

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC

Trabalho de Conclusão de Curso | Bacharelado em Química

Tainara Benassi Lourenço

Nanocarreadores lipídicos e suas aplicações em cosmetologia

Santo André
NOVEMBRO – 2021

Tainara Benassi Lourenço

Nanocarreadores lipídicos e suas aplicações em cosmetologia

Monografia de Trabalho de
Conclusão de Curso, apresentado ao
Bacharelado em Química da UFABC
para obtenção do título de Bacharel
em Química
Orientadora: Dr^a Daniele Ribeiro de Araújo

Q6 Lourenço, Tainara Benassi.
Nanocarreadores lipídicos e suas aplicações em cosmetologia. / Tainara
Benassi Lourenço
44 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) – Universidade
Federal do ABC, Santo André, São Paulo, 2021.
Bibliografia: f. 36-39.

1. Nanocarregadores. 2. Cosmetologia. I. Título.

CDD. 540

FOLHA DE APROVAÇÃO

Assinaturas dos membros da Banca Examinadora que avaliou e aprovou a Monografia de Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado pela candidata a Bacharelado em Química pela UFABC, TAINARA BENASSI LOURENÇO, realizada em __/__/__

Professora Dra. Daniele Ribeiro de Araújo

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC

Professora Dra. Mirela Inês de Sairre

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC

Professora Dra. Mônica Helena Monteiro do Nascimento

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC

Professor Dr. André Sarto Polo

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer à minha mãe, Paula, meu pai, Wagner e minha irmã, Mayla, que investiram em mim com todo o amor e dedicação. Que sempre foram a minha referência, meu alicerce e meus maiores fãs. Se estou chegando ao fim da minha graduação, devo tudo a eles, que não me deixaram desistir de tudo nos meus piores momentos, me apoiaram nas mudanças de rota e me deram a tranquilidade de saber que onde quer que eu vá, terei neles meu lar.

Ao meu marido, Felipe, que por mais de 11 anos tem sido meu maior incentivador, parceiro e meu espelho de força, dedicação e superação, que cresceu comigo, nas alegrias e desafios da vida. Sempre me apoiou em cada decisão e por vezes acreditou mais em mim do que eu mesma. Tem muito dele em quem eu sou hoje. Obrigada por escolher caminhar comigo.

Aos meus amigos, professores e pessoas maravilhosas que cruzaram meu caminho em todos estes anos, que levaram um pouquinho de mim e deixaram um pouco de si nessa caminhada de aprendizados.

À professora Daniele, que me orientou com dedicação, paciência e disponibilidade em sanar todas as minhas dúvidas e fez com que eu me apaixonasse ainda mais pelo tema do meu trabalho.

À professora Mirela, que foi minha coorientadora e talvez nem tenha tanta noção, mas foi quem participou de toda a minha trajetória na UFABC. Me encantei com a sua paixão pelo que faz e pelo carinho com que trata seus alunos desde Transformações Químicas. Não poderia deixar de ter você participando do meu último ciclo por aqui.

Finalmente, meu muito obrigada à UFABC, que me proporcionou não apenas dois diplomas e crescimento profissional, mas um longo, doloroso e transformador processo de evolução pessoal. Saio daqui com uma bagagem que nenhum dinheiro pode comprar.

Faria tudo novamente, sem dúvida alguma.

RESUMO

O presente trabalho traz uma revisão bibliográfica acerca dos principais nanocarreadores lipídicos utilizados atualmente na Cosmetologia e sua função no transporte de substâncias, sobretudo, as fragrâncias. Traz informações sobre a pele, nanotecnologia, mecanismos de transporte de ativos e os métodos essenciais de caracterização destas nanopartículas. Ademais, destaca o ácido cinâmico, composto químico que pode ser sintetizado em laboratório, utilizado como fragrância veiculada em cosméticos e cita suas principais vias de obtenção, detalhando a reação de Perkin, propondo um mecanismo da reação.

Palavras-Chave: Nanocarreadores Lipídicos; Cosmetologia; Ácido Cinâmico, Pele, Nanotecnologia.

ABSTRACT

The present work brings a bibliographic review about the mains lipid nanocarriers currently used in Cosmetology and their role in the transport of substances, especially fragrances. It brings information about the skin, nanotechnology, active transport mechanisms and the essential methods of characterization of these nanoparticles. Furthermore, it highlights cinnamic acid, a chemical compound that can be synthesized in laboratory, used as fragrance conveyed in cosmetics and cites its main means of obtaining it, detailing the Perkin reaction, proposing a reaction mechanism.

Keywords: Lipid Nanocarriers; Cosmetology; Cinnamic Acid, Skin, Nanotechnology

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Gráfico de trabalhos entre 2015 e 2020 na plataforma PubMed	12
Figura 2 - Estrutura da Pele	15
Figura 3 - Representação da estrutura do estrato córneo	16
Figura 4 - Esquema da instrumentação de um equipamento DLS	21
Figura 5- Esquema de configuração e câmera do método de NTA.....	22
Figura 6 - Diagrama do efeito do pH.....	24
Figura 7 - Estrutura Nanoemulsão.....	25
Figura 8- Estrutura Dodecil Sulfato de Sódio	26
Figura 9 - Estrutura Propilenoglicol	26
Figura 10 - Estruturas lipossomas e nanolipossomas	28
Figura 11 - Estrutura química do ácido cinâmico.....	30
Figura 12 - Síntese do derivado éster do ácido cinâmico	31
Figura 13 - Síntese do ácido cinâmico pela reação de Knoevenagel.....	32
Figura 14 - Esquema sintetizado da produção de ácido cinâmico.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Comparação entre os nanocarreadores lipídicos.....	34
---	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVO GERAL	13
3. DESENVOLVIMENTO	14
3.1. Pele.....	14
3.1.1. Estrutura.....	14
3.1.2. Estrato Córneo.....	15
3.1.3. Mecanismo de Transporte de Ativos Através da Pele.....	17
3.2. Nanotecnologia	18
3.3. Métodos Para Caracterização Físico-química de Sistemas Nanoparticulados.....	19
3.3.1. Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS).....	20
3.3.2. Rastreamento de Nanopartículas (NTA).....	22
3.3.3. Potencial Zeta	22
3.4. Nanoemulsões	24
3.5. Nanolipossomas	27
3.6. Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS) e Carreadores Lipídicos Nanoestruturados (CLN) 28	
3.7. Ácido Cinâmico	30
3.7.1. Descrição da Metodologia de Obtenção de Fragrância	31
3.8. Tabela Comparativa entre os Sistemas	33
4. CONCLUSÕES	37
5. BIBLIOGRAFIA.....	38

1. INTRODUÇÃO

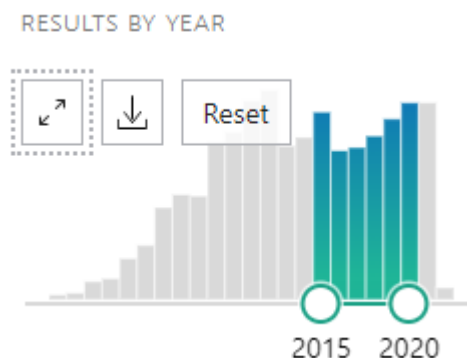
A Cosmetologia é uma área muito rentável e estudada, cujo crescimento se deu de forma bastante significativa no início do século XXI. Neste mercado, os Estados Unidos representam a maior parcela de contribuição, sendo seguidos por mercados em expansões notáveis de países da Ásia, América do Sul, América Latina e Europa Oriental (KUMAR, 2005, p. 1264).

De fato, os últimos anos conferiram cada vez mais notoriedade econômica a este segmento, já que, segundo o site Allied Market Research, este mercado foi avaliado em 380,2 bilhões de dólares em 2019, com projeção de chegar na marca de 463,5 bilhões de dólares até 2027 (CHOUHAN *et al.*, 2021). Segundo a FORBES, o Brasil é o quarto país no ranking mundial de maiores mercados no ramo de beleza e cuidados pessoais, ficando atrás apenas dos Estados Unidos, China e Japão. (WEBER, 2021)

A demanda por cosméticos incentivou o desenvolvimento de produtos que atendessem às necessidades dos consumidores e, consequentemente, mais estudos vinculados a este tema fizeram-se necessários. Neste contexto, a nanotecnologia se tornou uma ferramenta muito útil no aperfeiçoamento de cosméticos, e para corroborar a evolução dos estudos, a plataforma PubMed exhibe as quantidades de trabalhos realizados neste âmbito. Nota-se, portanto, por meio da pesquisa por “*cosmetics and nanotechnology*”, através do gráfico, a evolução gradual dos trabalhos relacionados a este assunto, com origem no ano 2000, período no qual se iniciou o crescimento e interesse por este ramo.

Conforme mostra a Figura 1, percebe-se um pico, com um total de 238 artigos no ano de 2015, seguido de uma baixa em 2016, com 188 trabalhos, e posterior aumento de publicações até 2020 (NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2021).

Figura 1 - Gráfico de trabalhos entre 2015 e 2020 na plataforma PubMed



Fonte: Adaptado (NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2021)

Os nanocarreadores lipídicos, tratados neste trabalho, são as nanoemulsões, nanolipossomas, nanopartículas lipídicas sólidas e carreadores lipídicos nanoestruturados (FYTIANOS; RAHDAR; KYZAS, 2020). Assim, com o crescimento de estudos envolvendo cosméticos e nanotecnologia, também surgem questões importantes a serem avaliadas, especialmente no que se refere à segurança destes produtos. Nanopartículas penetram através da pele e levam consigo ativos encapsulados (FEI *et al.*, 2015), portanto, é de extrema importância que sejam avaliados alguns pontos importantes como a toxicidade, já que estudos demonstraram a possibilidade de acúmulo de nanopartículas em células (NAJAH *et al.*, 2020, p. 4), bem como do seu grau de penetração, uma vez que cosméticos não são classificados como medicamentos, e não devem se difundir para a via sistêmica (YUKUYAMA *et al.*, 2015, p. 2).

Assim, de acordo com a ANVISA:

“Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes: são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, 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.” (ANVISA, 2015)

Além das nanopartículas, o presente trabalho traz um breve estudo sobre o ácido cinâmico, molécula versátil, com aplicações em diversos segmentos como medicina e cosmetologia, atuando, nesta última, especialmente como ingrediente de fragrância, cuja toxicidade é bastante estudada, de forma a proporcionar a melhor experiência de uso, minimizando os possíveis efeitos adversos como alergias e irritações.

2. OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste trabalho é desenvolver uma revisão bibliográfica acerca dos principais nanocarreadores lipídicos de moléculas bioativas, com viés para a cosmetologia, suas características, vantagens e desvantagens, bem como a descrição dos principais métodos de caracterização dos nanocarreadores e uma breve abordagem a respeito da morfologia da pele.

Além disso, a fim de ilustrar uma categoria de ativo comumente utilizado como molécula bioativa veiculada por meio de nanocarreadores lipídicos, será apresentado um estudo da molécula do ácido cinâmico, abordando suas propriedades químicas e suas formas de obtenção de forma sintética.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. Pele

Compreender a estrutura da pele e de seus componentes, bem como a forma como esta promove a absorção de substâncias, é fundamental para a pesquisa, desenvolvimento e aprimoramento de formulações que cumpram com a proposta de transportar ativos através da pele.

A pele é o maior órgão do corpo humano (MENON, 2002, p. 1); sua área superficial está em torno de 1.8 m² e compreende 16% do peso corporal de uma pessoa (SAKAMOTO et al, 2017, p. 337). É composta por camadas, cujas principais funções são a proteção contra agentes externos indesejados (BOUWSTRA, HONEYWELL-NGUYEN, 2002, p. 02), proteger contra lesões mecânicas, exposição UV, e perda de água (YUKUYAMA *et al.*, 2016, p. 1). Além disso, participa ativamente da regulação de temperatura do corpo (MENON, 2002, p. 2).

Uma vez que a pele atua ativamente no controle das substâncias que entram e que saem do corpo, é natural assumir que ativos colocados sobre ela também sofrem certa resistência para adentrarem para o interior.

Como cosméticos não são classificados como medicamentos, deve-se compreender que embora se busquem formulações com melhores potenciais de permeação da pele, é essencial se ater aos requisitos de formulações cosméticas, uma vez que estas devem ter apenas certo grau de penetração de forma a não se difundir para a circulação sistêmica (YUKUYAMA *et al.*, 2016, p. 2).

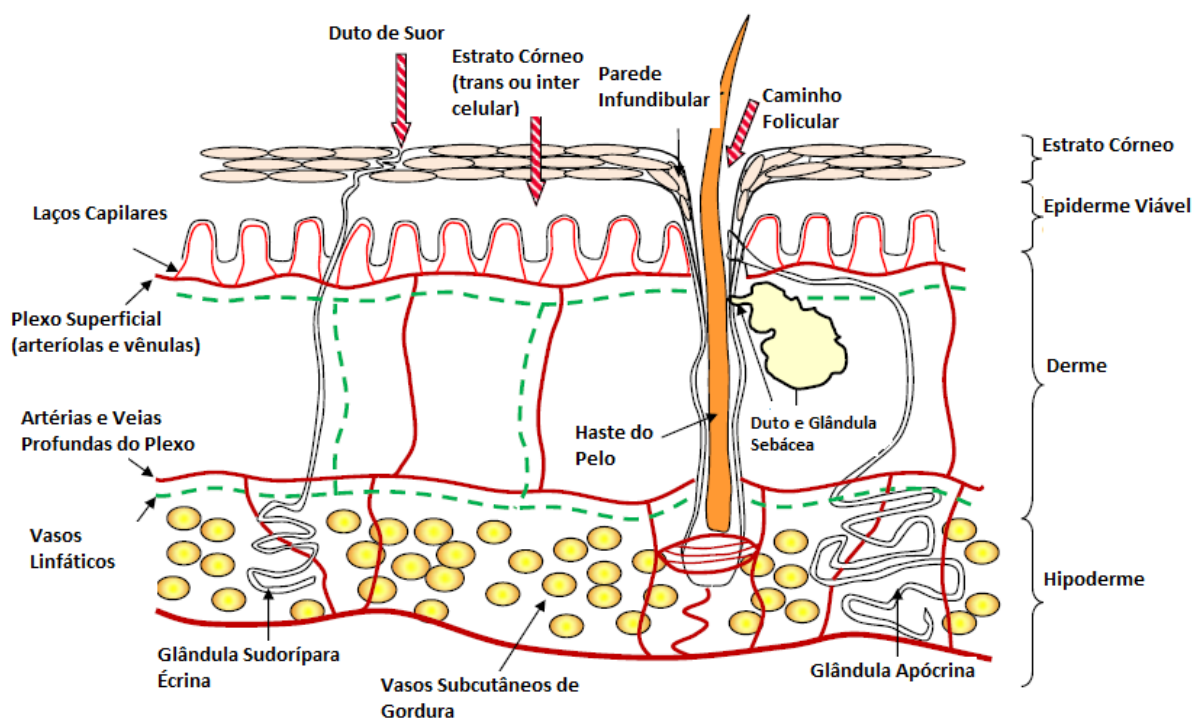
3.1.1. Estrutura

Como mostra a Figura 1, a pele possui diversas camadas contidas em duas regiões principais, sendo elas a epiderme, localizada na região mais externa, constituída majoritariamente de queratinócitos e uma pequena parte de melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel, e composta por quatro camadas secundárias que são (do ponto mais externo para o mais interno): estrato córneo, estrato lúcido, estrato granuloso, estrato espinhoso e estrato germinativo (MENON, 2002, p. 2,3). É um tecido que se renova a todo momento, perdendo células do estrato córneo ao mesmo tempo em que recebe novas células que se originam nas camadas mais inferiores da epiderme (BOUWSTRA, PONEC, 2006, p. 2). E a derme, mais

abaixo e bastante vascularizada, é formada por tecido conjuntivo, fibras de colágeno e elastina, células adiposas, fibroblastos, glândulas sebáceas, entre outros (MENON, 2002, p. 2-3).

Além das duas camadas principais, encontra-se a hipoderme, que é uma camada mais interna, subcutânea, que fica abaixo da derme e tem a função de suporte, sendo a região que dá origem aos apêndices da pele, como folículos capilares e glândulas sudoríparas e sebáceas (TSAKOVSKA et al, 2017, p. 3).

Figura 2 - Estrutura da Pele



Fonte: Adaptado (SAKAMOTO et al, 2017, p. 723.)

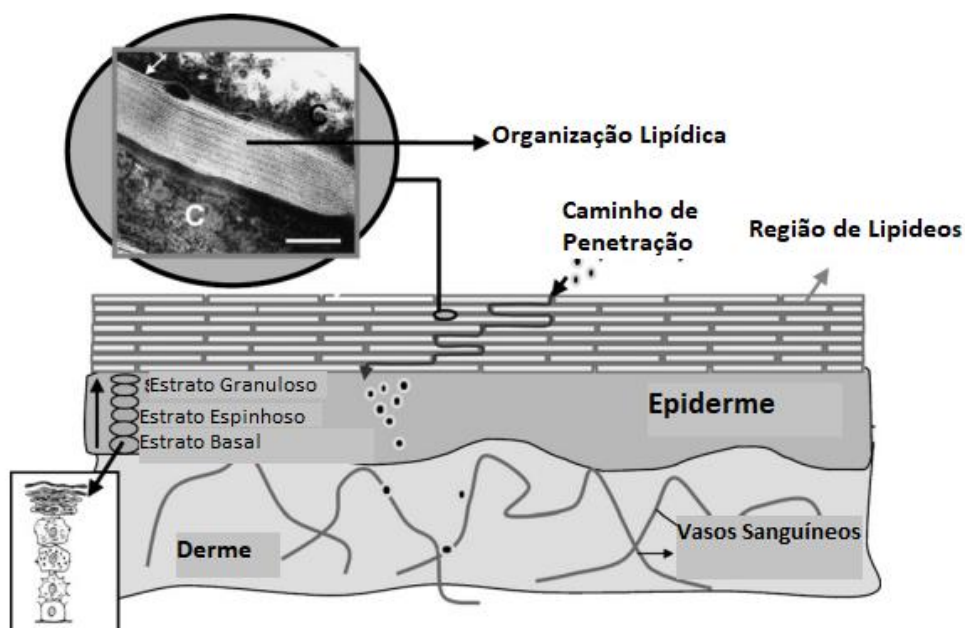
Entre as estruturas presentes na pele, pode-se destacar o estrato córneo como sendo a camada mais externa presente na epiderme, e, portanto, a primeira barreira enfrentada pelas substâncias ao serem aplicadas topicamente.

3.1.2. Estrato Córneo

O estrato córneo é a camada mais externa da epiderme, sendo a primeira e principal barreira que limita a entrada de substâncias para o interior (Figura 2). É formado por corneócitos, que ficam envoltos em uma matriz formada majoritariamente por três classes de lipídios: ceramidas, colesterol e ácidos graxos livres que estão muito bem organizados de forma

lamelar, ou seja, em camadas de lipídios empilhados uns aos outros, sendo esta organização conhecida como “*brick and mortar*” (tijolo e argamassa), na qual os tijolos seriam os corneócitos, e a matriz lipídica a argamassa presente em seu entorno, cuja função é ser a principal veiculadora das substâncias através da pele (VAN SMEDEN; BOUWSTRA, 2016, p. 2).

Figura 3 - Representação da estrutura do estrato córneo



Fonte: Adaptado (BOUWSTRA, PONEC, 2006, p. 2.)

O entendimento da penetração de ativos através da pele e o desenvolvimento de cosméticos ideais, cada vez mais eficientes, transcende a compreensão de seus mecanismos de absorção, sendo, portanto, necessário observar outros fatores, como a formulação propriamente dita, as propriedades físico-químicas, o local de aplicação, assim como o nível de integridade em que se encontra o estrato córneo, já que a sua qualidade é que determinará a taxa de penetração do ativo (PETRY *et al.*, 2017, p. 3).

Estes desafios impulsionaram diversos estudos de aprimoramento e, então, a nanotecnologia surge como uma aliada no melhoramento das formulações.

3.1.3. Mecanismo de Transporte de Ativos Através da Pele

As nanopartículas têm se mostrado eficazes no transporte de ativos através da pele e são cada vez mais utilizadas como uma alternativa ao uso de surfactantes ou solventes nas formulações, já que, em alguns casos, podem causar irritação ou danos ao estrato córneo e estas são reações indesejadas, uma vez que o objetivo é manter a barreira da pele tão íntegra quanto possível, além da promoção dos benefícios propostos (BECK; GUTERRES; POHLMANN, 2014, p. 22).

Conhecidos como rotas passivas, os ativos encontram três formas de passar através do estrato córneo. Por meio da solubilização dos lipídios localizados no meio extracelular, ocorre a rota intercelular.

Pela rota transcelular, o ativo permeia através da matriz lipídica e dos corneócitos, presentes na estrutura do estrato córneo. Já a rota pelos apêndices, folículos capilares e glândulas sudoríparas, é também uma via possível, porém, menos significativa, uma vez que ocupam uma pequena parte da superfície da pele (BECK; GUTERRES; POHLMANN, 2014, p. 15).

Portanto, pode-se concluir que as vias transcelular e intercelular são as rotas mais importantes quando se fala em permeação de substâncias através da pele (BECK; GUTERRES; POHLMANN, 2014, p. 16).

Ainda, o estudo da penetração de ativos é extremamente necessário na avaliação da efetividade do ativo, tal qual a sua biodisponibilidade (SALAMANCA *et al.*, 2018, p. 1). Para isso, é comum a utilização de técnicas *in vitro* e *in vivo*.

As técnicas *in vitro* fazem o uso de fragmentos de pele para realizar as análises de permeação. Além disso, podem também utilizar as camadas da pele separadamente mediante tratamentos específicos, baseado no tipo de estudo que se deseja efetuar.

Entre os tecidos mais comumente utilizados para estes estudos, podem-se destacar a própria pele humana (tanto para estudos *in vitro* como *in vivo*), de macaco, roedores, porcos e cobras (BECK; GUTERRES; POHLMANN, 2014, p. 10).

A técnica *in vitro* mais utilizada é a célula de difusão de Franz, que é uma metodologia muito vantajosa, por ser de baixo custo (BECK; GUTERRES; POHLMANN, 2014, p. 6). Essa técnica faz o uso de uma pequena quantidade de tecido para a análise, não necessita de várias coletas de amostra, e requer uma baixa quantidade de ativo para fornecer os resultados (SALAMANCA *et al.*, 2018, p. 1).

A célula é composta pela barreira de difusão, a qual consiste em dois compartimentos, sendo a pele (ou membrana a ser analisada) posicionada entre eles. A amostra é colocada no compartimento doador, onde está a epiderme. Ato contínuo, o sistema permanece sob agitação magnética e a taxa de difusão do ativo – que se direciona para o compartimento receptor – é determinada por algum método analítico válido, como cromatografia ou espectroscopia (BECK; GUTERRES; POHLMANN, 2014, p. 6).

3.2.Nanotecnologia

A Nanotecnologia é uma área de conhecimento que vem ganhando cada vez mais espaço em diversos segmentos ao longo dos anos, especialmente em Cosmetologia. A Nanotecnologia é utilizada para produzir materiais em escala nanométrica, cujo tamanho varia de 1 a 100 nm (AHMAD *et al.*, 2018, p. 2).

A nanoescala confere aos materiais diferentes propriedades, demonstrando vantagens sobre materiais em microescala, por exemplo, como maior estabilidade, efeitos mais duradouros, maior facilidade de penetração dos ativos de interesse, entre outros (FYTIANOS; RAHDAR; KYZAS, 2020).

Há uma vasta gama de cosméticos que utilizam nanopartículas, como protetores solares, produtos de cuidados com a pele, maquiagens e desodorantes (SANTOS *et al.*, 2019, p. 1), além de serem vastamente empregadas no transporte de fragrâncias (FYTIANOS; RAHDAR; KYZAS, 2020, p. 5)

As nanopartículas apresentam vantagens porque melhoram a durabilidade dos ativos em cosméticos (AHMAD *et al.*, 2018, p. 2), além de favorecerem uma melhor penetração na pele, aumentando a eficiência do produto (SANTOS *et al.*, 2019, p. 3). Promovem, ainda, maior estabilidade do composto ativo (FYTIANOS; RAHDAR; KYZAS, 2020, p. 1).

Há uma grande diversidade de nanomateriais utilizados em cosméticos, como partículas inorgânicas, sílica, nanocápsulas e também os derivados de lipídios, que serão o foco da abordagem do presente trabalho, como lipossomas, nanoemulsões, nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) e carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) (FYTIANOS; RAHDAR; KYZAS, 2020).

Apesar das vantagens significativas dos nanocosméticos, visto que esta é uma tecnologia em ascensão e, portanto, desenvolvimento contínuo, é imperioso mencionar que também existem algumas desvantagens e riscos, os quais devem ser avaliados e estudados, pois

não se sabe ao certo o comportamento de produtos nanocosméticos na saúde humana e no meio ambiente, nem a curto e nem a longo prazo, e estas consequências advêm de inúmeros fatores, como a estrutura, tamanho de partícula, grau de exposição aos componentes, meio de entrada dos mesmos para o interior do organismo, composição química das nanopartículas, entre outros (KAUL *et al.*, 2018, p. 12). Para este último, por exemplo, estudos já mostram que nanopartículas sólidas ou de composição metálica têm contribuições na toxicidade (NAJAH *et al.*, 2020, p. 9).

Ademais, pode-se observar possíveis danos no DNA e RNA, estresse oxidativo para as células e devido ao seu tamanho de partícula reduzido, podem causar reações na pele, sendo tóxicos para alguns organismos (KAUL *et al.*, 2018, p. 2).

Embora a toxicidade das nanopartículas seja dependente de suas composições, diversos estudos já têm sido desenvolvidos para rastrear estes efeitos, de forma que ao longo dos próximos anos, seja possível ter uma grande base de dados que seja suficiente para a produção de novas nanopartículas cada vez mais seguras. Assim, estudos mostram que é possível produzir nanopartículas lipídicas sólidas mais seguras, tal como empregando lipídios biocompatíveis e biodegradáveis, tal qual a utilização em sua composição ingredientes de base alimentar, como lipídios e proteínas (KAUL *et al.*, 2018, p. 10). De forma adicional, características físico-químicas como diâmetro hidrodinâmico, forma e potencial zeta determinam a estabilidade coloidal das nanopartículas, sendo úteis para prever tanto a eficácia terapêutica quanto possíveis efeitos tóxicos. Nesse sentido, algumas dessas características e os métodos utilizados para avaliá-las são descritos a seguir.

3.3. Métodos Para Caracterização Físico-química de Sistemas Nanoparticulados

Os métodos de caracterização de nanoestruturas são parâmetros essenciais, cujos dados são úteis para estudos a respeito de seu comportamento (LOWRY *et al.*, 2016, p. 953). Conforme já mencionado, as nanopartículas são sistemas relativamente novos, e seu comportamento e toxicidade ao longo do tempo ainda não são totalmente conhecidos e necessitam de mais estudos e maior abundância de informações.

Assim, o presente trabalho, abordará três técnicas de caracterização de nanopartículas, que são: espalhamento dinâmico de luz, técnica de rastreamento de nanopartículas e potencial zeta.

3.3.1. Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS)

O tamanho de partícula é um dos critérios de propriedades físico-químicas mais comumente avaliados, cujos resultados fornecem dados relevantes e diretamente relacionados aos impactos biológicos das nanopartículas, como por exemplo, a toxicidade, carregamento útil de substâncias ativas e liberação de ativos no local de interesse.

A técnica possui a função de determinar o tamanho das partículas presentes na formulação, utilizando como princípios o movimento Browniano e a equação de Stokes-Einstein. Dessa forma, saber quantas partículas da formulação estão em escala nanométrica, é indispensável para classificá-la, bem como melhorar seus processos de produção. Neste caso, adota-se uma porcentagem de que ao menos 50% das partículas da mistura de interesse sejam $\leq 100\text{nm}$ (BHATTACHARJEE, 2016, p. 339).

O movimento Browniano é definido como o deslocamento aleatório realizado pelas partículas em suspensão em um líquido, que aumenta a intensidade de locomoção ao aumentar a temperatura do meio ou diminuir a viscosidade ou o tamanho das partículas presentes na solução (SILVA; LIMA, 2007, p. 25).

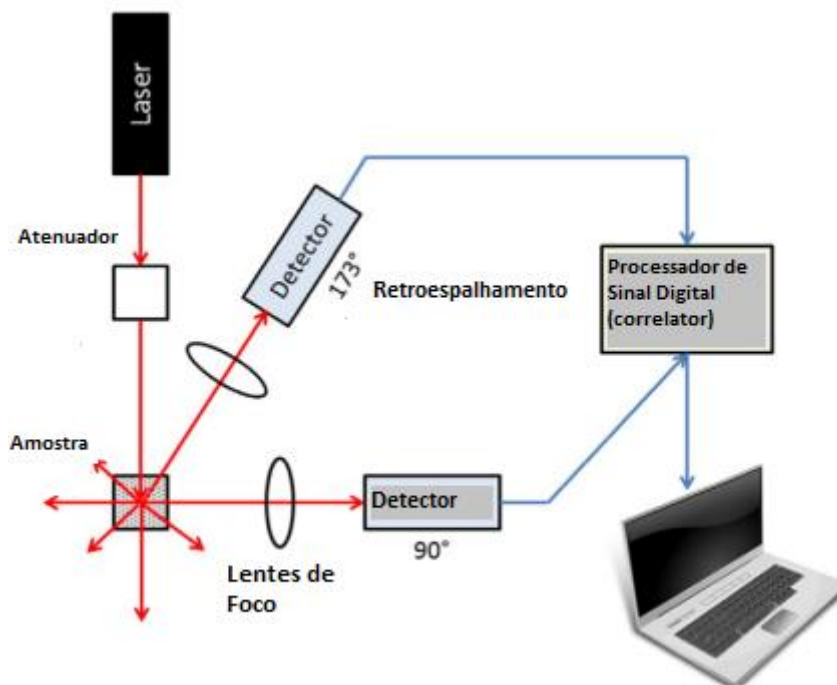
A medida do tamanho de partícula tem seu erro aumentado conforme se aumenta a complexidade das amostras a serem analisadas, uma vez que amostras mais complexas tendem a apresentar maior variedade no tamanho de partículas. Para minimizar os erros advindos desta variedade, utiliza-se a função de autocorrelação. A equação de Stokes-Einstein, expressa abaixo, é utilizada para estimar o tamanho de partícula, na qual o diâmetro hidrodinâmico é dado a partir da relação entre temperatura, constante de Boltzmann, viscosidade e o coeficiente de difusão translacional (relacionado ao movimento Browniano) (NAIIM *et al*, 2015, p. 2).

$$D_h = \frac{k_B T}{3\pi\eta D_s}$$

A análise é feita com a irradiação de laser em uma cubeta contendo a amostra, como apresentada na Figura 3. Ao entrar em contato com as partículas, o feixe de laser se espalha em

diferentes ângulos, de acordo com o tamanho e do movimento Browniano das partículas (NAIIM *et al.*, 2015, p. 1).

Figura 4 - Esquema da instrumentação de um equipamento DLS



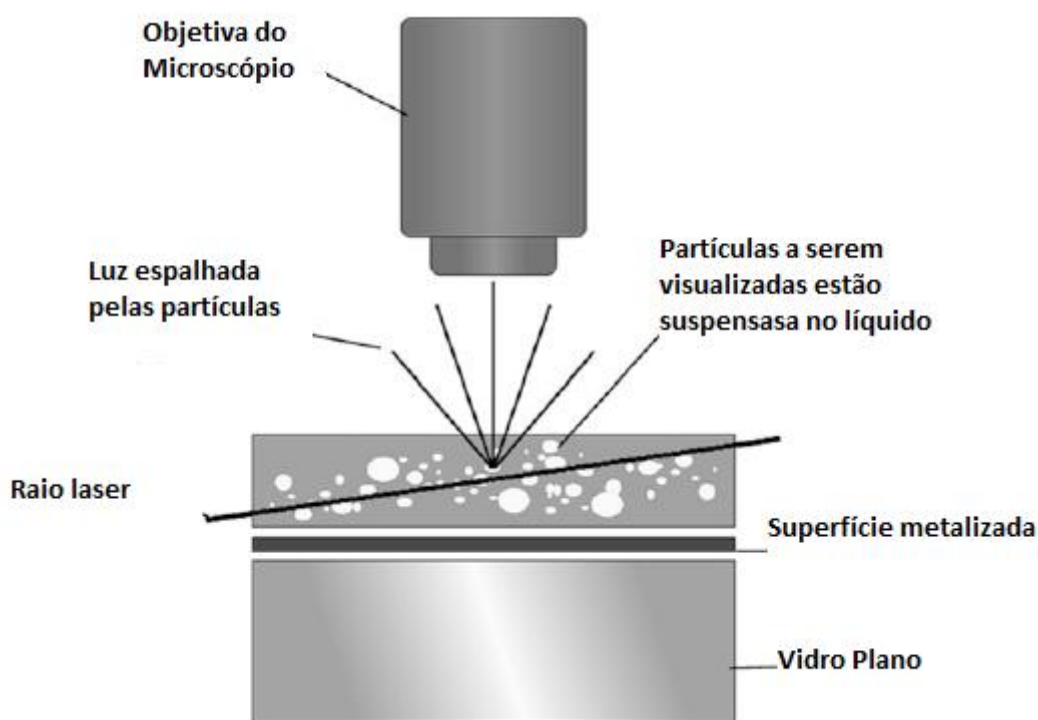
Fonte: Adaptado (BHATTACHARJEE, 2016, p. 341)

Considerando-se o princípio do método previamente supracitado (o tamanho de partícula é determinado através do espalhamento da luz de acordo com o tamanho e do movimento Browniano das partículas), é plausível reconhecer que existem algumas desvantagens que advêm exatamente da sensibilidade. Há grande complexidade na relação entre a luz espalhada e o tamanho da partícula, já que em escala nanométrica, a variação em função do raio acontece na potência de seis (FERRARI; SOLOVIEV, 2020, p. 290), ou seja, uma vez que caso a amostra em questão possua, em sua maioria, partículas menores, mas possuir também uma minoria de partículas grandes, a determinação do tamanho de partículas não será apurado, interferindo nos resultados finais. Assim, um novo sistema de determinação de tamanho de partículas (rastreamento de nanopartículas (NTA)) foi desenvolvido (FILIPE; HAWES; JISKOOT, 2010, p. 809).

3.3.2. Rastreamento de Nanopartículas (NTA)

Este novo método é vantajoso porque, diferentemente do DLS, fornece resultados satisfatórios tanto de monodispersões como de polidispersões, embora sejam técnicas complementares. A técnica determina o tamanho de partícula por meio da dispersão luminosa provocada por um laser, analisando o movimento Browniano individual de cada nanopartícula presente na suspensão de amostra (Figura 4). Captando simultaneamente a imagem, em tempo real, através da utilização de uma câmera CCD (FILIPE; HAWE; JISKOOT, 2010, p. 797), faz a contagem de nanopartículas, bem como informações sobre o índice de refração e fluorescência da amostra analisada (FERRARI; SOLOVIEV, 2020, p. 290).

Figura 5- Esquema de configuração e câmera do método de NTA



Fonte: Adaptado (FERRARI; SOLOVIEV, 2020, p. 291.)

3.3.3. Potencial Zeta

O potencial zeta é uma propriedade física exibida por qualquer partícula em suspensão, que depende da nanopartícula utilizada e do meio em que a mesma será inserida. Sua medida

está diretamente relacionada ao comportamento que a nanopartícula irá desempenhar na formulação.

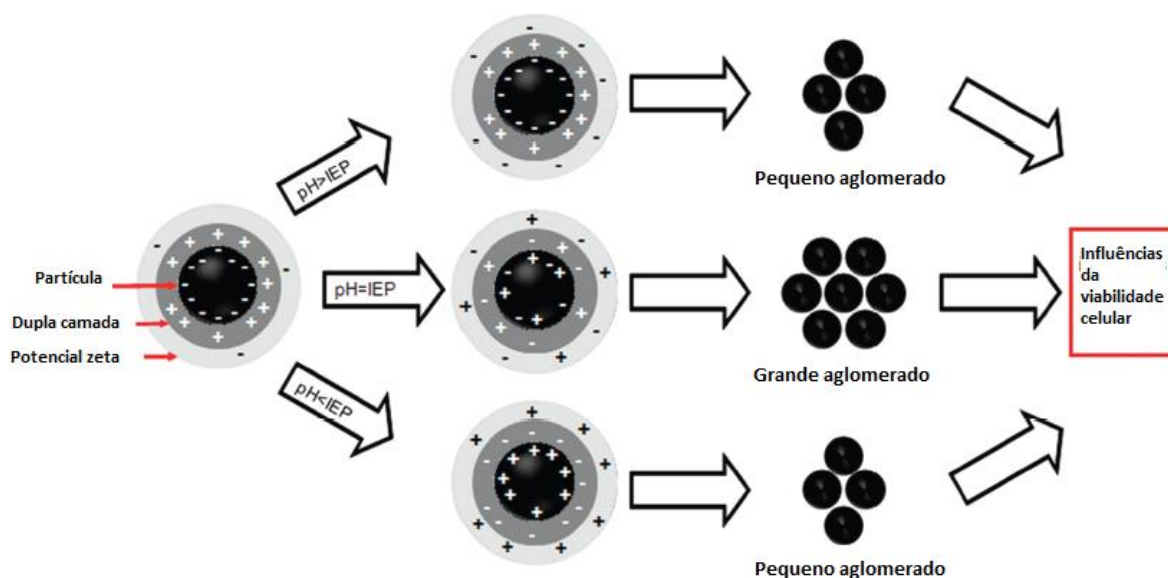
Os dados de potencial zeta fazem parte da gama de informações relevantes para propósitos regulatórios que vão além do comportamento do sistema, como a toxicidade humana e ambiental, o destino que deve ser dado à nanopartícula em questão e ajudam, como referência, a prever comportamentos de novos nanomateriais (LOWRY *et al.*, 2016, p. 1).

As partículas já possuem uma carga associada a elas e há uma interação entre as cargas da partícula com o meio circundante (LOWRY *et al.*, 2016, p. 2). Este sistema formado entre partícula e solvente, gera uma nova carga resultante da interação entre eles, que pode ser neutro, positivo ou negativo (BERG *et al.*, 2009, p. 276).

Assim, para compreender a formação desta carga resultante, pode-se definir este sistema como sendo dividido em duas partes: camada interna (ou estacionária), na qual os íons se dispõem como uma camada rígida devido às interações com a superfície, e a camada difusa (externa), na qual os íons encontram-se mais dispersos e com interações menos rígidas entre si. A fronteira entre as duas camadas, é conhecida como superfície de cisalhamento hidrodinâmico, e é esta superfície que fornecerá o valor quantitativo da carga líquida resultante, ou seja, o valor do potencial zeta desta nanopartícula (LOWRY *et al.*, 2016, p. 954).

A solução na qual a molécula está suspensa, como já mencionado, possui íons suspensos no meio, isto significa que existe um pH envolvido (Figura 5) e, uma vez que o potencial zeta é determinado a partir da soma entre as cargas da camada estacionária e difusa, é natural assumir que o pH do meio participa ativamente no resultado do cálculo. Por exemplo, moléculas derivadas de ácidos, sofrem dissociação pelo meio aquoso, liberando íons H^+ e tornam a superfície carregada negativamente; enquanto grupos básicos sofrem dissociação, perdendo OH^- , tornando a superfície positiva (BERG *et al.*, 2009, p. 276).

Figura 6 - Diagrama do efeito do pH



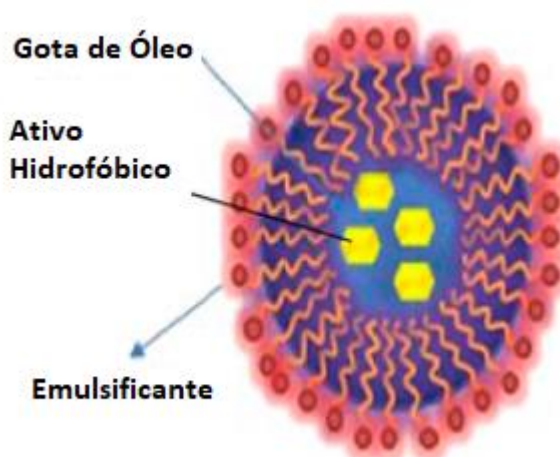
Fonte: Adaptado (BERG *et al.*, 2009, p. 277.)

3.4. Nanoemulsões

Nanoemulsões são sistemas coloidais vastamente utilizados em cosméticos, na área farmacêutica, indústria alimentícia, etc. Sua estrutura é coloidal e seu tamanho de partícula é medido em escala nanométrica, podendo variar de 20 a 500 nm (Figura 6) (SAKAMOTO *et al.*, 2017, p. 501).

Assim, um sistema coloidal, é aquele cuja partícula está suspensa em um líquido, e que ambos são imiscíveis entre si. São utilizados para diversas aplicações e, por isso, é necessário manter a sua estabilidade no sentido de evitar a aglomerações ou desestabilização da formulação (CHEN; XUE, 2018).

Figura 7 - Estrutura Nanoemulsão



Fonte: Adaptado (FAKHRAVAR *et al.*, p. 3.)

Das vantagens de seu uso em formulações cosméticas, é possível citar o fato de que utiliza-se uma menor concentração de surfactantes, tornando-as mais seguras do que as microemulsões, por exemplo, para a saúde humana (SIKORA *et al.*, 2018, p. 4). No carregamento de essências, as nanoemulsões surgem como uma alternativa interessante no transporte de fragrâncias, substituindo o álcool nas formulações, que podem causar alergias e ressecamentos. Por exemplo, perfumes à base de óleo aumentam o tempo de duração da fragrância na pele, possuem poder hidratante, evitam a oxidação de componentes hidrofóbicos e são cineticamente estáveis (SIKORA *et al.*, 2018, p. 1, 2).

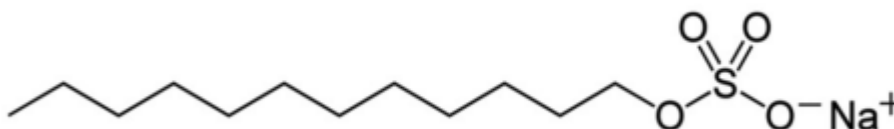
Nanoemulsões são compostas por uma mistura de dois líquidos imiscíveis, como água e óleo, estabilizadas por um surfactante (SINGH *et al.*, 2017, p. 29), sendo que este último é quem irá definir a composição da fase contínua (fase externa, que encontra-se em maior quantidade), ou seja, se o surfactante for solúvel em óleo, a fase contínua será oleosa, obtendo-se, portanto, uma emulsão água em óleo (A/O), e quando o surfactante possuir afinidade com a água, ter-se-á uma emulsão do tipo óleo em água (O/A) (YUKUYAMA, M. N. *et al.*, 2016, p. 14).

Os componentes mais comumente encontrados na composição de nanoemulsões são óleos ou lipídios, cuja quantidade pode variar de 5 a 20%, chegando em 70% em alguns casos.

A escolha mais adequada do tipo de lipídio está intimamente relacionada com o tipo de ativo que será veiculado na formulação, por isso é necessário que ambos tenham afinidade entre si. Surfactantes (como a lecitina, dodecil sulfato de sódio - mostrado na Figura 7 - e o sódio desoxicolato) e co-surfactantes (como propilenoglicol - apresentado na Figura 8 - e etanol), são estruturas conhecidas como anfifílicas (espécie química que possui em sua estrutura

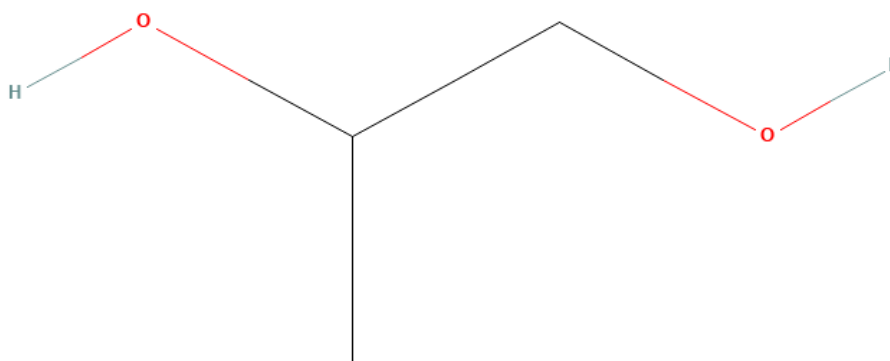
uma parte hidrofílica e uma hidrofóbica), cuja presença é essencial na formulação de nanoemulsões, já que diminuem a tensão interfacial causada pela diferença de natureza entre os componentes aquosos e oleosos, estabilizando então a nanoemulsão, a fim de se evitar a formação de agregados.

Figura 8- Estrutura Dodecil Sulfato de Sódio



Fonte: DOMINGUINI, et al., 2015

Figura 9 - Estrutura Propilenoglicol



Fonte: PubChem, 2021

Finalmente, conservantes (como ácido benzóico e propiônico) e antioxidantes (preferível utilizar materiais sintéticos como lipídios cujo grupo acil não é vulnerável) que atuam na preservação da fórmula e evitam que esta oxide e favoreça o crescimento indesejado de microorganismos (SINGH *et al.*, 2017, p.31).

Estes sistemas não são formados espontaneamente, sendo, portanto, necessários processos que incrementem energia ao sistema para haver a formação de uma nanoemulsão (SIKORA *et al.*, 2018, p. 4).

Assim, a preparação de nanoemulsões pode ser realizada por meio de métodos de alta e baixa energia, levando-se sempre em consideração as características dos componentes que integrarão a fórmula. Métodos de alta energia utilizam de agitação com estator ou rotor,

ultrassom e homogeneização por alta pressão. Já os métodos de baixa energia, contemplam a temperatura de inversão de fase, composição de inversão de fase e difusão de solvente (YUKUYAMA, M. N. *et al.*, 2016, p. 16).

3.5. Nanolipossomas

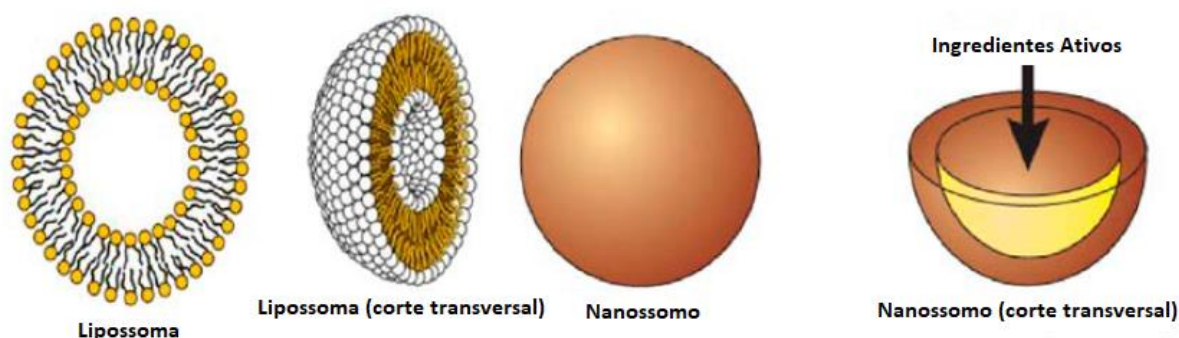
Nanolipossomas são partículas lipossomais cujo tamanho se encontra na escala nanométrica (KOCIĆ *et al.*, 2017, p. 199). Lipossoma, palavra derivada do grego, lipo (gordura) e soma (corpo), é uma vesícula esférica cuja estrutura é formada por uma cavidade interna aquosa (NASERI *et al.*, 2015, p. 305), sendo esta envolta geralmente por uma ou duas camadas de fosfolipídios (FAKHRAVAR *et al.*, 2016, p. 1). Estes fosfolipídios possuem uma estrutura anfifílica, na qual a “cabeça” possui característica hidrofílica, ou seja, tem afinidade com a água, e uma cauda hidrofóbica, que tem não tem afinidade pela água (FAKHRAVAR *et al.*, 2016, p. 3).

Além disso, se assemelham muito à composição da pele humana e por isso são vastamente utilizados no transporte de ativos via aplicações sobre a pele. A depender da variação em sua composição lipídica, tamanho, forma de preparação e carga superficial, é possível adequar lipossomas para qualquer necessidade que se deseje aplicá-los (FAKHRAVAR *et al.*, 2016, p. 1).

Nanolipossomas são estruturas muito vantajosas porque além de serem biocompatíveis com a pele humana, são de fácil preparação, fracamente tóxicos e sua característica anfifílica favorece a possibilidade de encapsulação tanto de ativos solúveis em água quanto solúveis em óleo/lipídio (Figura 7). Além disso, diminuem a toxicidade dos ativos e aumentam sua estabilidade e eficácia (ZOGHI *et al.*, 2018, p. 325)

Sua forma de liberação dos ativos é específica e contínua por um determinado período de tempo, indo diretamente ao local desejado. Ao entrar em contato com a pele, os lipossomas iniciam um processo de interação com as membranas celulares, facilitando a liberação da carga útil de ativos dentro da célula (FAKHRAVAR *et al.*, 2016, p. 1).

Figura 10 - Estruturas lipossomas e nanolipossomas



Fonte: Adaptado (FAKHRAVAR et al, p. 3.)

Nanolipossomas podem ser obtidos por meio de alguns processos como alta pressão em fluidos supercríticos ou energia ultrassônica, e, para se obter as características desejadas, alguns fatores devem ser considerados, como as propriedades físico-químicas do meio em que a vesícula se encontrará dispersa, tamanho, validade e polidispersão das vesículas, bem como a concentração e grau de toxicidade do ativo que estará aprisionado dentro do lipossoma (FAKHRAVAR *et al.*, 2016, p. 2).

3.6. Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS) e Carreadores Lipídicos Nanoestruturados (CLN)

Existem diversos tipos de nanopartículas lipídicas, sendo a primeira geração delas as nanopartículas lipídicas sólidas (NLS), cujo desenvolvimento se deu de modo a superar alguns desafios encontrados na utilização de outros sistemas de carreadores coloidais, como emulsões e lipossomas. Nanopartículas lipídicas sólidas são partículas coloidais (FAKHRAVAR *et al.*, 2016 p. 1) formadas por um lipídio sólido ou uma mistura de diferentes lipídios, que são sólidos às temperaturas ambiente e corporal, e que variam seu tamanho de 40 a 1000 nm (WEBER *et al.*, 2014, p. 8). Os lipídios mais comumente utilizados na produção de NLS, são triglicerídeos (triestearina), glicídios parciais (Imwitor, nome comercial para monoestearato de gliceril), ácidos graxos (ácido esteárico), esteróides (colesterol) e ceras (cetilpalmitato) (MEHNERT; MADE, 2001, p.168).

Possuem inúmeras vantagens que variam desde a tecnologia envolvida, até a questões biológicas, como a proteção dos ativos encapsulados contra degradação, estabilidade física, simples forma de preparo, possibilidade de produção em larga escala, ausência de solventes na

preparação, biodegradabilidade, controle de liberação de ativos, facilidade de atravessar as barreiras biológicas impostas pela pele, entre outros (GESZKE-MORITZ; MORITZ, 2016, p. 989).

No que tange às formas de preparo das NLS, a literatura geralmente enfatiza o processo de homogeneização por alta pressão, utilizando nanoemulsões. Este procedimento é muito utilizado, dada a sua facilidade e baixo custo, ausência de solventes orgânicos no processo e possibilidade de ser realizado em escala industrial. Pode ser feito utilizando método a quente ou a frio (TAPEINOS *et al.*, 2017, p. 7).

No método cujo processo ocorre a quente, o lipídio fundido é misturado com o ativo desejado e a mistura é incorporada a uma emulsão previamente preparada. Em seguida, aplica-se a este sistema a homogeneização em alta pressão (TAPEINOS *et al.*, 2017, p. 8), seguido pelo resfriamento desta mistura, de forma a recrystalizar a nanoemulsão, resultando, portanto, na formação da nanopartícula lipídica sólida (GESZKE-MORITZ; MORITZ, 2016, p. 983).

Para o método que ocorre a frio, utilizando gelo seco ou nitrogênio líquido, o lipídio é resfriado e então triturado, gerando partículas em escala nanométrica que são, então, submetidos à homogeneização por alta pressão, gerando, portanto, as partículas nanométricas de interesse (TAPEINOS *et al.*, 2017, p. 8).

Apesar das vantagens, as NLSs passaram a apresentar algumas desvantagens como a tendência a sofrer desestabilização (TAPEINOS *et al.*, 2017, p. 7), baixa taxa de encapsulamento de ativos (GHASEMIYEH; MOHAMMADI-SAMANI, 2018), além de dificuldades devido à sua estrutura sólida, na qual o núcleo, durante o processo de cristalização não formava espaços vazios, impossibilitando a eficiente encapsulação dos ativos favorecendo, portanto, situações como a expulsão do composto ativo de dentro das partículas, diminuindo a eficiência de liberação dos mesmos. Surgiu então a segunda geração de nanopartículas lipídicas, os carreadores lipídicos nanoestruturados, cuja mudança na preparação da estrutura traziam soluções para estes problemas (TAPEINOS *et al.*, 2017, p. 7).

Como resultado dos inconvenientes apresentados pelas Nanopartículas Lipídicas Sólidas, os Carreadores Lipídicos Nanoestruturados surgiram como uma alternativa para solucionar as dificuldades encontradas nas nanopartículas lipídicas sólidas. Compostos por uma mistura de óleo (líquido) com lipídios sólidos, os CLNs trouxeram uma melhora na liberação do composto ativo para o local de interesse porque o óleo presente em sua composição, aumentava a quantidade de espaços vazios no interior da estrutura do núcleo, favorecendo maior incorporação dos ativos e evitando a sua expulsão (TAPEINOS *et al.*, 2017, p. 7). Pode-se citar

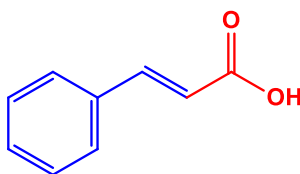
a falta de liberação controlada de ativos como uma desvantagem destes sistemas (GHASEMIYEH; MOHAMMADI-SAMANI, 2018).

Assim como as NLSs, os CLNs possuem diversas formas de preparação, como evaporação por solvente, emulsificação/evaporação de solvente, homogeneização por alta pressão, entre outros (NASERI *et al.*, 2015, p.306). Há três tipos de estruturas para as CLNs, que são divididas em classes, sendo a primeira, a estrutura em que lipídios sólidos e líquidos estão misturados em diversas estruturas lipídicas, cuja cristalização resulta em alta desordem do sistema, aumentando assim o encapsulamento dos ativos. A segunda classe, conhecida como amorfa, não possui estrutura cristalina e evita que o ativo seja expulso. A terceira classe é múltipla e a solubilidade do ativo é maior em lipídios líquidos (NASERI *et al.*, 2015, p.307).

3.7.Ácido Cinâmico

O ácido cinâmico é um pó branco, cristalino com aroma floral (LETIZIA *et al.*, 2005, p. 926). Conforme a estrutura mostrada na Figura 8, o ácido cinâmico é um ácido carboxílico aromático (RODRIGUES *et al.*, 2019, p. 2) encontrado naturalmente no mel, em frutas, vegetais e algumas plantas como *Cinnamomum cassia* e *Panax ginseng* (RUWIZHI; ADERIBIGBE, 2020, p. 1). Possui propriedades biológicas que conferem a este composto características anti-inflamatórias, antifúngicas, antioxidantes e anticarcinogênicas (RODRIGUES *et al.*, 2019, p. 2); na medicina, o ácido cinâmico é conhecido por seus efeitos benéficos no tratamento de câncer, infecções bacterianas, diabetes, entre outras (RUWIZHI; ADERIBIGBE, 2020, p. 1). É também muito utilizado como fragrância em diversos produtos, desde cosméticos e sabonetes, até produtos de limpeza (LETIZIA *et al.*, 2005, p. 926).

Figura 11 - Estrutura química do ácido cinâmico



Fonte: Autoria própria.

Fragrâncias são conhecidas como sendo substâncias causadoras de alergias, atingindo entre 1,8% a 4,2% da população (GUNIA-KRZYZAK, 2018, p. 357). Por isso, ao fazer uso do ácido cinâmico como fragrância em cosméticos, é necessário que se realizem estudos acerca de

sua toxicidade e da quantidade máxima permitida deste componente em produtos que entrarão em contato com a pele.

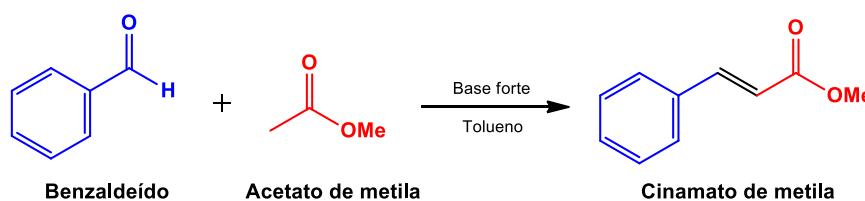
Assim, segundo Bickers *et al.* (2005), foram avaliadas duas rotas de exposição. Um estudo analisa a absorção de diversas fragrâncias pelo corpo todo. Outro, a resposta da pele à exposição de concentrações mais altas do componente, uma vez que algumas fragrâncias são mais concentradas, porém, aplicadas em áreas menores do corpo. Os cálculos para a exposição máxima de ácido cinâmico no corpo chegaram no resultado de 0,0005 mg/Kg/dia. A porcentagem total máxima de exposição é 0,01%. Este valor é dado levando em conta que fragrâncias finas possuem na composição uma concentração de 20% de mistura de fragrâncias. Considerando estes números, o ácido cinâmico, nas concentrações mencionadas, não oferece alto grau de sensibilização em humanos, sua metabolização dentro do corpo não é tóxica, possuindo, portanto, baixa toxicidade tanto por via oral quanto por via dérmica.

3.7.1. Descrição da Metodologia de Obtenção de Fragrância

O ácido cinâmico possui a sua via natural de produção, no entanto, também é possível obter este composto sinteticamente. Há três tipos de reações principais de obtenção do ácido cinâmico que serão discutidas neste trabalho (GUNIA-KRZYZAK, 2018, p.359-360).

A reação de condensação de Claisen-Schmidt (Figura 9) resulta no derivado do ácido cinâmico, o éster cinamato de metila, quando o benzaldeído reage com o acetato de metila na presença de uma base forte. O hidrogênio em posição α ao grupo carbonila do éster é abstraído pela base, ocorre o ataque nucleofílico ao aldeído seguida de desidratação (HATSUDA; KURODA; SEKI, 2006).

Figura 12 - Síntese do derivado éster do ácido cinâmico

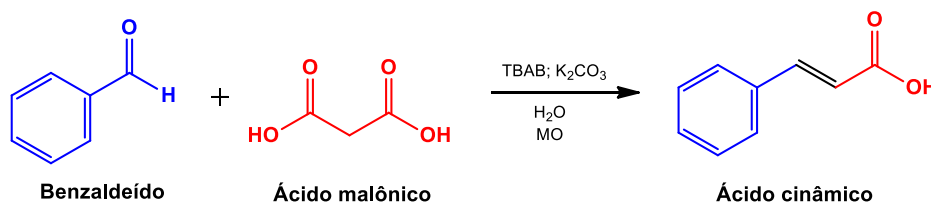


Fonte: Adaptado (HATSUDA; KURODA; SEKI, 2006)

A obtenção de ácido cinâmico pode ser realizada empregando a condensação de Knoevenagel, a qual envolve a reação entre benzaldeído e ácido malônico na presença de uma base fraca (por exemplo, piridina), com subsequente hidrólise ácida (KOLB; FIELD; SCHATZ,

1990, p.1). De acordo com a Figura 10, uma modificação deste método para um procedimento mais “verde” pode ser feita com o uso de meio aquoso na presença de um sal de amônio quaternário (brometo de tetrabutilamônio) e carbonato de potássio sob irradiação de micro-ondas (MO) (GUPTA & WAKHLOO, 2007; MENEGATTI, 2012).

Figura 13 - Síntese do ácido cinâmico pela reação de Knoevenagel

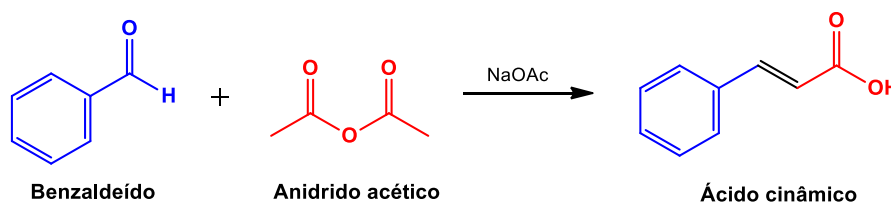


Fonte: Adaptado (GUPTA; WAKHLOO, 2007)

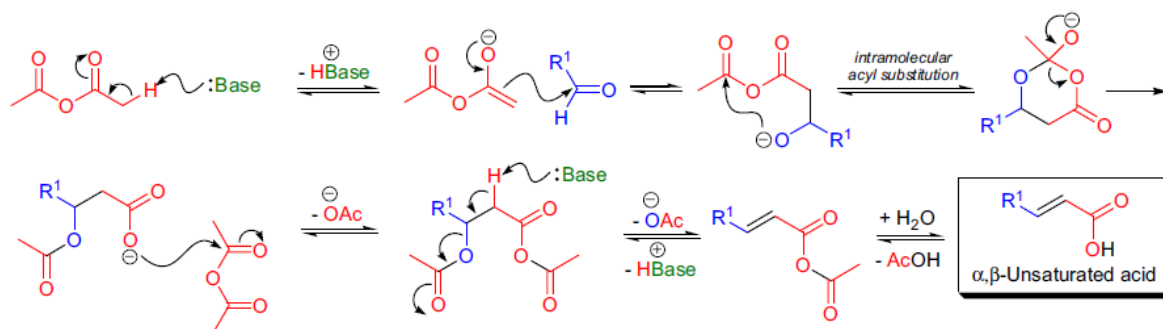
A condensação de Knoevenagel ocorre primeiramente com a remoção do hidrogênio ácido (α -carbonílico) presente na ligação C-H do ácido malônico pelo catalisador, neste caso, a base, formando o ânion enolato (carbânion). Este, atacará a carbonila do aldeído, que formará o aldol via troca de prótons. Por fim, ocorre a descarboxilação do intermediário da reação, que após a recuperação do catalisador, resulta na formação do ácido cinâmico (NELO, 2016).

A síntese do ácido cinâmico pode ser realizada também pela reação desenvolvida no século 19 por William Henry Perkin denominada reação de Perkin. É uma condensação aldólica, que ocorre entre benzaldeído e anidrido acético na presença de uma base fraca (GUNIA-KRZYZAK, 2018, p.359-360). A base utilizada normalmente é um sal alcalino do ácido (por exemplo, acetato de sódio) ou trietilamina. (BANSAL, 1998, p. 199). A Figura 13 representa o esquema da reação de Perkin, juntamente com o mecanismo geral da reação proposto para demonstrar a obtenção do ácido cinâmico.

Figura 14 - Esquema sintetizado da produção de ácido cinâmico



Mecanismo geral:



Fonte: Adaptado (KÜRTI; CZAKÓ, 2005)

A reação de condensação de Perkin ocorre sob aquecimento a 180°C, pois esta é a temperatura mais adequada. A primeira parte da reação ocorre entre o anidrido acético e o íon proveniente do sal (a base) para a formação do carbânion. Neste ponto, o hidrogênio presente no carbono em posição α -carbonila (hidrogênio localizado no carbono adjacente ao grupo carbonila do anidrido) é mais ácido e, portanto, é retirado na forma de próton pela base (íon acetato) de forma a resultar no carbânion de interesse e ácido acético.

Em seguida, o carbânion, que se comporta como uma espécie nucleofílica, ataca o carbono da molécula de benzaldeído, que se encontra com carga parcial positiva (eletrófilo), visto que a ligação dupla com o oxigênio torna os elétrons mais próximos deste átomo que é mais eletronegativo. Ao receber o par de elétrons proveniente do carbânion, ocorre a formação de um intermediário tetraédrico na forma do íon alcóxido. O íon promove uma substituição nucleofílica de grupo acila intramolecular, seguida das etapas de eliminação e hidrólise para dar origem ao ácido α,β -insaturado, o ácido cinâmico.

3.8. Tabela Comparativa entre os Sistemas

Abaixo, a Tabela 1 traz uma visão geral com a comparação entre os nanocarreadores lipídicos mencionados ao longo do trabalho.

Tabela 1 – Comparação entre os nanocarreadores lipídicos

	Composição	Vantagens	Desvantagens
Nanoemulsões	Formadas por dois líquidos imiscíveis em que um está imerso no outro, na presença de um surfactante	• Estabilidade favorável contra a sedimentação e formação de creme • Rápida penetração dos ativos através da pele devido à sua área superficial • Não é tóxico e nem irritante • Adequado para liberação de ativos hidrofílicos e hidrofóbicos • Versátil, podendo estar presente em formulações de diferentes texturas como cremes, sprays, líquidos e cremes	• Alta concentração de tensoativos
Nanolipossomas	Vesícula esférica composta externamente por uma ou duas camadas de fosfolipídios e parte interna aquosa	• Biocompatíveis com a pele humana devido a sua similaridade com a mesma • Pouco tóxicos • Biodegradáveis • De fácil preparação • Favorecem a encapsulação de ativos solúveis em óleo e em água	• Menor estabilidade • Baixa solubilidade • Produção de alto custo • Pode ocorrer a expulsão do composto ativo da partícula

			• Oxidação e hidrólise dos fosfolipídios • Baixo tempo de meia-vida
Nanopartículas Lipídicas Sólidas	Lipídio sólido ou mistura de diferentes lipídios sólidos tanto a temperatura ambiente como corporal	• Proteção dos ativos contra a degradação • Estabilidade • Preparação simples • Possibilidade de produção em larga escala • Controle na liberação de ativos • Biocompatível e biodegradável • Promove hidratação da pele devido à sua propriedade oclusiva	• Gelificação • Expulsão dos compostos ativos de dentro das partículas devido a problemas de encapsulação • Baixa eficiência ao encapsular os ativos • Falta de liberação controlada dos ativos
Carreadores Lipídicos Nanoestruturados	Mistura de óleos líquidos com lipídios sólidos	• Incorporação eficiente de ativos • Boa liberação de ativos para o local de interesse • Fácil preparação • Estabilidade • Biocompatível e biodegradável	• Falta de liberação controlada dos ativos

		• Promove hidratação da pele • Baixa toxicidade e baixa citotoxicidade	
--	--	--	--

Fonte: Autoria própria.

4. CONCLUSÕES

Os nanocarreadores lipídicos têm conquistado grande espaço por sua eficácia no transporte de ativos, bem como na sua versatilidade de aplicações. Na medicina, possuem importância significativa no carregamento de medicamentos, já na cosmetologia, vêm demonstrando cada vez mais eficiência no transporte de ativos para os mais diversos usos, seja para proteção solar, mecanismos anti-idade, ou transporte de fragrâncias. Investimentos em estudo e aprimoramento, especialmente no ramo da cosmetologia, têm se mostrado cada vez mais rentáveis no mundo todo, ganhando a cada ano, desde o início do século XXI, mais espaço na economia mundial.

Além disso, o ácido cinâmico também é um ativo favorável para uso em cosméticos, já que se mostrou não ser irritante e prejudicial se utilizado nas proporções corretas na formulação. Ademais, há grandes vantagens na descoberta da possibilidade da obtenção deste composto de forma sintética, em laboratório e, mesmo já sendo utilizado na Cosmetologia e em outros segmentos, é necessário avaliar a viabilidade de produção do mesmo em escala industrial por esta via, tanto na questão econômica, quanto ambiental.

Isto posto, ao considerar a tendência de estudos e investimentos já observados, é possível concluir que a eclosão dos nanocarreadores lipídicos é uma fusão satisfatória entre cosmetologia e nanotecnologia tanto pela ascensão dos investimentos neste mercado, que provou serem surpreendentemente promissores no âmbito econômico, como também quando se analisa a demanda crescente por cosméticos que ofereçam cada vez mais benefícios e tecnologia aos usuários.

5. BIBLIOGRAFIA

AHMAD, Usama, *et al.* **Strategies in Development and Delivery of Nanotechnology Based Cosmetic Products**, Drug Res (Stuttg), v. 68, n. 10, 545-552, 2018. DOI: 10.1055/a-0582-9372

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Resolução da diretoria colegiada-RDC Nº 07, de 10 de fevereiro de 2015. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2015/rdc0007_10_02_2015.pdf>. Acesso em: 22/03/2021, às 15:26.

BANSAL, Raj K. **Organic Reaction Mechanisms**. 3ª Edição, Editora Tata McGraw-Hill, 1998, 595 p.

BECK, Ruy; GUTERRES, Silvia; POHLMANN, Adriana. **Nanocosmetics and Nanomedicine: New Approaches for Skin Care**. 2011ª Edição. Porto Alegre. Springer. 7 Outubro 2014. 368 p.

BERG, J. Michael, *et al.* **The relationship between pH and zeta potential of ~ 30 nm metal oxide nanoparticle suspensions relevant to in vitro toxicological evaluations**. Nanotoxicology. v. 3, n. 4, 276-283. Dezembro 2009. DOI: 10.3109/17435390903276941

BICKERS, D., *et al.* **A toxicologic and dermatologic assessment of cinnamyl alcohol, cinnamaldehyde and cinnamic acid when used as fragrance ingredients**. Food and Chemical Toxicology. v. 43, 799-836, 2005. DOI: 10.1016/j.fct.2004.09.013

BHATTACHARJEE, Sourav. **DLS and zeta potential – What they are and what they are not?**, Journal of Controlled Release, v. 235, 337–351, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.06.017>

BOUWSTRA, J.A.; PONEC, Maria. **The skin barrier in healthy and diseased state**. Biochimica et Biophysica Acta. v. 1758, 2080–2095, 2006. doi:10.1016/j.bbamem.2006.06.021

BOUWSTRA, J.A.; HONEYWELL-NGUYEN, P.L. **Skin structure and mode of action of vesicles. S kin structure and mode of action of vesicles**. v. 54, n. 1, S41–S55, 2002. DOI: 10.1016/s0169-409x (02)00114-x

CHEN, Kunfeng; XUE, Dongfeng. **Colloidal paradigm in supercapattery electrode systems**. Nanotechnology, v. 29. p. 1-12, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1088/1361-6528/aa9bfd>

CHOUHAN, Nitesh; VIG, Himanshu; DESHMUKH, Roshan. **Cosmetics Market by Category (Skin and Sun Care Products, Hair Care Products, Deodorants & Fragrances, and Makeup & Color Cosmetics), Gender (Men, Women, and Unisex), and Distribution Channel (Hypermarkets/Supermarkets, Specialty Stores, Pharmacies, Online Sales Channels, and Others): Global Opportunity Analysis and Industry Forecast, 2021–2027**. Fevereiro de 2021. Revista Allied Market Research. Disponível em <<https://www.alliedmarketresearch.com/cosmetics-market>. Acesso em 21/09/2021 às 17:43>.

COSMETICS AND NANOTECHNOLOGY. In: NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. National Library of Medicine, 2021. Acesso em: 18 nov. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=cosmetics+and+nanotechnology&filter=years.2015-2020>. Acesso em: 21 set. 2021.

DOMINGUINI, Lucas, *et al.* **Comportamento térmico de compósitos PS-HDL (Mg-Al) modificados com DBS e SDS**. n. 25, 25-30, 2015. <http://dx.doi.org/10.1590/0104-1428.1581>

FAKHRAVAR, Zohreh, *et al.* **Nanoliposomes: Synthesis methods and applications in cosmetics**. Journal of Cosmetic and Laser Therapy. v. 18, n. 3, 31 p. 2016. DOI: 10.3109/14764172.2015.1039040

FEI, Xuening, *et al.* **Microencapsulation mechanism and size control of fragrance microcapsules with melamine resin shell**. Colloids And Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, [S.L.], v. 469, p. 300-306, 20 mar. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfa.2015.01.033>.

FERRARI, Enrico; SOLOVIEV, Mikhail. **Nanoparticles in Biology and Medicine: Methods and Protocols**. 2ª Edição. Editora Humana, 2020. 446 p.

FILIPPE, Vasco; HAWES, Andrea; JISKOOT, Wim. **Critical Evaluation of Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) by NanoSight for the Measurement of Nanoparticles and Protein Aggregates**. Pharmaceutical Research. v. 27, n. 5, 796-810, 2010. DOI: 10.1007/s11095-010-0073-2

FYTIANOS, Georgios; RAHDAR, Abbas; KYZAS, George Z. **Nanomaterials in Cosmetics: Recent Updates**. Nanomaterials. v. 10, n. 5, p. 979, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/nano10050979>

GHASEMIYEH, Parisa; MOHAMMADI-SAMANI, Soliman. **Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers as novel drug delivery systems: applications, advantages and disadvantages**. Research in pharmaceutical sciences. v. 13, n. 4, 288-303, 2018. DOI: 10.4103/1735-5362.235156

GESZKE-MORITZ, Małgorzata; MORITZ, Michał. **Solid lipid nanoparticles as attractive drug vehicles: Composition, properties and therapeutic strategies**. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. v. 68, 982-994. Novembro 2016. DOI: 10.1016/j.msec.2016.05.119

GUNIA-KRZYŻAK, A., *et al.* **Cinnamic acid derivatives in cosmetics: current use and future prospects**. International Journal of Cosmetic Science. v. 40, 356-366, 2018. DOI: 10.1111/ics.12471

GUPTA, M. and WAKHLOO, P.B. **Tetrabutylammoniumbromide mediated Knoevenagel condensation in water: synthesis of cinnamic acids**. ARKIVOC. 1, 94-98 (2007).8.

HATSUDA, M., KURODA, T., & SEKI, M. (2003). **An Improved Synthesis of (E)-Cinnamic Acid Derivatives via the Claisen-Schmidt Condensation**. Synthetic Communications, 33(3), 427-434. 2006. Doi: 10.1081/scc-120015773

KAUL, Shreya, *et al.* **Role of Nanotechnology in Cosmeceuticals: A Review of Recent Advances.** Journal of Pharmaceutics, v. 2018, 19 p., 2018. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/3420204>

KOCIĆ, Hristina, *et al.* **Nanoliposome Encapsulation with Donkey Milk Bioactive Proteins and Its Possible Application in Dermatology and Cosmetics.** Acta facultatis medicae Naissensis. v. 34, n. 3. 199-204. 2017. DOI: 10.1515/afmnai-2017-0021

KOLB, K. E.; FIELD, K. W.; SCHATZ, P. F. **A One-Step Synthesis of Cinnamic Acids Using Malonic Acid: The Verley-Doebner Modification of the Knoevenagel Condensation.** v. 67, n. 12, 1990. DOI:10.1021/ed067pa304

KUMAR, Sameer. **Exploratory analysis of global cosmetic industry: major players, technology and market trends.** Technovation v. 25, 1263-1272, 2005. DOI:10.1016/j.technovation.2004.07.003

KÜRTI, László; CZAKÓ, Barbara. **Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis.** Illustrated Edição. Editora Academic Press, 18 Março 2005, 758 p.

LETIZIA, C. S., *et al.* **Fragrance material review on cinnamic acid.** Food Chem Toxicol. v. 43, n. 6, 925-943. 2005. DOI: 10.1016/j.fct.2004.09.015

LOWRY, Gregory V., *et al.* **Guidance to improve the scientific value of zeta potential measurements in nano EHS.** Environ. Sci.: Nano, v. 3, 953–965, 2016. DOI: 10.1039/c6en00136j

PETRY, T., *et al.* **Review of data on the dermal penetration of mineral oils and waxes used in cosmetic applications.** Toxicology Letters, v. 280, p. 70-78, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.07.899>.

MENEGATTI, Ricardo. **Green Chemistry – Aspects for the Knoevenagel Reaction,** Green Chemistry - Environmentally Benign Approaches, Dr. Mazaahir Kidwai (Ed.), 2012. ISBN: 978-953-51-0334-9, InTech, Disponível em: <<http://www.intechopen.com/books/green-chemistry-environmentally-benign-approaches/greenchemistry-aspects-for-knoevenagel-reaction->>>. Acesso em: 03/11/2021, às 16:35.

MEHNERT, W; MADE, K. **Solid lipid nanoparticles Production, characterization and applications.** Advanced Drug Delivery Reviews. v. 47, 165-196, 2001. Doi: 10.1016/s0169-409x (01)00105-3

MENON, Gopinathan K. **New insights into skin structure: scratching the surface.** Advanced Drug Delivery Reviews. v. 54, n. 1, S3–S17, 2002. DOI: 10.1016/s0169-409x (02)00121-7

NAIIM, M., *et al.* **Multiangle dynamic light scattering for the improvement of multimodal particle size distribution measurements.** Soft Matter, v. 11, 28-32, 2015. DOI: 10.1039/C4SM01995D

NAJAH-MISSAOUI, Wided; ARNOLD, Robert D; CUMMINGS, Brian S. **Safe Nanoparticles: Are We There Yet?** Int J Mol Sci. v. 22, n.1, 385, 22 p., 2020. DOI: 10.3390/ijms22010385.

NASERI, Neda, *et al.* **Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers: Structure, Preparation and Application.** Adv Pharm Bull. v. 5, n. 3. 305-313. 2015. DOI: 10.15171/apb.2015.043

NELO, Romeu De Andrade. **Síntese de Análogos DA Licarina A Para Investigação da Atividade Tripanocida.** 92 f. Dissertação Mestrado em Ciência e Tecnologia - Departamento de Química, Santo André, 2016.

PROPYLENE GLYCOL. In: PUBCHEM. Nation Library of Medicine, 2021. Acesso em 08 nov. 2021. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/propylene%20glycol>

RODRIGUES, M.P., *et al.* **Synthesis of cinnamic acid derivatives and leishmanicidal activity against Leishmania braziliensis.** European Journal of Medicinal Chemistry. v. 183, 1-14, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111688>

RUWIZHI, Ngonidzashe; ADERIBIGBE, Blessing Atim. **Cinnamic Acid Derivatives and Their Biological Efficacy.** Int. J. Mol. Sci. v. 21, n. 16, 1-34, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21165712>

SALAMANCA, Constain H., *et al.* **Franz Diffusion Cell Approach for Pre-Formulation Characterisation of Ketoprofen Semi-Solid Dosage Forms,** Pharmaceuticals. v. 10, 1-10, Setembro 2018. DOI:10.3390

SAKAMOTO, Kazutami, *et al.* **Cosmetic Science and Technology: Theoretical Principles and Applications.** 1ª Edição. Cambridge. ELSEVIER, 2017. 812 p.

SANTOS, A. C., *et al.* **Nanotechnology for the development of new cosmetic formulations.** Expert Opin Drug Deliv. v. 16, n. 4. 313-330. 2019. DOI: 10.1080/17425247.2019.1585426.

SILVA, J.M.; LIMA, J.A.S. **Quatro abordagens para o movimento browniano.** Revista Brasileira de Ensino de Física, v. 29, n. 1, p. 25-35, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1806-11172007000100007>

SIKORA, Elzbieta, *et al.* **Nanoemulsions as a Form of Perfumery Products.** Cosmetics. v. 5, n. 4. 63 p. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cosmetics5040063>

SINGH, Yuvraj, *et al.* **Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery.** Journal of Controlled Release. v. 252, 28-49, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.03.008>

TAPEINOS, Christos, *et al.* **Advances in the design of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for targeting brain diseases.** J Control Release. v. 264, 306-332, Outubro 2017. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.08.033.

TSAKOVSKA, Ivanka, *et al.* **Quantitative structure-skin permeability relationships.** Toxicology, v. 387, 27–42, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2017.06.008>

VAN SMEDEN, Jeroen; BOUWSTRA, Joke A. **Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients.** Curr Probl Dermatol. Basel, Karger, v. 49, p. 8–26, 2016. DOI: 10.1159/000441540

WEBER, S., *et al.* **Solid Lipid Nanoparticles (SLN) and Nanostructured Lipid Carriers (NLC) for pulmonary application: A review of the state of the art.** European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. v. 86, 7-22. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.08.013>

WEBER, Mariana. **Brasil é o quarto maior mercado de beleza e cuidados pessoais do mundo.** 4 de julho de 2021. Revista FORBES. Disponível em <<https://forbes.com.br/principal/2020/07/brasil-e-o-quarto-maior-mercado-de-beleza-e-cuidados-pessoais-do-mundo/>>. Acesso em 21/09/2021.

YUKUYAMA M. N., *et al.* **Nanoemulsion: process selection and application in cosmetics – a review.** International Journal of Cosmetic Science, São Paulo, [S.I.], v. 38, 13–24, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1111/ics.12260>

ZOGHI, Alaleh, *et al.* **Process Variables and Design of Experiments in Liposome and Nanoliposome Research.** Mini Rev Med Chem. v. 18, n. 4. 324-344. 2018. DOI: 10.2174/1389557516666161031120752