

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE MEDICAMENTOS
DISCIPLINA DE ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA**



**Nanocápsulas poliméricas como estratégia para aumentar a
eficácia de fotoprotetores**

PATRÍCIA FERNANDES FARIAS

Porto Alegre, novembro de 2010.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE PRODUÇÃO E CONTROLE DE MEDICAMENTOS
DISCIPLINA DE ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA**

Nanocápsulas poliméricas como estratégia para aumentar a eficácia de
fotoprotetores

Trabalho de Conclusão de Curso da Disciplina de Estágio Curricular em
Farmácia

Patrícia Fernandes Farias

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Sílvia Stanisçuaski Guterres

Co-orientadora: Prof^a. Msc. Karina Paese

Porto Alegre, novembro de 2010.

APRESENTAÇÃO

O trabalho em questão é de conclusão da disciplina de Estágio Curricular em Farmácia da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, é pré-requisito para a obtenção do grau Farmacêutico. O mesmo foi elaborado no formato de artigo científico, de acordo com as normas da revista *Cosmetics and Toiletries*. Em anexo ao trabalho, seguem as normas para a formatação de artigos a serem submetidos à revista em questão para a análise da banca examinadora.

Nanocápsulas poliméricas como estratégia para aumentar a eficácia de fotoprotetores

Patrícia Fernandes FARIAS¹, Karina PAESE², Sílvia Stanisçuaski
GUTERRES³

¹ Discente do curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Farmácia, UFRGS. E-mail: patricia.farma@gmail.com

² Professora substituta da disciplina de farmacotécnica, UFRGS.

³ Professora da disciplina de farmacotécnica, UFRGS. Departamento de Produção e Controle de Medicamentos. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga, 2752, CEP: 90680-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

É crescente a preocupação com os efeitos solares sobre os seres humanos, o uso de fotoprotetores pode minimizar esses efeitos. Para aumentar a eficiência de formulações contendo filtros orgânicos podem ser utilizadas nanocápsulas. Este trabalho é uma revisão bibliográfica mostrando as vantagens da utilização desses sistemas na encapsulação de filtros orgânicos.

ABSTRAT

A growing concern for the solar effects on humans, the use of sunscreens can minimize these effects. To increase the efficiency of formulations containing organic filters can be used nanocapsules. This paper is a literature review showing the advantages of using these systems in the encapsulation of organic filters.

RESUMEN

Hay una creciente preocupación acerca de los efectos solares en los seres humanos. Para aumentar la eficacia de las formulaciones que contienen filtros orgánicos se pueden utilizar nanocapsulas. Este trabajo es una revisión de la literatura que demuestra las ventajas de utilizar estos sistemas en la encapsulación de los filtros orgánicos.

INTRODUÇÃO

A exposição à radiação ultravioleta pode ser benéfica quando feita de maneira segura, porém uma exposição contínua e demasiadamente excessiva pode levar a danos na pele, que vão desde alergias e queimaduras, até câncer de pele^{1,2,3}. Desse modo é muito importante cuidar o tempo de exposição ao sol e também os horários em que a radiação é mais intensa, e ainda utilizar sempre guarda-sol, óculos, chapéu e, principalmente, filtro solar.

Atualmente os filtros solares são incorporados a diversos cosméticos de uso diário como xampus, hidratantes corporais, batons, entre outros. Geralmente os fotoprotetores são aplicados em grandes áreas da superfície cutânea, por isso é importante que os filtros sejam retidos na superfície da pele, permeando a pele o mínimo possível. Portanto, um filtro ideal deve ser capaz de formar um filme protetor nas camadas mais externas da pele, permear o mínimo possível para a corrente sanguínea e manter-se estável frente à radiação UV³.

Em meio à busca de novos e eficientes fotoprotetores, surge a nanotecnologia como uma possibilidade promissora de melhorar a ação dos filtros solares. As características físico-químicas de nanocápsulas poliméricas trazem vantagens para a aplicação tópica de agentes fotoprotetores⁴. Os polímeros utilizados para a produção desses sistemas são biodegradáveis e biocompatíveis e seu núcleo oleoso permite a incorporação de filtros altamente lipofílicos que, dessa forma, ganham maior estabilidade química e ficam menos susceptíveis a causar alergias ou irritação cutânea. Além disso, são partículas muito pequenas o que permite a fácil incorporação em formulações semi-sólidas de aplicação cutânea, como géis e cremes^{2,4}.

As nanocápsulas agem ainda como um filtro inorgânico, devido a formação de um filme de partículas que cobre a pele, capaz de refletir e espalhar radiação UV².

Portanto, a utilização de nanocápsulas poliméricas é um assunto em crescente estudo e parece ser o futuro para formulação de fotoprotetores com melhor estabilidade, eficácia e desempenho.

2 METODOLOGIA

Durante os meses de agosto, setembro e outubro do ano de 2010, foi realizada uma revisão bibliográfica sobre o assunto em questão, tendo sido consultado artigos selecionados a partir de pesquisa das bases de dados *Science Direct* e *ISI Web of Knowledge* utilizando palavras-chave como *sunscreens*, *nanocapsules*, *skin* e *stability*, também foram utilizadas outras fontes confiáveis, como site do Instituto Nacional do Câncer (INCA).

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Fotoproteção

A luz solar é significativamente importante para a manutenção da vida na Terra. A radiação ultravioleta é essencial para a dinâmica da atmosfera terrestre e para características climáticas do planeta. Ela é uma importante fonte de energia para plantas e animais.

As radiações do espectro solar que atingem a Terra são principalmente a ultravioleta, com comprimento de onda de 100 a 400 nm, a luz visível, de 400 a 800 nm e o infravermelho, acima de 800 nm. As diferentes radiações são percebidas de forma característica por nosso corpo. A radiação infravermelha, por exemplo, é percebida sob forma de calor, a radiação visível (Vis) é através das cores percebidas pelo sistema óptico e as reações fotoquímicas caracterizam a radiação ultravioleta (UV). De acordo com o comprimento de onda, os raios ultravioletas são classificados em raios UV-C (100-280nm), em raios UV-B (280-320nm) e em raios UV-A (320-400nm)⁵. A radiação UVA possui intensidade constante durante todo o ano, atingindo a pele praticamente da mesma forma durante o inverno ou o verão⁶. Sua intensidade também não varia muito ao longo do dia, sendo pouco maior entre 10 e 16 horas que nos outros horários. Já a radiação UVB tem uma incidência bem maior durante o verão, especialmente entre 10 e 16 horas²⁰.

A radiação UVA é responsável pelo bronzeado obtido após a exposição ao sol. Geralmente não produz eritema, porém atinge a derme mais profundamente do que a radiação UVB, pode induzir o câncer de pele e ainda promover a geração de radicais livres. Já a radiação UVB, que também contribui para o bronzeado, é responsável por induzir a produção de vitamina D e é a maior responsável pelo eritema, além de contribuir para o envelhecimento precoce das células, pois possui uma energia muito elevada. A radiação UVC é a mais agressiva aos seres vivos devido a sua alta energia, mas graças à camada de ozônio não chega até a superfície terrestre⁵.

A radiação ultravioleta apresenta benefícios como o estímulo à produção de vitamina D, cuja falta pode causar raquitismo em crianças²¹. Além disso, tem sido utilizada com sucesso no tratamento de diversas doenças, incluindo Icterícia, Psoríase, Lupus vulgaris e Vitiligo. Essa forma de tratamento, chamada de fototerapia, envolve a exposição regular do paciente a radiação UV, cuidadosamente monitorada por um médico²².

No entanto, em função dos buracos na camada de ozônio, provocados pela civilização e seu descaso com a natureza, estamos mais expostos a esta radiação. Sem a proteção dada pela camada de ozônio, os raios UV podem, mais intensamente, causar queimaduras, fotoalergias, envelhecimento cutâneo e até câncer de pele. Devido esta destruição, os raios UVB, que estão relacionados ao surgimento do câncer de pele, têm aumentado sua incidência sobre a terra. Da mesma forma, tem ocorrido um aumento da incidência dos raios UVC, que são potencialmente mais carcinogênicos do que os UVB. Os raios UVA independem desta camada, e causam câncer de pele em quem se expõe a eles em horários de alta incidência, continuamente e ao longo de muitos anos, visto que seus danos são cumulativos⁶.

Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer, no Brasil, o câncer mais freqüente é o de pele, correspondendo a cerca de 30% de todos os tumores diagnosticados no país. A radiação ultravioleta natural, proveniente do sol, é o seu maior agente etiológico. Os maiores riscos são das pessoas que vivem em locais de alta incidência de luz solar e possuem pele clara. Como o país está situado em uma área geográfica com alta incidência de raios UV e a população brasileira se expõe indiscriminadamente ao sol, por lazer ou trabalho, possuindo mais de 50% dos habitantes com pele clara, nada mais previsível e explicável do que a alta ocorrência do câncer de pele entre os brasileiros. Nosso clima tropical, a grande quantidade de praias, a idéia de beleza associada ao bronzamento e o trabalho rural favorecem ainda mais a exposição excessiva à radiação solar⁶.

O câncer de pele pode ser dividido em dois tipos: o melanoma e o não melanoma. O câncer melanoma possui uma letalidade alta e potencial chance de metástase, porém quando detectado em estágios iniciais é, muitas vezes, curável, e sua incidência é muito baixa. Já o câncer não melanoma possui alta

incidência e é o tipo mais comum de câncer de pele. Porém, apresenta alto índice de cura, visto que seu diagnóstico é simples e precoce⁶.

O número de casos novos de câncer de pele não melanoma estimado para o Brasil no ano de 2010 é de 53.410 entre homens e de 60.440 nas mulheres. Estes valores correspondem a um risco de 56 novos casos a cada 100 mil homens e 61 para cada 100 mil mulheres. Na tabela 1 demonstra-se o risco estimado para câncer não melanoma em homens e mulheres nas diferentes regiões do Brasil⁶.

Tabela 1: Risco estimado de câncer pele não melanoma para cada 100 mil habitantes nas diferentes regiões do Brasil.

	Região Sul	Região Nordeste	Região Sudeste	Região Norte	Região Centro-Oeste
Homens	85	55	53	25	44
Mulheres	87	61	56	28	66

Para que a população possa aproveitar os efeitos benéficos do sol e diminuir seus efeitos maléficos, devem ser adotadas medidas de prevenção, dentre as quais pode-se destacar: evitar a exposição solar entre 10 e 16 horas, pois neste horário a radiação é mais intensa, utilizar guarda-sóis, óculos escuros, chapéus, que representam uma barreira física de proteção, e, principalmente, fotoprotetor²⁰.

Os fotoprotetores são preparações para uso tópico que reduzem os efeitos deletérios da radiação UV na pele e os filtros UV neles empregados necessitam ser química e fotoquimicamente inertes. Estes filtros estão divididos em duas classes: orgânicos e inorgânicos. Os filtros orgânicos são representados, essencialmente, por compostos aromáticos com grupos carboxílicos. No geral, eles apresentam um grupo doador de elétrons, como uma amina ou um grupo metoxila, na posição orto ou para do anel aromático e protegem a pele pela absorção da radiação⁵. Estes agentes de proteção pode apresentar inconvenientes como a geração de intermediários reativos, devido a degradação química, que podem ser responsáveis por reações alérgicas e

fototoxicidade¹¹. Além disso, os filtros orgânicos possuem elevada penetração cutânea o que desfavorece sua ação em fotoprotetores, pois os mesmos devem permanecer no local no qual se destinam a agir, a superfície da pele¹⁸.

Por outro lado, os filtros inorgânicos são capazes de refletir a radiação UV. Estes representam a forma mais segura e eficaz para proteger a pele, pois apresentam baixo potencial de irritação, sendo inclusive, os filtros solares recomendados no preparo de fotoprotetores para uso infantil e pessoas com peles sensíveis. Um ponto negativo na utilização deste tipo de filtro solar é a tendência em deixar uma película branca sobre a pele, que pode ser esteticamente desagradável. Atualmente esse problema é minimizado pela utilização de filtros inorgânicos micronizados, que devido ao tamanho diminuto das partículas refletem luz UV, mas não refletem luz visível diminuindo a intensidade da película branca sobre a pele⁵.

3.2 Nanotecnologia

Existem inúmeros problemas relacionados à administração de medicamentos, entre eles estão os efeitos colaterais, pois o fármaco não atinge somente o órgão afetado. Além disso, o fármaco pode não apresentar uma distribuição homogênea no organismo, acarretando assim menor eficácia do tratamento⁴.

Para minimizar estes problemas, nos últimos anos, tem-se estudado muito a utilização de partículas nanométricas, medindo entre 100 e 1000nm, capazes de entregar o fármaco no sítio alvo, que pode ser o tecido, órgão ou célula, afetado. Esta nova tecnologia é conhecida como nanotecnologia e tem por objetivo a obtenção e controle de materiais e partículas na nanoescala. A nanotecnologia pode ser aplicada em diversas áreas trazendo benefícios a sociedade, entre elas destaca-se as áreas médicas⁷. Apresenta-se como um mercado crescente que vem se expandindo no mundo inteiro e gerando altos investimentos.

Com o auxílio da nanotecnologia os fármacos são direcionados aos tecidos alvos e atuam somente sobre eles, mantendo uma liberação continuada

e diminuindo muito os efeitos colaterais, a esse mecanismo dá-se o nome de vetorização de fármacos. Além disso, a nanotecnologia vem se destacando também na cosmética⁹.

Inúmeras são as nanopartículas que podem ser utilizadas na área da saúde, para vetorização de fármacos ou ativos cosméticos: lipossomas, nanoemulsões, dendrímeros, nanopartículas metálicas, micelas poliméricas, fulerenos, nanopartículas poliméricas e nanopartículas lipídicas. Os lipossomas são partículas anfóteras formadas por bicamadas de fosfolipídeos. Os dendrímeros, também chamados de partículas-cascata, possuem um núcleo polimérico muito vasto em ramificações que servem para aprisionar os fármacos de interesse. As nanopartículas poliméricas, nanocápsulas e nanoesferas, são formadas por polímeros⁸, com características biodegradáveis e possuem maior estabilidade nos fluidos biológicos e durante o armazenamento, quando comparadas aos lipossomas. A nanoemulsão é formada por uma gotícula de óleo sem parede polimérica⁷.

Nanocápsulas e nanoesferas diferem entre si pela composição e organização estrutural. Nas primeiras, existe um invólucro, um filme polimérico cercado um núcleo oleoso, neste caso o fármaco pode estar disperso neste núcleo ou adsorvido na parede polimérica. Por outro lado, o núcleo oleoso está ausente nas nanoesferas, assim o fármaco é adsorvido ou retido em uma rede polimérica⁸.

Devido sua capacidade de vincular ativos altamente lipofílicos as nanocápsulas poliméricas vêm despertando interesse para a vinculação de moléculas com essas características, como é o caso de filtros solares orgânicos⁹. Inúmeros estudos já são encontrados na literatura na área demonstrando as potencialidades desses sistemas para a melhora da performance de produtos utilizados para proteção cutânea frente a exposição a radiação UV solar e são esses estudos o foco principal deste trabalho.

3.3 Nanocápsulas poliméricas aplicadas a fotoproteção

Filtros solares são incorporados a diversos cosméticos de uso diário, como maquiagens, hidratantes e produtos capilares para a proteção contra os efeitos nocivos causados pela radiação solar. Um bom filtro solar deve permanecer na superfície da pele, formando uma película protetora, o que implica em ter alta afinidade pelo estrato córneo, que é camada cutânea mais externa¹.

A busca por novas formas seguras de proteção da pele, com baixo potencial alergênico e toxicológico, vem se tornando crescente na indústria farmacêutica e cosmética. Muitas são as inovações propostas e as pesquisas realizadas em torno deste tema. E em meio a essa busca surge a possibilidade de utilizar a nanotecnologia. A utilização de nanopartículas, poliméricas e lipídicas, ganha destaque como carreadores de filtros orgânicos por aumentar a afinidade do filtro pelo estrato córneo, ajudar no aumento da estabilidade química do agente fotoprotetor e aumentar a proteção solar.

As nanopartículas poliméricas, dentre elas as nanocápsulas, vem se destacando na área cosmética, não só pelo seu alto grau de biocompatibilidade e biodegradabilidade, mas também por possuir um núcleo oleoso que permite a encapsulação de substâncias lipofílicas².

Filtros orgânicos, quando em contato com a pele, podem gerar intermediários reativos responsáveis por fototoxicidade e reações alérgicas¹¹. Desta forma, é muito importante que o filtro tenha uma boa estabilidade química para evitar estes inconvenientes. Uma característica importante das nanocápsulas poliméricas é a sua utilização como potencial estabilizador de filtros químicos. A benzofenona-3 (BZ3), por exemplo, quando encapsulada em nanocápsulas de poli(ϵ -caprolactona) (PCL) e incorporada em hidrogel com posterior exposição à radiação UVA por 13 horas, apresenta significativo retardo em sua fotodegradação quando comparado a outra formulação contendo o mesmo filtro orgânico porém não nanoencapsulado².

Jimézes e colaboradores (2004), já haviam proposto que as nanocápsulas retardam a degradação do agente de proteção. Utilizando

nanocápsulas de PCL contendo metoxicinamato de octila (MCO), um filtro solar orgânico, os autores avaliaram a estabilidade do filtro frente à indução da degradação por um sistema simulador de luz solar. Durante a preparação das nanocápsulas, vários fatores são importantes para que estas sejam adequadas à aplicação cutânea. Além da concentração do polímero, a escolha do tensoativo é fundamental, pois sua natureza está relacionada com o tamanho das partículas formadas. Outro fator a ser levado em consideração é a velocidade de agitação, pois esta também influencia diretamente no tamanho das partículas formadas. Além disso, a quantidade de solvente orgânico usado, da mesma forma que os outros dois fatores citados anteriormente, também é capaz de influenciar essa propriedade física das nanocápsulas. Assim, para o posterior estudo de fotoestabilidade, uma formulação de nanocápsulas foi otimizada, utilizando-se 244,5 mg de PCL, Montanox 80[®], 30 mL de acetona e 350 rpm de agitação, obteve-se a melhor formulação para o estudo. Selecionada a formulação, o MCO foi encapsulado. Após o estudo de fotoestabilidade ficou demonstrado que a preparação contendo MCO nanoencapsulado em nanocápsulas de PCL foi efetiva na redução da degradação química do filtro orgânico induzida pela luz UV¹².

Em outro estudo, as nanocápsulas de PCL, devido a sua biodegradabilidade, sua biocompatibilidade e sua estabilidade química em meio aquoso, foram novamente escolhidas para avaliar a fotoestabilidade de um sistema contendo um filtro orgânico (MCO) e um agente antioxidante (quercetina) formulado com diferentes tensoativos: o monoestearado de sorbitano (Span 60[®]), o polissorbato 80 (Tween 80[®]) e o Epikuron 170[®]. O filtro orgânico utilizado foi o MCO por ser amplamente aplicado em cosméticos devido ao seu alto coeficiente de extinção na região do UVB, e o antioxidante foi a quercetina, que é um flavonóide capaz de combater os radicais livres. Após 15 dias de exposição à radiação UVA não se observou diferença no tamanho das nanocápsulas em todas as formulações, garantindo assim a estabilidade da suspensão independente do tensoativo utilizado. Ao fim do estudo, ficou evidenciado que as nanocápsulas foram capazes de retardar a fotodegradação do MCO e que as nanocápsulas contendo simultaneamente quercetina e Span 60[®] apresentaram os melhores resultados, promovendo

assim maior fotoestabilidade da suspensão. Os autores sugerem que dois mecanismos devem ser os responsáveis por este aumento da fotoestabilidade: a capacidade antioxidante da quercetina e a maior quantidade de nanocápsulas que agem como um filtro solar inorgânico, espalhando luz UV¹¹.

Um fator importante a ser levado em consideração para a utilização de sistemas nanoencapsulados em fotoprotetores é a afinidade dos filtros orgânicos pela camada cutânea mais externa, o estrato córneo, pois o agente fotoprotetor deve permanecer nessa camada que é o local ao qual se destina a agir, possibilitando aumentar sua eficácia. Vários estudos avaliaram a retenção cutânea de filtros orgânicos no estrato córneo quando os ativos apresentavam-se nanoencapsulados. Os estudos citados abaixo utilizaram como metodologia de avaliação a permeação cutânea mimetizada através de teste *in vitro* utilizando célula de difusão de Franz e pele de porco como modelo de membrana.

Conforme já citado, um agente de proteção solar destinado a agir na superfície da pele deve permear o mínimo possível através das camadas cutâneas mais internas, evitando assim que a proteção proposta não ocorra e diminuindo a possibilidade de irritação ou toxicidade causada pelo agente fotoprotetor. Porém isso depende tanto das propriedades físico-químicas do filtro orgânico quanto do sistema carreador. Propriedades como tamanho da partícula, superfície de contato e natureza do veículo são extremamente relevantes para que a substância ativa atinja seu objetivo. Utilizando como polímero o álcool polivinílico ligado a ácidos graxos com dois diferentes graus de substituição (40 e 80%), Luppi e colaboradores (2004) avaliaram a permeação cutânea da BZ3 nanoencapsulada. Todos os sistemas nanoparticulados avaliados foram capazes de diminuir a absorção percutânea da BZ3 quando comparados ao controle. As nanopartículas obtidas com um menor grau de substituição possuíram menor transporte percutâneo e maior localização na epiderme, fazendo com que o agente protetor não chegasse até a circulação sistêmica. Isso foi devido, provavelmente, porque, sendo moléculas anfifílicas, o baixo grau de substituição confere as nanopartículas um equilíbrio hidrófilo-lipófilo adequado para a interação com a pele. Já as

nanopartículas produzidas com alto grau de substituição preveniram a absorção percutânea do filtro orgânico¹⁴.

Em outro estudo, utilizou-se PCL (como polímero) e o MCO (como filtro orgânico) para produzir nanocápsulas e verificar se há aumento na fotoproteção causada pela nanoencapsulação. Primeiramente as nanocápsulas preparadas foram caracterizadas a fim de selecionar qual o melhor tensoativo a ser utilizado. O tamanho médio obtido foi diferente, com poloxamer-188 o tamanho foi superior a 320 nm e com polissorbato-85 foi menor que 300 nm, demonstrando que o tipo e a concentração do estabilizante tem importante papel na formação das nanocápsulas. Após uma semana as partículas obtidas com poloxamer-188 apresentaram agregação independente da concentração utilizada, o que não foi observado com polissorbato-85, concluindo-se que o último apresentou maior afinidade pela superfície do polímero do que o poloxamer-188. Os perfis de liberação do MCO a partir da suspensão de nanocápsulas e do gel, também contendo o ativo nanoencapsulado, foram parecidos quando comparados *in vitro*. É importante salientar que a liberação do MCO a partir da suspensão foi mais rápida do que a do MCO nanoencapsulado e incorporado no gel, sugerindo que o aumento na viscosidade obtida no gel muda a velocidade de difusão do MCO nanoencapsulado¹⁹. Estes mesmos autores avaliaram a fotoproteção provocada pelas nanocápsulas em pele de porco irradiada por luz UVB, os resultados demonstraram que o hidrogel contendo MCO nanoencapsulado reduziu significativamente a indução do eritema causado pela radiação UVB quando comparado com um hidrogel contendo MCO livre, esse fenômeno pode ser explicado pela formação de um filme na superfície da pele, devido a extensa área de contato das nanocápsulas. Assim, este estudo ressalta o importante papel das nanocápsulas poliméricas como carreadores de filtro químicos¹⁹.

Em outro estudo Jiménez e colaboradores (2004) utilizaram novamente PCL e MCO e prepararam diferentes emulsões O/A e A/O com o ativo incorporado na forma livre e na forma nanoencapsulada em ambas. Comparando os resultados dos estudos de permeação *in vitro*, as formulações contendo MCO nanoencapsulado possuem baixa penetração do ativo na pele,

fazendo com que o filtro permaneça mais tempo na superfície da pele. Isso pode ser explicado pelas características do polímero e também pela lenta liberação do filtro, visto que este está majoritariamente encapsulado e não adsorvido na superfície das nanocápsulas¹.

Outro polímero, o acetofalato de celulose, também foi utilizado, com o MCO como filtro orgânico nanoencapsulado. A permeação cutânea do ativo foi comparada com nanoemulsão e emulsão O/A. Neste estudo foi observado que existe uma dependência entre a concentração de polímero utilizada e o tamanho das nanocápsulas obtidas. Assim o tamanho das nanopartículas aumenta com a concentração do polímero, corroborando com estudos anteriormente citados. Foi observado ainda que o MCO incorporado em nanoemulsões penetra mais através da pele quando comparado ao ativo incorporado em nanocápsulas. Os autores relatam que esta diferença se deve ao tamanho e as propriedades físico-químicas das últimas. A estrutura das nanocápsulas é mais rígida do que a da nanoemulsão, limitando a permeação do MCO na pele. Desta forma, o MCO incorporado em nanocápsulas permaneceu nas camadas mais externas da pele, podendo estas partículas serem utilizadas como um sistema carreador em fotoprotetores. Estes mesmos autores afirmam que dois aspectos devem ser levados em consideração na escolha de nanocápsulas para utilização em fotoproteção: suas características de espalhar e refletir a luz, semelhante a filtros inorgânicos e a formação de um depósito de filtro orgânico na superfície da pele para ser liberado lentamente. Deste modo, a nanoencapsulação de MCO é um processo eficiente para garantir a liberação prolongada do filtro orgânico¹⁵.

Utilizando o mesmo polímero Calderilla-Fajardo e colaboradores (2006), avaliaram a penetração cutânea de MCO incorporado em nanocápsulas e nanoemulsões contendo dois diferentes ésteres de sacarose, foi avaliada também uma emulsão contendo o filtro orgânico livre. As nanoemulsões e as emulsões liberaram MCO mais eficientemente do que as nanocápsulas, apresentando assim maior penetração do ativo na pele. As gotículas das nanoemulsões se distribuem mais facilmente na superfície da pele devido ao seu tamanho e acabam possibilitando maior penetração do ativo na pele provavelmente devido sua deformabilidade. Neste trabalho ficou evidenciado

que o laurato de sacarose promoveu maior penetração do MCO no estrato córneo, principalmente quando incorporado em nanoemulsão, quando comparado ao oleato de sacarose, provavelmente devido a alterações nos lipídios da pele geradas pela saturação das cadeias hidrocarbonadas do laurato de sacarose. Já no caso das nanocápsulas essa interação do laurato de sacarose com a membrana pareceu não interferir na liberação e penetração do MCO na pele, provavelmente devido à maior rigidez das nanocápsulas, como citado anteriormente, devido a presença da parede polimérica¹³.

Continuando as pesquisas sobre permeação cutânea de filtros orgânicos nanoencapsulados, Weiss e colaboradores (2010), utilizaram o modelo de células de Franz para avaliar nanocápsulas de PCL contendo MCO a fim de verificar o perfil de permeação deste filtro através da pele. Neste estudo foram utilizados dois métodos de extração do ativo para possibilitar a avaliação do local de liberação do MCO a partir das nanocápsulas. No primeiro método o MCO foi extraído das diferentes camadas da pele utilizando acetoneitrila o que possibilitou o doseamento do ativo livre e também nanoencapsulado, pois este solvente dissolve as nanocápsulas, No segundo método o solvente utilizado foi o miristato de isopropila, que não solubiliza o polímero, mas solubiliza o filtro solar livre, possibilitando o doseamento do ativo livre. Os resultados obtidos demonstraram não haver diferença entre as quantidades doseadas através dos dois métodos nas camadas mais profundas da pele. Entretanto, no estrato córneo houve uma diferença significativa entre a quantidade de MCO livre e total, indicando haver liberação do ativo a partir das nanocápsulas acumuladas nesta camada da pele. As propriedades físico-químicas das nanocápsulas são muito importantes, pois é devido ao seu pequeno tamanho, sua grande área de superfície e as suas características hidrofóbicas que elas permanecem nas camadas mais externas da pele provocando uma liberação sustentada do ativo. Além disso, por não permitirem a passagem do filtro orgânico para as camadas mais profundas da pele, a nanoencapsulação diminui os potenciais riscos de toxicidade dos fotoprotetores¹⁷.

Utilizando esta mesma metodologia com dois métodos de extração, Vettor e colaboradores (2010) avaliaram a permeação de MCO incorporado em nanocápsulas de poli-D-L-ácido láctico (PLA) e posteriormente em um emulgel

contra o filtro livre também incorporado em um emulgel. Os resultados demonstraram que quando o MCO é aplicado nanoencapsulado a maior parte (80 a 85%) da substância ativa fica retida na superfície da pele, em comparação com o emulgel contendo MCO livre (62 a 56%). Grandes quantidades de MCO também foram encontradas no estrato córneo, comprovando a alta afinidade da substância ativa pelas camadas mais externas da pele. A maior diferença encontrada entre o emulgel com MCO nanoencapsulado e o emulgel com MCO livre foi a distribuição entre as camadas da pele. Enquanto no primeiro o acúmulo de ativo foi 10 vezes maior na superfície da pele do que no estrato córneo, no segundo esse valor caiu para apenas 2 vezes. Este resultado permite concluir que o MCO nanoencapsulado tem muita afinidade pelas camadas mais externas da pele e que o estrato córneo funciona como uma barreira limitante para a penetração do filtro. Assim, as nanocápsulas favoreceram o acúmulo do MCO na superfície da pele, dificultando sua absorção¹⁸.

Pode-se observar pelos estudos *in vitro* conduzidos em pele de porco que a utilização de nanocápsulas poliméricas como agentes carreadores de filtros orgânicos altamente lipofílicas, como MCO, por exemplo, quando comparadas à mesma substância em emulsão, diminuem o transporte do filtro orgânico para dentro da pele. Foi o que fez Alvarez-Roman e colaboradores (2004). Usando como polímero PCL, eles observaram que após 6h de aplicação do sistema, a permeação foi abaixo do limite de detecção. O que levou a acreditar que a encapsulação diminui o transporte cutâneo do filtro. Os resultados mostraram que a penetração do filtro nanoencapsulado no estrato córneo é 3,4 vezes maior do que a emulsão. Ou seja, o encapsulamento dificulta a passagem através da epiderme¹⁶.

Já foi evidenciado que nanopartículas lipídicas sólidas atuam muito bem como carreados de filtros solares, como a BZ3, por exemplo. Além disso, essas nanopartículas não agem somente como carreadores, mas também possuem uma atividade significativa como filtros inorgânicos, sendo capazes de espalhar e/ou refletir a radiação UV¹⁰. A última, porém não menos importante, vantagem da incorporação de filtros orgânicos em nanocápsulas poliméricas é o efeito sinérgico obtido, como pode ser observado no estudo desenvolvido por Paese

e colaboradores (2009). Os autores desenvolveram nanocápsulas de PCL contendo BZ3 em seu núcleo lipofílico e incorporaram esse nanossistema em um gel de Carbopol. Avaliou-se, através de varredura em espectrofotômetro, a quantidade de radiação UV absorvida pelo hidrogel contendo nanocápsulas de BZ3, hidrogel contendo nanocápsulas brancas, o ativo solúvel no núcleo das nanocápsulas e o ativo disperso com tensoativo e incorporado em um hidrogel. Os autores observaram que a maior absorção de radiação UV foi obtida na formulação de hidrogel contendo nanocápsulas de BZ3 devido ao efeito sinérgico obtido pela absorção de radiação UV pela BZ3 e ao espalhamento de luz UV obtido pela presença das nanocápsulas na formulação semi-sólida².

A tabela abaixo apresenta um resumo dos estudos publicados até o momento que avaliam as vantagens da utilização de nanocápsulas para a vinculação de filtros solares orgânicos.

Tabela 2: Trabalhos publicados que avaliaram a utilização de nanocápsulas poliméricas para incorporação de filtros solares orgânicos.

Polímero	Filtro orgânico	Objetivo	Resultado	Autor
PCL	MCO	Avaliar a fotoproteção fornecida por nanocápsulas carregadas com filtro orgânico.	Hidrogéis contendo nanocápsulas de MCO foram mais eficazes na proteção contra eritema induzido por radiação UVB.	19
PCL	MCO	Avaliar a liberação de compostos lipofílicos na pele quando nanoencapsulados.	As propriedades físico-químicas das nanocápsulas permitem uma favorável interação com o estrato córneo, garantindo sua liberação onde se destina a agir, na camada mais superficial da pele.	16
Álcool polivinílico	BZ3	Avaliar a penetração cutânea de BZ3 incorporada em nanopartículas poliméricas ligadas em ácidos graxos com dois diferentes graus de substituição.	Nanopartículas com menor grau de substituição diminuem o transporte cutâneo do filtro, fazendo com que fique retido nas camadas mais externas da pele e com maior grau de substituição anula absorção percutânea do filtro solar.	14
PCL	MCO	Verificar o aumento da estabilidade do fotoprotetor nanoencapsulado.	O filtro solar é protegido pelas nanocápsulas, prevenindo sua fotodegradação.	1
PCL	MCO	Avaliar a permeação e acumulação cutânea de filtro químico nanoencapsulado.	As nanocápsulas diminuíram a liberação do filtro funcionando como um sistema de liberação prolongado, além de permanecer nas camadas externas da pele.	12
Acetofalato de celulose	MCO	Avaliar a penetração de MCO a partir de nanocápsulas, nanoemulsões e emulsões convencionais.	As nanocápsulas limitam o transporte do filtro no estrato córneo.	15
Acetofalato de celulose	MCO	Avaliar a penetração cutânea de filtro orgânico em formulações de nanocápsulas, nanoemulsão e emulsão utilizando ésteres de sacarose.	As nanocápsulas foram as que menos permitiram a liberação do filtro, permanecendo este na superfície da pele.	13

PCL	MCO	Verificar a estabilidade de um sistema nanoestruturado contendo simultaneamente um filtro químico e um antioxidante.	A nanoencapsulação simultânea dos dois agentes atrasou a fotodegradação de ambos.	11
PCL	BZ3	Verificar o aumento da fotoestabilidade e o efeito sinérgico da nanoencapsulação.	As nanocápsulas atrasam a degradação da BZ3. Observou-se também efeito sinérgico (químico + físico) das nanocápsulas de BZ3.	2
PCL	MCO	Avaliar a distribuição nas camadas cutâneas do filtro físico nanoencapsulado.	As nanocápsulas não são capazes de atingir as camadas mais profundas da pele, limitando-se ao estrato córneo.	17
PLA	MCO	Avaliar a penetração cutânea de filtro orgânico nanoencapsulado.	As nanocápsulas favorecem o acúmulo do filtro nas camadas mais externas da pele e impedem sua penetração nas camadas mais profundas.	18

4. CONCLUSÃO

São cada vez maiores os riscos de uma exposição descuidada ao sol, devido ao seu alto grau de nocividade. O número de casos de queimaduras e câncer de pele, tanto o melanoma quanto o não melanoma, crescem a cada dia. Além disso, ainda existe o fotoenvelhecimento, que devido ao apelo estético do mundo atual, é um dos principais fatores que leva as pessoas a procurar proteção.

Medidas simples de prevenção podem ser tomadas como o cuidado com o horário de exposição ao sol, procurar usar sempre chapéus e, principalmente a utilização de fotoprotetor.

Visando melhorar a atividade dos fotoprotetores, a nanotecnologia se mostra como ferramenta importante. Conforme o exposto fica evidente as vantagens que as nanocápsulas oferecem como agentes carreadores de filtros orgânicos. Nanocápsulas poliméricas destaca-se como carreadores de filtros orgânicos oleosos, pois são biodegradáveis, biocompatíveis e apresentam propriedades físico-químicas favoráveis a aplicação cutânea. Seu diminuído tamanho de partícula permite uma aplicação confortável na pele além de possuírem grande afinidade pelo estrato córneo, fazendo com que o filtro fique retido no local no qual se destina a agir. Outra vantagem relacionada às nanocápsulas é o aumento da fotoestabilidade do agente de proteção. Além disso, são capazes de formar um filme sobre a pele, agindo como um filtro físico, pois refletem e/ou espalham a radiação UV.

Contudo, fica claro que a utilização de nanocápsulas poliméricas mostra-se promissor para a melhoria de produtos cutâneos destinados a proteger a pele contra a radiação UV.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. M M Jimenez, J Pelletier, M F Bobin, M C Martini. Influence of encapsulation on the in vitro percutaneous absorption of octyl methoxycinnamate, *International Journal of Pharmaceutics* 272: 45-55, 2004.
2. K Paese, A Jäger, F S Polleto, E P Fonseca, B Rossi-Bergmann, A R Pohlmann, S S Guterres. Semisolid Formulation Containing a Nanoencapsulated Sunscreen: Effectiveness, In Vitro Photostability and Immune Response, *Journal of Biomedical Nanotechnology* 5: 1-7, 2009.
3. M Vettor, S Bourgeois, H Fessi, J Pelletier, P Perugine, F Pavaneto, A Bolzinger. Skin absorption studies of octyl-methoxycinnamate loaded poly(D,L-lactide) nanoparticles: Estimation of the UV filter distribution and release behaviour in skin layers, *Journal of Microencapsulation* 27(3): 253-262, 2010.
4. S S Guterres, M P Alves, A R Pholmann. Polymeric Nanoparticles, Nanospheres and Nanocapsules, for Cutaneous Applications, *Drug Target Insights* 2: 147-157, 2007.
5. J Flor, M R Davolos, M A Correa. Protetores Solares, *Química Nova* 30(1), 2007.
6. Instituto Nacional do Câncer. Online. Disponível em <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>. Acesso em 4 out 2010.
7. S R Schaffazick, S S Guterres, L L Freitas, A R Pohlmann. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para a administração de fármacos, *Química Nova* 26(5): 726-737, 2003.
8. F S Polletto, A R Pohlmann, S S Guterres. Uma pequena grande revolução, *Ciência Hoje* 43(225): 26-31, 2008.
9. A Ströher, C J V Armijo, R P Raffin. Nanocosméticos: Conceptos, Ventajas y Aplicaciones, *Cosméticos & Tecnología* 1(5): 26-30, 2010.
10. S A Wissing, R H Müller. The development of an improved carrier system for sunscreen formulations based on crystalline lipid nanoparticles, *International Journal of Pharmaceutics* 242: 373–375, 2002.
11. V Weiss-Angeli, F S Poletto, L R Zancan, F Baldasso, A R Pohlmann, S S Guterres. Nanocapsules of Octyl Methoxycinnamate Containing Quercetin Delayed the Photodegradation of Both Components Under Ultraviolet A Radiation, *Journal of Biomedical Nanotechnology* 4: 80-89, 2008.
12. M M Jiménez, J Pelletier, M F bobbin, M C Martini, H Fessi. Poly-Epsilon-Caprolactone Nanocapsules Containing Octyl Moethoxycinnamate: Preparation and Characterization, *Pharmaceutical Development and Technology* 9(3): 329-339, 2004.

13. S B Calderilla-Fajardo, J Cázares-Delgadillo, R Villalobos-García, D Quintanar-Guerrero, A Ganem-Quintanar, R Robles. Influence of Sucrose Esters on the In Vivo Percutaneous Penetration of Octyl Methoxycinnamate Formulated in Nanocapsules, Nanoemulsion, and Emulsion, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 32: 107-113, 2006.
14. B Luppi, T Cerchiara, F Bigucci, R Basile, V Zecchi. Polymeric nanoparticles composed of fatty acids and polyvinylalcohol for topical application of sunscreens, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 56: 407-411, 2004.
15. B I Oliveira-Martínez, J Cázares-Delgadillo, S B Calderilla-Fajardo, R Villalobos-García, A Ganem-Quintanar, D Quintanar-Guerrero, Preparation of Polymeric Nanocapsules Containing Octyl Methoxycinnamate by the Emulsification-Diffusion Technique: Penetration Across the Stratum Corneum, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 94: 1552-1559, 2005.
16. R Alvarez-Roman, A Naik, Y N Kalia, R H Guy, H Fessi. Enhancement of Topical Delivery from Biodegradable Nanoparticles, *Pharmaceutical Research* 21(10): 1818-1825, 2004.
17. V Weiss-Angeli, S Bourgeois, J Pelletier, S S Guterres, H Fessi, M Bolzinger, Development of an original method to study drug release from polymeric nanocapsules in the skin, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 62: 35-45, 2010.
18. M Vettor, S Bourgeois, H Fessi, J Pelletier, P Perugini, F Pavanetto, M A Bolzinger. Skin absorption studies of octyl-methoxycinnamate loaded poly(D,L-lactide) nanoparticles: Estimation of the UV filter distribution and release behaviour in skin layers, *Journal of Microencapsulation* 27(3): 253–262, 2010.
19. R Alvarez-Roman, G Barré, R H Guy, H Fessi. Biodegradable polymer nanocapsules containing a sunscreen agent: preparation and photoprotection, *EJPB* 52: 191-195, 2001.
20. Sociedade Brasileira de Cirurgia Dermatológica. Online. Disponível em <http://www.sbcd.org.br/pagina.php?id=78> . Acesso em 23 de nov 2010.
21. A L Bueno, M A Czepielewski. The importance for growth of dietary intake of calcium and vitamin D, *Journal de Pediatria* 83(5):386-394, 2008.
22. I Duarte, R Buense, C Kobata. Fototerapia, *Anais V+Brasileiro de Dermatologia* 81(1):74-82, 2006.

ANEXO

Normas para Publicação de Artigos na Cosmetics and Toiletries:

A revista Cosmetics & Toiletries Brasil tem por objetivo publicar trabalhos na forma de artigos originais, revisões, relatório de ensaios, resumo de teses etc, que possam contribuir para o progresso da Cosmetologia.

Os trabalhos submetidos à publicação deverão ser inéditos em língua portuguesa, ser de cunho tecno-científico, e obedecer às seguintes normas:

1. O trabalho deverá vir acompanhado de solicitação e Termo de Cessão de Direitos, subscrito pelo autor principal (aquele mencionado em primeiro quando se tratar de dois ou mais autores).
2. O texto deverá ser em português, com abstracts de até 50 palavras em inglês e em espanhol. A Editora se reserva o direito de proceder à revisão ortográfica e a edição do texto de modo a formatá-lo nos padrões da revista, sem, entretanto, alterar o conteúdo do artigo.
3. A apresentação do texto deverá ser em Word for Windows acompanhado de gráficos, desenhos, esquemas e fotos, igualmente em formato digital.
4. O trabalho deverá conter obrigatoriamente:
 - a) Título
 - b) Nome completo dos autores
 - c) Nome da instituição ou empresa, e cidade, estado/província, país onde o trabalho foi realizado ou de procedência do autor ou dos autores
 - d) Qualificação de cada autor
 - e) O corpo do artigo poderá constar de introdução, objetivo, material e método ou casuística, resultados, discussão e conclusões, e Referências (referências bibliográficas).
 - f) A menção de obras e autores deve, sempre que possível, ser no corpo do texto, pela citação numérica, de acordo com a seqüência que aparece nas Referências.
5. Nas Referências devem constar as referências citadas no corpo do texto e numeradas em números arábicos, na seqüência do aparecimento no texto. A elaboração da lista de Referências deve obedecer às seguintes normas:
 - a) Artigos e periódicos: EK Boisits, JJ McCormack. Neonatal skin: structure and function, *Cosm & Toil* 119(10):54-65, 2005

- b) Livros: PA Otta. Principle of perspiration, 7a. edição, Record Books, New York, 1998, 90-140
- c) Capítulo de livros: RG Provast. Cutaneuos manifestations. In: DJ Wallace, Cosmetology, 1a. ed., XPress, Chicago II, 2004
- d) Trabalho apresentado em evento: VC Reis. Efeito da radiação UV na cor dos cabelos. In: Congresso Nacional de Cosmetologia, Rio de Janeiro, Sociedade de Cosmetologia, 1989
- e) Tese: RR de Souza. Estudo ultra-sonografico da pele (tese). São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual, São Paulo, 1986
- f) Material da web: Associação de Dermatologia. Tensoativos e a pele humana. On line. Disponível em <http://www.dermatologia.med.br/tensoativos/cosméticos.htm>. Acesso em 5 abr 2003
6. A menção de marcas comerciais é permitida, desde que necessárias para identificar produtos mencionados no texto. Não serão aceitos artigos com propósito único de promoção comercial (merchandising).
7. Os conceitos e opiniões, conclusões e informações de qualquer natureza contidas nos trabalhos serão de responsabilidade exclusiva do autor ou dos autores.
8. A critério do Editor, os artigos poderão ser ou não publicados nas edições específicas correspondentes às pautas a que se refere o artigo.
9. Os originais de trabalhos não aceitos para publicação, não serão devolvidos ao autor.