

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CURSO DE BACHARELADO EM QUÍMICA

MATHEUS FREITAS DOS SANTOS

NANOCOSMÉTICOS: UMA BREVE REVISÃO

São Carlos - SP

2024

MATHEUS FREITAS DOS SANTOS

NANOCOSMÉTICOS: UMA BREVE 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.^a. Dra. Roberta Cerasi Urban

São Carlos - SP

2024

DEDICATÓRIA

Dedico aos meus pais e minha irmã, alicerces dos meus sonhos, e aos meus amigos que me acompanharam nessa jornada.

AGRADECIMENTO

Agradeço imensamente aos meus pais, Nilva e Valdeci, que ao longo de toda a minha vida batalharam muito pela minha criação e educação, para que pudesse alcançar onde estou hoje. Seus constantes encorajamentos e sabedorias moldaram meu caráter e me proporcionaram a base sólida necessária para enfrentar os desafios na vida.

Quero expressar minha sincera gratidão à minha irmã, Jéssica, por ser uma fonte constante de apoio, amizade e inspiração ao longo de toda a minha vida. Especialmente por acreditar em mim quando eu duvidava, pela paciência e compreensão incondicional, e por estar ao meu lado em cada derrota e vitória.

Aos meus amigos e colegas de curso, principalmente Ana Capetti e Beatriz Guerrero, que me acompanharam ao longo da graduação nos estudos e desafios, tornando-se muito mais do que colegas de sala, amigas para a vida.

À República NdB, agregados e "primas", segunda família que São Carlos me proporcionou, onde não apenas compartilhei um teto para morar, mas também criei laços e vivi momentos inesquecíveis ao longo da minha jornada.

Aos meus amigos de infância que me acompanham até hoje, mesmo à distância, sobretudo ao Leonardo Souza e Eloisa Rodrigues, com os quais compartilhei horas em chamadas online, desabafando e apoiando uns aos outros.

À Geisiane Rosa e Raissa Moret, presentes durante meu estágio, como mentoras, parceiras e colegas durante minha formação profissional.

A todos os docentes e técnicos da UFSCar, principalmente do Departamento de Química, que participaram direta ou indiretamente da minha formação, pelos ensinamentos e conhecimentos que contribuíram para a minha formação e para o meu desenvolvimento profissional.

RESUMO

A nanociência impulsiona a rápida revolução da indústria de cosméticos há anos. Este fenômeno é evidenciado pela ampla presença da nanotecnologia em diversos produtos para aplicações ainda mais diferenciadas, para os cuidados da pele, cabelo, unhas, dentes e lábios. Os benefícios desta tecnologia são uma solução inovadora para superar as limitações dos produtos cosméticos convencionais. Uma variedade de nanomateriais como lipossomas, nanoemulsões, nanopartículas poliméricas, lipídicas, metálicas e à base de carbono, entre outros, são empregados na formulação diferenciada e revolucionária de produtos cosméticos. Esses materiais oferecem propriedades únicas devido à elevada proporção da área de superfície em relação ao volume. Isso resulta em uma maior capacidade de carga de compostos ativos, melhor absorção, eficácia cosmética aprimorada e benefícios terapêuticos, dependendo do material utilizado. No entanto, o uso de nanocosméticos não está isento de desafios. A preocupação com a potencial toxicidade desses produtos, quando expostos aos seres humanos por meio da inalação, ingestão e penetração cutânea não intencionais, é uma questão crítica. A dinâmica da indústria cosmética, em busca de atender às necessidades e tendências dos consumidores, resulta na criação de novos nanomateriais. Isso, por sua vez, demanda a resposta dos órgãos reguladores, que devem criar leis e diretrizes para analisar a confiabilidade dessas inovações e garantir a segurança dos consumidores. Em síntese, a integração da nanotecnologia na indústria cosmética é uma evolução significativa, oferecendo benefícios estéticos e terapêuticos, mas requer uma abordagem cautelosa para garantir a segurança desses produtos inovadores.

Palavras-chave: Produtos Cosméticos; Nanotecnologia; Nanopartículas; Toxicidade.

ABSTRACT

Nanoscience has been driving a rapid revolution in the cosmetics industry for years. This phenomenon is evidenced by the widespread presence of nanotechnology in various products for even more diversified applications, catering to skin, hair, nail, dental, and lip care. The benefits of this technology represent an innovative solution to overcome the limitations of conventional cosmetic products. A variety of nanomaterials such as liposomes, nanoemulsions, polymeric nanoparticles, lipid-based nanoparticles, metallic nanoparticles, and carbon-based nanoparticles, among others, are employed in the differentiated and revolutionary formulation of cosmetic products. These materials offer unique properties due to the high ratio of surface area to volume. This results in a greater capacity to load active compounds, improved absorption, enhanced cosmetic efficacy, and therapeutic benefits, depending on the material used. However, the use of nanocosmetics is not without challenges. Concerns about the potential toxicity of these products when exposed to humans through unintentional inhalation, ingestion, and skin penetration are critical issues. The dynamics of the cosmetic industry, aiming to meet the needs and trends of consumers, lead to the creation of new nanomaterials. This, in turn, requires a response from regulatory bodies, which must establish laws and guidelines to assess the reliability of these innovations and ensure consumer safety. In summary, the integration of nanotechnology into the cosmetic industry is a significant evolution, offering aesthetic and therapeutic benefits, but it requires a cautious approach to ensure the safety of these innovative products.

Key-words: Cosmetic Products; Nanotechnology; Nanoparticles; Toxicity.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	10
1.1.	NANOTECNOLOGIA	10
1.2.	COSMÉTICOS.....	12
2.	OBJETIVOS	14
3.	NANOPARTÍCULAS EM COSMÉTICOS.....	15
3.1.	LIPOSSOMAS.....	15
3.1.1.	Niossomas	16
3.1.2.	Transfersomas	17
3.1.3.	Etossomas	18
3.1.4.	Cubossomas	19
3.2.	NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS.....	20
3.2.1.	Nanopartículas lipídicas sólidas (NLS).....	20
3.2.2.	Carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN).....	21
3.3.	NANOEMULSÕES	23
3.4.	NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS	25
3.5.	NANOFIBRAS.....	27
3.6.	NANOCOSMÉTICOS INORGÂNICOS	28
3.6.1.	Nanopartículas metálicas	29
3.6.2.	Metalóides	33
3.6.3.	Cosméticos baseados em carbono.....	34
3.7.	NANOHIDROGÉIS	38
3.8.	NANOCRISTAIS.....	39
4.	TOXICOLOGIA.....	40
5.	CONCLUSÃO.....	43
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Representação abrangendo uma variedade de estruturas, desde moléculas até células humanas, em uma escala nanométrica, que vai de 1 Å (angstrom) a 10 µm (micrômetros).	10
Figura 2 Primeiro creme antienvhecimento contendo lipossomas, chamado “Capture Totale” lançado pela Dior.	13
Figura 3 Representação da forma estrutural do lipossoma.	15
Figura 4 Comparação da penetração na epiderme por niossomas e lipossomas. ...	16
Figura 5 Representação da forma estrutural do transfersoma.	17
Figura 6 Representação da forma estrutural dos tipos de etossomas. Etossomas clássicos (esquerda); Etossomas binários (meio) e Transetossomas (direita).	18
Figura 7 Representação da forma e estrutura dos cubossomas.	19
Figura 8 Ativos incorporados em nanopartículas lipídicas, matriz homogênea (esquerda), núcleo lipídico livre de ativos com casca enriquecida com ativos (meio) e núcleo enriquecido com ativos com casca lipídica livre de ativos (direita).	20
Figura 9 A marca Sofisticatto lançou a linha Nanotech que possui Máscara Capilar com nanopartículas lipídicas sólidas de cafeína.	21
Figura 10 Diferentes tipos de carreadores lipídicos nanoestruturados; A) tipo imperfeita; B) tipo amorfa e C) tipo múltipla.	22
Figura 11 Primeiros produtos cosméticos de CLN lançados em 2005, Cutanova Cream Nanorepair Q10 (esquerda) e o respectivo soro (série NanoCare) (direita). .	23
Figura 12 Cosmecêutico antirrugas de nanoemulsão formulado pela VITACOS, a base de vitamina E, adenosina, niacinamida e outros.	23
Figura 13 Diferença de estrutura da formulação de lipossomas e nanoemulsões. (A) Lipossomas; (B) Nanoemulsões de óleo em água e água em óleo.	24
Figura 14 Tipos de formas estruturais de nanopartículas poliméricas.	25
Figura 15 Shampoo Nutri-Gloss da Elseve possui ciclodextrina na composição como agente perolizante.	27
Figura 16 Máscara facial de nanofibras infundida com canabidiol, ácido hialurônico, gluconolactona, vitamina C e vitamina E.	28
Figura 17 Exemplos de nanopartículas inorgânicas com compostos ativos.	29
Figura 18 Máscara facial da linha NanoGold da Knesko Skin. Constituída de nanopartículas de ouro, ácido hialurônico, Vitamina E, Vitamina B3, e outros.	31

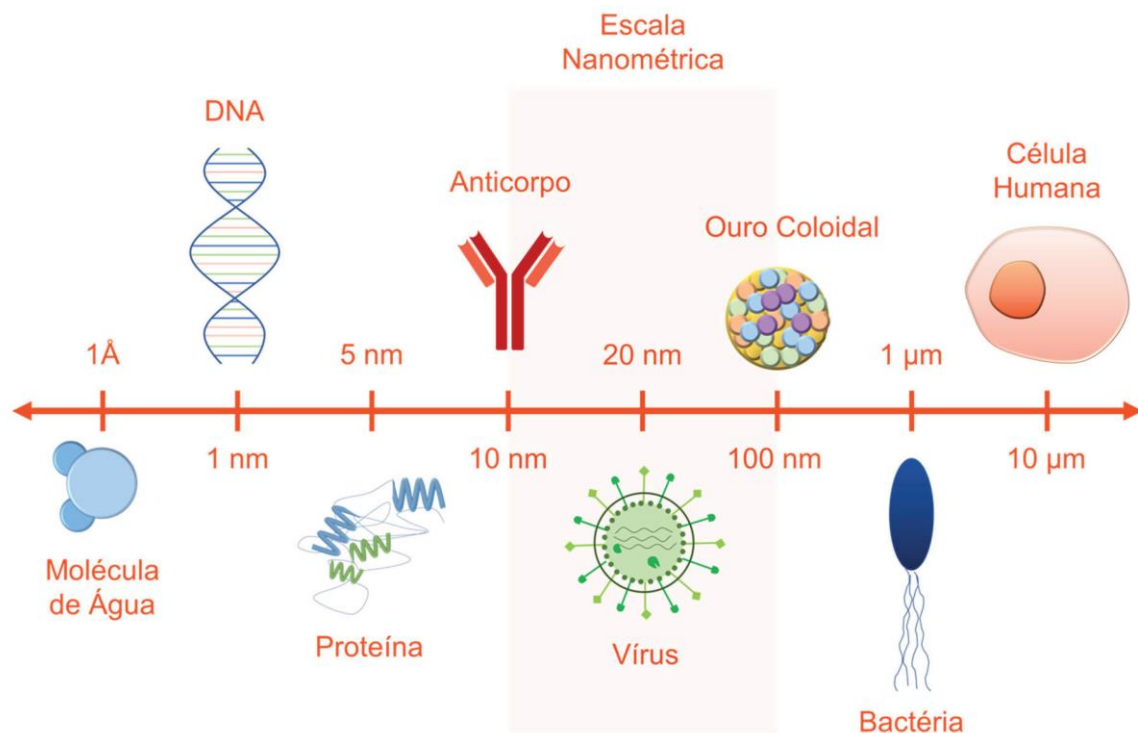
Figura 19 Linha de produtos Giovanna Baby com nanopartículas de prata em diferentes cosméticos; desodorante 72h (esquerda), loção hidratante (meio) e Body Splash (direita).	32
Figura 20 Protetor solar corporal CeraVe com óxido de zinco e dióxido de titânio...33	33
Figura 21 Base facial Wake Up Like This da marca IL MAKIAGE possui sílica e silicatos na sua formulação.	34
Figura 22 Máscara facial com nanopartículas de carvão ativado da marca Beauty Relay London.	35
Figura 23 Dobra da folha de grafeno na formação de um nanotubo de parede única.	36
Figura 24 Modelo da estrutura do fulereno.....	36
Figura 25 Modelo da estrutura dos dendrímeros.....	37
Figura 26 Máscara para a região dos olhos de nanohidrogel com Aloe Vera da marca London Lash.....	38
Figura 27 Creme facial antienvelhecimento contendo nanocristais da marca Juvena Juvedical.	39

1. INTRODUÇÃO

1.1. NANOTECNOLOGIA

A nanotecnologia surge como um campo tecnológico transformador que opera em uma escala, entre 1 e 100 nanômetros.¹ Sua habilidade é promissora, descrito como a capacidade de observar, medir, manipular, controlar e fabricar materiais nessa escala, aplicando amplamente em setores como medicina, alimentos e cosméticos. A nanotecnologia oferece a capacidade de explorar as propriedades e fenômenos singulares associadas a essa dimensão, alterando e otimizando as possibilidades em diversas áreas.^{1,2}

Figura 1 Representação abrangendo uma variedade de estruturas, desde moléculas até células humanas, em uma escala nanométrica, que vai de 1 Å (angstrom) a 10 µm (micrômetros).



Fonte: Apolinário et al, 2020.³

Essencialmente, a nanotecnologia visa converter os princípios da nanociência em aplicações práticas. Os nanomateriais possuem características distintas em comparação com seus equivalentes em escalas maiores, apresentando propriedades físicas e químicas, ou efeitos biológicos únicos.² A capacidade de manipular objetos individuais na escala nanométrica representa um marco no século XXI, possibilitado por ferramentas inovadoras, como o microscópio de tunelamento e o microscópio de

força atômica, que permitiram não apenas a observação, mas também a manipulação de moléculas individuais.⁴

Apesar do vasto potencial, é interessante notar que, de acordo com o Guia para a Indústria publicado em 2014 pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA), não foram estabelecidas definições regulatórias específicas para termos como "nanotecnologia", "nanomaterial" ou "escala nanométrica".⁵ A FDA, ao considerar se um produto regulado pela agência envolve a aplicação de nanotecnologia, questionará se o material ou produto final é projetado para ter pelo menos uma dimensão externa, ou uma estrutura interna ou de superfície, na faixa nanométrica estabelecida, e se exhibe propriedades ou fenômenos atribuíveis a suas dimensões, mesmo que estas estejam fora da faixa nanométrica, com máximo de até um micrômetro (1.000 nm).⁵

Para manipular a matéria em escala nanométrica, podemos citar duas abordagens básicas: a de cima para baixo e a de baixo para cima.⁶ O processo de cima para baixo consiste em estruturas maiores sendo minimizadas para a escala nanométrica por meio de técnicas avançadas na indústria, proporcionando controle preciso sobre as características dessas estruturas, como engenharia de precisão em componentes eletrônicos e litografia na produção de semicondutores.^{2,6}

A abordagem de baixo para cima refere-se à construção de nanoestruturas a partir de átomos e moléculas por meio de montagem e automontagem. Utilizando técnicas como auto-organização molecular, obtendo estruturas complexas como nanofios ou nanotubos através das interações físico-químicas entre eles.² E principalmente através de sínteses químicas, formando materiais através de reações de componentes químicos, como exemplo a redução de íon metálicos a nanopartículas.^{2,6}

Como a nanotecnologia é capaz de transformar materiais para a escala nanométrica, conferindo-lhes propriedades distintas em comparação com suas formas originais, esse fenômeno tem despertado o interesse de pesquisadores globalmente, impulsionando novas aplicações de desempenho e oportunidades comerciais benéficas para a sociedade.⁷ Além disso, diminuir o tamanho para a escala nanométrica resulta em um aumento significativo na relação área superficial/volume da matéria.⁵ Essa característica contribui para uma reatividade mais intensa dos nanomateriais em comparação com seus equivalentes em escala maior. É

precisamente essa maior reatividade que faz das nanopartículas elementos valiosos na produção de produtos farmacêuticos e cosméticos.^{7,8}

Os cosméticos, regulamentados de forma semelhante aos medicamentos são produtos desenvolvidos para uso externo.⁸ Principalmente aplicados na pele, cabelos, unhas, dentes e cavidade oral.⁹ Essas formulações têm como objetivos a limpeza, embelezamento, nutrição, promoção de atratividade e/ou alteração da aparência.⁸

Não é de hoje que nanomateriais vêm sendo empregados na indústria cosmética. A nanotecnologia neste setor busca a produção de produtos que proporcionem inúmeros benefícios, tanto superficiais quanto epidérmicos, aproveitando as propriedades exclusivas dos nanomateriais.^{7,9}

1.2. COSMÉTICOS

Sr. Raymond Reed, um dos fundadores da Sociedade Americana de Químicos Cosméticos, introduziu o termo cosmético (com origem da palavra grega "kosmētikos", que significa "arranjar" ou "adornar") em 1961. Posteriormente, a FDA definiu cosméticos como "artigos destinados a serem aplicados no corpo humano ou em qualquer parte dele para fins de limpeza, embelezamento, promoção da atratividade ou alteração da aparência".⁸

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), define pela legislação vigente de Cosméticos, Produtos de Higiene e Perfumes que "cosméticos são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protegê-los ou mantê-los em bom estado".¹⁰

Para as indústrias de cosméticos, não é novo que a nanotecnologia se destaque como o caminho do futuro, sendo reconhecida como a tecnologia mais inovadora e promissora disponível. A introdução da nanotecnologia na cosmética começou inicialmente com produtos de proteção solar, compostos principalmente por bloqueadores de raios UV, como dióxido de titânio e óxido de zinco.¹¹ Os nanomateriais tem desempenhado um papel significativo na indústria de cosméticos, com aplicações no setor de beleza abrangendo a concepção de produtos que incorporam essas matérias primas para proporcionar uma variedade de benefícios superficiais no uso tópico quanto a benefícios na saúde.

A trajetória da nanotecnologia para alcançar o mercado de cosmético foram quase 20 anos desde a invenção dos lipossomas em 1965.¹² Em 1986 foi lançado o primeiro nanocosmético “*Capture Totale*” pela Dior, utilizando lipossomas de antienvhecimento, seguido pelo creme “*Plenitude Revitalift*” da L’Oreal Paris, presente na Figura 2, com nanocápsulas poliméricas do agente ativo Retinol.¹² Em janeiro de 2024, de acordo com o Banco de Dados de Produtos de Nanotecnologia, existem 1011 produtos nanocosméticos de 105 tipos, fabricados por 340 empresas em 33 países.¹³

Figura 2 Primeiro creme antienvhecimento contendo lipossomas, chamado “*Capture Totale*” lançado pela Dior.



Fonte: Dior, (Disponível em: https://www.dior.com/pt_br/beauty/global-age-defying. Acessado em: 25 de janeiro de 2024).

O avanço nos estudos da nanotecnologia, resultou em diversos benefícios como reparação e rejuvenescimento da pele, com efeitos antirruga e redução de hiperpigmentação, também com a função de limpeza e proteção contra infecções microbianas e outros problemas.⁷ Em relação aos cuidados capilares, os cosméticos estão relacionados a reparação, restauração e condicionamento dos cabelos, nos cuidados labiais oferecem um apelo estético adicionalmente da prevenção no ressecamento dos lábios e criando uma barreira protetora. Quanto aos cuidados bucais e das unhas, o foco é fortalecimento e proteção dos dentes e unhas contra infecções microbianas e outros problemas.¹¹

2. OBJETIVOS

Esta revisão tem como objetivo explorar as aplicações da nanotecnologia na indústria cosmética, concentrando-se especificamente nos tipos de nanopartículas empregados nas formulações de cosméticos. Abrangendo uma variedade de tópicos, incluindo as propriedades únicas, contribuições para a eficácia estética e terapêutica cosmética, aplicações, bem como os desafios envolvidos no desenvolvimento e preocupações relacionadas à toxicidade.

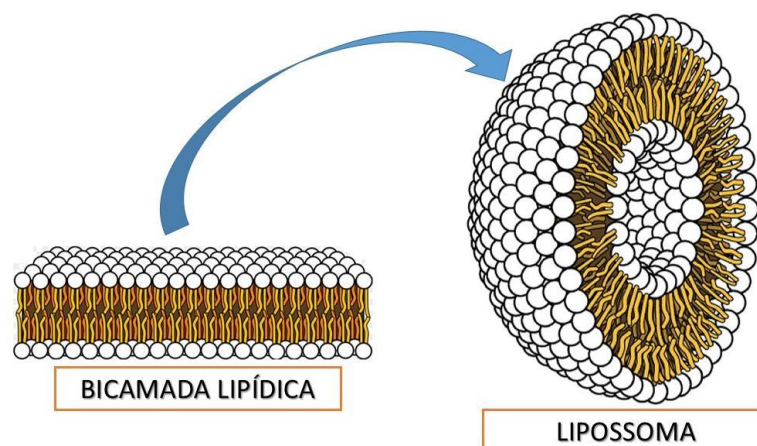
3. NANOPARTÍCULAS EM COSMÉTICOS

3.1. LIPOSSOMAS

Na década de 1960, Alec Bangham introduziu com sua pesquisa um dos primeiros nanossistemas utilizados em cosmético, a partir de lipossomas.¹⁴ Com sua equipe em Babraham Institute, em Cambridge, Reino Unido, ele observou que fosfolípídeos quando dispersos em soluções aquosas poderiam formar estruturas fechadas em bicamadas lipídicas semelhantes às encontradas em membranas celulares. Ele chamou essas estruturas de "lipossomas" (do grego "lipo", que significa gordura, e "soma", que significa corpo).¹⁴

As moléculas essenciais para a formação dos lipossomas são os fosfolípídeos, onde são formados por uma cadeia (cabeça) hidrofílica (atraída pela água) e duas cadeias (caudas) lipofílicas (repelidas pela água).¹⁵ Quando misturamos esses fosfolípídeos com colesterol e outros componentes, eles adquirem a capacidade de se organizar em uma estrutura fechada, formando micelas. A Figura 3 representa essa micela. O sistema dessa estrutura é capaz de encapsular moléculas hidrofílicas em seu interior aquoso e moléculas lipofílicas, anfifílicas ou hidrofílicas carregadas em suas bicamadas da membrana através de interações eletrostáticas ou hidrofóbicas. Portanto essa característica atribui uma versatilidade na capacidade dos lipossomas de encapsular substâncias ativas, transportar e liberar esses compostos de maneira controlada em cosméticos.^{15,16}

Figura 3 Representação da forma estrutural do lipossoma.



Fonte: LOPES, Felipe Ferreira et al, 2019.¹⁷

Os lipossomas desempenham um papel significativo na indústria cosmética, devido a suas propriedades distintas que aprimoram a eficácia dos produtos de cuidados com a pele. Como exemplo, um estudo feito com encapsulação de glicerol,

ureia e PCA-Na (Pirrolidona Carboxilato de Sódio) mostrou um aumento de 110% a 240% nas ligações de água ao estrato córneo desidratado, quando comparado a um produto sem a encapsulação.¹⁸

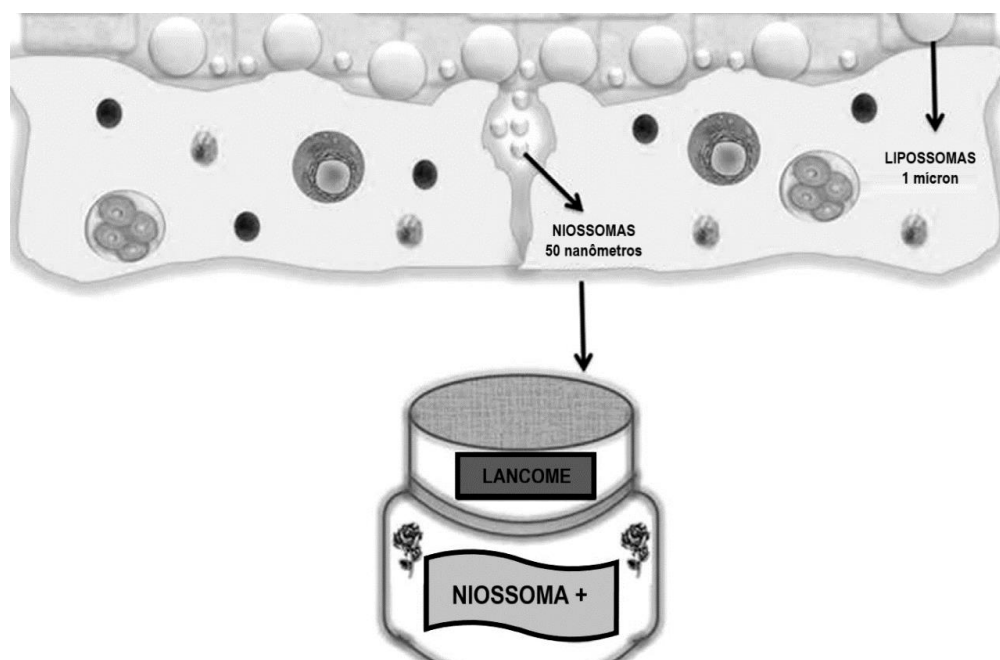
Sua natureza biodegradável, biocompatível e não imunogênica, ou seja, que não provoca uma resposta imune no corpo humano, conferem uma notável versatilidade, tornando-as valiosas não apenas para pesquisa, mas também para aplicações terapêuticas e analíticas.¹⁶

3.1.1. Niossomas

Os niossomas foram desenvolvidos nas décadas de 1970 e 1980 pela L'Oreal, no entanto foi patenteado sob a marca Lancome e em 1987 foi lançado o primeiro produto utilizando niossomas como matéria prima (Patente dos EUA 4830857, 1989).¹⁶ Desde então várias formulações baseadas em niossomas estão presentes no mercado cosmético.

Os niossomas são vesículas com estrutura semelhante as dos lipossomas, compostas por uma bicamada de surfactante não iônico, como spans, tweens, brijs, várias amidas alquilas, ésteres de sorbitano, éteres alquil polioxietileno entre outros, proporcionando maior estabilidade e eficiência aprimorada na encapsulação de ativos, são biodegradáveis e representam hoje uma alternativa mais estável e menos cara em comparação com os lipossomas convencionais.¹

Figura 4 Comparação da penetração na epiderme por niossomas e lipossomas.



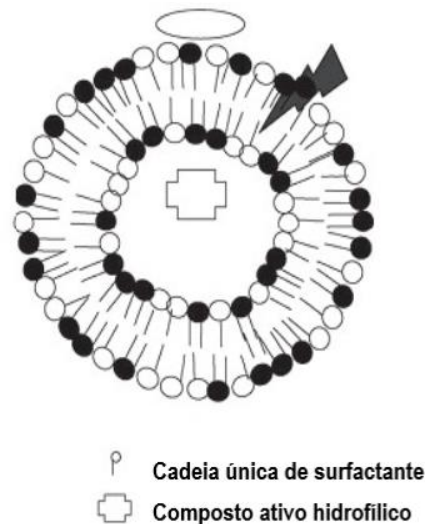
Fonte: Adaptado de NANDA, Sanju et al, 2016.¹¹

As vantagens apresentadas pelas nanopartículas de niossomas abrange vários pontos como o aprimoramento da penetração na pele, a estabilidade de encapsular um medicamento, melhor biodisponibilidade de conteúdos poucos absorvido, sua capacidade de aumentar o tempo de residência dos ingredientes ativos no estrato córneo e na epiderme, reduzindo a absorção sistêmica, os torna eficientes na entrega tópica, além de, a facilidade de escalonamento e custos de fabricação, fazem dos niossomas uma escolha ideal para a indústria cosmética em comparação com os lipossomas.¹⁶ No entanto, apesar de haver benefícios em relação aos lipossomas, eles possuem algumas desvantagens, como a ausência de componentes geralmente reconhecidos como seguros (GRAS), como os fosfolipídios, e possuem uma maior irritação que os lipossomas, uma vez que a natureza dos componentes não lipídicos podem influenciar a toxicidade.⁸

3.1.2. Transfersomas

Transfersomas são um tipo de vesícula ou sistema transportador, também, baseado em lipossomas, composto por dois tipos de moléculas, um fosfolipídio e um ativador de borda, em que este último concede ao transfersoma a capacidade única de deformação lipídica permitindo que passe pelos poros menores, obtendo uma penetração de ingredientes ativos nas camadas mais profundas da pele.¹⁹

Figura 5 Representação da forma estrutural do transfersoma.



Fonte: Adaptado de WALVE, J. R. et al, 2011.²⁰

O ativador de borda é usado para descrever uma molécula ou substância, como um tensoativo, que é incorporada na borda do transfersomas para otimizar suas propriedades de penetração e eficácia, geralmente são moléculas surfactantes de

uma única cadeia, como Tween 80, cloreto de sódio e Span 80, que conferem uma natureza elástica.²¹

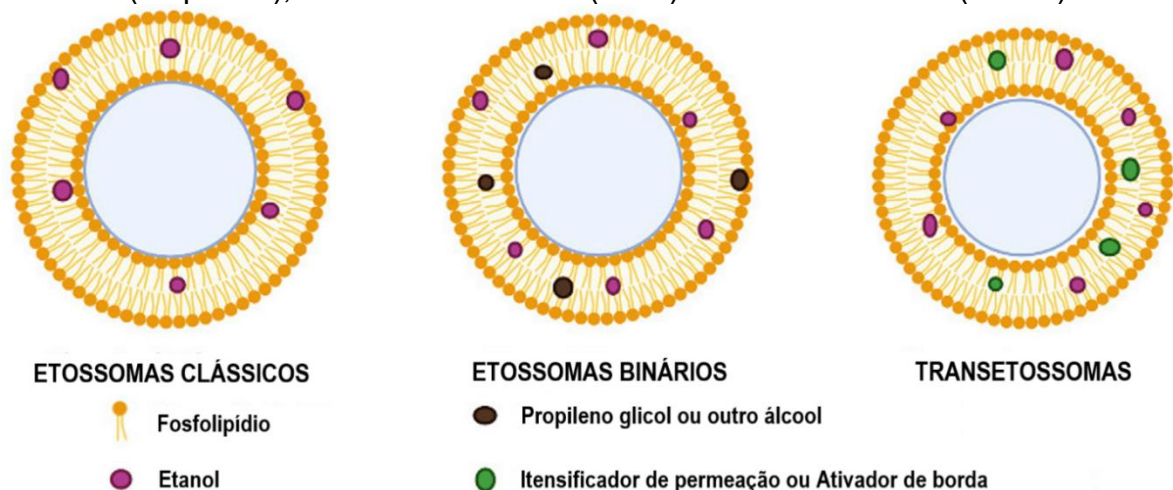
As nanopartículas de transfersomas tiveram um alto desenvolvimento ao longo dos anos por serem transportadores inovadores em utilidades médicas e aplicações cosméticas. Avanços recentes incluem cremes antirrugas a base curcumina, e resveratrol antioxidante com propriedades antienvhecimento. Quanto a aplicação em sistemas de gel, os transfersomas possuem aplicabilidade no tratamento de acne e proteção contra raios UV.^{1,19}

3.1.3. Etossomas

Os etossomas foram desenvolvidos apenas no final da década de 1990, patenteados pela primeira vez por Tuitou *et al.* Estes sistemas são outro tipo de vesículas de fosfolipídeos, mas que contém etanol, também usadas para o transporte de medicamento ou agentes cosméticos à pele, onde a função do etanol nessas nanopartículas é mediar desestruturação das camadas lipídicas da pele para melhorar a permeação.²²

Os etossomas são comumente classificados em três principais subtipos, representados na Figura 6. Primeiramente, temos os etossomas clássicos, que contém cerca de 20 a 45% de etanol.²³ Em segundo lugar, os etossomas binários incluem dois álcoois além do etanol, como o propilenoglicol e o álcool isopropílico, resultando em maior penetração e viscosidade.²⁴ Em terceiro, temos os transetossomas, que representam uma combinação entre transfersomas e etossomas clássicos, possuindo propriedades combinadas de ambos.²³

Figura 6 Representação da forma estrutural dos tipos de etossomas. Etossomas clássicos (esquerda); Etossomas binários (meio) e Transetossomas (direita).



Fonte: Adaptado de SHINDE, P. et al, 2023.²⁵

Recentemente, foram desenvolvidos etossomas que incorporam niacinamida (vitamina B3), com o propósito de tratar questões como pigmentação, envelhecimento, manchas na pele e acne. Essas formulações demonstraram um aumento na permeabilidade cutânea e uma eficiência aprimorada na encapsulação do composto em comparação com a solução aquosa de niacinamida. Este avanço estabelece um exemplo promissor da utilização de etossomas como agentes cosméticos.²⁶

3.1.4. Cubossomas

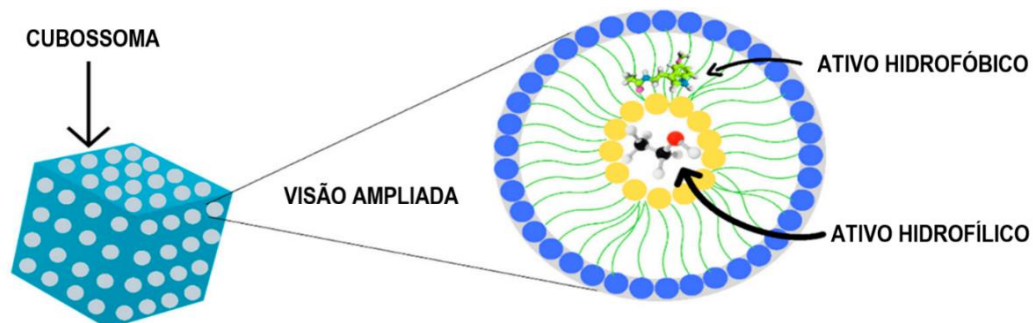
A primeira patente dos cubossomas, em 1995, foi para seu uso clínico para liberação controlada de medicamentos, mas a L'Oreal foi a primeira a desenvolver nanopartículas cubossomais em produtos cosméticos, com objetivo de estabilizar emulsões óleo em água para absorver poluentes nas formulações.²⁷

Foram feitos estudos com cubossomas contendo 5% de ácido alfa-lipóico (ALA) com destino a reduzir rugas e linhas faciais, além de promover melhoria na cor e textura da pele, devido a administração tópica obtida na formulação.²⁸

Por definição, estes sistemas são micelas auto-organizáveis com estruturas de fase cristalina líquida cúbica característica, sua estrutura é composta por dois canais aquosos separados pela bicamada cristalina de surfactante, formando uma estrutura tridimensional semelhante a cavernas como visto na Figura 7, com um diâmetro de 10 a 500 nm.⁸

Devido a esta disposição, sua área superficial é muito alta e pode encapsular substâncias hidrofílicas, lipofílicas e anfifílicas em sua estrutura, obtendo consequentemente a liberação controlada delas. Também possuem uma estabilidade termodinamicamente estável, biodegradabilidade semelhante à de lipídios, com técnicas de preparação simples, esses fatores, somados ao baixo custo, os tornaram candidatos atraentes para aplicação na indústria cosmética, obtendo vários pedidos de registros de patente para seu uso.^{27,29}

Figura 7 Representação da forma e estrutura dos cubossomas.



Fonte: Adaptado de SIVADASAN, D. et al, 2023.³⁰

Esses exemplos, mostram a versatilidade dos cubossomas desde a estabilização de formulações até o desenvolvimento de produtos voltados para melhorias na pele, cabelo e outros cuidados pessoais. O crescimento no interesse da aplicação dessas nanoestruturas mostra um potencial significativo para inovações em produtos de beleza e cuidados pessoais.²⁹

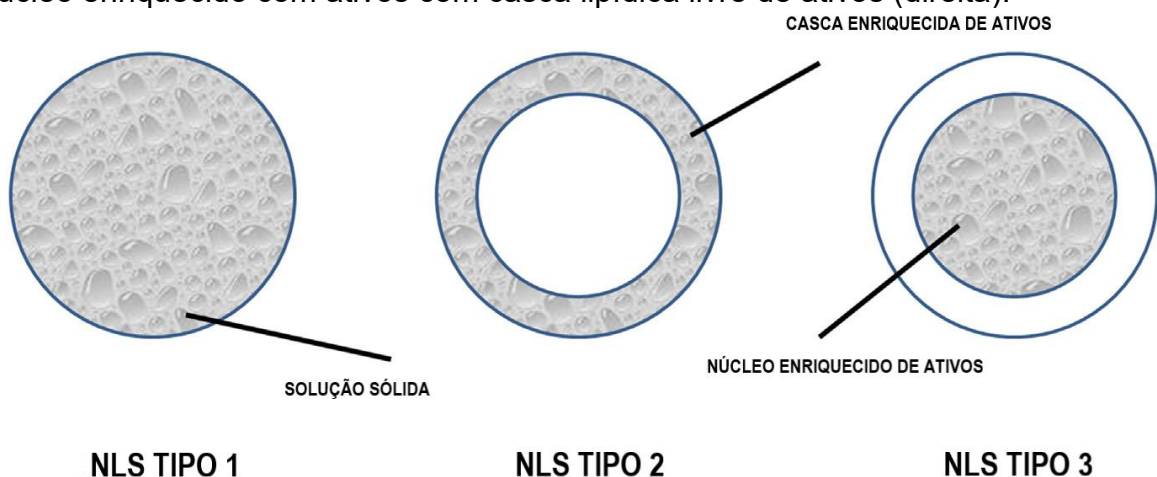
3.2. NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS

3.2.1. Nanopartículas lipídicas sólidas (NLS)

Na década de 1990, foram introduzidos a primeira geração de transportadores lipoidais, chamados de Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS), com tamanho que varia de 50 a 1000 nm, compostos por um núcleo central de lipídio sólido e dispersos em um meio aquoso com ajuda de surfactantes.⁸ As NLS são sintetizadas a partir de triglicerídeos purificados, misturas de glicerídeos e ceras, em que são usados lipídios sólidos a temperatura ambiente e estabilizados por polímeros ou surfactantes.³¹

Os agentes ativos que são hidrofílicos, lipofílicos ou com baixa solubilidade em água, podem ser transportados na matriz das NLS, protegendo os constituintes encapsulados de degradação no transporte na camada córnea, apresentando assim uma melhor capacidade de penetração, e em sua preparação podem ser utilizados lipídios biocompatíveis, contornando problemas de toxicidade.³²

Figura 8 Ativos incorporados em nanopartículas lipídicas, matriz homogênea (esquerda), núcleo lipídico livre de ativos com casca enriquecida com ativos (meio) e núcleo enriquecido com ativos com casca lipídica livre de ativos (direita).



Fonte: Adaptado de ZIELIŃSKA, A. et al, 2016.³³

As NLS são conhecidas na área de cosméticos e amplamente utilizadas devido as propriedades intrínsecas, como a geometria nanométrica, melhor penetração na pele, maior biodisponibilidade, liberação controlada e como dito anteriormente, baixa

toxicidade.³⁴ Possuem propriedades oclusivas por natureza, formando uma camada de ativos na pele, aumentando sua hidratação e suas propriedades criam resistência aos raios UV, além de ser, vantajoso em cremes, loções e protetores solares.³⁵

Figura 9 A marca Sofisticatto lançou a linha Nanotech que possui Máscara Capilar com nanopartículas lipídicas sólidas de cafeína.



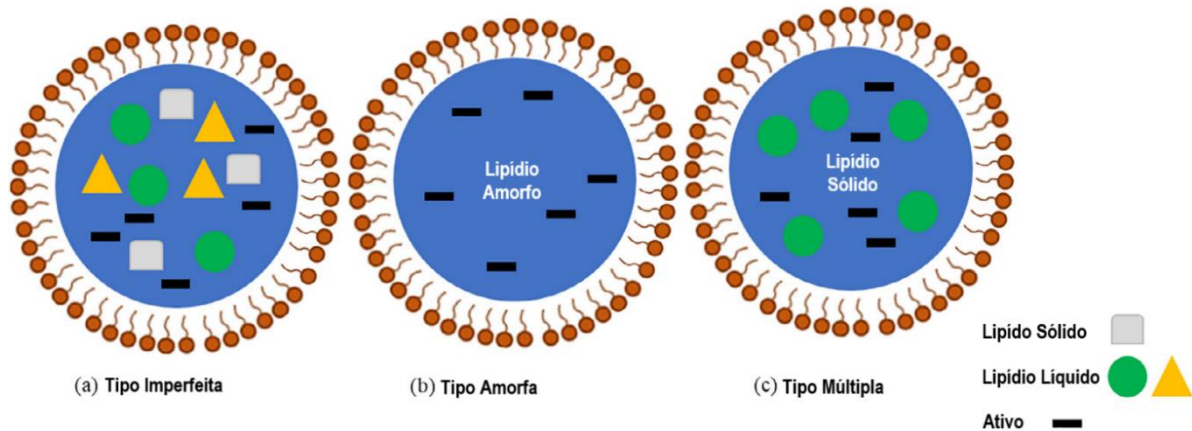
Fonte: Sofisticatto Cosméticos (Disponível em: <https://www.sofisticatto.com.br/product-page/nanotech-nano-cafeína-d-pantenol>. Acessado em: 24 de janeiro de 2024).

3.2.2. Carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN)

Chamado de segunda geração de nanopartículas lipídicas, os carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) são formulados misturando uma proporção fixa predefinida de lipídios sólidos e líquidos.⁸ Sua estrutura é distorcida e menos ordenada, conferindo uma maior capacidade de transportar quantidades de compostos ativos em seu compartimento. Possuem um elevado fator de oclusão criando uma barreira ou película na pele, alta capacidade e propriedades que elevam a aderência a pele, e com base nas diferentes estruturas, método de síntese e constituintes utilizados.³⁶

Podemos classificar os carreadores lipídicos nanoestruturados em três tipos, os imperfeitos, que contêm vários lipídios, e os amorfos, compostos por lipídios específicos. O tipo múltiplo de CLNs consiste em compartimentos de lipídios líquidos distribuídos em uma matriz sólida, resultando em maior dissolução e carga compostos ativos.³⁶

Figura 10 Diferentes tipos de carreadores lipídicos nanoestruturados; A) tipo imperfeita; B) tipo amorfa e C) tipo múltipla.



Fonte: Adaptado APOSTOLOU, M. et al, 2021.³⁶

Quando comparado as Nanopartículas Lipídicas Sólidas, ao longo prazo sua estabilidade se torna maior em uso nos cosméticos, onde os CLNs formam com melhor adesão um filme fino sob a superfície da pele evitando a desidratação das camadas externas da pele, oferecem uma proteção UV aprimorada e baixos efeitos colaterais. Ao contrário das NLSs, os CLNs não perdem a substância ativa durante o armazenamento, sendo a maior vantagem.³⁷

Ambas as gerações de nanopartículas lipídicas possuem a faixa de tamanho de 50 a 1000 nm e são sintetizadas utilizando técnicas como, homogeneização de alta pressão, emulsificação, inversão de fase, sonicação, técnicas de evaporação de solventes etc. Essa diversidade impactou na descoberta de que o perfil de liberação dos compostos ativos pode ser alterado como desejado com a modificação de estrutura da matriz das nanopartículas.³⁸

São referidas as aplicações cosméticas das CLNs como nanopérolas ou nanoesferas em vários produtos, e por serem bons transportadores de óleos essenciais voláteis, possuem uma grande importância cosmética e dermatológica pois estudos com a mistura desses óleos usados apresentam ações antimicrobianas, antioxidantes, imunomoduladoras, analgésicas e anticancerígenas em sua formulação.³⁶ Atualmente, mais de 30 produtos cosméticos baseados em nanopartículas lipídicas estão comercialmente disponíveis.¹

Figura 11 Primeiros produtos cosméticos de CLN lançados em 2005, Cutanova Cream Nanorepair Q10 (esquerda) e o respectivo soro (série NanoCare) (direita).



Fonte: MÜLLER, R. et al, 2016.³⁹

3.3. NANOEMULSÕES

Nanoemulsões desempenham um papel significativo na indústria cosmética, sendo amplamente utilizadas como veículos para a entrega controlada de cosmeceúticos, que é a combinação de cosméticos com farmacêuticos, apresentando benefícios medicinais ou similares a medicamentos. Esses benefícios incluem efeitos sobre a pele, tais como clareamento, esfoliação, ação antioxidante, propriedades anti-inflamatórias e estímulo à produção de colágeno. Produtos que se enquadram nesse espectro incluem cremes, loções, desodorantes, esmaltes para unhas, shampoos, condicionadores e protetores solares. A notável capacidade das nanoemulsões em promover a rápida penetração e transporte ativo de agentes terapeuticamente ativos através da pele as destaca nesse cenário.⁴⁰

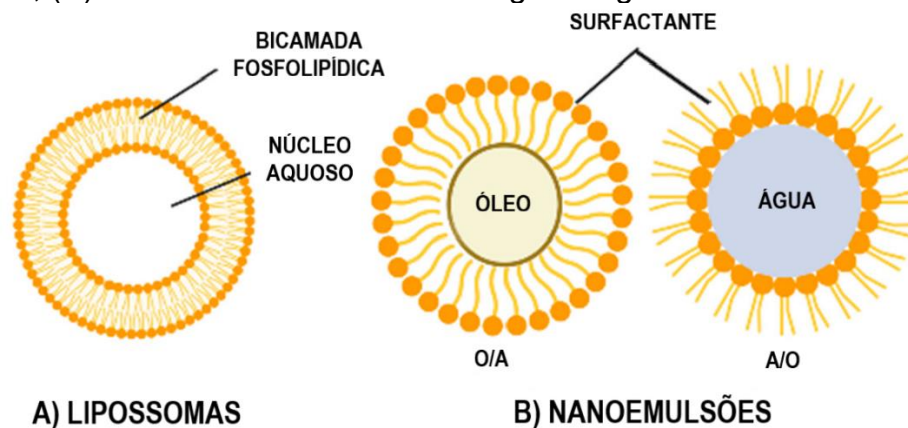
Figura 12 Cosmeceútico antirrugas de nanoemulsão formulado pela VITACOS, a base de vitamina E, adenosina, niacinamida e outros.



Fonte: VITACOS Corporation (Disponível em: <http://www.vitacos.co.kr/en/products/skin-care/anti-wrinkle-moisturizer>. Acessado em: 24 de janeiro de 2024).

As nanoemulsões são sistemas líquidos dispersos em líquido, com gotas em escala nanométrica na faixa entre 10 e 200 nm, caracterizadas pela alta estabilidade cinética e termodinâmica.⁸ Esses sistemas variam com a composição, podendo ser óleo em água (O/A), água em óleo (A/O), sistemas bicontínuos ou com múltiplas camadas. Emulsões O/A têm a água como fase contínua e o óleo como fase dispersa, sendo chamadas de emulsões diretas. O surfactante é solúvel na fase aquosa e proporciona maior estabilidade aos filmes à base de água. Nas emulsões A/O, o óleo é a fase contínua, e são chamadas de emulsões inversas. Geralmente, o surfactante é solúvel na fase de óleo, proporcionando maior estabilidade aos filmes de óleo.⁴¹

Figura 13 Diferença de estrutura da formulação de lipossomas e nanoemulsões. (A) Lipossomas; (B) Nanoemulsões de óleo em água e água em óleo.



Fonte: Adaptado de MEHTA, M. et al. 2023.⁴²

O método de preparação também difere nessa variedade, resultando produtos com consistências diferentes, como aquoso, cremoso ou em gel, conforme desejado. As nanoemulsões são produzidas através de homogeneização de alta pressão, sonicação, microfluidização e técnicas de inversão de fase, incorporando surfactantes e co-surfactantes alterando a tensão superficial e conferindo estabilidade a formulação final.⁴³

Com gotículas na faixa de tamanho nanométrica, as nanoemulsões garantem uma maior miscibilidade devido à baixa tensão interfacial, incrementando a capacidade de solubilização e eliminando problemas comumente associados a sistemas macromoleculares, como floculação, sedimentação, cremeação e coalescência.^{1,41} Além de suas propriedades de permeação cutânea aprimorada, as nanoemulsões contribuem para a redução da perda de água através da epiderme, formando uma camada protetora na pele. Geralmente, os compostos presentes nas nanoemulsões são reconhecidos como ingredientes seguros (GRAS), uma

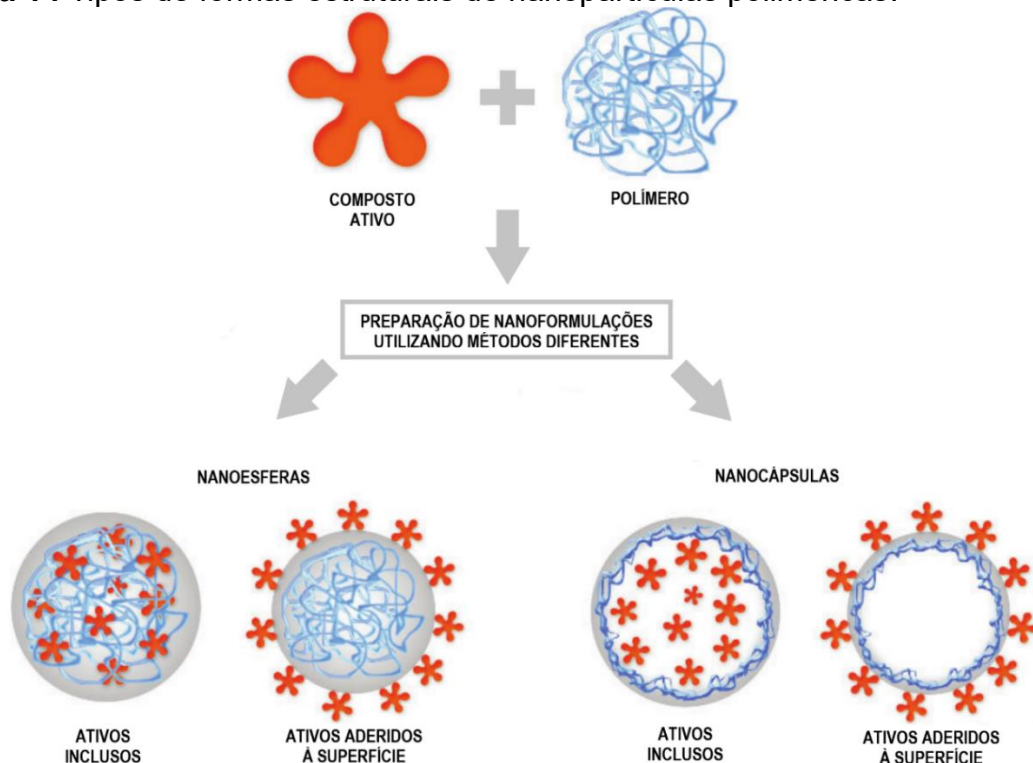
classificação para compostos que podem se decompor em componentes estáveis e não tóxicos, sendo considerados sistemas relativamente seguros.⁴⁴

3.4. NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS

As estruturas das nanopartículas poliméricas dependem dos métodos de preparação, e o agrupamento delas podem ser classificados em dois tipos: nanocápsulas e nanoesferas. Quando os componentes ativos da formulação são agrupados em um núcleo lipídico sólido/líquido coberto por uma matriz polimérica, são considerados nanocápsulas, e quando constituem um sistema contínuo adsorvidos na superfície da matriz, são chamados de nanoesferas. Quanto a organização estrutural há diferentes formulações de tamanhos e formas, como nanopartículas ovais, nanoelipses, micelas poliméricas e nanopartículas poliplexas formadas por polímeros catiônicos e DNA/RNA.⁴⁵

As nanocápsulas são excelentes carregadores de agentes ativos sensíveis a luz ou pH, e moléculas que poderiam reagir com o meio, também evitando efeitos colaterais mais propenso como o acúmulo desses componentes no local de ação devido a sua propriedade de controlar a liberação. O modelo de nanoesferas possuem ênfase em carregar os componentes nas camadas mais profundas da epiderme, com suas propriedades definidas pelo polímero utilizado.⁴⁶

Figura 14 Tipos de formas estruturais de nanopartículas poliméricas.



Fonte: Adaptado de MADEJ, Marcel et al. 2022.⁴⁷

Podemos categorizar as nanopartículas poliméricas em polímeros biodegradáveis, essas podendo ser naturais ou sintéticas; e polímeros não biodegradáveis como poliestireno, poliacrilatos, poliacrilamida entre outros.

Existem muitos riscos e limitações em relação as não biodegradáveis como problemas de baixa absorvidade, toxicidade crônica, degradabilidade inadequada em matrizes corporais e reações inflamatórias. Entretanto, as nanopartículas poliméricas biodegradáveis possuem propriedades mais atrativas para aplicações, aprimorando o valor terapêutico e ingredientes bioativos, melhorando a solubilidade e biodisponibilidade e tempo de retenção.⁴⁸

As nanopartículas naturais biodegradáveis possuem origem materiais presentes em organismos vivos, como plantas, animais, bactérias e fungos, podendo ser derivadas de polissacarídeos e proteínas. As fontes de proteínas possuem alguns compostos mais comumente conhecidos como gelatina, albumina, proteína de soja, hidrolisato e caseína; quanto aos polissacarídeos, possuem as de origem vegetal, como celulose, pectina, goma arábica, alginato etc.; e os de fonte animal ou bacteriana, por exemplo, goma xantana, goma gelana e quitosana.⁴⁹ Devido à sua biocompatibilidade, não nocivo a saúde humana, esse tipo de nanopartícula natural é eliminado do corpo por vias metabólicas, sendo, portanto, biodegradável, em que degradam-se na natureza por ação de microrganismos, não tóxico, não imunogênico, sem efeitos colaterais e com alta capacidade de ligação, o que as torna amplamente aplicáveis em formulações de cosméticos. No entanto, devido à sua leve imunogenicidade, existe uma limitação em seu uso devido à variação nas propriedades de lote para lote durante a fabricação, exigindo modificações de superfície para atuar como nanocarreadores.

A quitosana, mencionada anteriormente, é um dos polímeros naturais mais comumente utilizados. Devido à sua natureza básica fraca, ela consegue se ligar a compostos desejados em formulações, como o ácido hialurônico, aprimorando as propriedades antirrugas.⁵⁰ Além disso, a quitosana pode interagir até mesmo com o sulfato de minoxidil, um metabólito ativo e hidrofílico do minoxidil, proporcionando melhor resultados no acúmulo do fármaco e um controle mais eficaz na liberação nos folículos capilares.⁵¹

As nanopartículas poliméricas sintéticas formadas por biopolímeros como a ciclodextrina, poliácido láctico-co-glicólico (PLGA), poliácido láctico (PLA), policaprolactona (PCL) e poli β -amino éster (PBAE) são atrativas no uso da indústria

cosmética pela sua composição química controlada e principalmente por poderem ser utilizadas para produções de larga escala, contrário dos naturais que possuem baixa variabilidade de lote para lote.⁵²

Figura 15 Shampoo Nutri-Gloss da Elseve possui ciclodextrina na composição como agente perolizante.



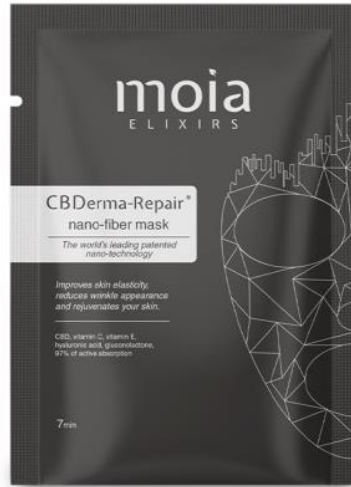
Fonte: *CycloLab* (Disponível em: https://cyclolab.hu/userfiles/CDs%20in%20cosmetics_.pdf. Acessado em: 24 de janeiro de 2024).

3.5. NANOFIBRAS

As nanofibras são uma classe de nanomateriais que possuem propriedades únicas e com ampla utilização em cosméticos, devido a sua alta relação superfície e volume, maior capacidade de carga de ingrediente ativos em sua estrutura porosa, diâmetros menores, resistência aumentada e alta capacidade de absorção.⁵³

Estes nanomateriais podem ser produzidos principalmente por eletrofiação, sendo possível obter poros e diâmetros de fibras controláveis como desejado, também utilizando matérias primas com origens diferentes, como polímeros naturalmente derivados, incluindo colágeno e seda, ou polímeros de natureza sintética, como o Polivinilpirrolidona (PVP) e o poli (álcool vinílico) (PVA).⁵³ Além disso, essas abordagens levaram a produção de produtos cosméticos variados, incluindo produtos para saúde e renovação da pele como máscaras faciais e produtos para a limpeza.⁵⁴

Figura 16 Máscara facial de nanofibras infundida com canabidiol, ácido hialurônico, gluconolactona, vitamina C e vitamina E.



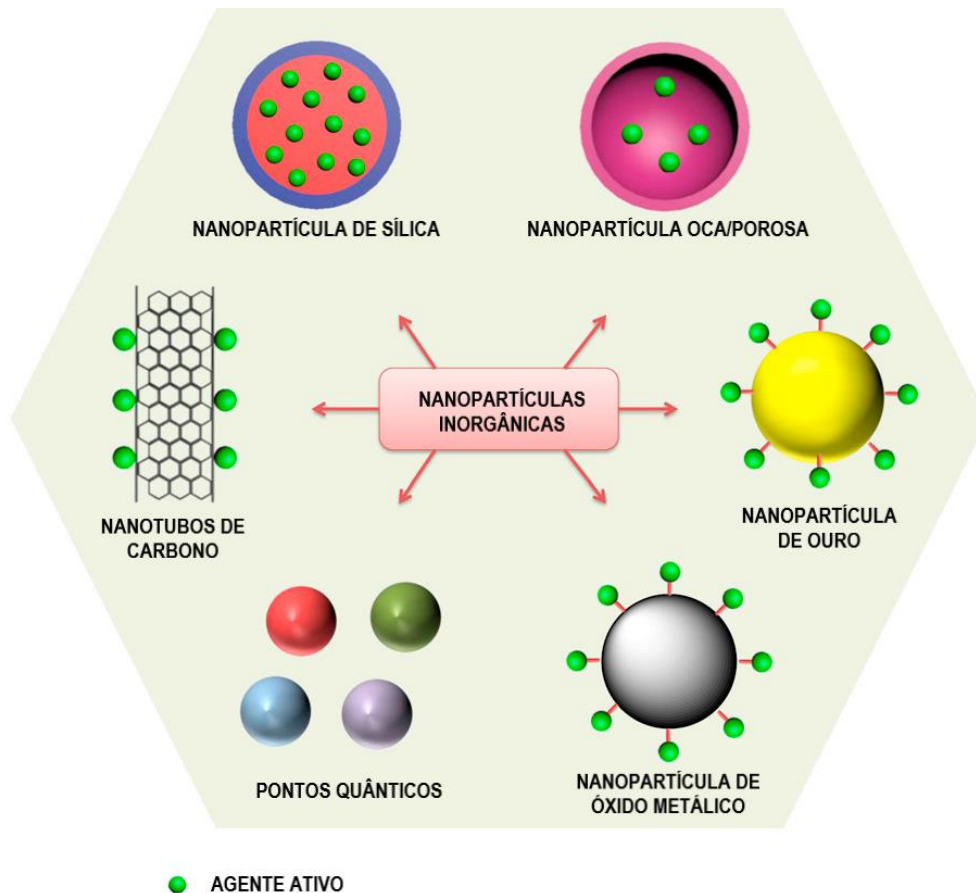
Fonte: *CosmeticsDesign – Europe* (Disponível em: <https://www.cosmeticsdesign-europe.com/article/2020/08/27/cbd-start-up-moia-elixirs-launches-active-beauty-nanofiber-mask-and-plans-eu-expansion>. Acessado em: 22 de dezembro de 2023).

Embora com os avanços nos estudos dessas nanopartículas, as nanofibras não possuem um grande destaque na indústria cosmética atualmente. O aumento na descoberta dos benefícios do uso desses cosméticos com a pele, como em terapias e cicatrização, atrai atenção de pesquisadores para conduzirem mais pesquisas nesse campo, tentando expandir o uso e aplicação das nanofibras nos próximos anos.⁵⁴

3.6. NANOCOSMÉTICOS INORGÂNICOS

Nas formulações cosméticas, as nanopartículas inorgânicas se destacam por serem derivadas de componentes inorgânicos (Ag, Au, Ti, etc.), frequentemente aplicadas em filtros UV e materiais antimicrobianos.⁵⁵ Elas desempenham um papel mais proeminente do que as nanopartículas orgânicas, graças às suas propriedades vantajosas, como estabilidade, biocompatibilidade, hidrofiliabilidade e não-toxicidade. Em comparação, outra vantagem dessa classe de nanopartículas é a fácil modificação de superfície, proporcionando uma ampla variedade de formulações com efeitos cosméticos e a redução dos efeitos colaterais, principalmente alergias na pele, coceiras e irritações.^{8,55}

Figura 17 Exemplos de nanopartículas inorgânicas com compostos ativos.



Fonte: Adaptado de TANG, L et al. 2013.⁵⁶

Essas características tornam as nanopartículas inorgânicas relevantes na indústria cosmética e farmacêutica, que é um dos setores mais exigentes da economia mundial. Além disso, essas vantagens são complementadas pelo fato de que são mais baratas de produzir. Suas propriedades únicas e variadas têm despertado grande interesse nessa área de pesquisa, principalmente para sua incorporação em medicamentos tópicos, como pomadas para a pele, protetores solares, loções, entre outros.^{1,57}

3.6.1. Nanopartículas metálicas

O uso de nanopartículas contendo metais é uma área ampla e exploratória na aplicação em cosméticos, utilizado em várias formulações podendo conter cobre, prata, ouro, titânio e outros metais, os benefícios cosméticos são variados e com a adição de propriedades conservantes, uma vez que possuem propriedades antimicrobianas.^{1,8}

3.6.1.1. Nanopartículas de ouro

As nanopartículas de ouro podem ser utilizadas de diversas formas e tamanhos de acordo com a funcionalidade desejada, sua faixa de tamanho varia entre 5 e 400 nm e possui formas como cubos, esferas, lâminas, triângulos, entre outras.

O ouro é amplamente empregado em formulações cosméticas na indústria, como cremes hidratantes, máscaras faciais, desodorantes, produtos antienvhecimento etc., devido as propriedades antimicrobianas, antissépticas, de cicatrização e rejuvenescimento, melhora da circulação sanguínea e contribuem para a hidratação da pele. Também se mostrou inerte, não reativo, não citotóxico, com alta estabilidade e penetrabilidade, o que o torna adequado para cosméticos.⁵⁸

A grande área superficial dessas nanopartículas contribui no transporte de uma boa quantidade de ativos que se deseja direcionar as células mais profundas da epiderme, carregando uma quantidade significativa até o local desejado. Com sua forma conjugada ou não conjugada, geralmente apresentam uma grande estabilidade tanto em forma sólida quanto líquida.⁵⁹

Na indústria cosmética, as nanopartículas de ouro são comumente utilizadas em máscaras antienvhecimento por conseguem aumentar a formação de colágeno da pele em 20 a 200 vezes mais. Quando falamos na aplicação de cuidados aos lábios, se combinadas com as nanopartículas de prata em diferentes proporções, podem gerar uma ampla gama de cores estáveis por longos períodos, assim utilizadas produtos como batons e gloss. Além das propriedades antimicrobianas, formulações biogenicamente sintetizadas de complexos de arbutina-ouro apresentaram propriedades anti-inflamatórias e branqueadoras, mostrando-se eficazes na inibição da melanogênese em células de melanoma, sendo este processo acarretador de manchas na pele quando exposto ao sol.⁶⁰

Figura 18 Máscara facial da linha NanoGold da Knesko Skin. Constituída de nanopartículas de ouro, ácido hialurônico, Vitamina E, Vitamina B3, e outros.



Fonte: Knesko Skin (Disponível em: <https://knesko.com/products/gold-face-mask>. Acessado em: 24 de janeiro de 2024).

Em geral, as nanopartículas de ouro são reconhecidas como versáteis na indústria cosmética, oferecendo uma ampla gama de benefícios que vão desde propriedades antimicrobianas até capacidade de regeneração celular e efeitos antienvhecimento. Essa versatilidade contribui para sua aceitação crescente e uso no desenvolvimento de produtos cosméticos inovadores.⁵⁸

3.6.1.2. Nanopartículas de prata

As nanopartículas de prata representam aproximadamente 14% de todas as nanopartículas em cosméticos, ou seja, o uso majoritário.¹³ Esse dado é resultado da versatilidade da prata, em que é utilizada para tratar de acnes e problemas cutâneos microbianos até o reparo da pele queimada pelo sol. Essas nanopartículas também podem ser usadas como conservantes em cremes, pastas de dente, shampoos, sabonetes, desodorantes etc., devido as suas propriedades antibacterianas.⁶¹

Estudos no desenvolvimento de um gel cutâneo de nanoprata, contendo a quantidade de prata 30 vezes menor do que na sulfadiazina de prata, resultou numa melhor opção para tratamento de infecções de pacientes com a pele queimada, onde agem na reparação dos tecidos cutâneos.⁶² Outra aplicação descoberta por cientistas é que as nanopartículas de prata são eficazes no tratamento de infecções fúngicas, como algumas leveduras específicas da boca, assim usado em cremes dentais, e utilizados em esmaltes de unhas para fungos das unhas da mão e dos pés.⁶³ Outra aplicação é em protetores solares por serem agente quimiopreventivos, quando colocadas em ZnO e TiO₂ tornam-se menores e transparentes, melhorando na

absorção da luz UV, excluindo a absorção da luz visível. Assim, resultando numa efetividade maior na proteção UV em protetores solares.⁶⁴

Figura 19 Linha de produtos Giovanna Baby com nanopartículas de prata em diferentes cosméticos; desodorante 72h (esquerda), loção hidratante (meio) e Body Splash (direita).



Fonte: Giovanna Baby (Disponível em: <https://www.giovanbaby.com.br/corpo-e-banho/silver>. Acessado em: 24 de janeiro de 2024.)

É importante destacar que o tamanho das nanopartículas de prata é diretamente associado a eficácia antimicrobiana. Partículas menores apresentam uma relação área superficial/volume maior, resultando na liberação maior de íons de prata que interferem na função membrana celular, contribuindo em um efeito antibacteriano mais pronunciado.⁶⁵ Assim, quanto menor o tamanho da partícula, mais efetiva ela se torna. Entretanto a faixa de tamanho também afeta a penetração na pele, nanopartículas menores que 30 nm alcançam as camadas mais profundas do estrato córneo e uma maior superfície externa da epiderme.⁶² Logo, as propriedades físico-químicas das nanopartículas de prata são diferentes de acordo com o tamanho, forma e tipo de carregador, e assim, deve ser considerado com importância a concentração e, principalmente, o tamanho dessas partículas.

3.6.1.3. Nanopartículas de óxido de zinco e dióxido de titânio

As nanopartículas de óxido de zinco e dióxido de titânio são utilizadas em protetores solares, por serem capazes de fornecer proteção solar, uma vez que o TiO_2 com tamanho entre 60 e 120 nm absorve UVB e o ZnO com tamanho entre 30 e 200 nm absorve UVA, além de poderem ser sintetizadas em um filme transparente, que

quando espalhado na superfície da pele bloqueia as radiações e protegendo contra os danos fotossintéticos.^{1,8} Ao longo dos estudos realizados com as aplicações na epiderme, não houve relatos sobre reações alérgicas ou irritações na pele, tornando-se viável para o uso em cosméticos.⁶⁶

A espécie Zn^{2+} é liberado do ZnO , e isso acarreta a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) que possuem ação antibacteriana, através da desestabilização e destruição da parede celular das bactérias.⁶⁶ Nanopartículas de ZnO e TiO_2 são aplicadas na indústria cosmética como corantes, formando minerais brancos opacos utilizados em produtos de maquiagem, como clareadores e iluminadores.¹

Figura 20 Protetor solar corporal CeraVe com óxido de zinco e dióxido de titânio.



Fonte: CeraVe (Disponível em: <https://www.cerave.com/sunscreen/body/hydrating-mineral-sunscreen-body-lotion-spf-30>. Acessado em: 24 de janeiro de 2024).

Um estudo realizado com nanopartículas de TiO_2 , em que a síntese é realizada a partir de folhas de Moringa oleífera mostrou uma melhora significativa nas propriedades antissépticas.⁶⁷ Outro estudo descobriu que um ponto a ser considerado é o meio circundante da síntese, como o pH e a força iônica, uma vez que acarretam a agregação de nanopartículas, obtendo um aumento de tamanho e, conseqüentemente, na diminuição do *bandgap* de energia, assim resultando na perda de propriedades de atenuação UV ao longo do tempo nos protetores solares formulados.⁶⁸

3.6.2. Metalóides

Metalóides são elementos que possuem propriedades tanto de metais quanto não-metais, em preparações de nanopartículas alguns são utilizados por suas

propriedades únicas como o silício, germânio e o selênio.¹ O metalóide mais comum usado é o silício, frequentemente na forma de nanopartículas de sílica ou dióxido de silício. Por ser um dos minerais mais abundantes prontamente disponíveis, suas propriedades nas nanopartículas são conhecidas pela excelente penetrabilidade, podem reagir carregar tanto moléculas hidrofílicas quanto hidrofóbicas e devido a sua capacidade de dispersão de luz, pode criar um efeito suave e uma textura agradável na pele.⁶⁹

As aplicações dessas nanopartículas comumente são em cosméticos faciais como pós, bases e protetores solares que possuem um acabamento melhor, e são utilizados na fabricação de batons, pois homogeneízam uniformemente todos os pigmentos, e estão presentes em cremes antienvhecimento/antirrugas.⁷⁰

Figura 21 Base facial *Wake Up Like This* da marca IL MAKIAGE possui sílica e silicatos na sua formulação.



Fonte: *Claire Talks Beauty* (Disponível em: <https://clairetalksbeauty.com/best-silicone-based-foundations-oily-skin/>. Acessado em: 25 de janeiro de 2024).

Da mesma forma, as nanopartículas de selênio possuem vários benefícios médicos, porém, seu foco de estudos e aplicações são em cosméticos capilares, como shampoos e loções capilares, pois o dissulfeto de selênio é um bom agente anticaspa, previne na descamação do couro cabeludo, além de ter ação antifúngica.⁷⁰

3.6.3. Cosméticos baseados em carbono

3.6.3.1. Carvão ativado

As nanopartículas com carvão ativado são aplicadas a cosméticos de limpeza, como limpadores e máscaras faciais, devido aos seus poros de baixo volume e grande área superficial, propriedades eficazes nas propriedades de absorção de sujeira, óleo e toxinas da pele.⁷¹

Existem estudos utilizando o carvão ativado como catalisador na ação de clareamento da pele e na remoção de manchas superficiais dos dentes.⁷²

Figura 22 Máscara facial com nanopartículas de carvão ativado da marca Beauty Relay London.



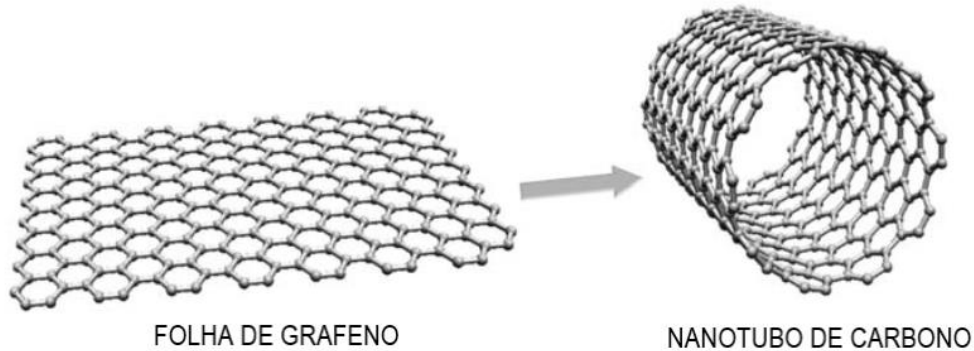
Fonte: *Beauty Relay London* (Disponível em: <https://beautyrelay.ae/truth-about-activated-charcoal-in-beauty-products/>. Acessado em: 25 de janeiro de 2024).

3.6.3.2. Nanotubos de carbono

Na indústria dos cosméticos, os nanotubos de carbonos são as nanoestruturas mais recentes implementadas, por suas inovações únicas, diversos pedidos de patentes foram registrados, incluindo para diferentes composições e corantes capilares.¹

Os nanotubos de carbono são fibras cilíndricas ocas em escala nanométrica, composto por paredes de grafeno enroladas em ângulos quirais, com uma maior relação entre área superficial e volume, além de serem leves e existirem sobre a forma de três tipos: de parede múltipla, de parede dupla e de parede única. Os nanotubos de parede múltipla variam de 2 a 50 nm de diâmetro e são compostos por multicamadas de grafenos, os de parede dupla consistem em dois nanotubos concêntricos, enquanto os de parede única são menores, variando de 1 a 2 nm e são compostos por uma única folha de grafeno.⁷¹

Figura 23 Dobra da folha de grafeno na formação de um nanotubo de parede única.



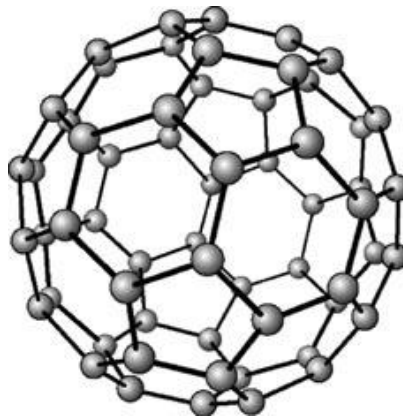
Fonte: Adaptado de PRÁŠEK, Jan et al 2011.⁷³

Na indústria cosmética capilar os nanotubos tem se destacada pela sua alta afinidade em se ligar a células capilares, obtendo uma coloração capilar mais prolongada, um aumento do volume dos cabelos, e, uma suavidade aprimorada. Atualmente há inúmeros registros de patentes utilizando nanotubos de carbono a base de peptídeos em composições cosméticas incluindo tinturas capilares.⁸

3.6.3.3. Fullerenos

Os fullerenos de carbono são um tipo de material desenvolvido em escala nanométrica, possui uma estrutura esférica com um número ímpar de anéis de carbono. Eles possuem potencial antioxidante superior ao das vitaminas, atuando como eliminadores de radicais livres da exposição aos raios UV, obtendo um efeito clareador que controlam a produção de melanina atuando no rejuvenescimento da pele.⁷⁴

Figura 24 Modelo da estrutura do fullereno.



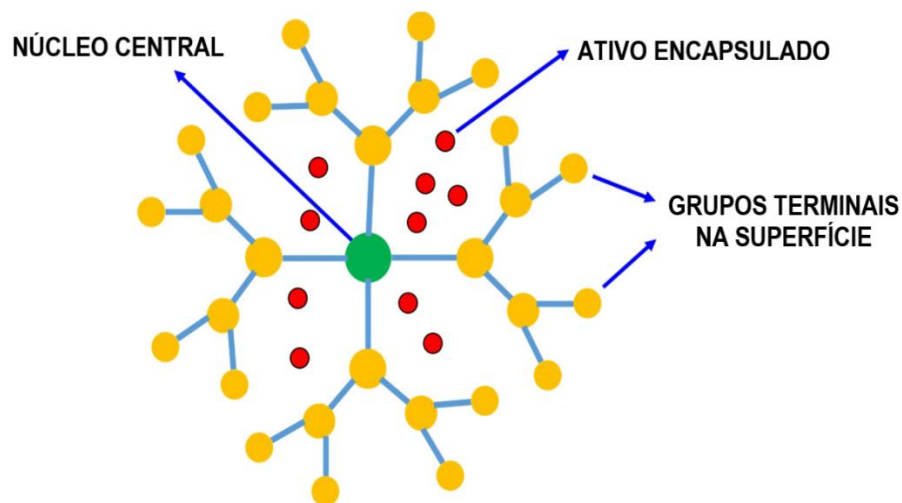
Fonte: Adaptado de TYKHOMYROV, A. et al 2007.⁷⁵

Estas nanoestruturas funcionam como ótimos transportadores de compostos ativos pela epiderme, com aplicações cosméticas em cremes antirrugas, antiacnes, para diminuir os poros, controle de oleosidade, tonificantes, clareadores da pele e muito mais. Comumente responsáveis por diminuir olheiras ao redor dos olhos e promoverem uma aparência mais saudável.⁷⁶

3.6.3.4. Dendrímeros

Dendrímeros são uma classe de nanocarregadores químicos com estrutura unimoleculares, hiper-ramificadas, monodispersas, com grupos funcionais ligados a extremidades terminais. Com cerca de 20 nm de dimensão, possuem aplicação na cosmética por terem uma ótima permeação cutânea, facilitando o transporte de agentes cosméticos aos objetivos de direcionamento.⁷⁷ Os grupos terminais são responsáveis pela ligação com esses agentes, podendo ser hidrofóbicos ou hidrofílicos devido a sua versatilidade.⁷⁸

Figura 25 Modelo da estrutura dos dendrímeros.



Fonte: Adaptado de DIN, F. U. et al. 2017.⁷⁹

Os dendrímeros são utilizados na formulação de cosméticos destinados ao cuidado da pele, como cremes antiacne e protetores solares, no cuidado com os cabelos, em shampoos e géis capilares e com destino às unhas como em esmaltes.¹ Estudos com o uso de dendrímeros como transportadores de vitaminas, resultaram numa melhor permeação nas camadas mais profundas da pele. Outro exemplo, é o uso de dendrímero de carbossiloxano, que resiste a água e ao óleo, benefício em cosmético para trazer brilho a pele e o cabelo. Atualmente diversas empresas

cosméticas, incluindo L'Oréal, Unilever e Wella, possuem vários produtos patenteados com base em Dendrímeros.⁸

3.7. NANOHIROGÉIS

Nanohidrogéis são uma rede tridimensional de material polimérico hidrofílico que incham quando entram em contato com qualquer fluido, seja água ou outro fluido biológico. Esse processo permite que o polímero nunca se dissolva devido às ligações cruzadas químicas ou físicas presentes em sua estrutura, mantendo a identidade. Estes sistemas, possuem alta capacidade de carga, boa penetrabilidade e outras propriedades excepcionais aplicáveis a compostos cosméticos. Podem ser formulados baseados em polímeros naturais, sintéticos ou biopolímeros.⁸⁰ Em estudos recentes, um nanohidrogel baseado em hialuronano foi sintetizado e mostrou resultado bem-sucedido no transporte transdérmico, trazendo benefícios uma vez que é um ótimo agente hidratante.⁸¹

Quanto aos hidrogéis de biopolímero, há registros de seu uso no desenvolvimento de produtos como máscaras faciais, e hidrogéis a base de acrilato possuem propriedades ultra absorventes, amplamente utilizados em cosméticos destinado a saúde da pele, prevenindo assaduras e proporcionando conforto ao absorver fluídos da pele.⁸²

Figura 26 Máscara para a região dos olhos de nanohidrogel com Aloe Vera da marca London Lash.



Fonte: *London Lash* (Disponível em: <https://londonlash.com/products/eyepatches-samples>. Acessado em: 25 de janeiro de 2024).

3.8. NANOCRISTAIS

Os nanocristais são aglomerados de centenas a dezenas de milhares de átomos do próprio agente ativo agregados, com a faixa de tamanho de 10 a 400 nm apresentam estabilidade física e química entre moléculas e sólidos em massa.⁸ Devido a sua estrutura possuem propriedades únicas, como a relação superfície/volume muito alta, há uma maior adesão prolongada no local-alvo obtendo solubilidade e biodisponibilidade aprimoradas, além de ter a possibilidade de controlar propriedades como condutividade de carga, estrutura cristalina, lacunas de ligação e temperatura de fusão apenas ajustando seu tamanho e área superficial.⁸³

Em cosméticos contendo agentes ativos pouco solúveis, a utilização dos nanocristais aprimoram propriedades eficazes na pele, através de um canal eficaz para a penetração elevada na membrana dérmica, aderência superior e permeabilidade. Em um estudo, relatou-se que a formulações de nanocristais de rutina apresentaram bioatividade 500 vezes maior no fator de proteção solar (FPS) do que a rutina glicosilada solúvel em água, seu derivado.⁸⁴ Além disso, outro estudo resultou tanto os nanocristais de rutina quanto de hesperidina tiveram aumento do FPS, confirmando o aprimoramento na penetração da pele. Logo, Aplicações em cremes à base de nanocristais também possuem efeitos clareadores e hidratantes na pele, como formulações com niacinamida e vitamina C, por exemplo, presentes na forma de nanocristais de 50 nm. Além disso existem aplicações em esmaltes dentários utilizando nanocristais de hidroxiapatita.⁸⁵

Figura 27 Creme facial antienvelhecimento contendo nanocristais da marca Juvena Juvedical.



Fonte: SHARMA, B.⁸⁶

4. TOXICOLOGIA

Atualmente o avanço no desenvolvimento de nanopartículas na indústria cosmética está em alta, e como se trata de novos materiais é importante que haja segurança no seu uso a curto e longo prazo, para que se possa avaliar potenciais riscos à saúde do consumidor final, de quem os manipula e, não menos importante, da segurança ambiental. A preocupação do potencial risco que as nanopartículas oferecem é devido à falta de estudos toxicológicos de longo prazo ou resultados conflitantes e por isso, é importante conduzir testes toxicológicos tanto com nanopartículas isoladas quanto em seus aglomerados.

Diferentemente de ativos na sua escala macro, quando estes são reduzidos para a faixa nanométrica, suas propriedades físico-químicas e biológicas são alteradas. A maior área superficial resulta em uma elevada energia superficial, o que, por sua vez, aumenta diretamente a interação dos nanomateriais com o meio de teste, incluindo a adsorção de vários compostos. Essa interação intensificada pode aumentar a concentração de radicais livres e espécies reativas de oxigênio (EROs), levando a danos nas membranas celulares, proteínas e no DNA.⁸⁷

A rota de exposição no corpo humano desempenha um papel importante na nanotoxicidade destes novos materiais. Em relação aos cosméticos, temos a região cutânea como principal rota de exposição, e como visto nas discussões anteriores, há muitas variantes nas possibilidades dos nanomateriais penetrarem nas camadas da pele e atingindo as camadas vitais, em que as preocupações toxicológicas surgem, uma vez que ali podem ser absorvidas pelos vasos sanguíneos para distribuição sistêmica. Entretanto mesmo com uma absorção limitada pode ter maior potencial de risco para peles danificadas, por exemplo, cortes, arranhões, queimaduras etc.⁸⁸ Outra rota com atenção especial é a inalação, nanomateriais em *sprays* ou aerossóis podem oferecer riscos. Por outro lado, a ingestão pode ocorrer no caso do uso de produtos cosméticos aplicados na região da boca e nos dentes.⁵⁶

Com as crescentes preocupações sobre a segurança dos nanomateriais, a União Europeia propôs em 2014 o programa NANoREG, um conjunto de regulamentações para a nanotecnologia, com o objetivo de fornecer às agências reguladoras ferramentas para a avaliação de riscos desses materiais.⁸⁹ O programa visa contribuir para a elaboração de estratégias de testes adaptados a uma ampla variedade de nanomateriais, realizando avaliações de curto e longo prazo dos riscos. Além disso, promove a troca de dados e regulamentações entre governos, para

acompanhar os avanços das aplicações na indústria nanotecnológica. A estrutura do projeto foi feita com a criação de sete pacotes diferentes, sendo eles:

- Respostas científicas para questões regulatórias;
- Síntese, fornecimento e caracterização;
- Exposição através da análise do ciclo de vida;
- Testes de biocinética e toxicidade in vivo;
- Riscos regulatórios;
- Avaliação e teste;
- Acompanhamento do ritmo da Inovação;
- Ligações, disseminação, exploração e comunicação.⁸⁹

Como orientação, em 20 de agosto de 2014, a ANVISA estabeleceu o Comitê Interno de Nanotecnologia, com o propósito de coordenar ações institucionais consideradas prioritárias na área da nanotecnologia, conforme determinado pela Diretoria Colegiada. As preocupações com a segurança mais relevantes para os nanomateriais utilizados na indústria fez com que esse comitê tivesse responsabilidades como a elaboração de uma norma que exigisse que os proponentes de registros ou cadastros informassem sobre a natureza nanotecnológica dos produtos e processos sujeitos à vigilância sanitária. Além disso, o comitê deveria acompanhar a criação de normas ou guias específicos destinados à avaliação de segurança, monitoramento e controle de produtos e processos utilizados na criação dessas nanopartículas, como os testes toxicológicos.¹⁰

A participação do Brasil foi oficializada no NANoREG em setembro de 2014, com laboratórios de oito instituições brasileiras contribuindo para cinco dos sete pacotes de trabalho propostos pelo NANoREG. A coordenação científica do projeto é de responsabilidade do Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO), em colaboração com os laboratórios integrantes do Sistema Nacional de Laboratórios em Nanotecnologias (SisNANO), as Redes de Pesquisa e Desenvolvimento em Nanotoxicologia, e pesquisadores da área. A gestão das finalidades do programa é de responsabilidade do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI), sob a coordenação do setor geral de micro e nanotecnologia.⁸⁹

Quando comparamos o desenvolvimento da nanotecnologia aplicada em cosméticos com a quantidade de leis regulamentadas para suas aplicações, observamos uma insuficiência. No Brasil, não existe uma regulamentação específica

para nanocosméticos, devido à falta de informações sobre a toxicidade desses materiais à saúde humana e ao meio ambiente. Os protocolos criados em conjunto com o NANoREG representam os primeiros avanços na criação de normas relacionadas à nanotecnologia.⁸⁹ Em outras regiões, avanços significativos também estão sendo feitos. A União Europeia, por exemplo, estabeleceu comitês responsáveis pelo governo em colaboração com as indústrias de nanotecnologia.⁸⁹ Nos Estados Unidos, o FDA, criou uma agência que oferece avaliações e assistência às empresas.⁹⁰

Os avanços contínuos nas técnicas de preparação de nanossistemas, testes de qualidade e regulamentações têm sido evidenciados. Apesar dos progressos, as preocupações com a toxicidade são uma temática recorrente, provocando a necessidade de investigações mais aprofundadas e avaliações rigorosas para garantir a segurança dos consumidores. A criação da Iniciativa Brasileira de Nanotecnologia (IBN) pelo Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI) em 2020 representa um passo significativo para fornecer suporte e regulamentações atualizadas no desenvolvimento de nanomateriais. O Plano de Ação de Ciência, Tecnologia e Inovação (CT&I) para Tecnologias Convergentes e Habilitadoras, desempenha um papel crucial nesse processo contribuindo para tornar esses materiais viáveis e equilibrando inovação e segurança.⁸⁹

O equilíbrio entre inovação e segurança é fundamental para uma perspectiva futura e otimista, com previsões de crescimento contínuo da nanotecnologia na indústria de beleza, especialmente no mercado brasileiro em expansão. A uniformização de regulamentações internacionais é destacada como um elemento essencial para estabelecer padrões robustos, garantindo a segurança, eficácia e ética na produção e comercialização de nanocosméticos. A conscientização dos consumidores é considerada uma ferramenta valiosa para impulsionar decisões informadas e promover comportamentos éticos na indústria cosmética, contribuindo para a criação de um futuro mais saudável e sustentável.

5. CONCLUSÃO

Em conclusão, a revolução desencadeada por sistemas baseados em nanotecnologia transformou profundamente a indústria cosmética. Esses novos nanomateriais têm melhorado significativamente a entrega e a eficácia de agentes cosméticos, proporcionando benefícios estéticos, como melhoria na aparência, tratamento antienvhecimento e proteção solar, bem como benefícios terapêuticos, como hidratação e nutrição da pele. No entanto, a segurança no uso de nanopartículas é uma preocupação iminente, exigindo uma avaliação cuidadosa dos riscos à saúde do consumidor, dos manipuladores e do ambiente. A alteração nas propriedades físico-químicas e biológicas das nanopartículas, especialmente em relação à sua interação com o corpo humano e ambiental, destaca a necessidade de estudos toxicológicos de longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DUBEY, Sunil; DEY, Anuradha; SINGHVI, Gautam; PANDEY, Murali; SINGH, Vanshikha; KESHARWANI, Prashant. Emerging Trends of Nanotechnology In Advanced Cosmetics. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 214, 2022. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2022.112440.
2. BAYDA, S.; ADEEL, M.; TUCCINARDI, T.; CORDANI, M.; RIZZOLIO, F. The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical-Physical Applications to Nanomedicine. *Molecules*, v. 25, n. 1, p. 112, 2019. DOI: 10.3390/molecules25010112. PMID: 31892180; PMCID: PMC6982820.
3. APOLINÁRIO, A. C. et al. Abrindo a caixa de Pandora dos nanomedicamentos: há realmente muito mais 'espaço lá embaixo'. *Química Nova*, v. 43, n. 2, p. 212–225, 2020. DOI: 10.21577/0100-4042.20170481.
4. MULVANEY, Paul. Nanoscience vs Nanotechnology—Defining the Field. *ACS nano*, v. 9, p. 2215-2217, 2015. DOI: 10.1021/acsnano.5b01418.
5. GUIDANCE, Draft. Guidance for industry considering whether an FDA-regulated product involves the application of nanotechnology. *Biotechnol. Law Rep*, v. 30, n. 5, p. 613-616, 2011.
6. SANCHEZ, Florence; SOBOLEV, Konstantin. Nanotechnology in Concrete - A Review. *Construction and Building Materials*, v. 24, p. 2060-2071, 2010. DOI: 10.1016/j.conbuildmat.2010.03.014
7. NASROLLAHZADEH, Mahmoud; SAJADI, S. Mohammad; SAJJADI, Mohaddeseh; ISSAABADI, Zahra. Applications of Nanotechnology in Daily Life. *Interface Science and Technology*, Volume 28. Elsevier, 2019, p. 113-143. DOI: 10.1016/B978-0-12-813586-0.00004-3.
8. ABBASI, Bilal; FAZAL, Hina; AHMAD, Nisar; ALI, Mohammad; GIGLIOLI-GUIVARC'H, Nathalie; HANO, Christophe. Nanomaterials for cosmeceuticals: nanomaterials-induced advancement in cosmetics, challenges, and opportunities. *Nanocosmetics*, Capítulo 5, p. 47-65. Elsevier, 2020. DOI: 10.1016/B978-0-12-822286-7.00005-X.
9. DHAWAN, Surbhi; SHARMA, Pragya; NANDA, Sanju. Cosmetic Nanoformulations and Their Intended Use. *Nanocosmetics*, janeiro de 2020, pp. 141-169. DOI: 10.1016/B978-0-12-822286-7.00017-6.

10. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 752, de 19 de setembro de 2022. Dispõe sobre a definição, a classificação, os requisitos técnicos para rotulagem e embalagem, os parâmetros para controle microbiológico, bem como os requisitos técnicos e procedimentos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, DF, n. 190, 21 de setembro de 2022.
11. NANDA, Sanju; NANDA, Arun; LOHAN, Shikha; KAUR, Ranjot; SINGH, Bhupinder. Nanocosmetics: Performance enhancement and safety assurance. *Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics*, p. 47-67. DOI: 10.1016/B978-0-323-42868-2.00003-6, 2016.
12. BATTAGLIA, Luigi; UGAZIO, Elena. Lipid Nano- and Microparticles: An Overview of Patent-Related Research. *Journal of Nanomaterials*, 2019, p. 1-22. DOI: 10.1155/2019/2834941.
13. NANOTECHNOLOGY IN COSMETICS INDUSTRY. NPD, (s.d.). Disponível em: <https://product.statnano.com/industry/cosmetics>. Acesso em: 02 dez. 2023.
14. TORCHILIN, Vladimir. Torchilin, V.P.: Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 4, p. 145-160, 2005. DOI: 10.1038/nrd1632.
15. BATISTA, C.; CARVALHO, C.; MAGALHÃES, N. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: Estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 43, p. 167-175, 2007.
16. ABBASI, Bilal; FAZAL, Hina; AHMAD, Nisar; ALI, Mohammad; GIGLIOLI-GUIVARCH, Nathalie; HANO, Christophe. Nanomaterials for cosmeceuticals: nanomaterials-induced advancement in cosmetics, challenges, and opportunities. *Nanocosmetics*, Capítulo 5, p. 186-188. Elsevier, 2020. DOI: 10.1016/B978-0-12-822286-7.00005-X.
17. LOPES, Felipe Ferreira et al. Lipossoma revestido com hidroxiapatita para o carregamento de fármacos. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais), Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campus Londrina.
18. SICILIANO, A. A. Topical liposomes – An update and review of uses and production methods. *Cosmetics and Toiletries*, v. 100, n. 5, p. 43-46, 1985

19. PAHWA, Rakesh et al. Transfersomes: Unique vesicular carriers for effective transdermal delivery. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, v. 11, n. 5, p. 001-008, 2021.
20. WALVE, J. R.; BAKLIWAL, S. R.; RANE, Bhushan; PAWAR, S. P. Transfersomes: A surrogated carrier for transdermal drug delivery system. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*, v. 2, p. 204-213, 2011.
21. OPATHA, Shakthi Apsara Thejani; TITAPIWATANAKUN, Varin; CHUTOPRAPAT, Romchat. Transfersomes: A promising nanoencapsulation technique for transdermal drug delivery. *Pharmaceutics*, v. 12, n. 9, p. 855, 2020.
22. TOUITOU, E.; DAYAN, N.; BERGELSON, L.; GODIN, B.; ELIAZ, M. Ethosomes - novel vesicular carriers for enhanced delivery: characterization and skin penetration properties. *Journal of Controlled Release*, v. 65, n. 3, p. 403-418, 2000. ISSN 0168-3659. DOI: 10.1016/S0168-3659(99)00222-9
23. SRIVASTAVA, Akhileshwar Kumar; SINGH, Divya; SINGH, Rajesh Kumar. Potential implications of ethosomes and transethosomes to deliver phytomedicine in cancer treatment. In: SRIVASTAVA, Akhileshwar Kumar; SINGH, Divya; SINGH, Rajesh Kumar (Eds.). *Drug-delivery Systems of Phytochemicals and Therapeutic Strategies in Cancer Therapy*. Academic Press, 2024. p. 67-77. ISBN 9780443159602. DOI: 10.1016/B978-0-443-15960-2.00005-2.
24. DAVE, Vivek et al. Ethosome for Enhanced Transdermal Drug Delivery of Aceclofenac. *International Journal of Drug Delivery*, v. 2, p. 81-92, 2010. DOI: 10.5138/ijdd.2010.0975.0215.02016.
25. SHINDE, Prafull; PAGE, Amit; BHATTACHARYA, Sankha. Ethosomes and their monotonous effects on Skin cancer disruption, v. 5, p. 1-21, 2023.
26. YANG, J.; KIM, B. Synthesis and characterization of ethosomal carriers containing cosmetic ingredients for enhanced transdermal delivery of cosmetic ingredients. *Korean Journal of Chemical Engineering*, v. 35, p. 792-797, 2018. DOI: 10.1007/s11814-017-0344-2
27. GARG, G.; SARAF, S.; SARAF, S. Cubosomes: an overview. *Biology and Pharmaceutical Bulletin*, v. 30, n. 2, p. 350-353, fev. 2007. DOI: 10.1248/bpb.30.350.
28. SHERIF, Saly; BENDAS, Ehab R.; BADAWY, Sabry. The clinical efficacy of cosmeceutical application of liquid crystalline nanostructured dispersions of alpha

- lipoic acid as anti-wrinkle. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 86, n. 2, p. 251-259, 2014. DOI: 10.1016/j.ejpb.2013.09.008.
29. BHOSALE, R. R. et al. Cubosomes: the inimitable nanoparticulate drug carriers. *Scholars Academic Journal of Pharmacy*, v. 2, n. 6, p. 481-486, 2013.
30. SIVADASAN, D.; SULTAN, M. H.; ALQAHTANI, S. S.; JAVED, S. Cubosomes in Drug Delivery - A Comprehensive Review on Its Structural Components, Preparation Techniques and Therapeutic Applications. *Biomedicines*, v. 11, n. 4, p. 1114, 2023. DOI: 10.3390/biomedicines11041114.
31. SOUTO, Eliana B.; MÜLLER, Rainer. Lipid Nanoparticles (Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers) for Cosmetic, Dermal, and Transdermal Applications. *Nanoparticulate Drug Delivery Systems*, p. 213-233. DOI: 10.1201/9781420008449.ch14, março de 2007.
32. SINGH, Thakur Gurjeet; SHARMA, Neha. Nanobiomaterials in cosmetics: Current status and future prospects. *Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics*, p. 149-174. DOI: 10.1016/B978-0-323-42868-2.00007-3, 2016.
33. ZIELIŃSKA, A.; NOWAK, I. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers as novel carriers for cosmetic ingredients. *Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics*, 2016, p. 231-255. MÜLLER, Rainer; SHEGOKAR, Ranjita; KECK, Cornelia. 20 Years of Lipid Nanoparticles (SLN & NLC): Present State of Development & Industrial Applications. *Current Drug Discovery Technologies*, v. 8, n. 3, p. 207-27, fevereiro de 2011. DOI: 10.2174/157016311796799062.
34. SOUTO, Eliana B.; MÜLLER, R. Cosmetic features and applications of lipid nanoparticles (SLN, NLC). *International Journal of Cosmetic Science*, v. 30, n. 3, p. 157-65, julho de 2008. DOI: 10.1111/j.1468-2494.2008.00433.x.
35. MORGANTI, Pierfrancesco. Nanocosmetics: Fundamentals, Applications and Toxicity. *Micro and Nano Technologies*, p. 3-16. DOI: 10.1016/B978-0-12-822286-7.00001-2, janeiro de 2020.
36. APOSTOLOU, M.; ASSI, S.; FATOKUN, A.; KHAN, I. The Effects of Solid and Liquid Lipids on the Physicochemical Properties of Nanostructured Lipid Carriers. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 110, 2021. DOI: 10.1016/j.xphs.2021.04.012.
37. WESTESEN, K.; BUNJES, H.; KOCH, M. H. J. Physicochemical characterization of lipid nanoparticles and evaluation of their drug loading capacity

- and sustained release potential. *Journal of Controlled Release*, v. 48, n. 2–3, p. 223-236, 1997. DOI: 10.1016/S0168-3659(97)00046-1
38. PARDEIKE, J.; HOMMOSS, A.; MÜLLER, R. H. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 366, n. 1–2, p. 170-184, 2009. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2008.10.003.
39. MÜLLER, R. H.; ALEXIEV, U.; SINAMBELA, P.; KECK, C. M. Nanostructured Lipid Carriers (NLC): The Second Generation of Solid Lipid Nanoparticles. In: DRAGICEVIC, N.; MAIBACH, H. (Eds.). *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2016. p. 183-198. DOI: 10.1007/978-3-662-47862-2_11.
40. MASON, G.; WILKING, James; MELESON, K.; CHANG, C.; GRAVES, S. Nanoemulsions: Formation, structure, and physical properties. *Journal of Physics: Condensed Matter*, v. 18, n. 41, p. R635, setembro de 2006. DOI: 10.1088/0953-8984/18/41/R01.
41. SOLANS, C.; IZQUIERDO, Paqui; NOLLA, J.; AZEMAR, N.; GARCÍA-CELMA, Maria. Nano-emulsion. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, v. 10, p. 102-110, 2005. DOI: 10.1016/j.cocis.2005.06.004.
42. MEHTA, M. et al. Lipid-Based Nanoparticles for Drug/Gene Delivery: An Overview of the Production Techniques and Difficulties Encountered in Their Industrial Development. *ACS Mater Au*, v. 3, n. 6, p. 600-619, 2023. DOI: 10.1021/acsmaterialsau.3c00032.
43. KABRI, T.-H. et al. Physico-chemical characterization of nano-emulsions in cosmetic matrix enriched on omega-3. *Journal of nanobiotechnology*, v. 9, p. 41, 2011. DOI: 10.1186/1477-3155-9-41.
44. HANSEN, F. K.; UGELSTAD, J. Particle nucleation in emulsion polymerization: 4. Nucleation in monomer droplets. *Journal of Polymer Science*, v. 17, p. 3069, 1979.
45. ADEYEMI, Sherif; AKERE, Aishat; OREGÉ, Joshua; EJEROMEGHENE, Onome; OREGÉ, Odunola; AKOLADE, Jubril. Polymeric nanoparticles for enhanced delivery and improved bioactivity of essential oils. *Heliyon*, v. 9, e16543, 2023. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e16543.

46. BANIK, Brittany; FATTAHI, Pouria; BROWN, Justin. Polymeric nanoparticles: The future of nanomedicine. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, v. 8, 2015. DOI: 10.1002/wnan.1364.
47. MADEJ, Marcel; KUROWSKA, Natalia; STRZALKA-MROZIK, Barbara. Polymeric Nanoparticles—Tools in a Drug Delivery System in Selected Cancer Therapies. *Applied Sciences*, v. 12, n. 19, p. 9479, 2022. DOI: 10.3390/app12199479.
48. SHENOY, Dinesh; AMIJI, Mansoor. Poly(ethylene-oxide)-modified poly(ϵ -caprolactone) nanoparticles for targeted delivery of tamoxifen in breast cancer. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 293, p. 261-270, 2005. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2004.12.010.
49. GUTERRES, Sílvia; ALVES, Marta; POHLMANN, Adriana. Polymeric Nanoparticles, Nanospheres and Nanocapsules, for Cutaneous Applications. *Drug Target Insights*, v. 2, p. 147-157, 2007. DOI: 10.1177/117739280700200002.
50. CHAOUAT, C.; BALAYSSAC, Stéphane; MALET-MARTINO, Myriam; BELAUBRE, F.; QUESTEL, Emmanuel; SCHMITT, A.M.; POIGNY, Steph; FRANCESCHI, S.; PEREZ, E. Green microparticles based on a chitosan/lactobionic acid/linoleic acid association. Characterization and evaluation as a new carrier system for cosmetics. *Journal of Microencapsulation*, v. 34, p. 1-21, 2017. DOI: 10.1080/02652048.2017.1311956.
51. MATOS, Breno; REIS, Thaiene; GRATIERI, Taís; GELFUSO, Guilherme. Chitosan Nanoparticles For Targeting And Sustaining Minoxidil Sulphate Delivery To Hair Follicles. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 75, 2015. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2015.01.036.
52. HU, Fangbin et al. Optimization and characterization of poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles loaded with astaxanthin and evaluation of anti-photodamage effect in vitro. *Royal Society Open Science*, v. 6, n. 11, p. 191184, 2019. DOI: 10.1098/rsos.191184.
53. YILMAZ, Fulya; CELEP, Gizem; TETIK, Gamze. Nanofibers in Cosmetics. *Nanofiber Research - Reaching New Heights, Nanofibers in Cosmetics*, p. 127-137. DOI: 10.5772/64172.
54. RAMAKRISHNA, Seeram; FUJIHARA, Kazutoshi; TEO, Wee-Eong; YONG, Thomas; MA, Zuwei; RAMASESHAN, Ramakrishna. Electrospun Nanofibers:

- Solving Global Issues. *Materials Today - MATER TODAY*, v. 9, p. 40-50, 2006. DOI: 10.1016/S1369-7021(06)71389-X.
55. MASCARENHAS-MELO, Filipa; MATHUR, Ankita; MURUGAPPAN, Sivasubramanian; SHARMA, Arpana; TANWAR, Kalpita; DUA, Kamal; SINGH, Sachin; MAZZOLA, Priscila; YADAV, Dokkari; RENGAN, Aravind Kumar; VEIGA, Francisco; PAIVA-SANTOS, Ana Cláudia. Inorganic nanoparticles in dermopharmaceutical and cosmetic products: Properties, formulation development, toxicity, and regulatory issues. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 192, 2023. DOI: 10.1016/j.ejpb.2023.09.011.
56. TANG, L.; CHENG, J. Nonporous Silica Nanoparticles for Nanomedicine Application. *Nano Today*, v. 8, n. 3, p. 290-312, jun. 2013. DOI: 10.1016/j.nantod.2013.04.007. PMID: 23997809; PMCID: PMC3757135.
57. FYTIANOS, Georgios; RAHDAR, Abbas; KYZAS, George. Nanomaterials in Cosmetics: Recent Updates. *Nanomaterials*, v. 10, 2020, p. 979. DOI: 10.3390/nano10050979.
58. YEH, Yi-Cheun; CRERAN, Brian; ROTELLO, Vincent. Gold Nanoparticles: Preparation, Properties, and Applications in Bionanotechnology. *Nanoscale*, v. 4, 2011, p. 1871-1880. DOI: 10.1039/c1nr11188d.
59. EFFIONG, Daniel; UWAH, Timma; UDOFA, Edidiong; AKPABIO, Akwaowo. Nanotechnology in Cosmetics: Basics, Current Trends and Safety Concerns - A Review. *Advances in Nanoparticles*, v. 9, 2020, p. 1-22. DOI: 10.4236/anp.2020.91001.
60. THAKOR, Avnesh; JV, Jokerst; CL, Zavaleta; MASSOUD, T; GAMBHIR, Shweta. Gold Nanoparticles: A Revival in Precious Metal Administration to Patients. *Nano Letters*, v. 11, 2011, p. 4029-4036. DOI: 10.1021/nl202559p.
61. KANTOROVÁ, Věra; LOULA, Martin; KAŇA, Antonín; MESTEK, Oto. Determination of silver nanoparticles in cosmetics using single particle ICP-MS. *Chemical Papers*, v. 75, 2021. DOI: 10.1007/s11696-021-01763-z.
62. ADAMSKA, Elżbieta; BIELICKA-GIEŁDOŃ, Aleksandra; NISKA, Karolina; STRANKOWSKA, Justyna; ŻEBROWSKA, Joanna; INKIELEWICZ-STEPNIAK, Iwona; LUBKOWSKA, Beata; SWOBOCKI, Tomasz; SKOWRON, Piotr; GROBELNA, Beata. Synthesis of silver nanoparticles in context of their cytotoxicity, antibacterial activities, skin penetration and application in skincare products.

- Supramolecular Chemistry*, v. 32, 2020, p. 1-15. DOI: 10.1080/10610278.2020.1726917.
63. PEREIRA, L.; DIAS, N.; CARVALHO, J.; FERNANDES, S.; SANTOS, C.; LIMA, N. Synthesis, characterization and antifungal activity of chemically and fungal-produced silver nanoparticles against *Trichophyton rubrum*. *Journal of Applied Microbiology*, v. 117, n. 6, 2014, p. 1601-1613. DOI: 10.1111/jam.12652. PMID: 25234047.
64. DHAKA, Anita; MALI, Suresh Chand; SHARMA, Sheetal; TRIVEDI, Rohini. A review on biological synthesis of silver nanoparticles and their potential applications. *Results in Chemistry*, v. 6, 2023, Artigo 101108. ISSN 2211-7156. DOI: 10.1016/j.rechem.2023.101108.
65. CHOI, Okkyoung; HU, Zhiqiang. Size Dependent and Reactive Oxygen Species Related Nanosilver Toxicity to Nitrifying Bacteria. *Environmental Science & Technology*, v. 42, 2008, p. 4583-4588. DOI: 10.1021/es703238h.
66. PAIVA-SANTOS, Ana Cláudia; MORAIS, Francisca; SIMOES, Ana; PEREIRA, Irina; SEQUEIRA, Joana; PEREIRA-SILVA, Miguel; VEIGA, Francisco; RIBEIRO, António. Nanotechnology for the development of new cosmetic formulations. *Expert Opinion on Drug Delivery*, v. 16, 2019. DOI: 10.1080/17425247.2019.1585426.
67. YU, Jue; LI, Lan; QIAN, Yong; LOU, Hongming; YANG, Dongjie; XUEQING, Qiu. Facile and Green Preparation of High UV-Blocking Lignin/Titanium Dioxide Nanocomposites for Developing Natural Sunscreens. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 57, 2018. DOI: 10.1021/acs.iecr.8b04101.
68. MICHELS, René; FOSCHUM, Florian; KIENLE, Alwin. Optical properties of fat emulsions. *Optics Express*, v. 16, 2008, p. 5907-5925. DOI: 10.1364/OE.16.005907.
69. SINGH, Archana. Carbon Nanofibers in Cosmetics. *Carbon Nanofibers*, p. 341-363, 2021. DOI: 10.1002/9781119769149.ch14.
70. ROY, A.; DATTA, S.; LUTHRA, R.; KHAN, M. A.; GACEM, A.; HASAN, M. A.; YADAV, K. K.; AHN, Y.; JEON, B. H. Green synthesis of metalloids nanoparticles and its biological applications: A review. *Front Chem*, v. 10, 2022. DOI: 10.3389/fchem.2022.994724.
71. FARMAND, M.; JAHANPEYMA, F.; GHOLAMINEJAD, A. et al. Carbon nanostructures: a comprehensive review of potential applications and toxic effects. *3 Biotech*, v. 12, 2022. DOI: 10.1007/s13205-022-03175-6.

72. HAMMANI, H. et al. Preparation of activated carbon from date stones as a catalyst to the reactivity of hydroquinone: Application in skin whitening cosmetics samples. *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*, v. 4, n. 3, 2019, p. 451-458. DOI: 10.1016/j.jsamd.2019.07.003.
73. PRÁŠEK, Jan et al. Methods for carbon nanotubes synthesis - Review. *Journal of Materials Chemistry*, v. 21, p. 15872-15884, 2011. DOI: 10.1039/C1JM12254A.
74. ZHOU, Zhiguo et al. Fullerene nanomaterials potentiate hair growth. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, v. 5, n. 2, 2009, p. 202-207. DOI: 10.1016/j.nano.2008.09.005.
75. TYKHOMYROV, A. et al. Chronic alcoholization-induced damage to astroglia and intensification of lipid peroxidation in the rat brain: Protector effect of hydrated form of fullerene C60. *Neurophysiology*, v. 39, p. 105-111, 2007. DOI: 10.1007/s11062-007-0015-8.
76. ZHOU, Zhiguo. Liposome Formulation of Fullerene-Based Molecular Diagnostic and Therapeutic Agents. *Pharmaceutics*, v. 5, n. 4, 2013, p. 525-541. DOI: 10.3390/pharmaceutics504052.
77. KESHARWANI, Prashant et al. Recent advances in multifunctional dendrimer-based nanoprobes for breast cancer theranostics. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, v. 33, n. 18, 2022, p. 2433-2471.
78. RAI, Awani Kumar et al. Dendrimers: a potential carrier for targeted drug delivery system. *Pharmaceutical and Biological Evaluations*, v. 3, n. 3, p. 275-287, 2016.
79. DIN, F. U. et al. Effective use of nanocarriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors. *International Journal of Nanomedicine*, v. 12, p. 7291-7309, 2017. DOI: 10.2147/IJN.S146315.
80. MAKHATHINI, S. S. et al. Biomedicine Innovations and Its Nanohydrogel Classifications. *Pharmaceutics*, v. 14, n. 12, 2022, p. 2839. DOI: 10.3390/pharmaceutics14122839.
81. SON, S. U. et al. Hyaluronan-Based Nanohydrogels as Effective Carriers for Transdermal Delivery of Lipophilic Agents: Towards Transdermal Drug Administration in Neurological Disorders. *Nanomaterials*, v. 7, n. 12, 2017, p. 427. DOI: 10.3390/nano7120427.
82. QUAZI, M. Z.; PARK, N. Nanohydrogels: Advanced Polymeric Nanomaterials in the Era of Nanotechnology for Robust Functionalization and Cumulative

- Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 4, 2022, p. 1943. DOI: 10.3390/ijms23041943.
83. SANTOS, Ana Cláudia et al. Nanotechnology for the development of new cosmetic formulations. *Expert Opinion on Drug Delivery*, v. 16, n. 4, 2019, p. 313-330. DOI: 10.1080/17425247.2019.1585426.
84. MÜLLER, R. H.; SHEGOKAR, R.; KECK, C. M. 20 years of lipid nanoparticles (SLN and NLC): present state of development and industrial applications. *Current Drug Discovery Technologies*, v. 8, n. 3, 2011, p. 207-227. DOI: 10.2174/157016311796799062.
85. ARIF, Tasleem. Therapeutic and Diagnostic Applications of Nanotechnology in Dermatology and Cosmetics. *Journal of Nanomedicine & Biotherapeutic Discovery*, 2015. DOI: 10.4172/2155-983X.1000134.
86. SHARMA, B.; SHARMA, A. Future prospect of nanotechnology in development of anti-ageing formulations. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v. 4, p. 57-66, 2012.
87. SAJID, M.; ILYAS, M.; BASHEER, C. et al. Impact of nanoparticles on human and environment: review of toxicity factors, exposures, control strategies, and future prospects. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 22, n. 6, p. 4122-4143, 2015. DOI: 10.1007/s11356-014-3994-1.
88. KATZ, Linda. Nanotechnology and Applications in Cosmetics: General Overview. *Cosmetic Nanotechnology*. American Chemical Society, 2007. p. 193-200. DOI: 10.1021/bk-2007-0961.ch011.
89. BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. *Nanotecnologia*. Disponível em: https://antigo.mctic.gov.br/mctic/opencms/tecnologia/tecnologias_convergentes/paginas/nanotecnologia/NANOTECCNOLOGIA.html. Acesso em: 27 de janeiro de 2024.
90. FDA - Food and Drug Administration. *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FFDCA)*. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/laws-enforced-fda/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act>. Acesso em: 27 de janeiro de 2024.