria cosmética viu-se obrigada a repensar sua produção e desenvolver produtos cosméticos capazes de suprir as necessidades e exigências dos consumidores. Esta busca estimulou as empresas a investir em pesquisas de novos sistemas para incorporação de ativos cosméticos produzindo formulações mais eficazes e estáveis (MAGDASSI, 1997).

As constantes pesquisas trouxeram avanços e inovações na área cosmética jamais vistas anteriormente. Essas pesquisas convergiram para uma tendência tecnológica mundial em todos os setores de produção: a nanotecnologia. O termo nanotecnologia refere-se ao desenvolvimento de pesquisa e tecnologia em escala atômica e molecular para criar novos materiais e processos com características funcionais diferentes dos materiais comuns, cujo

termo é originário de uma unidade de medida que equivale a  $10^{-9}$  metros (um bilionésimo de um metro) (WOKOVICH et al., 2009).

Segundo o relatório da *Royal Society & The Royal Academy of Engineering*, a nanotecnologia pode ser dividida em quatro grandes áreas: nanomateriais; nanometrologia (eletrônica, optoeletrônica, informação e tecnologia de comunicações); nanobiotecnologia e nanomedicina (RSRAE, 2004). A nanobiotecnologia é a tecnologia aplicada às ciências da vida, sendo que o setor de cosméticos é um dos quais a nanobiotecnologia tem encontrado várias aplicações. Entende-se por nanocosméticos os produtos cosméticos que contém nanoestruturas organizadas e menores que 1000 nm (FRONZA et al., 2007).

Nanocosméticos referem-se a formulações cosméticas que conduzem ativos ou outros ingredientes nanoestruturados que atuarão de forma controlada, podendo modular a liberação do ativo em camadas mais profundas da pele, tornando-o mais efetivo que os produtos convencionais (POLETTO et al., 2008). Na área cosmética, geralmente, as nanopartículas apresentam diâmetros compreendidos entre 100 e 600 nm, podendo variar tanto para cima quanto para baixo desses diâmetros, dependendo do tipo de nanoestrutura utilizada (JIMÉNEZ et al., 2004; MÜLLER et al., 2002).

Algumas das vantagens que podem ser obtidas com a utilização da nanobiotecnologia na produção de nanocosméticos são: proteção das matérias-primas quanto à degradação química ou enzimática, a liberação gradual e em doses favoráveis (no caso de substâncias irritantes em altas doses), melhora na homogeneidade das formulações, o aumento da estabilidade e da eficácia dos produtos e o aumento da capacidade de oclusão da pele, devido ao tamanho nanométrico dos sistemas (FRONZA et al., 2007; MÜLLER et al., 2002; SOMASUNDARAN et al., 2007; WEISS-ANGELI et al., 2008).

A partir da década de 90, verificou-se um crescimento no número de publicações referentes à nanobiotecnologia no desenvolvimento de produtos cutâneos. A empresa francesa L'Oreal foi a pioneira a lançar, em 1995, produtos cosméticos contendo nanoestruturas. São exemplos de produtos cosméticos contendo nanopartículas, disponíveis no mercado mundial: agentes antirrugas, filtros solares, produto para a área dos olhos, produtos anticelulite, xampus, condicionadores, sabonetes, desodorantes, pastas de dentes, bases e pós faciais, batons, sombras, esmaltes, *blush*, perfumes e loções pós-barba (FRONZA et al., 2007; GUTERRES; ALVES; POHLMANN, 2007; POLETTO et al., 2008).

Levando em consideração que a maioria das substâncias ativas possui propriedades físico-químicas inadequadas para permear efetivamente no estrato córneo, foram desenvolvidas diferentes estratégias para aumentar a permeação de substâncias na pele (BARRATT, 2003). Sistemas nanoestruturados, tais como lipossomas, nanoemulsões, nanopartículas lipídicas (sólidas e carreadores lipídicos) e nanopartículas poliméricas (nanocápsulas e nanoesferas) são propostos como carreadores para a liberação de ativos cosméticos na pele, visando modificar e controlar os perfis de liberação, permeação e oclusão (JIMÉNEZ et al., 2004; WISSING; MÜLLER, 2002).

As nanopartículas lipídicas sólidas (NLSs) e os carreadores lipídicos nanoestruturados (CLNs) têm sido profundamente estudados como sistemas carreadores de substâncias. As NLSs e os CLNs são nanoestruturas preparadas com lipídeos biodegradáveis e biocompatíveis (TEERANACHAIDEEKUL et al., 2008).

As NLSs foram desenvolvidas no início da década de 90 como um sistema alternativo para nanoemulsões, lipossomas e nanopartículas poliméricas, formadas por uma matriz lipídica, através da combinação de lipídeos sólidos tanto a temperatura ambiente quanto à temperatura corporal. As NLSs são compostas de 0,1 a 30% de lipídeos sólidos dispersos em uma solução aquosa, estabilizada com 0,5 a 5% de tensoativo, como mostra a Figura 1 (MÜLLER et al., 2004; PARDEIKE et al., 2009).

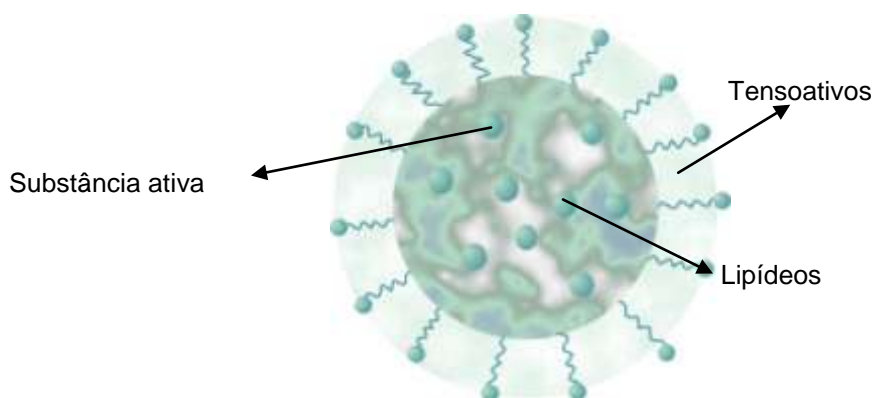


Figura 1. Representação esquemática de uma nanopartícula lipídica sólida (NLS) (VILLAFUERTE et al., 2008).

Os CLNs são considerados a segunda geração de nanopartículas lipídicas, sendo produzidos a partir de uma mistura de lipídeos sólidos e lipídeos líquidos (óleos). A partícula lipídica resultante apresenta ponto de fusão inferior a dos lipídeos sólidos. Os CLNs foram desenvolvidos para solucionar possíveis limitações associadas às NLSs, pois os CLNs apresentam uma maior capacidade de incorporação de compostos ativos, além de eliminar ou minimizar eventuais expulsões de compostos ativos durante o armazenamento. Dessa forma, os CLNs foram desenvolvidos com o objetivo de aumentar a quantidade de substância ativa nas nanoestruturas e evitar sua segregação durante o armazenamento. Para este fim, se consideram três tipos de estruturas CLNs: imperfeito, amorfo e múltiplo (MÜLLER et al., 2002; PARDEIKE et al., 2009).

Alguns cosméticos comercializados atualmente já possuem nanopartículas lipídicas em sua composição, visando melhorar as características de hidratação cutânea. Isto é possível porque as nanopartículas lipídicas formam um filme oclusivo que dificulta a perda transepidérmica de água, aumentando a quantidade da mesma nas camadas viáveis da pele. A oclusão mais eficiente é atingida utilizando lipídeos com baixo ponto de fusão, partículas

altamente cristalinas e de tamanho extremamente reduzido, como mostra a Figura 2 (PARDEIKE et al., 2009; WISSING; MÜLLER, 2003).

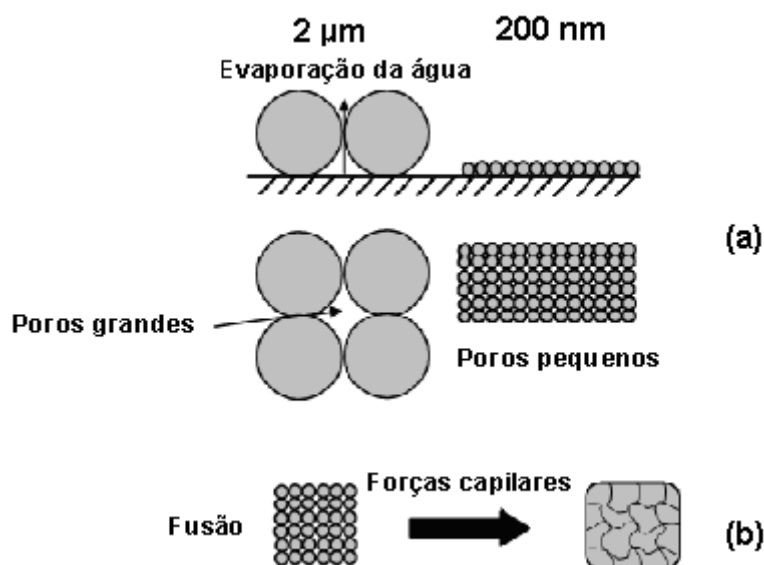


Figura 2. (a) Modelo da formação de filme sobre a pele de partículas lipídicas de 2 µm e de 200 nm e (b) modelo de difusão das nanopartículas para um filme de poucos poros (WISSING e MÜLLER, 2003).

Wissing e Müller (2003) estudaram após 28 dias de tratamento o aumento da hidratação da pele *in vivo*, comparando a utilização de cremes contendo NLSs, com cremes (óleo em água) sem as nanopartículas. O creme contendo as NLSs apresentou maior hidratação do que o creme sem as nanopartículas, sendo que este efeito deve-se a formação do filme criado pelas NLSs. As forças capilares dos poros nanométricos entre as NLSs podem promover a fusão das partículas formando um denso filme sobre a pele (Figura 6). Esse estudo demonstra o efeito oclusivo de nanopartículas lipídicas e o eficiente uso desse carreador em cremes cosméticos com o intuito de aumentar a hidratação da pele.

Liu e colaboradores (2007) investigaram o uso de NLSs no encapsulamento de isotretinoína, que é um ativo utilizado no tratamento de acne. Os autores observaram que o ativo encapsulado evitou a absorção sistêmica, aumentando o tempo de residência do ativo na pele, demonstrando que as NLSs são promissores carreadores em aplicações tópicas.

## OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho são a preparação e caracterização físico-química de nanopartículas lipofílicas contendo óleo de oliva ou vitamina E e avaliação de seu potencial para uso cosmético.

## METODOLOGIA

## **Preparação das nanopartículas lipofílicas**

As nanopartículas lipofílicas foram preparadas através de metodologia exclusiva da Inventiva utilizando homogeneização a alta pressão. Uma formulação foi preparada utilizando óleo de oliva (7,5%) e a outra vitamina E (5 %).

## **Caracterização das nanopartículas**

### *Determinação do diâmetro de partícula*

O diâmetro médio e a distribuição de tamanho das nanopartículas foram determinados através de difração de laser, utilizando o equipamento Mastersizer 2000. As amostras foram diluídas em água até atingirem obscuração padrão do equipamento e lidas utilizando índice de refração 1,46.

### *Avaliação de possíveis fenômenos físicos*

Através de espalhamento múltiplo de luz (Turbiscan Lab), as amostras foram analisadas sem diluição por 1 h (scans a cada 5 min). Alterações na linha de base do gráfico de *delta backscattering* podem indicar fenômenos de coalescência, floculação e sedimentação.

### *Determinação do pH*

O pH foi determinado através de medidas potenciométricas.

### *Determinação do resíduo seco e da densidade*

As amostras foram aquecidas em chapa até completa evaporação. A razão entre a massa inicial e a final foi determinada e expressa em porcentagem. A densidade foi medida em picnômetro de 25 mL calibrado.

### *Determinação do número de partículas*

Para determinação do número de partículas, a técnica de turbidimetria foi empregada. As formulações foram diluídas (água ultra-pura) em concentrações crescentes, obedecendo-se a lei de Lambert-Beer, e posteriormente analisadas em espectrofotômetro UV-1203 (Shimadzu) no comprimento de onda 395 nm. Os resultados de absorvância das respectivas diluições foram utilizadas para o cálculo do número de partículas nas formulações em estudo, através da sua turbidez, utilizando-se as seguintes equações (POLETTTO et al., 2008):

$$\tau = \frac{1}{b} \ln(10) \times A \quad (1)$$

onde b (cm) é a distância do caminho óptico da célula e A é o sinal de absorvância do instrumento. Em uma amostra de partículas esféricas suficientemente diluída, t é uma função do diâmetro das partículas d (cm), a concentração das partículas N (partículas /cm<sup>3</sup>) e a variável adimensional W, que é a eficiência de extinção (Eq. 2):

$$\tau = \frac{\pi}{4} d^2 \times N \times W \quad (2)$$

onde  $W$  é uma função do tipo  $W(x, m)$ , onde  $x$  é o parâmetro de tamanho definido como  $x = \pi d / \lambda$ , onde  $\lambda$  (cm) é o comprimento de onda incidente no meio dispersante, e o parâmetro  $m$  é o índice de refração relativo da partícula. Em um índice de refração relativo fixo,  $W$  pode ser obtido pela relação abaixo (Eq. 3):

$$W = K \times 2 \ln(10) \times \alpha \times d / 3 \quad (3)$$

onde  $d$  (cm) é o diâmetro da partícula,  $\alpha$  (g/cm<sup>3</sup>) é a densidade da partícula e  $K$  (cm<sup>2</sup>/g) é o coeficiente de extinção da amostra, o qual pode ser calculado utilizando-se a Eq. 4:

$$\tau = \ln(10) \times K \times c \quad (4)$$

onde  $c$  (g/cm<sup>3</sup>) é a concentração da amostra.

### **Quantificação da vitamina E**

Para as nanopartículas de vitamina E, a vitamina E foi quantificada em espectrofotômetro UV-Vis no comprimento de onda de 284 nm. As nanopartículas de vitamina E foram dissolvidas em etanol, diluídas e filtradas em membrana de 0,45 µm antes da análise.

O método foi validado utilizando-se amostras de formulação de vitamina E pela determinação dos seguintes parâmetros: linearidade, precisão, exatidão e robustez, seguindo a RE 899 da ANVISA.

#### *Linearidade*

A linearidade foi determinada através da construção de três curvas analíticas, cada uma com cinco concentrações da substância de referência, no intervalo de 60 a 180 µg.ml<sup>-1</sup>, preparadas em etanol. As absorbâncias foram plotadas contra as respectivas concentrações de vitamina E para obter a curva analítica. Os resultados foram avaliados por análise de regressão linear pelo método dos mínimos quadrados para calcular a equação de calibração e o coeficiente de correlação.

#### *Precisão*

A precisão foi determinada através da repetibilidade (intra-dia) e precisão intermediária (inter-dia) das soluções de amostra. A repetibilidade foi conduzida usando seis determinações na mesma concentração, sob as mesmas condições experimentais. Os valores de desvio-padrão relativo (DPR) obtidos nos ensaios intra-dia e inter-dia foram utilizados para avaliar a repetibilidade e a precisão intermediária, respectivamente.

#### *Exatidão*

Para a determinação da exatidão do método, um estudo de recuperação foi realizado pela adição de quantidades conhecidas de solução de vitamina E (30, 60 e 120  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ) adicionadas à suspensão de amostra contendo 50  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  de vitamina E.

#### *Robustez*

O estudo de robustez foi conduzido realizando-se pequenas, mas deliberadas, alterações aos parâmetros otimizados do método, e diferentes condições foram testadas, incluindo: marca do etanol utilizado e comprimento de onda de leitura.

#### **Teste de oclusão *in vitro***

O teste de oclusão das formulações foi realizado em estufa a 30°C. Um volume conhecido de água foi adicionado a frascos de vidro, os quais foram cobertos com papel filtro e após foi adicionada a amostra. Os frascos foram levados à estufa a 30°C e a perda de água foi avaliada nos tempos de 3 e 6 horas. As amostras analisadas foram um creme não iônico e a mesma base adicionada das nanopartículas de óleo de oliva na concentração de 5%.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### *Determinação do diâmetro de partícula, pH, resíduo seco e densidade*

Os resultados dos parâmetros de diâmetro médio de partícula, pH, resíduo seco e densidade encontram-se dispostos na Tabela 1 abaixo. Ambas as formulações apresentaram-se como suspensões leitosas e brancas, com diâmetro nanométrico e estreita distribuição de tamanho de partículas.

Tabela 1. Resultados da caracterização das formulações

<b>Parâmetro</b>	<b>Nanopartículas de óleo de oliva</b>	<b>Nanopartículas de vitamina E</b>
Diâmetro	119 nm	136 nm
pH	6,3	6,8
Resíduo seco	12,05%	17,40%
Densidade	0,9940 g/mL	0,9997 g/mL

As nanopartículas de óleo de oliva foram incorporadas em um creme não iônico e seus diâmetros médios foram determinados. A Figura 3 mostra a comparação entre os diâmetros do creme, das nanopartículas e do creme contendo nanopartículas. Esta análise demonstra que as nanopartículas mantiveram-se íntegras após incorporação no creme, apresentando diâmetro compatível com o inicial.



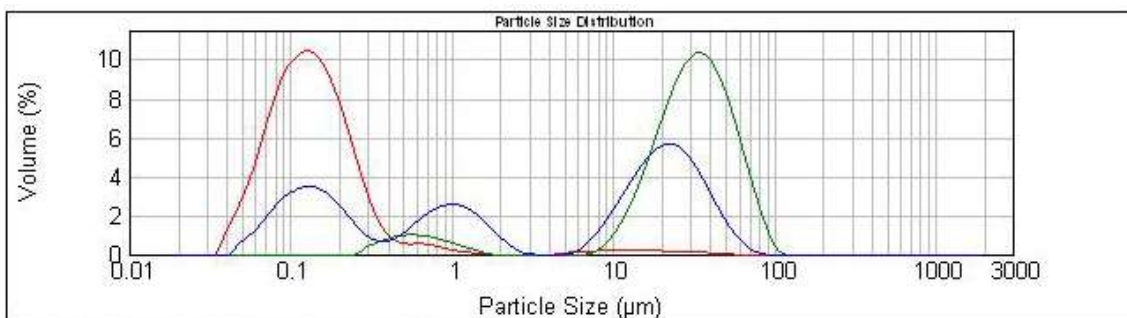


Figura 3. Distribuição de tamanho do creme não iônico (verde), das nanopartículas de óleo de oliva (vermelho) e das nanopartículas incorporadas na base (azul).

As nanopartículas de vitamina E apresentaram distribuição de tamanho estreita conforme Figura 4.

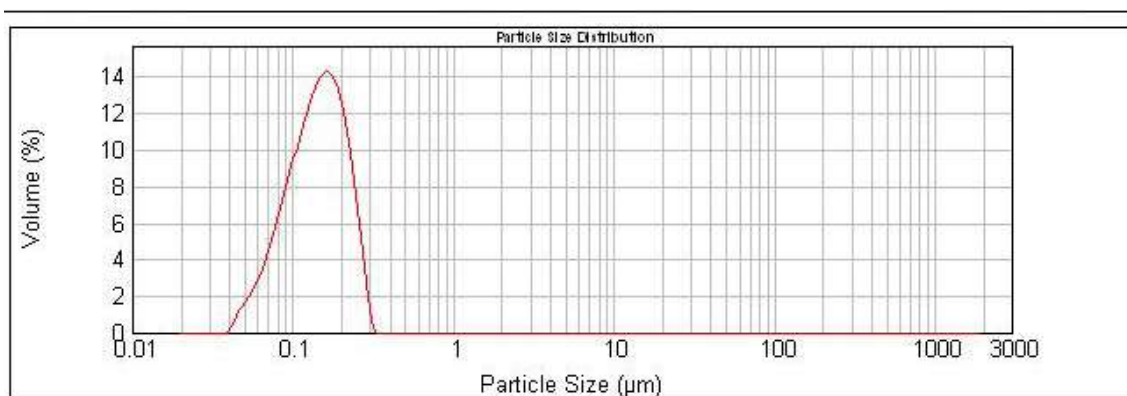


Figura 4. Distribuição de tamanho das nanopartículas de vitamina E.

### Quantificação da vitamina E

#### Linearidade

Uma boa linearidade foi encontrada no intervalo de concentração de 60 a 180  $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ , com um coeficiente de correlação de 0,9993 e a equação de regressão linear  $y = 0,0038x + 0,0256$ .

A validação das três curvas analíticas foi verificada por meio de análise de variância (ANOVA), a qual demonstrou regressão linear significativa e desvio da linearidade não significativa ( $p < 0,0001$ ).

#### Precisão

A precisão avaliada como a repetibilidade do método foi calculada através do desvio padrão relativo (DPR), para seis determinações da concentração de 120  $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ , no mesmo dia e sob as mesmas condições experimentais. O valor de DPR obtido foi de 1,53%.

A precisão intermediária foi avaliada pela comparação dos resultados obtidos em três dias diferentes e entre analistas. O valor de DPR obtido foi de 1,83%, considerando a média de todos os valores experimentais.

#### *Exatidão*

Os valores percentuais de recuperação obtidos para a vitamina E foram entre 97,11 e 100,58%, demonstrando a exatidão do método no intervalo desejado.

#### *Robustez*

Os parâmetros selecionados para avaliação da robustez e os resultados experimentais encontram-se na Tabela 2. Não houve mudanças significativas no método por pequenas mudanças deliberadas em parâmetros críticos do método, demonstrando sua robustez.

Tabela 2. Resultados do estudo de robustez

<b>Parâmetro</b>	<b>Média (%)*</b>	<b>DPR %</b>
Etanol marca 1	99,15	1,53
Etanol marca 2	95,33	1,08
Comprimento de onda 282 nm	91,82	1,01
Comprimento de onda 286 nm	94,35	1,09

\* Média relativa a três determinações experimentais

#### *Determinação do número de partículas*

Os resultados para o número de partículas das formulações avaliadas estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3. Resultados da turbidimetria

<b>Formulação</b>	<b>N (partículas/cm<sup>3</sup>)*</b>	<b>DPR %</b>
Nanopartículas de óleo de oliva	$1,42 \cdot 10^{14}$	1,32
Nanopartículas de vitamina E	$1,42 \cdot 10^{14}$	0,41

\* Média relativa a três determinações experimentais

As nanopartículas tanto de óleo de oliva quanto de vitamina E apresentaram-se estáveis, sem alterações significativas nas análises por espalhamento múltiplo de luz. Os gráficos de *delta backscattering* apresentaram apenas uma leve tendência a sedimentação, considerada normal por se tratarem de suspensões. A Figura 5 mostra o gráfico de variação da luz retroespalhada da amostra de nanopartículas de óleo de oliva.

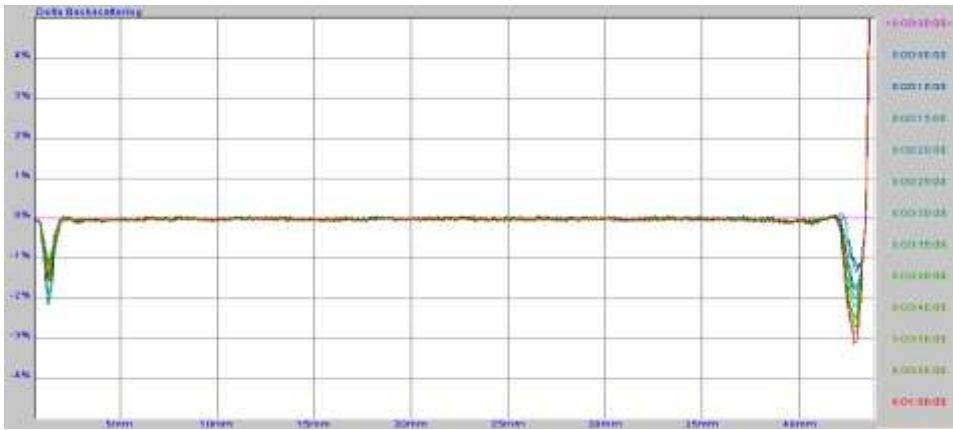


Figura 5. Gráfico de variação da luz retroespalhada da amostra de nanopartículas de óleo de oliva.

### Teste de oclusão *in vitro*

Os resultados do teste de oclusividade das formulações encontram-se na Figura 6. A incorporação das nanopartículas no creme não iônico aumentou em 33 % a oclusividade do produto, mostrando um grande potencial de uso cosmético das nanoestruturas.

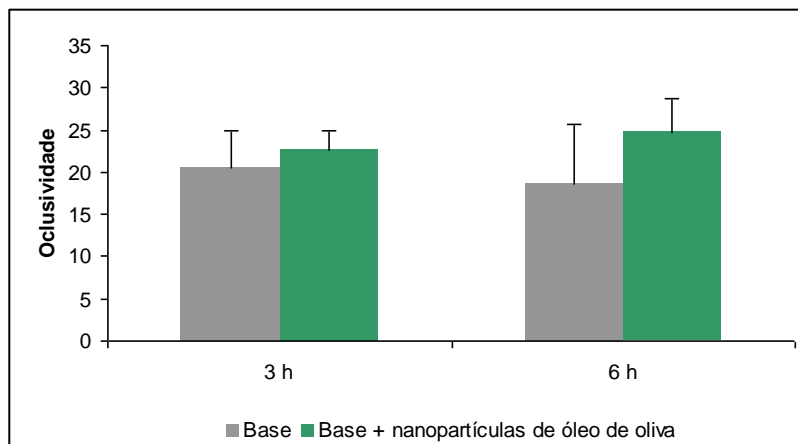


Figura 6. Resultados do teste de oclusividade *in vitro*.

### CONCLUSÃO

As nanopartículas foram preparadas com sucesso tanto contendo óleo de oliva como contendo vitamina E. Os diâmetros foram nanométricos e as formulações apresentaram-se estáveis. Quando incorporadas em um creme não iônico, as nanopartículas mantiveram seu tamanho nanométrico, não sofrendo influência da forma cosmética.

A metodologia para determinação da vitamina E em nanopartículas foi validada e a concentração de vitamina E na formulação foi de 100 %.

O teste de oclusividade demonstrou o que as nanopartículas aumentaram a oclusão do creme em 33 %, demonstrando seu potencial cosmético.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIHPEC. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE HIGIENE PESSOAL, PERFUMARIA E COSMÉTICOS. *Dados do Mercado Brasileiro, 2009a*. Disponível em: [http://www.abihpec.org.br/dadosdomercado\\_dados\\_mercado.php](http://www.abihpec.org.br/dadosdomercado_dados_mercado.php). Acesso em: 29 de agosto de 2009.

ABIHPEC. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE HIGIENE PESSOAL, PERFUMARIA E COSMÉTICOS. *Panorama do Setor: Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos, 2009b*. Disponível em: [http://www.abihpec.org.br/conteudo/material/panoramadosetor/panorama\\_2008\\_2009\\_pt3.pdf](http://www.abihpec.org.br/conteudo/material/panoramadosetor/panorama_2008_2009_pt3.pdf). Acesso em: 29 de agosto de 2009.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 211, de 14 de Julho de 2005. Ficam estabelecidas a Definição e a Classificação de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes.

BARRATT, G. Colloidal drug carriers: achievements and perspectives. *Cellular and Molecular Life Sciences*. v.560, p.21-37, 2003.

FRONZA, T.; GUTERRES, SS.; POHLMANN, AR.; TEIXEIRA, HF. *Nanocosméticos: em direção ao estabelecimento de marcos regulatórios*. Porto Alegre: Gráfica UFRGS, 2007.

GUTERRES, SS.; ALVES, MP.; POHLMANN, AR. Polymeric nanoparticles, nanospheres and nanocapsules, for cutaneous applications. *Drug Target Insights*. p.147–157, 2007.

JIMÉNEZ, MM.; PELLETIER, J.; BOBIN, MF.; MARTINI, MC. Influence of encapsulation on the in vitro percutaneous absorption of octyl methoxycinnamate. *International Journal of Pharmaceutics*. v.272. p.45-55, 2004.

LIU, J.; HU, W.; CHEN, H.; NI, Q.; XU, H.; YANG, X. Isotretinoin-loaded solid lipid nanoparticles with skin targeting for topical delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. v. 328, n. 2, p.191–195, 2007.

MAGDASSI, S. Delivery Systems in Cosmetics. *Colloids and Surfaces* v.123-124, p.671-679, 1997.

MÜLLER, RH.; RADTKE, M.; WISSING, SA. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Advanced Drug Delivery Reviews*. v. 54, p.131–155, 2002.

MÜLLER, RH.; RADTKE, M.; WISSING, SA. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers. *Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology*. v. 10, p.43-56, 2004.

PARDEIKE, J.; HOMMOSS, A.; MÜLLER, RH. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *International Journal of Pharmaceutics*. n.366, p.170–184, 2009.

POLETTO, F; POHLMANN, AR; GUTERRES, SS. Uma pequena grande revolução. *Ciência Hoje*. v. 43, n.255, p.26-31, 2008.

RSRAE. The Royal Society & The Royal Academy of Engineering. *Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties, 2004*. Disponível em: <http://www.nanotec.org.uk/finalReport.htm>. Acesso em: 29 de agosto de 2009.

SCHUELLER, R; ROMANOWSKI, P. *Iniciação à Química Cosmética*. v. 1. São Paulo: Associação Brasileira de Cosmetologia, 2001.

SOMASUNDARAN, P.; MEHTA, SC.; RHEIN, L; CHAKRABORTY, S. Nanotechnology and related safety issues for delivery of active ingredients in cosmetics. *MRS Bulletin*. v.32, p.779-786, 2007.

TEERANACHAIDEEKUL, V.; BOONME, P.; SOUTO, EB.; MÜLLER, RH.; JUNYAPRASERT, VB. Influence of oil content on physicochemical properties and skin distribution of Nile red-loaded NLC. *Journal of Controlled Release*. v. 128, p. 134–141, 2008.

VILLAFUERTE, LR.; GARCÍA, BF.; GARZÓN, ML.; HERNÁNDEZ, AL.; VÁZQUEZ, ML. Nanopartículas Lipídicas Sólidas. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. v. 39, n.1. p. 38-52, 2008.

WEISS-ANGELI, V.; POLETTO, FS.; ZANCAN, LR.; BALDASSO, F.; POHLMANN, AR.; GUTERRES, SS. Nanocapsules of octyl methoxycinnamate containing quercetin delayed the photodegradation of both components under ultraviolet A radiation. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. v.4. P1-10, 2008.

WISSING, AS.; MÜLLER, RH. Solid lipid nanoparticles as carrier for sunscreens: in vitro release and in vivo skin penetration. *Journal of Controlled Release*. v.81, p.225-233, 2002.

WISSING, AS.; MÜLLER, RH. The influence of solid lipid nanoparticles on skin hydration and viscoelasticity – in vivo study. *European. Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.56, p.67-72, 2003.

WOKOVICH, A.; TYNER, K.; DOUB, W.; SADRIEH, N.; BUHSE, LF. Particle size determination of sunscreens formulated with various forms of titanium dioxide. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. p.1-10, 2009.