

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Luana Cristina de Souza João

Métodos de controle de qualidade aplicados a produtos
cosméticos baseados em nanotecnologia

São Carlos - SP
2025

Luana Cristina de Souza João

Métodos de controle de qualidade aplicados a produtos cosméticos
baseados em nanotecnologia

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Departamento de
Química da Universidade Federal
de São Carlos, para obtenção do
título de Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Drº Edenir
Rodrigues Pereira Filho

São Carlos - SP
2025

**FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS****DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - DQ/CCET**

Rod. Washington Luís km 235 - SP-310, s/n - Bairro Monjolinho, São Carlos/SP, CEP 13565-905

Telefone: (16) 33518206 - <http://www.ufscar.br>

DP-TCC-FA nº 16/2025/DQ/CCET

Graduação: Defesa Pública de Trabalho de Conclusão de Curso**Folha Aprovação (GDP-TCC-FA)****FOLHA DE APROVAÇÃO****LUANA CRISTINA DE SOUZA JOÃO****MÉTODOS DE CONTROLE DE QUALIDADE APLICADOS À PRODUTOS****Trabalho de Conclusão de Curso****Universidade Federal de São Carlos – Campus São Carlos**

São Carlos, 03 de abril de 2025

ASSINATURAS E CIÊNCIAS

Cargo/Função	Nome Completo
Orientador	Prof. Dr. Edenir Pereira Filho
Membro da Banca 1	Prof. Dr. Evandro Piccin
Membro da Banca 2	Dra. Geisiane Rosa da Silva



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo Samuel Schwab, Professor(a)**, em 04/04/2025, às 11:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufscar.br/autenticacao>, informando o código verificador **1804946** e o código CRC **E478AA27**.

Referência: Caso responda a este documento, indicar expressamente o Processo nº 23112.001933/2024-38

SEI nº 1804946

Modelo de Documento: Grad: Defesa TCC: Folha Aprovação, versão de 02/Agosto/2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente a Deus, o Senhor e Salvador da minha vida. Àquele que está sempre presente em meus dias, inclusive durante toda minha trajetória no curso de Bacharelado em Química, me guiando, capacitando, me instruindo e sempre me mostrando o caminho. Em João 15:5 Jesus diz “Sem mim, nada podeis fazer”, por isso atribuo toda honra e toda glória a Deus por tudo, pois, foi graças a Ele que cheguei até aqui.

Agradeço, também, aos meus pais Luciana e Reginaldo, por todo amor, apoio, suporte, incentivo e por cada luta que enfrentaram para me proporcionarem boas oportunidades, ainda que eu nem saiba de todas elas, por isso, agradeço imensamente todo sacrifício e esforço para que eu pudesse chegar até o fim da minha graduação e, não apenas isso, mas para que eu pudesse me tornar quem sou hoje.

Agradeço ao meu noivo, Kleber, pelo companheirismo na vida e no processo de desenvolvimento deste trabalho. Agradeço pelo amor, carinho, por ser meu porto seguro, por sempre estar ao meu lado para me apoiar, me levantar, me impulsionar a crescer e fortalecer minha fé nos momentos de dificuldade.

À minha família, aos meus avós Helena, Neuza, Geraldo e Roberto, aos meus tios, tias, sogros, cunhado e todos aqueles que torceram e torcem por mim e que sempre me incentivaram e me acolheram com muito amor.

À todos os professores do Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos, por todos os ensinamentos e conhecimentos à mim transmitidos e por toda contribuição para minha formação acadêmica. Meus sinceros agradecimentos a cada docente brilhante, que tive o privilégio de conhecer e que são inspiração para mim.

Agradeço especialmente ao meu orientador, Professor Doutor Edenír Rodrigues Pereira Filho, professor exemplar, querido e um profissional inspirador, que muito me auxiliou no desenvolvimento deste trabalho e no meu desenvolvimento como profissional em Química. Agradeço, também, ao professor Renato Lajarim Carneiro pelas orientações durante a graduação e por toda contribuição em minha formação.

À minha primeira supervisora, Geisiane Rosa da Silva, profissional excepcional, inspiradora, muito querida e a qual sou extremamente grata por todos os ensinamentos valiosos que me foram proporcionados. Agradeço por contribuir para o meu desenvolvimento profissional.

RESUMO

Estimulado pelos consumidores que estão cada vez mais preocupados com a aparência física, o mercado de cosméticos vêm crescendo muito no Brasil e no mundo nos últimos anos. Segundo dados do *Euromonitor Internacional*, o Brasil ocupa a terceira posição do mercado mundial de consumo de cosméticos e produtos de higiene. Porém, somado ao crescimento desse setor, o público vêm se tornando cada vez mais exigente na busca por produtos que não apenas ofereçam funções tradicionais, como hidratação, limpeza e esfoliação, por exemplo, mas, que também, proporcionem benefícios e cuidados personalizados de acordo com suas necessidades, ou seja, produtos que auxiliem, por exemplo, na redução de manchas causadas pelo sol, acnes, controle de oleosidade, rosácea, etc. Dessa forma, buscando atender às necessidades dos usuários de produtos de beleza, a indústria cosmética vem trabalhando no desenvolvimento de novas tecnologias para aplicação aos cosméticos que visam potencializar a ação dos ativos. Dentre essas inovações tecnológicas, a nanotecnologia tem se destacado pois, a partir dela, é possível desenvolver materiais para aplicação cosmética em escala nanométrica, ou seja, materiais em uma faixa de tamanho compreendida entre 1 a 100 nm, por exemplo, e, que em virtude dessa dimensão e de fatores como carga, área de superfície, etc, apresentam propriedades exclusivas que potencializam seu desempenho nos produtos cosméticos. Ou seja, em virtude do tamanho reduzido, os materiais nanoestruturados para aplicação a esses produtos, apresentam um aumento na área superficial que impacta diretamente em uma maior reatividade química, além dos efeitos quânticos observados que alteram significativamente propriedades ópticas e magnéticas, por exemplo. Assim, a aplicação da nanotecnologia a itens de beleza intensifica a ação dos ativos, além de melhorar a estabilidade dos mesmos, liberação e absorção pela pele, elevando, então, a eficácia destes. No entanto, antes de chegarem aos consumidores, produtos cosméticos e produtos de higiene pessoal precisam passar por uma série de testes de controle de qualidade que visam garantir sua eficácia e segurança. Esses testes compreendem ensaios físico-químicos, organolépticos e analíticos. A ANVISA é o órgão responsável pela regulamentação dos cosméticos e produtos de higiene pessoal no Brasil e, a FDA e União Europeia fornecem orientações para a indústria a respeito da segurança de nanomateriais em produtos cosméticos. Dessa forma, este trabalho de conclusão de curso tem por objetivo apresentar os métodos de controle de qualidade de produtos cosméticos associados à ativos em escala nanométrica.

Palavras-chave: Cosméticos; Nanotecnologia; Controle de Qualidade cosmética.

ABSTRACT

Driven by consumers who are increasingly concerned with physical appearance, the cosmetics market has grown significantly in Brazil and around the world in recent years. According to data from Euromonitor International, Brazil ranks third in the global market for cosmetics and personal care products. However, alongside the growth of this sector, the public has become increasingly demanding, seeking products that not only offer traditional functions such as hydration, cleansing, and exfoliation, but also provide personalized benefits and care tailored to individual needs. This includes products that help reduce sunspots, acne, oiliness, rosacea, and more. In order to meet these consumer demands, the cosmetics industry has been investing in the development of new technologies aimed at enhancing the performance of active ingredients. Among these innovations, nanotechnology has stood out. It enables the development of cosmetic-grade materials at the nanometric scale typically between 1 to 100 nanometers which, due to their size and characteristics such as charge and surface area, exhibit unique properties that enhance their effectiveness in cosmetic formulations. Because of their reduced size, nanostructured materials used in these products present an increased surface area, which directly impacts their chemical reactivity, as well as quantum effects that significantly modify their optical and magnetic properties, for example. As a result, the application of nanotechnology in beauty products not only enhances the activity of the actives but also improves their stability, release, and skin absorption, thereby increasing the product's overall efficacy. However, before reaching consumers, cosmetic and personal care products must undergo a series of quality control tests to ensure their safety and effectiveness. These include physicochemical, organoleptic, and analytical tests. In Brazil, ANVISA is the agency responsible for the regulation of cosmetics and personal care products. Meanwhile, the FDA and the European Union provide guidance on the safety of nanomaterials used in cosmetic formulations. Therefore, this undergraduate thesis aims to present the quality control methods for cosmetic products containing active ingredients at the nanometric scale.

Keywords: Cosmetics; Nanotechnology; Quality Control in Cosmetics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Comparativo do tamanho dos materiais em nanoescala com moléculas em dimensões atômicas e em escala micrométrica.....	21
Figura 2 - Representação tridimensional da pele humana.	22
Figura 3 - Exemplificação da atuação de um nanocosmético e de um cosmético convencional na pele humana.	23
Figura 4: Representação de nanocápsulas (Figura 4A) e nanoesferas (Figura 4B)	25
Figura 5: Representação das micelas contidas em nanoemulsões do tipo óleo/água (A) e água/óleo (B).....	26
Figura 6: Principais nanocarreadores dispostos em ordem cronológica em que, NLS = nanocarreador lipídico sólido; CLN = carreador lipídico nanoestruturado.	27
Figura 7: Esquema do funcionamento de um equipamento de espalhamento dinâmico da luz (DLS).....	41
Figura 8: Representação do diâmetro hidrodinâmico das nanopartículas.	42
Figura 9: Fluxograma simplificado dos processos envolvidos no desenvolvimento e Controle de Qualidade de produtos cosméticos baseados em nanotecnologia.	45
Fonte: Autoria própria.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Condições de temperaturas as quais as amostras devem ser submetidas durante os ensaios de estabilidade.....	29
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CBCIN	Centro Brasil-China de Pesquisa e Inovação em Nanotecnologia
CLN	Carreador Lipídico Nanoestruturado
DLS	Dynamic Light Scattering
DSC	Differential Scanning Calorimeters
DTA	Differential Thermal Analysis
FDA	Food and Drug Administration
FTIR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IBN	Iniciativa Brasileira de Nanotecnologia
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
MCTI	Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação
MCTIC	Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações
NLS	Nanocarreador Lipídico Sólido
PD&I	Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação
PDI	Polydispersity Index
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SCCS	Scientific Committee on Consumer Safety
SisNANO	Sistema Nacional de Laboratórios em Nanotecnologias

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVOS.....	12
2.1. Objetivos específicos	12
3. METODOLOGIA.....	12
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
4.1 Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes	13
4.2 Estudo de Estabilidade.....	14
4.3 Nanotecnologia aplicada à cosméticos	15
4.4 Regulamentação do uso de Nanotecnologia em cosméticos.....	16
4.5 NANoREG: ‘Uma abordagem europeia comum para os testes regulatórios de nanomateriais’	18
5. NANOTECNOLOGIA EM COSMÉTICOS.....	20
5.1 Definição de Nanotecnologia e Nanomateriais.....	20
5.2 Permeação, penetração e absorção de ativos cosméticos pela pele	22
5.3 Mecanismos de transporte de nanoestruturas através da pele.....	24
6. MÉTODOS DE CONTROLE DE QUALIDADE DE PRODUTOS COSMÉTICOS BASEADOS EM NANOTECNOLOGIA	27
6.1 Estudo de Estabilidade.....	29
6.2 Ensaio realizados no estudo de estabilidade.....	31
6.2.1 Ensaio organolépticos.....	31
6.2.1.1 Cor.....	31
6.2.1.2 Odor	31
6.2.2 Ensaio físico-químicos	32
6.2.2.1 Potencial Hidrogeniônico - pH	32
6.2.2.2 Viscosidade	32
6.2.2.3 Densidade.....	33
6.2.2.4 Teor de água.....	34
6.2.2.5 Técnicas analíticas no controle de qualidade de cosméticos e suas matérias-primas.....	34
7. CARACTERIZAÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE NANOCARREADORES	37
7.1 Análise organoléptica	38
7.2 Medidas de pH.....	38
7.3 Eficiência do encapsulamento.....	38
7.5 Determinação do Tamanho de Partículas, Índice de Polidispersidade (PDI) e Potencial Zeta por Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS)	40
7.6 Espectroscopia na região do UV-Vis e Espectroscopia na região do Infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....	42
7.7 Técnicas de microscopia eletrônica	43
7.8 Estudo de liberação dos ativos	44

8. ESQUEMA GERAL DO CONTROLE DE QUALIDADE DE PRODUTOS COSMÉTICOS COM NANOTECNOLOGIA	45
9. APLICAÇÃO DA NANOTECNOLOGIA NA INDÚSTRIA COSMÉTICA	46
10. NANOTOXICOLOGIA	47
11. CONCLUSÃO	49
12. REFERÊNCIAS.....	50

1. INTRODUÇÃO

A compreensão de materiais em escala nanométrica iniciou-se com Richard Feynman em 1959. Em uma de suas palestras, ele disse: “Há mais espaço lá embaixo” e, assim, apresentou a possibilidade de manipular a matéria em escala atômica para o desenvolvimento de novos materiais e produtos átomo por átomo. Somado a isso, o desenvolvimento do microscópio de tunelamento de varredura em 1981 e, de outras técnicas de microscopia eletrônica, favoreceram a consolidação da nanotecnologia como ciência interdisciplinar, uma vez que tais técnicas possibilitaram a visualização de superfícies em escala atômica. Assim, atualmente, essa inovação tecnológica tem conquistado destaque em diversos segmentos, como a indústria farmacêutica, química, alimentícia, cosmética e muitas outras. (SANFELICE, PAVINATTO, CORRÊA, 2022)

O grande destaque da nanotecnologia aplicada à indústria se deve ao fato de que materiais em nanoescala possuem propriedades específicas que potencializam seu desempenho em diversas aplicações. Diferente dos materiais em escala macro, os nanométricos possuem maior reatividade, uma vez que apresentam elevada área de contato, impactando diretamente a cinética das reações químicas. Além disso, o tamanho das partículas também tem impacto em efeitos quânticos que afetam propriedades ópticas, elétricas e magnéticas dos materiais. (NANOSCIENCE, 2004)

A aplicação da nanotecnologia em cosméticos, especificamente para o desenvolvimento de nanopartículas de princípios ativos, possibilita um aumento na eficácia do produto, além de uma redução na quantidade de ingredientes, o que impacta diretamente em uma diminuição na toxicidade ou irritação que alguns ativos podem ocasionar ao usuário, além disso, tem-se um aumento na permeação dos mesmos em virtude do tamanho reduzido e, também, maior estabilidade. No entanto, antes de aplicar essa ciência às bases cosméticas, faz-se necessário compreender as relações da pele com as propriedades físico-químicas dos nanomateriais. (MIHRANYAN, FERRAZ, STROMME, 2012)

Ainda no contexto da aplicação de nanomateriais em produtos destinados aos cuidados pessoais, outro fator relevante é o controle de qualidade. Antes de um produto ser comercializado para o público interessado, este deve ser submetido a uma série de processos que visam garantir sua eficácia e segurança. Esses processos fazem parte de todas as etapas produtivas, desde a seleção e controle de qualidade de matérias-primas até testes de prateleira. (ANVISA, 2004)

No Brasil, o órgão responsável pela regulamentação dos produtos cosméticos e de higiene pessoal é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Além de determinar as diretrizes para realização dos estudos de estabilidade, a ANVISA é responsável pela fiscalização, registro desses produtos e, também, pela regulamentação de nanocosméticos. Nesse sentido, é válido mencionar que a ANVISA, baseia-se nas orientações da *Food and Drug Administration* (FDA dos Estados Unidos) e da União Europeia para produtos cosméticos com nanotecnologia. (BRASIL, 1999)

No entanto, devido à falta de padronização para regulamentação do uso de nanotecnologia em cosméticos, surgiu o “*NANoREG - A common European approach to the regulatory testing of nanomaterials*”, um projeto de pesquisa financiado pela União Europeia e que tem como objetivo fornecer suporte científico para a regulamentação de nanomateriais. O projeto conta com mais de 50 instituições em 17 países diferentes, incluindo o Brasil. (MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO)

2. OBJETIVOS

Esse Trabalho de Conclusão de Curso tem por objetivo apresentar as etapas de controle de qualidade de produtos cosméticos associados a ativos em escala nanométrica, visando abranger todo o processo necessário para assegurar a qualidade, segurança e eficácia de nanocosméticos.

2.1. Objetivos específicos

- Legislações para garantia da qualidade em cosméticos com nanotecnologia no Brasil e no mundo;
- Análises de eficácia dos produtos com nanotecnologia;
- Análises de segurança dos produtos com nanotecnologia.

3. METODOLOGIA

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi desenvolvido a partir de uma pesquisa bibliográfica baseada na busca e análise de artigos científicos, teses, dissertações, livros e

documentos institucionais e regulatórios, por exemplo, com abordagem qualitativa sobre as principais técnicas e métodos utilizados na caracterização e controle de qualidade de produtos cosméticos, determinação da segurança e eficácia de nanoestruturas, estabilidade de cosméticos e ativos em escala nanométrica, toxicidade de nanomateriais e outros tópicos semelhantes.

Para isso, as buscas foram realizadas em bases de dados do Google Acadêmico, ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), FDA (Food And Drug Administration dos EUA), MCTI (Ministério da Ciência Tecnologia e Inovação), PubMed, Science Direct, portais institucionais, entre outros. Os termos de busca utilizados foram semelhantes à: *“controle de qualidade de produtos cosméticos”*; *“nanotecnologia em cosméticos”*; *“estabilidade de ativos nanoencapsulados”*; *“técnicas de controle de qualidade de cosméticos”*; *“ativos nanoestruturados para aplicação cosmética”*; *“ensaios analíticos no controle de qualidade de produtos cosméticos”*; *“toxicidade associada à nanomateriais”*; *“testes físico-químicos em nanocosméticos”*, *“segurança e qualidade de cosméticos”*, entre outros, tanto em português quanto em inglês.

Com isso, foi possível compreender mais sobre o tema e, explorá-lo com certa profundidade, possibilitando o desenvolvimento deste trabalho acadêmico que teve como objetivo abordar os métodos de controle de qualidade aplicados à produtos cosméticos associados à ativos em escala nanométrica.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes

Segundo a ANVISA, “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, parte externa dos órgãos genitais, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protegê-los ou mantê-los em bom estado”. (ANVISA, 2022, RESOLUÇÃO RDC nº 752)

Esses produtos são classificados em 2 graus. Os produtos de grau 1 correspondem àqueles que possuem propriedades básicas que não necessitam inicialmente de comprovação e

nem de instruções referentes ao modo de uso e restrições como, por exemplo, água de colônia, cremes sem função fotoprotetora, desodorante colônia, entre outros. Os produtos de grau 2, por outro lado, possuem características que necessitam de comprovação de segurança e/ou eficácia, além de informações que indiquem restrições e modo de uso, tais como, repelente, protetor solar, desodorante antitranspirante, maquiagem com fotoprotetor, entre outros. (ANVISA, 2022, RESOLUÇÃO RDC nº 752)

4.2 Estudo de Estabilidade

A ANVISA disponibiliza todas as regulamentações necessárias para produção e comercialização dos produtos de autocuidado através das RDC's (Resolução da Diretoria Colegiada). Nesses documentos, estão contidos todos os critérios a serem seguidos para fabricação, envase, análises microbiológicas, registro e comercialização desses itens. Além disso, manuais como o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos, também, são de suma importância no desenvolvimento de um produto. Neste guia, estão todas as diretrizes necessárias para assegurar a qualidade, eficácia e segurança do produto. (ANVISA, 2022)

Conforme apresentado no Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos, “O estudo da estabilidade de produtos cosméticos fornece informações que indicam o grau de estabilidade relativa de um produto nas variadas condições a que possa estar sujeito desde sua fabricação até o término de sua validade”. Assim, com o objetivo de assegurar que o produto desempenhe as funções desejadas, sem oferecer riscos aos consumidores e sem desestabilizar sua formulação, eles são submetidos a uma série de testes, tais como organolépticos, físico-químicos e microbiológicos. A partir deles, além de informações a respeito da confiabilidade do produto, é possível estipular o prazo de validade e entender se há a necessidade de ajustes na formulação.

É válido ressaltar, que muitos fatores extrínsecos e intrínsecos podem afetar a estabilidade de um cosmético. Fatores extrínsecos são aqueles externos ao qual o produto pode estar exposto, como o tempo, temperatura, umidade, luz, oxigênio, microrganismos e mais. O fato é que todos eles podem alterar propriedades físicas e químicas das formulações. A temperatura, por exemplo, se for muito elevada pode alterar a viscosidade, cor e odor. Bem como se tratando de produtos fotossensíveis, a luz e o oxigênio podem fazer com que se tenha a formação de radicais livres, desencadeando a oxidação do produto. Por outro lado, fatores intrínsecos são aqueles que derivam propriamente do produto e estão relacionados à

incompatibilidade de reagentes, por exemplo, portanto, é fundamental compreender os aspectos físicos e químicos de cada ingrediente. (ANVISA, 2004)

4.3 Nanotecnologia aplicada à cosméticos

A nanociência refere-se a todo conhecimento envolvendo a manipulação de nanomateriais. A nanotecnologia, por sua vez, corresponde a produção e caracterização de materiais em escala nanométrica, o que compreende um tamanho entre 1 e 100 nm, por exemplo. Para exemplificar o quão pequenos são os nanomateriais, podemos compará-los com um fio de cabelo que tem aproximadamente 80.000 nm em espessura, o que já é bastante diminuto mas, um nanomaterial é ainda 800 vezes menor que um fio de cabelo, ou seja, seu tamanho é extremamente reduzido e completamente invisível a olho nu. (NANOSCIENCE, 2004)

Além disso, a nanotecnologia é chamada de ciência interdisciplinar, envolvendo conhecimentos de diferentes Ciências, tais como, química, física, biologia e ciência dos materiais. Assim, ela tem sido vista nos últimos anos como uma Ciência revolucionária, pois, a possibilidade de se trabalhar com materiais em escala nano, abre portas para o desenvolvimento de novos produtos com uma tecnologia única e com propriedades aprimoradas.

Devido ao aperfeiçoamento de propriedades importantes, os materiais em nanoescala são do interesse de diversas áreas, incluindo a medicina, por exemplo. No campo dos cosméticos, a aplicação de nanopartículas passou a ser empregada em meados dos anos 80 onde empresas como a Dior, L'Oreal, Lancôme e outras passaram a trabalhar no desenvolvimento dos nanocosméticos. Desde então, essa inovação tem sido utilizada para a produção de itens de beleza com tecnologia avançada que promovem uma série de benefícios e cuidados para os usuários. (BARIL et al., 2012)

Dentre os principais benefícios proporcionados por cosméticos com nanotecnologia, destacam-se a permeação/penetração dos ativos na pele que, diferentemente dos cosméticos convencionais, podem penetrar até a epiderme. Essa ação proporciona hidratação e nutrição, mas, também, quando em camadas mais profundas como a derme, atua na reparação celular, por exemplo, como os de produtos antienvelhecimento. Outras vantagens dos nanocosméticos estão relacionadas às propriedades dos ativos que, em nanoescala, ou seja, em virtude do tamanho reduzido, são liberados de forma controlada e gradual, prolongando, assim, o período

de eficácia, além de apresentarem maior estabilidade físico-química, diminuição na irritabilidade que pode ser causada por alguns ativos, bem como melhoria na dispersão. (FERRARIS et. al 2021)

4.4 Regulamentação do uso de Nanotecnologia em cosméticos

O controle de qualidade de cosméticos é indispensável para garantir a sua segurança e eficácia, ainda mais, no caso de cosméticos contendo nanomateriais. Assim, no Brasil, a ANVISA se baseia nas orientações e diretrizes da FDA e União Europeia para regulamentar o uso da nanotecnologia em produtos cosméticos.

Para isso, na União Europeia, o Regulamento (CE) nº 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho trata a respeito das normas de fabricação e comercialização de cosméticos visando a segurança dos consumidores. Nesse documento, estão contidas as informações necessárias que visam garantir a conformidade do uso dessa tecnologia em cosméticos.

Conforme o Artigo 13 do Regulamento 1223/2009, da União Europeia, antes de um produto cosmético ser comercializado, a Comissão responsável deve ser notificada se há a presença de nanomateriais na formulação, bem como identificá-los. Assim, deve ser incluída a denominação química (IUPAC) e outros descritores, além das condições de exposição razoavelmente previsíveis. Já o Artigo 16, trata especificamente de nanomateriais e, além dos itens já citados, ele descreve outras informações necessárias para que os produtos possam ser comercializados, tais como tamanho das partículas, propriedades físico-químicas, perfil toxicológico do nanomaterial, entre outros. No entanto, caso a Comissão possua questionamentos quanto à segurança do nanomaterial, pode ser solicitado ao SCCS (*Scientific Committee on Consumer Safety*) a revisão da formulação do produto e, em caso de insuficiência de dados, tem-se um prazo determinado para essa regularização. (REGULATION (CE) N.º 1223/2009)

De maneira análoga, o SCCS fornece um guia para avaliação de segurança de nanomateriais em cosméticos, trata-se do SCCS/1611/19. Ainda neste documento, estão descritos os parâmetros e métodos de identificação e caracterização de nanomateriais que devem ser fornecidos às autoridades responsáveis. (SCCS, 2019)

Nos EUA, a FDA é a agência responsável por supervisionar a segurança e eficácia de medicamentos, alimentos e cosméticos. A FDA fornece os documentos que orientam a

indústria sobre a aplicação de nanotecnologia nos produtos de consumo como os itens de cuidados pessoais. Conforme apresentado no documento “*Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology*” da FDA:

“A FDA acredita que as avaliações de segurança, eficácia, impacto na saúde pública ou *status regulatório* de produtos de nanotecnologia devem considerar quaisquer propriedades e comportamentos exclusivos que a aplicação da nanotecnologia pode transmitir... Esses pontos abordam as dimensões das partículas e as propriedades ou o fenômenos dependentes da dimensão. (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2014^a)”

Entretanto, vale ressaltar que o documento mencionado anteriormente, não traz definições regulatórias:

“Em vez disso, ela tem como objetivo ajudar a indústria e outros a identificar quando devem considerar potenciais implicações para *status regulatório*, segurança, eficácia ou impacto na saúde pública que podem surgir com a aplicação da nanotecnologia em produtos regulamentados pela FDA. Aconselhamos a indústria a consultar a FDA no início do processo de desenvolvimento para facilitar um entendimento mútuo das questões científicas e regulatórias específicas para seus produtos de nanotecnologia. (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2014^a)”

De igual modo, o documento “*Guidance for Industry: Safety of Nanomaterials in Cosmetic Products*” aborda o posicionamento atual da FDA no que diz respeito à avaliação de segurança de nanomateriais em produtos cosméticos. Vale ressaltar que nele estão descritas orientações e não responsabilidades legalmente executáveis. Assim, sabendo-se que nanomateriais apresentam propriedades, comportamentos e efeitos diferentes dos materiais em escala macro, além de seguir as avaliações já estabelecidas para segurança de ingredientes cosméticos e produtos acabados, é sugerido realizar outras avaliações específicas para os

nanomateriais, como testes de toxicidade, medidas de carga de superfície, potencial zeta, tamanho, densidade, estabilidade entre outros. (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2014^b)

No Brasil, com o intuito de incentivar a nanotecnologia no país, o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI), passou a realizar algumas ações. Dentre elas, destaca-se a criação da Iniciativa Brasileira de Nanotecnologia (IBN) de 2013, que conta, por exemplo, com a implementação de programas como o Sistema Nacional de Laboratórios em Nanotecnologias (SisNANO) que constitui-se por uma rede de laboratórios voltados para a pesquisa, desenvolvimento e inovação (PD&I) em nanotecnologia. O SiSNANO, caracteriza-se essencialmente por seu “caráter multiusuário e de acesso aberto a instituições públicas e privadas mediante submissão de propostas de projetos de PD&I ou de requisição de serviços”; apoio a projetos de cooperação internacional como o Centro Brasil-China de Pesquisa e Inovação em Nanotecnologia (CBCIN) que visa essencialmente promover avanços científicos na área de nanotecnologia, consolidar essa ciência, coordenar atividades envolvendo a cooperação Brasil-China; a inclusão do Brasil no projeto NANoREG, entre outros. (MCTIC, 2019)

Além disso, o Projeto de Lei 880 de 2019 propõe a criação do Marco Legal da Nanotecnologia e Materiais Avançados no Brasil. Seguindo o Art 1º, “Esta Lei estabelece medidas de incentivo à inovação e à pesquisa científica, tecnológica e nanotecnológica, com vistas à capacitação tecnológica, ao alcance da autonomia tecnológica e ao desenvolvimento do sistema produtivo nacional e regional do País”, favorecendo assim, a consolidação de políticas que auxiliem na determinação de uma regulamentação exclusiva para nanomateriais.

4.5 NANoREG: ‘Uma abordagem europeia comum para os testes regulatórios de nanomateriais’

Em 2013, a União Europeia propôs o NANoREG, motivado pelo uso de nanomateriais que levanta questões a respeito da segurança de sua utilização em produtos cosméticos, onde poucas organizações possuem regulamentações para a aplicação adequada dessas substâncias aos itens de beleza destinados aos consumidores. (MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO)

Em suma, o NANoREG trata-se de um projeto de pesquisa destinado à regulamentação em nanotecnologia que possui os seguintes objetivos:

1. Disponibilizar aos legisladores um conjunto de ferramentas para avaliação de risco e instrumentos de tomada de decisão, a curto e médio prazo, através da análise de dados e realização de avaliação de risco, incluindo a exposição, monitoramento e controle, para um número selecionado de nanomateriais já utilizados em produtos;
2. Desenvolver, a longo prazo, novas estratégias de ensaio, adaptadas a um elevado número de nanomateriais, em que muitos fatores podem afetar o seu impacto ambiental e de saúde;
3. Estabelecer uma estreita colaboração entre governos e indústria, no que diz respeito ao conhecimento necessário para a gestão adequada dos riscos e criar a base para abordagens comuns, conjuntos de dados mutuamente aceitáveis e práticas de gestão de riscos.

Vale destacar, que no início do projeto apenas entidades europeias integravam o NANoREG. Entretanto, em 2014, iniciou-se a expansão do mesmo para outros países, incluindo o Brasil. Além disso, fazem parte do projeto empresas, universidades, institutos de pesquisa, metrologia e órgãos do governo. (MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO)

Conforme mencionado pelo MCTI, a participação do Brasil no programa *NANoREG* foi definida em setembro de 2014. Além disso, foi definido a participação de oito laboratórios de pesquisa de Instituições Nacionais que incluem, por exemplo, o INMETRO, Embrapa Instrumentação, USP, UFMG, entre outros. (MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO)

Assim, para avaliação de segurança de nanomateriais, o projeto desenvolveu o relatório “*NANoREG framework for the safety assessment of nanomaterials*” que traz uma abordagem completa a respeito desta temática e, portanto, pode ser utilizado como mecanismo de consulta para auxiliar indústrias no uso da nanotecnologia de forma segura em seus produtos. (EUROPEAN COMMISSION, 2017)

5. NANOTECNOLOGIA EM COSMÉTICOS

5.1 Definição de Nanotecnologia e Nanomateriais

Primeiramente, é válido mencionar que existem diferentes definições para descrever nanotecnologia propostas por diferentes entidades, como o MCTI, União Europeia, e a Organização Internacional de Normalização (ISO), por exemplo. Porém, é incorreto restringir essa ciência a estes conceitos, visto que é extremamente ampla. “Além disso, não há limite para as áreas de pesquisa ou produtos finais que se enquadram na definição de nanotecnologia.” (SZCZYGLEWSKA, FELICZAK-GUZIŁ E NOWAK, 2023).

O MCTI, por sua vez, descreve nanotecnologia da seguinte forma:

“Nanotecnologia é um campo científico-tecnológico transversal, disruptivo e pervasivo, dedicado à compreensão, controle e utilização das propriedades da matéria na nanoescala ($1,0 \times 10^{-9}$ m, que equivale a 1 bilionésimo do metro). (MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO)”

Já a ISO, define nanotecnologia como:

“Aplicação do conhecimento científico para manipular e controlar a matéria predominantemente na nanoescala para fazer uso de propriedades e fenômenos dependentes do tamanho e da estrutura, distintos daqueles associados a átomos ou moléculas individuais, ou extrapolação de tamanhos maiores do mesmo material. (MPT, 2024)”

A União Europeia, por outro lado, descreve um nanomaterial como:

“Um material natural, incidental ou fabricado, que contém partículas num estado desagregado ou na forma de um agregado ou de um aglomerado, e em cuja distribuição número-tamanho

50 % ou mais das partículas têm uma ou mais dimensões externas na gama de tamanhos compreendidos entre 1 nm e 100 nm. Em casos específicos e sempre que tal, se justifique devido a preocupações ambientais e ligadas à saúde, segurança e competitividade, o limiar da distribuição número-tamanho de 50% pode ser substituído por um limiar compreendido entre 1 e 50 %.”

Em suma, todas essas definições descrevem a nanotecnologia como a manipulação da matéria em pequenas dimensões com o objetivo de desenvolver novas estruturas moleculares, mais complexas e com propriedades e fenômenos aprimorados. No entanto, conforme apresentado no artigo “*Abrindo a caixa de pandora dos nanomedicamentos: há realmente muito mais ‘espaço lá embaixo’*”, as diferentes definições para nanotecnologia refletem a falta de padronização na forma de descrever essa ciência, fazendo com que o prefixo “nano” seja aplicado a diferentes palavras, sendo elas sinônimos ou não de nanotecnologia. (APOLINÁRIO et al., 2020)

Na Figura 1, é possível observar um comparativo dos materiais em nanoescala com moléculas em dimensões atômicas, como por exemplo, a molécula de água, macromoléculas biológicas de proteínas e vírus e, até, células. (APOLINÁRIO et al., 2020)

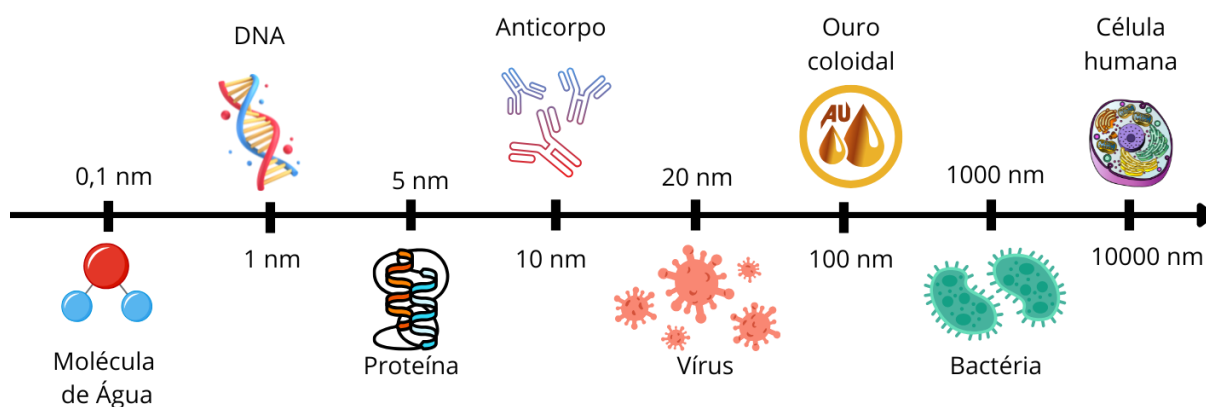


Figura 1: Comparativo do tamanho dos materiais em nanoescala com moléculas em dimensões atômicas e em escala micrométrica.

Fonte: Adaptado de Apolinário et al., 2020

5.2 Permeação, penetração e absorção de ativos cosméticos pela pele

A pele é constituída por três camadas, sendo elas a epiderme, derme e hipoderme. A epiderme corresponde à parte mais externa da pele e é responsável pela proteção do corpo contra danos externos e a entrada de substâncias indesejáveis. Já a derme, é a camada intermediária, responsável por conferir elasticidade à pele devido à sua composição, além de apresentar quantidade abundante de vasos sanguíneos e terminações nervosas que recebem estímulos externos. Esses estímulos, por sua vez, são transmitidos ao cérebro na forma de sensações, como frio, calor, cócegas etc. Ainda na derme, estão contidas diversas glândulas responsáveis pelo suor. Por fim, tem-se a hipoderme, a camada mais interna, constituída por células de gordura e responsável pela manutenção da temperatura corporal. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA)

A Figura 2, traz uma representação tridimensional da pele humana em que é possível observar as diferentes camadas que a compõem.

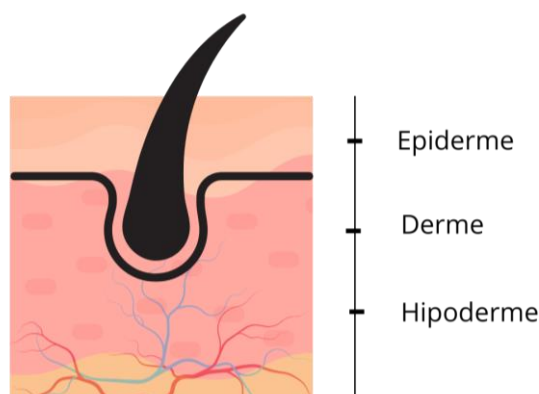


Figura 2 - Representação tridimensional da pele humana.

Fonte: Adaptado de Biology For Majors II

Sendo assim, observa-se que na epiderme há um controle na entrada e saída de substâncias através da pele que é exercido, mais especificamente pelo estrato córneo, no caso, o componente mais externo da epiderme e que é constituído por lipídios organizados em camadas empilhadas. (LOURENÇO, 2021)

Ainda nesse contexto, é importante salientar a diferença entre penetração, permeação e absorção. A penetração ocorre quando uma substância atravessa apenas o estrato córneo da epiderme. Já a permeação e a absorção ocorrem quando as substâncias atingem camadas mais

internas. No entanto, a permeação permite que ativos, por exemplo, alcancem camadas como a derme mas, sem atingir vasos sanguíneos, enquanto na absorção, esses vasos podem ser alcançados, o que não é interessante para cosméticos. (ALVES, 2015)

Vale mencionar, que diferentemente dos nanocosméticos, os cosméticos convencionais, atuam apenas na epiderme proporcionando benefícios como hidratação, proteção e, um cuidado superficial. Por outro lado, os nanocosméticos, ao atingirem camadas mais internas da pele, podem proporcionar maiores benefícios. Ou seja, em função do tamanho reduzido das nanoestruturas utilizadas nos nanocosméticos, tem-se um aumento na permeação cutânea dos ativos, intensificando assim, a ação dos mesmos que, por estarem em escala nano, apresentam maior estabilidade e tempo de liberação na pele. (FERRARIS et. al 2021)

Na Figura 3, é possível observar um exemplo entre a atuação de um nanocosmético e de um cosmético convencional na pele humana.

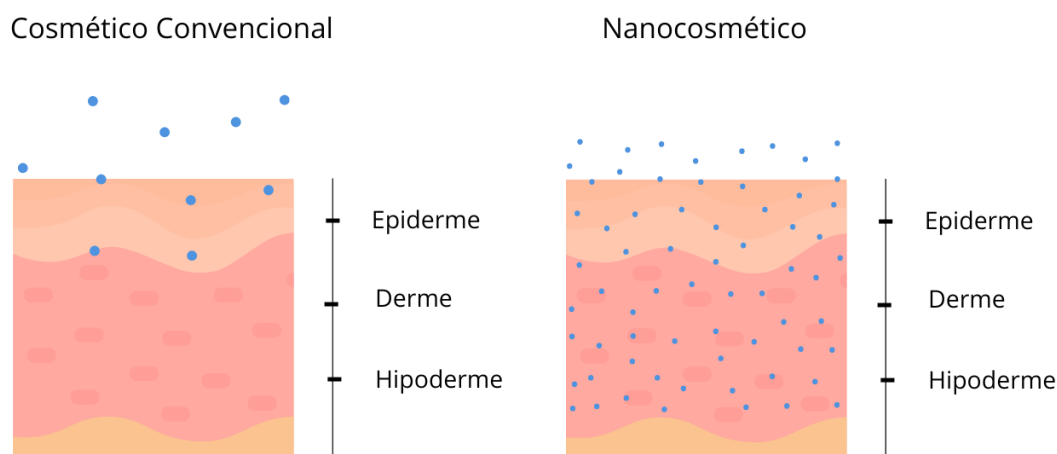


Figura 3 - Exemplificação da atuação de um nanocosmético e de um cosmético convencional na pele humana.

Fonte: Adaptado de La Cutanee (2020).

5.3 Mecanismos de transporte de nanoestruturas através da pele

Além das definições apresentadas anteriormente, outro conceito importante é o de nanocarreadores que, por sua vez, correspondem a nanoestruturas utilizadas para o transporte e liberação de ativos em produtos cosméticos. Assim, esses sistemas são utilizados de modo a encapsular o princípio ativo e, com isso, proporcionar maior eficiência, uma vez que

encapsulados, tem-se um aumento na permeabilidade cutânea dos mesmos. (DAUDT et al., 2013)

Dessa forma, os ativos cosméticos podem ser incorporados às nanoestruturas de diferentes maneiras, as quais serão descritas a seguir. Entre esses sistemas de veiculação de nanoestruturas através da pele, destacam-se as nanocápsulas, nanoesferas, nanoemulsões, lipossomas, entre outros. (DAUDT et al., 2013)

Além disso, vale destacar que as nanoestruturas podem ser produzidas através de dois métodos principais: “*bottom-up*” (de baixo para cima) e “*top-down*” (de cima para baixo). Sendo assim, técnicas que utilizam a metodologia “*bottom-up*”, consistem na obtenção de nanomateriais a partir de átomo por átomo (ou molécula por molécula), enquanto a metodologia “*top-down*” consiste na produção de nanoestruturas a partir de materiais em escala macro. (SANFELICE, PAVINATTO, CORRÊA, 2022)

No que se refere aos nanocarreadores mais utilizados em produtos cosméticos tem-se as nanocápsulas, por exemplo, caracterizadas por apresentarem um núcleo líquido lipídico envolto por uma camada polimérica, com tamanho compreendido entre 100 a 500 nm. Assim, os princípios ativos são transportados em uma cavidade envolta por uma camada polimérica, que os protege contra efeitos oxidativos, minimizam odores indesejáveis e, também, a incompatibilidade de reagentes. Ademais, por estarem encapsulados, a liberação desses ativos é realizada de maneira gradual e controlada. (WU, GUY, 2009)

Há também, as nanoesferas que, ao contrário das nanocápsulas não possuem núcleo oleoso, assim, os ativos ficam retidos ou adsorvidos na matriz polimérica. O artigo “*Nanotecnologia em Dermatologia*”, traz uma definição para esse tipo de nanocarreador:

“Micro e nanoesferas diferem de micro e nanocápsulas por consistirem em sistemas de matriz sólida onde um material polimerizado forma uma rede tridimensional na qual a substância ativa é absorvida, incorporada ou ligada covalentemente na superfície da partícula, e gera sistemas de dissolução, dispersão ou porosos... Este sistema polimérico consiste em microesferas liberadoras porosas para uma ampla gama de compostos ativos, incluindo emolientes, fragrâncias, óleos essenciais, filtros solares, antibacterianos, antifúngicos e anti-inflamatórios. (ANTONIO et al., 2014)”

A Figura 4 demonstra como são as nanocápsulas e as nanoesferas. Na nanocápsula, representada pela Figura 4A, é possível observar o núcleo lipídico envolto pela camada polimérica e, na nanoesfera, representada pela Figura 4B, é possível observar a matriz polimérica em que os ativos ficam retidos ou adsorvidos. (DAUDT et al., 2013)

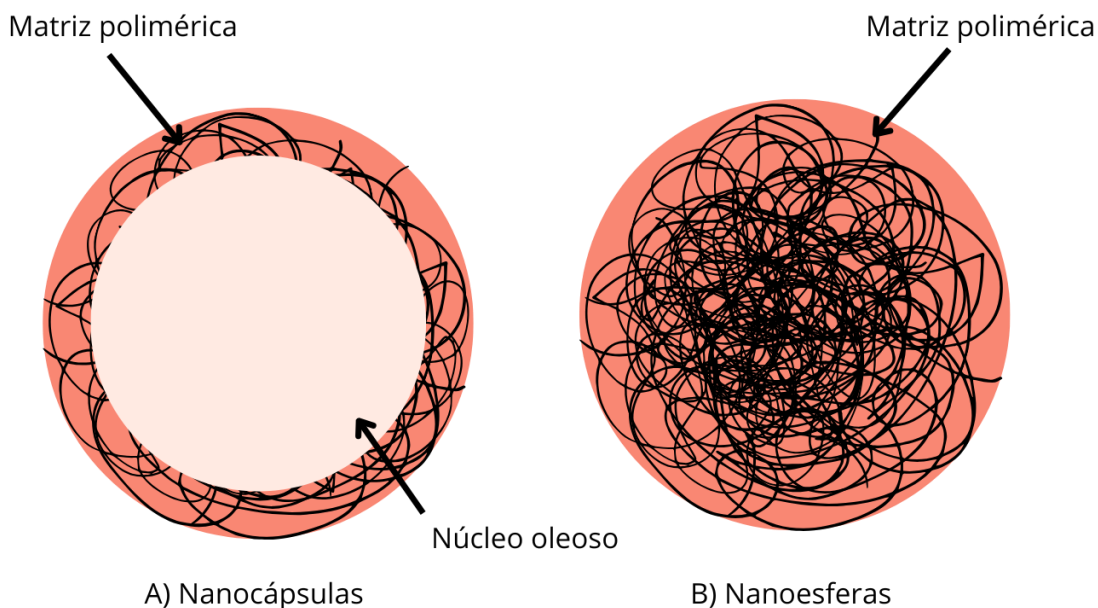


Figura 4: Representação de nanocápsulas (Figura 4A) e nanoesferas (Figura 4B)

Fonte: Adaptado de Apolinário et al., 2020

As nanoemulsões, por sua vez, tratam-se de dispersões estáveis de água em óleo ou, óleo em água que possuem tamanho aproximado de uma gota em nanoescala. Sendo assim, a fase oleosa é constituída geralmente por ativos lipofílicos, óleos vegetais, ácidos graxos e, a fase aquosa, por ativos hidrofílicos, cosméticos e outros. Além disso, faz-se necessário a adição de surfactantes, de modo a assegurar um prazo de validade apropriado para a nanoemulsão e, também, conferir estabilidade. Dessa forma, ao se incorporar ativos nesse nanocarreador, tem-se uma maior estabilidade, maior permeabilidade e melhoria nas propriedades de espalhamento, visto que as nanoemulsões são sistemas fluídos, translúcidos e com poder hidratante, o que as tornam ainda mais desejadas nos produtos cosméticos. Na Figura 5, tem-se uma representação das micelas contidas em nanoemulsões óleo/água e água/óleo. (WU, GUY, 2009; DAUDT et al., 2013)

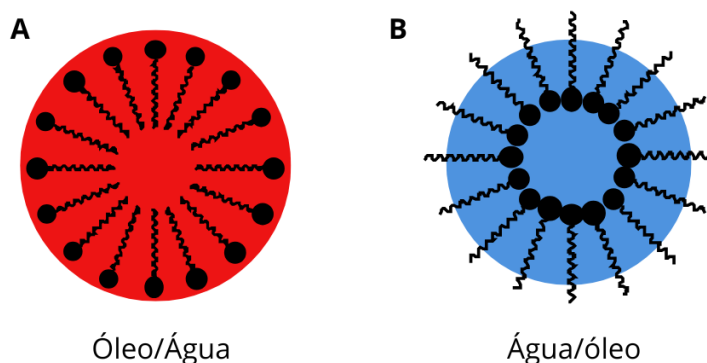


Figura 5: Representação das micelas contidas em nanoemulsões do tipo óleo/água (A) e água/óleo (B)

Fonte: Adaptado de Silva, 2015

Outro sistema de veiculação de nanoestruturas, são os lipossomas, vesículas esféricas constituídas por bicamadas fosfolipídicas que envolvem um núcleo aquoso onde os ativos são armazenados. Assim, são constituídos, principalmente, por fosfatidilcolina e colesterol, que é utilizado para conferir estabilidade. Além disso, esse tipo de sistema é formado por estruturas lamelares que se formam de maneira espontânea a partir do contato entre a água e o lipídio. Em função de seu caráter bifásico, os lipossomas podem atuar no transporte de substâncias lipofílicas, anfifílicas e hidrofóbicas e, são aplicados principalmente em cosméticos que visam a liberação do ativo na camada mais externa da pele, ou seja, na epiderme. Portanto, são muito encontrados em hidratantes, protetores solares, cremes antienvhecimento, entre outros. (WU, GUY, 2009; DAUDT et al., 2013)

Portanto, a partir dos nanocarreadores, os ativos cosméticos podem ser transportados através da pele de maneira muito mais eficiente. Além disso, uma vez que a concentração de substância ativa é reduzida, minimiza-se a possibilidade de irritação na pele que alguns ativos, quando não encapsulados, podem ocasionar. (WU, GUY, 2009)

Vale mencionar que existem outros tipos de nanocarreadores utilizados no transporte e liberação de ativos além dos mencionados, conforme é possível observar na Figura 7, que contém os principais nanocarreadores disponíveis dispostos em ordem cronológica.

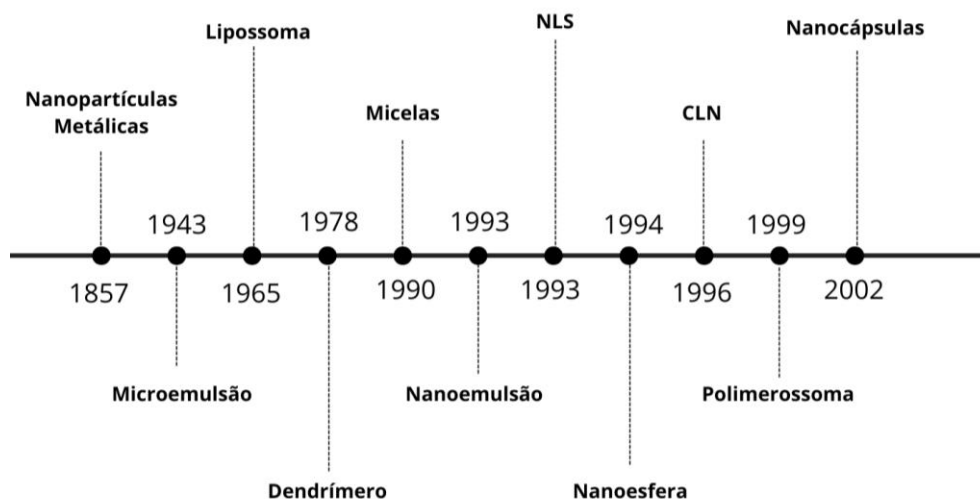


Figura 6: Principais nanocarreadores dispostos em ordem cronológica em que, NLS = nanocarreador lipídico sólido; CLN = carreador lipídico nanoestruturado.

Fonte: Adaptado de Apolinário et al., 2020

6. MÉTODOS DE CONTROLE DE QUALIDADE DE PRODUTOS COSMÉTICOS BASEADOS EM NANOTECNOLOGIA

Primeiramente, cabe destacar que, as regulamentações existentes destinadas aos cosméticos convencionais se aplicam também aos nanocosméticos, portanto, devem ser seguidas visando assegurar a qualidade e eficácia dos mesmos. Além disso, as orientações e diretrizes da FDA e União Europeia para garantir a segurança do uso de nanomateriais também são indispensáveis.

Conforme descrito no “*Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos - Uma abordagem sobre ensaios físicos e químicos*” disponibilizado pela ANVISA, no ano de 2008:

“Os ensaios de Controle de Qualidade têm por objetivo avaliar as características físicas, químicas e microbiológicas das matérias-primas, embalagens, produtos em processo e produtos acabados. O Controle de Qualidade é o conjunto de atividades destinadas a verificar e assegurar que os ensaios necessários e relevantes sejam executados e que o produto não seja disponibilizado para uso e venda até que cumpra com a qualidade preestabelecida. O Controle de Qualidade não deve se

limitar às operações laboratoriais, mas abranger todas as decisões relacionadas à qualidade do produto. (ANVISA, 2008)”

Dessa maneira, uma série de processos englobam esse controle, tais como o controle de qualidade de matérias-primas e embalagens, execução de métodos analíticos, calibração e manutenção dos equipamentos utilizados nos ensaios de qualidade, rastreabilidade de todos os processos executados, especificações contendo formulações e outras informações relevantes, entre outros. (ANVISA, 2004)

O estudo de estabilidade, por sua vez, também é uma etapa importante do controle de qualidade de cosméticos, visto que a partir dele, é possível avaliar características físico-químicas do produto em diferentes condições, bem como determinar o prazo de validade, por exemplo.

O “*Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos*” da ANVISA, descreve o estudo de estabilidade da seguinte forma:

“O estudo de estabilidade fornece indicações sobre o comportamento do produto, em determinado intervalo de tempo, frente às condições ambientais a que possa ser submetido, desde a fabricação até o término da validade. Segundo a Monografia da International Federation of Societies of Cosmetic Chemists – IFSCC o teste de estabilidade é considerado um procedimento preditivo, baseado em dados obtidos de produtos armazenados em condições que visam a acelerar alterações passíveis de ocorrer nas condições de mercado. Como em todo procedimento preditivo os resultados não são absolutos, mas têm probabilidade de sucesso. (ANVISA, 2004)”

Em suma, esse estudo, visa simular condições às quais o produto possa estar exposto desde sua fabricação até o final do prazo de validade de forma acelerada e, assim, avaliar a estabilidade do mesmo mediante à exposição a diferentes temperaturas, tempo e outros fatores externos do meio ambiente, bem como fatores intrínsecos do próprio produto. (ANVISA, 2004)

Cabe destacar, que análises microbiológicas também fazem parte do controle de qualidade de produtos cosméticos, visto que elas possuem papel fundamental na avaliação da segurança dos mesmos. Através dessas análises é possível verificar se a escolha do conversante

aplicado ao produto foi adequada, bem como avaliar a interações entre as matérias-primas utilizadas que podem afetar a estabilidade do produto final. Normalmente, os testes realizados são: teste de desafio do sistema conservante (Challenge Test) e contagem microbiana. (ANVISA, 2004)

Ademais, a ANVISA também disponibiliza todos os requisitos necessários para adequação dos produtos cosméticos de modo que possam ser registrados e disponibilizados para venda aos consumidores. A RDC N° 07, de 10 de fevereiro de 2015, por exemplo, aborda os requisitos técnicos a serem seguidos, incluindo, por exemplo, questões sobre rotulagem dos produtos.

6.1 Estudo de Estabilidade

Conforme determinado pela ANVISA, os estudos de estabilidade de um produto cosmético devem ser conduzidos da seguinte forma:

“Os testes devem ser conduzidos sob condições que permitam fornecer informações sobre a estabilidade do produto em menos tempo possível. Para isso, amostras devem ser armazenadas em condições que acelerem mudanças passíveis de ocorrer durante o prazo de validade. Deve-se estar atento para essas condições não serem tão extremas que, em vez de acelerarem o envelhecimento, provoquem alterações que não ocorreriam no mercado. (ANVISA, 2004)”

Sendo assim, o estudo é dividido em três partes: Estabilidade Preliminar, Estabilidade Acelerada e Teste de Prateleira. Em cada etapa, as amostras são submetidas a condições de estresse e, a análises organolépticas, físico-químicas e microbiológicas. (ANVISA, 2004)

A Estabilidade Preliminar tem como principal objetivo fornecer informações de triagem no que diz respeito às formulações, assim, é realizada na fase inicial do desenvolvimento do produto e tem duração média de 15 dias, podendo variar de acordo com as especificações do produto. “As formulações em teste são submetidas a condições de estresse visando acelerar o surgimento de possíveis sinais de instabilidade.” Nesta etapa, as amostras em estudo devem ser

armazenadas na embalagem final do produto ou em frascos de vidro transparente com boa vedação. (ANVISA, 2004)

As condições de temperaturas as quais as amostras devem ser submetidas estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1: Condições de temperaturas as quais as amostras devem ser submetidas durante os ensaios de estabilidade.

Condição	Faixa de Temperatura
Estufa (temperaturas elevadas)	$37 \pm 2^\circ \text{C}$ a $50 \pm 2^\circ \text{C}$
Geladeira (baixas temperaturas)	$5 \pm 2^\circ \text{C}$
Freezer	$-5 \pm 2^\circ \text{C}$ ou $-10 \pm 2^\circ \text{C}$
Ciclo (4 semanas)	24 horas a $40 \pm 2^\circ \text{C}$, e 24 horas a $4 \pm 2^\circ \text{C}$

Fonte: ANVISA, 2004

A Estabilidade Acelerada, por sua vez, visa prever a estabilidade da amostra, além de determinar o seu tempo de vida útil. Assim, para esse estudo, utiliza-se amostras de fabricação piloto, lotes produzidos em escala laboratorial ou, amostras das primeiras produções. As condições de armazenamento são as mesmas descritas para a Estabilidade Preliminar, porém, com duração média de 90 dias ou mais dependendo do tipo do produto. As temperaturas usuais para simular condições de estresse também são as mesmas utilizadas no primeiro estudo, no entanto, nessa etapa, não se tem amostras em ciclo. (ANVISA, 2004)

O Teste de Prateleira visa avaliar “os limites de estabilidade do produto e comprovar o prazo de validade estimado no teste de estabilidade acelerada.” Com isso, o mesmo é executado no período pré-determinado como prazo de validade na etapa anterior (Estabilidade Acelerada) porém, apenas em condições normais de armazenamento da amostra, ou seja, à temperatura ambiente. (ANVISA, 2004)

6.2 Ensaio realizados no estudo de estabilidade

6.2.1 Ensaio organolépticos

Os ensaios organolépticos visam avaliar características do produto que podem ser detectadas através dos sentidos, tais como a cor da amostra, odor, aspecto, tato e, dependendo do produto, sabor. Para isso, deve-se sempre considerar as características da amostra no dia 0 de estudo, ou seja, as características de referência da amostra e, dia após dia, avaliar se houve alteração ou não, em qualquer uma das características avaliadas. (ANVISA, 2008)

6.2.1.1 Cor

A cor do produto, pode ser avaliada de forma visual através da comparação entre a cor inicial da amostra e, a cor que a mesma se encontra ou, então, através de métodos analíticos, como a espectrofotometria. Portanto, sabendo-se que a espectroscopia é um campo da ciência que estuda a interação da luz com a matéria, técnicas espectrométricas, podem ser utilizadas para determinar a coloração de amostras cosméticas, pois, a partir da análise de varredura em um espectrômetro na região do visível, é possível determinar a quantidade de luz absorvida pela amostra e, sua coloração a partir da transmitância (ou seja, a partir da quantidade de luz que não foi absorvida). (ANVISA, 2004)

6.2.1.2 Odor

O odor das amostras é avaliado através do olfato onde, classifica-se a amostra como sem alteração, levemente modificada, modificada e intensamente modificada. (ANVISA, 2004)

6.2.2 Ensaio físico-químicos

Os ensaios físico-químicos permitem a avaliação de características físicas e químicas das amostras em estudo. Assim, a partir desses ensaios, é possível avaliar a estabilidade dessas amostras. Vale destacar que, para isso, é de suma importância que os equipamentos utilizados

durante os ensaios estejam sempre calibrados e, sejam usados corretamente de modo a minimizar erros de medidas. (ANVISA, 2008)

6.2.2.1 Potencial Hidrogeniônico - pH

A determinação do potencial hidrogeniônico de amostras cosméticas em fase de estudo de estabilidade, visa determinar a acidez, neutralidade ou basicidade das mesmas. Essa medida, se dá pela concentração molar de íons H^+ presentes no material. Em uma escala que varia de 1 a 14, substâncias com pH entre 1 e 6 são classificadas como ácidas, substâncias com pH 7 como neutras e substâncias com pH entre 8 e 14 como básicas.

Dessa forma, o pH, além de ser um indicador de estabilidade, é de extrema importância durante o controle de qualidade para garantir a segurança dos consumidores, uma vez que um produto com pH diferente ao da pele, por exemplo, pode causar irritação, ressecamento, afetar a barreira cutânea de proteção e outros efeitos indesejados.

Nos cosméticos, as medidas de pH são usualmente determinadas por potenciometria, ou seja, através da diferença de potencial entre os eletrodos que são inseridos nas amostras em que se deseja analisar. Para amostras sólidas, deve-se preparar uma solução com uma concentração específica de amostra para que a medida possa ser realizada. (ANVISA, 2008)

6.2.2.2 Viscosidade

Nos cosméticos, avaliar a viscosidade é fundamental para a determinação do tempo de vida útil, visto que para cada produto e aplicação, a consistência do produto deve ser compatível com o objetivo para o qual o mesmo foi designado. Assim, acompanhar as mudanças de consistência ou fluidez das amostras em estudo, indicam a estabilidade com o passar do tempo. (ANVISA, 2004)

Portanto, para determinação da viscosidade nesses produtos, pode-se utilizar viscosímetros capilares, de orifícios e rotacionais. Como exemplo, podemos citar o viscosímetro rotacional, que pode ser utilizado para medir a viscosidade de hidratantes, desodorantes roll-on, sabonetes, sérums, condicionadores e outros produtos de consistência semelhantes. Para isso, conforme mencionado no “*Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos*”, a determinação com viscosímetro rotacional “consiste na medição do torque requerido para rodar um fuso imerso em um dado fluido”. Nesse sentido, para realizar a medida,

faz-se necessário escolher um rotor/fuso (*spindle*) adequado que, depende da faixa de viscosidade da amostra que se deseja analisar. Assim, após escolha do fuso, o mesmo é imerso na amostra sem a presença de bolhas de ar, com temperatura estabilizada e até a haste de marcação do fuso. Em seguida, o equipamento deve ser nivelado e a leitura da viscosidade pode ser feita seguindo o procedimento operacional do mesmo. (ANVISA, 2008)

6.2.2.3 Densidade

Por definição, tem-se que a densidade é a relação entre massa e volume de um material, portanto, essas duas grandezas podem ser relacionadas de diferentes formas para medir a densidade de uma substância. (ANVISA, 2008)

A densidade absoluta de uma amostra cosmética, por exemplo, é medida através da razão entre a massa e volume da mesma, usando-se geralmente g/cm^3 como unidade. A densidade relativa, por outro lado, é determinada pela razão entre a densidade absoluta de uma amostra e a densidade absoluta de uma amostra definida como amostra padrão. Já a densidade aparente, pode ser medida em uma proveta e é a razão direta entre a massa da amostra e seu volume específico. Por fim, a densidade específica trata-se de uma densidade relativa onde utiliza-se a densidade absoluta da água como padrão (1.000 kg/dm^3 ou g/cm^3 a 4°C). (ANVISA, 2008)

Portanto, para medida da densidade de amostras cosméticas líquidas, por exemplo, como loções, fragrâncias e outras, pode-se utilizar uma vidraria denominada picnômetro. Então, para execução da medida, primeiramente o picnômetro vazio é pesado em uma balança analítica em que, sua massa deve ser anotada ao final da pesagem, depois, o mesmo é pesado com água purificada onde, a massa também é anotada e, por fim, pesado com a amostra que se deseja medir a densidade. Então, a partir da Equação 1, é possível determinar a densidade da amostra de interesse.

$$d = \frac{M2 - M0}{M1 - M0} \quad (\text{Eq. 1})$$

Na Equação 1, d refere-se a densidade, $M0$ a massa do picnômetro vazio, em gramas, $M1$ a massa do picnômetro com água purificada, em gramas e $M2$ a massa do picnômetro com a amostra, em gramas. (ANVISA, 2008)

6.2.2.4 Teor de água

Nas formulações, avaliar o teor de água também é de fundamental importância para garantir a estabilidade das amostras, de modo a evitar reações de hidrólise, aparecimento de fungos, entre outros. Segundo o “*Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos*”:

“Vários são os métodos utilizados para a determinação quantitativa de água em um produto acabado, sendo os mais usuais: método gravimétrico, método destilação em aparelho de Dean & Stark e método titulométrico de Karl-Fischer. Esses métodos fornecem resultados numéricos, facilmente interpretados. (ANVISA, 2004)”

Nesse sentido, o método mais utilizado para determinação do teor de água nas amostras é o método titulométrico de Karl-Fischer. Esse método consiste no uso do reagente de Karl-Fischer que é a base de amina, iodo e dióxido de enxofre, assim, na presença de água, o iodo e o enxofre são consumidos possibilitando que se faça a medida e que a mesma seja relacionada com o teor de água. (TECNAL)

6.2.2.5 Técnicas analíticas no controle de qualidade de cosméticos e suas matérias-primas

Além dos ensaios para controle de qualidade de cosméticos mencionados acima, técnicas analíticas também se fazem indispensáveis. A Espectroscopia UV-Vis, por exemplo, pode ser utilizada para determinação quantitativa dos componentes da formulação. (ANVISA, 2004)

Sobretudo, técnicas como essa também podem ser aplicadas ao controle de qualidade das matérias-primas utilizadas para produção de cosméticos. Segundo o “*Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos*” da ANVISA, “São responsabilidades do Controle de Qualidade: Participar da elaboração, atualização e revisão de especificações e métodos analíticos para matérias-primas... Aprovar ou reprovar matéria-prima...”. O que reforça,

portanto, a necessidade de garantir a segurança e qualidade das matérias-primas envolvidas nos processos produtivos dos cosméticos. (ANVISA, 2008)

É importante ressaltar, que métodos espectroscópicos são úteis para essa finalidade e, para determinar uma série de compostos orgânicos e inorgânicos pois, cada elemento, absorve radiação eletromagnética em um comprimento de onda específico. Então, a partir da interação da radiação com a amostra de interesse, informações importantes a respeito da mesma são obtidas. Para isso, a amostra em estudo recebe energia, então, algumas das espécies presentes na mesma saem do seu estado fundamental e vão para um estado excitado de maior energia, porém, ao retornarem ao seu estado inicial, emitem a radiação que não foi absorvida. Portanto, a partir da quantidade de radiação absorvida, é possível identificar e quantificar o analito. Com isso, os resultados dessas medidas são apresentados por meio de um espectro que consiste em um gráfico da radiação emitida em função da frequência ou do comprimento de onda. (SKOOG, 2006)

As vitaminas C e E, por exemplo, são muito utilizadas em cosméticos para cuidados com a pele e, em suas formas encapsuladas através da nanotecnologia. Assim, para quantificar a presença de compostos derivados do ácido ascórbico (vitamina C), como por exemplo, o tetraisopalmitato de ascorbila e, o princípio ativo acetato de tocoferila derivado da vitamina E, pode-se utilizar a espectrofotometria na região do UV-Vis. (ALMEIDA, 2008)

Além disso, em muitas amostras, há a presença de interferentes que podem influenciar as medidas, contudo, estes podem ser separados do analito através de técnicas como a cromatografia líquida de alta eficiência (High Performance Liquid Chromatography, HPLC), por exemplo. (ALMEIDA, 2008)

Segundo Quézia Bezerra Cass, em “*Cromatografia: um breve ensaio*”:

“A cromatografia é um método físico-químico de separação. Ela está fundamentada na migração diferencial dos componentes de uma mistura, que ocorre devido a diferentes interações, entre duas fases imiscíveis, a fase móvel e a fase estacionária. A grande variedade de combinações entre fases móveis e estacionárias a torna uma técnica extremamente versátil e de grande aplicação. A cromatografia pode ser utilizada para a identificação de compostos, por comparação com padrões previamente existentes, para a purificação de compostos,

separando-se as substâncias indesejáveis e para a separação dos componentes de uma mistura.”

Assim, ao realizar-se a separação de compostos por cromatografia, é possível identificar e separar os compostos através dos detectores que, medem propriedades específicas de cada soluto. Dessa forma, detectores UV-Vis são muito empregados na cromatografia líquida de alta eficiência pois determinam as modificações na absorção de luz monocromática. (ALMEIDA, 2008)

Ainda no contexto de técnicas analíticas utilizadas para o controle de qualidade de cosméticos, tem-se as análises térmicas. Estas, por sua vez, possibilitam uma compreensão maior do comportamento dos compostos presentes nas amostras analisadas, bem como do perfil térmico e de sua estabilidade. Ou seja, “Técnicas de análise térmica diferencial, calorimetria exploratória diferencial e termogravimetria podem ser usadas na compreensão de mecanismos físico-químicos relativos a processos de decomposição térmica e no desenvolvimento de compostos.” (ISAAC, et al., 2009)

A termogravimetria, por exemplo, consiste em medir a variação de massa da amostra em função da temperatura. Os resultados são fornecidos através de uma curva com dados referentes à composição e estabilidade térmica da amostra, como também de seus produtos intermediários e do resíduo resultante. (SILVA; VELASCO DE PAOLA; MATOS, 2007)

Os óleos essenciais, por exemplo, são muito utilizados em diversos cosméticos em função das suas propriedades. No entanto, a estabilidade dos mesmos é um fator que requer atenção, visto que são voláteis e sensíveis à luz, assim, as análises térmicas, permitem a caracterização, avaliação do comportamento térmico e da estabilidade dos mesmos. (SILVA; VELASCO DE PAOLA; MATOS, 2007)

7. CARACTERIZAÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE NANOCARREADORES

A caracterização dos sistemas nanoestruturados é de suma importância para garantir sua segurança e qualidade. Para tanto, a FDA destaca em seu documento “*Guidance for Industry: Safety of Nanomaterials in Cosmetic Products*”:

“No que diz respeito à caracterização de nanomateriais, a segurança deve ser avaliada por meio da descrição completa do nanomaterial e da avaliação de uma ampla gama de propriedades físicas e químicas, bem como pela avaliação de impurezas, se presentes. As considerações sobre toxicologia e absorção, distribuição, metabolismo e excreção de nanomateriais em produtos cosméticos podem ser informadas abordando as vias de exposição, a captação e absorção e os testes de toxicidade. (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2014^a)”

Para isso, faz-se necessário a realização de uma série de testes e análises que são descritos tanto pela FDA, quanto pela União Europeia. Assim, de modo a verificar a composição química dos nanomateriais, determinar a presença de impurezas, estabilizantes e outros, pode-se utilizar métodos analíticos como a Espectroscopia UV-Vis, Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR), Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC), etc. Já para obtenção de informações como características de agregação e aglomeração, tamanho das partículas e potencial zeta/carga de superfície, pode-se utilizar a técnica Dynamic Light Scattering (Espalhamento Dinâmico de Luz - DLS), por exemplo. Informações a respeito da morfologia, forma e estrutura dos sistemas nanoestruturados podem ser obtidas através de técnicas de microscopia eletrônica. A caracterização quanto às propriedades físico-químicas são realizadas a partir das medidas de pH, viscosidade, densidade, solubilidade, entre outros. A avaliação toxicológica dos nanomateriais também deve ser realizada, incluindo, dessa forma, testes de irritação cutânea, genotoxicidade, fototoxicidade, entre outros. Vale destacar que além destas, outras técnicas podem ser utilizadas na caracterização das nanoestruturas para aplicação em cosméticos. (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2014^a; SCCS, 2019)

7.1 Análise organoléptica

Assim como no controle de qualidade das bases cosméticas mencionado na sessão anterior (seção 5 deste trabalho), as análises organolépticas em soluções nanoparticuladas também trazem informações importantes a respeito da qualidade de preparação das mesmas. Com base na análise da cor, odor, aspecto e homogeneidade, é possível obter informações prévias que servem como indicativos imediatos, seguros e de fácil percepção de problemas

relacionados ao processo produtivo ou, às matérias-primas utilizadas. Ou seja, a partir da avaliação do odor, da coloração e da homogeneidade das soluções nanoparticuladas, é possível detectar a ocorrência de alterações que podem afetar a estabilidade do produto final. (SANTOS, 2015^a; EIRAS, 2016) Portanto, tais análises são indispensáveis.

7.2 Medidas de pH

Semelhantemente às análises organolépticas, a avaliação do pH também é importante não apenas no controle de qualidade dos cosméticos em si, mas, também, na avaliação da segurança das soluções coloidais. Isso porque, assim como no produto de beleza acabado, é fundamental que o pH dessas soluções seja compatível com o pH do local de aplicação na pele. Além disso, as medidas de pH servem como indicativo da estabilidade dos nanocarreadores, portanto, devem ser realizadas imediatamente após o preparo desses sistemas e, durante o um período de tempo adequado para se verificar a estabilidade das soluções, tal como nos estudos de estabilidades de bases cosméticas. (SANTOS, 2015^a)

7.3 Eficiência do encapsulamento

Durante o processo de produção de soluções nanoparticuladas, é fundamental garantir que o ativo utilizado seja devidamente encapsulado e, nas proporções desejadas. Assim, para determinar a eficiência do encapsulamento desses ativos, dependendo do sistema nanocarreador e do ativo, pode-se utilizar técnicas cromatográficas. (OLIVEIRA, 2014)

No caso de nanopartículas poliméricas, por exemplo, a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) pode ser utilizada para determinar a eficiência do encapsulamento. Para tanto, primeiramente, faz-se necessário utilizar uma técnica de separação, tal como a ultracentrifugação, de modo a determinar a concentração livre de ativo contida na suspensão. Então, analisa-se o sobrenadante resultante do processo de ultracentrifugação por HPLC, o que possibilita a quantificação de ativos não encapsulados. (OLIVEIRA, 2014)

Dessa forma, a porcentagem de ativo incorporado às nanopartículas é determinada pela Equação 3 (OLIVEIRA, 2014) :

$$EE\% = \frac{\text{Quantidade teórica de ativo} - \text{Quantidade prática de ativo}}{\text{Quantidade teórica de ativo}} \times 100$$

(Eq. 3)

7.4 Análises térmicas

Conforme mencionado anteriormente, análises térmicas são muito úteis para caracterização e controle de qualidade de produtos cosméticos e suas matérias-primas. No contexto de nanocarreadores, tais como, nanopartículas poliméricas, por exemplo, a análise de Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC, Differential Scanning Calorimeters) pode ser utilizada para determinar a temperatura de fusão e a entalpia de fusão da solução coloidal. Vale mencionar, que essa técnica acompanha a variação de energia entre a amostra e a sua referência, ou seja, a partir das transições de calor que ocorrem, sejam endotérmicas ou exotérmicas, torna-se possível obter informações a respeito das propriedades físicas dos nanocarreadores. Ainda mais, a temperatura em que se inicia a degradação da amostra pode ser obtida através da análise de TGA (termogravimetria), pois, trata-se de uma técnica que analisa a variação de massa decorrente de uma mudança química ou física na amostra em função do tempo ou da temperatura. (SILVA, 2015^b; OLIVEIRA, 2014)

Além disso, no caso de nanopartículas poliméricas, por exemplo, a partir do DSC pode-se avaliar se, durante o processo de produção do nanocarreador, as propriedades térmicas do polímero são alteradas ou não. (TRACZYNSKI, 2016)

Portanto, cabe destacar que, a partir das análises térmicas mencionadas e outras, como, a Análise Térmica Diferencial (DTA, Differential Thermal Analysis), por exemplo, é possível conhecer propriedades físicas e químicas das soluções de nanopartículas poliméricas e, também, do polímero utilizado como matéria-prima que, são fundamentais para avaliar a estabilidade tanto da solução coloidal como desse tipo de matéria-prima. Dentre essas propriedades, podemos citar a temperatura de transição vítrea, temperatura de fusão e degradação, reações de oxidação, decomposição, entre outras. Desse modo, a partir desses conhecimentos, as soluções coloidais podem ser submetidas a outros estudos, como por exemplo, o estudo de liberação de ativos, em que, é necessário conhecer propriedades como a temperatura de transição vítrea ou, a temperatura em que se inicia a degradação do polímero, por exemplo. (SILVA, 2015^b)

7.5 Determinação do Tamanho de Partículas, Índice de Polidispersidade (PDI) e Potencial Zeta por Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS)

“Como o tamanho das partículas em nanoescala pode ser acompanhado por certas alterações específicas nas propriedades físico-químicas...” realizar análises que forneçam informações sobre a distribuição de tamanho das partículas em suspensão é de extrema importância. Nesse contexto, a técnica de Dynamic Light Scattering (Espalhamento Dinâmico de Luz - DLS) é extremamente útil, uma vez que permite a análise e caracterização do tamanho de partículas. (SCCS, 2019) Além disso, a partir desta técnica, também é possível medir o índice de polidispersidade (PDI) e o potencial zeta, as quais são indicativos de estabilidade das soluções nanoparticuladas. (KAUR et al., 2017)

Assim, a medida de distribuição do tamanho médio das partículas se dá através do diâmetro hidrodinâmico da amostra, o PDI indica a homogeneidade da distribuição dos tamanhos das partículas e, o potencial zeta, corresponde ao potencial da superfície das partículas, uma vez que estas possuem carga eletrostática superficial que é influenciada pela presença de tensoativos iônicos, íons em solução, ou por mudanças que ocorrem na interface em decorrência da dissociação de grupos funcionais. (SILVA, 2015^b; LIMA, 2012)

A técnica de DLS também é conhecida como Espectroscopia de Correlação de Fótons e, tem capacidade para medir o tamanho de partículas e macromoléculas até abaixo de 1 nanômetro, além disso, trata-se de uma técnica não invasiva a, qual permite a recuperação completa da amostra, de análise rápida, alto rendimento e, ideal para medidas na faixa de tamanho de nanomateriais. (MALVERN, 2012)

Para tanto, sabendo-se que as pequenas partículas em suspensão possuem movimento aleatório, essa técnica espectroscópica baseia-se em analisar o espalhamento da luz dinâmica considerando-se o “Movimento Browniano”, ou seja, as colisões que ocorrem entre as partículas suspensas e as moléculas do solvente, resultam em um movimento browniano que é responsável por modificar a intensidade da luz espalhada. (MALVERN, 2004; LIMA, 2012; SILVA, 2015^b)

A Figura 8, apresenta um esquema do funcionamento de um equipamento de espalhamento dinâmico da luz (DLS).

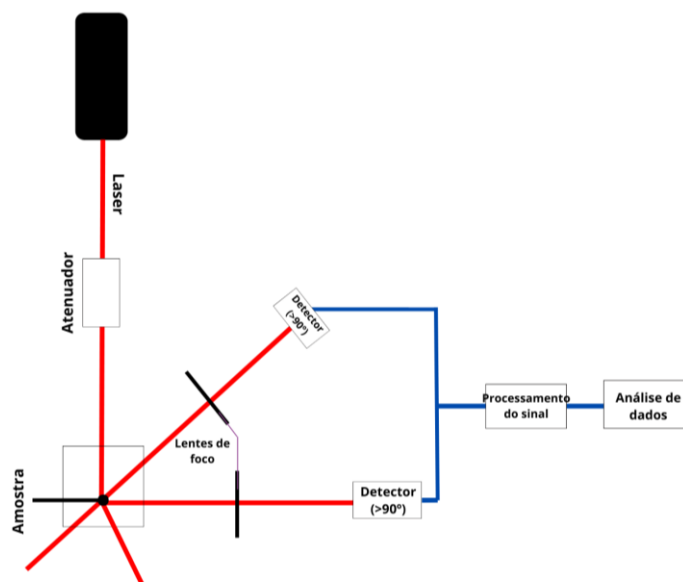


Figura 7: Esquema do funcionamento de um equipamento de espalhamento dinâmico da luz (DLS)

Fonte: Adaptado de Biopol

Assim, com relação aos princípios dessa técnica, também é válido destacar que, após as partículas serem atingidas pela luz do laser, a intensidade de luz que é espalhada durante pequenos intervalos de tempo, depende do tamanho das partículas; partículas menores são mais deslocadas pelas moléculas do solvente e, portanto, movem-se de maneira mais rápida. (MALVERN, 2004)

Ainda de acordo com o guia citado anteriormente da Malvern, é importante destacar outros conceitos relacionados aos princípios do DLS:

O diâmetro medido na dispersão dinâmica de luz é chamado de diâmetro hidrodinâmico e se refere à maneira como uma partícula se difunde dentro de um fluido. O diâmetro obtido por essa técnica é o de uma esfera que tem o mesmo coeficiente de difusão translacional que a partícula sendo medida. O coeficiente de difusão translacional dependerá não apenas do tamanho do 'núcleo' da partícula, mas também de qualquer estrutura de superfície, bem como da concentração e do tipo de íons no meio. Isso significa que o tamanho será maior do que o medido por microscopia eletrônica, por exemplo, onde a partícula é

removida de seu ambiente nativo. É importante observar que a dispersão dinâmica de luz produz uma distribuição de tamanho de partícula ponderada pela intensidade, o que significa que a presença de partículas superdimensionadas pode dominar o resultado do tamanho da partícula. (MALVERN, 2012)

O diâmetro hidrodinâmico de nanopartículas, está representado na Figura 9. (MALVERN, 2012)

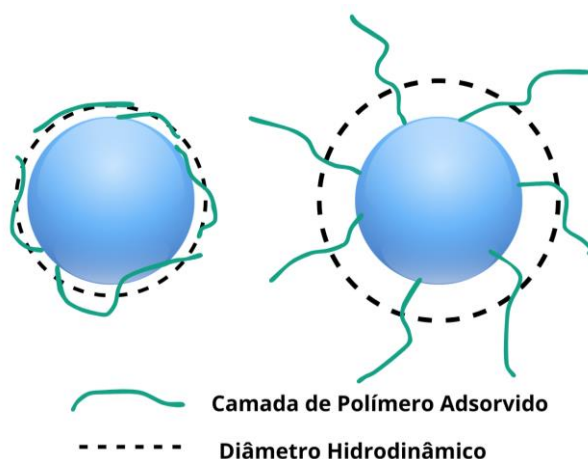


Figura 8: Representação do diâmetro hidrodinâmico das nanopartículas.

Fonte: Adaptado de Malvern, 2012

7.6 Espectroscopia na região do UV-Vis e Espectroscopia na região do Infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

A Espectroscopia na região do UV-Vis e a Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR, Fourier Transform Infrared Spectroscopy), também são muito utilizadas na caracterização de nanopartículas. Com a Espectroscopia na região UV-Vis, é possível quantificar e identificar ativos, além de outros compostos presentes nos coloides. Já a Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier também permite a identificação de compostos presentes nas soluções nanoparticuladas porém, diferentemente da espectroscopia UV-Vis onde, a radiação incidente na amostra provoca transições eletrônicas, na região do infravermelho, as transições são vibracionais e, algumas, rotacionais que são associadas ao estado fundamental da molécula, com isso, pode-se identificar radicais

presentes nas moléculas. (SILVA, 2015^b)

7.7 Técnicas de microscopia eletrônica

A Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) é uma técnica que possibilita a análise morfológica dos sistemas nanocarreadores através de imagens de alta resolução, bem como a obtenção de informações adicionais a respeito do tamanho, forma e superfície das nanopartículas.

Conforme apresentado no livro “*Microscopia Eletrônica de Varredura: Aplicações e preparação de amostras*”, os autores, Berenice Dedavid, Carmem Gomes e Giovanna Machado, descrevem os princípios de funcionamento do MEV da seguinte forma:

“O princípio de um microscópio eletrônico de varredura (MEV) consiste em utilizar um feixe de elétrons de pequeno diâmetro para explorar a superfície da amostra, ponto a ponto, por linhas sucessivas e transmitir o sinal do detector a uma tela catódica cuja varredura está perfeitamente sincronizada com aquela do feixe incidente.”

Ademais, outras técnicas de microscopia podem ser utilizadas para avaliar a morfologia das nanopartículas e outras propriedades dos nanocarreadores. A Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET), também fornece, através de imagens, informações a respeito da distribuição e diâmetro de nanopartículas, bem como a determinação da sua estrutura cristalina. A Microscopia de Força Atômica, por sua vez, possibilita a obtenção de imagens dos sistemas coloidais a partir de diferentes modos de análise, sendo eles, contato, não-contato e contato intermitente ou dinâmico. Dessa maneira, as diferentes formas de obtenção de imagens possibilita a análise de várias propriedades de superfície das nanopartículas. (MARCATO, 2009) No entanto, vale ressaltar que apesar da possibilidade de utilização dessas técnicas, existem outras mais acessíveis e mais viáveis economicamente de serem realizadas nas indústrias cosméticas para caracterização de tamanho das nanopartículas, como o DLS, por exemplo.

7.8 Estudo de liberação dos ativos

No desenvolvimento de cosméticos com sistemas coloidais, o estudo de liberação controlada de ativos é uma etapa fundamental. Nesse quesito, vale mencionar que o perfil de liberação é afetado pelo caráter do sistema nanocarreador, ou seja, o mecanismo de liberação controlada depende das propriedades físico-químicas dos materiais utilizados, dos ativos, do meio onde serão aplicados. (SILVA, 2015^b)

Além disso, a distribuição de tamanho das nanopartículas também influencia diretamente na liberação dos ativos, uma vez que quanto maior a área superficial das mesmas e menor o diâmetro das nanoestruturas, mais rapidamente ocorre a liberação dos ativos. (LEIMANN, 2008).

Outros fatores que influenciam nos sistemas de liberação são, por exemplo, a razão entre a adsorção e dessorção dos ativos nas superfícies das nanopartículas e, a difusão pela matriz polimérica de sistemas nanocarreadores como nanocápsulas e nanoesferas. Dessa maneira, em função da dessorção, a liberação inicial dos ativos é bem rápida porém, depois, tem-se uma liberação mais lenta que é controlada pelo processo de difusão. (PERES, 2012)

Vale ressaltar que, o estudo de liberação de ativos pode ser realizado com o uso da célula de Franz. Assim, após incorporação do sistema coloidal na base cosmética, pode-se mensurar a liberação dos ativos em estudos de permeação cutânea em células de difusão como a de Franz.

O dispositivo da célula de Franz constitui-se por dois compartimentos onde, um deles deve conter o produto acabado (cosmético com ativo encapsulado) e, o outro, uma solução em que o produto é solúvel. Tais compartimentos são separados por uma membrana que pode ser sintética ou natural e que monitora a quantidade de produto que penetra ou permeia. Entretanto, antes de realizar o estudo, é necessário possuir um conhecimento prévio a respeito do perfil de permeação cutânea do ativo na pele, além do comportamento do fluxo através das camadas até a circulação sistêmica. Vale destacar que esse ensaio é realizado com o ativo e com as nanopartículas do mesmo. (SILVA et al., 2024^a)

8. ESQUEMA GERAL DO CONTROLE DE QUALIDADE DE PRODUTOS COSMÉTICOS COM NANOTECNOLOGIA

Conforme descrito nas seções anteriores, antes de um produto cosmético chegar às prateleiras para serem adquiridos pelos consumidores, é de extrema importância realizar o controle de qualidade dos mesmos. Sendo assim, é de responsabilidade das empresas fabricantes e importadoras de cosméticos submeterem seus produtos aos testes necessários que visam avaliar sua segurança e eficácia. (ANVISA, 2008) Portanto, o controle de qualidade de produtos cosméticos baseados em nanotecnologia pode ser resumido conforme descrito no fluxograma abaixo:

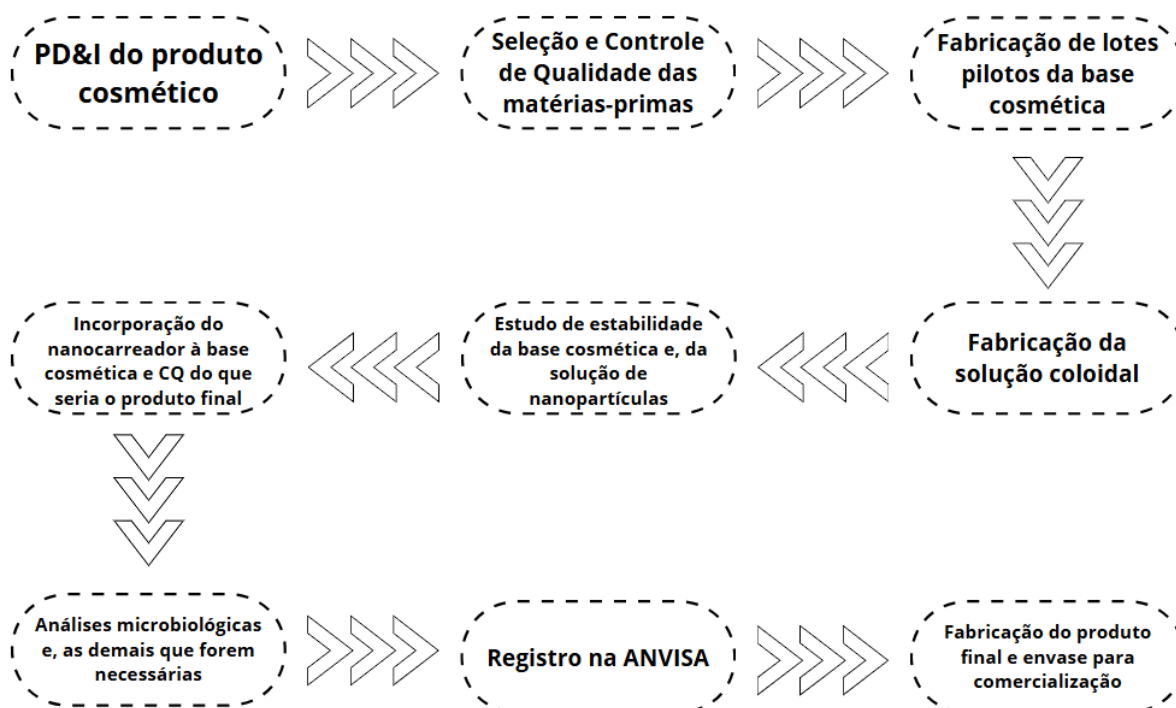


Figura 9: Fluxograma simplificado dos processos envolvidos no desenvolvimento e Controle de Qualidade de produtos cosméticos baseados em nanotecnologia.

Fonte: Autoria própria

9. APLICAÇÃO DA NANOTECNOLOGIA NA INDÚSTRIA COSMÉTICA

Atualmente grandes marcas de produtos de beleza têm investido no uso da nanotecnologia para o desenvolvimento de cosméticos com propriedades melhoradas, principalmente, marcas de produtos para *skin care*. Dentre elas, podemos citar a Sallve, uma marca de dermocosméticos em que as premissas são inovação, tecnologia e cuidados com a pele, onde, ativos nanoencapsulados estão presentes em formulações como Antioxidante Hidratante e Sérum Uniformizador. Além disso, a Sallve é considerada uma empresa *Digitally Native Vertical Brand* (DNVB), ou seja, funciona totalmente no digital e, que desde sua fundação já arrecadou R\$170 milhões em investimentos. (PAES, 2022)

Conforme apresentado pela Dra. Carine, na matéria “*Nanotecnologia nas fórmulas da Sallve: todos os seus benefícios*”, o uso da nanotecnologia para encapsular ativos, visa a melhoria das características dos mesmos que, conseqüentemente, proporciona melhores benefícios para a pele, como é o caso, da vitamina C, um potente antioxidante que ajuda a minimizar manchas, combater radicais livres que causam o envelhecimento da pele, além de melhorar a síntese de colágeno, proporcionar hidratação e outros benefícios. Assim, estando em sua forma encapsulada, esse ativo apresenta maior estabilidade e eficácia, uma vez que está protegido contra efeitos oxidativos e pode penetrar em camadas mais profundas da pele. Outro ativo mencionado é o ácido tranexâmico utilizado no Sérum Uniformizador, este, por sua vez, ao ser encapsulado apresenta melhora na permeação. (SALLVE, 2021)

Ademais, a marca descreve na matéria “*No mundo da vitamina C, pura e derivadas*” como a nanotecnologia é utilizada no Antioxidante Hidratante.

“A Sallve usa nanocápsulas, lábil, que se degradam e são aceitas globalmente como seguras. Aprovadas para cosméticos, elas não penetram na corrente sanguínea por terem diâmetro maior do que o mínimo estipulado de 100nm. Sendo assim, é comum que marcas usem a faixa entre 250 e 380nm. Na Sallve, nossas nanopartículas tem entre 280 e 300nm e tudo é supervisionado por um profissional com mestrado em nanotecnologia. (SALLVE, 2019)”

Marcas como Mantecorp, Boticário e L'Oréal também se destacam pelo uso da nanotecnologia em seus produtos. A L'Oréal, por exemplo, utiliza ativos como dióxido de titânio e óxido de zinco em escala nano para aplicação em produtos de proteção solar, visto que são filtros UV, “A sua utilização permite aumentar o nível de proteção solar e evitar manchas brancas na pele”, menciona a matéria “*Nanopartículas*” do Grupo L'Oréal. Já o ativo Preto de Carbono em escala nanométrica é utilizado para aumentar a intensidade da cor preta em máscaras de cílios. (L'OREAL)

O Boticário, por sua vez, utiliza ativos como o Nano Ácido Glicólico em sua base Make B. Glycolic TX, um produto que vai além da maquiagem, visto que a partir do Ácido Glicólico em sua forma nano, somado ao Ácido Tranexâmico, tem-se a redução de manchas causadas pelo sol através da renovação celular proporcionada por esses ativos.

Com a Mantecorp não é diferente, ativos como Vitamina C e Retinol nanoencapsulados estão presentes nas formulações da linha de skincare Ivy C. O produto Ivy C Aox, é um grande exemplo de como a nanotecnologia possibilita a combinação de ativos, uma vez que o retinol, sendo instável, desestabiliza formulações que já contém outros ativos, no entanto, em escala nano, pode ser combinado à vitamina C nanoencapsulada. Vale destacar que, conforme descrito na matéria “*Nanotecnologia em cosméticos: inovação e eficácia no cuidado com a pele*” da Mantecorp, o retinol nanoencapsulado possui ação eficaz no combate aos sinais de envelhecimento, na redução de rugas e linhas de expressão, na melhoria da firmeza e textura da pele, além de ação antioxidante. Além disso, ativos como cisteamina, azeloglicina, niacinamida e resveratrol nanoencapsulados são utilizados no produto Blancy Cis, um gel creme clareador. (MANTECORP, 2024)

10. NANOTOXICOLOGIA

Mesmo com todas as vantagens proporcionadas pelo uso da nanotecnologia, é de suma importância avaliar e compreender questões a respeito da segurança e impacto ambiental dessa inovação tecnológica. (WHARHEIT, 2008) Dessa forma, com o avanço no uso da nanotecnologia e, da necessidade de compreender a toxicidade dos nanomateriais, surgiu a nanotoxicologia, um campo de pesquisa dedicado ao estudo de possíveis efeitos adversos que podem ser ocasionados pelos nanomateriais à sistemas biológicos. (MAYNARD, WARHEIT, PHILBERT, 2011) Os estudos também são realizados para os ativos em sua forma livre.

Além disso, o grande alerta com relação aos potenciais riscos à saúde humana, se deve à dimensão das nanopartículas, visto que se assemelham à moléculas biologicamente ativas ou às suas subunidades e, portanto, podem atravessar membranas e interagir com processos biológicos. (PAPAKOSTAS et al., 2011)

Cabe destacar, que questões a respeito da toxicidade de nanomateriais, surgiram, principalmente, em decorrência de dois artigos de 1990 que apareceram no *Journal of Aerosol Science* questionando os malefícios da inalação de partículas menores que 100 nm de diâmetro. Assim, com base no estudo realizado em ratos, notou-se que partículas em escala nanométrica de TiO₂ e Al₂O₃ provocaram uma resposta inflamatória maior nos pulmões em comparação às partículas maiores de mesma composição química, onde, observou-se que essa atividade biológica incomum estava relacionada ao tamanho das partículas e, ao comportamento dinâmico das mesmas. Além disso, estudos utilizando nanotubos de carbono também, apresentaram atividades biológicas indesejadas nos pulmões como resultado do aumento da área de superfície e da morfologia deste nanomaterial. (MAYNARD, WARHEIT, PHILBERT, 2011)

Logo, faz-se indispensável a avaliação dos efeitos das nanopartículas nos sistemas biológicos para se compreender os efeitos nocivos que estas podem causar à saúde humana e, possibilitar o desenvolvimento de uma regulação segura. (AGÊNCIA EUROPEIA PARA A SEGURANÇA E SAÚDE NO TRABALHO, 2019)

O documento “*Regulação da Nanotecnologia no Brasil e na União Europeia*” de 2014, traz informações a respeito dos requisitos necessários para caracterização nanotoxicológica e análise de riscos de nanopartículas expresso em i) nanopartículas conforme são fornecidas, ii) nanopartículas administradas, e iii) exposição humana. (HAKIN, 2014)

Dessa forma, o documento contém um complicado dos “atributos potencialmente associados com mecanismos que conduzem à provável toxicidade das nanopartículas”, como por exemplo, distribuição de tamanho, área superficial, composição química, carga (em suspensão/solução), porosidade, entre outros e, a necessidade de realizar tais caracterizações para determinação da toxicidade conforme as nanopartículas são fornecidas, administradas e expostas à humanos. (HAKIN, 2014)

Contudo, o debate sobre os riscos dos nanomateriais à saúde humana vai muito além dos tópicos mencionados e, o fato de não ser ter tantas informações sobre a temática, dado que a nanotoxicologia é uma ciência relativamente nova, dificulta o fornecimento de dados relevantes nos conselhos de segurança. O que reforça, portanto, que a questão da toxicidade de nanomateriais é um tópico complexo e amplo e que requer muita atenção, análises e estudos,

tanto que, alguns autores sugerem que a toxicidade das nanopartículas devem ser avaliadas caso a caso.

No entanto, mesmo com as problemáticas mencionadas, no que diz respeito aos nanocarreadores para aplicação em cosméticos, tem-se poucos estudos, “com discrepâncias nos resultados provavelmente relacionadas a diferenças nas técnicas e métodos empregados, condições de laboratório e ausência de protocolos de avaliação padronizados. Além disso, a via respiratória de entrada é sempre uma questão de preocupação, enquanto a pele é frequentemente considerada menos permeável e a percepção de risco por esta via é muito baixa”. De toda forma, é inegável o risco de nanomateriais por contato cutâneo, uma vez que se tem evidências de acúmulo nas aberturas foliculares da pele, portanto, é fundamental novos estudos nessa área. (CROSEIRA et al., 2009) O risco de nanomateriais em contato com a pele, se dá, principalmente no caso de peles lesionadas, visto que as nanopartículas podem penetrar em camadas mais profundas da pele com mais facilidade.

Ademais, o manuseio incorreto e descarte inadequado de nanomateriais que podem prejudicar sistemas ecológicos, contaminando solos, água e até mesmo a atmosfera, pois, os nanomateriais podem ser inalados ou ingeridos. É válido mencionar, que em virtude do tamanho reduzido das nanopartículas, elas são capazes de atravessar barreiras imunológicas de órgãos como pulmões ou do trato gastrointestinal e, com isso “evoluir para problemas sistêmicos decorrente da translocação dessas partículas para a corrente sanguínea e consequente presença em órgãos, sistema linfático, tecidos e células, dependendo de seu tamanho, além de levar ao desenvolvimento de diversas patologias como inflamações, estresse oxidativo, câncer e outras enfermidades”. (SANTOS, 2014^b)

Com isso, ressalta-se que a nanotoxicologia é um campo de pesquisa de extrema importância no desenvolvimento de novos nanomateriais e, que no que diz respeito à cosméticos baseados em nanotecnologia, os mesmos passam por uma série de testes para garantir a segurança aos consumidores.

11. CONCLUSÃO

Tendo em vista, o crescimento alavancado do mercado de cosméticos com nanotecnologia, fica evidente a necessidade de uma regulamentação exclusiva para o controle de qualidade de nanomateriais. Entretanto, ainda que não se tenha regulamentação específica destinada ao controle de qualidade de nanocarreadores, é de fundamental importância a

execução de testes e análises que visam garantir a qualidade, determinar a toxicidade e, também, a segurança de soluções coloidais para que estas possam ser aplicadas a produtos de beleza.

Avaliar a eficácia e estabilidade dos produtos acabados (cosméticos com nanocarreadores) garante a entrega de um produto de qualidade, que desempenhe as funções prometidas, e que não ofereça nenhum tipo de risco aos consumidores. Assim, é necessário que os fabricantes sigam à risca todas as determinações estabelecidas pela ANVISA para controle de qualidade de cosméticos para que estes possam ser registrados e disponibilizados para venda aos consumidores. Dessa forma, é obrigatório por parte dos fabricantes executar todas as análises e testes de validação nos produtos conforme descritos nos documentos oficiais da ANVISA, ou seja, todas as técnicas necessárias para assegurar a eficácia e segurança das bases cosméticas e dos sistemas nanopartículas, tais como análises de pH, organolépticas, análises ópticas, análises que determinem tamanho, carga e morfologia das nanopartículas, dentre outras.

Por fim, cabe destacar que, para o que o mercado de nanocosméticos continue a crescer, é fundamental a abordagem de novas pesquisas que auxiliem no desenvolvimento de uma regulamentação destinada exclusivamente aos nanomateriais. Para isso, é essencial a continuidade da parceria entre entidades de pesquisa, como universidades e indústrias e, órgãos governamentais como o MCTI e a ANVISA, por exemplo. Dessa forma, será possível estabelecer uma padronização nesse setor, facilitando o controle de qualidade desses produtos.

12. REFERÊNCIAS

AGÊNCIA EUROPEIA PARA A SEGURANÇA E SAÚDE NO TRABALHO. **Nanomateriais fabricados no local de trabalho.** 2019. Disponível em: https://osha.europa.eu/sites/default/files/2021-10/NANOINFOSHEET_TE0118896PTN.pdf. Acesso em: 6 dez. 2024.

ALMEIDA, Mariana Mandelli de. **Determinação e quantificação das vitaminas C e E associadas em produtos cosméticos.** 2008. Dissertação de Mestrado (Mestre) - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, 2008. DOI <https://doi.org/10.11606/D.9.2008.tde-30102008-154631>. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-30102008-154631/publico/dissertacao.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2024.

ALVES, Natália Cristina. **Penetração de ativos na pele: revisão bibliográfica**. *Amazonia: science & health*, v. 3, n. 4, p. 36 a 43-36 a 43, 2015. Disponível em: <https://www.ojs.unirg.edu.br/index.php/2/article/view/852/387>. Acesso em: 11 set. 2024.

ANJO, Nídia Lima. **Nanopartículas em Cosméticos**. 2014. Dissertação de Mestrado (Mestre em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de Coimbra, [S. l.], 2014. Disponível em: https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/92828/1/M_nidia.rosto.pdf. Acesso em: 5 dez. 2024.

ANTONIO, João Roberto *et al.* **Nanotecnologia em Dermatologia**. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, [s. l.], v. 89, ed. 1, p. 126-136, jan-fev 2014. DOI <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142228>.

ANVISA, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Anvisa revisa atos normativos da área de Cosméticos**. Brasília, DF: Anvisa, 4 abr. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/cosmeticos/informes/anvisa-revisa-atos-normativos-da-area-de-cosmeticos>. Acesso em: 19 mai. 2025.

ANVISA, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos: Uma Abordagem sobre os Ensaios Físicos e Químicos**. 2. ed. Brasília: Editora Anvisa, 2008. 120 p. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-controle-de-qualidade-de-produtos-cosmeticos.pdf/view>. Acesso em: 15 ago. 2024.

ANVISA, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos** 1. ed. Brasília: Editora Anvisa, 2004. 52 p. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-estabilidade-de-cosmeticos.pdf/view>. Acesso em: 15 ago. 2024.

ANVISA, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da diretoria colegiada- RDC N° 752, de 19 de setembro de 2022**. Disponível em:

<https://in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-752-de-19-de-setembro-de-2022-430784222>.

Acesso em: 24 ago. 2024.

APOLINÁRIO, ALEXSANDRA CONCEIÇÃO et al. **Abrindo a caixa de pandora dos nanomedicamentos: há realmente muito mais ‘espaço lá embaixo’**. *Química Nova*, v. 43, n. 2, p. 212-225, 2020. DOI: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170481>.

BARIL, M. B; FRANCO, G. F; ZANIN, S. M. W. **Nanotecnologia aplicada aos cosméticos. Visão Acadêmica**, São Paulo, v. 13, n. 1, p. 27 - 48, 28 nov. 2012. DOI <https://doi.org/10.5380/acd.v13i1.30018>. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/30018/19403>. Acesso em: 30 ago. 2024.

BRASIL. **Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999**. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 27 jan. 1999. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19782.htm. Acesso em: 19 mai. 2025.

CROSER, Matteo et al. Nanoparticle dermal absorption and toxicity: a review of the literature. *Int Arch Occup Environ Health*. **PubMed**, [s. l.], 25 ago. 2009. DOI 10.1007/s00420-009-0458-x. Acesso em: 29 maio 2025.

DAUDT, R. M. et al. **A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos. Ciência e Cultura**, v. 65, n. 3, p. 28–31, 1 jul. 2013. Disponível em: http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252013000300011. Acesso em: 13 set. 2024

DEDAVID, Berenice Anina; GOMES, Carmem Isse; MACHADO, Giovana. **Microscopia eletrônica de varredura: Aplicação e preparações de amostra**. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2007. Disponível em: <https://editora.pucrs.br/edipucrs/acessolivre/livros/microscopia.pdf>. Acesso em: 17 out. 2024.

DEGANI, Ana Luiza G.; CASS, Quezia B.; VIEIRA, Paulo C. **Cromatografia: um breve ensaio**. *Química Nova na Escola*, São Paulo, SP, n. 7, maio 1998. Disponível em: <http://qnesc.sbq.org.br/online/qnesc07/atual.pdf>. Acesso em: 14 ago. 2024.

EIRAS, Filipa Rosa Lopes. **Desenvolvimento, caracterização e avaliação da biocompatibilidade e do potencial irritativo de formulações cosméticas à base de nanopartículas lipídicas**. 2016. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Farmacêutica) - Universidade do Porto - Faculdade de Farmácia, Porto Alegre, 2007. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/86417/2/162781.pdf>. Acesso em: 17 out. 2024.

EUROPEAN COMMISSION. **NANoREG framework for the safety assessment of nanomaterials**. European Union, [s. l.], 2017. Disponível em: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/d5ead0dd-2fc8-11e7-9412-01aa75ed71a1/language-en>. Acesso em: 20 mai. 2025.

EUROPEAN COMMISSION. Scientific Committee on Consumer Safety. **Guidance on the safety assessment of nanomaterials in cosmetics**. European Union, [s. l.], 2019. Disponível em: https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-10/sccs_o_233_0.pdf. Acesso em: 10 nov. 2024.

FDA - Food and Drug Administration. **Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology**, U.S., jun. 2014^a. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considering-whether-fda-regulated-product-involves-application-nanotechnology>. Acesso em: 7 ago. 2024.

FDA - Food and Drug Administration. **Guidance for Industry: Safety of Nanomaterials in Cosmetic Products**, U.S., jun. 2014^b. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-safety-nanomaterials-cosmetic-products>. Acesso em: 7 ago. 2024. (b)

FERRARIS, C.; RIMICCI, C.; GARELLI, S. et al. **Nanosystems in Cosmetic Products: A Brief Overview of Functional, Market, Regulatory and Safety Concerns**. 30 *Pharmaceutics*, v. 13, n. 9, p. 1408, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091408>.

FISCHER, Hans C.; CHAN, Warren CW. Nanotoxicity: the growing need for in vivo study. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 18, n. 6, p. 565-571, dez. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2007.11.008>. Acesso em: 12 set. 2024.

HAKIN, Steve M. **Regulação da Nanotecnologia no Brasil e na União Europeia**. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações. Nov. 2014. Disponível em: https://www.eubrdialogues.com/sites/default/files/acoes/documentos/dialogos_setoriais_-_nanotecnologia_portugues.pdf. Acesso em: 6 dez. 2024.

Instituto de Física de São Carlos - IFSC. **Plataforma europeia de regulação de nanotecnologias**, [s. l.], 2015. Disponível em: <https://www2.ifsc.usp.br/portal-ifsc/ifscusp-participa-de-plataforma-europeia-de-regulacao-de-nanotecnologias/>. Acesso em: 17 ago. 2024.

IONASHIRO, M.A.; GIOLITO, I. **Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica**. Cerâmica, São Paulo, v.26, n.121, p.17-24, 1980. Disponível em: <http://www.labcat.unb.br/images/PDF/Aulas/AnalisesTermicas-Nomenclatura-ABRATEC.pdf>. Acesso em 25 ago. 2024.

ISAAC, Vera et al. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, [s. l.], v. 29, n. 1, p. 81-96, jan. 2009. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/49599502_Protocolo_para_ensaios_fisico-quimicos_de_estabilidade_de_fitocosmeticos. Acesso em: 29 maio 2025.

KAUR, Inder et al. Dispersion of Nanomaterials in Aqueous Media: Towards Protocol Optimization. **PubMed**, [s. l.]. 2017. DOI: 10.3791/56074. Acesso em: 29 maio 2025.

LEIMANN, Fernanda Vitória. **Microencapsulação de óleo essencial de capim limão utilizando o processo de coacervação simples**. 2008. Dissertação de Mestrado (Mestre em Engenharia Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/90975>. Acesso em: 25 ago. 2024.

LIMA, Francisco António Paquete. **Síntese e caracterização de nanoestruturas magnéticas como agente de contraste em imagens biomédicas**. 2012. Dissertação de Mestrado (Mestre em Engenharia e Tecnologia de Materiais) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012. Disponível em: <https://repositorio.pucrs.br/dspace/bitstream/10923/3262/1/000442327-Texto%2bCompleto-0.pdf>. Acesso em: 16 out. 2024.

L'OREAL. **Nanopartícula**. Disponível em: <https://por-dentro-dos-nossos-produtos.loreal.pt/ingredients/nanoparticulas> Acesso em: 22 nov. 2024.

LOURENÇO, Tainara Benassi. **Nanocarreadores lipídicos e suas aplicações em cosmetologia**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Química) - Universidade Federal do ABC, Santo André, 2021. Disponível em: https://cchh.ufabc.edu.br/arquivos/CENTRAL/4.Ensino/1.Graduacao/TCCs/Tainara_Benassi_Lourenco-versao_final_TCC_BacQui-QS.2021.3.pdf. Acesso em: 12 set. 2024.

MALVERN INSTRUMENTS LTD. **A basic guide to particle characterization**. Inform White Paper. Disponível em: <https://www.malvernpanalytical.com/br/learn/knowledge-center/whitepapers/wp120620basicguidepartchar>. Acesso em: 25 out. 2024.

MANTECORP. **Nanotecnologia em cosméticos: inovação e eficácia no cuidado com a pele**. 08 abr. 2024. Disponível em: <https://www.mantecorp skincare.com.br/blog/skincare/nanotecnologia-cosmetica> . Acesso em: 22 nov. 2024.

MARCATO, Pryscila D. **Preparação, caracterização e aplicações em fármacos e cosméticos de nanopartículas lipídicas sólidas**. Revista Eletrônica de Farmácia, Goiânia, v. 6, n. 2, 2009. DOI: <https://doi.org/10.5216/ref.v6i2.6545>

MAYNARD, Andrew D.; WARHEIT, David B.; PHILBERT, Martin A. **The New Toxicology of Sophisticated Materials: Nanotoxicology and Beyond**. Toxicological Sciences, [s. l.], v. 120, p. 109-129, 1 mar. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq372>.

MÉTODO Karl Fischer é processo analítico mais usado para aferir o teor de água (umidade). **Tecnal**. Disponível em: <https://tecnal.com.br/pt->

BR/blog/46_metodo_karl_fischer_e_processo_analitico_mais_usado_para_aferir_o_teor_de_agua_umidade. Acesso em: 29 maio 2025.

MIHRANYAN , Albert; FERRAZ, Natalia; STRØMME, Maria. Current status and future prospects of nanotechnology in cosmetics. **Progress in Materials Science**, [s. l.], v. 57, ed. 6, p. 875-910, 1 jun. 2012. DOI <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2011.10.001>. Acesso em: 19 maio 2025.

MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO. **Nanotecnologia**. Disponível em: https://antigo.mctic.gov.br/mctic/opencms/tecnologia/tecnologias_convergentes/paginas/nanotecnologia/NANOTECONOLOGIA.html. Acesso em: 15 ago. 2024.

MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES. **Plano de ação de CT&I para tecnologias convergentes e habilitadoras: Nanotecnologia**. Brasília: [s. n.], 2019. v. 1. Disponível em: https://antigo.mctic.gov.br/mctic/export/sites/institucional/tecnologia/tecnologiasSetoriais/Plano-de-Acao-em-CTI_Nanotecnologia_FINAL.pdf. Acesso em: 24 ago. 2024.

MINISTÉRIO PÚBLICO DO TRABALHO. **Manual de atuação grupo de trabalho nanotecnologia do MPT**. Brasília: [s. n.], 2024. v. 1. Disponível em: <https://mpt.mp.br/pgt/noticias/manual-nanotecnologia-v6.pdf>. Acesso em: 11 set. 2024.

NANOSCIENCE and nanotechnologies: opportunities and uncertainties. 2004. Disponível em em: <https://raeng.org.uk/media/ez2db0bg/nanoscience-report.pdf> . Acesso em 21 ago. 2024.

MANTECORP. **Nanotecnologia em cosméticos: inovação e eficácia no cuidado com a pele**. 08 abr. 2024. Disponível em: <https://www.mantecorp skincare.com.br/blog/skincare/nanotecnologia-cosmetica> . Acesso em: 22 nov. 2024.

O BOTICÁRIO. **Nano Ácido Glicólico e Tranexâmico: conheça os ativos da nova base Make B. Saiba o que é e conheça os benefícios do Ácido Glicólico e Tranexâmico, ativos**

que compõem a nova base Make B. Glycolic TX. 21 jun. 2023. Disponível em: <https://www.boticario.com.br/dicas-de-beleza/nano-acido-glicolico-e-tranexamico-conheca-os-ativos-da-nova-base-make-b/>. Acesso em: 22 nov. 2024.

OLIVEIRA, Juliana Kovalczuk de. **Desenvolvimento tecnológico e caracterização físico-química de nanopartículas poliméricas contendo apocinina.** 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Unicentro, Guarapuava, 2014. Disponível em: <http://tede.unicentro.br:8080/jspui/handle/jspui/662>. Acesso em: 16 set. 2024.

PAPAKOSTAS, Dimitrios et al. Nanoparticles in dermatology. **PubMed**, [s. l.], 12 ago. 2011. DOI: 10.1007/s00403-011-1163-7. Acesso em: 29 maio 2025.

PAES, Ashley. **O impacto da Sallve no mercado brasileiro.** [S. l.], 21 set. 2022. Disponível em: <https://distrito.me/blog/impacto-da-sallve-no-mercado-brasileiro/>. Acesso em: 22 maio 2025.

PERES, Luana Becker. **Obtenção de nanopartículas de PLLA e nanopartículas blenda PLLA/PMMA e PLLA/PS para incorporação de um análogo da isoniazida.** 2012. Dissertação de Mestrado (Mestre em Engenharia Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/100493?show=full>. Acesso em: 10 set. 2024.

REGULATION (EC) No 1223/2009 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL de 30 de novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2009/1223/oj/por>. Acesso em 02 out. 2024.

SALLVE. **Nanotecnologia nas fórmulas da Sallve: todos os seus benefícios.** [S. l.], 20 out. 2021. Disponível em: <https://www.sallve.com.br/blogs/sallve/nanotecnologia-nos-cosmeticos>. Acesso em: 22 nov. 2024.

SALLVE. **No mundo da vitamina C, pura e derivadas.** [S. l.], 3 jul. 2019. Disponível em: <https://www.sallve.com.br/blogs/sallve/tudo-o-que-voce-precisa-saber-sobre-vitamina-c>. Acesso em: 22 nov. 2024.

SANFELICE, Rafaela C.; PAVINATTO, Adriana; CORRÊA, Daniel S. **Introdução à nanotecnologia. Nanotecnologia aplicada a polímeros**, São Paulo: Blucher, p. 27 - 48, 2022. DOI:10.5151/9786555502527-01.

SANTOS, Paulo Sérgio da Silva. **Desenvolvimento e caracterização de microemulsões e microemulgeles contendo ibuprofeno**. 2015. Dissertação (Mestrado de Tecnologia Farmacêutica) - Universidade do Porto, [S. l.], 2015^a. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/80900/2/36889.pdf>. Acesso em: 17 out. 2024.

SANTOS, Priscilina Crispiano dos. **Nanopartículas: Toxicidade Biológica**. 2014. (Bacharel em Farmácia) - Universidade Federal da Paraíba, [S. l.], 2014^b. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/898/1/PCS24022015.pdf>. Acesso em: 5 dez. 2024.

SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER SAFETY. **Guidance on the safety assessment of nanomaterials in cosmetics**. 30-31 october 2019. Disponível em: https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-10/sccs_o_233_0.pdf. Acesso em: 15 out. 2024.

SILVA, Anderson Matheus Pereira da *et al.* **Abordagens e técnicas para a avaliação in vitro de nanopartículas contendo 5-fluorouracila no tratamento do melanoma: uma revisão da literatura**. Revista CPAQV - Centro De Pesquisas Avançadas Em Qualidade de Vida , Porto Alegre, v. 16, ed. 2, p. 17, 27 maio 2025^a. DOI: <https://doi.org/10.36692/V16N2-54R>

SILVA , Geisiane Rosa da. **Estudo de formação e estabilidade de nanopartículas de poliácido láctico para liberação controlada do óleo essencial de *Shinus Molle L.*** 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Universidade de São Paulo, São Carlos, SP, 2015^b. DOI: <https://doi.org/10.11606/D.18.2015.tde-03092015-141731>.

SILVA, Elton Clementino da; PAOLA, Maria Valéria Robles Velasco de; MATOS, Jivanildo do Rosário. **Análise térmica aplicada à cosmetologia**. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 43, n. 3, jul./set., 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v43n3/a04v43n3.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2024.

SKOOG, D. A, West, D. M., Holler, F. J., Crouch, S. R. **Fundamentos de Química Analítica**, Editora Thomson, tradução da 8ª edição, 2006. (Skoog, D.A.; West, D.M.; Holler, F.J. *Fundamentals of Analytical Chemistry*, 6a ed., Saunders, Philadelphia, 1992, ou versão condensada, mesmos autores, *Analytical Chemistry, An Introduction*, 6a ed., Saunders, Philadelphia, 1994).

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Conheça a pele**. Disponível em: <https://www.sbd.org.br/cuidados/conheca-a-pele/>. Acesso em: 11 set. 2024.

STRUCTURE and Function of Skin: Describe the layers of the skin and the functions of each layer. **Biology for Majors II**. Disponível em: <https://courses.lumenlearning.com/suny-wmopen-biology2/chapter/structure-and-function-of-skin/>. Acesso em: 23 maio 2025.

SZCZYGLEWSKA, Paulina; FELICZAK-GUZIK, Agnieszka; NOWAK, Izabela. **Nanotechnology–General Aspects: A Chemical Reduction Approach to the Synthesis of Nanoparticles**. *Recent Advances in Nanomaterial Synthesis*, [s. l.], 22 jun. 2023. DOI 10.3390/molecules28134932. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/13/4932>. Acesso em: 18 ago. 2024.

TRACZYNSKI, Marcos Rodrigo. **Desenvolvimento e avaliação de nanopartículas poliméricas de poli (metil metacrilato) (PMMA) como um sistema de liberação modificada**. 2016. x, 79 f. Dissertação (Mestrado em Agronomia)-Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Agrárias, Departamento de Agronomia, 2016, Maringá, PR. Disponível em: <http://repositorio.uem.br:8080/jspui/handle/1/5349>. Acesso em: 25 out. 2024.

WARHEIT, David B. How meaningful are the results of nanotoxicity studies in the absence of adequate material characterization?. **PubMed**, [s. l.], 12 fev. 2008. DOI: 10.1093/toxsci/kfm279. Acesso em: 29 maio 2025.

WU, Xiao; GUY, Richard H. **Applications of nanoparticles in topical drug delivery and in cosmetics**. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, [s. l.], v. 19, n. 6, p. 371-384, 2009. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1773-2247\(09\)50080-9](https://doi.org/10.1016/S1773-2247(09)50080-9).
