

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Desenvolvimento de formulações semissólidas hidrofílicas contendo microaglomerados de óxidos metálicos revestidos por nanoesferas poliméricas e nanocápsulas de núcleo lipídico.

PRISCILLA DE BASTOS SOUZA

PORTO ALEGRE, 2022.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Desenvolvimento de formulações semissólidas hidrofílicas contendo microaglomerados de óxidos metálicos revestidos por nanoesferas poliméricas e nanocápsulas de núcleo lipídico.

Dissertação apresentada por **Priscilla de Bastos Souza** para obtenção do GRAU DE MESTRE em Ciências Farmacêuticas

Orientador(a): Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Silvia Stanisçuaski Guterres

Porto Alegre, 2022

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 20.04.2022, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Aline Ferreira Ourique

Universidade Franciscana

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Renata Vidor Contri Universidade

Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Ruy Carlos Ruver Beck

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

#### CIP - Catalogação na Publicação

de Bastos Souza, Priscilla

Desenvolvimento de formulações semissólidas hidrofílicas contendo microaglomerados de óxidos metálicos revestidos por nanoesferas poliméricas e nanocápsulas de núcleo lipídico / Priscilla de Bastos Souza. -- 2022.

80 f.

Orientadora: Silvia Stanisçuaski Guterres.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. nanocápsula de núcleo lipídico. 2. nanoesfera.  
3. dióxido de titânio. 4. spray drying. 5. hidrogéis.  
I. Stanisçuaski Guterres, Silvia, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).



*À minha avó-mãe, Noemia, ao meu pai, José Carlos*

*E ao meu tio e segundo pai, Leovegildo Jorge.*









## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Deus por guiar meus passos

À minha avó, Noemia, por ter me criado e me dedicado tanto amor e  
sinceridade

Ao meu pai, José Carlos, pela sua presença, amor e incentivo incondicionais

Ao meu tio e segundo pai, Leovegildo Jorge, por todo o amor e atenção e por  
estar presente desde o meu primeiro passo na escola

Aos meus familiares que contribuíram de alguma forma durante a minha jornada  
acadêmica

À Danieli Dallemole pela amizade e colaboração neste estudo e por vir sendo  
uma inspiração como pesquisadora e como pessoa

Aos meus colegas do laboratório 405 pelo acolhimento e pelo vínculo  
que criamos desde o início das atividades presenciais. Em especial, à

Aline, à Samanta, à Maiara, à Grazi, à Tainara e à Taiane.

Às minhas orientadoras, com afeto, Prof Dra Silvia Guterres e Prof Dra Karina  
Paese pela oportunidade e pela confiança depositada em mim para a realização  
deste estudo. E pelo cuidado e atenção que demonstram, aumentando a minha  
admiração pelos exemplos de pesquisadoras e seres humanos que elas são.

À CAPES pela concessão da bolsa de estudos.







## RESUMO

O óxido de zinco (ZnO) e o dióxido de titânio (TiO<sub>2</sub>) são os filtros inorgânicos mais utilizados para reflexão e absorção da luz ultravioleta (UV) que incide sobre a pele. Porém, sua aplicação é restrita a formulações hidrofóbicas limitando a diversidade de protetores solares disponibilizados ao consumidor. Com isso, neste estudo, foi proposta uma nova metodologia para a produção de microaglomerados de TiO<sub>2</sub> revestidos por nanocápsulas de núcleo lipídico ou nanoesferas, produzidas com o polímero poli(ε)caprolactona (PCL), para a posterior redispersão em hidrogéis de Carbopol® Ultrez 10 e Lecigel®. Os microaglomerados obtidos com a incorporação 3% (p/v) de Eusolex T-AVO® às suspensões de nanocarreadores, e posterior secagem por *spray-drying*, apresentaram aspecto macroscópico de pós e baixo teor de umidade. A partir de análise por microscopia eletrônica de varredura, foram observadas características morfológicas aprimoradas em relação ao adjuvante de secagem puro. A seguir, essas partículas foram incorporadas em hidrogéis de Carbopol® Ultrez 10 (0,3%, p/v) e de Lecigel® (0,8%, p/v) na concentração final de 1% (p/v), partindo de teste anterior com 3% (p/v). Formulações- controle, com a dispersão de Eusolex T-AVO® em ambos os hidrogéis também foram produzidas. As formulações de nanopartículas viabilizaram a dispersão de TiO<sub>2</sub> em base semissólida aquosa, como sugerido em ensaios preliminares. Em contrapartida, com a aplicação tópica da formulação- controle foi observada a deposição de aglomerados brancos, não homogêneos, na superfície da pele. Não foi possível realizar a avaliação reológica dos hidrogéis que continham Eusolex T-AVO® 1% (p/v) devido à presença de aglomerados grosseiros que colidiam com o sensor de cisalhamento (*spindle*) utilizado no viscosímetro. Por outro lado, as formulações semissólidas adicionadas de microaglomerados revestidos por nanocarreadores (1%, p/v) apresentaram características macroscópicas e reológicas adequadas. Tais formulações foram avaliadas quanto à permeação cutânea em pele de porco e não houve detecção de Titânio (Ti) no meio receptor (Tampão fosfato, pH 7,4). Assim, a partir de uma metodologia de secagem com emprego de nanopartículas, foi desenvolvida uma formulação sólida pulverizada de um TiO<sub>2</sub> redispersível em hidrogéis.

**Palavras-chave:** nanocápsula de núcleo lipídico; nanoesfera; dióxido de titânio (TiO<sub>2</sub>); *spray drying*; hidrogéis.

## ABSTRACT

Zinc oxide (ZnO) and titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) are the most commonly used inorganic filters for reflection and absorption of ultraviolet (UV) light that falls on the skin. However, its application is restricted to hydrophobic formulations, limiting the diversity of sunscreens available to the consumer. Thus, in this study, a new methodology was proposed for the production of TiO<sub>2</sub> microagglomerates coated by lipid core nanocapsules or nanospheres, produced with the polymer poli(ε)caprolactone (PCL), for subsequent redispersion in Carbopol® Ultrez 10 and Lecigel® hydrogels. The microagglomerates obtained with the incorporation of 3% (w/v) of Eusolex T- AVO® to the nanocarrier suspensions, and subsequent drying by spray- drying, presented a macroscopic appearance of powders and low moisture content. From the analysis by Scanning Electron Microscopy, improved morphological characteristics were observed concerning the raw drying adjuvant. Then, these particles were incorporated into Carbopol® Ultrez 10 (0.3%, w/v) and Lecigel® (0.8%, w/v) hydrogels at a final concentration of 1% (w/v), from previous test with 3% (p/v). Control formulations, with the dispersion of Eusolex T-AVO® in both hydrogels, were also produced. The nanoparticle formulations enabled the dispersion of TiO<sub>2</sub> in an aqueous semi- solid base, as suggested in preliminary tests. On the other hand, with the topical application of the control formulation, the deposition of white agglomerates on the skin surface was observed. It was not possible to perform the rheological evaluation of the hydrogels that contained Eusolex T-AVO® 1% (w/v) due to the presence of coarse agglomerates that collided with the shear sensor used in the viscometer. On the other hand, the semi-solid formulations added with microagglomerates surrounded by nanocarriers (1% w/v) showed adequate macroscopic and rheological characteristics. Such formulations were evaluated for skin permeation on pig skin and there was no detection of Titanium (Ti) in the receptor medium (Phosphate buffer, pH 7,4). Therefore, from a drying methodology using nanoparticles, a powdered solid formulation of TiO<sub>2</sub> redispersible in hydrogels was developed.

**Key-words:** lipid-core nanocapsule; nanosphere; titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>); *spray drying*; hydrogels.



## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Gráfico de radar apresentando os diâmetros médios ponderados por volume (D[4,3]) e os diâmetros correspondentes a 10%, 50% e 90% de distribuição acumulada sob as curvas de distribuição de tamanho por volume e por número de partículas das nanosuspensões.....44
- Figura 2:** Gráfico de radar apresentando os diâmetros médios ponderados por volume (D[4,3]) e os diâmetros correspondentes a 10%, 50% e 90% de distribuição acumulada sob as curvas de distribuição de tamanho por volume e por número de partículas dos microaglomerados e dos hidrogéis correspondentes.....46
- Figura 3:** Representação gráfica das distribuições de tamanho de partícula (D[4,3]) dos microaglomerados e de Eusolex T-AVO® puro.....47
- Figura 4:** Representação ilustrativa da conformação dos microaglomerados circundados por nanopartículas após secagem por atomização e de Eusolex T-AVO® puro.....50
- Figura 5:** Fotomicrografias obtidas por MEV dos microaglomerados produzidos e de Eusolex T-AVO® puro.....50
- Figura 6:** Fotografias dos hidrogéis obtidos após dispersão dos microaglomerados nanorrevertidos e de Eusolex T-AVO® em Carbopol® Ultrez 10 e em Lecigel®.....54
- Figura 7:** Representação gráfica do comportamento reológico dos hidrogéis de Carbopol® Ultrez 10 e Lecigel® contendo os microaglomerados de Eusolex T-AVO® circundados por nanocarreadores (Temperatura 25°C).....55
- Figura 8:** Diâmetro médio de partícula (D[4,3]) dos hidrogéis de Carbopol® Ultrez 10 e Lecigel® contendo os microaglomerados de Eusolex T-AVO® circundados por nanocarreadores.....57
- Figura 9:** Registro fotográfico dos hidrogéis de Carbopol® Ultrez 10 produzidos a partir da incorporação dos microaglomerados obtidos e a partir do adjuvante de secagem puro sobre pele de porco.....59
- Figura 10:** Registro fotográfico dos hidrogéis de Lecigel® produzidos a partir da incorporação dos microaglomerados obtidos e a partir do adjuvante de secagem puro.....59

**Figura 11:** Fotomicrografias das formulações de hidrogéis de Carbopol Ultrex® 10 contendo microaglomerados circundados por nanocarreadores e formulação contendo o filtro solar não associado à nanopartículas.....60

**Figura 12:** Fotomicrografias das formulações de hidrogéis de Lecigel® contendo microaglomerados circundados por nanocarreadores e formulação contendo o filtro solar não associado à nanopartículas.....60

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Formulação base para obtenção dos hidrogéis.....	39
<b>Tabela 2:</b> Caracterização físico-química das suspensões de nanopartículas...	43
<b>Tabela 3:</b> Diâmetro médio, dispersão granulométrica, umidade e rendimento do processo de secagem dos microaglomerados.....	45
<b>Tabela 4:</b> Diâmetro dos hidrogéis de Carbopol® Ultrez 10 e Lecigel® contendo os microaglomerados circundados por nanocarreadores.....	56
<b>Tabela 5:</b> pH dos hidrogéis de Carbopol® Ultrez 10 e Lecigel® contendo os microaglomerados circundados por nanocarreadores.....	58







## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>19</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>23</b>
2.1 Objetivo geral .....	23
2.2 Objetivos específicos .....	23
<b>3 REVISÃO DO TEMA</b> .....	<b>25</b>
3.1 Via tópica .....	25
3.2 Formulações fotoprotetoras .....	27
3.3 Dióxido de Titânio .....	29
3.4 Histórico de estudos do grupo em secagem de nanocápsulas .....	30
3.4.1 Estudos direcionados ao processo de secagem por <i>Spray-drying</i> .....	30
3.4.2 Estudos direcionados à modificação de superfície das partículas a partir da secagem por <i>Spray-drying</i> .....	31
<b>4 PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>35</b>
4.1 Materiais .....	35
4.1.1 Matérias-primas .....	35
4.1.2 Solventes .....	35
4.1.3 Equipamentos .....	35
4.2 Métodos .....	36
4.2.1 Preparação das nanocápsulas e nanoesferas .....	36
4.2.2 Caracterização das nanopartículas .....	36
4.2.2.1 Determinação do diâmetro das partículas .....	36
4.2.2.2 Potencial zeta .....	37
4.2.2.3 Determinação de pH .....	37
4.2.3 Obtenção dos microaglomerados .....	37
4.2.4 Caracterização dos microaglomerados obtidos .....	38
4.2.4.1 Determinação do diâmetro das partículas .....	38
4.2.4.2 Determinação de umidade .....	38
4.2.4.3 Determinação da morfologia .....	38
4.2.5 Preparação de géis contendo microaglomerados de dióxido de titânio revestidos com nanocápsulas ou nanoesferas .....	38
4.2.6 Caracterização dos hidrogéis obtidos .....	39

4.2.6.1	Determinação de pH .....	39
4.2.6.2	Avaliação reológica .....	39
4.2.6.3	Determinação do diâmetro das partículas .....	39
4.2.6.4	Obtenção das imagens após aplicação dos hidrogéis em pele de porco	40
4.2.6.5	Análise por microscopia óptica.....	40
4.2.6.6	Ensaio de permeação cutânea <i>in vitro</i> .....	40
4.2.8	Análise estatística.....	41
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>43</b>
5.1	Caracterização das nanopartículas .....	43
5.2	Caracterização dos microaglomerados .....	45
5.3	Caracterização dos hidrogéis .....	51
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>63</b>
<b>7</b>	<b>PERSPECTIVAS .....</b>	<b>63</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>65</b>
<b>ANEXO 1</b>	<b>.....</b>	<b>77</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A fotoproteção é uma recomendação global para minimizar os efeitos da radiação UV e visível proveniente do sol e de fontes de luz artificiais utilizadas na indústria, comércio e recreação (OMS, 1994; SBD, 2014). A exposição a essa forma de energia resulta inicialmente em eritema e, em longo prazo, desencadeia processos de fotoimunossupressão, fotocarcinogênese e fotoenvelhecimento (SVOBODOVA et al. 2006; MOORE et al., 2013; LYONS et al., 2021). Na prática, os protetores solares tópicos são produtos indicados para fotoproteção e têm seu uso popularizado desde a década de 70 (SCHALKKA, REIS, 2011).

Os óxidos metálicos são matérias-primas farmacêuticas com diferentes aplicações, podendo ser incorporados em formulações sólidas, semissólidas ou líquidas, medicamentos de liberação convencional e de liberação modificada (PASQUET et al., 2015; HOLANDINO et al., 2017; NAIK et al., 2020).

Nesse contexto, o óxido de zinco (ZnO) e o dióxido de titânio (TiO<sub>2</sub>) são compostos explorados na indústria farmacêutica e cosmética, especialmente voltados ao uso em dermatologia e têm seu uso difundido como filtros solares inorgânicos (PEI-JIA LU et al., 2015; SCHNEIDER; LIM, 2018). No entanto, devido à sua natureza hidrofóbica, os óxidos metálicos não são facilmente dispersíveis em meio aquoso, limitando sua aplicação em formulações farmacêuticas como os hidrogéis (JAGER et al., 2009; DONIDA et al., 2010; LORENZONI et al., 2020).

Visando a evolução nos processos de secagem de componentes de formulações farmacêuticas, foi desenvolvida por nosso grupo de pesquisa uma metodologia pioneira para secagem de suspensões coloidais de nanocápsulas (NCs) e de nanoesferas poliméricas (NS) por aspersão. A técnica mostrou-se vantajosa especialmente para matérias-primas termossensíveis, além de possibilitar o aumento da estabilidade química e microbiológica de formulações nanotecnológicas. Em um primeiro estudo, utilizando dióxido de silício coloidal (Aerosil® 200) como adjuvante de

secagem, foi comprovado que, após secagem por *spray-drying*, NCs produzidas com poli( $\epsilon$ )caprolactona (PCL) e carregadas com diclofenaco mantiveram-se estruturalmente íntegras após o processo (MULLER et al., 2000). Estes resultados subsidiaram estudos posteriores baseados nessa metodologia para a conversão de suspensões de nanopartículas em formulações sólidas.

Mais recentemente, adjuvantes de secagem hidrossolúveis foram estudados e foi identificado que o uso de lactose para este fim não foi eficaz para recuperar as nanopartículas após a redispersão aquosa do pó seco por pulverização. Porém, a associação de lactose e polivinilpirrolidona na proporção 50:50 (p:p) possibilitou a obtenção de microaglomerados de LNCs redispersíveis em meio aquoso. Após dispersão desses microaglomerados em hidrogéis, os autores não observaram influência no perfil de liberação de substâncias nanoencapsuladas (ZUGLIANELLO et al., 2018).

Na área de tecnologia farmacêutica, há publicações que avaliam a associação de óxidos ao processo de secagem de nanoestruturas como o trabalho de Pohlmann e colaboradores (2002) em que foi esclarecido que a liberação do tensoativo de nanoesferas do polímero PCL durante a secagem por *spray-drying* utilizando o dióxido de Silício ( $\text{SiO}_2$ ), ocorreu em virtude da sua conformação de matriz polimérica. Essa alteração comprometeu a proteção gastrointestinal promovida pelo uso dos nanossistemas para entrega de diclofenaco.

No trabalho de Beck e colaboradores (2005) foi proposta a obtenção de nanoestruturas em suspensão e em forma sólida a partir de secagem por pulverização sem o emprego de solvente orgânico e, sugerido o uso dessa estratégia de revestimento para o desenvolvimento de micropartículas revestidas individualmente. Seus resultados reforçaram que, após o processo, as nanopartículas mantêm-se adsorvidas na superfície de micropartículas inorgânicas constituídas por  $\text{SiO}_2$  coloidal. Nesse sentido, podem ser utilizadas LNCs, que são nanopartículas poliméricas que se distinguem das nanocápsulas poliméricas convencionais (NCs) pela composição do núcleo. Esta pseudofase, na LNC, é composta por lipídios sólido e líquido,

caracterizando um organogel (JAGER et al., 2009; DONIDA et al., 2010; MARCHIORI et al., 2012; BECK et al., 2012; LORENZONI et al., 2020).

Para superar a dispersibilidade limitada do TiO<sub>2</sub> em formulações hidrofílicas, este trabalho propõe o revestimento das partículas de óxidos com as LNCs e NS, através da técnica de secagem por aspersão. Em trabalho recente de nosso grupo de pesquisa (dados não publicados) foram desenvolvidos hidrogéis contendo LNCs de avobenzona e resveratrol utilizando TiO<sub>2</sub> e microalgas como suporte de secagem. Interessantemente, o que se observou foi que o TiO<sub>2</sub> foi facilmente disperso no hidrogel, enquanto que uma formulação controle, desenvolvida sem a presença das nanocápsulas, foi inviável tecnicamente, devido à aglomeração do óxido metálico, não sendo possível dispersá-lo no hidrogel.

Este achado nos levou a formular a hipótese de que as LNCs podem ser interessantes insumos para a hidrofilição da superfície das partículas metálicas com vistas a torná-las dispersíveis em veículos hidrofílicos, o que possibilitaria sua utilização por indivíduos com diferentes tipos de pele. Provavelmente, esse efeito é decorrente da presença do polissorbato 80 (um tensoativo não iônico de elevado EHL) na superfície das LNCs. Desta forma, o presente trabalho visa estudar de forma sistemática esta nova aplicação das LNCs, ampliando a geração do conhecimento ao compará-las a NS e ao incorporá-las em dois diferentes hidrogéis.



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Modificar a superfície de um óxido metálico hidrofóbico ( $\text{TiO}_2$ ) empregado como filtro solar a partir da sua aplicação como adjuvante de secagem de suspensões aquosas de nanoesferas (NS) e nanocápsulas de núcleo lipídico (LNCs) com vistas à obtenção de microaglomerados redispersíveis em hidrogéis de aplicação cutânea.

### **2.2 Objetivos específicos**

Preparar suspensões de LNCs e NS através de técnica de deposição de polímero pré-formado;

Realizar a caracterização das nanosuspensões quanto ao pH (potenciometria), potencial Zeta (mobilidade eletroforética), tamanho de partícula (difração de laser e espalhamento de luz dinâmico);

Produzir microaglomerados de  $\text{TiO}_2$  nanorevestidos a partir da secagem das nanosuspensões por *Spray-drying* com o emprego do  $\text{TiO}_2$  como adjuvante;

Caracterizar o óxido metálico puro e os microaglomerados obtidos quanto ao perfil de redispersão em meio aquoso (difração de laser), morfologia (microscopia eletrônica de varredura) e umidade relativa (infravermelho);

Incorporar o óxido metálico puro e os microaglomerados em hidrogéis de Carbopol® Ultrez 10 e Lecigel® e caracterizar as formulações finais quanto ao aspecto sobre pele de porco (fotografia), morfologia (microscopia óptica), redispersibilidade (difração de laser), perfil reológico e permeação cutânea (pele de porco e Espectrofotometria de Absorção Atômica).



### **3 REVISÃO DO TEMA**

#### **3.1 Via tópica**

A pele é o maior órgão do corpo humano e constitui a sua barreira física seletiva para a entrada de substâncias químicas exógenas e microorganismos patogênicos, além de atuar na termorregulação e fotoproteção. Do ponto de vista farmacológico, a barreira mais significativa para a penetração de um fármaco pela via tópica é o estrato córneo. Esta camada é composta por células denominadas corneócitos organizados em uma estrutura lamelar. Os corneócitos são cobertos por lipídios produzidos pelos queratinócitos, conferindo a capacidade de variação da camada entre caráter lipofílico e hidrofílico. Sua espessura é de cerca de 10 a 15  $\mu\text{m}$  (PYO; MAIBACH, 2019; RAGHU et al., 2020; GHASEMIYEH; MOHAMMADI- SAMANI, 2020).

Sua estrutura multicamada é formada pela epiderme, a derme e a hipoderme (gordura subcutânea). A epiderme, camada que está em contato com o ambiente externo, é constituída por cinco sub-camadas da mais externa para a mais interna: o estrato córneo, o estrato lúcido, o estrato granuloso, o estrato espinhoso e o estrato basal (ELMOWAFY, 2021). Essa camada é composta por uma vasta diversidade de moléculas lipídicas que, além de exercerem função estrutural e protetora, atuam junto a proteínas sinalizadoras na modulação da diferenciação dos queratinócitos provenientes das células-tronco da camada basal em direção ao estrato córneo (RUDAN; WATT, 2022). Adicionalmente, são encontrados melanócitos, células de Langerhans (células dendríticas da epiderme), células de Merkel, terminações nervosas responsivas a estímulos táteis, e enzimas antioxidantes, responsáveis pela homeostase redox (WEST; BENNET, 2018; WOODBY et al., 2020; MOREIRAS; SEABRA; BARRAL, 2021).

A derme é a camada que exerce a interface entre a circulação sistêmica (sanguínea e linfática) e as camadas avasculares da pele. Essa porção vascularizada do tecido cutâneo é dividida em estrato papilar, camada superior em que são encontradas fibras colágenas finas e estrato reticular, camada inferior que possui fibras colágenas espessas (WOODBY et al.,

2020). Os fibroblastos são as células típicas da derme e estão envolvidos na secreção de colágeno, elastina e proteoglicanos, modulando a matriz extracelular dérmica. Essa camada contém, ainda, mastócitos, linfócitos, células dendríticas, terminações nervosas, glândulas sebáceas e folículos pilosos (JANSON et al 2013; WOODLEY; 2017).

A difusão de moléculas através da pele pode ocorrer por via transepidérmica, com a passagem da molécula através dos corneócitos e matriz lipídica, pela via intracelular ou entre os corneócitos pela via intercelular. Compostos hidrofílicos tendem a penetrar no estrato córneo pela via intracelular que requer a passagem pelos lipídios intercelulares para o transporte de um corneócito ao outro, refletindo na velocidade de difusão do fármaco (BOLZINGER et al 2012).

A via intercelular é predominante para moléculas lipofílicas, como a maioria dos fármacos. A penetração na pele a partir dos apêndices cutâneos caracteriza a via folicular ou via de derivação e constitui a principal forma de penetração de fármacos hidrofílicos, moléculas de elevada massa molecular, esteroides polares e nanosistemas. O diferencial dessa via é a capacidade de atuar como um reservatório que permite entrega de fármaco em longo prazo devido ao potencial acúmulo de nanocarreadores no infundíbulo do pelo (LADEMANN et al., 2005; BOLZINGER et al 2012; PYO; MAIBACH, 2019).

Quando a via tópica é almejada, um dos fatores a serem considerados é o pH da pele, que mantém-se ácido no estrato córneo e se aproxima do neutro conforme aumenta a profundidade do tecido. O caráter ácido dessa camada é estabelecido principalmente pela hidrolisação de ácidos graxos livres de fosfolipídios por fosfolipases (sPLA2), assim como, pela exocitose dos corpos lamelares, lisossomos que acidificam o pH por bomba de prótons. Além disso, o estrato córneo apresenta um sistema tampão formado por ácidos orgânicos fracos, ácidos graxos, ácido urocânico, ácido láctico, ácido carbônico e as bases com os ânions  $\text{OH}^-$ ,  $\text{COO}^-$  ou aminas  $\text{R-NH}_2$ . A capacidade tamponante de uma formulação tópica é igualmente importante para garantia da manutenção do pH alvo (PROKSCH, 2018).

Outro fator que influencia a interação de um fármaco com a pele é a carga elétrica. A pele é carregada negativamente, sendo necessária uma carga positiva para intensificar a adesão de uma formulação administrada pela via tópica. Nesse sentido, os sistemas nanoparticulados com revestimento catiônico têm sido empregados em formulações semissólidas destinadas à aplicação tópica proporcionando aumento da penetração de um fármaco na pele, e possibilidade de permeação, além de conferirem vantagens adicionais como liberação controlada de fármaco, supressão de efeitos tóxicos/irritantes de uma molécula e a obtenção de formulações inovadoras (CONTRI et al., 2010; BASPINAR; BORCHET, 2012; PEREIRA et al., 2016; FRANK et al., 2017; CASARINI et al., 2021).

### **3.2 Formulações fotoprotetoras**

As formulações semissólidas empregadas para fotoproteção podem conter filtros orgânicos (químicos) ou inorgânicos (minerais) (SERPONI; DONDI; ALBINI, 2007). No entanto, o filtro químico mais comumente utilizado em formulações fotoprotetoras, a Benzofenona-3, possui potencial toxicidade podendo causar desde dermatite de contato até toxicidade endócrina e reprodutiva decorrente da bioacumulação. Além disso, este e outros compostos da família das Benzofenonas foram previamente identificados em tecido placentário (VALE-SÓRIA et al., 2011; WNUK et al. 2022). Adicionalmente, do ponto de vista ambiental, a Oxibenzona representa um risco aos recifes de corais (SCHNEIDER; LIM, 2019).

Por outro lado, os filtros solares inorgânicos são compostos inócuos que atuam na fotoproteção, essencialmente, a partir de suas propriedades refletivas podendo ser comparados às roupas (KOLLIAS et al., 1999; SERPONI; DONDI; ALBINI, 2007; GABROS; NESSEL; ZITO, 2021). Porém, sua natureza particulada exige a mistura prévia dos compostos com lipídios líquidos para que possam ser incorporados em emulsões de óleo em água (O/A). Contudo, para atingir um fator de proteção solar adequado nessa condição, é necessária a combinação com filtros químicos ou o uso de altas concentrações de pigmentos inorgânicos que proporciona sensorial

desagradável, implicando na baixa aceitação pelo consumidor (VILLALOBOS; GOYMANN 2005; GEOFFREY; MWANGI; MARU, 2019).

O uso de óxidos metálicos, como o  $\text{TiO}_2$ , em formulações semissólidas pode ser exemplificado por formulações de protetores solares, em que os particulados inorgânicos, atuam por espalhamento e absorção da radiação UV e visível. Para esse efeito, as partículas devem permanecer na superfície da pele. Por isso se busca otimizar o tamanho das partículas, a partir de estratégias como a micronização, minimizando o efeito esbranquiçado observado na aplicação cutânea de filtros solares inorgânicos e aumentando a proteção frente a radiação ultravioleta (BEASLEY; MEYER, 2010; AGOLZER, 2018). Adicionalmente, garantir uma homogênea dispersão destas partículas nas formulações semissólidas também é requerido.

Protetores solares comerciais normalmente contêm concentrações dos filtros inorgânicos ZnO de até 5% ou concentrações de  $\text{TiO}_2$  de 2 a 9%. No Brasil, essa concentração pode chegar a 25% de cada óxido metálico (ANVISA, 2016). O uso tópico do ZnO é relatado como um tratamento complementar seguro para doenças dermatológicas como a psoríase, quando observadas placas psoriáticas bem definidas, a epidermólise bolhosa, em populações pediátricas, como terapia de manutenção em casos de dermatose pustular erosiva da perna ou ainda como protetor tópico atuando como barreira oclusiva entre substâncias irritantes e o estrato córneo (LADHA; WAGG; DYTOC, 2016; TORSEKAR; GAUTAM, 2017; ALTOBRANDO et al., 2019; SHAYEGAN et al., 2020).

Formulações hidrofílicas desenvolvidas para fotoproteção, contendo nanopartículas de  $\text{TiO}_2$  com superfície modificada pelo uso do ácido p-tolueno sulfônico, tendem ao aumento da transparência da formulação conforme o percentual de nanopartículas incorporado. De acordo com o previsto, o  $\text{TiO}_2$  comercial, na forma de micropartículas sem modificação da superfície sofreu floculação demonstrando viscosidade acentuada em comparação com as nanopartículas de  $\text{TiO}_2$  modificadas na superfície pelo ácido p-tolueno sulfônico (ABUÇAFY, 2016).

Do mesmo modo, a busca por estratégias para alterar a superfície do TiO<sub>2</sub> e ZnO é justificada por razões toxicológicas. As propriedades fotocatalíticas desses óxidos nanoparticulados causam danos citotóxicos e genotóxicos. Essa característica se sobrepõe no TiO<sub>2</sub> mesmo com o uso dos revestimentos microparticulados disponíveis atualmente, como dióxido de silício (SiO<sub>2</sub>) ou óxido de alumínio (AlO<sub>3</sub>), para capturar os radicais hidroxila e reduzir a fotossensibilidade (CARLOTTI et al., 2009).

Com isso, têm sido descritas na literatura formas de suprimir esse efeito como o emprego de nanocompósitos de lignina/TiO<sub>2</sub> ou óxido de ítrio/TiO<sub>2</sub> fundamentado na sua ação antioxidante, a nanoencapsulação de TiO<sub>2</sub> com polímero natural a partir da secagem por aspersão ou ainda a síntese de compostos híbridos de melanoidina/TiO<sub>2</sub> que além de reduzir atividade fotocatalítica do TiO<sub>2</sub>, aumenta seu espectro de proteção contra a radiação UV (MORSELLA et al., 2016; MORLANDO et al., 2018; BORRÁS et al., 2020; KIM et al., 2020).

### **3.3 Dióxido de titânio**

O TiO<sub>2</sub> como matéria-prima é encontrado como aglomerados sólidos com diâmetros superiores a 1000 nm, ou na forma de micro-dispersões, com diâmetros de 100–200 nm, ou ainda partículas ultrafinas (20-50 nm), atuando como microrefletores (DUNFORD et al., 1997). Caracteriza-se como filtro solar inorgânico e para essa finalidade são utilizadas as formas cristalinas rutilica e anatase, fotoativas (KUBAC et al., 2015).

A forma rutilica de TiO<sub>2</sub> apresenta ampla faixa de absorção (380–400 nm) quando comparado ao tipo anatase (360–380 nm), possuindo maior influência na reflexão da radiação UVA (320-400 nm) e UVB (290-320 nm). No entanto, sua incorporação em formulações comerciais é limitada pela coloração esbranquiçada que confere ao produto. Para conferir transparência a tais formulações é descrito o uso deste óxido nanoparticulado (KUBAC et al., 2015; CORINALDESI et al., 2018).

Além disso, o TiO<sub>2</sub> caracteriza-se como uma substância hidrofóbica. A incorporação de nanoestruturas na superfície das partículas deste óxido pode

lhe conferir caráter hidrofílico. Para essa finalidade, foram associadas à substância, estruturas do tipo “nanoglass”, que propiciaram a interação com a água. Tal resultado pode ser decorrente do efeito sinérgico de alteração da topografia, morfologia e alteração na química da superfície induzida por tratamento hidrotérmico (VISHNU et al., 2020).

A inserção de cadeias poliméricas como revestimento de nanopartículas garante a estabilidade da dispersão de partículas inorgânicas ultrafinas em solventes orgânicos ou matrizes poliméricas. Da mesma forma, a dispersão do TiO<sub>2</sub> enxertado com polimetimetacrilato em tetrahidrofurano mantém-se estável quando comparada a dispersão de Ti/Si-R-OH no solvente orgânico, a qual sofre aglomeração dentro de uma semana (KANGO et al., 2013).

A aplicação de algas *Dictyosphaerium* no preparo de nanopartículas de TiO<sub>2</sub> para dispersão em hidrogéis comendo curativos, levou a retenção de grande quantidade de umidade e aumento da respirabilidade das membranas dos curativos, fatores importantes para a não infecção de uma ferida de queimadura (AHMED et al., 2020).

Apesar das vantagens do uso de TiO<sub>2</sub> na área cosmética e farmacêutica, seu caráter hidrofóbico é um fator limitante. Porém, como exposto, o emprego de novas tecnologias proporciona a adequação dos óxidos metálicos às diferentes formulações de interesse. Nesse sentido, cabe destacar que a presença de nanopartículas poliméricas na superfície de TiO<sub>2</sub>, objeto deste estudo, é uma estratégia inédita e com vantagens inerentes à característica biocompatível desses nanomateriais. Adicionalmente, as formulações finais contendo um filtro solar inorgânico em base aquosa tornam-se aplicáveis aos diversos tipos de pele, como seca, oleosa, neutra e mista (QIN et al., 2021).

### **3.4 Histórico de estudos do grupo de pesquisa em secagem de nanocápsulas**

#### **3.4.1 Estudos direcionados ao processo de secagem por *Spray-drying***

Em estudo pioneiro, para fins de secagem, foi empregado o Aerosil® 200 em associação à suspensão de NCs de Eudragit® S90 e PCL contendo diclofenaco. Na ausência do adjuvante não foi possível secar por pulverização as suspensões de NCs em virtude da forte adesão do produto às paredes da torre de secagem do *spray-drier*. Com adjuvante de secagem o processo levou a alta porcentagem de encapsulamento do fármaco. A análise microscópica revelou que as micropartículas preparadas a partir de uma mistura de Aerosil® 200 e PCL carregada com diclofenaco não apresentaram cavidades, apesar de que esse tipo de material costuma apresentar superfície áspera nestas condições (MULLER et al., 2000).

Em uma abordagem morfológica sobre os processos de secagem de micropartículas revestidas com LNCs, foi observado que a secagem por evaporação sob pressão reduzida levou a formação de aglomerados com ampla faixa de diâmetros, enquanto que, aqueles materiais pulverulentos obtidos por secagem por aspersão exibiram micropartículas de distribuição detamanho mais estreito. Além disso, o formato das micropartículas é dependente dos processos empregados para obtenção dos pós. Quanto ao controle do revestimento, trata-se de uma característica independente das propriedades físico-químicas do fármaco, se hidrofílico ou lipofílico e, da metodologia utilizada para secagem (BECK et al., 2008).

### **3.4.2 Estudos direcionados à modificação de superfície das partículas a partir da secagem por *Spray-drying***

Em avaliação da aplicação potencial de suspensões coloidais poliméricas como revestimento de micropartículas, foi utilizado como fármaco o diclofenaco, forma salina ou ácida, e Aerosil® 200 para secagem. Foi avaliado o perfil de liberação do fármaco em ampla faixa de pH, tendo sido destacado que a liberação de diclofenaco das micropartículas revestidas com LNCs em pH 5,0 foi maior que a liberação do fármaco do pó composto apenas por diclofenaco e Aerosil® 200. Nessa situação, o fármaco apresentou-se parcialmente associado à LNC durante a preparação dos microaglomerados secos. Para evitar esse fenômeno, foi adicionada triacetina às suspensões antes da secagem por aspersão que levou a características

semelhantes desses pós em comparação aos anteriores, em que não foi adicionado este agente plastificante (BECK; POHLMANN; GUTERRES, 2004).

Na sequência, um novo material, obtido a partir de suspensão nanoestruturada de Eudragit® S100 foi destinado ao revestimento de um núcleo de Aerosil® 200 carregado com diclofenaco. Após secagem por aspersão foram observadas nanoestruturas adsorvidas na superfície das micropartículas, em uma ampla distribuição de tamanho. Foi relatado ainda, que o revestimento polimérico produziu uma diminuição na área superficial das micropartículas em comparação com o núcleo não revestido. Além disso, este novo material apresentou efeitos protetores contra a toxicidade gastrointestinal do diclofenaco (BECK et al., 2005).

O Aerosil® 200 também foi empregado para secagem por aspersão de LNCs contendo melatonina. Após a secagem, o tamanho de partícula das nanoestruturas na superfície das micropartículas secas foi equivalente ao da suspensão original. O processo de secagem com este óxido conferiu estabilidade em nível macroscópico à formulação de LNCs após 12 meses de armazenamento, preservando ainda, o aspecto microscópico inicial dos pós (SCHAFFAZICK et al., 2006).

Foram avaliados os parâmetros de secagem de micropartículas revestidas com LNCs e NS, empregando Eudragit® S100 como polímero e Aerosil® 200 como suporte para secagem, destinadas para formulações gastrorresistentes de diclofenaco. A partir dos experimentos paramicropartículas revestidas com NS, foi observado que a temperatura de entrada não afetou o rendimento, contudo, causou uma diminuição na eficiência do encapsulamento. Uma maior taxa de alimentação, por sua vez, resultou nos menores rendimentos. Para as micropartículas revestidas com LNCs, os rendimentos de secagem foram, em geral, inferiores e influenciados pela temperatura de entrada e pela taxa de alimentação. De forma geral, o aumento da temperatura da entrada diminuiu o tamanho das micropartículas (BECK et al., 2006).

Em revisão de trabalhos da literatura em que se utiliza secagem de nanopartículas poliméricas por aspersão, foi destacado o uso de Aerosil® 200 como adjuvante de secagem de formas sólidas orais contendo nanopartículas de diclofenaco, indicando que as micropartículas obtidas apresentavam nanopartículas adsorvidas a sua superfície. Além disso, é descrito o uso de adjuvantes hidrofílicos como lactose, polivinilpirrolidona (PVP-K30) e manitol na secagem de LNCs, bem como, foi comprovado que o uso de sílica xerogel nesse processo leva à liberação controlada de fármacos hidrofílicos (GUTERRES; BECK; POHLMANN, 2008).

É sabido que o emprego de diferentes adjuvantes na secagem de nanopartículas que revestem micropartículas é uma estratégia para ampliar o uso de nanoestruturas a fármacos com baixa potência, dada à limitada capacidade de carga das LNCs. Em estudo com indometacina, utilizando como revestimento a PCL ou o Eudragit® RS 100, a secagem com nanopartículas para revestir micropartículas levou à obtenção de material pulverulento com nanorrevestimento com conseqüente diminuição das áreas superficiais e dos volumes de poros destas micropartículas, quando comparadas ao Aerosil® 200 como adjuvante de secagem (DOMINGUES et al. 2008).

Posteriormente, buscando alta eficiência de redispersão de LNCs de melatonina, em formulações semissólidas, foram utilizados adjuvantes solúveis em água para sua secagem por pulverização. Ambos os pós, que foram secos com maltodextrina ou com lactose, exibiram populações nanométricas a partir de determinado tempo após sua redispersão. Em relação ao tamanho de partícula, a lactose como adjuvante, forneceu um pó com melhor homogeneidade imediatamente após a redispersão. Este adjuvante também contribui de forma mais eficiente do que a maltodextrina para a estabilidade física das formulações (HOFFMEISTER et al., 2012).

Em estudo recente, foi avaliado o uso de uma mistura de maltodextrina e L-leucina (90:10 p/p) como adjuvante de secagem para produzir LNC seca por aspersão, objetivando maior facilidade de redispersão. Em relação à área superficial e ao volume de poros, o uso de LNC levou a uma diminuição

nesses parâmetros. A superfície dos pós preparados a partir das suspensões de LNC foi composta, principalmente, de partículas esféricas, lisas e com algumas invaginações. Posteriormente à redispersão, a população de partículas com distribuição de tamanho na escala nanométrica apresentou um perfil de distribuição próximo àquele da suspensão LNC original, do mesmo modo, em distribuição unimodal (ANDRADE et al., 2018).









## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDULAH; ATASOY; OMER 2019. Evaluate the effects of platelet rich plasma (PRP) and zinc oxide ointment on skin wound healing. *Annals of Medicine and Surgery*. v. 37, p. 30–37, 2019 <<https://doi.org/10.1016/j.amsu.2018.11.009>>;

ABDEL-RASHID et al. Polymeric versus lipid nanocapsules for miconazole nitrate enhanced topical delivery: in vitro and ex vivo evaluation, *Drug Delivery*, v. 29, n. 1, p. 294-304, 2022 <DOI: 10.1080/10717544.2022.2026535>;

ABOUSAMRA et al. A promising nystatin nanocapsular hydrogel as an antifungal polymeric carrier for the treatment of topical candidiasis. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. v. 49, p. 365-374, 2019 <<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.12.014>>;

ABUÇAFY et al. Gel Based Sunscreen Containing Surface Modified TiO<sub>2</sub> Obtained by Sol-Gel Process: Proposal for a Transparent UV Inorganic Filter. *Journal of Nanomaterials*. v. 2016, p. 9, 2016 <<https://doi.org/10.1155/2016/8659240>>;

AGOLZER. Photoprotection-UV Filters: Properties, Use and Safety in Sun Products. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. v. 6, p. 817-824, 2018 <<https://doi.org/10.17265/2328-2150/2018.09.002>>;

ALEX et al. Development and evaluation of carboplatin-loaded PCL nanoparticles for intranasal delivery. *Drug Deliv*. v. 23, n. 7, p. 2144-2153, 2016 <doi:10.3109/10717544.2014.948643>;

ALTOBRANDO et al. Topical zinc oxide: an effective treatment option for erosive pustular dermatosis of the leg. *British Journal of Dermatology*. v. 182, n. 2, p. 495-497, 2019 < <https://doi.org/10.1111/bjd.18453>>;

ÁLVAREZ et al. Current Antivirals and Novel Botanical Molecules Interfering With Herpes Simplex Virus Infection. *Frontiers in Microbiology*. v. 11, 2020 <<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00139>>;

ALVES et al. Human skin penetration and distribution of nimesulide from hydrophilic gels containing nanocarriers. *International Journal of Pharmaceutics*. v. 341, n. 1-2, p. 215-220, 2007 <<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.03.031>>;

ANDRADE et al. Redispersible spray-dried lipid-core nanocapsules intended for oral delivery: the influence of the particle number on redispersibility. *Pharmaceutical Development and Technology*, v. 23, p. 414-425, 2018 <<https://doi.org/10.1080/10837450.2017.1400559>>;

ANDRADE et al. Redispersible Spray-Dried Powder Containing Nanoencapsulated Curcumin: the Drying Process Does Not Affect

Neuroprotection In vitro. AAPS PharmSciTech. V. 20, n. 7: 283, 2019 <doi: 10.1208/s12249-019-1501-1. PMID: 31407115>;

ANVISA. Resolução RDC nº 69, de 23 de março de 2016. Dispõe sobre o “Regulamento Técnico Mercosul sobre Lista de Filtros Ultravioletas Permitidos para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes”. 2016. Disponível em:

<[http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2863150/RDC\\_69\\_2016\\_COMP.pdf/5689ac91-e621-45b7-a122-b3163e4b3cc3](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2863150/RDC_69_2016_COMP.pdf/5689ac91-e621-45b7-a122-b3163e4b3cc3)> Acesso em: Agosto/2021;

BANERJEE. Antibacterial, anti-biofilm activity and mechanism of action of pancreatin doped zinc oxide nanoparticles against methicillin resistant Staphylococcus aureus. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. v. 190, 2020 <<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.110921>>;

BASPINAR; BORCHERY. Penetration and release studies of positively and negatively charged nanoemulsions—Is there a benefit of the positive charge? International Journal of Pharmaceutics. v. 430, n. 1–2, p. 247-252, 2012;

BEASLEY; MEYER. Characterization of the UVA Protection Provide by Avobenzene, Zinc Oxide, and Titanium Dioxide in Broad-Spectrum Sunscreen Products. American Journal of Clinical Dermatology. v. 11, n. 6, p. 413-21, 2010 <<https://doi.org/10.2165/11537050-000000000-00000>>;

BECK et al. Nanoparticle-coated organic-inorganic microparticles: experimental design and gastrointestinal tolerance evaluation. Química Nova. v. 29, p. 990-996, 2006 <<http://doi.org/10.1590/S0100-40422006000500019>>;

BECK et al. Nanostructure-coated Diclofenac-loaded Microparticles: Preparation, Morphological Characterization, in vitro Release and in vivo Gastrointestinal Tolerance. Journal of Brazilian Chemistry Society. v. 16, n. 6A, p. 1233-1240, 2005 <<https://doi.org/10.1590/S0103-50532005000700022>>;

BECK et al. Spray-dried polymeric nanoparticles for pharmaceuticals: a review of patents. Recent Patents on Drug Delivery & Formulation.v. 6, p. 195-208, 2012 <<http://doi.org/10.2174/187221112802652651>>;

BECK et al. Surface Morphology control of Spray-dried nanoparticle-coated microparticles design as oral drug delivery system. Brazilian Journal of Chemical Engineering, v. 25, p. 389-398, 2008 <<https://doi.org/10.1590/S0104-66322008000200016>>;

BECK; POHLMANN; GUTERRES. Nanoparticle coated microparticles: preparation and characterisation. Journal of Microencapsulation, v. 21, n. 5, p. 499-512, 2004 <<https://doi.org/10.1080/02652040410001729278>>;

BOLZINGER et al. Penetration of drugs through skin, a complex rate- controlling membrane. Current Opinion in Colloid & Interface Science. v.17, n. 3, p. 156-165, 2013. <<https://doi.org/10.1016/j.cocis.2012.02.001>>;

BORRÁS et al. Y2O3 decorated TiO2 nanoparticles: Enhanced UV attenuation and suppressed photocatalytic activity with promise for cosmetic and sunscreen applications. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. v. 207, 111883, 2020. <<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2020.111883>>;

BREZOVÁ et al. Reactive oxygen species produced upon photoexcitation of sunscreens containing titanium dioxide (an EPR study). *Journal of Photochem Photobiol B Biol*. v. 79, n. 2, p. 121–34, 2005;

CARLOTTI et al. Role of particle coating in controlling skin damage photoinduced by titania nanoparticles, *Free Radical Research*. v. 43, n. 3, p. 312-322, 2009 <<https://doi.org/10.1080/10715760802716633>>;

CASARINI et al. Innovative hydrogel containing polymeric nanocapsules loaded with phloretin: Enhanced skin penetration and adhesion. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. V. 120:111681, 2021. <doi: 10.1016/j.msec.2020.111681>;

CATALANO et al. Safety Evaluation of TiO2 Nanoparticle-Based Sunscreen UV Filters on the Development and the Immunological State of the Sea Urchin *Paracentrotus lividus*. *Nanomaterials*. v. 10, n. 11, 2102, 2020 <<https://doi.org/10.3390/nano10112102>>;

CATALANO et al. Optimizing the dispersion of nanoparticulate TiO2-based UV filters in a non-polar medium used in sunscreen formulations — The roles of surfactants and particle coatings. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. v. 599, 124792, 2020 <<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.124792>>;

CONTRI et al. Chitosan Hydrogel Containing Capsaicinoids-Loaded Nanocapsules: An Innovative Formulation for Topical Delivery. *Soft Materials*. v. 8, p. 4, p. 370-385, 2010 <<https://doi.org/10.1080/1539445X.2010.525161>>;

CORINALDESI et al. Impact of inorganic UV filters contained in sunscreen products on tropical stony corals (*Acropora* spp.). *Science of The Total Environment*. V. 637-638., p 1279-1285, 2018 <<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.05.108>>;

DANAEI et al. Impact of Particle Size and Polydispersity Index on the Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems. *Pharmaceutics*. v. 10, n. 2, p. 57, 2018 <doi: 10.3390/pharmaceutics10020>

D'ÂNGELO et al. Alcohol-Based Hand Sanitizers: Does Gelling Agent Really Matter? *Gels*. V. 8, n 2:87, 2022 <<https://doi.org/10.3390/gels8020087>>;

DAVIES et al. Simultaneous nanoencapsulation of lipoic acid and resveratrol with improved antioxidant properties for the skin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* v. 192, 2020 <<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111023>>;

DETONI et al. Penetration, photo-reactivity and photoprotective properties of nanosized ZnO. *Photochemical Photobiological Sciences*. v. 13, p. 1253– 1260, 2014 <<https://doi.org/10.1039/c3pp50373a>>;

DHANDAPANI et al. Green route for the synthesis of zinc oxide nanoparticles from *Melia azedarach* leaf extract and evaluation of their antioxidant. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*. v. 24, 2020 <<https://doi.org/10.1016/j.bcab.2020.101517>>;

DRAGICEVIC et al. Development of hydrophilic gels containing coenzyme Q10-loaded liposomes: characterization, stability and rheology measurements. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 45, n.1, p. 43-54, 2019 <<https://doi.org/10.1080/03639045.2018.1515220>>

DIMER; POHLMANN; GUTERRES. Characterization of Rheology and Release Profiles of Olanzapine-Loaded Lipid-Core Nanocapsules. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. v. 13, p. 8144–8153, 2013 <<https://doi.org/10.1166/jnn.2013.7933>>;

DOMINGUES et al. Micropartículas nanorevestidas contendo um fármaco modelo hidrofóbico: preparação em etapa única e caracterização biofarmacêutica. *Química Nova*. v. 31, n. 8, 2008 <<https://doi.org/10.1590/S0100-40422008000800009>>;

EL-SHAFI et al. Graphene oxide decorated with zinc oxide nanoflower, silver and titanium dioxide nanoparticles: fabrication, characterization, DNA interaction, and antibacterial activity. *RSC Advances*. n. 7, 2019 <<https://doi.org/10.1039/c8ra09788g>>;

ELHESAISI; SWIDAN. Trazodone Loaded Lipid Core Poly ( $\epsilon$ -caprolactone) Nanocapsules: Development, Characterization and in Vivo Antidepressant Effect Evaluation. *Sci Rep* v. 10, p. 1964, 2020. <<https://doi.org/10.1038/s41598-020-58803-z>>;

ELMOWAFY. Skin penetration/permeation success determinants of nanocarriers: Pursuit of a perfect formulation. *Colloids Surf B Biointerfaces*. V. 203, 111748, 2021. <[doi: 10.1016/j.colsurfb.2021.111748](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.111748)>;

FRANK et al. The use of chitosan as cationic coating or gel vehicle for polymeric nanocapsules: increasing penetration and adhesion of imiquimod in vaginal tissue. *Eur J Pharm Biopharm*. V. 114, p. 202–12, 2017;

FRIZZO et al. Simultaneous encapsulation of zinc oxide and octocrylene in poly (methyl methacrylate-co-styrene) nanoparticles obtained by miniemulsion polymerization for use in sunscreen formulations. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. v. 561, p. 39-46, 2019 <<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2018.10.062>>;

GABROS; NESSEL; ZITO. Sunscreens And Photoprotection. *StatPearls*, 2021 PMID: 30725849/Bookshelf ID: NBK537164;

GAVAN et al. "Development and Evaluation of Hydrogel Wound Dressings Loaded with Herbal Extracts" *Processes*. v. 10, n. 2: 242, 2022. <<https://doi.org/10.3390/pr10020242>>;

GEOFFREY; MWANGI; MARU. Sunscreen products: Rationale for use, formulation development and regulatory considerations. *Saudi Pharm J*. v. 27, n. 7, p. 1009-1018, 2019 <[doi: 10.1016/j.jsps.2019.08.003](https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.08.003)>;

GHASEMIYEH; MOHAMMADI-SAMANI. Potential of Nanoparticles as Permeation Enhancers and Targeted Delivery Options for Skin: Advantages and Disadvantages. *Drug design, development and therapy*. v. 14, 3271–3289, 2020. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S264648>>;

GOLLAVILLI et al. Naringin nano-ethosomal novel sunscreen creams: Development and performance evaluation. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. v. 193, 2020 <<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111122>>;

GUO; SHALAEV; SMITH. Physical stability of pharmaceutical formulations: solid-state characterization of amorphous dispersions. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. v. 49, p. 137-144, 2013 <<https://doi.org/10.1016/j.trac.2013.06.002>>;

GUTERRES et al. A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos. *Ciência e Cultura*. v. 65, n.3, 2013 <<http://doi.org/10.21800/S0009-67252013000300011>>;

GUTERRES; BECK; POHLMANN. Spray-drying technique to prepare innovative nanoparticulated formulations for drug administration: a brief overview. *Brazilian Journal of Physics*. v. 39, p. 205-209, 2009 <<http://doi.org/10.1590/S0103-97332009000200013>>;

GUTIÉRREZ et al. Zinc Oxide and Copper Nanoparticles Addition in Universal Adhesive Systems Improve Interface Stability on Caries-Affected Dentin. *Journal of Mechanical Behavior Biomedical Material*. v.100, 2019 <<http://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.07.024>>;

HOFFMEISTER et al. Hydrogels containing redispersible spray-dried melatonin-loaded nanocapsules: a formulation for transdermal-controlled delivery. *Nanoscale Research Letters*.v. 7, p. 251, 2012 <<http://doi.org/10.1186/1556-276X-7-251>>;

HOLANDINO et al. Structural and thermal analyses of zinc and lactose in homeopathic triturated systems. *Homeopathy*. v. 106, n. 3, p. 160-170, 2017 <<https://doi.org/10.1016/j.homp.2017.06.003>>;

JAGER et al. Sustained Release from Lipid-Core Nanocapsules by Varying the Core Viscosity and the Particle Surface Area. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. v. 5, p. 130–140, 2009 <<https://doi.org/10.1166/jbn.2009.1004>>;

JANSON et al. Papillary fibroblasts differentiate into reticular fibroblasts after prolonged in vitro culture. *Exp Dermatol.* v. 22, p. 48-53, 2013 <<https://doi.org/10.1111/exd.12069>>;

JORNADA et al. Lipid-core nanocapsules: mechanism of self-assembly, control of size and loading capacity. *Soft Matter* v. 8, p. 6646–6655, 2012 <<https://doi.org/10.1039/C2SM25754H>>;

KANGO et al. Surface modification of inorganic nanoparticles for development of organic–inorganic nanocomposites. A review. *Progress in Polymer Science.* v. 38, n. 8, p. 1232-1261, 2013 <<https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2013.02.003>>;

KAROLEWICZ. A review of polymers as multifunctional excipients in drug dosage form technology. *Saudi Pharmaceutical Journal.* v. 24, n. 5, p. 525- 536, 2016 <<https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.02.025>>;

KOLLIAS. The absorptive properties of physical sunscreens. *Arch Dermatol.* v. 135, p. 209–210, 1999;

KUBAC et al. Characteristics of titanium dioxide microdispersions with different photo-activity suitable for sunscreen formulations. *International Journal of Pharmaceutics.* v. 15, p. 91-6, 2015 <<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.02.004>>;

KUMAR et al. Synthesis, characterizations and kinetic study of metal organic framework nanocomposite excipient used as extended release delivery vehicle for an antibiotic drug. *Inorganica Chimica Acta.* v. 496, 2019 <<https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.119036>>;

KYU-BONG KIM et al. Risk assessment of zinc oxide, a cosmetic ingredient used as a UV filter of sunscreens. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B.* v. 20, n. 3, 2017 <<https://doi.org/10.1080/10937404.2017.1290516>>;

LADEMANN et al. Follicular penetration and targeting. *J Investig Dermatol Symp Proc.* V. 10, n. 3, p. 301-3, 2005. <doi: 10.1111/j.1087-0024.2005.10121>;

LADHA; WAGG; DYTOC. An Approach to Urinary Incontinence for Dermatologists. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery.* v. 21, n. 1, p. 15-22, 2017 <<https://doi.org/10.1177/1203475416653722>>;

LAVANYA et al. Influence of spray-drying conditions on microencapsulation of fish oil and chia oil. *Drying Technology.* v. 38, n. 3, p. 279- 292, 2020: <DOI: 10.1080/07373937.2018.1553181>

LORENZONI et al. Lipid-core nanocapsules containing simvastatin improve the cognitive impairment induced by obesity and hypercholesterolemia in adult rats. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* v. 151, 2020 <<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105397>>;

LUCAS MAYER COSMETICOS disponível em: <  
<https://www.lucasmeyercosmetics.com> > Acesso em: Janeiro/2022.

LUEPKE; KEMPER. The HET-CAM test: An alternative to the draize eye test. *Food and Chemical Toxicology*. v. 24, p. 495–49, 1986 <  
[https://doi.org/10.1016/0278-6915\(86\)90099-2](https://doi.org/10.1016/0278-6915(86)90099-2)>;

LYONS et al. Photoprotection beyond ultraviolet radiation: A review of tinted sunscreens. *Journal of the American Academy of Dermatology*. v. 84, n. 5, p. 1393-1397, 2021 <doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.079>;

MANAIA et al. Inorganic UV filters. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 49, p. 201-209, 2013; <doi 10.1590/S1984-82502013000200002>.

MANKE et al. Mechanisms of nanoparticle-induced oxidative stress and toxicity. *BioMed research international*. 942916, 2013. <<https://doi.org/10.1155/2013/942916>>;

MARCHIORI et al. Spray-Dried Powders Containing Tretinoin-Loaded Engineered Lipid-Core Nanocapsules: Development and Photostability Study. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. v. 12, n. 3, p. 2059-2067, 2012 <<https://doi.org/10.1166/jnn.2012.5192>>;

MISHRA et al. Zinc oxide nanoparticles: a promising nanomaterial for biomedical applications. *Drug Discovery Today*. v. 22, n. 12, p. 1825-1834, 2017 <<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.08.006>>;

MIZRAEI et al. Removal of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds from water by zinc oxide-based photocatalytic degradation: A review. *Sustainable Cities and Society*. v. 27, p. 407-418, 2016 <<https://doi.org/10.1016/j.scs.2016.08.004>>;

MOHAMMED et al. Support for the Safe Use of Zinc Oxide Nanoparticle Sunscreens: Lack of Skin Penetration or Cellular Toxicity after Repeated Application in Volunteers. *Journal of Investigative Dermatology*. v. 139, n. 2, p. 308-315, 2019, <<https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.08.024>>;

MONTENEGRO et al. In Vitro Evaluation of Sunscreen Safety: Effects of the Vehicle and Repeated Applications on Skin Permeation from Topical Formulations. *Pharmaceutics*. v. 10, n. 1:27, 2018 <doi: 10.3390/pharmaceutics10010027>;

MOORE et al. UV Radiation generates sunburn pain and affects skin by activating epidermal TRPV4 ion channels and triggering endothelin-1 signaling. *Med. Sci*. v. 110, n. 38, n. 15502 < <https://doi.org/10.1073/pnas.1312933110>>;

MOREIRAS; SEABRA; BARRAL. Melanin Transfer in the Epidermis: The Pursuit of Skin Pigmentation Control Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*. v. 22, n. 9, 4466, 2021 <<https://doi.org/10.3390/ijms22094466>>;

MORSELLA et al. Improving the Sunscreen Properties of TiO<sub>2</sub> through an Understanding of Its Catalytic Properties. ACS Omega. V. 1, n. 3, p. 464-469, 2016 <DOI: 10.1021/acsomega.6b00177>;

MULLER et al. Preparation and characterization of spray-dried polymeric nanocapsules. Drug Development And Industrial Pharmacy, v. 26, n. 3, p. 343-347, 2000 < <https://doi.org/10.1081/DDC-100100363>>;

MULLER et al. Spray-dried Diclofenac-Loaded Poly(epsilon-Caprolactone) Nanocapsules and Nanospheres. Preparation and Physicochemical Characterization. Pharmazie. v. 56, n. 11, p. 864-867, 2001;

NAYAK et al. Numerical Differential Quadrature Examination of Steady Mixed Convection Nanofluid Flows Over an Isothermal Thin Needle Conveying Metallic and Metallic Oxide Nanomaterials: A Comparative Investigation. Arabian Journal for Science and Engineering. 2020, <<https://doi.org/10.1007/s13369-020-04420-x>>;

OLIVEIRA et al. Bromelain-Functionalized Multiple-Wall Lipid-Core Nanocapsules: Formulation, Chemical Structure and Antiproliferative Effect Against Human Breast Cancer Cells (MCF-7). Pharmaceutical Research. v. 34, p. 438–452, 2017 <<https://doi.org/10.1007/s11095-016-2074-2>>;

O.M.S. Library Cataloguing in Publication Data Ultraviolet radiation (Environmental health criteria: 160) 1. Ultraviolet rays 2. Radiation effects, 1994;

ORTIZ et al. Development of Novel Chitosan Microcapsules for Pulmonary Delivery of Dapsone: Characterization, Aerosol Performance, and In Vivo Toxicity Evaluation. AAPS PharmSciTech. v.16, n. 5, 1033-40, 2015 <<https://doi.org/10.1208/s12249-015-0283-3>>;

ORTIZ et al. Intranasal administration of budesonide-loaded nanocapsule microagglomerates as an innovative strategy for asthma treatment. Drug Deliv Transl Res. V. 10, n. 6, p. 1700-1715, 2020 <doi: 10.1007/s13346-020-00813-5. PMID: 32789546>;

OSTRÓZKA-CIESLIKŚLIK et al. Pre-Formulation Studies: Physicochemical Characteristics and In Vitro Release Kinetics of Insulin from Selected Hydrogels. Pharmaceutics. v. 13, n. 8:1215, 2021 <doi: 10.3390/pharmaceutics13081215. PMID: 34452176; PMCID: PMC8398322>;

PAESE et al. Production of Isotonic, Sterile, and Kinetically Stable Lipid-Core Nanocapsules for Injectable Administration. v. 18, n. 1, p. 212-223. <<https://doi.org/10.1208/s12249-016-0493-3>>;

PASQUET et al. Zinc oxide as a new antimicrobial preservative of topical products: Interactions with common formulation ingredients. International Journal of Pharmaceutics. v. 479, n. 1, p.88-95, 2015, <<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.12.031>>;

PEI-JIA LU et al. Analysis of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in cosmetics. *Journal of Food and Drug Analysis*. v. 23, n.3, p. 587-594, 2015 <<https://doi.org/10.1016/j.jfda.2015.02.009>>;

PEIRA et al. The influence of surface charge and photo-reactivity on skin-permeation enhancer property of nano-TiO<sub>2</sub> in ex vivo pig skin model under indoor light. *International Journal of Pharmaceutics*. v. 467, n. 1–2, p. 90-99, 2014;

POHLMANN et al. Spray-dried indomethacin-loaded polyester nanocapsules and nanospheres: development, stability evaluation and nanostructure models. *European Journal of Pharmaceutical Sciences : Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. v. 16, n. 4-5, p. 305-312, 2002 <DOI: 10.1016/s0928-0987(02)00127-6>;

POHLMANN et al. Poly( $\epsilon$ -caprolactone) microcapsules and nanocapsules in drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*. v. 10, n. 5, p. 623-638, 2013 <DOI: 10.1517/17425247.2013.769956>;

PROKCH E. pH in nature, humans and skin. *J Dermatol*. V. 45, n. 9, p. 1044-1052, 2018 <doi: 10.1111/1346-8138.14489>;

RAGHU et al. Evolution of Nanotechnology in Delivering Drugs to Eyes, Skin and Wounds via Topical Route. *Pharmaceutics*. v. 13, n. 8:167, 2020. <<https://doi.org/10.3390/ph13080167>>;

RODRÍGUEZ-LÓPEZ. Study of Biosurfactant Extract from Corn Steep Water as a Potential Ingredient in Antiacne Formulations. 2020 <<https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1757016>>;

PYO; MAIBACH. Skin Metabolism: Relevance of Skin Enzymes for Rational Drug Design. *Skin Pharmacol Physiol*. v. 32, n. 5, p. 283-294, 2019. <doi: 10.1159/000501732>;

QIN et al. New method for large-scale facial skin sebum quantification and skin type classification. *J Cosmet Dermatol*. v. 20, n. 2, p. 677-683, 2021 <doi: 10.1111/jocd.13576>;

RUDAN; WATT. Mammalian Epidermis: A Compendium of Lipid Functionality. *Front Physiol*. v. 12, 804824, 2022. <doi: 10.3389/fphys.2021.804824>;

SABDULAH; ATASOY; OMER 2019. Evaluate the effects of platelet rich plasma (PRP) and zinc oxide ointment on skin wound healing. *Ann Med Surg (Lond)*. v. 37, p. 30–37, 2019 < <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2018.11.009>>;

SANTOS et al. The effect of carbomer 934P and different vegetable oils on physical stability, mechanical and rheological properties of emulsion-based systems containing própolis. *Journal of Molecular Liquids*. v. 307, 112969, 2020. <<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.112969>>;

SBD. Brazilian Consensus on Photoprotection. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 89, n. 6, s. 1, p. S6-75, 2014 <<https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20143971>>;

SCHAFFAZICK et al. Development of nanocapsule suspensions and nanocapsule spray-dried powders containing melatonin. Journal of the Brazilian Chemical Society, v. 17, n. 3, p. 562-569, 2006 <<https://doi.org/10.1590/S0103-50532006000300020>>;

SCHNEIDER; LIM.A review of inorganic UV filters zinc oxide and titanium dioxide Photodermatol Photoimmunol Photomed. v. 35, p. 442–446, 2018 <<https://doi.org/10.1111/phpp.12439>>;

SENZUI et al. Study on penetration of titanium dioxide TiO<sub>2</sub> nanoparticles into intact and damaged skin in vitro. Journal of Toxicological Sciences. V. 35, n. 1: 107-13, 2010. <doi: 10.2131/jts.35.107>;

SERPONE; DONDI; ALBINI. Inorganic and organic UV filters: Their role and efficacy in sunscreens and suncare products. Inorganica Chimica Acta. v. 360, p. 794–802, 2007 <doi:10.1016/j.ica.2005.12.057>;

SHAYEGAN et al. Skin Cleansing and Topical Product Use in Patients With Epidermolysis Bullosa: Results From a Multicenter Database. Pediatric Dermatology. v. 37, n. 2, p. 326-332, 2020, <<https://doi.org/10.1111/pde.14102>>;

SHETTY et al. Physical stability of dry powder inhaler formulations. Expert opinion on drug delivery, v. 17, n. 1, p. 77–96, 2020 <<https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1702643>>;

SIDDIGI et al. Properties of zinc oxide nanoparticles and their activity against microbes. Nanoscale Research Letter, 13, 2018 <<https://doi.org/10.1186/s11671-018-2532-3>>;

SINGH et al. Biodegradable polycaprolactone (PCL) nanosphere encapsulating superoxide dismutase and catalase enzymes. Appl Biochem Biotechnol. v. 171, p. 1545-1558, 2013. <<https://doi.org/10.1007/s12010-013-0427-4>>;

SONGSANTIPHAP; ASAWANONDA. Topical 15% Zinc Oxide Ointment Significantly Reduces the Size of Common Warts After Four Weeks: A Randomized, Triple-blinded, Placebo-controlled Trial. Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. v. 12, n.9, p. 26-31, 2019;

SOUZA et al. Sustainably produced cashew gum-capped zinc oxide nanoparticles show antifungal activity against Candida parapsilosis. Journal of cleaner production, v. 1, 2019 <<https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2019.119085>>;

SVOBODOVA; WALTEROVA; VOSTALOVA. Ultraviolet light induced alteration to the skin. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. v. 150, n 1, p. 25-38, 2006;

SZABÓ et al. Comparison of Amorphous Solid Dispersions of Spironolactone Prepared by Spray Drying and Electrospinning: The Influence of the Preparation Method on the Dissolution Properties. *Molecular Pharmaceutics*, v. 18, n. 1, p. 317-327, 2021 <DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00965>;

SYSOLTSEVA et al. Electron microscopic investigation and elemental analysis of titanium dioxide in sun lotion. *Int J Cosmet Sci.* v. 39, n. 3, p. 292- 300, 2017. <doi: 10.1111/ics.12375>;

TABOSA et al. Predicting topical drug clearance from the skin. *Drug delivery and translational research.* V, 11, n.2, p. 729-740, 2021 <doi:10.1007/s13346- 020-00864-8>;

TAKEUCHI et al. Preparation of Powdered Redispersible Vitamin E Acetate Emulsion by Spray-Drying Technique, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* V. 39, n. 6, p. 1528-1531, 1991;

TEWA-TAGNE et al. Spray-dried microparticles containing polymeric nanocapsules: Formulation aspects, liquid phase interactions and particles characteristics. *International Journal of Pharmaceutics.* v. 325, n 1–2, p. 63-74, 2006. <<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.06.025>>;

TIPPAVAJHALA et al. In Vivo Human Skin Penetration Study of Sunscreens by Confocal Raman Spectroscopy. *AAPS PharmSciTech.* V. 19, n. 2, p. 753- 760, 2018. < doi: 10.1208/s12249-017-0852-8>;

TIWARI et al. Biosynthesis of zinc oxide nanoparticles by petals extract of *Rosa indica* L., its formulation as nail paint and evaluation of antifungal activity against fungi causing onychomycosis. *IET Nanobiotechnol.* v. 11, p. 205-211, 2017; <<https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2016.0003>>;

TYNER et al. The state of nano-sized titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) may affect sunscreen performance. *Int J Cosmet Sci.* v. 33, n. 3, p. 234-44, 2011. <doi: 10.1111/j.1468 2494.2010.00622.x. Epub 2011 Jan 25. PMID: 21265867>;

TORSEKAR; GAUTAM. Topical Therapies in Psoriasis *Indian Dermatology Online Journal.* v. 8, n. 4, p. 235-245, 2017 <<https://doi.org/10.4103/2229-5178.209622>>;

VELA-SORIA et al. Determination of Benzophenones in Human Placental Tissue Samples by Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry”. *Talanta.* v. 85, n 4, p. 1848–55, 2011 <<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2011.07.030>>

VENTURINI et al. Formulation of lipid core nanocapsules. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp.*v. 375 p. 1–3:200–8, 2011 < <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2010.12.011>>;

VICENTE et al. Fundamental analysis of particle formation in spray drying. *Powder Technology.* v. 247, n. 1-7, 2013 <<https://doi.org/10.1016/j.powtec.2013.06.038>>;

VILLALOBOS-HERNÁNDEZ; MÜLLER-GOYMANN. Novel nanoparticulate carrier system based on carnauba wax and decyl oleate for the dispersion of inorganic sunscreens in aqueous media. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. v. 60, n. 1:113-22, 2005 <doi: 10.1016/j.ejpb.2004.11.002>;

VISHNU et al. Superhydrophilic nanostructured surfaces of beta Ti 29Nb alloy for cardiovascular stent applications. *Surface and Coatings Technology*. v. 396, 2020 <<https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2020.125965>>;

WALTON; MUMFORD. The morphology of Spray-dried particles a qualitative view. *Drying Technology*. v. 18, n. 9, p. 1943-1986, 2000 <DOI: 10.1080/07373930008917822>;

WANG et al. Photoprotection in the era of nanotechnology. *Semin Cutan Med Surg*. V. 30, n 4, p. 210-213, 2011.

WANG et al. Morphology and formation of crystalline leucine microparticles from a co-solvent system using multi-orifice monodisperse spray drying. *Aerosol Science and Technology*. v. 55, n.8, p. 901-919, 2021 <<https://doi.org/10.1080/02786826.2021.1904129>>;

WEST; BENNET. Redefining the Role of Langerhans Cells As Immune Regulators within the Skin. *Front. Immunol*. v. 8, 1941. <doi: 10.3389/fimmu.2017.01941>;

WOODBY et al. Skin Health from the Inside Out. *Annu Rev Food Sci Technol*. v. 11, p. 235-254, 2020 <doi: 10.1146/annurev-food-032519-051722>;

WNUK et al. Benzophenone-3, a chemical UV-filter in cosmetics: is it really safe for children and pregnant women? *Postepy Dermatol Alergol*. v. 39, n. 1, p. 26-33, 2022 <doi: 10.5114/ada.2022.113617>;

WOODLEY et al. Distinct Fibroblasts in the Papillary and Reticular Dermis: Implications for Wound Healing. *Dermatol Clin*. v. 35, n. 1, p. 95-100, 2017. <doi:10.1016/j.det.2016.07.004. PMID: 27890241>;

ZUGLIANELLO et al. Redispersible spray-dried nanocapsules for the development of skin delivery systems: proposing a novel blend of drying adjuvants. *Soft Materials*. v. 16, n. 1, p. 20-30 2018 <<https://doi.org/10.1080/1539445X.2017.1380666>>;







