

TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ

CZU 620.3:687.552+616.5-083.4

UTILIZAREA NANOTEHNOLOGIILOR
ÎN FORMULAREA DERMATOCOSMETICELOR

THE USE OF NANOTECHNOLOGIES
IN THE FORMULATION OF DERMATOCOSMETICS

Diana Guranda, Rodica Solonari, Cristina Ciobanu, Eugen Diug, Nicolae Ciobanu, Adrian Vîrlan

Catedra de tehnologie a medicamentelor,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent: diana.guranda@usmf.md

Abstract. Nanotechnology in dermato-cosmetology is the way of the future being considered one of the newest and most promising trends. Currently in the cosmetics industry, nano-sized ingredients are used, which offer better UV protection, a deeper penetration of the skin, the production of long-lasting effects, etc. Nano-formulations improve the stability of various cosmetic ingredients, so by encapsulating them in nanoparticles will increase the efficiency and stability of UV filters on the skin surface and the penetration of active ingredients into the epidermis.

Keywords: nanotechnology, leather, protective film, epidermis.

Rezumat. Nanotehnologia în dermato-cosmetologie este calea viitorului fiind considerată una din cele mai noi și mai promițătoare tendințe. Actualmente în industria cosmeticelor se folosesc ingrediente de dimensiuni nano, care oferă o protecție UV mai bună, o penetrare mai profundă a pielii, producerea efectelor de lungă durată etc. Nano-formulările îmbunătățesc stabilitatea diferitor ingrediente cosmetice, astfel prin încapsularea acestora în nanoparticule se va mări eficiența și stabilitatea filtrelor UV pe suprafața pielii și penetrarea ingredientelor active în epidermă.

Cuvinte cheie: nanotehnologie, piele, film protector, epiderma.

INTRODUCERE

Nanotehnologia este un domeniu de cercetare din ce în ce mai răspândit pentru diversele sale aplicații și avantaje, ce include proiectarea, caracterizarea, producerea și aplicarea structurilor, dispozitivelor și sistemelor prin controlul formei și dimensiunii la scară nanometrică, având gama de dimensiuni de la 1 nanometru la 100 nanometri (nm). Se consideră că nanotehnologia este calea viitorului și este considerată cea mai modernă tehnologie disponibilă, astfel producătorii de produse dermatocosmetice folosesc versiuni ale ingredientilor la scară nanomedicinală pentru a oferi o protecție UV mai bună, o penetrare mai profundă a pielii, efecte de lungă durată și calitate bună a produsului finit etc. Principalele ținte ale acestor sisteme dermatocosmetice inovatoare se referă la o cedare îmbunătățită a ingredientelor active în straturile pielii; transparență (în produsele de protecție solară); efecte de lungă durată; totodată nanosistemele se aplică și în cosmetica decorativă de exemplu, în produsele de machiaj prin formularea unor elemente noi de culoare în rujuri și lacuri de unghii.

Se preconizează utilizarea pe scară largă a nanomaterialelor în cosmeceutice, datorită faptului că

aceste nanoparticule obțin proprietăți noi care diferă de particulele utilizate tradițional. Aceste proprietăți modificate includ culoarea, transparența, solubilitatea, astfel ca nanomaterialele să fie atractive pentru industria cosmetică. Unele produse cosmetice, cum ar fi produsele de protecție solară, utilizează materiale pe bază de minerale, iar performanța lor depinde de mărimea particulelor. În consecință, nanotehnologia este centrul investițiilor în diferite domenii ale științei, și anume ca strategie tehnologică pentru dezvoltarea formulărilor dermatocosmetice. Nanosistemele permit o penetrare a pielii și un profil eficient de eliberare a ingredientelor, care contribuie la efecte tehnologice și cosmetice superioare. Aplicațiile nanocosmetice sunt numeroase, de la îngrijirea anti-îmbătrânire, îngrijirea orală, protecțiile solare și îngrijirea părului. Obiectivul final este de a ceda cantitatea potrivită de principiu activ în piele și obținerea unei stabilități pe termen lung.

SCOPUL LUCRĂRII

Este prezentată o descriere a nanosistemelor care se aplică în prezent în dezvoltarea dermatocosmeticelelor. Mai mult, este abordată o schiță privind nanosistemele pe bază de lipide, nanoparticulele pe bază de polimeri, nanoparticulele pe bază de meta-

le, nanoparticulele de silice și nanosistemele suplimentare (dendrimeri, nanocristale, nanodiamante etc.) în vederea obținerii unor rezultate cosmetice eficiente. Acest studiu subliniază faptul că nanosistemele constituie o strategie tehnologică extrem de promițătoare pentru obținerea unor formulări dermatocosmetice superioare și inovatoare.

MATERIAL ȘI METODE

Pentru realizarea acestui studiu ca materiale au servit sursele bibliografice al revistelor listate în baze electronice (Pubmed, SCOPUS) în domeniul aplicării nanotehnologiei în tehnologia dermatocosmetice.

REZULTATE

Dezvoltarea unor sisteme cu aplicare topică inovatoare este un obiectiv central pentru cercetătorii din domeniul farmaceutic și cosmetic, în special datorită multiplelor avantaje ale acestora, reieșind din faptul că pielea formează o barieră împotriva substanțelor aplicate pe suprafața sa. În acest context, nanotehnologia poate fi utilizată pentru a modifica procesul de penetrare a substanțelor active prin piele prin controlul eliberării lor la locul de acțiune [1] care va asigura contactul direct cu stratul cornos și anexele pielii astfel protejând-o. Elaborarea dermatocosmeticelelor cu agenți bioactivi fără a fi nevoie de substanțe chimice este un avantaj, deoarece poate ajuta la menținerea funcției normale de barieră a pielii. Drept urmare, utilizarea nano-purtătorilor pentru administrarea topică se extinde, anume în sectorul dermocosmeticelelor care a fost printre primele care utilizează produse bazate pe nanotehnologie și este în prezent un lider global în folosirea a nanotehnologiilor în dezvoltarea de noi produse [2].

Un număr mare de nanosisteme sunt utilizate în mod obișnuit în formulările dermatocosmetice pentru a încapsula ingrediente active. Nanosistemele utilizate în produsele dermatocosmetice (figura 1) sunt alcătuite dintr-o varietate de compuși chimici și compoziții care includ nanostructuri veziculare (lipozomi, niosomi), nanoemulsii lichide, nanoparticule, ș. a. [4,11].



Figura 1. Nanosisteme utilizate în formulări dermatocosmetice

Cel mai popular tip de nanosisteme sunt **lipozomii**, care datorită compoziției și structurii lor sunt ingrediente unice (figura 2). Membrana lor constă din lecitină, care are un grad ridicat de stabilitate: conține zone solubile în apă și grăsimi, ceea ce conferă lecitinei proprietățile unui emulgator natural. Lecitina, la rândul ei, constă din fosfolipide care au atât proprietăți hidrofile, cât și hidrofobe - simultan atrag și resping apa. Odată ajuns într-un anumit mediu, fosfolipidele se umflă și formează unul sau mai multe (până la zeci și sute) de straturi biologice închise, care formează microcapsule.

Straturile pereților unor astfel de capsule formează o membrană semipermeabilă care pătrunde ușor în apă, dar în același timp reține substanțele active din ea. Datorită fosfolipidelor, structura lipozomilor este similară cu membrana celulară, astfel încât acestea sunt ușor absorbite de piele.

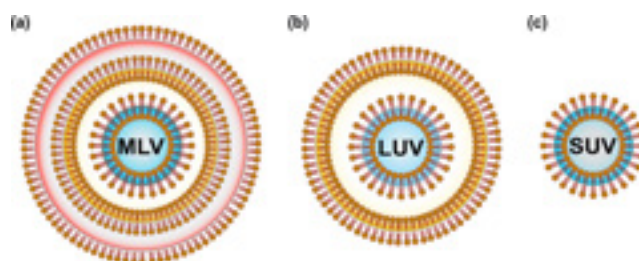


Figura 2. Structura lipozomilor [7].

(a) MLV - Veziculele multilamelare sunt compuse din mai multe straturi bilidice lipidice și au o dimensiune cuprinsă între 1-5 μm ; (b) LUV - Veziculele unilamelare mari sunt în intervalul de dimensiuni de 100-250 nm cu un singur strat lipidic; (c) SUV - Veziculele unilamelare mici constau dintr-un singur strat stratificat de fosfolipide care înconjoară o fază apoasă cu un interval de dimensiuni de 20-100 nm.

De asemenea, se consideră că lipozomii din lecitina din soia sunt cei mai stabili: combină armonios rezistența și plasticitatea. Principalul avantaj al lipozomilor față de alte sisteme este că pot conține mai multe ingrediente simultan, atât în interiorul capsulei, cât și în membrana sa. Substanțele pot fi foarte diferite: acid hialuronic, vitamine, acizi, extracte din plante, aminoacizi, enzime, oligoelemente, hormoni și antibiotice. Deci, întrucât fosfolipidele din lipozomi sunt percepute de celulele pielii ca molecule înrudite, ele primesc semnale de la celulele care au cel mai mult nevoie de substanțe active și le furnizează ingredientul în primul rând. Ingredientele, reduse la dimensiuni nanometrice, interacționează ușor cu celulele pielii, ca urmare a faptului că mecanismele de auto-vindecare ale celulelor sunt declanșate,

proprietățile protectoare sunt activate astfel activitatea resurselor proprii ale organismului crește [5].

Un alt tip de vezicule rigide sunt niozomii, constituiți din surfactanți neionici și conțin de obicei o singură coadă hidrofobă. Niozomii pot îngloba un singur ingredient activ (de exemplu, acid hialuronic sau vitamina E) și sunt utilizați cel mai mult în producția de produse dermo-cosmetice datorită ușurinței de fabricare și a costurilor reduse. Nanosistemele cu strat polimeric sunt foarte populare - sunt utilizate în principal pentru livrarea componentelor liposolubile [9]. Un alt concept care poate fi găsit din actualmente sunt fotosomii, care sunt doar un tip separat de lipozomi, ce conțin enzime sensibile la lumină pentru a repara și proteja celulele ADN ale pielii de efectele radiațiilor ultraviolete [6].

Nanocapsulele sunt utilizate pentru transportul ingredientelor active ale produselor cosmetice prin epidermă în straturile profunde ale pielii. Atingând obiectivul, nanocapsulele eliberează substanțele livrate. De exemplu, în regenerarea celulelor sau transformarea unor molecule în altele. Utilizarea nanocapsulelor permite nu numai depășirea barierei stratului cornos al pielii, ci și reducerea cantității necesare de ingredient activ în sine, deoarece este livrat direct către țintă, ceea ce reduce riscul de iritare a pielii, (de exemplu, din retinol sau acid glicolic, care sunt plasate în capsule în acest scop).

În cosmetică, **nanosferele** sunt utilizate în produsele de îngrijire a pielii pentru a livra ingrediente active în stratul profund al pielii și pentru a oferi efectele lor benefice în zona afectată mai precis și eficient. Aceste fragmente microscopice joacă un rol favorabil în protecția împotriva îmbătrânirii actinice. Utilizarea nanosferelor crește în domeniul produselor cosmetice, în special în produsele de îngrijire a pielii, cum ar fi cremele antirid, cremele hidratante și cremele antiacneice.

Nanoparticulele de aur au fost studiate ca material valoros în industriile cosmeceutice datorită proprietăților lor puternice antifungice și antibacteriene. Aceste nanoparticule sunt utilizate în variate produse cosmeceutice, cum ar fi cremă, loțiune, deodorant, creme anti-îmbătrânire ș.a. Companii gigant de cosmetice precum L'Oreal și L'Core Paris folosesc nanoparticule de aur pentru fabricarea cremelor și loțiunilor cu eficiență înaltă. Principalele proprietăți ale nanoparticulele de aur constau în avantaje lor, și anume, accelerarea circulației sângelui, proprietăți antiinflamatorii, proprietăți antiseptice, îmbunătățirea fermității și elasticității pielii, întârzierea procesului de îmbătrânire și vitalizarea metabolismului pielii. Sunt demne de remarcat și nanoparticulele cu argint, platină, cupru, oxid de zinc, oxid de titan și oxid de siliciu [1].

În domeniul nanotehnologiei, **nanotuburile de**

carbon sunt reprezentate ca una dintre cele mai unice invenții. Nanotuburile de carbon sunt fibre goale cilindrice fără sudură, alcătuite din pereți formați de grafen sub formă de rețea hexagonală de carbon, care sunt laminate la unghiuri „chirale” specifice și discrete. Nanotuburile individuale de carbon se aliniază în mod natural în „corzi” ținute împreună prin stivuirea „p”. Diametrul variază de la 0,7 la 50 nm, cu lungimi cuprinse între 10 micrometri. Nanotuburile de carbon au o greutate extrem de ușoară. Acestea sunt în plus de 3 tipuri: cu perete unic, cu pereți dubli și cu pereți multipli [7].

Compozițiile cosmetice care cuprind nanotuburi de carbon se referă la coloranți de păr pe bază de peptide și haloizit pentru piele. Argilele minerale precum dolomita, betonita, sepionitul și haloizitul sunt buni adsorbanți și se utilizează datorită comodității utilizării, suprafeței ridicate și capacității ridicate de adsorbție. Au fost obținuți nanotubii cu haloizit prin degradarea mineralelor de argilă din silicat de aluminiu având un raport clar de aluminiu, siliciu, hidrogen și oxigen ($Al_2Si_2O_5(OH)_4 \cdot x2H_2O$). Haloizita este utilizată în produse cosmetice datorită naturii sale ideale absorbante, ca mască de curățare care purifică și rafinează profund porii feței. Nanotubii cu haloizit sunt utilizați ca nanocontainer în timpul încărcării și eliberării prelungite a glicerinei pentru aplicații cosmetice. Glicerolul încărcat în nanotubii de haloizit, este cedat în rate extinse, astfel hidratând maximal pielea. De asemenea, acționează ca exfoliant care atrage celulele moarte ale pielii de pe suprafață pentru a menține proaspătă și sănătoasă, este un produs ecologic și hipoalergenic.

Actualmente, dermatocosmeticele utilizate sunt matrice chimice complexe, iar proprietățile nanosistemului: dimensiunea, forma, sarcina și proprietățile suprafeței, starea de agregare, le pot influența interacțiunile cu stratul cornos, anexele, precum și cu straturile pielii mai profunde. Cu toate acestea, vehiculul în care sunt suspendate poate avea o influență, deoarece poate modifica proprietățile substanței și afecta permeabilitatea stratului cornos [12]. Astfel interacțiunile dintre nanomateriale și alte componente ale unei formulări trebuie investigate pentru a asigura performanța și siguranța produsului dermatocosmetic finit. Aplicarea nanotehnologiei în produsele dermocosmetice pentru îngrijirea pielii poate promova de asemenea, dezvoltarea administrării de medicamente dermice (și transdermice). Odată cu descoperirile în tehnologia de preparare, controlul calității și mecanismele care promovează permeabilitatea, se poate aștepta ca utilizarea nanosistemelor inovatoare în domeniul farmaceutic va crește în viitorul apropiat [10].

Spre deosebire de produsele cosmetice, absorbția transcutanată este un fenomen dorit, care este

dirijat de aceleași principii și împiedicat de bariere fiziologice care acționează atunci când produsul dermo-cosmetic se aplică pe piele. Prin urmare, cercetările sunt în curs de desfășurare, se studiază mecanismele implicate în permeabilitatea dermică a nanosistemelor în domeniul dermocosmeticeleor cât și în domeniul administrării medicamentelor dermice / transdermice.

Deoarece pielea intactă este principala zonă de aplicare pentru produse dermocosmetice, multe nanosistemele susțin că au efecte benefice asupra diferitor straturi ale epidermei (hrană, hidratare), sau pot pătrunde mai departe în derm pentru a repara celulele și matricile deteriorate (de exemplu, collagen, elastină), iar aceste forme fac parte din produse anti-îmbătrânire [3]. Cu toate acestea, penetrarea pielii de nanosistemele intacte este un subiect foarte actual.

Interpretarea datelor din literatură poate proveni dintr-o analiză atentă a căii de penetrare (intracelulară și intercelulară) (figura 3), impactul dimensiunii și adâncimii de penetrare prin stratul cornos ce este reînnoit continuu și este principala barieră care previne deshidratarea straturilor interioare și în același timp limitează accesul apei și al compușilor din exterior. Descoperirile recente în structura pielii au arătat că corneocitele din stratul cornos sunt organizate în grupuri și înconjurate de așa-numitele „camioane”. Aceste structuri sunt umplute cu un material nepolar, slab hidratat, cu o dimensiune de aproape 20-30 nm, mai mare decât spațiile inter-corneocite (0,4 nm), ele pot permite de urmat așa-numita cale „inter-cluster”. Această cale de penetrare ar putea conduce în principal într-o direcție laterală, în timp ce aceste „camioane” ar trebui să acționeze ca un rezervor de compuși hidrofobi, datorită compoziției lor chimice. Un rol important este faptul că penetrarea prin piele a ingredientelor active cosmetice are loc în epiderma și derma viabilă, iar transferul în circulația sistemică trebuie controlată.

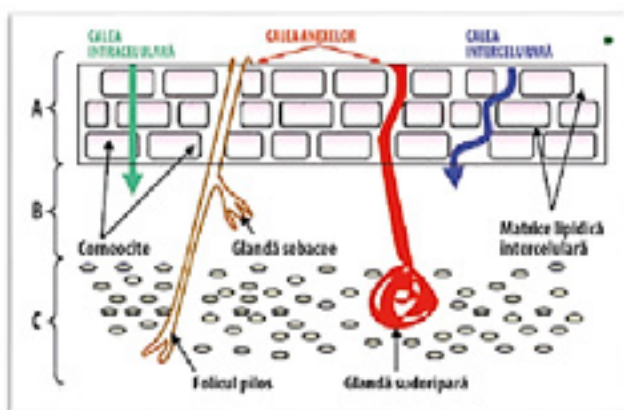


Figura 3. Căile de absorbție prin piele [3].

A. epidermă - formată din țesut epitelial pluristrat-

tificat, B. derma - țesut conjunctiv ce conține fibre, capilare, sanguine, ramificații nervoase, C. țesut subcutanat. Mai multe funcții cosmetice pot fi atribuite nanosistemelor, acestea pot fi împărțite în:

- îmbunătățirea proprietăților ingredientilor din produsul cosmetic;
- permeabilitatea crescută a pielii.

Această categorie include: eliberare susținută, stabilitate fizico-chimică crescută, iritabilitate redusă, calitate texturală bună și proprietăți îmbunătățite de dispersie a substanțelor active din dermocosmetice. Eliberarea susținută poate fi realizată prin diferite mecanisme. Nanosistemele pot fi împărțite în două mari categorii, în funcție de proprietățile lor de eliberare: prima, care „se dezintegrează” după aplicarea pe piele, include vezicule și nanosisteme lipidice; a doua, care rămâne „insolubilă” și persistentă pe toată durata utilizării sale, include nanoparticule polimerice, anorganice și pe bază de carbon [8]. În ceea ce privește îmbunătățirea stabilității fizico-chimice, nanosistemele pot fi utilizate pentru protecția compușilor volatili (cum ar fi parfumurile) și a compușilor sensibili (cum ar fi hidrochinona). Pe de altă parte, pot asigura diminuarea contactului direct cu pielea a moleculelor iritante, cum ar fi dihidroxiacetona. În cele din urmă, reducerea dimensiunii particulelor la ordinal nano îmbunătățește răspândirea și oferă transparență dioxidului de titan și oxidului de zinc, care sunt utilizate în mod obișnuit ca filtre fizice UV [10].

Acest lucru, la rândul său, se reflectă în penetrarea slabă a nanosistemelor prin pielea intactă. Datele din literatură demonstrează o penetrare mai slabă prin foliculii de păr sau glandele sudoripare, astfel nici un nanosistem nu a ajuns la derm prin calea transcelulară. Doar câteva nanosisteme din cele mai mici de 10 nm au arătat o oarecare penetrare a pielii, dar aceasta s-a limitat la epiderma viabilă, fără a ajunge în derm. Nanosisteme mai mari au fost limitate la stratul cornos.

În cazul lipozomilor deformabili (transferozomi și etozomi), surfactanții și alcoolul etilic acționează ca activatori, permițând veziculelor să se deformeze de-a lungul matricei stratului cornos, figura 4.

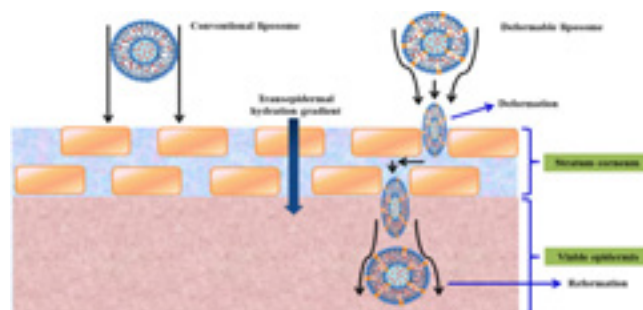


Figura 4. Mecanismul de acțiune a lipozomilor ultra-elastici deformabili [13].

Cu toate acestea, nanosistemele pot acționa ca activatori ai penetrației pentru ingrediente active încărcate, prin intermediul mai multor mecanisme indirecte, deși nanosistemele intacte nu pot pătrunde. Acest lucru este tipic pentru nanoparticulele lipidice, care acționează ca activatori ai penetrației prin hidratarea pielii și permeabilitate crescută, datorită efectului de ocluzie al lipidelor [3]. În plus, surfactanții care sunt utilizați pentru a formula sau stabiliza astfel de nanosisteme joacă un rol cheie în modificarea structurii compacte a stratului cornos și, prin urmare, facilitează permeabilitatea pielii.

CONCLUZII

Ultimii ani piața nanomondială a fost extinsă constant datorită introducerii nanosistemelor în produsele dermatocosmetice, cu funcții cosmetice relevante, cum ar fi îmbunătățirea proprietăților produsului dermocosmetic și reținerea acestuia un timp mai îndelungat în piele. Aceasta face parte din cosmologie, al cărei scop este întinerirea, protejerea și vindecarea pielii fără utilizarea procedurilor chirurgicale și a daunii asupra sănătății.

Nanomaterialele sunt utilizate în dermo-cosmetică pentru a proteja organismul de radiațiile ultraviolete, pentru a stimula în mod eficient pielea, pentru a pătrunde în zonele mai adânci și problematice ale pielii, precum și pentru a îmbunătăți calitatea și eficiența culorii produselor cosmetice decorative.

Nanotehnologia este prezentă în domeniul dermatocosmetice fiind la ora actuală considerată cea mai performantă tehnologie, prin utilizarea nanoparticulelor sub formă de lipozomi, nanoemulsii, transferozomi, ș.a. în creme, seruri, loțiuni și măști cosmetice.

BIBLIOGRAFIE

1. Antunes, A.F., Pereira, P., Reis, C., Rijo, P., Reis, C. Nanosystems for Skin Delivery: From Drugs to Cosmetics. *Curr. Drug Met.* 2017, 18, pp.412–425.
2. Azmi, N., Elgharbawy, A., Motlagh, S., Samsudin, N., Salleh, H. Nanoemulsions: Factory for food, pharmaceutical and cosmetics. *Processes*, nr.7, 2019, pp. 617–7.
3. Behtash A., Oskuie, S., Nasrollahi, S. Design, synthesis of novel vesicular systems using turpentine as a skin permeation enhancer, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, Volume 43, 2018, pp. 327–332, doi.org/10.1016/j.jddst.2017.10.015.
4. Bilal, M., Iqbal, H.M.N. New insights on unique features and role of nanostructured materials in cosmetics. *Cosmetics* 2020,7, pp. 2–24. doi.org/10.3390/cosmetics7020024.

5. Blume, G. Flexible liposomes for topical applications in cosmetics. In *Science and Application of Skin Delivery Systems*; Wiechers, J.W., Ed.; Allured Publishing: Carol Stream, IL, USA, 2010.
6. Chen, S., Hanning, S., Falconer, J., Locke, M.; Wen, J. Recent advances in non-ionic surfactant vesicles (niosomes): Fabrication, characterization, pharmaceutical and cosmetic applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2019, 144, pp.18–39.
7. Diug E., Guranda D., Ciobanu C. Biofarmacie și farmacocinetică. *Compendiu*. – Ed.: Universul, Chișinău, 2019, pp. 49–54.
8. Gupta, S., Bansal, R., Gupta, S., Jindal, N., Jindal, A. Nanocarriers and nanoparticles for skin care and dermatological treatments. *Indian Dermatol. Online J.* 2013, 4, pp.267–272.
9. Guterres, S.S., Alves, M.P., Pohlmann, A.R. Polymeric nanoparticles, nanospheres and nanocapsules, for cutaneous applications. *Drug Target Insights* 2017, 2, pp.147–157.
10. Madan, K., Nanda, S. Nanotechnology driven cosmetic products: Commercial and regulatory milestones. *Appl. Clin. Res. Clin. Trials Regul. Aff.* 2018, 5, pp.112–121.
11. Özgün, S. Nanoemulsions in cosmetics. *Nanomaterials and Nanotechnology Lecture Project Report*; Anadolu University: Eskişehir, Turkey, 2013.
12. Pastrana, H., Avila, A., Tsai, C.S.J. Nanomaterials in Cosmetic Products: The challenges with regard to current legal frameworks and consumer exposure. *Nanoethics* 2018, 12, pp.123–137.
13. Souto E., Macedo A., Dias-Ferreira J. et al. Elastic and Ultradeformable Liposomes for Transdermal Delivery of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs). In: *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22(18), 9743; <https://doi.org/10.3390/ijms22189743>.

ID-UL ORCID AL AUTORILOR

Diana Guranda

<https://orcid.org/0000-0001-6296-9114>

Rodica Solonari

<https://orcid.org/0000-0003-0709-1606>

Cristina Ciobanu

<https://orcid.org/0000-0001-6550-6932>

Eugen Diug

<https://orcid.org/0000-0003-1963-9026>

Nicolae Ciobanu

<https://orcid.org/0000-0002-2774-6668>

Adrian Vîrlan

<https://orcid.org/0000-0001-5668-6265>