

**CENTRO FEDERAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA DE MINAS GERAIS
(CEFET-MG)**

Bruna Gomes Casseiro

**NANOESTRUTURAS BASEADAS EM QUITOSANA PARA APLICAÇÃO
DERMOCOSMÉTICA**

Belo Horizonte (MG)

2021

Bruna Gomes Casseiro

**NANOESTRUTURAS BASEADAS EM QUITOSANA PARA APLICAÇÃO
DERMOCOSMÉTICA**

**Trabalho de conclusão de curso
apresentado como requisito parcial
para a obtenção do título de
Bacharel em Química Tecnológica.
Orientadora: Prof^a. Dra. Priscila
Pereira Silva-Caldeira
Co-orientadora: Prof^a. Dra. Kláudia
Maria Machado Neves Silva**

CEFET-MG

Belo Horizonte (MG)

2021

Bruna Gomes Casseiro

**NANOESTRUTURAS BASEADAS EM QUITOSANA PARA APLICAÇÃO
DERMOCOSMÉTICA**

**Trabalho de conclusão de curso do
Bacharelado em Química Tecnológica
CEFET-MG**

Belo Horizonte, 26 de março de 2021

**Prof^a. Dra. Priscila Pereira Silva-Caldeira
(orientadora – CEFET-MG)**

**Prof^a. Dra. Kláudia Maria Machado Neves Silva
(co-orientadora – IFMG-GV)**

**Prof^a Esther Maria Ferreira Lucas
(avaliador – CEFET-MG)**

**Carlos Martins Viana
(avaliador - CTNano)**

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha mãe de todo o meu coração. Tenho muito orgulho e admiração por você, muito obrigada por ser o melhor exemplo de perseverança e por me apoiar em todos os meus sonhos. Estou certa de que sem você nada disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

Sou grata a Deus a priori, sem Ele eu nada seria. Agradeço muito aos meus familiares, que sempre acreditaram em mim e nunca me deixaram desistir. À minha mãe Zilá, muito obrigada por todo amor e apoio para que eu chegasse ao fim dessa jornada.

Agradeço enormemente às minhas orientadoras, Priscila e Kláudia sem elas esse trabalho não seria possível, sou grata ainda por toda a convivência, pela paciência e pelo suporte que sempre esteve presente desde o nosso primeiro contato.

À banca avaliadora, agradeço por terem aceito o convite e pelas considerações propostas. Esther e Carlos, agradeço também por terem contribuído na minha jornada acadêmica, vocês me passaram ensinamentos valiosos.

Aos meus amigos, que sempre foram tão presentes, eu não poderia deixar de demonstrar minha imensa gratidão. Especialmente ao Fabrício e Anna Luiza, por todos esses anos de amizade, por cada conselho, por não me deixar desistir e por sempre me incentivar; sem vocês tudo teria sido mais difícil. A Ana Flávia, por estar comigo desde o primeiro dia em que iniciamos nossa jornada na Química. Sou grata a Isabelle por tornar meus dias no laboratório mais divertidos.

Agradeço ao grupo de pesquisa QInoTec, e aos demais alunos do laboratório de pesquisas do CEFET-MG Campus VI.

Agradeço aos meus professores por toda paciência, sabedoria e dedicação na nobre arte de ensinar. Parabéns pelo trabalho de cada um de vocês, em especial ao Márcio Basílio, por toda assistência como coordenador.

Ao CEFET-MG sou grata por toda estrutura e pelo ambiente que me tornou a profissional que sou hoje.

A quem não mencionei, mas fez parte do meu percurso eu deixo minha mais sincera e profunda gratidão.

RESUMO

CASSEMIRO, B. G.; SILVA-CALDEIRA, P. P.; SILVA, K. M. M. N. S.

Nanoestruturas baseadas em quitosana para aplicação dermocosmética.

A busca por uma pele mais jovem e saudável faz com que as pessoas anseiem por produtos considerados milagrosos, capazes de preencher rugas e falhas na pele e disfarçar os sinais do envelhecimento. Esse mercado mundial de cosméticos costuma movimentar bilhões de dólares anuais e está sempre em expansão. Para manter seu crescimento, diversos tipos de tecnologias são empregados e dentre eles, pode-se destacar, a nanotecnologia. Ressalta-se também a busca intensa por produtos naturais, e por meios de diminuir o impacto ambiental. Neste cenário, este trabalho teve por objetivo fazer uma revisão teórica sobre os temas pele humana, nanotecnologia aplicada aos cosméticos, tipo de formulações contendo nanomateriais e formas de caracterização a fim de elucidar o que se tem na literatura a respeito do tema. Ainda, pensando em dispositivos de liberação controlada, escolheu-se analisar a quitosana, um polímero biodegradável, para focar o estudo sobre a aplicação de nanomateriais em cosméticos. A quitosana foi selecionada por ter a capacidade de permitir a entrada de compostos ativos através das células da pele, além de ser mucoadesiva e apresentar hidrofiliabilidade, o que pode auxiliar na manutenção da hidratação local, e ainda, devido a possibilidade de ser obtido do rejeito da indústria de frutos do mar, reduzindo o impacto ambiental. Este polímero, embora seja bastante conhecido e faça parte de diversas formulações farmacêuticas, ainda apresenta uma discreta participação no mundo das nanotecnologias aplicadas aos cosméticos. Isso pôde ser visto a partir da busca por artigos na base de dados Scopus, no qual, em uma investigação preliminar, obteve-se o resultado de apenas 97 publicações desde 2006 até 2021. A busca por patentes, retornou 281 resultados no mesmo intervalo temporal analisado. Esses valores indicam que esse material ainda pode ser bastante explorado pela indústria de cosméticos. Diante disso, escolheu-se 5 artigos para comparar como são preparados e caracterizados os nanomateriais de quitosana e com isso, pretende-se, como trabalhos futuros, produzir nanopartículas desse polímero que possa ser empregado para carrear substâncias, tais como vitaminas e outros ativos, para a pele, visando, assim, o tratamento da mesma.

Palavras-chave: Cosméticos. Pele. Nanomateriais. Quitosana. Nanopartículas de quitosana

ABSTRACT

CASSEMIRO, B. G.; SILVA-CALDEIRA, P. P.; SILVA, K. M. M. N. S.
Chitosan-based nanostructures for dermocosmetic applications

The demand for younger and healthier skin makes people want products considered miraculous, capable of filling wrinkles and flaws in the skin and disguising the signs of aging. This world cosmetics market tends to generate billions of dollars a year and it is always expanding. To maintain its growth, several types of technologies are used, and it can be highlighted nanotechnology. It is also noted the intense demand for natural products, not only due to their environmental impact but also because they are known as biocompatible and biodegradable, which implies directly in reduction of the toxicity of the products they compose. In this scenario, this work aimed to make a theoretical review on the themes of human skin, nanotechnology applied to cosmetics, type of formulations containing nanomaterials, and forms of characterization in order to elucidate what the literature shows about the subject. Still, thinking about controlled release devices, the chitosan was chosen to focus the study on the application of nanomaterials in cosmetics because it is a biodegradable polymer. Besides, the chitosan has the ability to allow the entry of active compounds through skin cells, in addition to being mucoadhesive and presenting hydrophilicity, which can assist in maintaining local hydration. This polymer, although well-known and belong to several pharmaceutical formulations, still has discreet participation in the world of nanotechnologies applied to cosmetics. This could be seen from the search for articles in the Scopus database, in which, through a preliminary investigation, the result was only 97 publications from 2006 to 2021. The search for patents returned 281 results in the same interval analyzed. These values indicated that this material can still be extensively explored by the cosmetics industry. Thereby, 5 articles were chosen to compare how chitosan nanomaterials are prepared and characterized and, with this, it is intended, as future work, to produce nanoparticles of this polymer in order to carry substances, such as vitamins and other assets, for skin treatment.

Keywords: Cosmetics. Skin. Nanomaterials. Chitosan. Chitosan nanoparticles

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Estrutura da pele.	4
Figura 2. Cosméticos e fotoprotetores comercializados contendo o termo nanotecnologia.	7
Figura 3. Nanoemulsões simples e múltiplas	8
Figura 4. Nanopartículas lipídicas.	11
Figura 5. Nanopartículas poliméricas	13
Figura 6. Métodos de síntese de nanopartículas poliméricas.....	14
Figura 7. Reação química de obtenção da quitosana a partir da quitina.	17
Figura 8. Vias para absorção dérmica de nanopartículas.	18
Figura 9. Documento científicos sobre nanopartículas de quitosana aplicadas a cosméticos publicados de 2006 até 2021.	29
Figura 10. Patentes de nanopartículas de quitosana aplicada a cosméticos depositadas de 2006 até 2021.	30
Figura 11. Imagem de MEV de nanopartículas de quitosana carreadoras de resveratrol (JEONG et al., 2016).	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Reagentes utilizados na síntese de nanopartículas de quitosana. ..	26
Tabela 2. Equipamentos utilizados para síntese de nanopartículas de quitosana.	27
Tabela 3. Diferenças na propriedade de nanopartículas de quitosana associada à isômeros de arbutina.	32
Tabela 4. Propriedades físico-químicas de nanopartículas de quitosana sintetizadas pelo método de gelificação ionotrópica.	34

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Cosméticos comerciais contendo nanotecnologia.....	15
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A/O	Emulsão simples água em óleo
A/O/A	Emulsão múltipla água em óleo em água
cm	Centímetros, 10^{-3} metros
CS	Quitosana
DLS	<i>Dynamic light scattering</i> , espalhamento de luz dinâmico, traduzido do inglês
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRX	Difração de raio x
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> , Agência de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos, traduzido do inglês
FT-IR	<i>Fourier-transform infrared spectroscopy</i> , espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier, traduzido do inglês
MET	Microscopia Eletrônica de Transmissão
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
mol L⁻¹	Concentração molar
mV	Mini Volts, 10^{-3} volts
NLC	<i>Nanostructured lipid carriers</i> , transportadores lipídicos nanoestruturados, traduzido do inglês
nm	Nanômetros, 10^{-9} metros
O/A	Emulsão simples óleo em água
O/A/O	Emulsão múltipla óleo em água em óleo
OCDE	<i>Organisation de Coopération et de Développement Économiques</i> , Organização de Cooperação e Desenvolvimento Econômico, traduzido do francês
PCA	Ácido pirrolidona-carboxílico
PCPC	<i>Personal Care Products Council</i> , Conselho de Produtos para Cuidados Pessoais, traduzido do inglês
PDI	<i>Polydispersity index</i> , índice de polidispersividade, traduzido do inglês
PEO-PPO	Copolímero de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno)
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
ROS	<i>Reactive oxygen species</i> , espécies reativas de oxigênio, traduzido do inglês
SLN	<i>Solid lipid nanoparticles</i> , nanopartículas lipídicas sólidas, traduzido do inglês
TPP	Tripolifosfato de sódio
UV	Ultravioleta
UV/Vis	Ultravioleta/visível

LISTA DE SÍMBOLOS

- ϵ Absortividade molar
- λ Comprimento de onda
- μ Micro, 10^{-6} metros
- λ^{-1} Número de onda, representado em cm^{-1}
- ζ Potencial Zeta

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	2
2. OBJETIVOS	3
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	4
3.1. Estrutura da pele	4
3.2. Nanotecnologia em cosméticos	6
3.2.1. Nanoemulsões.....	8
3.2.2. Nanopartículas inorgânicas	10
3.2.3. Nanopartículas lipídicas.....	11
3.2.4. Nanopartículas poliméricas	12
3.2.5. Nanocosméticos comerciais	15
3.3. Nanopartículas poliméricas de quitosana	16
3.4. Absorção dérmica de nanopartículas	17
3.5. Caracterização de nanomateriais	19
3.5.1. Microscopia eletrônica de varredura.....	20
3.5.2. Técnicas espectroscópicas.....	21
3.5.3. Espalhamento de luz dinâmico.....	23
3.5.4. Análise de potencial zeta.....	24
3.5.5. Difração de raios X	25
3.6. Performance e segurança de nanocosméticos	25
3.6.1. Absorção cutânea e cinética de liberação in vitro.....	26
4. METODOLOGIA.....	26
4.1. Síntese de nanopartículas poliméricas de quitosana	26
4.1.1. Reagentes e materiais.....	26
4.1.2. Procedimento experimental inicial e resultados preliminares	27
4.2. Pesquisa bibliográfica	29
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
6. REFERÊNCIAS	39

1. INTRODUÇÃO

Desde as civilizações antigas existem registros do uso de cosméticos para melhorar a aparência pessoal e, ainda hoje, uma pele com aspecto jovem, sem rugas ou manchas, representa um símbolo de beleza (BAHAMONDE-NORAMBUENA *et al.*, 2015).

Segundo a RDC Nº 07 de 2015, produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano - pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral - com o objetivo, seja exclusivo ou principal, de limpar, perfumar, alterar sua aparência, corrigir odores corporais e/ou proteger ou manter essa partes em bom estado (ANVISA, 2015).

Sabe-se que pessoas de todo o mundo utilizam diariamente inúmeros cosméticos, desde produtos para higiene pessoal até a busca por soluções estéticas e, por esta razão, tais pessoas estão expostas à ampla indústria de cosméticos, independentemente da idade, região e aspectos socioeconômicos. Essa elevada demanda por produtos de beleza justifica o crescimento promissor e significativo desse segmento, cuja estimativa a nível global para 2020 foi de, aproximadamente, 675 bilhões de dólares (CORNIER; KECK, 2019).

Neste contexto, o mercado requer produtos com formulações cada vez mais inovadoras, bem como o aprimoramento dos produtos já existentes. E, a introdução da nanotecnologia nesses produtos tem sido uma estratégia interessante para o desenvolvimento de formulações mais eficazes e seguras, isso devido ao fato de que ao introduzir nanotecnologia em uma substância é necessário uma menor quantidade da mesma para obter o efeito desejado, bem como é possível direcionar o nanomaterial ao local de ação desejado (CHIARI-ANDRÉO *et al.*, 2019).

Baseada na habilidade de caracterizar, manipular e organizar materiais em escala nanométrica, a nanotecnologia é uma ciência multidisciplinar que vem se destacando em inúmeros setores industriais e econômicos. O seu conceito vai além da simples redução de escala, já que estruturas com dimensões tão pequenas podem apresentar propriedades físicas e químicas bastante

singulares que envolvem a sua interação com o meio e a área superficial do material desenvolvido (SILVEIRA *et al.*, 2019; TONET; LEONEL, 2019).

Ainda, a possibilidade dos nanomateriais serem regioseletivos poderia influenciar diretamente na redução da toxicidade ou efeitos colaterais e elevar a biodisponibilidade dos princípios ativos, e, por isso, o uso desses materiais em cosméticos pode ser tão atrativo. Principalmente se ele for constituído de polímeros de origem natural, cuja maioria pode ser considerada biodegradável e biocompatível com o organismo humano (NEVES, ANA RUTE; REIS, 2018).

2. OBJETIVOS

O presente trabalho tem por objetivo trazer um estudo teórico sobre a aplicação de nanoestruturas baseada em um polímero natural que pode ser extraído do rejeito da indústria de frutos do mar (quitosana – derivada da quitina) em dermocosméticos.

Para tanto, os objetivos específicos deste estudo consistiram em:

- realizar uma revisão da literatura acerca dos temas: pele humana, nanotecnologia aplicada aos cosméticos, produção das nanopartículas de quitosana, caracterização dos nanomateriais, e performance e segurança das formulações cosméticas;
- desenvolver uma metodologia para a busca de artigos na base dados Scopus com a intenção de analisar a evolução das publicações sobre o tema nos últimos anos;
- reunir as publicações acadêmicas, atuais e mais relevantes, considerando o desenvolvimento de nanoestruturas de quitosana para aplicação dermocosmética;
- descrever e comparar as formas de produção desses nanomateriais e as técnicas de caracterização mais comuns para nanomateriais de aplicação tópica, baseadas nos artigos selecionados.
- relatar, em aspectos gerais, a síntese e resultados preliminares de nanopartículas de quitosana desenvolvida pelo autor.

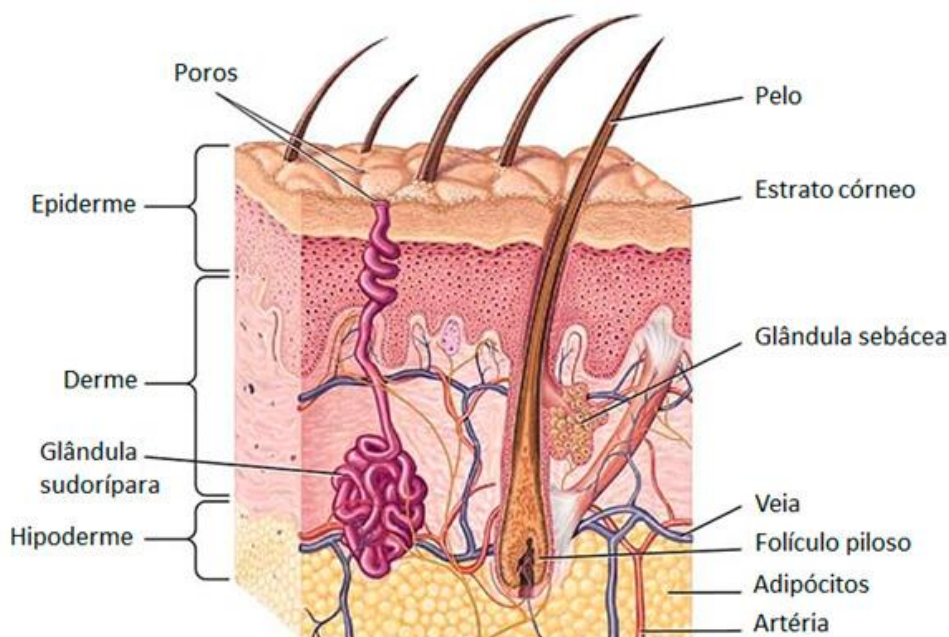
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Estrutura da pele

Recobrendo toda a superfície do corpo, a pele é o maior órgão humano e corresponde cerca de 16% do peso corpóreo (PEREIRA, 2005). Dentre as inúmeras funções desse órgão, destacam-se a regulação térmica, controle do fluxo sanguíneo, defesa e proteção do organismo (FRANQUILINO, 2014; GRAAFF, 2003).

Constituída de um conjunto de células semelhantes que executam funções em comum, a pele é composta por três camadas que atuam em conjunto: a superior (epiderme), a intermediária (derme ou cório) e a profunda (hipoderme ou tecido celular subcutâneo) (FRANQUILINO, 2014; GRAAFF, 2003). A sua representação está ilustrada na Figura 1.

Figura 1. Estrutura da pele.



Fonte: MIRANDA-VILELA, 2019.

A epiderme é a camada superior que fica em contato com o ar. Ela é constituída por células epiteliais que podem ser denominadas queratinócitos ou corneócitos. A principal função dessa camada é garantir proteção à pele quanto a agressões externas – como penetração de agentes químicos e microrganismos; contra a radiação ultravioleta; e contra a perda excessiva de água (GRAAFF, 2003; TEIXEIRA, 2013). Ela ainda pode ser dividida em subcamadas onde se destacam o estrato córneo, matriz lipídica que previne a

desidratação da pele e atua como uma proteção à penetração de substâncias externas potencialmente nocivas, e o estrato granuloso, onde se encontram biomoléculas precursoras de queratina responsáveis pela impermeabilização das células, também atuando na prevenção à perda de água (BARBOSA, 2011; FRANQUILINO, 2014).

A derme é a segunda camada da pele e é responsável por sua resistência e elasticidade. A resistência advém principalmente das fibras de colágeno que constituem 70% dessa camada e também atua na reparação desse órgão. A elasticidade, por sua vez, é oriunda das fibras elásticas, cujo principal componente proteico é a elastina. Essa proteína encontra-se entrelaçada com as fibras colágenas, conferindo as propriedades retráteis da pele. Outras funções da derme são a manutenção e regulação da temperatura corpórea e da pressão arterial (BARBOSA, 2011; CHORILLI, 2007; GRAAFF, 2003; TEIXEIRA, 2013).

A terceira e última camada da pele é denominada hipoderme ou sistema subcutâneo. Ela é constituída por células adiposas e algumas fibras colágenas que se conectam aos músculos e aos ossos. Ela também atua como isolante térmico, reserva calórica, modelamento de silhueta e até mesmo como amortecedor protegendo o corpo de pequenos traumas (BARBOSA, 2011; FRANQUILINO, 2014; GRAAFF, 2003; TEIXEIRA, 2013).

Com o decorrer dos anos, a pele sofre algumas modificações estruturais dando origem à rugas, flacidez, diminuição da espessura, tudo isso relacionado ao complexo processo de degradação, que além de alterações estéticas, apresenta um impacto funcional nas propriedades biomecânicas da pele, como a viscoelasticidade e a extensibilidade (BRINGEL, 2011; BROWN; WILLIAMS, 2019; OLIVEIRA, 2009; RUIVO, 2014; TOBIN, 2017).

Embora existam muitas teorias para explicitar a ocorrência e desenvolvimento do envelhecimento cutâneo, as pesquisas demonstram que existem dois principais processos que induzem o envelhecimento da pele: o intrínseco, também denominado cronológico, e o extrínseco (BRINGEL, 2011; BROWN; WILLIAMS, 2019; OLIVEIRA, 2009; RUIVO, 2014; TOBIN, 2017).

O envelhecimento intrínseco ou cronológico, é um processo de senescência natural que depende sobretudo de características genéticas e hormonais. As mudanças ocorrem como consequência de danos endógenos cumulativos resultantes da sucessiva formação de espécies reativas de oxigênio

– as ROS – como radicais livres e íons peróxidos, superóxidos e hidroxila (PUIZINA-IVIC, 2008; RUIVO, 2014).

Por sua vez, o envelhecimento extrínseco da pele se desenvolve por fatores independentes do tempo, tais como: radiação, estresse físico e psicológico grave, tabaco, poluição atmosférica e estilo de vida. Indubitavelmente, a exposição crônica ao sol (fotoenvelhecimento) é o fator mais importante. Mais de 80% do envelhecimento facial se deve à este fenômeno, que também contribui consideravelmente para o envelhecimento precoce (PUIZINA-IVIC, 2008; TOBIN, 2017; YAAR; ELLER; GILCHREST, 2002).

3.2. Nanotecnologia em cosméticos

O aumento da expectativa de vida associado a fatores socioculturais, tem resultado em uma crescente preocupação com os cuidados com a pele e cabelos, e isso tem impulsionado o mercado de cosméticos na busca por produtos com propriedades antienvelhecimento (FORTUNE BUSINESS INSIGHTS, 2020).

A indústria de cosméticos é um mercado em constante expansão. Em 2019, estimou-se que esse segmento cresceu 5,5%, movimentando cerca de 220 bilhões de euros ¹, sendo 40% atribuídos a produtos para cuidados da pele que representam quase 60% do crescimento mundial do mercado de cosméticos (L'ORÉAL FINANCE, 2019).

Impulsionado pelo forte potencial de consumo a inovação tem sido um fator essencial para a cosmetologia, e a nanotecnologia é um dos artifícios mais recentes utilizados para a evolução desse segmento (BOWMAN; MAY; MAYNARD, 2018).

Define-se como nanotecnologia qualquer tecnologia presente na faixa de 1 a 1000 nm. A produção e aplicação de materiais em escala nanométrica vêm ganhando cada vez mais importância, sendo o foco em diversas pesquisas (CORNIER; KECK, 2019; SANTOS *et al.*, 2019).

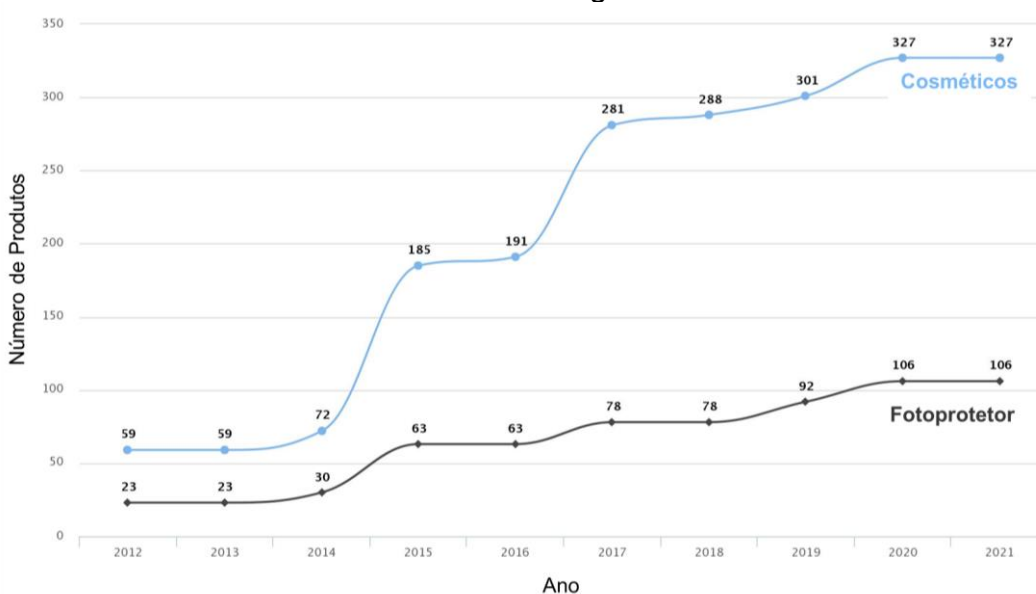
Atualmente, diversos produtos do cotidiano já são frutos de aplicações nanotecnológicas, e neste contexto, o setor de cosméticos, principalmente o mercado de cuidados com a pele, tem se destacado (CORNIER; KECK, 2019;

¹ Determinado com base no preço líquido dos fabricantes, excluindo sabão, higiene bucal, lâminas de barbear e lâminas. Excluindo efeitos cambiais.

SANTOS *et al.*, 2019). Alguns relatos indicam que a nanotecnologia aplicada aos cosméticos pode apresentar: melhor aprisionamento de substâncias ativas devido a formação de uma película protetora mais eficiente, aprimoramento da textura do cosmético, proteção de ativos sensíveis e voláteis, melhor penetração e liberação controlada de princípios ativos (GRUMEZESCU, 2016).

A Figura 2 apresenta uma visão geral de cosméticos e fotoprotetores incluídos no Nanodatabase de 2012 até o momento. É importante considerar que pode haver uma superestimação dos dados devido ao uso do termo “nano” como artifício de marketing e, também, pela ausência de documentação e legislações sobre o tema.

Figura 2. Cosméticos e fotoprotetores comercializados contendo o termo nanotecnologia.



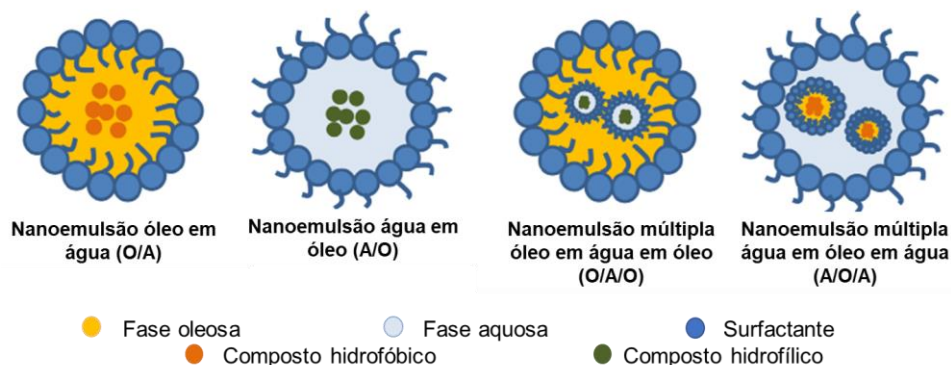
Fonte: NANODATABASE, 2021.

O grande interesse da indústria de cosméticos em nanossistemas consiste na capacidade de encapsular substâncias de interesse cosmético e nanodimensionar princípios ativos, de modo a aprimorar a eficiência do cosmético (CORNIER; KECK, 2019; GRUMEZESCU, 2016). Dentre os nanossistemas aplicados em cosméticos, destacam-se: nanoemulsões, nanopartículas inorgânicas, nanopartículas lipídicas e nanopartículas poliméricas (DHAPTE; POKHARKAR, 2019; SANTOS *et al.*, 2019).

3.2.1. Nanoemulsões

Uma emulsão é uma dispersão estável de dois ou mais líquidos imiscíveis mantidos em suspensão por pequenas porcentagens de substâncias chamadas emulsificantes (EBNESAJJAD, 2011). As nanoemulsões são transparentes, compostas por uma fase aquosa e oleosa, estabelecidas pelo uso indispensável de surfactantes e energia. Assim como as emulsões, as nanoemulsões apresentam dois tipos básicos: óleo em água (O/A) onde a fase oleosa é dispersa em água, e com isso o núcleo da gotícula formado é oleoso, e água em óleo (A/O), no qual a fase aquosa é dispersa no óleo. Elas ainda, podem apresentar um sistema mais complexo, denominado emulsão múltipla, onde emulsões simples coexistem simultaneamente. A Figura 3 esquematiza os diversos tipos de nanoemulsões existentes (CORNIER; KECK, 2019; YANG *et al.*, 2020).

Figura 3. Nanoemulsões simples e múltiplas



Fonte: Adaptado de YANG *et al.*, 2020.

Dentre os tipos de nanoemulsões descritos, a escolha ocorre de modo a garantir maior biodisponibilidade da substância que deseja encapsular, logo se o mesmo possui caráter hidrofóbico será solúvel em óleo e nanoemulsões O/A e O/A/O são mais indicadas. Por sua vez, se a substância a ser encapsulada for hidrofílica, nanoemulsões A/O e A/O/A apresentarão melhor desempenho (YANG *et al.*, 2020).

Não existe um consenso entre os pesquisadores quanto ao tamanho das gotículas de nanoemulsões. Sabe-se que quanto menor o glóbulo da fase oleosa, maior a estabilidade e melhor a incorporação de ingredientes ativos. A grande vantagem da utilização desse sistema é que as micelas formadas são capazes de aumentar a biodisponibilidade de compostos hidrofílicos e lipofílicos devido ao aumento da solubilidade e estabilidade de moléculas bioativas por

causa das características físico-químicas da fase oleosa, como a presença de insaturações e tamanho da cadeia carbônica. Por outro lado, a desvantagem é a baixa estabilidade de emulsões durante o armazenamento (CORNIER; KECK, 2019; GRUMEZESCU, 2016; MOTA *et al.*, 2017; SANTOS *et al.*, 2019).

As características físico-químicas das nanoemulsões, bem como as suas propriedades ópticas e reológicas são categóricas para adequação em aplicações específicas. A reologia é atribuída aos fenômenos de deformação de fluxo, sendo a viscosidade o parâmetro mais medido em nanoemulsões. Normalmente, a viscosidade de uma nanoemulsão aumenta com o aumento da concentração de gotículas, mas, com a compactação das gotículas, a viscosidade aumenta de forma abrupta, podendo apresentar propriedades viscoelásticas em concentrações de gotículas muito elevadas (JAFARI; MCCLEMENTS, 2018).

As propriedades óticas das nanoemulsões dependem da dispersão da luz e dos efeitos de absorção. O perfil de espalhamento da luz relaciona-se diretamente com a turbidez e opacidade de uma nanoemulsão, a medida que o tamanho da partícula aumenta, a eficiência do espalhamento de luz também aumenta, atingindo seu máximo quando as dimensões das gotículas são muito semelhantes ao comprimento de onda da luz. Já, a cor de uma nanoemulsão é consequência da presença de grupos cromóforos e de gotículas que dispersam a luz de maneira distinta com a variação do comprimento de onda (JAFARI; MCCLEMENTS, 2018).

O preparo de nanoemulsões pode ser dividido em dois grandes grupos: métodos de alta intensidade e métodos de baixa intensidade. Os métodos de alta intensidade, amplamente utilizado na indústria, aplicam dispositivos mecânicos projetados para quebrar e misturar as fases de óleo de água. Desse modo, homogeneizadores com alta tensão de cisalhamento, microfluidização e sonicação são os dispositivos mecânicos mais aplicados (JAFARI; MCCLEMENTS, 2018; YANG *et al.*, 2020).

Os métodos de baixa intensidade se baseiam na geração espontânea de nanoemulsões quando as condições ambientes são termodinamicamente favoráveis. Os mais comuns são os métodos de inversão de fase, os quais consistem na conversão de uma emulsão A/O (água/óleo) para emulsão O/A (óleo/água) ou o contrário. Os métodos de baixa intensidade podem ocorrer de

duas formas: por mudanças na formulação e/ou temperatura, que são capazes de alterar a afinidade do tensoativo entre as fases, e por inversão catastrófica, quando ao aumentar muito a quantidade de uma determinada fase inicia um processo de difusão, o que origina uma emulsão múltipla e, em seguida, a emulsão inversa com menor tamanho de partícula (JAFARI; MCCLEMENTS, 2018; YANG *et al.*, 2020).

3.2.2. Nanopartículas inorgânicas

As nanopartículas inorgânicas conferem às formulações melhor controle de suas propriedades físicas, eletromagnéticas e estruturais, e, por isso, elas podem ser utilizadas como: substâncias ativas, nanocarreadores e modificadores da aparência e reologia do produto final. As nanopartículas de metais e óxidos metálicos são as mais aplicadas. Destaca-se a utilização de óxidos de zinco (ZnO) e de titânio (TiO₂) como agentes de proteção UV, a ação antimicrobiana da prata e a aplicação de nanopartículas de ouro no combate ao envelhecimento da pele (CORNIER; KECK, 2019; DHAPTE; POKHARKAR, 2019).

Devido a propensão das nanopartículas de formarem um filme sobre a superfície da pele, são necessárias baixas concentrações dessas substâncias durante a formulação, e uma outra vantagem é a alteração das características sensoriais do cosmético (CORNIER; KECK, 2019; DHAPTE; POKHARKAR, 2019).

Os métodos para a síntese de nanopartículas inorgânicas destinadas a aplicações cosméticas são: métodos *top-down* e *bottom-up*. Os métodos de cima para baixo (*top-down*) utilizam meios físicos ou mecânicos para converter o material no estado bruto em nanoescala. A moagem, extrusão de alta pressão e ultrassom são alguns dos métodos *top-down* mais comuns usados para a síntese das nanopartículas inorgânicas (BECK; GUTERRES; POHLMANN, 2011; CORNIER; KECK, 2019).

Por sua vez, os métodos ascendentes (*bottom-up*) são baseados na automontagem de moléculas e íons em meios de reações adequados, resultando na formação de nanocristais. Reações hidrotérmicas, síntese eletroquímica, reações de troca iônica, reações de coprecipitação, são alguns

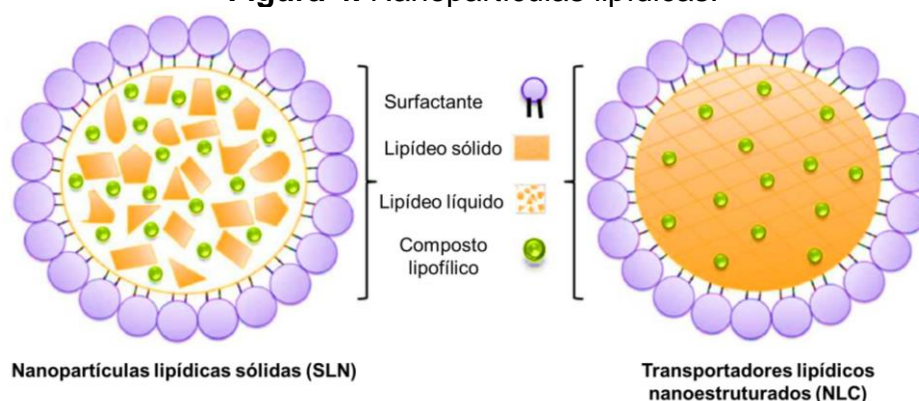
dos métodos usados para a síntese *bottom-up* de nanopartículas inorgânicas (BECK; GUTERRES; POHLMANN, 2011; CORNIER; KECK, 2019).

Também pode-se valer da combinação desses métodos. As nanopartículas obtidas por *bottom-up* tendem a se agregar e aglomerar em solução e o método exibe limitações para aplicação em grande escala. Por isso, esses agrupamentos de nanopartículas podem ser submetidos à métodos *top-down* para que retornem ao tamanho inicial, mitigando a formação de defeitos e contaminações (BECK; GUTERRES; POHLMANN, 2011; CORNIER; KECK, 2019).

3.2.3. Nanopartículas lipídicas

As nanopartículas lipídicas compreendem tanto as nanopartículas lipídicas sólidas (SLN, do inglês *solid lipid nanoparticles*) quanto os transportadores lipídicos nanoestruturados (NLC, do inglês *nanostructured lipid carriers*) com tamanhos de partícula variando de 50 a 1000 nm, conforme ilustra a Figura 4.

Figura 4. Nanopartículas lipídicas.



Fonte: Adaptado de SHISHIR *et al.*, 2018.

As SLNs são formadas por lipídios sólidos estabilizadas por surfactantes. Elas são capazes de proteger os agentes encapsulados contra a degradação, podem melhorar a penetração de ativos no estrato córneo, e podem realizar a liberação controlada das substâncias encapsuladas. Entretanto, durante o armazenamento, a estrutura cristalina das SLNs pode sofrer um rearranjo para a forma mais ordenada possível, reduzindo as imperfeições da matriz lipídica e levando à perda do princípio ativo encapsulado, por causa da redução do espaço interno (CHIARI-ANDRÉO *et al.*, 2019; GRUMEZESCU, 2016; SANTOS *et al.*, 2019; YANG *et al.*, 2020).

Os NLCs, por sua vez, são formados por uma combinação de lipídios sólidos e líquidos, nos quais os ingredientes ativos estão presos. Eles exibem as mesmas características que as SLNs, no entanto, sua matriz lipídica é menos organizada o que confere maior estabilidade estrutural. Além disso, essa estrutura mais amorfa melhora o encapsulamento e o transporte de substâncias ativas, evitando vazamentos durante o armazenamento (YANG *et al.*, 2020).

A síntese de nanopartículas lipídicas pode ocorrer por diversos meios: homogeneização de alta pressão, ultrassonicação, evaporação de solvente e microemulsificação. A homogeneização de alta pressão baseia-se na obtenção de pequenas partículas de tamanho uniforme por meio da passagem do fluido com alta pressão através de um orifício estreito (na faixa de alguns microns). Semelhante a passagem abrupta de um fluido por uma seringa, esse método é bastante confiável e amplamente utilizado industrialmente devido seu baixo custo e reprodutibilidade (GRUMEZESCU, 2016).

A ultrassonicação é um processo mecânico, por meio do qual pequenas partículas em um líquido são reduzidas em tamanho invariáveis e uniformemente distribuídas. O processo fundamenta-se no fenômeno da cavitação, em que a diminuição da pressão induz uma rápida transição de fase, o método é altamente reprodutível, mas pode apresentar instabilidade física, como o aumento das partículas durante o armazenamento. No método de evaporação de solvente a fase lipídica é dissolvida em um solvente orgânico imiscível em água. Em seguida, emulsiona-se essa fase apolar em água, e durante a evaporação do solvente os lipídios solubilizam-se na fase aquosa. E como resultado desse processo, uma suspensão nanoparticulada é formada na fase aquosa. Esse processo é contínuo e comercialmente escalável, contudo, sua principal desvantagem está relacionada à formação de resíduos de solvente orgânico (GRUMEZESCU, 2016).

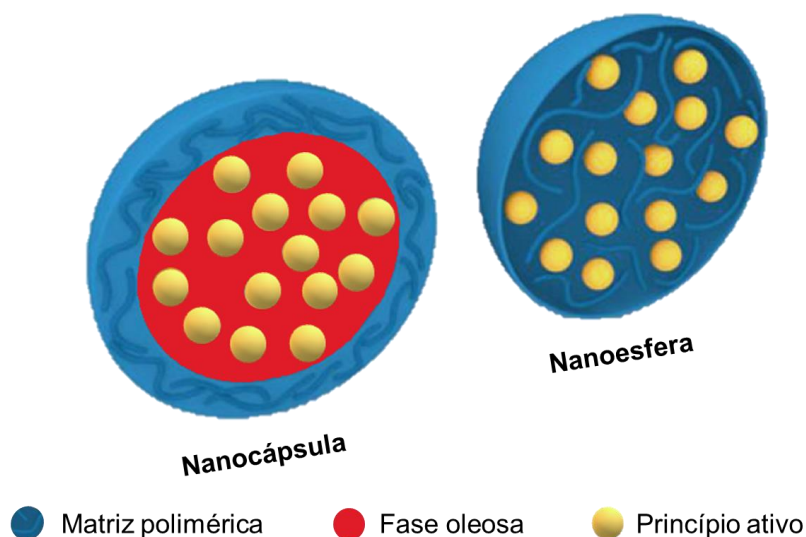
3.2.4. *Nanopartículas poliméricas*

As nanopartículas poliméricas são formadas por polímeros biocompatíveis e biodegradáveis. Os polímeros utilizados na confecção de nanopartículas podem ser de origem natural ou sintética, desde que ele possa ser degradado *in vivo*, gerando dióxido de carbono ou água, e, portanto, sendo facilmente excretado pelo organismo. Além disso, essas nanopartículas exibem

um mecanismo de encapsulamento e liberação controlada superior aos de outros nanocarreadores. Também apresentam a capacidade de controlar e alterar as propriedades físico-químicas das substâncias encapsuladas, aumentando tanto a afinidade em meios de polaridade distinta, quanto o tempo de meia-vida e a solubilidade do princípio ativo. Além disso a biodisponibilidade e regioseletividade melhora a eficácia dos compostos encapsulados (CHIARI-ANDRÉO *et al.*, 2019; MOTA *et al.*, 2017; SANTOS *et al.*, 2019).

As nanopartículas poliméricas devem apresentar tamanho inferior a 1 μm , sendo o diâmetro ideal entre 100 a 500 nm, e podem ser classificadas como nanocápsulas ou nanoesferas (BECK; GUTERRES; POHLMANN, 2011; CORNIER; KECK, 2019). A Figura 5 exemplifica essas estruturas.

Figura 5. Nanopartículas poliméricas



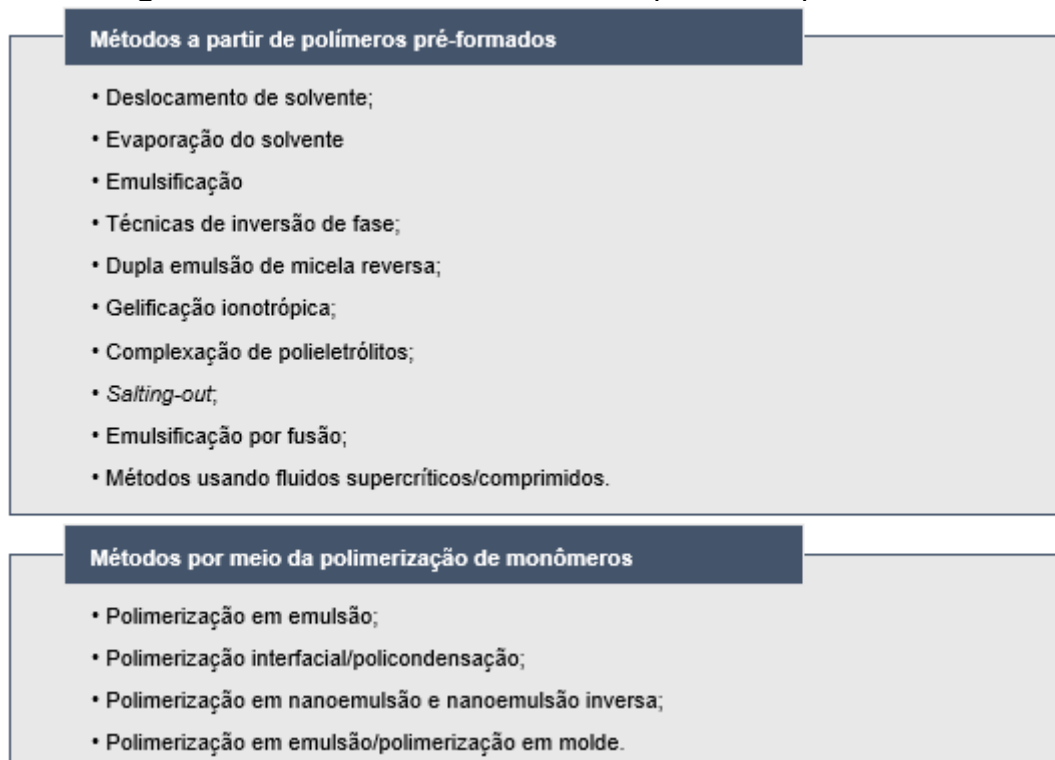
Fonte: Adaptado de SOBOT; MURA; COUVREUR, 2015.

As nanocápsulas são formadas por uma matriz polimérica e um núcleo oleoso conectados por surfactantes. Os princípios ativos a serem incorporados podem ser solubilizados no núcleo ou adsorvidos à sua matriz polimérica, de acordo com suas propriedades físico-químicas. Devido a essas características, a liberação das substâncias ativas depende da sua afinidade com o meio. Além disso, as nanocápsulas apresentam melhor penetração no tecidos-alvo e as alterações da superfície estimulam um efeito mais longo. Elas também apresentam menor taxa de efeitos adversos, sendo amplamente empregadas em cosméticos e formulações dermocosméticas, onde atuam na liberação prolongada de substâncias ativas, protegendo-as de processos oxidativos. (CHIARI-ANDRÉO *et al.*, 2019; CORNIER; KECK, 2019).

As nanoesferas são isentas de componentes oleosos, sendo formadas por uma matriz estritamente polimérica onde os princípios ativos podem ser adsorvidos ou incorporados. Devido a essa estrutura, a liberação de substâncias ativas ocorre lentamente, já que é necessária a dissolução do conteúdo no fluido biológico. Essas características, juntamente com a alta estabilidade, rigidez e a bioadesividade, permitem a formação de um filme na superfície da pele. As nanoesferas exibem uma ação eficiente para a entrega de medicamentos e demais substâncias no local desejado (CHIARI-ANDRÉO *et al.*, 2019; CORNIER; KECK, 2019).

A síntese de nanopartículas poliméricas pode ocorrer por duas vias: a partir dos polímeros pré-formados ou polimerização de monômeros. As técnicas de produção estão listadas na Figura 6. É interessante notar que a grande maioria das técnicas de síntese é comum aos nanomateriais já citados.

Figura 6. Métodos de síntese de nanopartículas poliméricas.



Fonte: PANDE; BHASKARWAR, 2016.

O método de gelificação ionotrópica foi proposto pela primeira vez por Calvo *et al* (1997). para a síntese de nanopartículas de polímeros hidrofílicos carreadoras de proteína. Eles desenvolveram nanopartículas (200-1000 nm) de quitosana (CS) e copolímero de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno) - PEO-PPO – usando tripolifosfato de sódio (TPP) como agente de reticulação

polimérica. Como resultado, eles relataram que foi possível encapsular proteína com uma eficiência de até 80% usando esta técnica simples. Desde então, esse é o método mais aplicado para a síntese de nanopartículas e está baseado no fato de que polissacarídeos carregados, como a quitosana e os alginatos, são capazes de gelificar na presença de pequenos íons de carga oposta (PANDE; BHASKARWAR, 2016).

3.2.5. Nanocosméticos comerciais

A primeira empresa a introduzir a nanotecnologia no mercado de cosméticos foi a Lancôme, em 1995, apresentando o *Hydra Flash Bronzer*®, um creme hidratante diário contendo nanocápsulas de vitamina E e um leve efeito bronzeador à pele. No Brasil, O Boticário, empresa pioneira no desenvolvimento e comercialização de um nanocosmético em território nacional, lançou o *Nanoserum*®, um creme antissinais desenvolvido para área dos olhos, testa e lábios, cuja composição nanométrica apresenta vitaminas e ativos clareadores (ABIHPEC, 2019; COSTA *et al.*, 2018; LOHANI *et al.*, 2014).

Algumas das marcas comerciais que contêm nanomateriais em seus produtos estão dispostas no Quadro 1.

Quadro 1. Cosméticos comerciais contendo nanotecnologia.

Produto Comercial	Ingrediente Ativo	Função	Tecnologia Aplicada
Bepanthol-Protect Facial Cream Ultra, Bayer	Dexpantenol	Hidratante, anti-idade e antipoluição	Nanoemulsão
Capture, Christian Dior	Lipossomas	Anti-idade	Lipossomas
DiorSkin Forever, Christian Dior	Prata	Base líquida (maquiagem)	Nanopartículas inorgânicas
Elixir Skin Up, Shiseido	Dióxido de titânio	Base (maquiagem)	Nanopartículas inorgânicas
Eye Perfector, Avon	Lipossomas	Creme calmante para área dos olhos	Lipossomas
Hydra Flash Bronzer Daily Face Moisturizer, Lâncome	Vitamina E	Hidratante	Nanopartículas lipídicas sólidas
Hydra Zen Cream, Lancôme	Triceramidas	Hidratante	Nanocápsulas

Produto Comercial	Ingrediente Ativo	Função	Tecnologia Aplicada
Lâncome Renergie Microlift, Lâncome	Sílica e proteína de soja	Antirrugas	Nanopartículas coloidais
Nano Repais Q10 cream and serum, GmbH (Nivea)	Coenzima Q10	Anti-idade	Nanopartículas lipídicas sólidas
Platineum, Lancôme	Hidroxiapatita	Anti-idade	Nanopartículas inorgânicas
Precision-Solution Destressante Solution Nano Emulsion Peaux Sensitivity, Chanel	Extrato de amêndoas	Hidratante	Nanoemulsão
Primordiale Optimum Lip, Lancôme	Vitamina E	Hidratante labial	Nanocápsulas
Renergie Microlift, L'Oréal	Sílica e proteína	Hidratante anti-idade	Nanopartículas
Revitalift, L'Oréal	Pró-retinol A	Antirrugas	Nanosomas

Fonte: DHAPTE-PAWAR *et al.*, 2020; GRUMEZESCU, 2016.

3.3. Nanopartículas poliméricas de quitosana

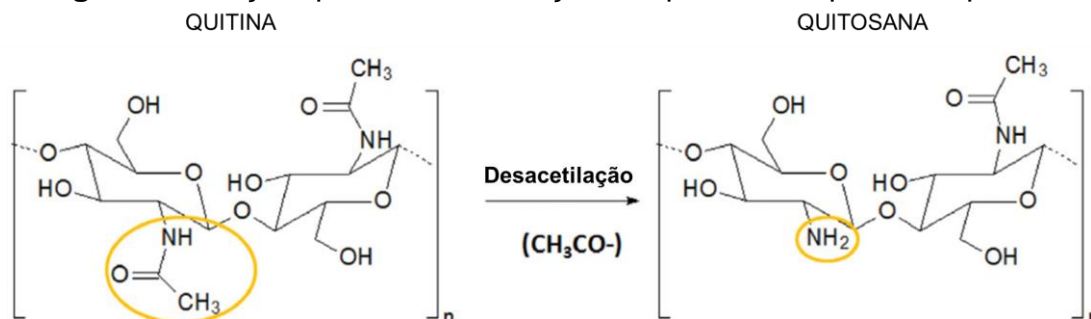
A encapsulação de ingredientes ativos utilizando matrizes poliméricas é capaz de aumentar a biodisponibilidade do composto ativo encapsulado e, conseqüentemente, sua eficácia. Ainda, essas matrizes podem ser funcionalizadas, de modo a fornecer propriedades diferenciadas das formulações já existentes (AMMALA, 2013). Dentre os inúmeros polímeros aplicados em nanocosméticos, pode-se destacar a quitosana (CORNIER; KECK, 2019; GAWADE; CHINKE; ALEGAONKAR, 2020).

A quitosana é um copolímero obtido por meio da desacetilação da quitina, um dos mais abundantes carboidratos presentes na natureza (MUXIKA *et al.*, 2017; SHARMA *et al.*, 2019). A quitina é encontrada estrutura esquelética de invertebrados e na parede celular de alguns fungos, sendo mais comum a utilização de quitinas extraídas da carapaça de crustáceos. Devido essa característica é possível utilizar o resíduo da indústria de frutos do mar como matéria prima (SOUZA, 2017).

A reação de desacetilação está exemplificada na Figura 7, e ocorre pelo ataque de ânions hidróxidos ao grupo acetamida da estrutura da quitina. Isso

gera o grupo acetato, que por ser um bom grupo abandonador migra para a solução, convertendo a acetamida em grupo amina, e assim a quitina é transformada em quitosana (SOUZA, 2017).

Figura 7. Reação química de obtenção da quitosana a partir da quitina.



Fonte: Adaptado de MUXICA *et al.* 2017.

Por ser um polímero atóxico, biocompatível e biodegradável, a quitosana tem sido muito utilizada em sistemas de aplicação tópica e transdérmica. Sua capacidade de alterar a estrutura da queratina e de despolarizar a membrana celular faz com que ocorra o aumento da permeação cutânea, conduzindo o ativo através da pele (SHARMA; YNGARD; LIN, 2009).

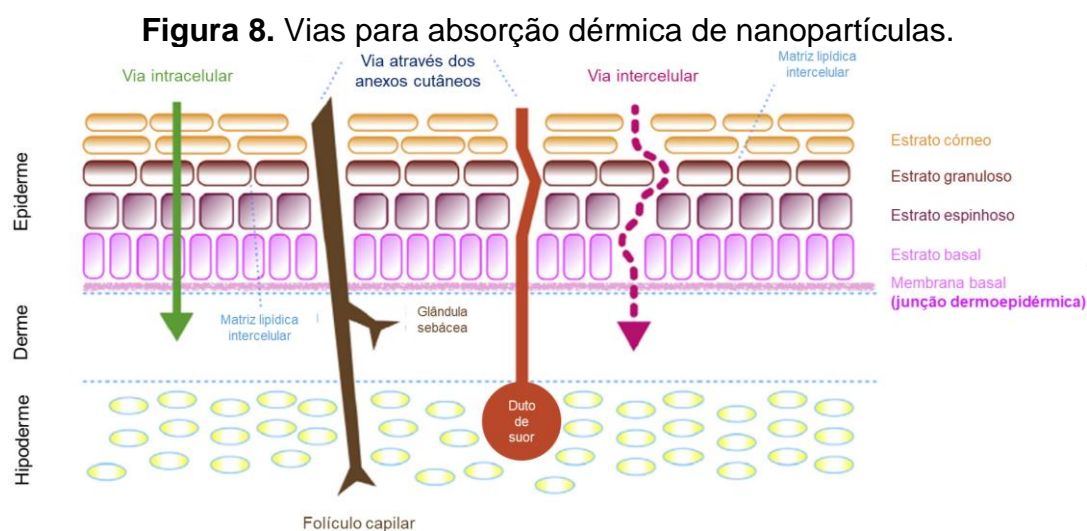
Além da intensificação da permeação cutânea, propriedades singulares da quitosana, como gelificação *in situ*, mucoadesão e caráter hidrofílico fazem com que este polímero seja ideal para o desenvolvimento de estruturas para liberação controlada. A atividade antimicrobiana observada em alguns fungos e bactérias gram-positivas e gram-negativas, efeito analgésico e atividade hemostática fazem da quitosana um excelente material para aplicação na cicatrização de feridas e um bom aliado na regeneração de tecidos. A característica hidrofílica da quitosana também fornece a propriedade de retenção de umidade, o que é capaz de aumentar a hidratação do estrato córneo. Por essas e outras inúmeras propriedades, a quitosana vem sendo alvo de muitas pesquisas (AMMALA, 2013; MUXIKA *et al.*, 2017; SHARMA; YNGARD; LIN, 2009).

3.4. Absorção dérmica de nanopartículas

Em geral, sabe-se a que nanopartículas não são capazes de atravessar a barreira da pele, devido a coesão celular e a presença da camada lipídica que constituem o tecido. No entanto, o uso de substâncias nanométricas pode modular a penetração cutânea. Na literatura, pode-se constatar que a utilização

de nanopartículas para a distribuição de substâncias aplicadas topicamente melhora significativamente a profundidade máxima de penetração e a taxa de permeação de substâncias ativas (CHIARI-ANDRÉO *et al.*, 2019; GIANETI *et al.*, 2012).

Uma substância pode ser considerada como um cosmético permeante se as espécies moleculares podem se mover para dentro ou através da pele. Em sistemas nanoescalados, a absorção dérmica ocorre por basicamente três rotas: via intercelular, intracelular e através dos anexos cutâneos conforme esquematizadas na Figura 8.



Fonte: Adaptado de FILON *et al.*, 2015.

A via intercelular permite que a permeação ocorra através do particionamento dos lipídios extracelulares dispostos em bicamadas estruturadas, fazendo com que o permeante difunda para a parte interna do estrato córneo. A lipofilicidade de algumas substâncias permitem que elas penetrem pelo espaço entre as células e, por esta razão, esta via acaba por ser a mais adequada para a maioria das substâncias empregadas na pele (BECK; GUTERRES; POHLMANN, 2011; FILON *et al.*, 2015; SAKAMOTO *et al.*, 2017).

A via intracelular, embora seja uma rota mais curta que a anterior, apresenta menor êxito na absorção dérmica. Isso porque o permeante passa através da matriz citoplasmática das células, sendo necessário inúmeras etapas de particionamento e difusão para que chegue ao interior de cada uma das células (FILON *et al.*, 2015; SAKAMOTO *et al.*, 2017).

A permeação via anexos cutâneos - glândulas sudoríparas, sebáceas e foliculos capilares – é a rota mais curta até a circulação sanguínea. Contudo,

esses anexos ocupam apenas 0,1% da superfície da pele, exibindo uma contribuição mínima para a absorção dérmica. Estudos demonstraram que os folículos capilares conseguem armazenar nanopartículas e outras substâncias, e essas podem difundir para o meio ao redor. Ainda que essa propriedade seja capaz de aumentar a penetração e absorção de substâncias aplicadas topicamente, as vias intercelulares e intracelulares são as mais importantes na absorção dérmica (BECK; GUTERRES; POHLMANN, 2011; FILON *et al.*, 2015).

Inúmeros fatores influenciam na absorção dérmica, desde características singulares da pessoa, das quais destacam-se o sexo e a idade, até as características físico-químicas dos sistemas nanométricos, com ênfase para o tamanho, pH, polaridade e carga superficial. Sabe-se que a pele masculina é mais espessa o que dificulta a permeação de substâncias. A ausência de hidratação da pele também atrapalha a absorção dérmica (DAYAN, 2008; NAFISI; MAIBACH, 2018).

A utilização de nanopartículas permite uma área superficial efetiva maior, o que facilita a permeação de substâncias devido ao contato próximo com o estrato córneo (GIANETI *et al.*, 2012). É amplamente conhecido que o pH da superfície da pele é ácido (em torno de 4,2 a 5,6) e se aproxima gradualmente da neutralidade a medida em que se adentra na epiderme. Essa característica ácida da pele também contribui para a penetração de algumas nanopartículas no estrato córneo, desde que não estejam agregadas (PROW *et al.*, 2011).

Como relatado, as moléculas lipofílicas permeiam com mais facilidade no estrato córneo quando comparadas as moléculas hidrofílicas, além disso são absorvidas em maior profundidade. Já, o efeito da carga superficial das nanopartículas na permeação cutânea é bastante controverso. Em geral, há relatos de que nanopartículas positivamente carregadas exibem maior afinidade com a superfície da pele que exibe carga negativa (NAFISI; MAIBACH, 2018).

3.5. Caracterização de nanomateriais

As propriedades observadas em nanomateriais são significativamente distintas daquelas observadas nos materiais em suas dimensões usuais. Tal fato justifica-se devido à elevada razão entre o número de moléculas na superfície e no interior das partículas quando comparadas aos mesmos materiais em escala comum (PANDE; BHASKARWAR, 2016).

A comunidade científica realiza inúmeras discursões no que diz respeito a segurança e toxicidade para os seres humanos, bem como o impacto ambiental da aplicação dos nanomateriais em cosméticos (SANTOS *et al.*, 2019). Sobre o atual ponto de vista da *Food and Drug Administration* (FDA), agência de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos, a avaliação de segurança de produtos cosméticos usando nanomateriais deve atender a vários fatores importantes, sintetizados em: características físico-químicas, determinação de impurezas, potenciais vias de exposição aos nanomateriais, determinação do perfil de captação e absorção de nanomateriais e dados toxicológicos *in vitro* e *in vivo* dos nanomateriais e suas impurezas (FDA, 2014).

Ainda segundo recomendações da FDA, a caracterização físico-química adequada de nanomateriais para aplicação cosmética deve incluir: composição, medição do tamanho e distribuição de partículas, determinação das características de aglomeração, análise morfológica e de superfície, solubilidade, densidade, estabilidade e porosidade (FDA, 2014). Existe uma ampla gama de técnicas analíticas que permitem a caracterização de nanomateriais, podendo ser divididas em técnicas microscópicas, espectroscópicas, e outros métodos que envolvem a aplicação de raios X e espalhamento de luz.

3.5.1. Microscopia eletrônica de varredura

As técnicas microscópicas permitem a visualização de estruturas presentes no interior e/ou na superfície de amostras, impossíveis de serem visualizadas a olho nu. Atualmente, os métodos mais utilizados são: a microscopia óptica, a microscopia eletrônica e a microscopia por ponta de prova, essas técnicas se diferenciam quanto a fonte de excitação utilizada, sendo respectivamente luz, elétrons e uma ponta de prova (CRAIEVICH *et al.*, 2015).

Em relação a microscopia eletrônica, bastante utilizada na caracterização de nanomateriais, ela se divide em, pelo menos, duas técnicas: microscopia eletrônica de varredura (MEV), a técnica onde aplica-se a captura de sinais espalhados; e a microscopia eletrônica de transmissão (MET), a técnica onde aplica-se a captura de sinais transmitidos (CRAIEVICH *et al.*, 2015).

O princípio do MEV se baseia na irradiação de um feixe fino de elétrons sobre a amostra gerando vários tipos de sinais atribuídos a elétrons secundários,

elétrons retroespalhados, elétrons transmitidos e demais formas de radiação de elétrons. Esses elétrons, quando captados por detectores adequados, fornecem informações sobre o tamanho, morfologia e estrutura cristalina dos nanomateriais. Para o MET, existem duas lentes, nomeadas de lente condensadora e a lente objetiva, que trabalham juntas para focar um feixe fino de elétrons que, com o auxílio de uma bobina de varredura, escaneia toda a superfície da amostra, exibindo uma imagem panorâmica. A interpretação dessas técnicas consiste na observação da imagem gerada, permitindo elucidar aspectos estruturais das nanopartículas sob análise (CRAIEVICH *et al.*, 2015; MOURDIKLOUDIS; PALLARES; THANH, 2018; PANDE; BHASKARWAR, 2016).

3.5.2. Técnicas espectroscópicas

As técnicas espectroscópicas na caracterização de nanomateriais fornecem informações quanto à composição e propriedades da matéria. Dentre os métodos espectroscópicos tem-se os ópticos e por radiação infravermelha ou ultravioleta e/ou visível. Estes compreendem o segmento de comprimento de onda (λ) entre 10^{-9} a 10^{-6} nm (MOURDIKLOUDIS; PALLARES; THANH, 2018; SKOOG *et al.*, 2006).

3.5.2.1. Espectroscopia na região do infravermelho

A espectroscopia na região do infravermelho (FTIR, do inglês *Fourier transform infrared spectroscopy*) é uma ferramenta amplamente utilizada na determinação da composição molecular das nanopartículas, além de fornecer informações como mecanismos de interações com analitos de interesse e organização molecular (CRAIEVICH *et al.*, 2015). Ela é usada para investigar as propriedades vibracionais das moléculas presentes na amostra. A técnica se baseia na absorção quantizada de radiação na região do infravermelho por moléculas que são excitadas de modo a atingir um estado de maior energia (PAVIA *et al.*, 2008).

O processo de excitação promove vibrações moleculares, que dão origem a bandas de absorção geralmente localizadas no infravermelho de médio alcance, cujo número de onda (λ^{-1}) está entre 400 e 4000 cm^{-1} . A radiação infravermelha absorvida por uma molécula faz com que vibrações de ligações individuais de maneira semelhante à de um oscilador diatômico, dando origem

aos dois modos de vibração fundamentais: estiramento (deformação axial) e dobramento (deformação angular) (PAVIA *et al.*, 2008; SIESLER *et al.*, 2002).

A interpretação dos dados obtidos nos espectros de absorção, se dá pela posição, forma e intensidade da banda. A literatura relata inúmeras tabelas de correlação de modo a permitir a identificação de grupos funcionais com base nesses parâmetros (PAVIA *et al.*, 2008).

3.5.2.2. Espectroscopia na região do ultravioleta/visível

A espectroscopia na região do ultravioleta/visível (UV/Vis) é uma técnica versátil que possui aplicação qualitativa e quantitativa em diversos materiais, sejam eles orgânicos, inorgânicos ou biológicos. Em nanomateriais, essa técnica fornece informações quanto à composição e propriedades ópticas. Sendo amplamente aplicada em estudos de sínteses de novos materiais e nanopartículas (CORNIER; KECK, 2019; CRAIEVICH *et al.*, 2015).

O princípio da técnica, fundamenta-se na absorção de radiação eletromagnética que resulta na excitação de elétrons do estado fundamental, a energia característica de uma transição e o comprimento de onda da radiação absorvida são propriedades de um grupo de átomos e não dos elétrons individualmente. Esses grupos atômico são então denominados cromóforos (PAVIA *et al.*, 2008; SKOOG *et al.*, 2006).

Para a quantificação, a técnica se baseia na Lei de Lambert-Beer, que estabelece uma relação direta entre a quantidade e a eficiência de moléculas capazes de absorver luz em um certo comprimento de onda e a extensão dessa absorção por meio de um caminho óptico (PAVIA *et al.*, 2008). As espécies moleculares exibem frequências características da radiação eletromagnética, e cada espécie molecular é capaz de absorver suas próprias frequências características. Esse processo atenua a absorção da radiação devido à transferência de energia para a molécula, que resulta em um decréscimo da intensidade da radiação eletromagnética incidente (SKOOG *et al.*, 2006).

Desse modo a Lei de Lambert-Beer, pode ser formulada de acordo com a Equação 1, que exhibe a dependência direta da absorbância (A) em relação à concentração molar (mol L^{-1}) de uma espécie absorvente (c) e ao caminho óptico (cm) (b) do meio absorvente, e uma constante de proporcionalidade, chamada absorvidade molar (ϵ) (SKOOG *et al.*, 2006).

$$A = \epsilon bc \quad \text{Equação 1.}$$

O espectro UV/Vis é registrado como uma função de absorvância em relação ao comprimento de onda. A radiação UV exibe comprimento de onda inferior à 400 nm, já a região do visível pertence ao intervalo de 400 a 800 nm (PAVIA *et al.*, 2008; SKOOG *et al.*, 2006).

3.5.3. Espalhamento de luz dinâmico

O espalhamento de luz dinâmico (DLS, do inglês *dynamic light scattering*), é a técnica utilizada com mais frequência para estimar a distribuição de tamanho de nanopartículas (BHATIA, 2016). A técnica baseia-se na medida da dispersão da luz em função do tempo de nanopartículas em solução; seguido pelo cálculo coeficiente de difusão relacionado com o movimento browniano de partículas dispersas em um fluido. Define-se movimento browniano, como o movimento aleatório de partículas em um fluido e suas conseqüentes colisões com as moléculas do meio (CORNIER; KECK, 2019; CRAIEVICH *et al.*, 2015; MOURDIKOUUDIS; PALLARES; THANH, 2018).

Sendo assim, o princípio de medição se baseia em dois fatos; quando a luz atinge uma partícula, a luz é dispersa ao redor da partícula, levando a um chamado padrão de dispersão ao redor da partícula. E a constante de difusão (D) é inversamente proporcional ao tamanho das nanopartículas, ou seja, partículas menores se movem mais rápido que partículas maiores, conforme a teoria de Stokes-Einstein, formulada matematicamente segundo a Equação 2.

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta R_H} \quad \text{Equação 2.}$$

Onde, k é constante de Boltzmann, T a temperatura em kelvin, η a viscosidade do meio dispersante e R_H o raio hidrodinâmico da partícula (CORNIER; KECK, 2019; CRAIEVICH *et al.*, 2015).

Por meio da técnica de DLS, as distribuições de tamanho obtidas são apresentadas como intensidade relativa em função do diâmetro das partículas. Além do tamanho, é possível determinar o índice de polidispersividade (PDI), que se refere à variedade do tamanho da amostra em relação à intensidade de distribuição por intensidade. Esse valor varia de 0 a 1 e, quanto menor, mais

monodispersa e, conseqüentemente, menos heterogênea é a amostra. Para nanopartículas cosméticas, o PDI deve estar abaixo de 0,2, idealmente abaixo de 0,1 (CORNIER; KECK, 2019; CRAIEVICH *et al.*, 2015).

3.5.4. Análise de potencial zeta

O potencial zeta (ζ) está relacionado à carga superficial da partícula (CORNIER; KECK, 2019). Sabe-se que a carga e a intensidade da superfície determinam a interação das nanopartículas com o ambiente biológico, bem como sua interação eletrostática com compostos bioativos; o que revela a importância da técnica. Além disso, é possível estudar a estabilidade de nanomateriais; bem como, avaliar a hidrofobicidade da superfície e a natureza do material encapsulado nas nanopartículas ou adsorvido na superfície (BHATIA, 2016).

Para a determinação do potencial zeta, um campo elétrico é aplicado através da amostra e o movimento das nanopartículas é medido por velocimetria laser baseada no efeito Doppler. O valor do potencial zeta é calculado a partir da equação de Henry, descrita na Equação 3.

$$\mu = \frac{\varepsilon \zeta f(\kappa R)}{1,5 \eta} \quad \text{Equação 3.}$$

Onde; μ é a mobilidade eletroforética; ε é a constante dielétrica, η é a viscosidade absoluta do meio, $f(\kappa R)$ é a função de Henry (CLOGSTON; PATRI, 2011).

A estabilidade física de um nanossistema ocorre quando as partículas permanecem distribuídas homogêaneamente no meio em que estão dispersas, sem que ocorra sedimentação, flutuação ou aglomeração ao longo do tempo, e também, sem alterações no tamanho. Existem duas formas para promover estabilidade do sistema: a estabilização estérica, que impede o contato direto entre as partículas, o potencial zeta, nesse caso deve ser próximo de zero, e a estabilização eletrostática, onde cargas são introduzidas sob a superfície das partículas, causando uma repulsão entre as partículas, nesse caso o potencial zeta deve ser elevado, isto é, maior que 30 mV. Inúmeros fatores podem influenciar no potencial zeta de um sistema, no entanto, o pH é o fator de maior importância, já que o grau de dissociação de grupos funcionais depende intimamente do pH do meio (CORNIER; KECK, 2019).

3.5.5. Difração de raios X

Em geral, a difração de raios X (DRX) fornece informações sobre a estrutura cristalina e tamanho de grão cristalino (MOURDIKOUKIS; PALLARES; THANH, 2018). A técnica baseia-se na incidência de radiação X, cujo campo eletromagnético promove uma oscilação na distribuição de elétrons dentro da amostra. Isso faz com que os átomos da amostra irradiem de volta a radiação X, com mesma energia, mas, espalhada em diferentes ângulos (GREENBERG; INIEWSKI, 2019).

Sob o ponto de vista do desenvolvimento de formulações dérmicas contendo nanopartículas, a análise por DRX permite confirmar a presença de materiais e/ou a estabilidade da estrutura cristalina de um nanomaterial e a detecção de impurezas. Uma vez que a análise pode ser realizada no estado original e sem a necessidade de uma preparação de amostra especial, a técnica é extremamente atraente (CORNIER; KECK, 2019).

3.6. Performance e segurança de nanocosméticos

A segurança de uma substância, sobretudo de aplicação tópica, depende da duração, do local e do tipo de exposição. Mesmo que a aplicação seja diretamente sobre a pele, é possível que algumas substâncias permeiem até a rede sanguínea, sendo essa uma das maiores questões quanto ao uso de nanomateriais em cosméticos. Diante disso, formulações que usam nanomateriais solúveis e biodegradáveis são desejados, uma vez que esses se desintegram e isso resulta em uma administração mais segura (GRUMEZESCU, 2016).

Geralmente, é possível avaliar a segurança de uma formulação analisando parâmetros toxicológicos relevantes de cada ingrediente em relação à exposição esperada do produto (SAKAMOTO *et al.*, 2017). De acordo com as recomendações da FDA, do Conselho de Produtos de Cuidados Pessoais (PCPC) e ainda, da Organização de Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), a realização de testes toxicológicos para irritação da pele, sensibilização cutânea, irritação ocular, fototoxicidade, mutagenicidade e genotoxicidade são de suma importância (CORNIER; KECK, 2019; FDA, 2014; GRUMEZESCU, 2016).

O estudo de absorção cutânea, além de indispensável para determinação da segurança de um produto de aplicação tópica, é um excelente parâmetro quanto à performance da substância. Sob o ponto de vista de nanocosméticos, o estudo da cinética de liberação vem ganhando cada vez mais importância; bem como testes em voluntários, geralmente utilizados para pesquisa de aceitação de produtos acabados (EUROPEAN COMMISSION, 2016; GRUMEZESCU, 2016; MORETTO; STEPHANO, 2019).

3.6.1. Absorção cutânea e cinética de liberação *in vitro*

A determinação da permeabilidade da pele é de extrema importância para produções e substâncias de administração transdérmica. Inúmeros métodos foram propostos para quantificar a permeabilidade da pele. Para a maioria dos métodos, a utilização de marcação fluorescente do nanomaterial ou do ativo de interesse facilita sua detecção, entretanto também existem métodos disponíveis, que podem determinar a penetração de substâncias com ausência de marcação. As medições de difusão e o método *tape stripping*, são os métodos mais comumente aplicados para a avaliação da permeação cutânea (CORNIER; KECK, 2019; DRAGICEVIC; MAIBACH, 2017).

4. METODOLOGIA

4.1. Síntese de nanopartículas poliméricas de quitosana

4.1.1. Reagentes e materiais

Os reagentes utilizados na síntese de nanopartículas poliméricas de quitosana estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Reagentes utilizados na síntese de nanopartículas de quitosana.

Reagente	Fornecedor
Óleo de coco extravirgem (<i>Cocos Nucifera Oil</i> , CAS: 8001-31-8)	Copra Alimentos, Lote: 070619
Óleo de semente de uva extravirgem (<i>Vitis Vinifera Seed Oil</i> , CAS: 8024-22-4)	Pazze Alimentos, Lote: 57034-7
Óleo de macadâmia extravirgem (<i>Macadamia Ternifolia Nut Oil</i> , CAS: 128497-20-1)	Pazze Alimentos, Lote: 48093-2

Ácido L-ascórbico P.A. (<i>Ascorbyl dipalmitate</i> , CAS: 28474-90-0)	Química Moderna
Tripolifosfato de sódio (<i>Sodium tripolyphosphate</i> , CAS: 13573-18-7)	
Monooleato de sorbitano (<i>Polysorbate 80</i> , CAS: 9005-65-6), Tween 80	
Quitosana (<i>Chitosan</i> , CAS: 9012-76-4)	Polymar, Lote: QP12615
Água destilada	Não se aplica

Os óleos vegetais e a quitosana foram aplicados para síntese da estrutura da nanopartícula, a escolha por esses óleos foi devido suas propriedades hidratantes e antienvhecimento cutâneo. O ácido ascórbico além de ser um excelente antioxidante, é responsável pelo controle de pH do meio reacional que deve ser mantido entre 4,0 e 5,0. O tripolifosfato de sódio aumenta a força iônica do meio e promove a formação de nanopartículas de quitosana de menor diâmetro e menor distribuição de tamanho. Já o monooleato de sorbitano possibilita uma maior miscibilidade entre as fases de polaridades distintas e conseqüentemente fornece um sistema mais homogêneo.

Os equipamentos utilizados para a síntese estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Equipamentos utilizados para síntese de nanopartículas de quitosana.

Equipamento	Fabricante
Liofilizador LT 600	Terroni Equipamentos
Bomba à vácuo DV-142N-250	Platinum
Centrífuga NT 810	Nova Técnica
Aquecedor e agitador magnético C-MAG HS 7	IKA

4.1.2. Procedimento experimental inicial e resultados preliminares

Alguns experimentos haviam sido iniciados antes da pandemia. Contudo, devido ao distanciamento social e, conseqüente, restrição de acesso às dependências do CEFET-MG, os experimentos foram paralisados. A seguir descrevemos os procedimentos iniciais e alguns resultados obtidos.

Nanopartículas de quitosana preparadas pelo método de gelificação ionotrópica, usando-se óleos vegetais atóxicos e usualmente empregados para tratamento da pele, foram preparadas conforme procedimento a seguir.

Solubilizou-se 500,0 mg de quitosana de alto peso molecular (*Chitosan*, CAS: 9012-76-4) em 10,00 mL de solução aquosa de ácido L-ascórbico 10% m v⁻¹ (*Ascorbyl dipalmitate*, CAS: 28474-90-0) recém preparada, para garantir que o pH do meio reacional estivesse entre 4,0 a 5,0. O sistema foi mantido sob agitação constante até a completa solubilização, obtendo-se assim a fase aquosa.

Sob agitação constante à 35 °C, homogeneizou-se 10,00 mL de cada um dos óleos vegetais (óleo de coco, óleo de semente de uva e óleo de macadâmia) à uma mistura 45 mg mL⁻¹ de tripolifosfato de sódio (*Sodium tripolyphosphate*, CAS: 13573-18-7) em monooleato de sorbitano (*Polysorbate 80*, CAS: 9005-65-6), obtendo-se três sistemas distintos de fase oleosa.

Para a obtenção das nanoestruturas, gotejou-se lentamente a fase aquosa sobre a fase oleosa. Esse processo foi realizado à 35-°C sob agitação vigorosa, após a completa adição da fase aquosa, manteve-se o sistema à temperatura de 25-°C e agitação contínua durante 30 minutos.

As emulsões obtidas foram fracionadas em tubos de centrifugação de fundo cônico de 15 mL, em porções de aproximadamente 5 mL. Completou-se o volume dos tubos com água destilada, e os mesmos foram centrifugados à um ciclo de 4000 RPM por 4 minutos. Após esse período, observou-se a presença de precipitado, espuma e sobrenadante. Separou-se a espuma em tubos de centrifugação e descartou-se o sobrenadante obtido e repetiu-se o processo quatro vezes, de modo que foi possível separar todo o precipitado obtido.

Transferiu-se os precipitados obtidos para tubos criogênicos de 5 mL, o material obtido foi congelado em nitrogênio líquido e posteriormente liofilizados até a secagem completa. O sólido obtido foi macerado em um conjunto de gral e pistilo de ágata, para eliminação de aglomerados particulares e encaminhados para análise.

Observou-se que as nanopartículas produzidas com óleo de coco foram as mais apropriadas, pois uma vez que o produto obtido apresentou aspecto homogêneo, sem aglomerados e agregações e bom rendimento. Por outro lado,

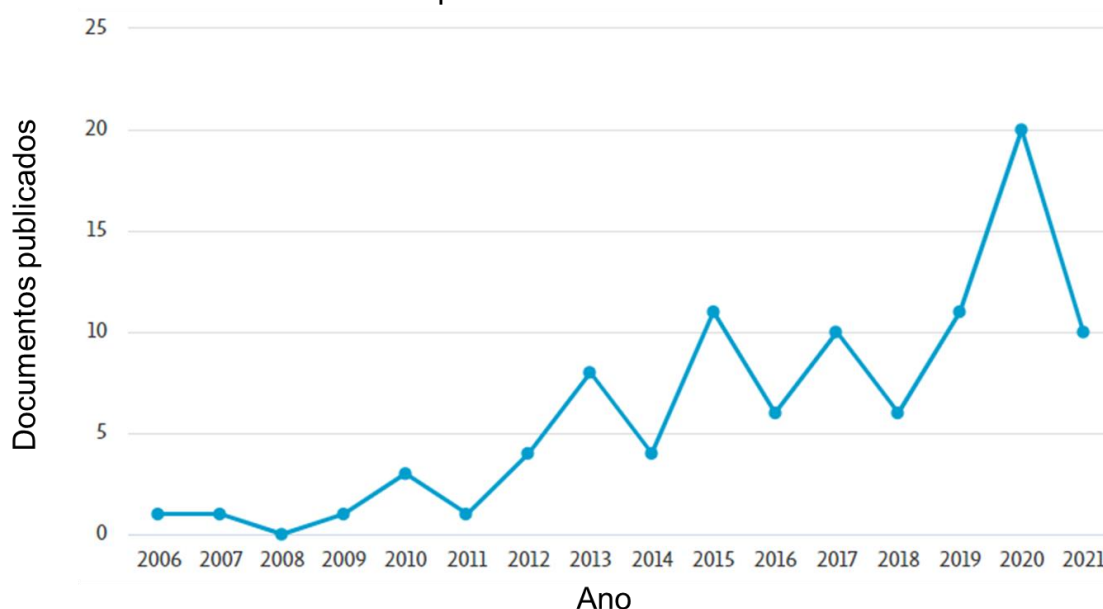
as nanocápsulas produzidas com óleo de sementes de uva e óleo de macadâmia apresentaram baixo rendimento, e muitas aglomerações.

Para verificar se ocorreu a incorporação do óleo vegetal analisou-se as amostras por FT-IR, onde foi possível observar a banda de absorção dos carboxilatos característicos em óleos vegetais. Por meio da técnica de espalhamento de luz dinâmico foi possível verificar que as nanopartículas de quitosana preparadas no sistema contendo óleo de coco apresentaram diâmetro hidrodinâmico médio de 215,48 nm, para o óleo de semente de uva e óleo de macadâmia, os resultados obtidos são superiores a 1.000 nm, sendo respectivamente 1.868,10 e 1.808,10 nm.

4.2. Pesquisa bibliográfica

Existem poucos trabalhos científicos na literatura sobre a aplicação de nanopartículas de quitosana em cosméticos. A busca por *TITLE-ABS-KEY ("chitosan nanoparticles") AND cosmetic* na base de dados Scopus®, resultou em 97 documentos no período de 2006 até o presente momento, como podemos observar na Figura 9.

Figura 9. Documento científicos sobre nanopartículas de quitosana aplicadas a cosméticos publicados de 2006 até 2021.

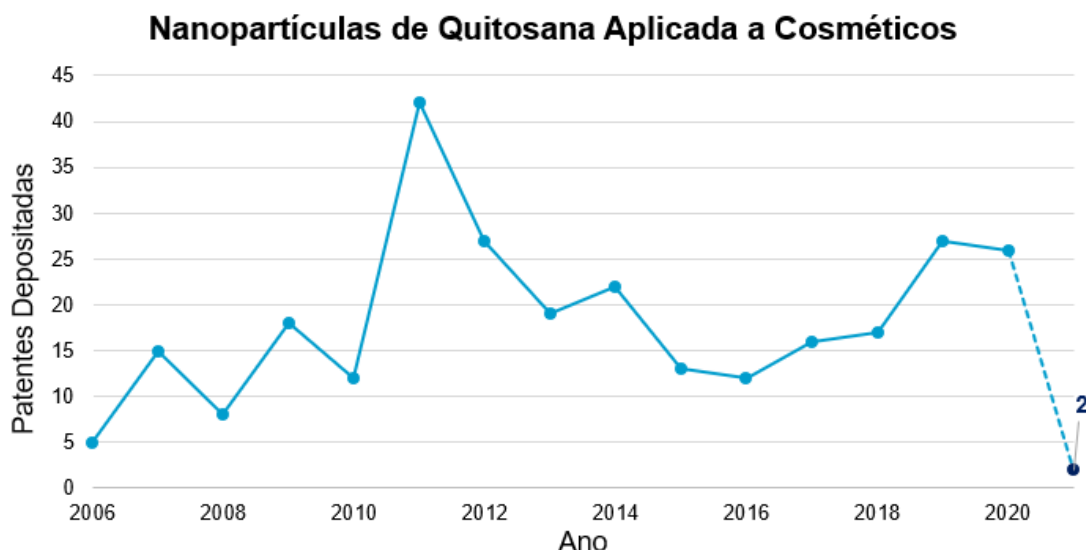


Fonte: Scopus, 2021.

No entanto, ao avaliarmos o número de patentes presente na mesma base de dados até o momento há registro de 281 patentes depositadas de nanopartículas de quitosana aplicadas a cosméticos. Na Figura 10, podemos

notar que em entre 2010 e 2012 houve um grande número de patentes depositadas, para o mesmo período nota-se na Figura 9 que houve menos trabalhos publicados, em especial no ano de 2011.

Figura 10. Patentes de nanopartículas de quitosana aplicada a cosméticos depositadas de 2006 até 2021.



Fonte: Scopus, 2021.

Os critérios de inclusão foram: trabalhos publicados em inglês ou português a partir de 2006. Após a aplicação desses filtros, houve a leitura dos resumos. Mencionaram sobre a síntese e caracterização no resumo. O que resultou em 26 trabalhos. Após a leitura dos artigos, foram removidos os trabalhos que não apresentaram dados de caracterização suficientes e documentos indisponíveis para leitura, totalizando 15 trabalhos.

Em 1997, Calvo e colaboradores propuseram uma via sintética inédita para a obtenção de nanopartículas poliméricas capaz de atuar no aprisionamento e liberação controlada de proteínas. O método se baseou na capacidade da quitosana sofrer transição líquido-gel devido a interação iônica com um poliânion, como o tripolifosfato de sódio (CALVO *et al.*, 1997).

Eles relataram a formação espontânea de nanopartículas após a incorporação de 2 mL de solução aquosa TPP (1 mg mL^{-1}) a 5 mL da solução ácida de CS ($1,75 \text{ mg mL}^{-1}$) contendo várias concentrações de PEO-PPO sob agitação magnética. A acidificação do meio ocorreu com ácido acético, e eles concluíram que na faixa de pH entre 4,5 e 5,0 a formação espontânea de nanopartículas é favorecida, e ainda promove maior encapsulamento de

proteínas (CALVO *et al.*, 1997). Esse método vem sendo aplicado até os dias atuais, e é o mais utilizado para a síntese de nanopartículas de quitosana, conforme descrito a seguir.

Telange, desenvolveu nanopartículas de quitosana carregadas com complexo de fosfolipídios, com o objetivo de melhorar a biodisponibilidade oral e o potencial antioxidante do ácido felúrico (TELANGE *et al.*, 2021). Embora sua aplicação seja via oral, o ácido felúrico é um antioxidante amplamente utilizado em dermocosméticos com ação antienvhecimento (BROWN; WILLIAMS, 2019; GRAF, 2005). A síntese ocorreu por gelificação ionotrópica associada a evaporação de solvente e resultou em nanopartículas com $123,27 \pm 1,11$ nm de diâmetro, potencial zeta igual a $+32 \pm 1,28$ mV, PDI de $0,31 \pm 0,08$ e eficiência igual a $96,04 \pm 1,20\%$. Eles relataram o aumento de aproximadamente 12 vezes da solubilidade aquosa do ácido felúrico no sistema nanocarreador modificado com fosfolipídios, bem como aumento na biodisponibilidade e potencial antioxidante (TELANGE *et al.*, 2021).

Nanopartículas funcionalizadas com ácido hialurônico para entrega tópica simultânea de curcumina e resveratrol foram sintetizadas para tratamento de feridas diabéticas crônicas. As nanopartículas preparadas exibiram tamanho médio de 138 ± 11 nm, potencial zeta $+35,4 \pm 1,4$ mV e PDI $0,39 \pm 0,02$. A eficiência de encapsulação foi igual a 98,6% para a curcumina e 51,9% para o resveratrol, os dados corroboram com o descrito na literatura. HUSSAIN *et al.*, 2020 relata que a funcionalização da nanopartículas com ácido hialurônico reduz a frequência de aplicação tópica, melhora a eficácia terapêutica e aumenta o direcionamento das nanopartículas no tecido alvo. Além disso, o nanossistema funcionalizado aumentou a resistência dos princípios ativos foi prolongada e forneceu um melhor perfil de liberação controlada (HUSSAIN *et al.*, 2020)

Abd-Allah e colaboradores (2020) desenvolveram nanopartículas de quitosana capazes de transportar nicotinamida através do estrato córneo e testaram clinicamente em pacientes que sofrem de acne vulgar. Após a realização de um ensaio fatorial, observou-se que o pH da solução de quitosana, concentração de quitosana e razão mássica entre quitosana e sal, exibiram mudanças significativas no tamanho das nanopartículas. A formulação otimizada contendo niacinamida apresentou PDI de 0,2; potencial zeta de $+22,5$ mV; tamanho de partícula de $174,7 \pm 10,6$ nm; eficiência de encapsulamento de

36,4% sendo que 20,99% da concentração de nicotinamida foi entregue ao estrato córneo, 33,22% na epiderme e 14% na derme. Esses resultados demonstram a eficiência de permeação das nanopartículas de quitosana. O estudo clínico apresentou uma diminuição significativa de lesões inflamatórias e totais de acne (73,1 e 68,9%), ao longo de oito semanas, não foi observada nenhum efeito colateral e os pacientes relataram que a formulação aderiu bem a pele e apresentou toque suave (ABD-ALLAH; ABDEL-AZIZ; NASR, 2020).

A busca por cosméticos capazes de uniformizar o tom de pele e clarear manchas é uma demanda crescente da indústria cosmética, por isso Ayumi e colaboradores investigaram o uso de nanopartículas de quitosana como carreadores de α - e β -arbutina, ingredientes ativos amplamente aplicados no clareamento de manchas. O estudo enfatizou a influência do princípio ativo nas propriedades de nanomateriais de quitosana, conforme resultados da Tabela 3 (AYUMI *et al.*, 2019).

Tabela 3. Diferenças na propriedade de nanopartículas de quitosana associada à isômeros de arbutina.

Propriedade	Nanopartículas de quitosana	
	α -arbutina	β -arbutina
Tamanho	147,7 \pm 1,03 nm	211,1 \pm 1,05 nm
Morfologia	Partículas esféricas lisas	Bastonetes de aspecto rugoso
Eficiência de encapsulação	71%	68%
Liberção controlada (52 h)	51%	46%

Fonte: Ayume *et al.*, 2019.

As demais propriedades estudadas não foram afetadas pela isomeria. Ambas as nanopartículas apresentaram aspecto cristalino; o perfil de liberaçõ ocorreu por erosão; o espectro de FTIR apresentou bandas características de quitosana em 3438,3 cm^{-1} (ν -OH), 2912 cm^{-1} (ν -CH) e 1598,01 cm^{-1} (-NH₂), distribuição de tamanho de partícula (PDI) e potencial zeta estável. Ambos os materiais apresentaram aumento no tamanho de partículas, após o período de 90 dias, no entanto, todas continuaram nanométricas, demonstrando a eficácia da quitosana (AYUMI *et al.*, 2019).

Hassan e colaboradores (2018) desenvolveram nanopartículas de quitosana para administração percutânea de cafeína. A otimização da síntese

demostrou que a velocidade de agitação é inversamente proporcional ao tamanho de nanopartículas obtidas e diretamente proporcional ao PDI e potencial zeta. O tempo de agitação promove a formação de partículas menores devido a melhor dispersão, no entanto, em períodos muito longos – 120 minutos, 50% maior ao tempo otimizado – verifica-se o aumento do tamanho de partículas com favorecimento de aglomerações. Os resultados sugerem que nanocarreadores de cafeína apresentam morfologia esférica lisa com diâmetro de partículas variando de 50 a 150 nm. O estudo também relata que em 72 horas 48,89% da cafeína foi liberada em seu local de ação, além de demonstrarem que para uma liberação de princípio ativo mais lenta a cristalinidade deve ser desfavorecida (HASSAN *et al.*, 2018).

Com o objetivo de permitir maior eficiência na entrega de ácido hialurônico às camadas mais profundas da pele, Sakulwech e pesquisadores (2018), sintetizaram nanopartículas de quitosana esféricas com diâmetros de $189,00 \pm 10,02$ nm. Os resultados inferem que o teor de ácido hialurônico é diretamente proporcional ao tamanho das partículas e inversamente proporcional a carga do potencial zeta. Cerca de $86,77 \pm 0,69\%$ do ácido hialurônico se associou à quitosana na formação da estrutural da nanopartícula, com liberação de $10,85 \pm 0,09\%$ de ácido hialurônico através da pele, a formação de redes reticuladas de quitosana e ácido hialurônico melhora o potencial hidratante do ácido hialurônico, bem como favorece a permeação cutânea. As nanopartículas obtidas foram consideradas seguras em concentrações de 0,01 a 0,1 mg mL⁻¹, e devido seus resultados promissores, será alvo de estudos futuros na investigação dos fatores que influenciam a penetração na pele e avaliar a eficácia *in vivo* para aplicações em cosméticos (SAKULWECH *et al.*, 2018).

Matos e pesquisadores (2015), sintetizaram nanopartículas de quitosana carregadas com minoxidil para aplicação no couro cabeludo. Os experimentos desenvolvidos demonstram que as nanopartículas de quitosana é a melhor forma de direcionar o minoxidil para os folículos capilares, mesmo quando associada à iontoforese. A iontoforese é uma técnica classicamente estudada para aumentar e controlar o transporte de moléculas iônicas hidrofílicas para dentro e/através da pele, por meio da aplicação de uma leve corrente contínua. É um método muito utilizado para tratamento tópico e entrega transdérmica de uma grande variedade de medicamentos (MATOS *et al.*, 2015, 2016).

Xiao *et al.*, 2014, relatou êxito ao encapsular 32 fragrâncias em nanopartículas poliméricas de quitosana. Ele demonstrou a capacidade de liberação controlada de substâncias aromáticas, sejam elas sintéticas ou naturais. Além de avaliar a viabilidade da aplicação de nanopartículas de quitosana carreadoras de fragrâncias em perfumes e produtos de cuidados pessoais, eles estudaram a atividade antimicrobiana em cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 e *Bacillus subtilis* ATCC 6633, e a citotoxicidade do sistema. O relato é de que a atividade antimicrobiana das nanopartículas é superior ao da fragrância em sua forma natural e possui baixa citotoxicidade, demonstrando a segurança do material (XIAO *et al.*, 2014).

Em 2006, Harris e colaboradores publicaram um dos primeiros trabalhos sobre a aplicação de nanopartículas de quitosana para aplicação em cosméticos de acordo com o banco de dados Scopus®. Eles concluíram que nanopartículas de quitosana sintetizadas pelo método proposto por Calvo (1997), são nanossistemas adequados para o aprisionamento de antioxidantes naturais, uma vez que foi capaz de manter as atividades antioxidantes de polifenóis (HARRIS *et al.*, 2011).

A Tabela 4 contém as principais propriedades de nanopartículas de quitosana sintetizadas por gelificação ionotrópica/iônica, conforme podemos observar o método possui boa reprodutibilidade, uma vez que os nanomateriais sintetizados por essa técnica possuem propriedades químicas semelhantes, e essa característica associada ao seu baixo custo e elevada eficiência fazem que a técnica seja amplamente aplicada.

Tabela 4. Propriedades físico-químicas de nanopartículas de quitosana sintetizadas pelo método de gelificação ionotrópica.

Referência	Diâmetro médio (nm)	Potencial Zeta (mV)	PDI	Eficiência de Encapsulação (%)
TELANGÉ <i>et al.</i> , 2021	123,27 ± 1,11	+32 ± 1,28	0,31 ± 0,08	96,04 ± 1,20
HUSSAIN <i>et al.</i> , 2020	138 ± 11	+35,4 ± 1,4	0,39 ± 0,02	98,6 ± 1,8
ABD-ALLAH, <i>et al.</i> , 2020	174,7 ± 10,6	+22,5 ± 0,56	0,2	36,4

Referência	Diâmetro médio (nm)	Potencial Zeta (mV)	PDI	Eficiência de Encapsulação (%)
AYUMI <i>et al.</i> , 2019	147,7 - 211,1	+52 - 51	0,22 ± 0,01	69,5 ± 1,5
HASSAN <i>et al.</i> , 2018	143,43 ± 1,69	+43,13 ± 1,10	0,30 ± 0,01	60,69
SAKULWECH <i>et al.</i> , 2018	235,63 ± 21,89	16,07 ± 0,65	0,13 ± 0,02	86,77 ± 0,69
MATOS <i>et al.</i> , 2016	200 ± 50	+23 ± 4	0,25 ± 0,03	72
MATOS <i>et al.</i> , 2015	235,5 ± 99,9	+38,6 ± 6,0	0,31 ± 0,01	73,0 ± 0,3
XIAO <i>et al.</i> , 2014	133,26 - 480,14	+ 8,87 - 24,74	0,140 - 0,398	90
HARRIS <i>et al.</i> , 2011	177	+29.4 ± 4.69	-	88

Por meio da leitura dos artigos citados, é possível notar que presença de tripolifostato de sódio é capaz de diminuir o tamanho das nanopartículas devido ao aumento da força iônica do meio, no entanto, se a concentração de TPP for muito elevada verifica-se o aumento das partículas devido a repulsão de cargas.

O acréscimo na concentração de quitosana também promove partículas maiores, isso se deve ao aumento de ligações de hidrogênio intermoleculares que promove um emaranhamento de moléculas de CS entre si e reticulam com TPP para formar partículas de tamanho maior. Já em concentrações menores, o processo de gelificação ionotrópica ocorre com mais êxito e as moléculas de CS interagem preferencialmente com as moléculas e TPP o que auxilia na formação nanopartículas menores.

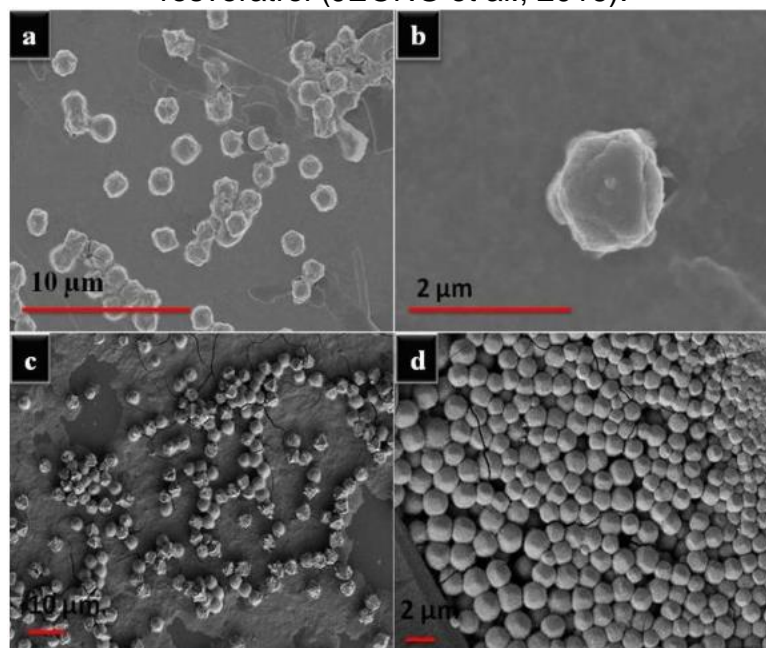
Outras técnicas como deslocamento de solvente, sonicação e emulsificação sequenciam as metodologias de síntese mais utilizadas. Alvarez-Figueroa e colaboradores projetaram nanocápsulas de quitosana carregadas de imiquimode (quimioterápico), a síntese foi realizada por deslocamento de solvente. Esse estudo apresentou nanopartículas de tamanho médio de 180 nm, índice de polidispersividade < 0,3, o que indicam uma dispersão monomodal, potencial zeta positivo, o que indica que a quitosana está organizada como uma

casca ao redor do imiquimode, a eficiência de encapsulamento foi de 73% e apresentou estabilidade de 48 h em condição fisiológica. A grande contribuição desse estudo, se deve pela aplicação da microscopia Raman para estudar a cinética de liberação, os resultados divulgados demonstram que são necessários 50 minutos para que as nanopartículas de quitosana contendo quimioterápico atravessem o estrato córneo (ALVAREZ-FIGUEROA *et al.*, 2020).

Tiew *et al.*, 2017, também relata o uso do método de deslocamento de solvente, para o desenvolvimento de nanopartículas de quitosana capazes de encapsular e realizar a liberação controlada de ácido salicílico para aplicação tópica. Eles relataram a obtenção de nanopartículas com diâmetro igual entre 160 a 200 nm, potencial zeta positivo conforme o esperado e uma eficiência de encapsulação igual a $92,34 \pm 0,38\%$. O sistema nanocarreador obtido permitiu uma liberação 88% mais lenta quando comparado ao ácido salicílico em sua forma comum. O estudo de liberação controlada sugeriu que o processo de inchaço/hidratação da matriz polimérica de quitosana desemaranhou e soltou a rede polimérica, e isso proporcionou mais mobilidade para as drogas se difundirem da matriz polimérica para a meio. As forças intermoleculares entre as moléculas de ácido salicílico e a formação de ligações de hidrogênio entre a substância aprisionada e a matriz polimérica promoveram maior retenção do ácido salicílico no veículo (TIEW; MISRAN, 2017).

Com metodologia semelhante à descrita por Hassan *et al.*, 2018, pesquisadores coreanos desenvolveram nanopartículas de quitosana carreadoras de resveratrol e avaliaram a eficiência e o desempenho da liberação controlada, quando associadas à uma membrana fosfolipídica. A adição do fosfolipídio ao sistema originou uma emulsão dupla caracterizada por nanopartículas lisas de formato esférico, dispersas e ausentes de agregação; bem como diminuiu o diâmetro das partículas em cerca de 50% (de 800 – 1300 nm para 450 – 700 nm), conforme **Figura 11**. A eficiência de encapsulação no sistema lipídico foi de 85,59%, com taxa de liberação *in vitro* igual a 20% de resveratrol por hora (pH 1,2). O estudo de atividade antioxidante *in vitro* exibiu uma ação inferior ao resveratrol puro, isso devido a sua liberação prolongada (JEONG *et al.*, 2016), no entanto, acredita-se que se consideramos a quantidade de resveratrol presente no tecido, o nanomaterial apresentará um resultado superior.

Figura 11. Imagem de MEV de nanopartículas de quitosana carreadoras de resveratrol (JEONG et al., 2016).



Nanopartículas de quitosana carreadoras de resveratrol (a, b) e nanopartículas de quitosana funcionalizadas com fosfolipídios carreadoras de resveratrol (c,d).

Contri e colaboradores (2016), além de estudar a otimização da nanoencapsulação do óleo de rosa mosqueta, desenvolveu formulação tópicas em gel e filme utilizando o biopolímero quitosana. A síntese das nanocápsulas ocorreu por deslocamento de solvente. As nanocápsulas apresentaram morfologia esférica, diâmetro médio de 158 ± 6 nm, PDI de $0,12 \pm 0,02$, potencial zeta de $+9,8 \pm 1,5$ mV. O trabalho relata que ao adicionar em uma formulação cosmética, obteve-se 5% de óleo mosqueta, semelhante ao obtido nas aplicações tópicas usuais. Por meio disso, evidencia-se que foi possível encapsular uma grande quantidade de óleo vegetal com essa metodologia. Por fim, as formulações de gel de quitosana e filme de quitosana contendo nanocápsulas carregadas com óleo rosa mosqueta apresentaram propriedades adequadas para aplicação na pele (CONTRI *et al.*, 2016).

Kim e colaboradores encapsularam retinol em nanopartículas de quitosana sintetizadas por meio de ultrassonicação e deslocamento de solvente. A nanoencapsulação de retinol é considerada a abordagem ideal para sua manipulação, uma vez que é uma das substâncias mais hidrofóbicas e fotossensíveis frequentemente aplicadas em cosméticos e medicamentos. Eles

relataram partículas com tamanho entre 100,6 e 254,5 nm. O mecanismo de encapsulação de retinol é por meio da formação de complexo entre íons de quitosana e retinol, e relatou-se que a eficiência desse processo variou de 63,0% a 76,3%. Embora o material não apresente liberação controlada ele foi capaz de aumentar a solubilidade do retinol e sua biodisponibilidade, uma vez que o aprisionamento no interior da nanopartícula garantiu maior fotoestabilidade (KIM *et al.*, 2006).

A contribuição dos autores sobre a compatibilidade e estabilidade de nanopartículas de quitosana para aplicação tópica exhibe o potencial desse biopolímeros, o que justifica o grande número de patentes depositadas.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio desse trabalho foi possível observar que a aplicação tópica da quitosana em nanoformulações exhibe elevada segurança. Ademais, a obtenção com sucesso de materiais em nanoescala com esse biopolímero é reprodutível independente da técnica aplicada. A área em estudo exhibe grande potencial comercial sendo capaz de realizar uma interface entre a indústria e a academia, bem como corrobora com a busca por produtos mais naturais, sustentáveis e inovadores cuja demanda vem crescendo nos últimos anos.

Como perspectiva futura, pretende-se continuar o desenvolvimento de nanopartículas poliméricas de quitosana, interrompido devido a pandemia do novo Coronavírus. Até o momento foram preparadas nanopartículas de quitosana por meio de gelificação ionotrópica. Os resultados preliminares demonstram que houve incorporação dos óleos vegetais testados e a formação de nanopartículas de quitosana ao material obtido, e por meio da técnica de espalhamento de luz dinâmico verificou-se que o diâmetro hidrodinâmico das nanopartículas obtidas foi de 215,48 nm. A metodologia experimental desenvolvida possui baixo custo, fácil execução e originou dois produtos com potencial cosmético – as nanopartículas de quitosana associada ao óleo de coco e a espuma que pode atuar como veículo para as nanopartículas, além de exibirem propriedades hidratantes o que facilita a permeação das nanopartículas através da pele – indicando grande viabilidade comercial e sustentabilidade, uma vez que não houve geração de resíduos.

Os próximos passos envolvem a otimização da síntese, incorporação de ingredientes ativos de modo a promover um potencial efeito antienvhecimento, caracterização das nanopartículas e das espumas obtidas, avaliação da permeabilidade cutânea e da segurança e toxicidade do material obtido. Obtendo nanomateriais seguros e eficazes para aplicação dermatológica, ainda não relatados na literatura e sem registro de propriedade industrial disponível para consulta até o momento.

6. REFERÊNCIAS

ABD-ALLAH, H.; ABDEL-AZIZ, R. T. A.; NASR, M. Chitosan nanoparticles making their way to clinical practice: A feasibility study on their topical use for acne treatment. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 156, p. 262–270, 2020.

ABIHPEC. **Panorama do Setor**. Disponível em: <<https://abihpec.org.br/mercado/panorama-do-setor/>>. Acesso em: 19 set. 2019.

ALVAREZ-FIGUEROA, M. J. et al. Design of Chitosan Nanocapsules with Compritol 888 ATO® for Imiquimod Transdermal Administration. Evaluation of Their Skin Absorption by Raman Microscopy. **Pharmaceutical Research**, v. 37, n. 10, p. 195, 17 out. 2020.

AMMALA, A. Biodegradable polymers as encapsulation materials for cosmetics and personal care markets. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 35, n. 2, p. 113–124, abr. 2013.

ANVISA. **RDC No 07, DE FEVEREIRO DE 2015**BRASIL, 2015.

AYUMI, N. S. et al. Polymeric nanoparticles for topical delivery of alpha and beta arbutin: preparation and characterization. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 9, n. 2, p. 482–496, 2019.

BAHAMONDE-NORAMBUENA, D. et al. Polymeric Nanoparticles in Dermocosmetic. **International Journal of Morphology**, v. 33, n. 4, p. 1563–1568, 2015.

BARBOSA, F. DE S. **Modelo De Impedância De Ordem Fracional Para a Resposta Inflamatória Cutânea**. [s.l.] Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2011.

BECK, R.; GUTERRES, S. S.; POHLMANN, A. R. **Nanocosmetics and Nanomedicines New Approaches for Skin Care**. 1. ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2011.

BHATIA, S. Nanoparticles types, classification, characterization, fabrication methods and drug delivery applications. In: BHATIA, S. (Ed.). **Natural Polymer Drug Delivery Systems: Nanoparticles, Plants, and Algae**. 1. ed. Switzerland: Springer International Publishing, 2016. p. 33–93.

BOWMAN, D. M.; MAY, N. D.; MAYNARD, A. D. **Nanomaterials in Cosmetics**:

Regulatory Aspects. Second Edition. [s.l.] Elsevier B.V., 2018.

BRINGEL, F. D. A. **Avaliação morfofuncional de pele humana conservada em glicerol e submetida à radiação gama: estudo em camundongos atômicos.** [s.l.] Universidade de São Paulo, 2011.

BROWN, M. B.; WILLIAMS, A. C. **The art and science of dermal formulation development.** 1. ed. Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2019.

CALVO, P. et al. Novel hydrophilic chitosan-polyethylene oxide nanoparticles as protein carriers. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 63, n. 1, p. 125–132, 3 jan. 1997.

CHIARI-ANDRÉO, B. G. et al. Nanoparticles for cosmetic use and its application. In: GRUMEZESCU, A. M. (Ed.). **Nanoparticles in Pharmacotherapy.** 1. ed. Amsterdam: Elsevier Inc., 2019. p. 113–146.

CHORILLI, M. **Desenvolvimento e caracterização físico-química de sistemas nanoestruturados contendo palmitato de retinol: controle microbiológico, avaliação da segurança e eficácia no tratamento do envelhecimento cutâneo.** [s.l.] Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 2007.

CLOGSTON, J. D.; PATRI, A. K. Zeta Potential Measurement. In: MCNEIL, S. E. (Ed.). **Characterization of Nanoparticles Intended for Drug Delivery, Methods in Molecular Biology.** Methods in Molecular Biology. 1. ed. New York: Springer, 2011. v. 697p. 63–70.

CONTRI, R. V. et al. Nanoencapsulation of Rose-Hip Oil Prevents Oil Oxidation and Allows Obtainment of Gel and Film Topical Formulations. **AAPS PharmSciTech**, v. 17, n. 4, p. 863–871, 2016.

CORNIER, J.; KECK, C. M. **Nanocosmetics.** 1. ed. Switzerland: Springer Nature Switzerland AG, 2019.

COSTA, M. F. et al. Applications of nanoparticles in topical drug delivery and in cosmetics. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 13, n. 1, p. 45–54, 3 out. 2018.

CRAIEVICH, A. F. et al. **Técnicas de Nanocaracterização.** 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. v. 3

DAYAN, N. **Skin aging handbook: an integrated approach to biochemistry and product development.** 1. ed. Norwich: William Andrew Inc., 2008.

DHAPTE-PAWAR, V. et al. Nanocosmeceuticals: facets and aspects. **Future Science OA**, v. 6, n. 10, p. FSO613, 1 dez. 2020.

DHAPTE, V.; POKHARKAR, V. Nanosystems for drug delivery: Design, engineering, and applications. In: SHUKLA, A. K.; IRAVANI, S. (Eds.). **Green Synthesis, Characterization and Applications of Nanoparticles.** 1. ed. Amsterdam: Elsevier, 2019. p. 321–345.

DRAGICEVIC, N.; MAIBACH, H. I. **Percutaneous Penetration Enhancers Drug Penetration Into/Through the Skin.** 1. ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2017.

EBNESAJJAD, S. **Handbook of Adhesives and Surface Preparation**. 1. ed. Oxford: Elsevier, 2011.

EUROPEAN COMMISSION. **Opinion concerning guidelines on the use of human volunteers in compatibility testing of finished cosmetic products - Adopted by the scientific committee on cosmetics and non-food products intended for consumers during the plenary session of 23 June 1999**. Disponível em: <https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/opinions/scncfp_opinions_97_04/sccp_out87_en.htm>. Acesso em: 29 abr. 2020.

FDA. **Guidance for industry: Safety of nanomaterials in cosmetic products** (FDA, Ed.) Rockville Office of Foods and Veterinary Medicine, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Cosmetics and Colors, , 2014. Disponível em: <<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-safety-nanomaterials-cosmetic-products#III.C>>. Acesso em: 3 abr. 2020

FILON, F. L. et al. Nanoparticles skin absorption: New aspects for a safety profile evaluation. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 72, n. 2, p. 310–322, 2015.

FORTUNE BUSINESS INSIGHTS. **Anti-aging Cosmetics Market Size, Share & Industry Analysis, By Product Type (Skin Care, Hair Care, Make-up, Eye Care, and Others), Product Form (Cream, Lotion, Serum, and Others), End-User (Women and Men), Distribution Channel (Supermarkets/Hypermarkets,** Disponível em: <<https://www.fortunebusinessinsights.com/anti-aging-cosmetics-market-102768>>. Acesso em: 4 mar. 2021.

FRANQUILINO, E. O tempo não para. **Revista de Negócios da Indústria da Beleza**, p. 5–9, out. 2014.

GAWADE, R. P.; CHINKE, S. L.; ALEGAONKAR, P. S. Polymers in cosmetics. In: **Polymer Science and Innovative Applications**. [s.l.] Elsevier, 2020. p. 545–565.

GIANETI, M. D. et al. The Use of Nanotechnology in Cosmetic Formulations: The Influence of Vehicle in the Vitamin A Skin Penetration. **Current Nanoscience**, v. 8, n. 4, p. 526–534, 2012.

GRAAFF, K. M. VAN DE. **Anatomia e Fisiologia da Pele**. 6. ed. São Paulo: Manole, 2003.

GRAF, J. Anti-Aging Skin Care Ingredient Technologies. In: BURGESS, C. M. (Ed.). **Cosmetic Dermatology**. 1. ed. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag, 2005. p. 17–28.

GREENBERG, J.; INIEWSKI, K. **X-Ray Diffraction Imaging: Technology and Applications**. 1. ed. Boca Raton: Taylor & Francis, 2019.

GRUMEZESCU, A. M. **Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics: Applications of Nanobiomaterials**. 1. ed. Oxford: Elsevier Inc., 2016.

HARRIS, R. et al. Chitosan nanoparticles and microspheres for the encapsulation of natural antioxidants extracted from *Ilex paraguariensis*. **Carbohydrate Polymers**, v. 84, n. 2, p. 803–806, 1 mar. 2011.

HASSAN, N. A. F. A. et al. Self-assembled chitosan nanoparticles for percutaneous delivery of caffeine: Preparation, characterization and in vitro release studies. **International Journal of Applied Pharmaceutics**, v. 10, n. 4, p. 172–185, 2018.

HUSSAIN, Z. et al. Hyaluronic acid functionalized nanoparticles for simultaneous delivery of curcumin and resveratrol for management of chronic diabetic wounds: Fabrication, characterization, stability and in vitro release kinetics. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 57, n. February, p. 101747, jun. 2020.

JAFARI, S. M.; MCCLEMENTS, D. J. **Nanoemulsions: Formulation, Applications, and Characterization**. 1. ed. London: Academic Press, 2018.

JEONG, H. et al. Resveratrol cross-linked chitosan loaded with phospholipid for controlled release and antioxidant activity. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 93, p. 757–766, 2016.

KIM, D. et al. Retinol-encapsulated low molecular water-soluble chitosan nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 319, n. 1–2, p. 130–138, 17 ago. 2006.

L'ORÉAL FINANCE. **L'Oréal 2019 Annual Report** (J. R. Carof et al., Eds.). Paris: [s.n.]. Disponível em: <<https://www.loreal-finance.com/en/annual-report-2019/cosmetics-market-2-1-0/>>.

LOHANI, A. et al. Nanotechnology-Based Cosmeceuticals. **ISRN Dermatology**, v. 2014, p. 1–14, 2014.

MATOS, B. N. et al. Chitosan nanoparticles for targeting and sustaining minoxidil sulphate delivery to hair follicles. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 75, p. 225–229, abr. 2015.

MATOS, B. N. et al. Iontophoresis on minoxidil sulphate-loaded chitosan nanoparticles accelerates drug release, decreasing their targeting effect to hair follicles. **Química Nova**, v. 40, n. 2, p. 154–157, 25 ago. 2016.

MORETTO, L. D.; STEPHANO, M. A. **Métodos alternativos ao uso de animais em pesquisa reconhecidos no Brasil**. 1. ed. São Paulo: Limay Editora, 2019.

MOTA, A. H. et al. Broad overview of engineering of functional nanosystems for skin delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 532, n. 2, p. 710–728, nov. 2017.

MOURDIKOU DIS, S.; PALLARES, R. M.; THANH, N. T. K. Characterization techniques for nanoparticles: comparison and complementarity upon studying nanoparticle properties. **Nanoscale**, v. 10, n. 27, p. 12871–12934, 2018.

MUXIKA, A. et al. Chitosan as a bioactive polymer: Processing, properties and applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 105, p. 1358–1368, dez. 2017.

NAFISI, S.; MAIBACH, H. I. Skin penetration of nanoparticles. In: SHEGOKAR, R.; SOUTO, E. B. (Eds.). **Emerging Nanotechnologies in Immunology**. 1. ed. Amsterdam: Elsevier, 2018. p. 47–88.

NANODATABASE. **Consumer Products**. Disponível em: <<http://www.nanodb.dk/>>. Acesso em: 14 fev. 2021.

NEVES, ANA RUTE; REIS, S. **Nanoparticles in Life Sciences and Biomedicine**. 1. ed. Singapore: Pan Stanford Publishing Pte. Ltd., 2018.

OLIVEIRA, Â. Z. M. DE. **Desenvolvimento de formulações cosméticas com ácido hialurônico**. [s.l.] Universidade do Porto, 2009.

PANDE, M.; BHASKARWAR, A. N. **Nanoparticles: Preparation and Characterization**. 1. ed. New York: Momentum Press, 2016.

PAVIA, D. L. et al. **Introdução à Espectroscopia**. 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2008.

PEREIRA, R. M. **Efeito de lasers de baixa potência em três diferentes comprimentos de onda no processo de cicatrização de queimaduras de 3º Grau**. [s.l.] Universidade Vale do Paraíba, 2005.

PROW, T. W. et al. Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 63, n. 6, p. 470–491, 2011.

PUZINA-IVIC, N. Skin aging. **Acta Dermatoven APA**, v. 17, n. 2, p. 47–54, 2008.

RUIVO, A. P. **Envelhecimento Cutâneo: fatores influentes, ingredientes ativos e estratégias de veiculação**. [s.l.] Universidade Fernando Pessoa, 2014.

SAKAMOTO, K. et al. **Cosmetic Science and Technology: Theoretical Principles and Applications**. 1. ed. Amsterdam: Elsevier Inc., 2017.

SAKULWECH, S. et al. Preparation and characterization of nanoparticles from quaternized cyclodextrin-grafted chitosan associated with hyaluronic acid for cosmetics. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, n. 5, p. 498–504, set. 2018.

SANTOS, A. C. et al. Nanotechnology for the development of new cosmetic formulations. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 16, n. 4, p. 313–330, 2019.

SHARMA, N. et al. Chitosan and Its Nanocarriers. In: **Nanomaterials in Plants, Algae and Microorganisms**. [s.l.] Elsevier, 2019. p. 267–286.

SHARMA, V. K.; YNGARD, R. A.; LIN, Y. Silver nanoparticles: Green synthesis and their antimicrobial activities. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 145, n. 1–2, p. 83–96, 2009.

SHISHIR, M. R. I. et al. Advances in micro and nano-encapsulation of bioactive compounds using biopolymer and lipid-based transporters. **Trends in Food Science & Technology**, v. 78, p. 34–60, ago. 2018.

SIESLER, H. W. et al. **Near-infrared spectroscopy: Principles, instruments, applications**. 1. ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2002. v. 4

SILVEIRA, C. C. DA et al. Scientometric Study of Nanocosmetics. **Revista brasileira de iniciação científica**, p. 108–120, 2019.

SKOOG, D. A. et al. **Fundamentos de Química Analítica**. 8. ed. São Paulo: Thomson Learning, 2006.

SOBOT, D.; MURA, S.; COUVREUR, P. **Encyclopedia of Polymeric Nanomaterials**. 1. ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2015.

SOUZA, J. R. DE. **Estudo da desacetilação da quitosana e obtenção de suas nanopartículas para aplicação em Engenharia de Tecidos Estudo da desacetilação da quitosana e obtenção de suas nanopartículas para aplicação em Engenharia de Tecidos**. [s.l.] Univerdidade de São Paulo, 2017.

TEIXEIRA, A. P. **Avaliação in vivo da pele humana facial, por espectroscopia Raman confocal: ação de cosmético**. [s.l.] Universidade do Vale do Paraíba, 2013.

TELANG, D. R. et al. Use of combined nanocarrier system based on chitosan nanoparticles and phospholipids complex for improved delivery of ferulic acid. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 171, p. 288–307, fev. 2021.

TIEW, S. X.; MISRAN, M. Encapsulation of salicylic acid in acylated low molecular weight chitosan for sustained release topical application. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 134, n. 36, p. 44849, 20 set. 2017.

TOBIN, D. J. Introduction to skin aging. **Journal of Tissue Viability**, v. 26, n. 1, p. 37–46, 2017.

TONET, M. D.; LEONEL, A. A. Nanociência e Nanotecnologia: uma revisão bibliográfica acerca das contribuições e desafios para o ensino de Física. **Caderno Brasileiro de Ensino de Física**, v. 36, n. 2, p. 431–456, 2019.

XIAO, Z. et al. Preparation and characterization of chitosan nanoparticles as the delivery system for tuberose fragrance. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 29, n. 1, p. 22–34, jan. 2014.

YAAR, M.; ELLER, M. S.; GILCHREST, B. A. Fifty years of skin aging. **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, v. 7, n. 1, p. 51–58, 2002.

YANG, S. et al. Encapsulating plant ingredients for dermocosmetic application: an updated review of delivery systems and characterization techniques. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 42, n. 1, p. 16–28, 8 fev. 2020.

MIRANDA-VILELA, A. L. Sistema Tegumentar. **AFH**. Disponível em: <<https://afh.bio.br/sistemas/tegumentar/1.php>>. Acesso em 23 de novembro de 2019.