

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

**NANOTECNOLOGIA APLICADA NO DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES
DESPIGMENTANTES**

LARISSA FAGUNDES DE OLIVEIRA

PORTO ALEGRE

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

**NANOTECNOLOGIA APLICADA NO DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES
DESPIGMENTANTES**

LARISSA FAGUNDES DE OLIVEIRA

PROFA. DRA. KARINA PAESE
ORIENTADORA

RAFAELA GAZZI
COORIENTADORA

PORTO ALEGRE
2021

Neste trabalho, foi realizada uma revisão bibliográfica abordando os diferentes tipos de nanotecnologia empregados no encapsulamento de agentes despigmentantes em formulações cosméticas e dermatológicas. A elaboração se deu segundo as normas da “Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas” apresentadas em anexo.

Nanotecnologia aplicada no desenvolvimento de formulações despigmentantes

Larissa Fagundes de Oliveira, Rafaela Gazzi¹, Karina Paese¹

¹ Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul (RS), Brasil.

*Autor correspondente:

Larissa Fagundes de Oliveira

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Porto Alegre, RS, Brasil. Av. Ipiranga, 2752 - Azenha, Porto Alegre - RS, 90610-000.

(+55) 51 997110996

larissa_oliveira.rs@hotmail.com

Resumo

A hiperpigmentação é uma condição de pele comum caracterizada por manchas mais escuras na pele, podendo afetar a autoestima dos pacientes. Atualmente, existem diversos agentes despigmentantes no mercado cosmético que podem ser utilizados para tratar este tipo de condição. No entanto, existem alguns obstáculos para a aplicabilidade dessas substâncias ativas em formulações tópicas, como a baixa estabilidade em formulações e seus efeitos adversos. Nos últimos anos, a nanotecnologia tem surgido como uma alternativa para melhorar a aplicabilidade dessas substâncias. Neste artigo, iremos abordar os principais agentes despigmentantes utilizados no mercado e as vantagens associadas ao uso de sistemas nanoestruturados empregados para a veiculação dessas substâncias ativas. Para o desenvolvimento deste trabalho, foi realizada uma pesquisa bibliográfica dos artigos publicados que tratam de nanotecnologia e agente despigmentantes nos últimos dez anos. A partir desta revisão, podemos concluir que a nanotecnologia é capaz de aumentar a entrega de agentes despigmentantes incorporados em formulações tópicas na pele, podendo representar uma alternativa para aumentar a eficácia e segurança das formulações despigmentantes já presentes no mercado.

Unitermos: nanotecnologia, despigmentantes, nanopartículas,

1. Introdução

A hiperpigmentação é uma condição de pele comum causada pelo acúmulo de melanina em diferentes regiões da pele. A melanina - responsável pela pigmentação da pele, do cabelo e dos olhos - é produzida nos melanócitos a partir da tirosina pela ação da enzima tirosinase. Sua principal função é a proteção da pele contra os possíveis danos causados pelos raios solares. Entretanto, o excesso de melanina pode causar manchas na pele (PILLAIYAR; MANICKAM; NAMASIVAYAM, 2017k, podendo ser manchas relacionadas a idade, sardas, melasma ou hiperpigmentação pós-inflamatória. Existem várias causas possíveis para a hiperpigmentação da pele, como a exposição excessiva ao sol, predisposição genética, fatores hormonais e condições inflamatórias, como no caso da acne e de reações alérgicas (SCHALKKA, 2017). Essas manchas acabam se tornando problemas estéticos aumentando a procura por produtos com ação despigmentante no mercado cosmético.

Os agentes despigmentantes são substâncias capazes de reduzir ou inibir a produção de melanina. No entanto, existem alguns obstáculos para a utilização dessas substâncias, como a baixa estabilidade em formulações devido as suas características físico-químicas e os efeitos adversos observados em alguns casos, como irritação na pele, hipersensibilização, dermatite de contato, entre outros (PARVEZ et al., 2006). O estrato córneo, camada mais externa da pele, representa uma barreira muito eficiente que controla a entrada de substâncias no corpo. Esse fator dificulta a penetração dos ativos presentes em formulações tópicas (VOGT et al., 2016), em especial para ativos hidrofílicos como a hidroquinona, arbutina, ácido kójico, vitamina C, entre outros.

A nanotecnologia tem sido utilizada como uma alternativa para melhorar a entrega de ativos em seu local de ação. Existem diferentes tipos de nanosistemas: lipossomas, nanoemulsões, nanopartículas poliméricas, inorgânicas e lipídicas. O encapsulamento de agentes despigmentantes através desses sistemas é capaz de aumentar a solubilidade, a taxa de dissolução e melhorar a biodisponibilidade desses ativos (MÜLLER; MÄDER; GOHLA, 2000). Além de modificar a penetração dos ativos na pele, as nanopartículas são capazes de aumentar a estabilidade das substâncias encapsuladas e permitem uma liberação controlada desses ativos. Em vista disso, o objetivo deste artigo de revisão é abordar os principais agentes despigmentantes

utilizados no mercado e as vantagens associadas ao uso de sistemas nanoestruturados empregados para a veiculação dessas substâncias ativas.

2. Metodologia

Para o desenvolvimento deste trabalho, foi realizada uma pesquisa bibliográfica dos artigos publicados que tratam de nanotecnologia e agente despigmentantes nos últimos dez anos. As buscas dos artigos foram realizadas em cinco bases de dados bibliográficas — PubMed, Web of Science, Scopus, Science Direct e Scielo. As palavras-chaves utilizadas para a pesquisa foram *whitening agents*, *melasma*, *depigmenting*, *hyperpigmentation*, *skin whiteners*, *nano**, *lipid nanocarriers*, *nanostructured lipid carriers*, *nanoemulsion*, *liposomes* e *nanocapsules*. Foram selecionados artigos que estudavam substâncias ativas veiculadas em nanossistemas visando o tratamento de condições hiperpigmentantes, publicados entre 2011 e 2021. Para a parte conceitual acerca dos nanossistemas, foram utilizadas revisões de literatura consolidadas da área.

3. Resultados e Discussão

3.1 Agentes despigmentantes

Alguns dos despigmentantes mais conhecidos e empregados incluem a hidroquinona, o ácido kójico, o ácido azelaico, a vitamina C e a arbutina. Estes despigmentantes, bem como outros ativos menos empregados, serão apresentados a seguir.

3.1.1 Hidroquinona

A hidroquinona, um composto fenólico, é um dos agentes despigmentantes mais conhecidos no mercado. Sua atividade despigmentante ocorre através da inibição da tirosinase, principal enzima responsável pela produção de melanina. A hidroquinona se liga à histidina e interage com as moléculas de cobre presentes no sítio de ligação da enzima, inibindo assim a síntese de melanina (TSE, 2010). Ela também é capaz de inibir a síntese de RNA e DNA, e pode alterar a formação dos melanossomas, que são organelas presentes nos melanócitos onde ocorre a síntese da melanina. Uma desvantagem que a hidroquinona apresenta é sua fácil oxidação e, por isso, apresenta baixa estabilidade em formulações cosméticas. Conforme a

oxidação ocorre, o creme contendo hidroquinona passa a apresentar uma coloração amarelada/marrom, devendo ser imediatamente descartado (DRAELOS, 2007). Outras duas limitações no uso da hidroquinona são sua baixa penetração na pele devido a sua estrutura hidrofílica, e seus efeitos adversos, como irritação cutânea (HSIEH et al., 2014). Apesar de sua alta eficácia como agente despigmentante, tem se discutido a segurança do uso da hidroquinona pelo seu potencial risco cancerígeno e relatos de ocronose, descoloração azul-esbranquiçada. De acordo com a Anvisa, a utilização da hidroquinona em produtos cosméticos no Brasil não é permitida, portanto seu uso fica restrito a produtos dermatológicos (BRASIL, 2016).

3.1.2 Ácido Kójico

O ácido kójico é um antioxidante hidrofílico conhecido como um dos principais agentes despigmentantes. Ele é sintetizado por fungos dos gêneros *Aspergillus* e *Penicillium*. Assim como a hidroquinona, sua capacidade despigmentante ocorre através da inibição da tirosinase. A tirosinase é ativada pela ligação do íon cobre, liberado pela exposição aos raios UV, em seu sítio ativo. O ácido kójico captura o cobre, impedindo a ativação da tirosinase e, conseqüentemente, a produção de melanina. O ácido kójico é utilizado isoladamente ou combinado a outras substâncias em tratamentos de longo prazo para o melasma. A combinação do ácido kójico com outros agentes, como a hidroquinona e o ácido glicólico, é considerada mais eficaz do que a monoterapia. Sua concentração em formulações é geralmente de 1 a 4% (SAEEDI; ESLAMIFAR; KHEZRI, 2019). Entretanto, o uso de ácido kójico em formulações cosméticas é limitado por sua alta solubilidade em água, dificultando a incorporação do ativo em formulações cosméticas à base de óleo (LAJIS; HAMID; ARIFF, 2012). Além disso, o ácido kójico possui baixa penetração na pele, pode causar irritação na pele e é instável durante o período de armazenamento. Devido a esses fatores, o uso de nanotecnologia tem sido uma alternativa para melhorar a eficácia, estabilidade e segurança das formulações contendo ácido kójico (KHEZRI et al., 2020).

3.1.3 Arbutina

A arbutina é um derivado da hidroquinona que pode ser encontrada em folhas da uva-ursina, conhecida como *bearberry* (DESMEDT et al., 2016). A arbutina possui

uma estrutura semelhante a tirosina, substrato da tirosinase, inibindo competitivamente a enzima (ZHU; GAO, 2008). Apesar de ser menos eficaz que a hidroquinona, a arbutina é mais segura. A concentração de arbutina em formulações pode chegar a 7% (m/m). No entanto, existem dois fatores que limitam a utilização da arbutina: a baixa penetração na pele e a possibilidade de hidrólise da ligação glicosídica durante o período de armazenamento ou quando aplicada na pele, resultando na liberação da hidroquinona (DESMEDT et al., 2016).

3.1.4 Ácido azelaico

O ácido azelaico é um ácido dicarboxílico saturado de origem vegetal utilizado no tratamento de rosácea, acne vulgar e vários distúrbios de hiperpigmentação, incluindo melasma e hiperpigmentação pós-inflamatória. O ácido azelaico inibe competitivamente a enzima tirosinase, impedindo a ligação da tirosina a enzima, (FITTON; GOA, 1991) e interfere na síntese de DNA em melanócitos hiperativos (NAZZARO-PORRO, 1987). O ácido azelaico pode ser encontrado em formulações em gel em concentrações de 15% para tratar rosácea ou em cremes a 20% para o tratamento de acne, melasma e hiperpigmentação pós-inflamatória (DAVIS; CALLENDER, 2010). As formulações tópicas contendo ácido azelaico podem causar irritação, coceira, secura, descamação e queimaduras de sol. A utilização de nanocarreadores permite uma liberação mais gradual do ativo, conseqüentemente, diminuindo os efeitos adversos e melhorando a usabilidade e aceitação do produto (MISTRY; RAVIKUMAR, 2016).

3.1.5 Ácido ascórbico

O ácido ascórbico, conhecido como vitamina C, é um antioxidante presente em frutas e vegetais (DAVIS; CALLENDER, 2010). O ácido ascórbico atua inibindo a tirosinase através da interação com o cobre no sítio ativo da enzima e reduzindo a dopaquinona oxidada, um substrato da síntese de melanina. O ácido ascórbico é normalmente utilizado em concentrações de 5 a 10% e pode ser utilizado em combinação com outros agentes despigmentantes. Apesar de seu potencial despigmentante, a vitamina C é altamente solúvel em água e facilmente ionizável (ascorbato), fatores os quais dificultam a absorção do ativo pela pele (PULLAR et al., 2017). Além disso, as formulações são instáveis pela vitamina C ser facilmente

oxidada e pelo aumento da taxa de degradação em altas temperaturas e pH elevado (STAMFORD, 2012). Esses fatores geram a procura por derivados esterificados, como, por exemplo, o ascorbil fosfato de magnésio, que possuem maior estabilidade e penetram melhor na pele (DAVIS; CALLENDER, 2010). Além da utilização desses derivados, a incorporação do ácido ascórbico em nanoestruturas é uma alternativa para melhorar sua estabilidade e penetração cutânea (STAMFORD, 2012).

3.1.6 Outros despigmentantes

Outras substâncias estão sendo estudadas pelo seu potencial despigmentante. Algumas dessas substâncias são inibidores da tirosinase pertencentes a classe de polifenóis, de origem natural ou produzidos de forma sintética (ZOLGHADRI et al., 2019). Os flavonóides são compostos polifenólicos encontrados na maior parte das verduras e vegetais, muito conhecidos por sua capacidade antioxidante (LIU-SMITH E MEYSKENS, 2016). Por possuírem baixa toxicidade e capacidade inibitória da tirosinase, eles têm sido estudados como possíveis agentes despigmentantes (LU et al., 2019). Entretanto, nem todos os flavonóides possuem a capacidade de inibir a síntese de melanina (FISK et al., 2014). Um dos obstáculos para a utilização dos flavonoides como agentes despigmentantes é a baixa solubilidade em água, dificultando sua penetração na pele (LU et al., 2019). A quercetina é um dos flavonoides estudados por sua capacidade despigmentante (OMAR et al., 2018). Outro composto fenólico que apresenta capacidade despigmentante é a curcumina. A curcumina é um curcuminóide extraído da planta *Curcuma longa*. Ela possui atividade antioxidante, anti-inflamatória, antibacteriana, entre outras (ZOLGHADRI et al., 2019). Sua atividade antioxidante pode trazer benefícios para condições de pele como dermatite, acne e hiperpigmentação (SHROTRIYA et al., 2017). A curcumina apresentou maior atividade inibitória da tirosinase quando comparada ao ácido kójico (ZOLGHADRI et al., 2019). No entanto, a curcumina apresenta baixa solubilidade em água, instabilidade química e é facilmente degradada (KHARAT et al., 2017), limitações que podem ser contornadas com o uso de nanotecnologia. Já o feniletilresorcinol (4-(1-Feniletil) 1,3-Benzenediol) é um composto sintético produzido a partir de substâncias naturais encontradas em casca de pinheiro silvestre. Ele apresenta uma atividade inibitória da tirosinase vinte e duas vezes mais potente que o ácido kójico (CHANG, 2009). Formulações contendo 0,1% de feniletilresorcinol resultaram em supressão quase completa da síntese de melanina após 14 dias de

aplicação em modelos 3D de epiderme pigmentada (VIELHABER et al., 2007). Apesar de sua alta capacidade despigmentante, o feniletiresorcinol possui algumas limitações como a baixa solubilidade em água, prejudicando a penetração do ativo na pele, e baixa fotoestabilidade, diminuindo sua eficácia para aplicação tópica (FAN et al., 2014).

3.2 Emprego da nanotecnologia para modular a performance de despigmentantes

3.2.1 Lipossomas e Niossomas

Os lipossomas são vesículas esféricas que consistem em bicamadas lipídicas simples ou múltiplas envolvendo um compartimento aquoso. São compostos em sua maior parte por fosfolipídios, moléculas anfifílicas que possuem uma extremidade hidrofóbica e outra hidrofílica. Os lipossomas podem ser classificados pelo número de bicamadas lipídicas - lipossomas unilamelares (ULV) e lipossomas multilamelares (MLV) - ou pelo seu tamanho - ULV pequenos ou grandes. Enquanto lipossomas unilamelares apresentam diâmetro médio entre 50 e 250 nm, lipossomas multilamelares apresentam tamanho médio na faixa micrométrica (entre 1 e 5 micrômetros). Um dos métodos de preparação mais comumente utilizado para a produção de lipossomas é a hidratação de um filme lipídico. Este método possui algumas desvantagens como a baixa eficiência de encapsulamento de substâncias hidrofílicas e a produção de lipossomas multilamelares grandes e não homogêneos, sendo necessários processos adicionais, como sonicação e extrusão, para formação de lipossomas unilamelares e pequenos. Existem outros métodos que podem ser utilizados para a produção de lipossomas como evaporação em fase reversa, injeção de solvente (éter ou etanol) e remoção de detergente. A escolha do método depende de alguns fatores como as características físico-químicas dos componentes do lipossoma e da substância encapsulada, toxicidade e concentração da substância encapsulada, meio em que os lipossomas serão dispersos, tamanho da vesícula, custo, entre outros (BOZZUTO; MOLINARI, 2015).

Desde sua descoberta, os lipossomas têm sido muito utilizados como carreadores de substâncias ativas devido a sua capacidade de encapsular tanto substâncias lipofílicas quanto hidrofílicas, na membrana lipídica e no núcleo aquoso,

respectivamente. A composição lipídica desses nanocarreadores os torna biocompatíveis e biodegradáveis, portanto, são considerados seguros. Os lipossomas melhoram a atividade das substâncias através do aumento da solubilidade e estabilidade da substância ativa e possibilitam a entrega direcionada desta. Eles podem ser empregados para a produção de formas farmacêuticas finais líquidas (suspensão), sólidas (pó seco) ou semissólidas (gel, creme) (LAOUINI et al., 2012).

No desenvolvimento de produtos despigmentantes, os lipossomas têm sido considerados uma solução para a baixa eficiência da penetração dos ativos na pele. Por apresentarem uma composição semelhante à membrana celular, esses nanocarreadores permitem uma melhor penetração e controle de liberação de substâncias na pele. Os lipossomas que apresentam composição lipídica específica são capazes de alterar a fluidez da membrana celular e de se fundir a ela (LAOUINI et al., 2012). Wang e colaboradores (2011) formularam lipossomas revestidos por um derivado de quitosana com o objetivo de aumentar a entrega do ácido kójico, um potente inibidor da tirosinase, na pele. Através de experimentos *in vitro* em célula de difusão de Franz e do teste de teor da melanina, foi demonstrado que o ácido kójico encapsulado em lipossomas revestidos possui maior capacidade de penetração na pele e, conseqüentemente, uma maior diminuição do nível de síntese de melanina quando comparado a formulação de ácido kójico encapsulado em lipossomas sem revestimento. Esse resultado pode ser explicado pela capacidade do derivado de quitosana de aumentar a atração entre a célula e o lipossoma e, conseqüentemente, melhorar a eficiência da fusão entre eles. Dessa forma, o ácido kójico penetra mais na pele, aumentando sua atividade despigmentante (WANG et al., 2012). Em 2020, Samadi e colaboradores formularam lipossomas contendo óxido de vitamina K1 e avaliaram o perfil de liberação do ativo pelo método de diálise (*in vitro*) e a permeação do ativo na pele em célula de difusão de Franz (*ex vivo*). Foi demonstrado que o óxido de Vitamina K1 incorporado nos lipossomas foi liberado de forma controlada e permeou mais a pele em comparação com o óxido de vitamina K1 não encapsulado. A liberação controlada do óxido de vitamina K1 pelos lipossomas ocorre devido à necessidade da substância ultrapassar as barreiras fosfolipídicas e a membrana para alcançar o local alvo de ação (SAMADI et al., 2020).

Os niossomas são vesículas modificadas que consistem, principalmente, em surfactantes não iônicos. Assim como os lipossomas, os niossomas são comumente

utilizados como carreadores de substâncias, permitindo a liberação destas substâncias de forma controlada e uma maior penetração na pele. Em comparação aos lipossomas, eles possuem maior estabilidade química, menor custo de produção e maior capacidade de penetração na pele. Além disso, não requerem condições especiais como baixa temperatura ou atmosfera inerte durante a preparação e armazenamento. Porém, tanto os niossomas quanto os lipossomas possuem risco de agregação, fusão, hidrólise ou saída do ativo do nanocarreador durante o armazenamento. (HAMISHEHKAR; RAHIMPOUR; KOUHSOLTANI, 2013). Em 2019, Lu e colaboradores desenvolveram niossomas de quercetina com o objetivo de melhorar sua solubilidade, estabilidade e penetração na pele. A quercetina é um flavonóide naturalmente lipossolúvel com capacidade despigmentante. Sua baixa solubilidade em água limita sua aplicação em produtos cosméticos. A liberação da quercetina a partir dos niossomas foi avaliada *in vitro* pela técnica de diálise e a penetração do ativo na pele foi avaliada *ex vivo* em tecido subcutâneo de ratos. Os resultados mostraram que, além de melhorar a solubilidade e fotoestabilidade da quercetina, os niossomas proporcionaram liberação sustentada da substância ativa e melhor penetração na epiderme quando comparados ao ativo não encapsulado (LU et al., 2019).

3.2.2 Nanoemulsões

Nanoemulsão é uma dispersão de dois líquidos imiscíveis estabilizados por um tensoativo. As nanoemulsões podem ser classificadas como óleo em água (O/A), onde o óleo é a fase interna; água em óleo (A/O), onde a água é a fase interna, e nanoemulsões múltiplas (A/O/A). O diâmetro médio das gotículas é menor que 500 nm. Devido ao reduzido diâmetro das gotículas, as nanoemulsões possuem melhor estabilidade física quando comparadas às emulsões convencionais. Isso ocorre devido à diminuição de fenômenos como cremagem (*creaming*), sedimentação e coalescência, que são responsáveis por desestabilizar as emulsões convencionais (SINGH et al., 2017). Apesar das nanoemulsões possuírem diâmetro médio de gotícula semelhante ao das microemulsões, elas possuem algumas diferenças importantes a serem consideradas. As microemulsões são sistemas termodinamicamente estáveis enquanto as nanoemulsões são sistemas cineticamente estáveis e termodinamicamente instáveis. Portanto, as microemulsões devem permanecer estáveis a longo prazo, desde que as condições iniciais

permaneçam as mesmas, enquanto as nanoemulsões irão se desestabilizar com o tempo. As microemulsões podem ser formadas espontaneamente em condições ideais de temperatura e proporção dos seus componentes - fase oleosa, fase aquosa e tensoativos -, enquanto as nanoemulsões necessitam de energia externa para serem formadas (MCCLEMENTS, 2012).

As nanoemulsões podem ser obtidas por métodos de emulsificação de alta energia ou métodos de emulsificação de baixa energia (JAISWAL; DUDHE; SHARMA, 2015). Os métodos de emulsificação de alta energia dependem de dispositivos mecânicos para reduzir o tamanho das partículas. Alguns exemplos desses métodos são agitação de alta energia, emulsificação ultrassônica, homogeneização de alta pressão, microfluidização e emulsificação de membrana. A principal vantagem desses métodos é que eles podem ser utilizados para a maior parte dos óleos. No entanto, possuem algumas limitações como o alto custo e as altas temperaturas que podem ser empregadas durante o processo, o que limita o uso para substâncias termolábeis. Os métodos de emulsificação de baixa energia dependem das propriedades físico-químicas do sistema e utilizam a energia armazenada no sistema para reduzir o tamanho das partículas. Incluem métodos como temperatura de inversão de fase, ponto de inversão de emulsão e emulsificação espontânea (SINGH et al., 2017).

A escolha dos componentes da formulação é de extrema importância para a produção de nanoemulsões com características físico-químicas adequadas. As nanoemulsões O/A são empregadas para incorporação de substâncias lipofílicas, enquanto nanoemulsões A/O são empregadas para incorporação de substâncias hidrofílicas. Para determinar os óleos utilizados na nanoemulsão é essencial levar em consideração a solubilidade do ativo na fase oleosa. A concentração de tensoativo deve ser alta o suficiente para estabilizar a nanoemulsão. Entretanto, grandes quantidades de tensoativos podem ser potencialmente irritantes a pele e, por isso, é importante determinar a concentração adequada e, preferencialmente, empregar a concentração mínima na formulação. Os co-tensoativos servem como uma opção para minimizar as concentrações de tensoativos nas formulações (AZEEM et al., 2009).

Existem vários mecanismos que podem explicar a capacidade das nanoemulsões de melhorar a penetração de ativos na pele. Os tensoativos presentes

na formulação podem reduzir a barreira da epiderme. A hidratação do estrato córneo pelo conteúdo de água presente na nanoemulsão pode melhorar a penetração dos cosméticos na pele. Além disso, devido ao tamanho reduzido das partículas, elas conseguem se mover mais facilmente pelo estrato córneo e assim, carregar os compostos ativos encapsulados até o seu local de ação. Elas possuem um alto poder de solubilidade e apresentam boa estabilidade em longo prazo (BOONME et al., 2009).

Como carreador de substâncias ativas, as nanoemulsões aumentam a eficácia destas e podem minimizar efeitos adversos e reações tóxicas. Por apresentarem uma maior superfície de contato podem melhorar a penetração/permeação da substância ativa. Além disso, são capazes de estabilizar substâncias lipofílicas e melhorar sua biodisponibilidade. Podem substituir o uso de lipossomas e vesículas e ser incorporadas em diferentes formas farmacêuticas, como espumas, cremes, géis, líquidos e aerossóis (JAISWAL; DUDHE; SHARMA, 2015).

Um dos principais obstáculos de formulações despigmentantes de uso tópico é conseguir ultrapassar a barreira do estrato córneo e reter a substância ativa no local de ação. Berlitz e colaboradores (2019) desenvolveram uma nanoemulsão O/A com ácido azelaico encapsulado e ácido hialurônico com o objetivo de aumentar a retenção do ácido azelaico na pele e a atividade inibitória da enzima tirosinase, consequentemente, melhorando a atividade despigmentante. Nesta formulação, o ácido hialurônico foi incorporado como um adjuvante a fim de melhorar a eficácia do ácido azelaico. Estudos de permeação na pele *in vitro* foram realizados utilizando pele de orelha suína em uma Célula de Franz automatizada. A atividade da enzima tirosinase foi avaliada utilizando tirosinase de cogumelo. Os resultados demonstraram que o ácido azelaico encapsulado presente na formulação contendo ácido hialurônico obteve uma permeação mais lenta, prolongando seu tempo de retenção na pele. Além de alcançar as camadas mais internas da pele de forma mais eficiente quando comparada ao ácido azelaico em sua forma livre, o ativo encapsulado demonstrou um potencial maior de inibição da enzima tirosinase (JACOBUS BERLITZ et al., 2019). Em 2019, Ting e colaboradores, formularam uma nanoemulsão com óleo de farelo de Adlay com o objetivo de melhorar sua aplicação como agente despigmentante. O extrato de semente de Adlay, um cereal, tem sido estudado pelo seu potencial de diminuir a síntese de melanina através da inibição da tirosinase e de proteínas

relacionadas a ela. O principal obstáculo para a avaliação de sua eficácia é sua baixa solubilidade em água, que dificulta a utilização dos modelos de teste convencionais que são em sua maior parte realizados em meio aquoso. No estudo, foi avaliado o conteúdo de melanina e a atividade da tirosinase em células de melanoma B16F10 e em zebrafish. Em ambos os modelos, foi observado um efeito inibitório da produção de melanina dose dependente. No entanto, apenas no modelo de zebrafish, foi visto que o efeito inibitório foi fortemente influenciado pelo tamanho da partícula da emulsão. O efeito inibitório não foi observado em nanoemulsões com gotículas maiores que 500 nm. Este resultado pode ser explicado devido ao menor tamanho das gotículas da nanoemulsão, permitindo uma taxa de associação maior entre o sítio ativo da enzima e o óleo de farelo de Adlay. Essa relação entre o tamanho da gotícula de óleo e a melhor absorção do mesmo foi mais significativa em sistemas mais complexos, como o organismo zebrafish, do que em células B16F10 (TING et al., 2019).

Em 2018, Afifah e colaboradores desenvolveram uma nanoemulsão O/A de monooleato kójico, um derivado do ácido kójico com atividade inibitória da tirosinase. O monooleato kójico demonstrou boa estabilidade e homogeneidade em diferentes temperaturas por 90 dias. Quando avaliada a citotoxicidade, foi observada uma maior viabilidade das células tratadas com a nanoemulsão em comparação com as células tratadas com monooleato kójico não encapsulado, mostrando ser uma opção segura para aplicações cosméticas (AFIFAH et al., 2018).

3.2.3 Nanopartículas lipídicas sólidas (NLS)

Nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) foram desenvolvidas como um sistema carreador alternativo para emulsões, lipossomas e nanopartículas poliméricas. Elas foram desenvolvidas pela substituição do lipídio líquido (óleo) das emulsões O/A por um lipídio sólido (MÜLLER; RADTKE; WISSING, 2002). Sua formulação é composta por um lipídio sólido a temperatura ambiente, disperso em meio aquoso, estabilizado por um tensoativo. A presença do lipídio sólido aumenta a proteção e estabilidade química das substâncias encapsuladas sensíveis à luz, oxidação e hidrólise em longo prazo. As NLS caracterizam-se por partículas com um diâmetro médio entre, aproximadamente, 50 a 1000 nm (MÜLLER; MÄDER; GOHLA, 2000). O tamanho diminuto dessas partículas possibilita uma maior superfície de contato, aumentando a

penetração do ativo na pele. Possuem propriedades oclusivas, causando uma diminuição na perda transepidérmica de água e, conseqüentemente, um aumento da hidratação da pele, influenciando a absorção cutânea. Além de facilitarem a entrega da substância ativa, as NLS formam depósitos na pele, permitindo uma melhor retenção e liberação controlada do ativo (VOGT et al., 2016). Adicionalmente, por serem compostos por lipídios fisiológicos e biodegradáveis, apresentam baixa toxicidade (PARDEIKE; HOMMOSS; MÜLLER, 2009).

Existem várias técnicas utilizadas para a produção dessas nanopartículas, como homogeneização a alta pressão, técnica de microemulsão, injeção de solvente, inversão de fase, emulsificação-evaporação de solvente, entre outras. No entanto, a técnica mais utilizada é a homogeneização a alta pressão pela facilidade de produção em larga escala, ausência de utilização de solventes orgânicos durante o processo e tempo de produção curto (PARDEIKE; HOMMOSS; MÜLLER, 2009). A técnica de homogeneização a alta pressão pode ser realizada a quente ou a frio. A técnica a quente é a mais utilizada, podendo ser aplicada para compostos termolábeis, já que o tempo de exposição ao calor é relativamente curto. A técnica a frio é utilizada para substâncias extremamente sensíveis ao calor e para substâncias hidrofílicas, que podem ser fracionadas entre a fase lipídica e a fase aquosa durante a homogeneização a quente (MÜLLER; RADTKE; WISSING, 2002).

Um dos fatores importantes para avaliar a eficiência do sistema carreador é a sua taxa de encapsulação. A taxa de encapsulação depende da solubilidade do ativo no lipídio liquefeito, miscibilidade entre eles, estrutura química e física da matriz lipídica sólida e o estado polimórfico do lipídio (MÜLLER; MÄDER; GOHLA, 2000). Existem três modelos para a incorporação do ativo nas NLS: matriz homogênea, cápsula enriquecida de fármaco e núcleo enriquecido com o fármaco. O modelo sofrerá influência da composição da formulação (lipídio, ativo e tensoativo) e do método de produção (a quente ou a frio). A diferente distribuição do composto ativo dentro das partículas lipídicas de cada modelo influencia a distribuição cutânea da substância (MÜLLER; RADTKE; WISSING, 2002).

Como mencionado anteriormente, ultrapassar a barreira do estrato córneo constitui uma das principais dificuldades para a administração tópica, principalmente, quando se tratando de ativos hidrofílicos. As NLS têm sido utilizadas como uma

alternativa ao uso de promotores de penetração que apresentam potencial de irritação cutânea. Os folículos pilosos apresentam uma possível via de penetração uma vez que NLS são compostas por lipídios, que também estão presentes na composição do sebo destes folículos (SOUTO et al., 2020).

Em 2020, Khadijeh e colaboradores desenvolveram NLS de ácido kójico com o objetivo de melhorar a eficiência da formulação. O uso de ácido kójico como agente despigmentante possui algumas limitações como sua baixa penetração na pele e seus efeitos adversos quando administrado pela via tópica. No estudo, foram avaliadas a capacidade de inibição da tirosinase do ácido kójico nanoencapsulado e seu perfil de liberação *in vitro* utilizando o aparato de dissolução II descrito na farmacopéia americana (método das pás). A absorção percutânea foi avaliada através de estudos *in vivo* em pele de rato, amostras de pele humana (*ex vivo*) e em pele artificial desenvolvida através da síntese de membrana. O ácido kójico nanoencapsulado demonstrou um potencial de inibição da tirosinase sustentado quando comparado ao ácido kójico não encapsulado, que possui a capacidade de inibição da tirosinase limitada após uma concentração limite. Essa diferença pode ser explicada pela liberação mais gradual do ativo nanoencapsulado quando comparado ao ativo em sua forma livre. O uso de lipídios sólidos presentes na NLS pode diminuir a velocidade de difusão do ativo em comparação com um lipídio líquido, permitindo assim uma liberação mais prolongada do ativo encapsulado. Além da liberação controlada, os nanocarreadores proporcionaram uma concentração maior de ácido kójico nas camadas mais profundas da pele quando comparada àquela obtida pelo ácido kójico não encapsulado (KHEZRI et al., 2020).

Ghanbarzadeh e colaboradores (2015) encapsularam hidroquinona em NLS com objetivo de aumentar a estabilidade do ativo, melhorar sua penetração na pele e diminuir os efeitos colaterais graves devido à absorção sistêmica. Para a avaliação da eficácia da hidroquinona encapsulada, foram realizados estudos de permeação e penetração cutânea utilizando pele de rato através do método de célula de difusão de Franz. A hidroquinona encapsulada apresentou penetração na pele quase três vezes superior e permeação através da pele (determinada pela quantificação do ativo no compartimento receptor) 6,5 vezes inferior quando comparadas ao ativo não encapsulado. Esses resultados indicaram uma melhor retenção da hidroquinona na pele e menor absorção sistêmica. Como vimos anteriormente, o aumento da

penetração e da retenção do ativo na pele pode ser explicado pelo tamanho reduzido das partículas e por sua natureza lipofílica, facilitando a passagem do ativo pelo estrato córneo. Além disso, o aumento da solubilidade, maior área de superfície e o efeito oclusivo são fatores que contribuem para o aumento da liberação na pele pelas formulações NLS (GHANBARZADEH et al., 2015).

Em 2018, um estudo demonstrou que (Z)-5-(2,4-dihidroxibenzilideno) tiazolidina-2,4-diona (MHY498), novo inibidor de tirosinase, encapsulado em NLS obteve uma maior penetração na pele, ultrapassando o estrato córneo e alcançando a epiderme. O MHY498 encapsulado obteve uma liberação mais controlada quando comparada a solução MHY498. Uma das possíveis explicações para a maior penetração do ativo pode ser explicada pela capacidade das NLS formarem um filme sobre a pele. A formação do filme diminui a perda de água da pele, hidratando a mesma. Dessa forma, as células do estrato córneo, os corneócitos, ficam inchadas, flexibilizando as junções entre elas e facilitando a penetração da substância na pele pela via intracelular. Através de estudos *in vivo* da atividade antimelanogênica, foi visto que a MHY498 nanoencapsulada possui efeito inibitório contra a melanogênese induzida por ultravioleta B em comparação com solução MHY498 livre (AL-AMIN et al., 2016).

Shrotriya e colaboradores (2017) desenvolveram NLS de curcumina e avaliaram sua penetração na pele e oclusividade das nanopartículas lipídicas presentes no gel. O efeito inibitório da curcumina nanoencapsulada na atividade da tirosinase foi avaliado *in vitro*. A curcumina encapsulada apresentou um efeito oclusivo maior quando comparado a sua forma livre. Além disso, obteve uma melhor retenção na pele e maior capacidade de inibição da atividade da tirosinase quando comparada a curcumina não encapsulada. Devido ao reduzido tamanho de partícula, a NLS consegue ter mais proximidade com as junções dos corneócitos, favorecendo o acúmulo por um maior período (SHROTRIYA et al., 2017).

3.2.4 Carreadores Lipídicos Nanoestruturado

Os carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) são a segunda geração de nanopartículas sólidas. Diferente das NLS que possuem em sua composição apenas lipídios sólidos a temperatura ambiente, os CLN são formados por uma mistura de

lipídios sólidos e lipídios líquidos (óleos) em um meio aquoso estabilizado por um tensoativo. Tanto as NLS como os CLN são produzidos principalmente através da técnica de homogeneização a alta pressão. Assim como a NLS, o CLN aumenta a penetração e retenção dos ativos na pele, melhora o perfil de liberação controlada e a estabilidade química da substância encapsulada (PARDEIKE; HOMMOSS; MÜLLER, 2009).

Os CLN possuem algumas vantagens em relação às NLS. Durante a preparação da NLS, após o processo de homogeneização a quente, as partículas cristalizam em um estado de energia mais elevado. Durante o período de armazenamento, as partículas podem voltar ao estado de energia menos elevado, o qual é caracterizado por uma matriz mais ordenada (MÜLLER; RADTKE; WISSING, 2002). Em geral, o ativo pode estar localizado entre as cadeias de ácidos graxos ou entre as camadas de lipídios e, também, em imperfeições da matriz lipídica. Quando ocorre a formação de uma estrutura mais ordenada devido à recristalização das partículas, o número de imperfeições da matriz lipídica diminui, causando a expulsão do ativo encapsulado. A formação de uma estrutura supramolecular mais organizada também limita a quantidade de ativo que pode ser incorporado na partícula. A presença do óleo no CLN diminui a recristalização do lipídio sólido durante o tempo de armazenamento, minimizando as chances de expulsão do ativo e, conseqüentemente, aumentando a estabilidade do nanocarreador (MÜLLER; RADTKE; WISSING, 2002). Além disso, o óleo leva a formação de uma matriz menos ordenada, aumentando o número de imperfeições na matriz lipídica e, conseqüentemente, a taxa de encapsulação, principalmente, no caso de substâncias lipofílicas. Outra vantagem em relação a NLS é o menor teor de água presente na dispersão do CLN. Enquanto a concentração máxima de lipídios na NLS é de 30%, o conteúdo lipídico presente na formulação do CLN pode chegar a 50%. O maior teor lipídico facilita a incorporação da dispersão de CLN na formulação tópica final, como cremes (PARDEIKE; HOMMOSS; MÜLLER, 2009).

Assim como NLS, o CLN tem sido utilizado como veículo para entrega de substâncias ativas por via tópica. Em 2017, Kim e colaboradores desenvolveram CLN contendo feniletil resorcinol (FR), um potente inibidor da tirosinase. A utilização do FR tem sido limitada pela sua baixa solubilidade em água e baixa fotoestabilidade. Neste estudo, as seguintes características foram avaliadas: liberação *in vitro*, citotoxicidade,

captação celular e capacidade de inibição da tirosinase. O FR nanoencapsulado obteve um padrão de liberação mais controlado quando comparado ao FR em sua forma livre. Esse resultado pode ser atribuído à presença do ativo no núcleo das partículas, resultando em uma difusão mais lenta da substância. Além disso, o FR nanoencapsulado apresentou menor citotoxicidade. Este resultado pode ter relação com a liberação mais lenta do mesmo através do CLN. O FR encapsulado foi melhor absorvido pelas células de melanoma e obteve maior atividade inibitória da tirosinase quando comparado ao FR em solução (KIM et al., 2017).

Khezri e colaboradores (2021) desenvolveram CLN com ácido kójico encapsulado com o objetivo de melhorar a administração tópica desse agente despigmentante hidrofílico. Foi observado que o perfil de liberação do CLN seguiu um padrão sustentado. O ácido kójico nanoencapsulado obteve uma melhor atividade inibidora da tirosinase em comparação com o ácido kójico livre. Através dos resultados da absorção percutânea *ex vivo* e *in vitro*, foi visto que os nanocarreadores proporcionaram maior permeação do ácido kójico na pele (KHEZRİ et al., 2021). Em 2016, Aliasgharlou e colaboradores formularam CLN com n-acetilglicosamina (NAGA) para avaliar a eficiência da formulação para aplicação dérmica. No estudo de liberação *in vitro*, 90% do NAGA encapsulado foi liberado em seis horas. Devido a presença de NAGA endógena, não foi possível quantificar a quantidade retida na pele. A capacidade despigmentante da NAGA encapsulada e de sua forma livre foi avaliada através de um estudo *in vivo* utilizando quinze voluntários saudáveis. No exame visual realizado por dermatologistas, não foi observada diferença significativa na densidade de melanina na pele entre o grupo de teste e o grupo controle. Este resultado pode estar relacionado ao número pequeno de voluntários, intervalo de pontuação limitado ou curto período de tratamento (ALIASGHARLOU et al., 2016).

3.2.5 Nanopartículas poliméricas

Apesar das nanopartículas lipídicas serem mais comumente utilizadas para encapsular agentes despigmentantes, existem outros tipos de nanopartículas que podem melhorar o desempenho de agentes despigmentantes aplicados por via tópica, como as nanopartículas poliméricas. As nanopartículas poliméricas são sistemas carreadores de ativos que apresentam diâmetro inferior a 1 µm e possuem como material estrutura um polímero, sempre biocompatível e, na maioria das vezes,

biodegradável. Existem algumas opções seguras de polímeros para a produção de nanopartículas poliméricas, como o poli- ϵ -caprolactona, um dos principais polímeros utilizados pela sua biocompatibilidade e biodegradabilidade (GUTERRES; ALVES; POHLMANN, 2007).

Dependendo da sua composição e organização estrutural, elas podem ser divididas em nanocápsulas e nanoesferas. Enquanto as nanoesferas são compostas por uma matriz polimérica, as nanocápsulas são compostas por uma parede polimérica disposta ao redor de um núcleo, na maioria das vezes, oleoso. Ambas essas partículas são estabilizadas em suspensão aquosa por tensoativos. São capazes de melhorar alguns parâmetros que influenciam a administração tópica de substâncias, como a penetração e retenção de ativos na pele e liberação controlada dos mesmos (SCHAFFAZICK et al., 2003). Por serem nanopartículas sólidas, oferecem maior proteção frente à degradação química do ativo incorporado e maior flexibilidade na modulação da liberação do ativo na pele quando comparadas às nanoemulsões e aos lipossomas (MÜLLER; RADTKE; WISSING, 2002). Apesar de serem mais utilizadas, as nanopartículas lipídicas sólidas apresentam algumas desvantagens como a taxa de encapsulação limitada e a instabilidade física durante o armazenamento ou administração (GUTERRES; ALVES; POHLMANN, 2007). Já as nanopartículas poliméricas são estruturalmente estáveis devido à sua matriz rígida e são capazes de manter sua estrutura por longos períodos quando aplicados pela via tópica (GUPTA et al., 2013). Sanjukta e colaboradores (2017) desenvolveram uma formulação em gel contendo nanopartículas poliméricas de Vitamina C visando melhorar a administração tópica. A formulação em gel contendo nanopartículas poliméricas liberou a Vitamina C de forma mais controlada. A liberação do ativo foi influenciada diretamente pela concentração do polímero, visto que o aumento na concentração de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) diminuiu a quantidade de Vitamina C liberada em função do tempo. Além disso, a formulação não apresentou efeito citotóxico, podendo ser considerada segura para a aplicação tópica (DUARAH; DURAI; NARAYANAN, 2017). Através de estudo *ex vivo* utilizando pele de porco, Liang e colaboradores (2016) demonstraram que micelas poliméricas produzidas a partir do sistema micelar Urah (patente nº 6846916 B2) contendo arbutina foram capazes de melhorar a penetração transdérmica quando comparada a arbutina não encapsulada. A atividade inibitória da produção de melanina também foi avaliada. A

arbutina livre reduziu a concentração de melanina em 40%, a arbutina micelar reduziu a concentração em cerca de 25%, enquanto a arbutina não micelar reduziu 10% em relação ao creme contendo apenas o veículo (LIANG et al., 2016).

3.2.6 Nanopartículas inorgânicas

As nanopartículas inorgânicas representam outra tecnologia capaz de melhorar a eficiência de formulações para aplicação na pele, aumentando a penetração do ativo na pele e sua retenção no local de ação. Entre as nanopartículas inorgânicas mais utilizadas, estão presentes as metálicas - como de ouro e prata - e as de carbono - grafeno, fulereno e nanotubos de carbono (CHEN et al., 2016). As nanopartículas inorgânicas possuem boa estabilidade em longo prazo, boa biocompatibilidade e permitem a liberação controlada de ativos (GUPTA et al., 2013). No mercado de cosméticos, uma das principais áreas de aplicação para as nanopartículas inorgânicas é a produção de protetores solares. As nanopartículas de óxido de zinco (ZnO) e dióxido de titânio (TiO₂) refletem e absorvem a luz UV, protegendo a pele dos danos causados pelos raios solares. A capacidade de proteção das nanopartículas está diretamente relacionada ao tamanho das mesmas (SCHNEIDER; LIM, 2019).

Em 2017, Jimenez e colaboradores produziram nanopartículas de ouro, utilizando como meio de síntese o extrato de *Panax ginseng berry*, e avaliaram a capacidade despigmentante para aplicações cosméticas. Através do ensaio MTT, foi observado que as nanopartículas de ouro não apresentam toxicidade em fibroblastos humanos e em células cutâneas de melanoma de rato. As nanopartículas de ouro sintetizadas a partir de *P.ginseng berry* reduziram significativamente o conteúdo de melanina e inibiram a atividade da tirosinase em células B16BL6 tratadas com hormônio estimulante de alfa-melanócitos (JIMÉNEZ et al., 2018). As nanopartículas de ouro são utilizadas como carreadores de ativos por não apresentarem citotoxicidade nem imunogenicidade. Além disso, são facilmente sintetizadas em diversas formas e possuem a possibilidade de modificação de sua superfície (CHEN et al., 2016).

4 Conclusão

Neste artigo de revisão, foram levantadas e relatadas as diferentes classes de nanocarreadores associadas ao encapsulamento de agentes despigmentantes.

Através dos estudos citados acima, podemos concluir que a nanotecnologia é capaz de potencializar a entrega de agentes despigmentantes incorporados em formulações tópicas na pele e, conseqüentemente, sua eficácia. O encapsulamento do ativo em nanopartículas pode promover o aumento da sua estabilidade físico-química e da sua penetração na pele, bem como permite sua liberação controlada.

Entre os diferentes tipos de nanopartículas apresentadas nesta revisão, os nanocarreadores lipídicos são os mais utilizados. Além de serem bastante conhecidas e estudadas, estas nanopartículas são consideradas opções seguras, pois, devido a sua natureza lipídica, são biocompatíveis e biodegradáveis. Além disso, os nanocarreadores lipídicos podem ser produzidos facilmente em larga escala e sua matéria prima é amplamente utilizada no mercado cosmético.

Por meio desta revisão, podemos concluir que o uso de nanopartículas tem se mostrado como uma possível solução para superar limitações relacionadas às formulações tópicas despigmentantes, como a baixa penetração na pele e baixa estabilidade. Assim, a nanotecnologia pode ser uma alternativa para aumentar a eficácia e segurança das formulações despigmentantes já presentes no mercado.

5. Abstract

Hyperpigmentation is a common skin condition characterized by darker patches on the skin, which can affect patients' self-esteem. Currently, there are several depigmenting agents on the cosmetic market that can be used to treat this type of condition. However, there are some obstacles to the applicability of these active substances in topical formulations, such as low stability in formulations and their adverse effects. In recent years, nanotechnology has emerged as an alternative to improve the applicability of these substances. In this article, we address the main depigmenting agents used in the market and the advantages associated with the use of nanostructured systems used to delivery these active substances. For the development of this work, a bibliographic search of the articles published in nanotechnology and depigmenting agents in the last ten years was carried out. From this review, we can see that nanotechnology is able to increase the delivery of depigmenting agents incorporated in topical formulations on the skin and may represent an alternative to increase the efficacy and safety of depigmenting formulations already on the market.

Keywords: nanotechnology, depigmenting, nanoparticles

6. Referências bibliográficas

AZHAR, S. N.; ASHARI, S.; SALIM, N. Development of a kojic monooleate-enriched oil-in-water nanoemulsion as a potential carrier for hyperpigmentation treatment.

International Journal of Nanomedicine, v. 13, p. 6465–6479, 2018.

AL-AMIN, M.; CAO, J.; NAEEM, M.; BANNA, H.; KIM, M.; JUNG, Y.; CHUNG, H.; MOON, H.; YOO, J. Increased therapeutic efficacy of a newly synthesized tyrosinase inhibitor by solid lipid nanoparticles in the topical treatment of hyperpigmentation.

Drug Design, Development and Therapy, v. 10, p. 3947–3957, 2016.

ALIASGHARLOU, L. et al. Nanostructured lipid carrier for topical application of N-acetyl glucosamine. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 6, n. 4, p. 581–587, 2016.

AZEEM, A. et al. Nanoemulsion components screening and selection: A technical note. **AAPS PharmSciTech**, v. 10, n. 1, p. 69–76, 2009.

BOONME, P. et al. Microemulsions and nanoemulsions: Novel vehicles for whitening cosmeceuticals. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 5, n. 4, p. 373–383, 2009.

BOZZUTO, G.; MOLINARI, A. Liposomes as nanomedical devices. **International Journal of Nanomedicine**, v. 10, p. 975–999, 2015.

BRASIL. Resolução RDC nº 83, de 17 de junho de 2016. Dispõe sobre o Regulamento Técnico MERCOSUL sobre lista de substâncias que não podem ser utilizadas em produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Disponível em <http://bvsms.saude.gov.br/>. Acesso em 19 de maio de 2021.

CHEN, S. et al. Inorganic nanomaterials as carriers for drug delivery. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 12, n. 1, p. 1–27, 2016.

DAVIS, E. C.; CALLENDER, V. D. A Review of the Epidemiology, Clinical Features, and Treatment Options in Skin of Color Year Study Population Prevalence Rank. **J Clin Aesthetic Dermatol**, v. 3, n. 7, p. 20–31, 2010.

DESMEDT, B. et al. Overview of skin whitening agents with an insight into the illegal

cosmetic market in Europe. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 30, n. 6, p. 943–950, 2016.

DUARAH, S.; DURAI, R. D.; NARAYANAN, V. H. B. Nanoparticle-in-gel system for delivery of vitamin C for topical application. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 7, n. 5, p. 750–760, 2017.

FAN, H. et al. Development of a nanostructured lipid carrier formulation for increasing photo-stability and water solubility of Phenylethyl Resorcinol. **Applied Surface Science**, v. 288, p. 193–200, 2014.

FISK, W. A. et al. The use of botanically derived agents for hyperpigmentation: A systematic review. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 70, n. 2, p. 352–365, 2014.

FITTON, A.; GOA, K. L. Azelaic Acid: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Acne and Hyperpigmentary Skin Disorders. **Drugs**, v. 41, n. 5, p. 780–798, 1991.

GHANBARZADEH, S. et al. Enhanced stability and dermal delivery of hydroquinone using solid lipid nanoparticles. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 136, p. 1004–1010, 2015.

GUPTA, S. et al. Nanocarriers and nanoparticles for skin care and dermatological treatments. **Indian Dermatology Online Journal**, v. 4, n. 4, p. 267, 2013.

GUTERRES, S. S.; ALVES, M. P.; POHLMANN, A. R. Polymeric Nanoparticles, Nanospheres and Nanocapsules, for Cutaneous Applications. **Drug Target Insights**, v. 2, p. 117739280700200, 2007.

HAMISHEHKAR, H.; RAHIMPOUR, Y.; KOUHSOLTANI, M. Niosomes as a propitious carrier for topical drug delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 10, n. 2, p. 261–272, 2013.

HSIEH, P. W. et al. Hydroquinone-salicylic acid conjugates as novel anti-melasma actives show superior skin targeting compared to the parent drugs. **Journal of Dermatological Science**, v. 76, n. 2, p. 120–131, 2014.

JACOBUS BERLITZ, S. et al. Azelaic acid-loaded nanoemulsion with hyaluronic acid—a new strategy to treat hyperpigmentary skin disorders. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 45, n. 4, p. 642–650, 2019.

JAISWAL, M.; DUDHE, R.; SHARMA, P. K. Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. **3 Biotech**, v. 5, n. 2, p. 123–127, 2015.

JIMÉNEZ, Z. et al. Assessment of radical scavenging, whitening and moisture retention activities of Panax ginseng berry mediated gold nanoparticles as safe and efficient novel cosmetic material. **Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology**, v. 46, n. 2, p. 333–340, 2018.

KHARAT, M. et al. Physical and Chemical Stability of Curcumin in Aqueous Solutions and Emulsions: Impact of pH, Temperature, and Molecular Environment. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 65, n. 8, p. 1525–1532, 2017.

KHEZRI, K. et al. An emerging technology in lipid research for targeting hydrophilic drugs to the skin in the treatment of hyperpigmentation disorders: kojic acid-solid lipid nanoparticles. **Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology**, v. 48, n. 1, p. 841–853, 2020.

KHEZRI, K. et al. A promising and effective platform for delivering hydrophilic depigmenting agents in the treatment of cutaneous hyperpigmentation: kojic acid nanostructured lipid carrier. **Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology**, v. 49, n. 1, p. 38–47, 2021.

KIM, B. S. et al. The improvement of skin whitening of phenylethyl resorcinol by nanostructured lipid carriers. **Nanomaterials**, v. 7, n. 9, p. 1–17, 2017.

LAJIS, A. F. B.; HAMID, M.; ARIFF, A. B. Depigmenting effect of kojic acid esters in hyperpigmented B16F1 melanoma cells. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, v. 2012, 2012.

LAOUINI, A. et al. Preparation, Characterization and Applications of Liposomes: State of the Art. **Journal of Colloid Science and Biotechnology**, v. 1, n. 2, p. 147–168, 2012.

LIANG, K. et al. Arbutin encapsulated micelles improved transdermal delivery and suppression of cellular melanin production. **BMC Research Notes**, v. 9, n. 1, p. 1–6, 2016.

LU, B. et al. Niosomal nanocarriers for enhanced skin delivery of quercetin with functions of anti-tyrosinase and antioxidant. **Molecules**, v. 24, n. 12, 2019.

MCCLEMENTS, D. J. Nanoemulsions versus microemulsions: Terminology, differences, and similarities. **Soft Matter**, v. 8, n. 6, p. 1719–1729, 2012.

MISTRY, A.; RAVIKUMAR, P. Development and evaluation of azelaic acid based ethosomes for topical delivery for the treatment of acne. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, v. 50, n. 3, p. S232–S243, 2016.

MÜLLER, R. H.; MÄDER, K.; GOHLA, S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery - A review of the state of the art. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 161–177, 2000.

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

OMAR, S. H. et al. Biophenols: Enzymes (β -secretase, Cholinesterases, histone deacetylase and tyrosinase) inhibitors from olive (*Olea europaea* L.). **Fitoterapia**, v. 128, n. April, p. 118–129, 2018.

PARDEIKE, J.; HOMMOSS, A.; MÜLLER, R. H. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 366, n. 1–2, p. 170–184, 2009.

PARVEZ, S. et al. Survey and Mechanism of Skin Depigmenting and Lightening Agents. **Phytotherapy Research**, v. 20, p. 921–934, 2006.

PILLAIYAR, T.; MANICKAM, M.; NAMASIVAYAM, V. Skin whitening agents: Medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 32, n. 1, p. 403–425, 2017.

SAEEDI, M.; ESLAMIFAR, M.; KHEZRI, K. Kojic acid applications in cosmetic and pharmaceutical preparations. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 110, n.

November 2018, p. 582–593, 2019.

SAMADI, N. et al. Experimental design in formulation optimization of vitamin K1 oxide-loaded nanoliposomes for skin delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 579, p. 119136, 2020.

SCHAFFAZICK, S. R. et al. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 726–737, 2003.

SCHALKA, S. New data on hyperpigmentation disorders. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 31, p. 18–21, 2017.

SCHNEIDER, S. L.; LIM, H. W. A review of inorganic UV filters zinc oxide and titanium dioxide. **Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine**, v. 35, n. 6, p. 442–446, 2019.

SHROTRIYA, S. et al. Skin targeting of curcumin solid lipid nanoparticles-engrossed topical gel for the treatment of pigmentation and irritant contact dermatitis. **Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology**, v. 46, n. 7, p. 1471–1482, 2017.

SINGH, Y. et al. Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 252, p. 28–49, 2017.

SOUTO, E. B. et al. SLN and NLC for topical, dermal, and transdermal drug delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 17, n. 3, p. 357–377, 2020.

STAMFORD, N. P. J. Stability, transdermal penetration, and cutaneous effects of ascorbic acid and its derivatives. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 11, n. 4, p. 310–317, 2012.

TING, Y. et al. Nanoemulsified adlay bran oil reduces tyrosinase activity and melanin synthesis in B16F10 cells and zebrafish. **Food Science and Nutrition**, v. 7, n. 10, p. 3216–3223, 2019.

TSE, T. W. Hydroquinone for skin lightening: Safety profile, duration of use and when should we stop? **Journal of Dermatological Treatment**, v. 21, n. 5, p. 272–275, 2010.

VOGT, A. et al. Nanocarriers for drug delivery into and through the skin — Do existing technologies match clinical challenges? **Journal of Controlled Release**, v. 242, p. 3–15, 2016.

WANG, Y. W. et al. Cellular fusion and whitening effect of a chitosan derivative coated liposome. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 90, n. 1, p. 169–176, 2012.

ZHU, W.; GAO, J. The use of botanical extracts as topical skin-lightening agents for the improvement of skin pigmentation disorders. **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, v. 13, n. 1, p. 20–24, 2008.

ZOLGHADRI, S. et al. A comprehensive review on tyrosinase inhibitors. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 34, n. 1, p. 279–309, 2019.

Anexo

Diretrizes para Autores

Instruções para apresentação dos trabalhos

1. Estrutura dos originais

1.1. Cabeçalho: constituído por:

- Título do trabalho: deve ser breve e indicativo da exata finalidade do trabalho.
- Autor(es) por extenso, indicando a(s) instituição(ões) a(s) qual(is) pertence(m) mediante números. O autor para correspondência deve ser identificado com asterisco, fornecendo o endereço completo, incluindo o eletrônico. Estas informações devem constar em notas de rodapé.

1.2 Resumo (em português): deve apresentar a condensação do conteúdo, expondo metodologia, resultados e conclusões, não excedendo 200 palavras. Os membros da Comissão poderão auxiliar autores que não são fluentes em português.

1.3 Unitermos: devem representar o conteúdo do artigo, evitando-se os de natureza genérica e observando o limite máximo de 6(seis) unitermos.

1.4 Introdução: deve estabelecer com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos no mesmo campo. Extensas revisões de literatura devem ser substituídas por referências aos trabalhos bibliográficos mais recentes, onde tais revisões tenham sido apresentadas.

1.5 Material e Métodos: a descrição dos métodos usados deve ser breve, porém suficientemente clara para possibilitar a perfeita compreensão e repetição do trabalho. Processos e Técnicas já publicados, a menos que tenham sido extensamente modificados, devem ser apenas referidos por citação. Estudos em humanos devem fazer referência à aprovação do Comitê de Ética correspondente.

1.6 Resultados e Discussão: deverão ser acompanhados de tabelas e material ilustrativo adequado, devendo se restringir ao significado dos dados obtidos e resultados alcançados. É facultativa a apresentação desses itens em separado.

1.7 Conclusões: Quando pertinentes, devem ser fundamentadas no texto.

1.8 Resumo em inglês (ABSTRACT): deve acompanhar o conteúdo do resumo em português.

1.9 Unitermos em inglês: devem acompanhar os unitermos em português.

1.10 Agradecimentos: devem constar de parágrafos, à parte, antecedendo as referências bibliográficas.

1.11 Referências: devem ser organizadas de acordo com as normas da ABNT NBR-6023, ordenadas alfabeticamente no fim do artigo incluindo os nomes de todos os autores.

A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores.

2. Apresentação dos originais

Os trabalhos devem ser apresentados em lauda padrão (de 30 a 36 linhas com espaço duplo). Utilizar Programa Word for Windows. Os autores devem encaminhar o trabalho acompanhado de carta assinada pelo autor de correspondência, que se responsabilizará pela transferência dos direitos à RBCF.

3. Informações adicionais

3.1 Citação bibliográfica: As citações bibliográficas devem ser apresentadas no texto pelo(s) nome(s) do(s) autor(es), com apenas a inicial em maiúsculo e seguida do ano de publicação. No caso de haver mais de três autores, citar o primeiro e acrescentar a expressão *et al.* (*em itálico*)

3.2 Ilustrações: As ilustrações (gráficos, tabelas, fórmulas químicas, equações, mapas, figuras, fotografias, etc) devem ser incluídas no texto, o mais próximo possível das respectivas citações. Mapas, figuras e fotografias devem ser, também, apresentados em arquivos separados e reproduzidas em alta resolução(800 dpi/bitmap para traços) com extensão tif. e/ou bmp. No caso de não ser possível a

entrega do arquivo eletrônico das figuras, os originais devem ser enviados em papel vegetal ou impressora a laser.

Ilustrações coloridas somente serão publicadas mediante pagamento pelos autores. As tabelas devem ser numeradas consecutivamente em algarismos romanos e as figuras em algarismos arábicos, seguidos do título. As palavras TABELA e FIGURA devem aparecer em maiúsculas na apresentação no texto e na citação com apenas a inicial em maiúsculo.

3.3 Nomenclatura: pesos, medidas, nomes de plantas, animais e substâncias químicas devem estar de acordo com as regras internacionais de nomenclatura. A grafia dos nomes de fármacos deve seguir, no caso de artigos nacionais, as Denominações Comuns Brasileiras (DCB) em vigor, podendo ser mencionados uma vez (entre parênteses, com inicial maiúscula) os registrados.

Os trabalhos devem ser remetidos por correio eletrônico, anexando à mensagem os arquivos correspondentes.

E-mail: rbcf@edu.usp.br

Secretaria de edição:

Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences

Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas/USP

Av. Prof. Lineu Prestes, 950 Caixa Postal 6608305315-970 - São Paulo - SP - Brasil

Contato telefônico: Fone: (011) 3091.3804 FAX: (011) 3097.8627