

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

RAFAEL GERMANO MORO FARINA

**CARACTERÍSTICAS DE ESTABILIDADE E SHELF LIFE
DE COSMÉTICOS NANOESTRUTURADOS: UMA REVISÃO**

SÃO CARLOS – SP

2026

RAFAEL GERMANO MORO FARINA

**CARACTERÍSTICAS DE ESTABILIDADE E SHELF LIFE
DE COSMÉTICOS NANOESTRUTURADOS: UMA REVISÃO**

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. Dr. Edenir R. Pereira
Filho

SÃO CARLOS – SP

2026



**FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA (DQ)**

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 2/2026/DQ/CCET

Graduação: Defesa Pública de Trabalho de Conclusão de Curso

Folha Aprovação

FOLHA DE APROVAÇÃO

RAFAEL GERMANO MORO FARINA

CARACTERÍSTICAS DE ESTABILIDADE E SHELF LIFE DE COSMÉTICOS NANOESTRUTURADOS: UMA REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso

Universidade Federal de São Carlos – Campus São Carlos

São Carlos, 28 de abril de 2026

ASSINATURAS E CIÊNCIAS

Cargo/Função	Nome Completo
Orientador	Prof. Dr. Edenir Rodrigues Pereira Filho
Membro da Banca 1	Profa. Dra. Renata Lang Sala
Membro da Banca 2	Dra. Geisiane Rosa da Silva



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo Samuel Schwab, Professor(a)**, em 30/04/2026, às 08:26, 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 **2263498** e o código CRC **0E19674A**.

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

SEI nº 2263498

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Willian e Alessandra, pilares fundamentais da minha vida. Ao meu pai, Willian, por ser minha maior inspiração de sabedoria, guiando-me com seus conselhos e vivência. À minha mãe, Alessandra, exemplo vivo de determinação e trabalho duro, que me ensinou a nunca desistir diante dos obstáculos. Sou eternamente grato por todo o amor e sacrifício dedicados a mim.

À minha namorada, Paola, meu sincero agradecimento por ter estado ao meu lado durante quase toda a jornada da graduação. Obrigado por ser meu suporte nos momentos difíceis, por compreender minhas ausências e por sempre acreditar no meu potencial.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Edenir Rodrigues Pereira Filho, pela paciência, pelas orientações precisas e pelo auxílio fundamental no desenvolvimento deste trabalho. Sua condução foi essencial para o meu crescimento acadêmico.

À minha supervisora de estágio, Geisiane Rosa da Silva, que se tornou muito mais que uma mentora. Agradeço por ser um exemplo ímpar de profissional e de pessoa, por todo o suporte durante o estágio e, principalmente, por ter se tornado uma amiga importantíssima em minha vida.

RESUMO

A nanotecnologia aplicada à cosmetologia representa um avanço significativo no carregamento de princípios ativos, buscando superar as limitações de permeação das formulações convencionais. O presente trabalho teve como objetivo analisar criticamente, por meio de revisão bibliográfica qualitativa (Web of Science, Google Acadêmico e SciELO), a influência dos sistemas nanoestruturados na estabilidade e na vida útil (*shelf life*) de produtos cosméticos. Diferentemente de uma abordagem generalista, os resultados evidenciaram que a nanoestruturação não confere estabilidade absoluta de forma inerente, tratando-se de sistemas termodinamicamente instáveis. Constatou-se analiticamente que matrizes sólidas — como Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS) e nanocápsulas poliméricas — oferecem proteção estrutural superior contra a degradação e o vazamento prematuro (*leakage*) do ativo quando comparadas a sistemas fluidos, como lipossomas e nanoemulsões. No âmbito do controle de qualidade, verificou-se que a aplicação dos estudos de estabilidade regidos pelas diretrizes da ANVISA é indispensável, porém insuficiente para atestar a integridade de nanossistemas. Alinhando-se às exigências regulatórias do FDA para nanomateriais, a validação do *shelf life* requer obrigatoriamente o monitoramento instrumental por Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS) e Potencial Zeta. Conclui-se que, embora a nanotecnologia otimize o desempenho cosmético, sua ampla aplicação ainda esbarra em desafios críticos e limitações, destacando-se as lacunas em nanotoxicologia quanto à absorção sistêmica involuntária, o alto custo de caracterização e os severos obstáculos mecânicos envolvidos no escalonamento produtivo industrial (*scale-up*).

Palavras-chave: Nanotecnologia. Nanocosméticos. Estabilidade de cosméticos. *Shelf life*.

ABSTRACT

Nanotechnology applied to cosmetology represents a significant breakthrough in the delivery of active ingredients, seeking to overcome the permeation limitations of conventional formulations. This study aimed to critically analyze, through a qualitative literature review (Web of Science, Google Scholar, and SciELO), the influence of nanostructured systems on the stability and shelf life of cosmetic products. Unlike a generalist approach, the results evidenced that nanostructuring does not inherently provide absolute stability, as these are thermodynamically unstable systems. It was analytically established that solid matrices—such as Solid Lipid Nanoparticles (SLNs) and polymeric nanocapsules—offer superior structural protection against degradation and premature leakage of the active ingredient when compared to fluid systems, such as liposomes and nanoemulsions. In the context of quality control, it was found that the application of stability studies governed by ANVISA guidelines is indispensable, yet insufficient to certify the integrity of nanosystems. Aligning with the FDA's regulatory requirements for nanomaterials, shelf life validation mandatorily requires instrumental monitoring through Dynamic Light Scattering (DLS) and Zeta Potential. In conclusion, although nanotechnology optimizes cosmetic performance, its wide application still faces critical challenges and limitations, notably the gaps in nanotoxicology regarding involuntary systemic absorption, the high cost of characterization, and the severe mechanical obstacles involved in industrial scale-up.

Keywords: Nanotechnology. Nanocosmetics. Cosmetic stability. Shelf life.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Comparação de diversos itens em escala nanométrica	13
Figura 2- Métodos de produção de nanopartículas (Top-down e Bottom-up)	15
Figura 3- Ação do nanocosmético na pele	16
Figura 4- Estrutura do Lipossomas	18
Figura 5- Estrutura do Lipossoma contendo um filtro UV.....	17
Figura 6- Estrutura da Nanoesfera e Nanocápsula	20
Figura 7- Estrutura de uma micela.....	23
Figura 8- Fulereo (C60)	24
Figura 9- Estrutura Geral das Nanopartículas Lipídicas Sólidas	25
Figura 10- Esquema de formação da Nanoemulsão O/A	27
Figura 11- Estrutura do Niossomas.....	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Perfil tecnológico e aplicações práticas das principais nanoestruturas em produtos cosméticos	31
---	----

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	9
2- OBJETIVOS	11
3- METODOLOGIA	12
4- RESULTADOS DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
4.1 Fundamentos dos cosméticos nanoestruturados	12
4.1.1 Nanotecnologia	12
4.1.2 Nanotecnologia aplicada em cosméticos	15
4.1.3 Tipos de nanopartículas empregadas em cosméticos	17
4.1.3.1 Lipossomas	17
4.1.3.2 Nanopartículas poliméricas	19
4.1.3.2.1 Nanocápsulas	19
4.1.3.2.2 Nanoesferas.....	20
4.1.3.3 Micelas	21
4.1.3.4 Fullerenos	23
4.1.3.5 Nanopartículas Lipídicas Solidas	25
4.1.3.6 Nanoemulsões	26
4.1.3.7 Niossomas	28
4.2 Métodos de avaliação da estabilidade de cosméticos	31
4.2.1 Estabilidade preliminar	33
4.2.2 Estabilidade acelerada	35
4.2.3 Teste de prateleira	36
4.2.4 Parâmetros de avaliação da Estabilidade.....	37
4.2.4.1 Análises Organolépticas	37
4.2.4.2 Análises Físico-Químicas.....	39
4.2.4.3 Análises Microbiológicas	41
4.2.4.4 Avaliação Físico-Química Especifica de Nanopartículas	42
4.3 Estabilidade e shelf <i>time</i> de Nanocosméticos	44
5- CONSIDERAÇÕES FINAIS.	45
Referências.....	48

1- INTRODUÇÃO

A nanotecnologia compreende o estudo, a manipulação e a aplicação de materiais em escala atômica, molecular e macromolecular, cujas propriedades fundamentais diferem significativamente daquelas apresentadas por materiais em macroescala. Embora a definição físico-química estrita estabeleça a escala entre 1 e 100 nanômetros (nm), no contexto farmacêutico e cosmético adota-se frequentemente uma faixa mais ampla, que engloba sistemas coloidais de 1 a 1000 nm (escala submicrométrica). Órgãos regulatórios como a *Food and Drug Administration* (FDA) corroboram essa flexibilização, considerando como nanomateriais aqueles que, mesmo ultrapassando o limite de 100 nm, apresentam propriedades físicas, químicas ou biológicas específicas decorrentes exclusivamente de sua dimensão reduzida. No setor cosmético, o emprego dessas estruturas visa superar limitações intrínsecas das formulações convencionais (como emulsões macroscópicas e géis tradicionais), especificamente no que tange à proteção de ativos instáveis e à modulação do perfil de permeação e retenção cutânea^{1,2}.

Para fins de avaliação de segurança e comportamento biológico, o FDA classifica os nanomateriais em dois grupos fundamentais: lábeis e insolúveis. Os nanomateriais lábeis são sistemas que tendem à desintegração ou metabolização rápida ao entrarem em contato com meios biológicos ou fluidos fisiológicos, perdendo sua integridade estrutural após a aplicação. Em contrapartida, os nanomateriais insolúveis ou persistentes (como certas nanopartículas metálicas ou poliméricas de degradação lenta) mantêm sua estrutura original no organismo, o que exige um monitoramento toxicológico mais rigoroso quanto ao potencial de bioacumulação. A seleção entre essas estruturas — que abrangem desde Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS) e nanocápsulas até niossomas — deve ser pautada não apenas na afinidade química do ativo, mas na natureza da barreira interfacial do nanocarreador, que determinará o perfil de liberação e a proteção contra agentes degradantes externos^{2,3}.

A avaliação da estabilidade constitui o pilar central do desenvolvimento de nanocosméticos, dada a instabilidade termodinâmica inerente aos sistemas coloidais. No Brasil, as diretrizes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária

(ANVISA), consolidadas no Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos, orientam o monitoramento das características organolépticas e físico-químicas. Contudo, no contexto nanotecnológico, a estabilidade transcende os parâmetros clássicos de pH e viscosidade. É imperativo analisar a estabilidade física (relacionada a fenômenos de agregação, sedimentação ou coalescência regidos pela Lei de Stokes) e a estabilidade química (preservação da integridade da molécula ativa). Portanto, o rigor analítico deve integrar parâmetros instrumentais como o Tamanho de Partícula e o Potencial Zeta, que atuam como indicadores preditivos da robustez do sistema antes que alterações macroscópicas se tornem evidentes^{4,5,6}.

Neste cenário, o conceito de *shelf life* (vida útil) define-se como o intervalo temporal em que o produto mantém suas especificações de qualidade, pureza e eficácia sob condições de armazenamento pré-estabelecidas. O prazo de validade de um nanocosmético é influenciado por variáveis ambientais — temperatura, radiação UV e oxigênio — que podem catalisar a degradação da matriz nanostruturada. De acordo com as regulamentações vigentes, o estabelecimento de um *shelf life* preciso não apenas assegura a segurança do consumidor, mas válida a viabilidade industrial do produto, garantindo que o benefício tecnológico proposto seja mantido durante todo o período de comercialização, desde a fabricação até a expiração documentada^{2,7}.

2- OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo analisar, por meio de revisão bibliográfica, a influência da nanotecnologia na estabilidade e vida útil de produtos cosméticos. Para garantir o aprofundamento técnico e a precisão da análise, o escopo desta pesquisa foi delimitado exclusivamente aos sistemas nanoestruturados de base orgânica (como carreadores lipídicos, vesiculares e poliméricos), não englobando o estudo de nanopartículas inorgânicas ou metálicas. Dessa forma, busca-se destacar os tipos de sistemas orgânicos mais utilizados no setor, seus mecanismos de ação e os fatores físico-químicos que afetam diretamente a eficácia e a segurança dessas formulações.

3- METODOLOGIA

O presente trabalho caracteriza-se como uma pesquisa de natureza teórica, com abordagem qualitativa, estruturada sob a forma de revisão bibliográfica. A busca estruturada pelos dados foi conduzida utilizando as bases de dados eletrônicas *Web of Science*, *SciELO* e *Google Scholar* (Google Acadêmico).

Para garantir a reprodutibilidade metodológica, a estratégia de busca compreendeu o período de publicação de 2000 até o momento atual. O levantamento dos documentos foi realizado utilizando as seguintes palavras-chave e suas respectivas traduções: "Nanotecnologia" (*Nanotechnology*), "Cosméticos" (*Cosmetics*), "Estabilidade" (*Stability*), "Vida útil" (*Shelf life*) e "Nanopartículas" (*Nanoparticles*).

Os critérios de inclusão adotados para a composição do referencial teórico foram: artigos originais, artigos de revisão e livros acadêmicos publicados em revistas e editoras de relevância científica reconhecida; textos disponíveis na íntegra nos idiomas português e inglês; e publicações cujo foco principal fosse a aplicação, os mecanismos de ação e o controle de estabilidade físico-química de sistemas nanoestruturados no setor cosmético.

Em contrapartida, estabeleceram-se como critérios de exclusão: publicações duplicadas nas bases de dados; documentos sem validação científica por pares (como blogs, matérias de cunho comercial ou artigos de opinião); e pesquisas que desviassem do escopo delimitado, a exemplo de estudos focados exclusivamente em nanopartículas inorgânicas/metálicas ou na aplicação de nanotecnologia em áreas alheias à cosmetologia.

A aplicação desses parâmetros metodológicos resultou na seleção final de 52 obras. Após a triagem, os dados extraídos foram organizados e analisados qualitativamente, enfatizando as evidências científicas sobre a influência da nanotecnologia orgânica na estabilidade e no prolongamento da vida útil dos nanocosméticos

4- RESULTADOS DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Fundamentos dos cosméticos nanoestruturados

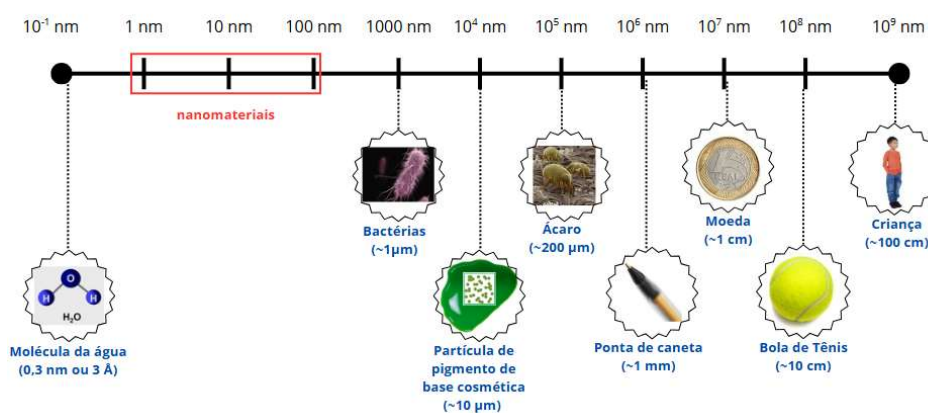
4.1.1 Nanotecnologia

De acordo com a normativa ISO TS 80004-1, publicada em 2023, define-se estritamente como nanomaterial o objeto que possui ao menos uma de suas

dimensões físicas entre 1 e 100 nm¹⁰ (conforme ilustrado comparativamente na Figura 1). Contudo, no escopo das ciências farmacêuticas e cosmetológicas, essa delimitação puramente métrica é ampliada. Diretrizes regulatórias internacionais, em especial as da *Food and Drug Administration* (FDA), reconhecem que sistemas estruturados com dimensões de até 1000 nm (escala submicrométrica) ainda exibem comportamentos coloidais e propriedades biológicas intrínsecas à nanoescala, sendo funcionalmente tratados como nanomateriais^{2,8}.

A nanotecnologia fundamenta-se, portanto, na capacidade de manipular a matéria com organização arquitetônica controlada. Essa manipulação resulta em propriedades físicas, químicas e biológicas significativamente diferentes daquelas observadas no mesmo material em escala macroscópica. Tais divergências comportamentais ocorrem, primariamente, devido ao aumento exponencial da razão entre a área superficial e o volume. Ao ampliar drasticamente a área de contato com o meio dispersante, intensifica-se a reatividade interfacial da partícula. É exatamente esse fenômeno que permite o desenvolvimento de nanocosméticos com características aprimoradas, podendo oferecer maior estabilidade cinética, funcionalidade otimizada e eficiência na entrega de princípios ativos^{9,10}.

Figura 1- Comparação de diversos itens em escala nanométrica. A linha principal representa uma escala logarítmica em nanômetros (nm). Para facilitar a compreensão, o tamanho dos objetos ilustrados está descrito em unidades usuais (Å, μm , mm, cm).



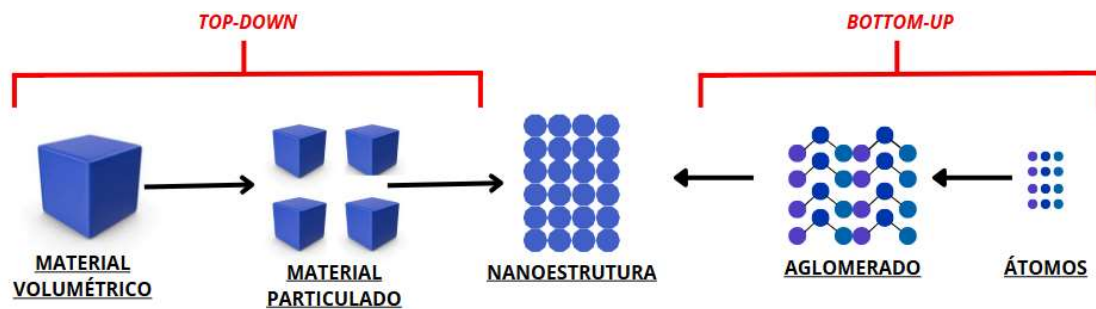
Fonte: elaborado pelo autor adaptado da literatura⁹.

A preparação e produção de sistemas nanoestruturados podem ser conduzidas por meio de duas abordagens tecnológicas principais: os métodos *bottom-up* e *top-down* (Figura 2). A escolha entre essas rotas impacta diretamente a viabilidade industrial, a estabilidade e as características físico-químicas do produto final⁹.

O método *top-down* (de cima para baixo) fundamenta-se na fragmentação de materiais em escala macroscópica até que atinjam dimensões nanométricas, utilizando a aplicação de alta energia mecânica. No setor cosmético, isso ocorre comumente por meio de homogeneização sob alta pressão, ultrassonificação ou moagem de alta energia. A principal vantagem desta abordagem é a sua maior adequação ao escalonamento industrial (*scale-up*), permitindo a produção de grandes volumes de forma mais robusta. Em contrapartida, suas desvantagens incluem o alto consumo energético, a geração de calor durante o processo (o que pode degradar princípios ativos termolábeis) e a forte tendência em gerar sistemas polidispersos — ou seja, com grande variação no tamanho das partículas, o que pode comprometer a estabilidade física da formulação a longo prazo^{9,11}.

Em oposição, o método *bottom-up* (de baixo para cima) constrói as nanoestruturas a partir da organização progressiva de moléculas, polímeros ou pequenos aglomerados, valendo-se de fenômenos físico-químicos como auto-organização, nanoprecipitação ou síntese química. Como vantagem, este método oferece um controle termodinâmico rigoroso, resultando em partículas com morfologia altamente precisa, estreita distribuição de tamanho (baixa polidispersão) e menor exposição do ativo a estresses mecânicos severos. Entretanto, suas principais desvantagens residem na elevada complexidade de transpor a síntese da escala laboratorial para a escala industrial, além do frequente uso de solventes orgânicos durante a precipitação, os quais exigem etapas lentas e custosas de purificação para evitar toxicidade residual no cosmético final^{9,12}.

Figura 2- Métodos de produção de nanopartículas *Top-down* e *Bottom-up*



Fonte: adaptado pelo autor da literatura⁹

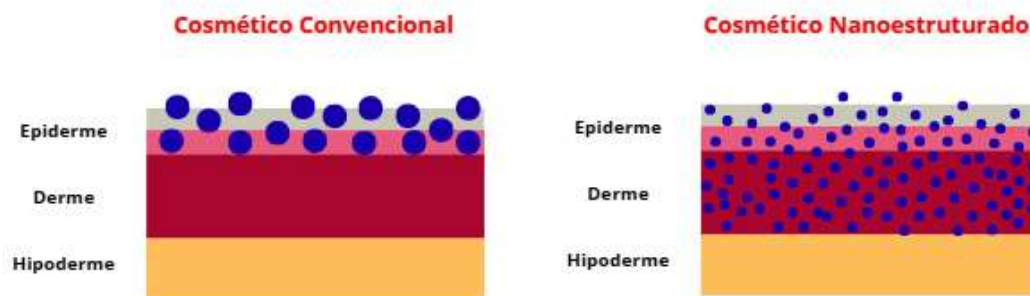
4.1.2 Nanotecnologia aplicada em cosméticos

Diversos nanomateriais estão presentes em produtos cosméticos do cotidiano, como xampus, condicionadores, desodorantes, sabonetes, clareadores de pele, cremes antirrugas e perfumes. Atualmente, órgãos reguladores como a *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, a Comissão Europeia e a ANVISA, no Brasil, fiscalizam o uso desses nanomateriais em produtos de higiene pessoal e cosméticos, garantindo a segurança dos produtos, além da avaliação toxicológica, rotulagem e aprovação de novos itens. A nanotecnologia tem se destacado como uma estratégia eficaz para potencializar a permeação e a eficiência dos ativos cosméticos, sendo suas principais funções a melhoria das propriedades dos ingredientes e do produto final, o aumento da permeação cutânea e a elevação da estabilidade da formulação^{2,4,13}.

A pele, além de atuar como uma barreira protetora com características únicas, é também o principal local de aplicação e ação dos ativos dermocosméticos, ou seja, formulações que combinam propriedades cosméticas com ação terapêutica e farmacológica, atuando nas camadas mais profundas da pele. Nesse contexto, os produtos que incorporam nanotecnologia diferenciam-se, significativamente, dos cosméticos convencionais, pois a inserção de nanopartículas em suas matrizes permite uma absorção cutânea mais eficiente, promovendo melhores resultados. A figura 3 contrasta o perfil de permeação de cosméticos convencionais — que tendem a ficar retidos na superfície da epiderme, exercendo ação majoritariamente oclusiva — com o de formulações nanoestruturadas, que conseguem superar a barreira do estrato córneo e

alcançar tecidos profundos, como a derme. Essa transposição ocorre, sobretudo, pelas vias intercelulares (passagem do ativo entre as células, através da matriz lipídica do estrato córneo), transcelular (travessia direta por dentro das células ou corneócitos) e folicular (entrada facilitada através dos folículos pilosos e glândulas sebáceas/sudoríparas), otimizando a biodisponibilidade de ativos que precisam atuar nas camadas internas da pele. Contudo, é fundamental ressaltar que a eficiência tecnológica não reside na permeação irrestrita, mas sim na liberação sítio-específica. Uma penetração profunda excessiva pode resultar em absorção sistêmica indesejada (risco toxicológico) ou anular a eficácia de ativos que obrigatoriamente precisam permanecer na superfície para funcionar, a exemplo dos filtros solares inorgânicos. Atualmente, há uma ampla variedade de nanoestruturas desenvolvidas para diferentes finalidades, que variam conforme o material e o sistema ao qual estão submetidas^{14,15,16}.

Figura 3- Ação do nanocosmético na pele



Fonte - adaptado pelo autor da literatura¹⁰.

Conforme ressalta a FDA, as propriedades físico-químicas singulares dos nanomateriais podem alterar significativamente a toxicidade potencial de um composto. A redução da partícula à escala nanométrica tende a maximizar sua capacidade de absorção, captação e transporte intracelular. Por essa razão, a agência reguladora americana alerta que a avaliação de segurança toxicológica deve investigar rigorosamente eventuais modificações na biodisponibilidade e na meia-vida biológica do ativo, avaliando o risco de transposição de barreiras biológicas seletivas e o consequente acúmulo em tecidos sensíveis. Diante dessas preocupações com a segurança sistêmica e a necessidade de prever o destino

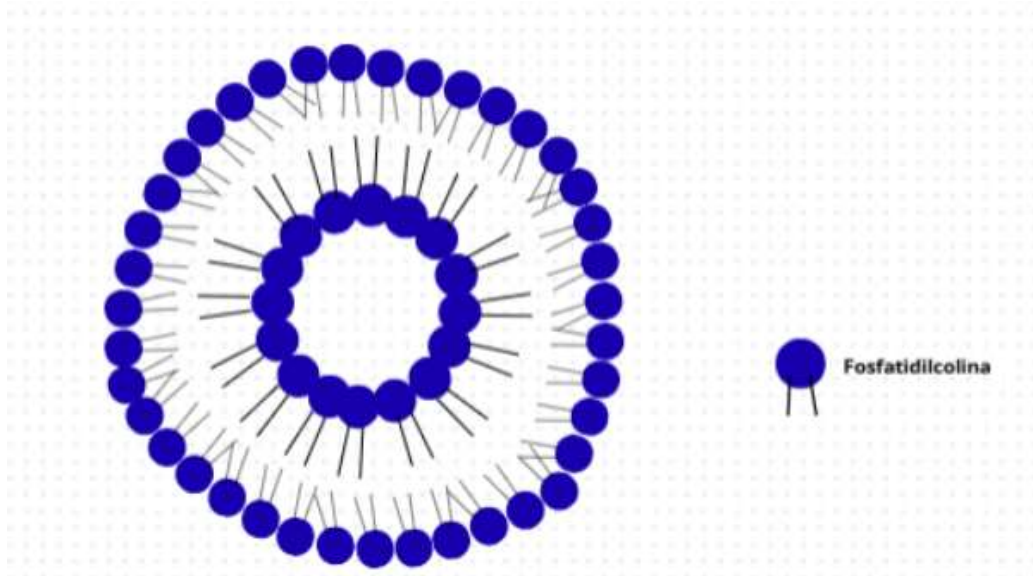
biológico desses materiais, tornou-se imprescindível categorizá-los quanto à sua capacidade de degradação. Nesse contexto, as nanopartículas empregadas em cosméticos são classificadas em lábeis e insolúveis. As lábeis são partículas biodegradáveis que se dissolvem física ou quimicamente após entrarem em contato com a pele. Já as insolúveis são incapazes de se desestruturar nos meios biológicos. Essa categorização foi criada pelo Comitê Científico de Produtos para Consumo da União Europeia, em 2007, justamente com o intuito de diferenciar os riscos das diferentes nanoestruturas existentes^{2,17,18}.

Com base nessa classificação, os principais tipos de nanopartículas aplicados em cosméticos podem ser identificados nas próximas seções.

4.1.3 Tipos de nanopartículas empregadas em cosméticos

4.1.3.1 Lipossomas

Os lipossomas são vesículas esféricas, com um diâmetro entre 50 e 150 nm, compostas essencialmente por fosfolipídios dispostos em bicamadas concêntricas, mimetizando a estrutura das membranas celulares (Figura 4). Essa configuração confere-lhes elevada biocompatibilidade, biodegradabilidade e baixa toxicidade, favorecendo a interação direta com células e tecidos biológicos por meio de mecanismos específicos, tais como: a fusão membranar, caracterizada pela integração da bicamada lipossomal à membrana plasmática para liberação do conteúdo no citoplasma; a endocitose, que consiste no engolfamento da vesícula pela célula formando um endossomo; a adsorção à superfície celular, definida pela adesão física do carreador que facilita a difusão gradual do ativo; e a troca lipídica, referente à transferência de componentes entre o lipossoma e a membrana celular, promovendo a desestruturação do carreador. Devido à sua natureza anfifílica (presença de um compartimento aquoso interno e uma bicamada lipofílica), os lipossomas possuem a capacidade de encapsular e liberar controladamente tanto substâncias hidrossolúveis quanto lipofílicas, direcionando-as ao sítio de ação desejado e mitigando potenciais efeitos adversos.^{19,20}

Figura 4- Estrutura do Lipossomas

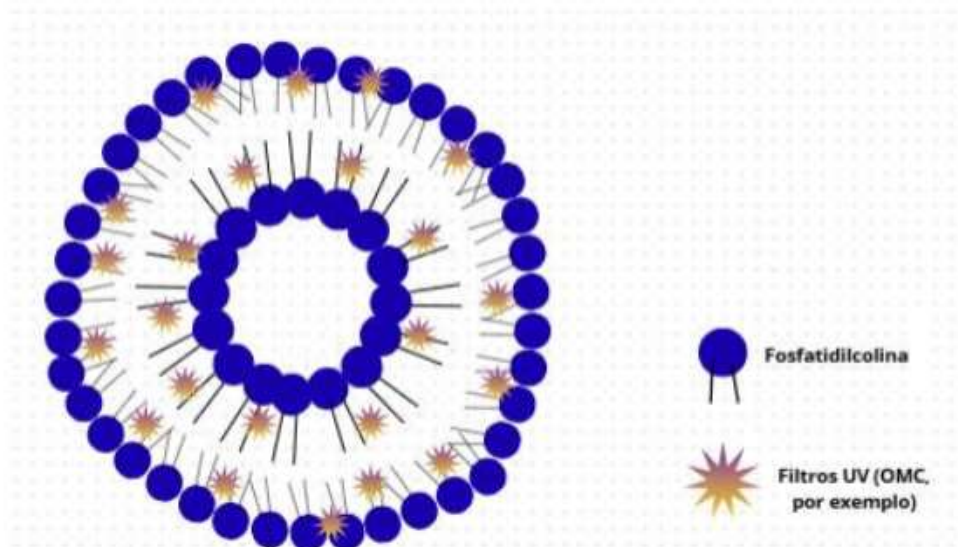
Fonte: Adaptado pelo autor da literatura¹⁹

A eficiência da encapsulação depende de diversos fatores, como o tipo e a concentração dos fosfolipídios, o método de preparo, o tamanho das vesículas e a solubilidade da substância ativa nas fases aquosa e lipídica. O principal componente de suas membranas é a fosfatidilcolina, podendo ser adicionado colesterol para aumentar a rigidez ou surfactantes, como colato de sódio, para conferir maior flexibilidade e deformabilidade, resultando nos chamados transferossomas, capazes de penetrar mais profundamente na pele²⁰.

Na indústria cosmética, os lipossomas figuram entre os sistemas pioneiros na aplicação da nanotecnologia, sendo amplamente investigados por seu potencial em otimizar o transporte de ingredientes ativos até a epiderme, podendo favorecer a hidratação e a reposição lipídica no estrato córneo. Ademais, quando empregados em formulações de protetores solares como carreadores de filtros UV (figura 5) — a exemplo do Octil Metoxicinamato (OMC) —, estudos indicam que essas estruturas podem aumentar a segurança e a eficácia dos produtos. Essa redução da toxicidade cutânea tende a ser justificada por quatro mecanismos nanotecnológicos fundamentais: a menor exposição direta do ativo, uma vez que a vesícula atua como um escudo físico que minimiza o contato imediato do composto químico irritante com as células viáveis; a entrega localizada, que pode favorecer a retenção restrita do filtro no estrato córneo,

mitigando o risco de absorção sistêmica; a liberação controlada, que possui a capacidade de evitar picos de concentração do ativo na pele, os quais poderiam desencadear reações adversas; e, por fim, a proteção contra degradação, visto que o encapsulamento pode resguardar a molécula da fotodegradação induzida pela radiação UV^{21,22,23}.

Figura 5- Estrutura do Lipossoma contendo um filtro UV



Fonte: Adaptado pelo autor da literatura²³.

4.1.3.2 Nanopartículas poliméricas

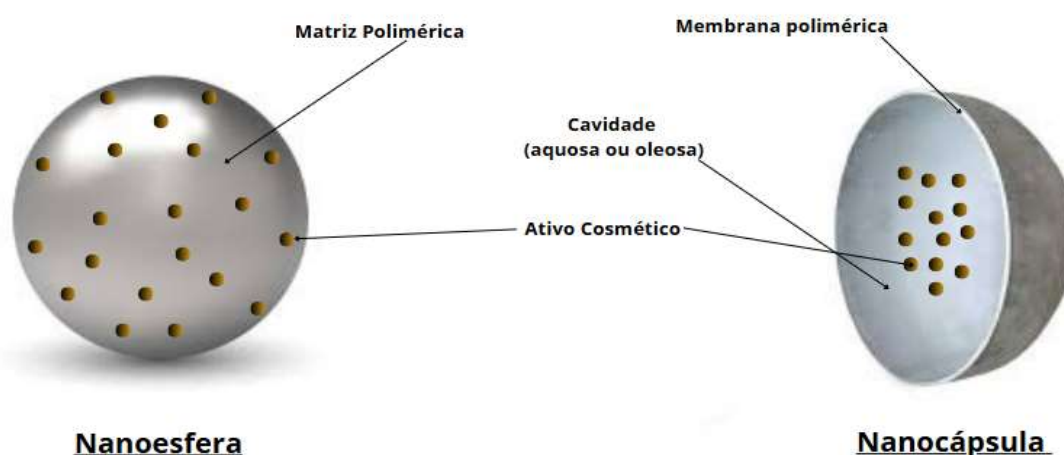
4.1.3.2.1 Nanocápsulas

As nanocápsulas consistem em sistemas do tipo core-shell (núcleo-invólucro), caracterizados por um núcleo oleoso circundado por uma membrana polimérica, apresentando diâmetro médio situado geralmente entre 100 e 500 nm (Figura 6). Nessas estruturas, a substância ativa pode estar dissolvida no compartimento oleoso central ou adsorvida na parede polimérica, a qual tende a ser composta por tensoativos não iônicos e polímeros biodegradáveis, como a policaprolactona e o ácido polilático. Essa arquitetura pode conferir maior estabilidade aos compostos encapsulados, uma vez que a parede polimérica atua como uma barreira protetora contra agentes externos (luz, oxigênio e variações de pH), o que auxilia na prevenção da degradação de ativos sensíveis.

Além disso, essa tecnologia possui o potencial de mascarar odores desagradáveis, frequentemente decorrentes da oxidação de lipídios ou da degradação de ativos específicos — como o odor característico de rancificação ou notas sulfurosas —, melhorando significativamente a aceitabilidade sensorial da formulação e evitando incompatibilidades entre os componentes^{24,25}.

A liberação a partir dessas nanocápsulas tende a ocorrer de forma sustentada. Esse processo pode ser mediado por mecanismos físico-químicos e biológicos, tais como: a difusão, que consiste na passagem gradual do composto através dos poros da matriz polimérica; a desorção, definida pelo desprendimento do ativo que se encontrava fisicamente aderido à superfície externa da cápsula; e a degradação ou erosão, caracterizada pela quebra e desgaste da membrana polimérica ao interagir com as enzimas e o pH da própria pele, culminando na liberação do conteúdo do núcleo^{24,26}.

Figura 6- Estrutura da Nanoesfera e Nanocápsula



Fonte: Elaborado pelo autor adaptado da literatura²⁷

4.1.3.2 Nanoesferas

As nanoesferas são sistemas nanoparticulados com dimensões semelhantes às das nanocápsulas (100 a 500 nm), constituídas por uma matriz polimérica sólida na qual o ativo se encontra uniformemente disperso ou adsorvido (figura 6). Diferentemente das nanocápsulas, não contêm óleo em seu núcleo, sendo formados por polímeros com propriedades físico-químicas distintas. Essa

configuração permite o aprisionamento de vitaminas, fragrâncias entre outros compostos, favorecendo uma liberação controlada e prolongada^{24,27}.

A liberação dos ativos nas nanoesferas ocorre por mecanismos de erosão, difusão e intumescência (absorção de fluído e aumento de volume). Esse processo promove uma deposição gradual do ativo na pele, resultando em uma nutrição contínua e em melhor manutenção do equilíbrio cutâneo^{27,28}.

Em suma, a distinção tecnológica fundamental entre esses dois sistemas poliméricos reside no modelo de compartimentalização da carga: o formato de reservatório líquido (nanocápsula) em oposição à rede estrutural contínua (nanoesfera). Consequentemente, a seleção do carreador ideal não se baseia em uma superioridade intrínseca de um sobre o outro, mas tende a ser pautada pelas características físico-químicas do ativo e pelo perfil sensorial desejado para o produto. As nanocápsulas costumam ser a via de escolha para compostos altamente lipofílicos e quimicamente instáveis, visto que o núcleo oleoso atua como um ambiente de solubilização ideal e oferece uma camada extra de proteção contra a degradação. Por outro lado, as nanoesferas podem ser estrategicamente selecionadas quando se deseja formular produtos isentos de lipídios (formulações *oil-free*, ideais para peles acneicas), ou quando o foco terapêutico exige que a liberação seja rigorosamente ditada pelo intumescimento da matriz sólida, favorecendo um aporte prolongado do ativo sem a necessidade de um núcleo carreador^{5,27,28}.

4.1.3.3 Micelas

As micelas são partículas coloidais de escala nanométrica, com diâmetro variando entre 5 e 100 nm, formadas por moléculas anfifílicas compostas por uma porção hidrofílica (afinidade com a água) e outra hidrofóbica (repele a água), como visto na figura 7. Elas se originam espontaneamente em meio aquoso quando a concentração de tensoativos ultrapassa a chamada concentração micelar crítica (CMC). Abaixo desses parâmetros, as moléculas permanecem dispersas na solução na forma de monômeros isolados; ao atingirem essas condições ideais, organizam-se dinamicamente em estruturas esféricas estáveis^{29,30}.

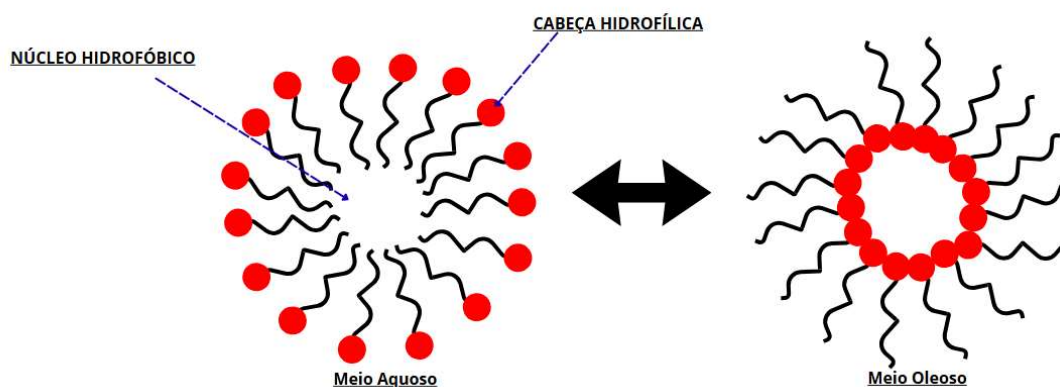
Nessas estruturas convencionais formadas em água, as caudas hidrofóbicas se agrupam no interior, constituindo o núcleo da micela, enquanto as cabeças hidrofílicas permanecem voltadas para o meio externo aquoso, permitindo a incorporação de substâncias lipofílicas em seu centro. Cumpre destacar, entretanto, que essa arquitetura possui caráter dinâmico e é estritamente dependente da polaridade do meio dispersante. Caso essas moléculas anfifílicas sejam veiculadas em uma formulação predominantemente apolar (como óleos minerais ou vegetais), elas possuem a capacidade de sofrer uma reorganização estrutural, originando as chamadas micelas reversas. Nesse cenário, ocorre uma inversão espacial: as cabeças hidrofílicas voltam-se para o interior do sistema — podendo aprisionar ativos hidrossolúveis em um pequeno microambiente aquoso —, enquanto as caudas hidrofóbicas se projetam para fora, interagindo diretamente com o meio externo oleoso^{29,31,32}.

Independentemente da conformação assumida, o mecanismo de disponibilização do ativo aprisionado está atrelado à natureza termodinâmica do sistema, que opera em um equilíbrio contínuo entre a forma agregada (micela) e as moléculas livres (monômeros). Quando a formulação é aplicada sobre a pele, o sistema sofre diluição por meio do espalhamento e da interação com os fluidos cutâneos. Se essa diluição reduzir a concentração local do tensoativo para valores inferiores à CMC, o equilíbrio desloca-se rapidamente para a forma monomérica. Esse processo culmina na desestabilização da micela, promovendo a desmontagem da estrutura e a consequente liberação do ativo no estrato córneo^{29,30}.

Nos últimos anos, as nanomicelas têm sido amplamente aplicadas em formulações cosméticas, principalmente em produtos de limpeza facial, como as águas micelares, por proporcionarem limpeza eficaz sem comprometer a integridade da barreira cutânea. Contudo, sob a ótica da estabilidade estrutural, as micelas diferem significativamente de carreadores poliméricos (como nanocápsulas e nanoesferas) ou lipossomas. Enquanto os sistemas poliméricos mantêm sua integridade arquitetônica independentemente do volume do meio, a estabilidade das micelas é dependente da concentração. Dessa forma, as micelas tendem a ser sistemas carreadores de menor estabilidade estrutural frente à diluição extrema, sendo ideais para ações de liberação rápida na superfície cutânea, mas menos indicadas quando o objetivo da formulação exige

o carregamento intacto e prolongado de ativos para camadas mais profundas^{5,29,33}.

Figura 7- Estrutura de uma micela



Fonte: Adaptado pelo autor da literatura^{29,31}

4.1.3.4 Fulerenos

Os fulerenos são nanoestruturas rígidas de carbono com dimensões extremamente reduzidas — o C60, por exemplo, apresenta uma ordem de grandeza de aproximadamente 1 nm (Figura 8). Embora possam apresentar conformações elipsoidais ou tubulares, destacam-se pela forma esférica oca, assemelhada a uma bola de futebol (*buckyballs*). Essa arquitetura singular permite que estas estruturas atuem como 'gaiolas moleculares', possuindo a capacidade de aprisionar pequenos átomos em seu interior oco, ao passo que moléculas maiores e ativos cosméticos são estrategicamente carregados por meio de adsorção ou conjugação em sua superfície funcionalizada. Além disso, devido à sua altíssima afinidade por elétrons, o próprio fulereno atua ativamente como um potente agente antioxidante, protegendo as células do estresse oxidativo na pele^{34,35,36}.

Figura 8- Fulereo (C60)

Fonte: Adaptado pelo autor da literatura³⁴

Todavia, a viabilidade prática dos fulerenos em formulações cosméticas enfrenta obstáculos significativos. Primeiramente, sua natureza originalmente hidrofóbica exige estratégias de modificação superficial para viabilizar a solubilidade em água. Além disso, o elevado custo de produção e purificação do C60 puro tende a restringir sua aplicação a dermocosméticos de luxo ou nichos de alta performance. Sob a ótica da segurança, embora as modificações químicas aumentem a biocompatibilidade, o tamanho diminuto dessas partículas exige cautela, visto que sua capacidade de translocação celular e potenciais efeitos toxicológicos de longo prazo ainda são amplamente debatidos na literatura toxicológica^{36,37}.

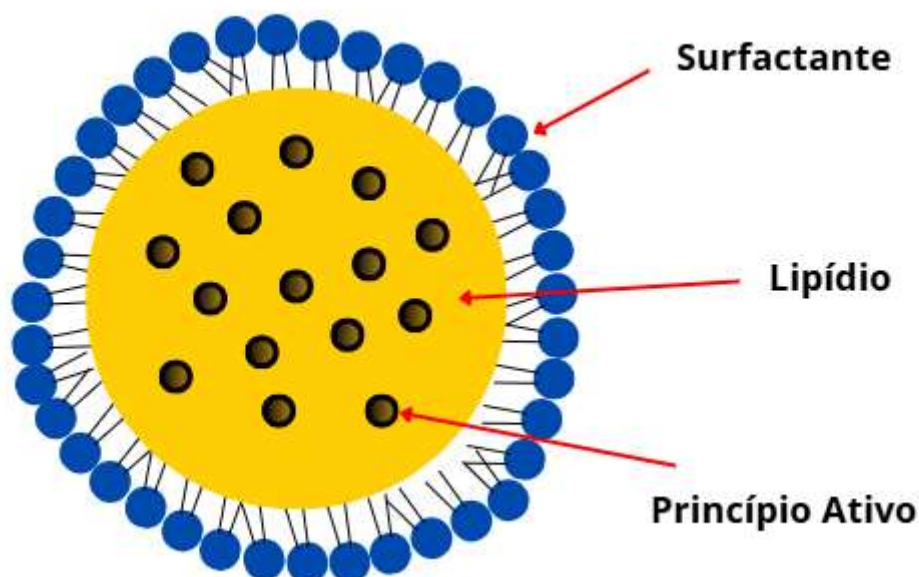
No campo da eficácia, os fulerenos, particularmente o C60, são investigados por seu elevado poder antioxidante, atuando como 'esponjas' de radicais livres. Esse mecanismo é crucial, uma vez que o estresse oxidativo pode ativar a tirosinase, enzima essencial na síntese de melanina. Ao mitigar esse estresse, os fulerenos possuem o potencial de inibir a atividade da tirosinase e reduzir a produção de pigmentos. Estudos indicam que seus derivados podem atenuar a melanogênese, tornando-os promissores para tratamentos de hiperpigmentação

e rejuvenescimento, desde que assegurada a estabilidade química e a segurança toxicológica da formulação final^{35,36,37}.

4.1.3.5 Nanopartículas Lipídicas Sólidas

As Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS) figuram como uma alternativa tecnológica relevante no desenvolvimento de nanossistemas. Estes vetores caracterizam-se por possuírem um formato predominantemente esférico e um diâmetro que costuma variar entre 40 e 1000 nm. Sua estrutura distingue-se pela presença de um núcleo sólido e lipofílico, composto majoritariamente por acilgliceróis, ácidos graxos, triglicerídeos, esteroides e ceras, envolto por uma camada de agentes tensoativos para assegurar a estabilidade da dispersão (figura 9). Cumpre ressaltar, contudo, que esse núcleo nem sempre se apresenta de forma homogênea. Dependendo da composição lipídica e das condições termodinâmicas do sistema, a matriz pode exibir imperfeições cristalinas e diferentes configurações estruturais (polimorfismo)^{38,39}.

Figura 9- Estrutura Geral das Nanopartículas Lipídicas Sólidas



Fonte: Adaptado pelo autor da Literatura³⁸

Em comparação a alguns métodos tradicionais de síntese de nanopartículas poliméricas, as NLS destacam-se por não requererem aditivos de polimerização potencialmente nocivos — embora seja importante notar que diversos sistemas poliméricos modernos também já dispensem o uso de tais compostos. Dada a natureza lipídica assemelhada às membranas biológicas, as NLS tendem a apresentar elevada biocompatibilidade. Ademais, a rigidez do núcleo reduz a mobilidade molecular das substâncias incorporadas. Do ponto de vista da cinética de liberação, essa matriz sólida atua como uma barreira física mais restritiva em comparação a núcleos líquidos, dificultando a difusão rápida do ativo e favorecendo um perfil de liberação altamente sustentado. Tal característica auxilia na proteção de compostos lábeis, como o ácido retinoico e o tocoferol, contra a hidrólise ou oxidação^{5,40,41}.

No âmbito cosmético, a aplicação das NLS é ampla devido à sua capacidade de formar um filme regular, coeso e oclusivo sobre a pele. O efeito oclusivo caracteriza-se pela formação de uma fina barreira física na superfície do estrato córneo que minimiza a evaporação da água (redução da perda de água transepidermica), promovendo assim uma hidratação cutânea passiva. O sistema possibilita a modulação da entrega do ativo, propriedade particularmente benéfica em formulações de proteção solar, onde se deseja uma liberação duradoura e com menor taxa de penetração sistêmica. Apesar dessas vantagens, as NLS apresentam limitações tecnológicas inerentes à sua estrutura cristalina. As principais desvantagens incluem a baixa capacidade de encapsulação para determinados ativos e o risco de expulsão do fármaco durante o armazenamento. Esse fenômeno de expulsão tende a ocorrer porque a matriz lipídica pode sofrer transições polimórficas ao longo do tempo, reorganizando-se em redes cristalinas mais perfeitas (ordenadas) que 'espremam' e ejetam a molécula encapsulada para o meio externo^{38,40,42}.

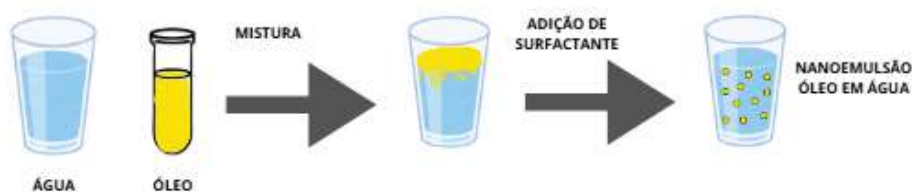
4.1.3.6 Nanoemulsões

As nanoemulsões configuram-se como nanodispersões constituídas por duas fases líquidas imiscíveis (aquosa e oleosa) e um ou mais agentes tensoativos. Embora mantenham uma heterogeneidade em nível microscópico, apresentam-se como um sistema de aspecto macroscópico homogêneo, frequentemente

translúcido ou transparente e de baixa viscosidade. As gotículas formadas possuem dimensões reduzidas, com diâmetro geralmente entre 10 e 500 nm. Dependendo da proporção das fases e do balanço hidrófilo-lipófilo (EHL) do tensoativo empregado, podem ser classificadas como óleo-em-água (O/A) ou água-em-óleo (A/O)^{43,44}.

As nanoemulsões do tipo O/A são as mais utilizadas na cosmética (figura 10), uma vez que seu interior oleoso atua como um reservatório para compostos lipofílicos, como antioxidantes e agentes antienvhecimento. A reduzida dimensão das gotículas proporciona uma elevada área de superfície de contato, o que pode otimizar a permeação cutânea. Contudo, essa potencialização da biodisponibilidade não é uma regra geral: ela depende estritamente da afinidade (coeficiente de partição) do ativo e da polaridade do sistema. Ativos lipofílicos tendem a ser carregados com maior eficácia em sistemas O/A, enquanto os hidrofílicos exigem sistemas A/O. Diferentemente das NLS, que possuem matrizes sólidas, a liberação dos ativos nas nanoemulsões costuma ocorrer de forma mais rápida por meio da difusão direta: a molécula partíciona da fase interna fluida para a fase contínua e, subsequentemente, para o estrato córneo^{39,43,45}.

Figura 10- Esquema de formação da Nanoemulsão O/A



Fonte: Adaptado pelo autor da literatura⁴⁵

No que tange à hidratação, as nanoemulsões atuam como emolientes, promovendo a redução da perda de água transepidérmica. Entretanto, é imperativo destacar que o efeito oclusivo desses sistemas líquidos tende a ser significativamente inferior ao promovido pelas Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS). Enquanto as NLS formam um filme sólido, cristalino e altamente obstrutivo sobre a pele, as nanoemulsões depositam um filme lipídico fluido, conferindo uma oclusão mais branda, porém sensorialmente superior^{42,46}.

Do ponto de vista estético, destacam-se por serem fluidas, não gordurosas e de rápida absorção, sendo aplicadas em cremes corporais, sérums e produtos

capilares — onde o desafio tecnológico reside em garantir a limpeza sem a remoção excessiva dos componentes condicionantes⁴⁶.

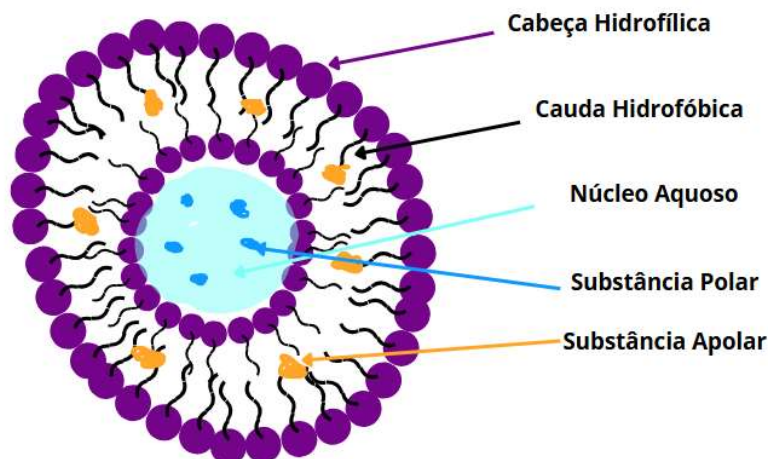
Por fim, a aplicação destes nanossistemas exige domínio sobre sua físico-química coloidal. As nanoemulsões são sistemas termodinamicamente instáveis, porém apresentam elevada estabilidade cinética. Essa estabilidade ocorre porque o tamanho diminuto das gotas faz com que o movimento Browniano — o movimento aleatório e contínuo das partículas gerado pelo choque térmico com as moléculas do fluido — supere as forças gravitacionais, evitando a rápida separação de fases (sedimentação ou cremação). Apesar disso, esse mesmo movimento Browniano provoca colisões constantes entre as gotículas. Se a película interfacial de tensoativo não for suficientemente repulsiva, essas colisões culminam em instabilidade física, desencadeando processos como a floculação (agrupamento das gotas) e a coalescência (fusão das gotas), comprometendo a formulação e a liberação controlada dos ativos^{44,47}.

4.1.3.7 Niossomas

Os niossomas são definidos como vesículas coloidais formadas pela automontagem de tensoativos não iônicos em meio aquoso. Estes nanossistemas, cuja estrutura assemelha-se à dos lipossomas, são constituídos majoritariamente por esses surfactantes, sendo o colesterol frequentemente adicionado não como componente principal, mas como um agente estabilizante da bicamada, conferindo rigidez estrutural e controlando a permeabilidade da vesícula. Do ponto de vista morfológico, os niossomas apresentam dimensões nanométricas variando geralmente entre 10 e 200 nm, dependendo do método de preparação adotado, que pode incluir a hidratação de filme fino e a sonicação, entre outros. Sua arquitetura vesicular confere-lhes um caráter anfifílico, permitindo a incorporação simultânea de substâncias lipofílicas (retidas na bicamada) e hidrofílicas (encapsuladas no núcleo aquoso), como visto na figura 11. A introdução dos niossomas visou superar limitações intrínsecas aos lipossomas convencionais. As evidências apontam que a utilização de surfactantes não iônicos confere a estes sistemas uma maior estabilidade físico-química, tornando-os mais resistentes à oxidação e à hidrólise. Além disso,

apresentam vantagens como baixa toxicidade, facilidade de escalonamento industrial, menor custo de produção e biocompatibilidade^{48,49,50}.

Figura 11- Estrutura do Niossomas



Fonte: Elaborado pelo autor inspirado na literatura⁴⁹

No contexto dermatológico, os niossomas atuam como potentes sistemas de liberação controlada. A disponibilização do ativo costuma ocorrer por difusão através da bicamada do tensoativo ou por meio da fusão e desestruturação gradual da vesícula ao interagir com a superfície cutânea. A aplicação tópica destas vesículas promove um aumento da fluidez da matriz lipídica intercelular do estrato córneo. Esse fenômeno fisiológico ocorre porque os tensoativos não iônicos atuam como promotores de permeação, intercalando-se nos lipídios altamente ordenados da pele e desorganizando temporariamente essa barreira, além de hidratá-la^{50,51}.

Essa interação biomolecular elucidada o perfil farmacocinético do sistema: a capacidade dos niossomas de penetrar nas camadas superficiais cria um reservatório do ativo na epiderme (efeito *depot*). Essa retenção local eleva o tempo de residência do fármaco no tecido-alvo e garante uma liberação lenta e sustentada. Conseqüentemente, ao evitar um influxo rápido e maciço do composto para a derme (camada vascularizada), o sistema reduz expressivamente a probabilidade de absorção sistêmica indesejada. Entretanto, apesar da vasta diversidade de uso e benefícios, a tecnologia niossomal enfrenta desafios relacionados à estabilidade física. O tempo de prateleira pode ser

comprometido por fenômenos como fusão, agregação e vazamento do composto ativo, bem como pela possibilidade de hidrólise da substância encapsulada, exigindo rigoroso controle nos processos de preparo e conservação^{50,51,52}.

Apesar desses desafios físicos, a escolha tecnológica pelos niossomas justifica-se quando comparada a outros nanocarreadores. Em relação aos seus análogos diretos, os lipossomas, os niossomas tendem a oferecer maior estabilidade química frente à oxidação e menor custo produtivo. Diferentemente das nanomicelas — que são agregados de monocamada altamente dependentes da diluição —, a robusta bicamada niossomal permite o carregamento simultâneo de ativos hidrofílicos e lipofílicos com maior resistência estrutural. Por fim, ao contrastá-los com matrizes rígidas como as Nanopartículas Poliméricas e as NLS, evidencia-se uma complementaridade de propriedades: enquanto as partículas sólidas garantem maior vida útil de prateleira e alta oclusão cutânea, as vesículas niossomais destacam-se por sua maleabilidade. Essa elasticidade confere aos niossomas a capacidade de se deformar e permear dinamicamente através dos microcanais do estrato córneo, otimizando a entrega do ativo^{29,50,51}.

Com o intuito de consolidar as características de todas as estruturas discutidas nesta revisão, a tabela 1 agrupa a classificação de labilidade e as aplicações práticas de cada sistema nanométrico abordado. Para a correta interpretação da tabela, é fundamental esclarecer o critério de labilidade. Neste contexto, classificar um sistema como 'lábil' significa que sua estrutura se desfaz com facilidade quando entra em contato com o ambiente cutâneo.

Sistemas lábeis (como lipossomas, micelas, NLS e nanoemulsões) são mantidos unidos por forças de atração muito fracas. Por isso, estímulos simples do uso diário — como a temperatura do corpo, a diluição nos fluidos da pele ou o próprio atrito ao espalhar o produto — são suficientes para desestruturar a partícula. É exatamente esse 'desmanche' programado que permite a liberação do ativo na pele⁵³.

Por outro lado, as partículas estruturadas por polímeros (nanocápsulas e nanoesferas) possuem ligações muito mais fortes, fazendo com que sua abertura dependa do tempo que o material escolhido leva para se degradar⁵. Por fim, os fulerenos são uma exceção rígida: por serem formados unicamente por

fortes ligações de carbono, atuam como 'gaiolas' estruturalmente inflexíveis e insolúveis nas condições normais de aplicação³⁵.

Tabela 1 - Perfil tecnológico e aplicações práticas das principais nanoestruturas em produtos cosméticos

NANOESTRUTURA	CLASSIFICAÇÃO	COMPOSIÇÃO	UTILIZAÇÃO
Lipossomas	Lábil	Vesículas de Bicamadas fosfolipídicas ¹⁹ .	Crems anti-idade e hidratantes faciais para entrega de vitaminas e ativos hidrofílicos ²⁰ .
Nanocápsulas	Depende do Polímero	Núcleo revestido por uma membrana polimérica ⁵ .	Protetores solares, perfumes de longa duração e produtos para tratamento de acne ²⁴ .
Nanoesferas	Depende do Polímero	Matriz polimérica contínua (o ativo é disperso na rede) ⁵ .	Produtos para esfoliação química controlada e fórmulas que exigem liberação prolongada na superfície ²⁷ .
Micelas	Lábil	Agregados de surfactantes ²⁹ .	Águas micelares para remoção de maquiagem e limpeza suave da pele ³⁰ .
Fulerenos	Insolúvel	Estrutura esférica composta inteiramente por átomos de carbono ³⁴ .	Sérums antioxidantes de alta performance e produtos voltados para proteção contra poluição e radiação UV ³⁷ .
NLS	Lábil	Matriz de lipídios que são sólidos à temperatura ambiente ³⁸ .	Batons, Crems oclusivos e protetores solares ⁴⁰ .
Nanoemulsões	Lábil	Gotículas de óleo/água estabilizadas por tensoativos ⁴³ .	Sprays capilares, loções fluidas e sérums de rápida absorção ⁴⁴ .
Niossomas	Lábil	Vesículas de surfactantes não-iônicos ⁴⁹ .	Alternativa aos lipossomas para maior estabilidade química ⁵⁰ .

Fonte: Elaborado pelo autor

4.2 Métodos de avaliação da estabilidade de cosméticos

Este capítulo descreve os métodos de avaliação da estabilidade de formulações cosméticas. Para isso, a fundamentação teórica baseia-se nas diretrizes oficiais estabelecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2004), que padroniza os ensaios físicos, químicos e microbiológicos

básicos exigidos no Brasil. Entretanto, tratando-se de sistemas nanoestruturados, faz-se imperativo recorrer também às diretrizes do *Food and Drug Administration* (FDA), em especial ao seu guia sobre a segurança de nanomateriais em cosméticos (2014). O FDA ressalta que, devido à alta relação área/volume e às propriedades de superfície, os nanomateriais apresentam comportamentos físico-químicos e perfis de estabilidade distintos de seus equivalentes macroscópicos, exigindo parâmetros de avaliação mais rigorosos e específicos.

A realização dos testes de estabilidade é mandatória em etapas estratégicas do ciclo de vida do produto, ocorrendo durante o desenvolvimento de novas formulações e na avaliação de lotes-piloto. A execução torna-se indispensável sempre que houver mudanças significativas no processo de fabricação, na procedência das matérias-primas ou nos materiais de acondicionamento primário. No caso de sistemas nanoestruturados, a etapa de escalonamento (*scale-up*) é crítica. Além das clássicas variações de temperatura e velocidade de agitação, a transição da bancada para a escala industrial envolve alterações complexas que influenciam diretamente a nucleação e o tamanho das nanopartículas. Fatores como a geometria dos misturadores, as taxas de cisalhamento (*shear rate*), o tempo de residência sob alta pressão (em homogeneizadores), a ordem de adição das fases e as taxas de resfriamento podem desestabilizar o sistema termodinâmico, induzindo polidispersão ou agregação prematura das partículas.

A determinação da estabilidade exige a exposição das amostras a diferentes condições de estresse ambiental, cujo propósito central é simular, de forma acelerada ou extrema, as situações logísticas e de prateleira que o cosmético enfrentará durante sua vida útil no mercado. O aquecimento em estufas (variando de $37 \pm 2^\circ\text{C}$ a $50 \pm 2^\circ\text{C}$), por exemplo, atua primordialmente como um ensaio de envelhecimento acelerado — estimando o comportamento do produto a longo prazo — e mimetiza o estresse térmico sofrido durante o transporte em veículos não refrigerados em climas tropicais. Por outro lado, a exposição a baixas temperaturas em refrigeradores ($5 \pm 2^\circ\text{C}$) ou freezers simula o armazenamento em zonas de clima frio, condição que pode forçar a cristalização de lipídios ou a precipitação de ativos. Já a exposição à radiação luminosa simula

o contato contínuo com a luz artificial nas vitrines comerciais ou a luz solar no uso cotidiano.

Em suma, o que se busca medir com essas exposições é a resiliência termodinâmica da formulação para prever seu prazo de validade (*shelf life*). Nessas condições adversas, não se avalia apenas a manutenção do aspecto visual; verifica-se analiticamente se o estresse simulado provocou oscilações de pH (indicando hidrólise de ativos ou oxidação de lipídios), alterações na reologia/viscosidade (sinalizando quebra de rede polimérica ou coalescência) ou a degradação química quantificável do ativo carregado. Complementarmente, aplicam-se ciclos de congelamento e descongelamento para testar a robustez frente a choques térmicos bruscos — simulando, por exemplo, o trânsito do produto de um compartimento de carga gelado para um galpão quente —, o que força a expansão e retração da água e pode romper a membrana dos nanocarreadores de forma irreversível.

Antes de submeter o produto a esses estudos de longa duração, recomenda-se a aplicação do teste de centrifugação. Embora a literatura clássica frequentemente cite o emprego de 3.000 rpm por 30 minutos, é crucial ressaltar que essa não é uma regra estática. A velocidade e o tempo de centrifugação devem ser ajustados conforme a viscosidade e a natureza da formulação. O objetivo deste ensaio mecânico preliminar é forçar a separação de fases pela gravidade acelerada, diagnosticando instabilidades macroscópicas graves. Contudo, aprovar um nanocosmético neste teste visual não garante sua estabilidade estrutural. Esta é a principal limitação das avaliações clássicas para nanossistemas: testes macroscópicos falham em detectar instabilidades iniciais e silenciosas, como a agregação em escala nanométrica, variações na carga de superfície ou pequenos vazamentos do fármaco encapsulado. Portanto, para sistemas nanoestruturados, o monitoramento deve ser obrigatoriamente complementado por análises instrumentais periódicas de tamanho de partícula, Índice de Polidispersão (PDI) e Potencial Zeta.

4.2.1 Estabilidade preliminar

A fase inicial, denominada Estabilidade Preliminar, objetiva nortear a seleção das formulações mais promissoras durante o desenvolvimento laboratorial. O

tempo de execução deste estudo não é estático; ele depende intrinsecamente das características da formulação e da velocidade de resposta do sistema aos estresses aplicados, variando comumente entre 15 e 30 dias. Este estudo utiliza condições térmicas extremas para forçar reações e sinais de instabilidade que, em condições normais, levariam meses para se manifestar. Ressalta-se que, devido ao seu caráter de estresse severo, esta etapa não se destina à estimativa de *shelf-life* (prazo de validade), mas sim à triagem rápida de protótipos que demonstrem resiliência física mínima para seguir no processo de desenvolvimento.

Quanto ao procedimento, as amostras devem ser preferencialmente acondicionadas em recipientes de vidro neutro e transparentes, com vedação hermética para impedir a perda de vapores ou fases. É essencial que o envase evite a incorporação de ar e que se reserve um espaço vazio (*headspace*) correspondente a cerca de um terço do frasco para as trocas gasosas. Caso haja incompatibilidade entre o vidro e os componentes da fórmula, outros materiais podem ser selecionados, inclusive o material de acondicionamento final, para antecipar testes de compatibilidade com a embalagem.

Nesta etapa, a avaliação busca identificar precocemente falhas na arquitetura do sistema. Analisa-se criteriosamente a ocorrência de separação de fases (como a cremação ou sedimentação), alterações na homogeneidade e mudanças sensoriais, como cor e odor (que podem sinalizar oxidação química). Analiticamente, monitoram-se parâmetros críticos como o pH — indicador de estabilidade química e integridade de ativos — e a viscosidade, que reflete a manutenção da rede estrutural da formulação. Para sistemas nanoestruturados, instabilidades detectadas nesta fase são sinais de alerta de que a partícula possui alta fragilidade estrutural ou de que o sistema de tensoativos é ineficaz em mantê-la íntegra. Esses sinais exigem ajustes imediatos na formulação antes que o produto avance para a fase de escalonamento (*scale-up*).

Durante o estudo, as formulações são submetidas a aquecimento em estufas, resfriamento em geladeiras ou freezers, além de ciclos alternados de temperatura. Esses ciclos submetem a formulação a choques térmicos bruscos, como períodos de 24 horas sob calor (até 50°C) e frio (-5°C) extremos, testando a robustez da rede estrutural por períodos que podem chegar a quatro semanas, dependendo da estabilidade demonstrada pela fórmula.

4.2.2 Estabilidade acelerada

A estabilidade acelerada visa fornecer subsídios para a previsão do comportamento do produto a médio e longo prazo, auxiliando na estimativa do seu *shelf life* (prazo de validade) e na verificação da compatibilidade entre a formulação e o material de acondicionamento. Este estudo é aplicado tanto na fase de desenvolvimento quanto nas etapas iniciais de produção industrial, ou sempre que ocorrerem alterações relevantes em ingredientes, processos fabris e equipamentos.

Contudo, é crucial destacar as limitações inerentes a esta etapa analítica. A estimativa do prazo de validade a partir de dados acelerados não é uma correlação direta. Ela depende da aplicação de modelos matemáticos e de cinética química (como a equação de Arrhenius), que extrapolam as taxas de degradação sofridas em altas temperaturas para prever o comportamento do produto nas condições normais de armazenamento. Além disso, a confiabilidade desses resultados preditivos possui restrições: a exposição contínua a temperaturas muito elevadas pode desencadear vias de degradação complexas que jamais ocorreriam em temperatura ambiente, gerando falsos positivos para instabilidade. Por isso, os dados da estabilidade acelerada são indicativos provisórios e exigem validação posterior obrigatória através do estudo de estabilidade de longa duração (estabilidade de prateleira).

Em relação ao procedimento metodológico, recomenda-se o uso de frascos de vidro e deve-se evitar a incorporação excessiva de ar durante o envase. Diferentemente de antigas padronizações, o volume do *headspace* (espaço vazio no topo do frasco) não obedece a uma regra universal de um terço da capacidade; sua proporção deve ser dimensionada estritamente de acordo com as necessidades da formulação. O formulador deve considerar fatores como a presença de compostos voláteis, a suscetibilidade dos ativos à oxidação e o risco de estufamento do frasco. É também recomendável realizar o teste simultaneamente na embalagem final, antecipando a avaliação de interações físico-químicas entre o produto e o recipiente. Diferente da etapa preliminar, este estudo emprega estresses térmicos ligeiramente menos extremos e possui duração padrão de 90 dias, podendo estender-se por seis meses ou até um ano, conforme a complexidade do nanossistema. As amostras são submetidas a

estufas, refrigeradores e à exposição luminosa (solar, lâmpadas de xenônio ou ultravioleta) para monitorar degradações fotoquímicas.

A avaliação das amostras ocorre com periodicidade pré-definida, sendo usual o monitoramento no tempo zero, após 24 horas e nos intervalos de 7, 15, 30, 60 e 90 dias. Para estudos prolongados, realizam-se verificações mensais. O rigor no cumprimento desses intervalos é essencial para a confiabilidade dos resultados, pois permite a construção de curvas de degradação precisas ao longo do tempo. São os dados dessas curvas que alimentarão os modelos matemáticos preditivos, fornecendo a base técnica para atestar o período exato em que o cosmético manterá suas especificações de segurança e eficácia.

4.2.3 Teste de prateleira

O estudo de estabilidade de prateleira, ou de longa duração, tem por finalidade validar os limites de estabilidade e confirmar o prazo de validade (*shelf life*) previamente estimado nos ensaios acelerados. Este estudo é conduzido até a data de validade pretendida para o produto ou até que se observe uma desestabilização significativa que comprometa sua segurança ou eficácia. Diferente dos ensaios anteriores, este é o estudo definitivo: caso haja divergência entre os resultados da estabilidade acelerada e os de prateleira, prevalecem sempre os dados obtidos em tempo real, exigindo a revisão imediata do prazo de validade e das condições de armazenamento do produto.

No que concerne ao procedimento, amostras representativas são armazenadas em condições que mimetizam o uso e armazenamento reais. Ressalta-se que o armazenamento nem sempre ocorre em temperatura ambiente; as condições de estocagem devem ser condizentes com as instruções de rotulagem do produto (ex: temperatura ambiente, refrigeração ou proteção específica da luz). A periodicidade das avaliações é estabelecida pelo formulador, sendo comum o monitoramento trimestral no primeiro ano e semestral no segundo ano.

Embora seja o método mais confiável, o teste de prateleira possui limitações críticas, principalmente o seu longo tempo de execução, que não permite respostas rápidas para mudanças em lotes produtivos ou novas matérias-primas. Além disso, para sistemas nanoestruturados, a avaliação puramente

visual e organoléptica (cor, odor, aspecto) é insuficiente e pode ser enganosa. Nestes sistemas, o que se mede especificamente é a manutenção da arquitetura nanométrica ao longo do tempo.

Para sistemas nanoestruturados, o protocolo deve obrigatoriamente incluir análises instrumentais periódicas para detectar instabilidades "invisíveis" ao olho nu. Avalia-se o Tamanho de Partícula e o Índice de Polidispersão (PDI), para verificar se houve agregação; o Potencial Zeta, para monitorar a estabilidade eletrostática da superfície; e a Eficiência de Encapsulação, para garantir que o ativo não está sendo liberado prematuramente da cápsula para o meio externo (vazamento). Somente a convergência desses dados instrumentais com os parâmetros físico-químicos clássicos (como pH e viscosidade) e microbiológicos pode atestar que o sistema nanoestruturado permanece funcional e seguro até o final do seu prazo de validade.

4.2.4 Parâmetros de avaliação da Estabilidade

4.2.4.1 Análises Organolépticas

Os ensaios organolépticos consistem em procedimentos que utilizam os órgãos dos sentidos para avaliar propriedades como aspecto, cor, odor, sabor e tato. Essas análises fornecem parâmetros imediatos sobre o estado da amostra, permitindo o reconhecimento primário de instabilidades como separação de fases, precipitação e turvação. Para sua execução, é indispensável a utilização de uma amostra de referência (padrão) mantida em condições controladas, além de considerar a forma física do produto, seja ele sólido, semissólido ou líquido.

- **Aspecto:** A avaliação ocorre por meio de inspeção visual, comparando-se as características macroscópicas da amostra em estudo com o padrão estabelecido. O objetivo é verificar se houve manutenção da homogeneidade ou o surgimento de alterações físicas. Essas alterações visíveis incluem fenômenos como a separação de fases (cremação, floculação ou sedimentação), precipitação ou cristalização de ativos, turvação atípica, formação de grumos, exsudação (liberação de líquido em géis ou pomadas) e a perda do brilho ou da opacidade original. No contexto de nanocosméticos, o surgimento visual de turvação ou precipitados geralmente indica o estágio final de um processo de agregação das nanopartículas.

- **Cor:** A análise colorimétrica pode ser realizada de forma visual ou instrumental. No método visual, compara-se a cor da amostra com o padrão sob luz natural ou artificial controlada. Já o método instrumental utiliza equipamentos para substituir a percepção humana, empregando colorímetros (com filtros de luz específicos) ou espectrofotômetros que utilizam diversos comprimentos de onda na região do visível. Segundo a ANVISA, alterações na coloração original indicam frequentemente processos de instabilidade química, como a oxidação de lipídios ou de ativos sensíveis (que geralmente causa amarelamento ou escurecimento), fotodegradação induzida pela luz, variações de pH que desestabilizam corantes ou extratos vegetais, e até mesmo contaminação microbiológica. Além disso, no âmbito dos sistemas nanoestruturados, o FDA ressalta que o aumento do tamanho da partícula (agregação) altera a forma como o nanocarreador refrata e espalha a luz, podendo modificar a opacidade e a percepção visual da cor do sistema, mesmo na ausência de degradação química do ativo.
- **Odor:** O ensaio é conduzido através da comparação direta entre o olfato do analista e as amostras (estudo e referência), devendo ambas estarem acondicionadas em materiais de embalagens idênticos.

De acordo com os critérios de avaliação, a formulação em teste deve apresentar conformidade com o padrão de referência preestabelecido. Contudo, conforme orienta o Guia da ANVISA, 'conformidade' não significa imutabilidade absoluta. Na prática do desenvolvimento analítico, exige-se que a amostra permaneça dentro de limites de especificação aceitáveis (faixas de tolerância previamente definidas pelo formulador). Pequenas alterações organolépticas podem ser toleradas ao longo do tempo, desde que ensaios complementares comprovem que essas oscilações não comprometem a segurança e a finalidade proposta pelo cosmético.

A correlação dessas análises organolépticas com o desempenho final do sistema é direta: alterações macroscópicas severas — como escurecimento profundo, odores rançosos ou separação de fases — frequentemente indicam degradação química do ativo ou colapso da matriz carreadora, resultando em perda incontestável da eficácia do produto. Entretanto, baseando-se nas diretrizes do FDA para nanomateriais, é mandatório ressaltar que a inspeção visual não é um parâmetro suficiente para sistemas nanoestruturados. Em

nanocosméticos, falhas críticas que afetam drasticamente a eficácia e a permeação cutânea — como o vazamento silencioso do fármaco encapsulado ou aglomerações em escala nanométrica — ocorrem muito antes de gerarem qualquer impacto visual perceptível na cor ou na textura da formulação. Portanto, para esses sistemas, a aprovação exige que os dados organolépticos sejam obrigatoriamente cruzados e validados por análises instrumentais quantitativas, atestando que a arquitetura nanométrica se manteve funcional e dentro de seus limites aceitáveis.

4.2.4.2 Análises Físico-Químicas

Os ensaios físico-químicos são operações técnicas destinadas a determinar as características de um produto por meio de procedimentos especificados. Para assegurar resultados válidos, os equipamentos devem passar por manutenção e calibração periódicas, com registros devidamente arquivados para fins de rastreabilidade. Entretanto, no contexto de sistemas nanoestruturados, esses ensaios transcendem o controle de qualidade básico exigido pela ANVISA, tornando-se ferramentas fundamentais para monitorar o comportamento termodinâmico das partículas, em conformidade com as exigências do FDA. Os métodos mais usuais incluem:

Determinação do pH: O pH representa a acidez ou alcalinidade de uma solução, medido por potenciometria através da diferença de potencial entre eletrodos imersos na amostra. Para sistemas nanoestruturados, o pH não é apenas um indicador de compatibilidade cutânea, mas um fator crítico de estabilidade. O pH do meio determina o grau de ionização dos tensoativos e polímeros que formam a nanopartícula. Uma oscilação indesejada do pH pode alterar a carga superficial do nanocarreador, reduzindo drasticamente as forças de repulsão eletrostática entre as partículas. O resultado dessa alteração é a aproximação, agregação irreversível e eventual precipitação do sistema⁵⁴.

Determinação da Viscosidade: Define-se como a resistência de um produto à deformação ou ao fluxo. É comumente medida por viscosímetros rotativos (que avaliam o torque de um fuso imerso no fluido) ou capilares (como o de Ostwald, que mede o tempo de escoamento). A viscosidade exerce influência direta e profunda na estabilidade de sistemas nanoestruturados. Fundamentada na Lei

de Stokes, a alta viscosidade da fase contínua (externa) atua como uma barreira mecânica que reduz a mobilidade cinética das nanopartículas. Ao restringir o movimento, minimizam-se os choques interparticulares, prevenindo a coalescência. Uma queda brusca na viscosidade durante a vida útil do produto é um indicativo grave de que a rede estrutural se rompeu, deixando as partículas livres para agregar ou separar⁵⁵.

Determinação da Densidade: Define-se como a relação entre a massa e o volume de uma amostra, geralmente avaliada por picnometria (para líquidos e semissólidos) ou por densímetros digitais. Para o controle de nanossistemas, a densidade está intrinsecamente conectada à viscosidade na prevenção de instabilidades. A diferença de densidade entre a fase dispersa (a nanopartícula) e a fase contínua é a força motriz para os fenômenos de cremação (quando a partícula flutua) ou sedimentação (quando a partícula afunda). Ao formular o cosmético buscando equalizar as densidades das fases, o formulador inibe a separação física do sistema, garantindo uma distribuição homogênea do ativo⁵⁴.

Teor de Água/Umidade: Destina-se à determinação quantitativa de água, sendo os métodos mais usuais a gravimetria ou a titulação de Karl-Fischer. É um parâmetro importante para avaliar perdas por evaporação ou para monitorar formulações anidras (sem água)⁵⁴.

A avaliação da estabilidade de nanocosméticos exige a incorporação de métodos instrumentais específicos, essenciais para detectar instabilidades silenciosas que antecedem as alterações macroscópicas. Os principais ensaios incluem:

Distribuição de Tamanho de Partícula: A medição do tamanho nanométrico é habitualmente realizada por Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS). O tamanho da partícula influencia diretamente a via de permeação cutânea e a estabilidade física do sistema. O aumento do diâmetro médio ao longo dos estudos de estabilidade é a principal prova instrumental de que as partículas estão sofrendo agregação prematura⁵⁶.

Potencial Zeta: Avalia a carga elétrica na superfície das nanopartículas por mobilidade eletroforética. É o indicador principal da repulsão eletrostática. Valores de Potencial Zeta elevados (em módulo, geralmente acima de ± 30 mV)

indicam que as partículas possuem carga suficiente para se repelirem fortemente, garantindo a estabilidade em longo prazo do sistema nanoestruturado⁵⁶.

Eficiência de Encapsulação (EE): Consiste em quantificar, geralmente por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC), a proporção do ativo que permanece efetivamente retido no interior ou na matriz da nanopartícula em relação à quantidade de ativo livre no meio externo. Oscilações na EE durante a estabilidade indicam o "vazamento" indesejado do fármaco, evidenciando a fragilidade estrutural do carreador⁵⁶.

4.2.4.3 Análises Microbiológicas

A avaliação microbiológica tem como propósito confirmar a adequação e a robustez do sistema conservante escolhido ao longo do prazo de validade pretendido. É crucial verificar se as interações físico-químicas entre os componentes da fórmula comprometem a ação antimicrobiana. Na prática do desenvolvimento farmacotécnico, moléculas conservantes podem sofrer inativação por mudanças de pH, complexação com polímeros ou aprisionamento no interior de micelas formadas por tensoativos. No contexto de sistemas nanoestruturados, esse risco é drasticamente exacerbado: a elevada área de superfície das nanopartículas e a alta afinidade lipofílica de muitos nanocarreadores podem levar à adsorção ou partição do conservante para a fase dispersa. Como consequência direta, a fase aquosa contínua — que é o ambiente onde efetivamente ocorre a proliferação microbiana — fica desprotegida, comprometendo a segurança da formulação⁵⁷.

Os ensaios habitualmente empregados para assegurar a proteção microbiológica incluem a contagem microbiana (para monitoramento da carga basal presente na formulação) e o Teste de Desafio do Sistema Conservante (*Challenge Test*). Diferentemente de uma simples verificação de contaminação de rotina, o *Challenge Test* avalia a eficácia do sistema de forma dinâmica e preditiva. O procedimento consiste em inocular (contaminar) intencionalmente a amostra com concentrações elevadas e conhecidas de cepas específicas de microrganismos, incluindo bactérias patogênicas, leveduras e fungos

filamentosos. Em seguida, monitora-se a capacidade de resposta da formulação em neutralizar esses agentes, realizando-se contagens em intervalos de tempo pré-estabelecidos (geralmente aos 7, 14 e 28 dias). O sistema conservante é considerado eficaz apenas se for capaz de promover uma redução logarítmica significativa da carga microbiana inicial e inibir qualquer repovoamento subsequente. Essa dinâmica comprova que o produto não apenas está limpo na fábrica, mas que suportará a contaminação secundária inserida acidentalmente pelo consumidor (como o contato com os dedos) durante o seu uso diário⁵⁸.

4.2.4.4 Avaliação Físico-Química Específica de Nanopartículas

Diferentemente dos cosméticos convencionais, a validação de sistemas nanoestruturados exige a aplicação de técnicas analíticas avançadas capazes de confirmar a escala nanométrica e prever o comportamento coloidal da formulação. Conforme discutido nas etapas de Estabilidade Preliminar, Acelerada e de Prateleira, a simples ausência de separação de fases macroscópica não garante a integridade de um nanossistema. Portanto, para confirmar que o sistema suporta o estresse térmico e temporal sem perder suas propriedades, a metodologia deve fundamentar-se na interação da luz com as partículas e nas propriedades elétricas de superfície, englobando três parâmetros interdependentes: o Tamanho de Partícula, o Índice de Polidispersão (PDI) e o Potencial Zeta^{2,6}.

A determinação do tamanho médio das partículas é realizada, majoritariamente, pela técnica de Espalhamento Dinâmico de Luz (Dynamic Light Scattering - DLS). O método baseia-se na medição do Movimento Browniano: quando um feixe de laser incide sobre a amostra, a luz é espalhada e sua intensidade flutua em curtos intervalos de tempo. Essas flutuações correlacionam-se diretamente com a velocidade de difusão das partículas, onde as menores movem-se rapidamente — gerando oscilações velozes — e as maiores apresentam movimentação mais lenta. O parâmetro resultante é denominado diâmetro hidrodinâmico, que engloba não apenas o núcleo da partícula, mas também sua camada de solvatação e íons associados. Contudo, é imperativo reconhecer as limitações da técnica de DLS. O equipamento assume que todas as partículas são esféricas e é extremamente sensível a

impurezas ou poeira. Além disso, como a intensidade do espalhamento de luz é proporcional à sexta potência do diâmetro da partícula, a presença de uma quantidade mínima de agregados grandes pode ofuscar a leitura das nanopartículas menores, gerando um desvio no tamanho médio real do sistema. Por essa razão, análises de DLS muitas vezes divergem das imagens obtidas por microscopia eletrônica^{2,6}.

Concomitantemente à medição do tamanho, a técnica fornece o Índice de Polidispersão (PDI), um parâmetro adimensional que avalia a amplitude da distribuição granulométrica. O PDI atua como o principal indicador de homogeneidade física do sistema: valores próximos a zero indicam uma distribuição monodispersa, enquanto valores elevados (tendendo a 1) denotam uma amostra polidispersa, contendo populações variadas e possíveis aglomerados. Embora busque-se um PDI reduzido para garantir a qualidade da formulação, sua relação com a eficácia do nanocosmético é indireta. Um PDI baixo atesta a padronização física do lote, o que, indiretamente, favorece uma interação mais previsível e uniforme do produto com o estrato córneo. A permeação cutânea propriamente dita, no entanto, é regida mais diretamente pelo diâmetro absoluto da partícula, sua lipofilicidade e flexibilidade, do que puramente pela homogeneidade da distribuição^{2,59}.

Por fim, a estabilidade coloidal a longo prazo é predita pela análise do Potencial Zeta, que mensura a magnitude das forças eletrostáticas no "plano de cisalhamento" da partícula. A variação deste parâmetro depende intrinsecamente do tipo de nanossistema formulado. Em lipossomas compostos por fosfolípidios carregados, ou em nanocápsulas poliméricas revestidas por polímeros catiônicos/aniônicos, o mecanismo primário de estabilização é a repulsão eletrostática. Nesses casos, aplica-se a regra geral de que valores absolutos superiores a 30 mV (positivos ou negativos) geram repulsão suficiente para superar a atração de Van der Waals, prevenindo a coalescência. > Entretanto, essa não é uma regra universal. Sistemas como niossomas ou nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) frequentemente empregam tensoativos não iônicos (como polissorbatos ou álcoois graxos). Nesses sistemas, a estabilização ocorre pelo mecanismo estérico (impedimento físico), onde as volumosas cadeias poliméricas do tensoativo formam uma barreira ao redor da partícula que impede a aglomeração. Nestes cenários específicos, formulações

podem apresentar excelente estabilidade física a longo prazo mesmo possuindo um Potencial Zeta muito próximo de zero, comprovando que a avaliação deste parâmetro deve sempre considerar a natureza dos componentes da interface da partícula^{2,60}.

4.3 Estabilidade e shelf time de Nanocosméticos

A incorporação de nanotecnologia em formulações cosméticas representa um avanço expressivo em relação aos sistemas convencionais, especialmente no que tange às possibilidades de carregamento de princípios ativos. Contudo, ao contrário de uma visão generalista, a nanoestruturação não confere estabilidade absoluta de forma inerente; os próprios nanocarreadores são sistemas termodinamicamente instáveis. O impacto positivo no perfil de estabilidade e no *shelf life* do produto final depende criticamente da arquitetura do carreador escolhido e das propriedades físico-químicas da formulação global^{5,61}.

A principal diferenciação dos nanocosméticos reside na sua capacidade de encapsulamento ou compartimentalização. Em formulações tradicionais, ativos lábeis ficam dispersos na base galênica, diretamente expostos à oxidação, hidrólise e fotodegradação. Ao serem nanoestruturados, a proteção oferecida varia consideravelmente. Em Nanocápsulas poliméricas ou Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS), o ativo isolado no núcleo goza de uma barreira física robusta, reduzindo a cinética de degradação. No entanto, a incorporação em nanoestruturas nem sempre aumenta a estabilidade. Em casos onde o ativo fica adsorvido na superfície da partícula, ou em sistemas mais lábeis, a altíssima área de superfície inerente à escala nanométrica pode, paradoxalmente, acelerar reações de degradação com o meio externo. Além disso, o sistema está sujeito ao vazamento (*leakage*) prematuro do ativo para a fase contínua durante o armazenamento^{5,61}.

Do ponto de vista físico, a estabilidade é regida pela Lei de Stokes, que descreve a velocidade de sedimentação ou cremação de partículas em suspensão: $v = \frac{2r^2(\rho_p - \rho_f)g}{9\eta}$. Em emulsões tradicionais, a separação de fases é frequentemente acelerada. Nos nanocosméticos, a redução do raio da partícula (r) ao quadrado diminui drasticamente essa velocidade, tornando o movimento Browniano predominante na manutenção da suspensão. Todavia, a ação da força da

gravidade (g) não é anulada. O sistema continuará suscetível à separação de fases se houver uma grande diferença de densidade ($\rho_p - \rho_f$) entre a partícula e o meio, ou se a viscosidade do meio dispersante (η) for insuficiente para restringir a mobilidade cinética. Esse risco é exacerbado em formulações polidispersas, onde a presença de partículas maiores ou a formação de aglomerados sofrerá ação gravitacional significativa, levando à precipitação do sistema^{47,55}.

Por fim, em relação à biodisponibilidade, diferentes nanocarreadores modulam a interação do ativo com o estrato córneo. Enquanto alguns sistemas (como certas matrizes poliméricas) oferecem um perfil de liberação prolongada ou controlada, isso não é uma regra universal — nanoemulsões, por exemplo, tendem a promover liberação rápida. Quando o nanossistema é projetado para modular essa liberação, ele minimiza a interação prematura entre ingredientes incompatíveis na própria formulação. Esse rigor no desenvolvimento assegura que a concentração declarada do ativo seja preservada e funcional, garantindo a eficácia e a segurança do cosmético ao longo de todo o seu prazo de validade documentado^{59,62}.

5- CONSIDERAÇÕES FINAIS.

O presente trabalho teve como objetivo analisar, por meio de revisão bibliográfica, a influência da nanotecnologia na estabilidade e na vida útil (*shelf life*) de produtos cosméticos, identificando os principais sistemas nanoestruturados e seus mecanismos de ação. Ao final do estudo, foi possível constatar que a incorporação racional da nanotecnologia representa um avanço significativo para o setor, oferecendo possibilidades superiores às formulações convencionais, tanto na proteção de princípios ativos quanto na modulação da permeação cutânea.

Considerando todos os sistemas abordados e o rigor exigido pelos estudos de estabilidade, conclui-se que as Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS) e as Nanocápsulas Poliméricas despontam como as plataformas mais vantajosas para a maximização do *shelf life*. Essa superioridade deve-se à arquitetura dessas estruturas: a presença de uma matriz lipídica sólida (nas NLS) ou de uma parede polimérica rígida (nas nanocápsulas) atua como um invólucro mecânico

altamente robusto. Diferentemente de sistemas com núcleo fluido — como as nanoemulsões ou os lipossomas tradicionais, que são mais propensos à coalescência, oxidação e ao rápido vazamento do ativo (*leakage*) —, as matrizes sólidas restringem a mobilidade da molécula, oferecem maior impedimento estérico contra a aglomeração e resistem com excelência aos estresses térmicos dos testes acelerados.

Ademais, a revisão evidenciou a importância crítica dos estudos de estabilidade (preliminar, acelerada e de prateleira) regidos pelas diretrizes da ANVISA. Contudo, alinhando-se às exigências internacionais do FDA para nanomateriais, evidencia-se que o monitoramento puramente organoléptico e físico-químico clássico é insuficiente para atestar a qualidade desses produtos. A validação das inovações nanotecnológicas exige o uso obrigatório de métodos instrumentais de espalhamento de luz e eletroforese (como DLS e Potencial Zeta) para garantir que a arquitetura nanométrica não sofreu colapso invisível a olho nu, mantendo-se segura e eficaz até o consumidor final.

Por fim, nota-se que, apesar dos benefícios estabelecidos, a consolidação mercadológica dos nanocosméticos ainda é limitada por desafios econômicos, toxicológicos e tecnológicos crônicos. Do ponto de vista financeiro, a necessidade de equipamentos de alta energia para produção (como homogeneizadores de alta pressão) e instrumentos de alto custo para o controle de qualidade onera significativamente o produto final. No âmbito da segurança, a própria virtude da nanotecnologia — a capacidade de permeação profunda — desperta sérias preocupações nanotoxicológicas; o risco de absorção sistêmica não intencional de componentes da formulação e o impacto ambiental desses nanomateriais ainda carecem de diretrizes regulatórias globalmente harmonizadas. Somado a essas limitações, no aspecto de engenharia, o maior obstáculo reside no escalonamento produtivo (*scale-up*). A transição da escala laboratorial — onde agitação e resfriamento ocorrem em volumes controlados — para a escala industrial submete a formulação a reatores gigantescos e intensas forças de cisalhamento. Esse estresse mecânico severo pode romper cápsulas, alterar a polidispersividade e induzir a agregação irreversível. Portanto, sugere-se que pesquisas futuras foquem na elucidação dos perfis toxicológicos a longo prazo, no desenvolvimento de métodos analíticos de controle em processo (*in-line*) e em estudos de estabilidade que simulem o estresse fabril, assegurando

que o sucesso obtido na bancada seja fielmente e seguramente reproduzido nas prateleiras comerciais.

Referências

- (1) PIZETA, Maisa Faria de Souza. **Processos inovadores na formulação de cosméticos**: aplicações de nanotecnologia. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/33133>.
- (2) FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Guidance for industry: safety of nanomaterials in cosmetic products**. Silver Spring: FDA, 2014. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-safety-nanomaterials-cosmetic-products#IIIB2>. Acesso em: 11 novembro 2025.
- (3) KATZ, L. M. *et al.* Nanotechnology in cosmetics. **Food and Chemical Toxicology**, v. 85, p. 127-137, 2015.
- (4) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. Brasília: ANVISA, 2004.
- (5) SCHAFFAZICK, S. R.; GUTERRES, S. S.; FREITAS, L. L.; POHLMANN, A. R. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 726-737, 2003.
- (6) BHATTACHARJEE, S. DLS and zeta potential – What they are and what they are not? **Journal of Controlled Release**, v. 235, p. 337-351, 2016.
- (7) ORIQUI, Luciana R. *et al.* Definição de *shelf life* para produtos químicos: a importância de um guia de estabilidade específico para o segmento. **Química Nova**, São Paulo, v. 34, p. 1869–1874, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/xhPYyYd4JY8LRKwDKmxffHg/?lang=pt&format=pdf>

- (8) ISO. ISO 80004-1:2023 – Nanotechnologies – Vocabulary – Part 1: Core vocabulary. Geneva: International Organization for Standardization, 2023. Disponível em: <https://www.iso.org/obp/ui/en/#iso:std:iso:80004:-1:ed-1:v1:en:sec:3.1.10>
- (9) **SANFELICE, Rafaela Cristina; PAVINATTO, Adriana; CORRÊA, Daniel Souza.** Introdução à nanotecnologia. In: **Nanotecnologia aplicada a polímeros.** São Paulo: Blucher, 2022. p. 27-47.
- (10) SANTOS, Paloma Oliveira dos; MIYASHIRO, Patricia Yukari; SILVA, Vanessa Alves da. **A nanotecnologia em formulação cosmética.** 2015. Trabalho de Pesquisa (Graduação em Estética e Cosmetologia) – Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo, 2015.
- (11) NASERI, N.; VALIZADEH, H.; ZAKERI-MILANI, P. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: structure, preparation and application. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 5, n. 3, p. 305-313, 2015.
- (12) CRUCHO, C. I. C.; BARROS, M. T. Polymeric nanoparticles: A study on the preparation variables and characterization methods. **Materials Science and Engineering: C**, v. 80, p. 771-784, 2017.
- (13) MELO, Adriana et al. The role of nanomaterials in cosmetics: national and international legislative aspects. **Química Nova**, v. 38, p. 599-603, 2015.
- (14) TROMMER, H.; NEUBERT, R. H. H. Overcoming the stratum corneum: the modulation of skin penetration. *Skin Pharmacology and Physiology*, v. 19, n. 2, p. 106-121, 2006.
- (15) NOHYNEK, G. J.; DUFOUR, E. K.; ROBERTS, M. S. Nanotechnology, cosmetics and the skin: is there a health risk? **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 19, n. 3, p. 136-146, 2006.

- (16) MORGANTI, P. Use and potential of nanotechnology in cosmetic dermatology. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 3, p. 5-13, 2010.
- (17) ZANETTI-RAMOS, B. G.; CRECZYNSKI-PASA, T. B. O desenvolvimento da nanotecnologia e a necessidade de avaliação toxicológica. **Química Nova**, v. 31, n. 3, p. 556-560, 2008.
- (18) SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER PRODUCTS (SCCP). **Opinion on Safety of Nanomaterials in Cosmetic Products**. Document SCCP/1147/07. Bruxelas: Comissão Europeia, 2007.
- (19) MATOS, Breno N. et al. Preparações farmacêuticas e cosméticas com uso de nanotecnologia. **Brasília Med**, v. 52, n. 1, p. 8-20, 2015.
- (20) ASCENSO, Andreia et al. Development, characterization, and skin delivery studies of related ultradeformable vesicles: transfersomes, ethosomes, and transethosomes. **International journal of nanomedicine**, p. 5837-5851, 2015.
- (21) FERREIRA, M. L. **Nanotecnologia na formulação de cosméticos**. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016.
- (22) JIMÉNEZ, C. M. *et al.* Encapsulation of a sunscreen (Avobenzone) in liposomes. **Revista Cubana de Farmacia**, v. 49, n. 4, p. 624-637, 2015.
- (23) GOLMOHAMMADI, S. J. *et al.* In vivo and in vitro evaluation of octyl methoxycinnamate liposomes. **International Journal of Nanomedicine**, v. 8, p. 4711-4726, 2013.
- (24) AYALA, Juliana Marciano. Desenvolvimento de bigéis e nanocápsulas contendo óleo de buriti para uso cosmético. 2022. 50 f. Trabalho de Conclusão

de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Campus UFRJ-Macaé, Macaé, 2022.

(25) MORA-HUERTAS, C. E.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 385, n. 1-2, p. 113-142, 2010.

(26) CORRÊA, N. M. *et al.* Nanotecnologia na indústria cosmética: a ciência por trás da beleza. **Química Nova**, v. 37, n. 3, p. 501-507, 2014.

(27) BAHAMONDE-NORAMBUENA, D *et al.* Nanopartículas Poliméricas em Dermocosméticos. **Internacional J. Morfol.**, Temuco, v. 4, pág. 1563-1568, dic. 2015. Acesso em 15 dez. 2025.

(28) KUMARI, A.; YADAV, S. K.; YADAV, S. C. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 75, n. 1, p. 1-18, 2010.

(29) TORCHILIN, V. P. Micellar nanocarriers: pharmaceutical perspectives. **Pharmaceutical Research**, v. 24, n. 1, p. 1-16, 2007.

(30) RANGEL-YAGUI, C. O.; PESSOA JÚNIOR, A.; TAVARES, L. C. Micellar solubilization of drugs. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 8, n. 2, p. 147-163, 2005.

(31) KAGEYAMA, S. *et al.* Effective transcutaneous delivery of hyaluronic acid using an easy-to-prepare reverse micelle formulation. **Cosmetics**, v. 7, n. 3, p. 52, 2020.

(32) OLIVEIRA, A. G. *et al.* Microemulsões: estrutura e aplicações como sistema de liberação de fármacos. **Química Nova**, v. 27, n. 1, p. 131-138, 2004.

- (33) DRAELOS, Z. D. *et al.* Efficacy and safety results of micellar water, cream and serum for rosacea in comparison to a control group. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 19, n. 10, p. 2627–2633, 2020.
- (34) BOSI, S.; DA ROS, T.; SPALLUTO, G.; PRATO, M. Fullerene derivatives: an attractive tool for biological applications. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 38, n. 11-12, p. 913-923, 2003.
- (35) BAKRY, R. *et al.* Medicinal applications of fullerenes. **International Journal of Nanomedicine**, v. 2, n. 4, p. 639-649, 2007.
- (36) MOUSAVI, S. Z. *et al.* Fullerene nanoparticle in dermatological and cosmetic applications. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 13, n. 3, p. 1071-1087, 2017.
- (37) ASCHBERGER, K. *et al.* Review of fullerene toxicity and exposure: appraisal of a human health risk assessment, based on open literature. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 58, n. 3, p. 455-473, 2010.
- (38) SEVERINO, P. *et al.* Nanopartículas lipídicas sólidas e carreadores lipídicos nanoestruturados: desenvolvimento, propriedades físico-químicas e aplicações. **Química Nova**, v. 34, n. 10, p. 1762-1769, 2011.
- (39) MÜLLER, R. H.; MÄDER, K.; GOHLA, S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery - a review of the state of the art. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 161-177, 2000.
- (40) PARDEIKE, J.; SCHWABE, K.; MÜLLER, R. H. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and dermatological formulations. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 5, n. 1, p. 12-24, 2009.
- (41) SANTOS, F. K. *et al.* Nanopartículas lipídicas sólidas: uma abordagem sobre a composição e métodos de preparação. **Química Nova**, v. 36, n. 1, p. 133-141, 2013.

- (42) WISSING, S. A.; MÜLLER, R. H. Cosmetic applications for solid lipid nanoparticles (SLN). **International Journal of Pharmaceutics**, v. 254, n. 1, p. 65-68, 2003.
- (43) FORMARIZ, T. P. *et al.* Sistemas microemulsionados e nanoemulsões como veículos para liberação de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 3, p. 301-313, 2005.
- (44) SOLANS, C. *et al.* Nano-emulsions. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v. 10, n. 3-4, p. 102-110, 2005.
- (45) SONNEVILLE-AUBRUN, O.; SIMONNET, J. T.; L'ALLORET, F. Nanoemulsions: a new vehicle for skincare products. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 108-109, p. 145-149, 2004.
- (46) YUKUYAMA, P. N.; KATO, E. T. M.; GADIOLI, C. G.; ISHII, M. Nanoemulsion: process selection and application in cosmetics - a review. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 38, n. 1, p. 13-24, 2016.
- (47) ANTON, N.; VANDAMME, T. F. Nano-emulsions and micro-emulsions: clarifications of the critical differences. **Pharmaceutical Research**, v. 28, n. 5, p. 978-985, 2011.
- (48) SILVA, V. G. S. *et al.* Niossomas: uma revisão sobre o desenvolvimento e aplicações. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 13, n. 4, p. 188-201, 2016.
- (49) MARIANECCI, S. *et al.* Niosomes as drug delivery systems: therapeutic applications from techniques to preparation. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 11, n. 1, p. 99-114, 2014.
- (50) MOGHASSEMI, S.; HADJIZADEH, A. A review of niosomes as a novel drug delivery system: characteristics, preparation and analysis. **Journal of Controlled Release**, v. 185, p. 22-36, 2014.

- (51) HONEYWELL-NGUYEN, P. L.; BOUWSTRA, J. A. Vesicles as a tool for transdermal and dermal delivery. **Drug Discovery Today: Technologies**, v. 2, n. 1, p. 67-74, 2005.
- (52) KUMAR, G. P.; RAJESHWARRAO, P. Nonionic surfactant vesicular systems for effective drug delivery - an overview. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 1, n. 4, p. 208-219, 2011.
- (53) SHAH, V. V. *et al.* Liposomes: A review of manufacturing areas and difficulties at commercial scale. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 11, n. 10, p. 4554-4569, 2020.
- (54) ISAAC, V. L. B. *et al.* Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 29, n. 1, p. 81-96, 2008.
- (55) TADROS, T. F. Application of rheology for assessment and prediction of the long-term physical stability of emulsions. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 108-109, p. 227-258, 2004.
- (56) CRUCHO, C. I. C.; BARROS, M. T. Polymeric nanoparticles: A study on the preparation variables and characterization methods. **Materials Science and Engineering: C**, v. 80, p. 771-784, 2017.
- (57) HALLA, N. *et al.* Cosmetics Preservation: A Review on Present Strategies. **Molecules**, v. 23, n. 7, p. 1571, 2018.
- (58) FIORENTINO, F. A. M.; CHORILLI, M.; SALGADO, H. R. N. The use of the challenge test to analyze preservative efficiency in non-sterile cosmetic and health products: applications and critical points. **Analytical Methods**, v. 3, n. 4, p. 790-798, 2011.
- (59) DANAEI, M. *et al.* Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 2, p. 57, 2018.

(60) HONARY, S.; ZAHIR, F. Effect of zeta potential on the properties of nano-drug delivery systems - a review (Part 1). **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 2, p. 255-264, 2013.

(61) MÜLLER, R. H.; RADTKE, M.; WISSING, S. A. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, p. S131-S155, 2002.

(62) MORGANTI, P. Use and potential of nanotechnology in cosmetic dermatology. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 3, p. 5-13, 2010.