



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CIPHARMA



GLÁDIA FERNANDA SILVA DA LUZ

DESENVOLVIMENTO DE UM NANOCARREADOR LIPÍDICO
SÓLIDO COM ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E ANTI-
INFLAMATÓRIA À BASE DE SUBSTÂNCIAS VEGETAIS
PARA FORMULAÇÕES COSMÉTICAS DE SKINCARE E
ANTI-AGING

Ouro Preto

2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CIPHARMA



GLÁDIA FERNANDA SILVA DA LUZ

Dissertação, como requisito parcial,
para obter o grau de mestre em
Ciências Farmacêuticas, submetida ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas Cipharma da
Escola de Farmácia da Universidade
Federal de Ouro Preto

Orientador: Prof. Dr. Orlando David Henrique dos Santos

Co-orientador Prof. Dr. Elton Luiz Silva

Ouro Preto
2022

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

L979d Luz, Gládia Fernanda Silva da.

Desenvolvimento de um nanocarreador lipídico sólido com atividade antioxidante e anti-inflamatória à base de substância vegetais para formulações cosméticas de skincare e anti-aging. [manuscrito] / Gládia Fernanda Silva da Luz. - 2023.
78f.:il.:color.,gráf.tab.map.

Orientador: Prof. Dr. Orlando David Henrique dos Santos.

Co-orientador: Prof. Dr. Elton Luiz Silva.

Dissertação(Mestrado Acadêmico). Universidade Federal de Ouro Preto.Escola de Farmácia Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Fármacos e Medicamentos

1. Carreador Lipídico nanaestruturado . 2. Antioxidante. 3. Skincare. 4. Manteiga de Ucúba 5. Óleo essencial de Candeia 6 Alfa Bisabolol I. Universidade Federal de Ouro Preto. II. Título.

CDU 615.1(811.5)

Bibliotecário Responsável: Luciana de Oliveira - Siape: 1.937.800



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA



FOLHA DE APROVAÇÃO

Gládia Fernanda Silva da Luz

Desenvolvimento de um Nanocarreador Lipídico Sólido com Atividade Antioxidante e Anti-Inflamatória à Base de Substâncias Vegetais para Formulações Cosméticas de *Skincare* e *Anti-Aging*

Dissertação apresentada ao Programa de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de mestre

Aprovada em 29 de novembro de 2022

Membros da banca

Prof. Dr. Orlando David Henrique dos Santos - Orientador - Universidade Federal de Ouro Preto
Profa. Dra. Délia Chaves Moreira dos Santos - Universidade Federal do Espírito Santo
Profa. Dra. Gisele Rodrigues da Silva - Universidade Federal de Ouro Preto

Prof. Dr. Orlando David Henrique dos Santos, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito no Repositório Institucional da UFOP em 23/02/2023



Documento assinado eletronicamente por **Orlando David Henrique dos Santos, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 23/02/2023, às 10:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0478280** e o código CRC **1DCDCCBC**.

Este trabalho contou com a colaboração de:

Universidade Federal de Ouro Preto
Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
Laboratório Fitotec – Cipharma
Laboratório multiusuário – Cipharma
Laboratório de bromatologia – Escola de Nutrição UFOP
Prof. Dr. Orlando David Henrique dos Santos
Prof. Dr. Elton Luiz Silva

Dedico esse trabalho a duas pessoas especiais. À minha tia Marli Medeiros da Luz (*in memoriam*) por me inspirar desde cedo no universo da “farmacotécnica”, compartilhando com entusiasmo seu caderninho recheado com suas idéias e receitas de cosméticos naturais em sua cozinha, e também à minha querida amiga Nicole Nicolas Armache (*in memoriam*), por acompanhar minha caminhada neste plano terreno por vinte e um anos, e por se despedir, me dando a certeza que continuaria me apoiando durante essa jornada acadêmica. Hoje o universo levanta, mesmo que por alguns instantes, o tênue véu que separa os dois mundos em que nos encontramos, para que eu possa lhes agradecer e convidá-las a celebrar essa conquista, pois vocês fazem parte dela. A vocês, Lili e Habibty, minha gratidão.

“Porque é preciso renascer”

Nicole Nicolas Armache

AGRADECIMENTOS

Não seria possível que a esta dissertação fosse concluída com êxito sem o auxílio recebido, desde instituições às diversas pessoas que contribuíram direta ou indiretamente para sua concretização. Por este motivo, gostaria de expressar minha gratidão aos envolvidos.

Primeiramente, gostaria de agradecer à Universidade Federal de Ouro Preto, por possibilitar meu acesso a um ensino gratuito e de qualidade no programa de pós-graduação, assim como na graduação bacharel em ciências farmacêuticas. Agradeço também aos servidores, funcionários e ao corpo docente da Escola de Farmácia e CiPharma, que trabalharam para nos proporcionar a estrutura acadêmica necessária para a formação de novos pesquisadores.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001. Meu agradecimento também ao CNPq e a FAPEMIG, por proporcionar recursos financeiros destinados às pesquisas científicas na UFOP, facilitando a aquisição de equipamentos, recursos para bolsas acadêmicas, dentre outros.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Orlando David Henrique dos Santos, agradeço a oportunidade de desenvolver um projeto na área de pesquisa e desenvolvimento de cosméticos, pelo auxílio, contribuição na minha formação acadêmica, e juntamente com o Prof. Dr. Gustavo Henrique Bianco de Souza, o acesso ao laboratório de pesquisa de Fitotecnologia.

Ao meu co-orientador, o perfumista Prof. Dr. Elton Luiz Silva, na qual tenho um carinho imenso e admiração, muito obrigada primeiramente por sua amizade, pelo auxílio durante o mestrado, graduação e principalmente por perfumar não só os meus caminhos com sua alquimia de acordes, mas de todos que o cercam. Você foi o melhor professor que já tive, além de sempre ter sido uma grande inspiração.

Ao laboratório multiusuário do CiPharma e ao laboratório de bromatologia da Escola de Nutrição, aos técnicos, especialmente ao Acácio, Délio Patrícia

Capelari, Amanda Vasconcelos, Hygor e Rafael, assim como a secretária Mirela Pena Fagundes, obrigada por todo auxílio.

Agradeço a Prof^a Dr^a Gisele Rodrigues da Silva, a Prof^a Dr^a Sônia Maria de Figueiredo por gentilmente participarem da banca de qualificação, agregando sugestões ao projeto, assim como a participação da Prof^a Dr^a Gisele Rodrigues da Silva e da Prof^a Dr^a Délia Chaves Moreira dos Santos na banca de defesa. Ao Prof. Dr. Wander de Jesus Jeremias e a Prof^a Dr^a Patrícia Pereira, obrigada por aceitarem participar como suplentes.

À minha querida amiga Amira Advíncula Saleh, sou muito grata por sua companhia ao longo de tantos anos, por trazer tanta alegria e motivos para gargalhar desde a época de escola, mas principalmente por ser a pessoa mais forte que já conheci. Obrigada por ser a minha referência de força e superação, além de todo apoio que me deu durante minha jornada acadêmica.

A Adriana Dutra e ao Di, não tenho palavras para agradecer por todo amor e carinho que sempre me deram, e não só apenas durante a vida acadêmica, saibam que vocês são fundamentais na minha vida.

Ao meu pai, agradeço por tudo e principalmente pela oportunidade de estudar. Sem você, isso não seria possível.

Agradeço ao Diego Seckler não apenas pela ajuda durante a graduação de Farmácia, mas pela ajuda prestada durante as disciplinas de mestrado. Te desejo muito sucesso em sua carreira acadêmica! Seu talento e domínio da química orgânica é impressionante!

A Charmante e Larissa Sampaio, obrigada pelo auxílio em alguns experimentos que já tinham experiência e por serem sempre prestativas.

A Larissa Saúda, Maria Conceição, Kelly Carvalho, Juju Armache, Marcela e Lázaro. Obrigada pela amizade e por terem me acompanhado durante o mestrado, cada um do seu jeito!

To my dear friends, Danny, Jason and little Mavis, thank you for all those special shared moments before and during my master.

Ich möchte mich bei der UFOP für die Partnerschaft mit der Hochschule Reutlingen und bei meinen geschätzten Lehrerinnen bedanken, welche mich mit ihrem Deutschunterricht während der Pandemie und des Masterstudiums glücklich gemacht haben: diese wären Carla Ender, Arzu Sabri, Verena Keller-Demack und vor allem Melanie von Brandis für all die Hilfe. Insbesondere

bedanke ich mich für all die Unterstützung auch wenn mein Zeitplan durch meine Masterarbeit schwierig war.

“Beleza é estar confortável em sua própria pele”

(Ellen Degeneres)

RESUMO

O presente trabalho discorre sobre o desenvolvimento de um carreador lipídico nanoestruturado (CLN) como um insumo para incorporação em formulações cosméticas designadas ao rejuvenescimento cutâneo (*anti-aging*). Tem-se como objetivo principal a síntese de uma nanopartícula lipídica, incorporando ativos da flora brasileira, e a avaliação de seu potencial antioxidante. Foi utilizada uma combinação de manteiga de ucuúba (*Virola surinamensis*) e óleo essencial de candeia (*Eremanthus erythropappus*), devido aos seus ótimos potenciais antioxidantes e anti-inflamatórios dérmicos, juntamente com uma mescla de tensoativos hidrofílico e hidrofóbico biodegradáveis. Inicialmente, foi feita a otimização de uma nanopartícula contendo apenas manteiga de ucuúba através do método de inversão de fases, com o intuito de averiguar e selecionar os tensoativo que apresentem resultados satisfatórios na síntese e na estabilidade do carreador. Após a avaliação do tamanho da partícula e potencial zeta da CLN, deu-se início à incorporação do óleo essencial na formulação para a obtenção da CLN final, seguida de sua caracterização. A CLN final apresentou um tamanho de $105,0\text{nm} \pm 0,2$, com um índice de polidispersão de $0,120 \pm 0,002$, potencial zeta $-0,165 \pm 0,017$ e um teor de encapsulação de 100%. Embora o potencial zeta não tenha apresentado uma carga desejável, sugere-se que a estabilidade apresentada pela formulação, em termos de tamanho e índice de polidispersão, seja decorrente do impedimento estérico causado pelas cadeias peguiladas do tensoativo selecionado. Os resultados da análise da atividade antioxidante *in vitro* da nanopartícula carregada foram promissores, mostrando que atende com as propriedades desejadas. Como o carreador lipídico nanoestruturado (CLN) possui características desejáveis para tratamentos cosméticos anti-envelhecimento, sugere-se futuros estudos em relação à estabilidade a médio e longo prazo dos ativos vegetais e formulação do insumo final.

PALAVRAS-CHAVE: Carreador lipídico nanoestruturado, antioxidante, skincare, manteiga de ucuúba, óleo essencial de candeia, alfa bisabolol

ABSTRACT

The present project discusses the development of a nanostructured lipidic carrier (NLC) as an ingredient to be incorporated into cosmetic formulations designed for skincare routines. The main objective is the synthesis of a lipidic nanoparticle, incorporating raw materials from the Brazilian flora, and the evaluation of their antioxidant potential. A combination of ucuuba butter (*Virola surinamensis*) and candeia essential oil (*Eremanthus erythropappus*) was used, due to their great dermal antioxidant and anti-inflammatory potentials, along with a blend of hydrophilic and hydrophobic biodegradable surfactants. Initially, a nanoparticle containing only ucuuba butter was optimized through the phase inversion method to investigate and select the surfactants that present satisfactory results in the synthesis and stability of the carrier. After the evaluation of particle size and zeta potential of the NCL, the essential oil was incorporated into the formulation to obtain the final NCL, followed by their characterization. The final NCL showed a particle size of $105,0\text{nm} \pm 0,2$, with a polydispersity index of $0,120 \pm 0,002$, zeta potential $-0,165 \pm 0,017$, and an encapsulation content of 100%. Although the zeta potential did not show a desirable charge, it is suggested that the stability presented by the formulation, in terms of size and polydispersity index, is due to the steric hindrance caused by the pegylated chains of the surfactant selected. The results of the in vitro antioxidant activity analysis of the loaded nanoparticle were promising, showing that it meets the desired properties. As the nanostructured lipid carrier (NLC) has desirable characteristics for anti-aging cosmetic treatments, future studies are suggested regarding the medium and long-term stability of the plant actives and formulation of the final product.

KEYWORDS: Nanostructured lipid carrier, antioxidant, skincare, ucuuba butter, candeia essential oil, alpha bisabolol

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura anatômica da pele	18
Figura 2	Camadas da epiderme	19
Figura 3	Rotas de formação e produtos finais de glicação avançada	22
Figura 4	Vias de formação dos AGEs	23
Figura 5	Efeitos do processo de envelhecimento cutâneo através da glicação do colágeno	24
Figura 6	Resultados do envelhecimento cutâneo perante a exposição à radiação UV com a aplicação parcial do filtro solar	25
Figura 7	Comparação de estruturas dérmicas perante o envelhecimento	26
Figura 8	Camadas cutâneas e suas rotas de permeação	27
Figura 9	Nanocosméticos no mercado nacional	29
Figura 10	Estruturas resultantes no interior da nanopartícula lipídica	32
Figura 11	Representação da síntese das NLS e CLN pelo método de inversão de fase por uma transformação da emulsão A/O em O/A	34
Figura 12	Modelagem virtual 3D do carreador lipídico nanoestruturado	35
Figura 13	Efeito oclusivo pelas nanopartículas: Tamanho X Quantidade ...	36
Figura 14	Hidratação oclusiva das nanopartículas	36
Figura 15	Fruto e Manteiga da Ucuúba	37
Figura 16	Candeieira e zonas de cultivo	40
Figura 17	Estrutura química do alfa-bisabolol	41
Figura 18	Estereoisômeros do alfa-bisabolol	41
Figura 19	Processo de produção das NL e CLN por inversão de fases	49
Figura 20	Representação da metodologia de determinação do teor total de Alfa-bisabolol em Carreadores Lipídicos Nanoestruturados (CLN) por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).....	50
Figura 21	Aspecto das formulações de nanopartículas lipídicas sintetizadas por inversão de fases: (A) NLS com manteiga de ucuúba, (B) CLN com manteiga de ucuúba e óleo essencial de candeia	54

Figura 22	Gráfico da comparação dos diâmetros das partículas nas NLS4, NLS5 e NLS6	56
Figura 23	Gráfico da comparação do índice de polidispersão entre as partículas das formulações propostas NLS4, NLS5 e NLS6	56
Figura 24	Gráfico da comparação do potencial zeta entre as partículas das formulações propostas NLS4, NLS5 e NLS6	57
Figura 25	Gráfico da comparação do diâmetro entre as partículas das formulações CLN1, CLN2 e CLN3	59
Figura 26	Gráfico da comparação do índice de polidispersão entre as partículas das formulações CLN1, CLN2 e CLN3	60
Figura 27	Gráfico da comparação do potencial zeta entre as partículas das formulações propostas CLN1, CLN2 e CLN3	60
Figura 28	Teor de encapsulação do Alfa-Bisabolol (%) na formulação de CLN contendo Manteiga de Ucuúba e Óleo de Candeia (CLN 3) nos tempos 0, 15 e 30 dias após preparação	62
Figura 29	Representação gráfica da avaliação do percentual de inibição do radical DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) para: A - Ácido Gálico (Controle), B- Óleo de Candeia, C- Manteiga de Ucuúba e D- formulações de nanopartículas [NLS (Ucuúba) e CLN (Ucuúba + Candeia)]	63
Figura 30	Comparação do percentual de inibição do radical DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) para Manteiga de Ucuúba e formulações de nanopartículas [NLS (Ucuúba) e CLN (Ucuúba + Candeia)] nas concentrações de 0,5; 1,0 e 2,0 mg/mL	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 01	Métodos de síntese de CLN e NLS	33
Tabela 02	Características físico-químicas da manteiga de ucuúba	39
Tabela 03	Informações técnicas da amostra de manteiga de ucuúba conforme laudo do fornecedor	44
Tabela 04	Composição química do óleo de Candeia 95/98 conforme laudo técnico do fornecedor	45
Tabela 05	Composição das formulações de NLS para otimização da matriz lipídica contendo manteiga de Ucuúba e diferentes sistemas tensoativos	47
Tabela 06	Composição das formulações de CLN para avaliação do efeito da incorporação do óleo de Candeia e diferentes sistemas tensoativos em matriz lipídica de manteiga de ucuúba	48
Tabela 07	Condições cromatográficas utilizadas para o método de determinação da concentração do Alfa-bisabolol nos carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN)	51
Tabela 08	Caracterização das NLS contendo manteiga de ucuúba visando otimização da base lipídica quanto ao diâmetro das partículas e potencial zeta	55
Tabela 09	Caracterização dos CLN contendo manteiga de ucuúba e óleo essencial de candeia quanto ao diâmetro das partículas e potencial zeta	58

Tabela 10	Comparação dos parâmetros de caracterização dos CLN contendo Manteiga de Ucuúba e Óleo de Candeia nos tempos 0, 15 e 30 dias após preparação	61
-----------	--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABIHPEC	Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos
AGEs	Produtos finais da glicação avançada
CLN	Carreador lipídico nanoestruturado
NLS	Nanopartícula lipídica sólida
Rpm	Rotação por minuto
FA	Fase aquosa
FO	Fase oleosa
IP	Índice de polidispersão
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
UVA	Radiação ultravioleta – Tipo A
UVB	Radiação ultravioleta – Tipo B
IV	Infravermelho
DNA	Ácido desoxirribonucleico
O/A	Emulsão óleo em água
A/O	Emulsão água em óleo
5-LOX	Enzima 5-lipoxigenase
cAMP	Adenosina 3,5-monofosfato cíclico
α -MSH	Alfa-melanócitos
TE	Teor de encapsulação
DPPH	Radical <i>2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl</i>
IDDPH	Inibição do radical <i>2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl</i>
fMLP	N-formil-metionil-leil-leucil-fenilalanina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
2.1 Sistema tegumentar	18
2.2 Envelhecimento cutâneo	21
2.3 Tratamento do envelhecimento cutâneo	26
2.4 Nanocosméticos	28
2.5 Carreadores lipídicos nanoestruturados	31
2.6 Aplicação cosmética dos CLN	35
2.7 Manteiga de ucuúba	37
2.8 Óleo essencial de candeia	39
3 OBJETIVOS	43
3.1 Objetivo geral	43
3.2 Objetivos específicos	43
4 MATERIAL	44
5 MÉTODOS	47
5.1 Preparação das nanopartículas lipídicas	47
5.2 Caracterização das nanopartículas lipídicas	49
5.2.1 Determinação do tamanho médio e do índice de polidispersão (IP)	49
5.2.2 Determinação do potencial zeta (PZ)	49
5.2.3 Determinação do teor de encapsulação do Alfa-bisabolol por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)	50
5.2.4 Determinação da concentração do Alfa-bisabolol por CLAE	51
5.2.5 Avaliação da atividade antioxidante dos CLN <i>in vitro</i>	52
5.2.6. Análises Estatísticas	52

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
6.1 Síntese das nanopartículas lipídicas por inversão de fases	53
6.2 Caracterização das nanopartículas quanto ao tamanho e potencial zeta	54
6.3 Estudo preliminar da estabilidade da CLN	61
6.4 Avaliação do teor de encapsulação do Alfa-Bisabolol	61
6.5 Avaliação da atividade antioxidante por sequestro do radical DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl)	63
7. CONCLUSÃO	68
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69

1 – INTRODUÇÃO

O corpo humano sofre o processo cronológico de envelhecimento, resultante das alterações fisiológicas e morfológicas que ocorrem ao longo da vida. A velocidade e intensidade na qual se instala é variável, devido a uma junção de fatores genéticos, comportamentais e ambientais. O sistema tegumentar cutâneo é um dos primeiros e mais evidentes a sofrer tais alterações. Devido aos efeitos que tal processo podem apresentar na saúde psicológica, física, comportamental e social, diversas civilizações já demonstravam preocupação em desenvolver e aprimorar técnicas e/ou produtos para reduzir e retardar o envelhecimento cutâneo, dentro dos recursos naturais e tecnológicos disponíveis na época (ORTOLAN et al., 2013.; SBD, 2020.; CAYE et al., 2020).

Atualmente, com o aumento da expectativa de vida e do avanço científico, juntamente com a crescente valorização ao cuidado da autoimagem, ampliou-se a procura por tratamentos eficazes na dermatologia cosmética e estética, voltados ao reparo e regressão do envelhecimento cutâneo, assim como à prevenção e ao retardo do processo (CAYE et al., 2020; SBD, 2020.; ORTOLAN et al., 2013).

A valorização desse cenário nas últimas décadas aguçou o interesse do mercado cosmético mundial, e conseqüentemente, atraiu ainda mais a atenção da indústria em investir nos setores de pesquisa e desenvolvimento cosmético com alto grau de inovação tecnológica, visando a valorização e melhoria de seus portfólios, principalmente em cosméticos orgânicos e de luxo. Houve também crescente interesse nas adaptações empresariais às projeções de tendências cosméticas mundiais, como evidenciar a postura ética das empresas em relação à fabricação de seus produtos, utilização de ingredientes orgânicos e naturais nas novas formulações, engajamento da relação existente entre a beleza, saúde e bem-estar, além de suprir as demandas dos profissionais no setor de beleza e cuidados pessoais referentes às expectativas de lançamento de novas formulações e produtos (FORBES, 2020; IBIS World, 2020).

O Brasil ocupou, segundo a ABIHPEC (Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos) e o Euromonitor Internacional, o quarto lugar no ranking mundial de mercado consumidor de produtos de beleza

e higiene pessoal (6,1% do consumo mundial e um total de 29,616 bilhões de dólares) e terceiro lugar em consumo de produtos de beleza, resultando em alto impacto socioeconômico no país. Juntamente com a contribuição científica, através de pesquisas e conhecimentos necessários para aplicação da nanotecnologia no setor cosmético em escala industrial, há uma melhor garantia da eficácia, qualidade e segurança dos nanocosméticos nacionais, agregando valor para o mercado interno e para o comércio exterior, principalmente ao contemplar tendências orgânicas e naturais nas formulações, valorizando a biodiversidade brasileira, e do desenvolvimento de estratégias para que a produção e comercialização tenham menor impacto ambiental. (ABIHPEC, 2020)

Perante a valorização mundial das matérias-primas provenientes dos biomas brasileiros, principalmente amazônicos, há inúmeras possibilidades de inovação nas formulações de cosméticos *anti-aging*, ao utilizar extratos vegetais que atuam no combate aos efeitos potencialmente danosos à pele, juntamente com a preservação e estímulo das funções dérmicas, através da utilização de substâncias antioxidantes, anti-inflamatórias (como a manteiga de ucuúba e o óleo essencial de candeia), fotoprotetoras e regeneradoras, estratégia já utilizada por várias empresas nacionais, como a Natura (CAYE et al., 2020; INFOMONEY, 2005; SBD, 2020; ORTOLAN et al., 2013).

Porém, para o desenvolvimento de um produto *anti-aging* de excelência, é imprescindível a escolha das melhores abordagens, como a nanotecnologia, para apresentar eficiência diante do maior desafio deste tipo de tratamento: a penetrabilidade dos ativos cosméticos até o sítio de ação. Com a incorporação dos princípios ativos em carreadores nanoestruturados é possível proporcionar uma penetração mais intensa e eficaz do produto nas camadas cutâneas, melhorando assim, os resultados de rejuvenescimento facial desejados (CRF/PR – Comissão da indústria cosmética, 2022).

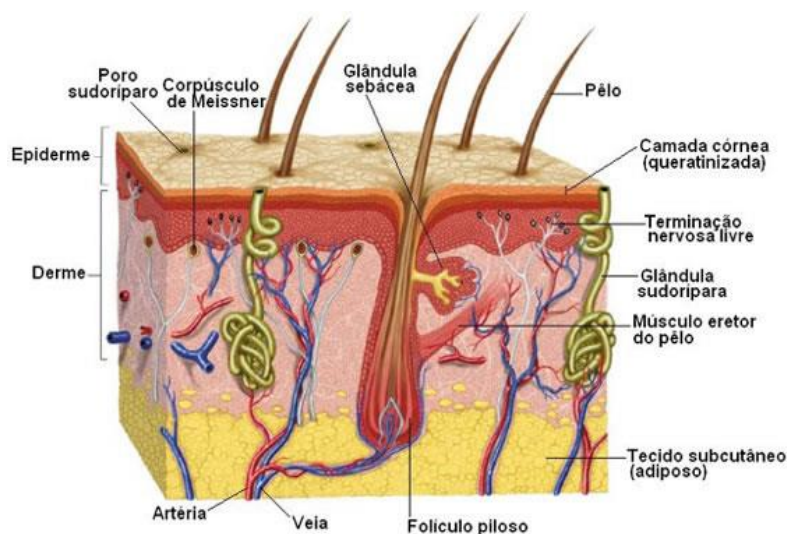
Por ser uma abordagem de penetração cutânea promissora, este trabalho destinou-se a desenvolver um protótipo de insumo cosmético composto por um carreador lipídico nanoestruturado (CLN), a ser designado para incorporações em formulações cosméticas destinada ao rejuvenescimento cutâneo (*anti-aging*), através da seleção de extratos vegetais e tensoativos de baixa irritabilidade.

2 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 – Sistema tegumentar

O sistema tegumentar humano é composto pela pele e seus anexos (Figura 1), sendo estes as unhas, cabelos, glândulas (sudoríparas, sebáceas e mamárias), pelos corporais e receptores sensoriais. Destes, a pele humana é a mais conhecida e importante, por ser o maior órgão corporal, representando cerca de 16% do peso corporal e uma média de 2m² de superfície total (SBD, 2022; RABEH e GONÇALVES, 2022; BERNARDO, SANTOS e SILVA, 2019; MONTANARI, 2022).

Figura 01 – Estrutura anatômica da pele

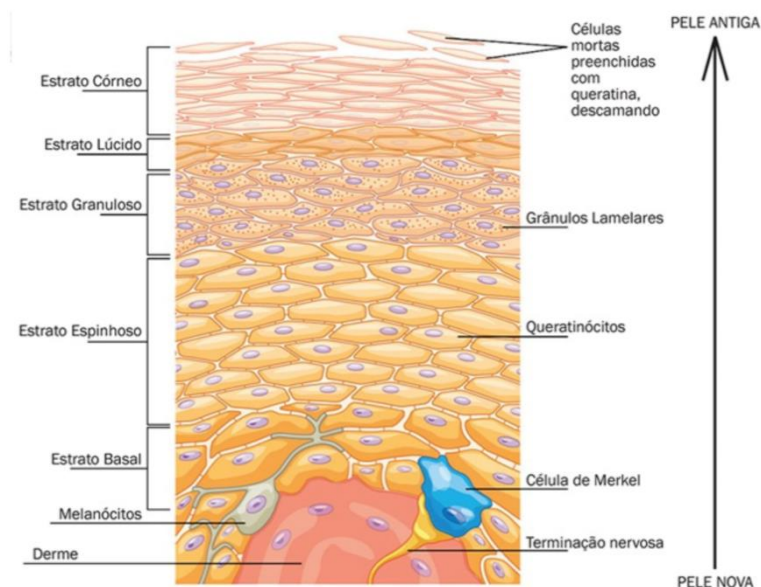


Fonte: Aula de anatomia, 2022.

Esse sistema é de extrema importância, visto que é responsável pela homeostase corporal através da termorregulação, equilíbrio hídrico e eletrolítico, proteção contra impactos e radiação, percepção de estímulos nervosos, sínteses hormonais e efeitos imunológicos (SBD, 2022.; RABEH e GONÇALVES, 2022.; BERNARDO, SANTOS e SILVA, 2019; MONTANARI, 2022.)

A morfologia cutânea pode ser dividida em três grandes grupos, sendo estes: a epiderme, derme e hipoderme (Figura 2). A epiderme é a região mais externa da pele, a qual é formada majoritariamente por queratinócitos e células mortas (corneócitos). Trata-se de uma região avascular que se organiza morfologicamente por um epitélio estratificado com estruturas laminares, conectadas entre si. Embora tenha espessura fina (0,007 a 0,12mm), apresenta grande resistência, visto que a adesão de suas placas é intensa (SBD, 2022; RABEH e GONÇALVES, 2022; BERNARDO, SANTOS e SILVA, 2019; MONTANARI, 2022; UNIFAL, 2022).

Figura 02 – Camadas da epiderme



Fonte: Histologia interativa, UNIFAL, 2022

A camada córnea, parte mais externa da epiderme, é constituída por inúmeras camadas de células anucleares, achatadas e queratinizadas (cornificadas), dispostas de forma escamosa que permanecem aderidas em torno de 28 dias na epiderme, desprendendo-se posteriormente para que ocorra a renovação celular do tecido cutâneo. Em seguida, têm-se o extrato lúcido, presente apenas na epiderme das palmas das mãos, plantas dos pés e lábios. Nas demais regiões corporais, a camada córnea se encontra diretamente ligada à camada granulosa, responsável pela impermeabilização das células e

protegendo o tecido contra a perda hídrica. Abaixo dessa camada, existem células com queratolína e grânulos lamelares em seu interior, precursores da impermeabilização que irá acontecer nas camadas mais externas. Já no estrato espinhoso, observa-se a presença de queratinócitos conectados por desmossomos, com o glicocálix preenchendo os espaços livres, permitindo assim a condução de substâncias hidrossolúveis das camadas mais profundas até o meio mais externo. Essa, por sua vez, está ligada à camada basal, região diretamente conectada à derme, onde pode-se encontrar as células de Langerhans, Merkel, melanócitos, queratinócitos, proteínas dérmicas e células táteis (SBD, 2022; RABEH e GONÇALVES, 2022; BERNARDO, SANTOS e SILVA, 2019; MONTANARI, 2022; UNIFAL, 2022).

A membrana basal presente na área de transição da epiderme e derme é de extrema importância, pois permite a adesão das duas estruturas através dos hemossideromas e das fibrilas de ancoragem da derme papilar (SBD, 2022; RABEH e GONÇALVES, 2022; BERNARDO, SANTOS e SILVA, 2019; MONTANARI, 2022; UNIFAL, 2022).

A derme é uma região intermediária da pele, ricamente vascularizada e preenchida por tecido conjuntivo, sendo este, o responsável pela flexibilidade, tônus e resistência da pele, além de alojar estruturas neurais e ser responsável pela termorregulação corporal. Essa região é subdividida em partes, sendo estas a camada papilar, correspondendo aproximadamente 1/5 da derme, e a camada reticular, região mais rica em fibras que conferem a sustentação e elasticidade característica da pele (SBD, 2022; RABEH e GONÇALVES, 2022; BERNARDO, SANTOS e SILVA, 2019; MONTANARI, 2022; UNIFAL, 2022).

E como última e mais profunda camada, tem-se a hipoderme. Esta região é ricamente composta por adipócitos que atuam no isolamento térmico corporal, armazenamento energético e na prevenção de traumas através de choques físicos. Essa estrutura cutânea irá conectar a derme às camadas musculares. Embora possua funções relacionadas com outras regiões dérmicas, muitas vezes não é considerado uma estrutura cutânea em si. (SBD, 2022; RABEH e GONÇALVES, 2022; BERNARDO, SANTOS e SILVA, 2019; MONTANARI, 2022; UNIFAL, 2022).

2.2 – Envelhecimento Cutâneo

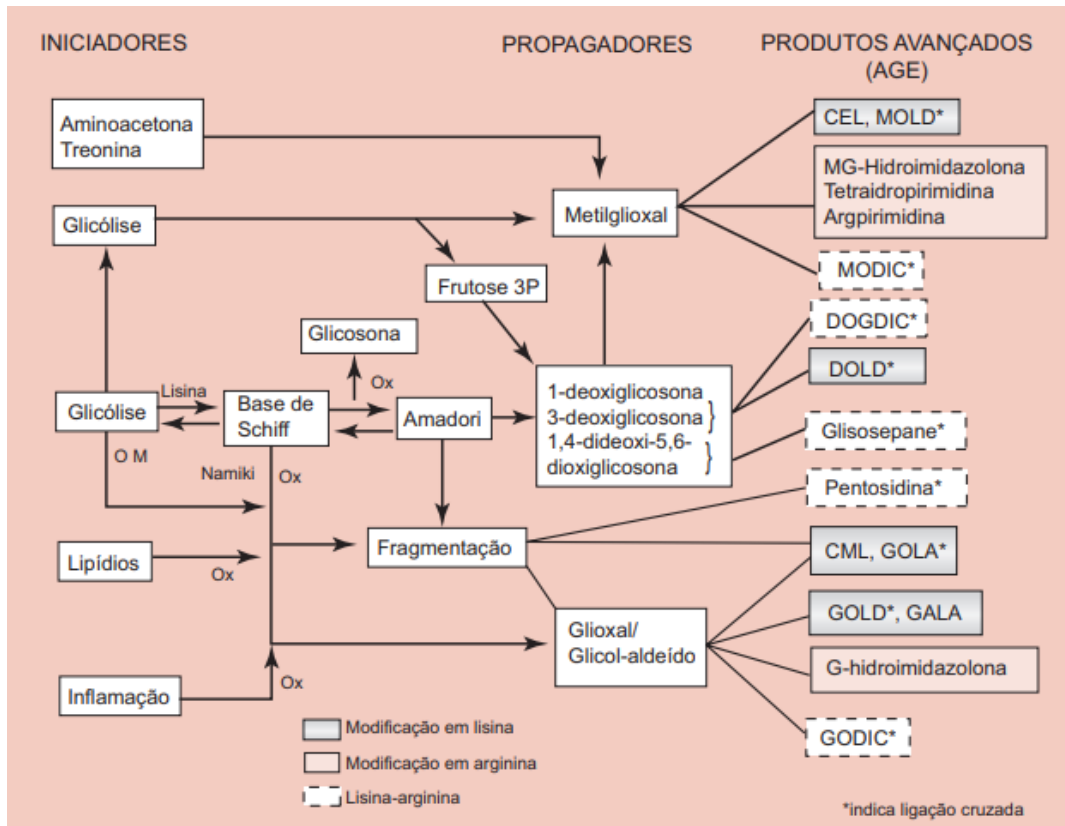
O envelhecimento celular é um processo natural no qual há a gradual diminuição da renovação celular, à medida em que as células somáticas sofrem apoptose e não são substituídas na velocidade característica que ocorre em jovens adultos. Como resultado, observa-se uma perda de tecido fibroso, além da diminuição da vascularização e atividade glandular. Conseqüentemente, várias funções fisiológicas sofrem um impacto significativo, podendo reduzir até 50% ao se alcançar a meia-idade, dependendo dos fatores comportamentais do indivíduo (CAYE et al., 2020; SBD, 2022).

Esse processo é decorrente, e possivelmente agravado, por dois fatores principais: o envelhecimento intrínseco e o extrínseco. O processo natural cronológico é afetado diretamente por parâmetros genéticos, como a ativação de certos genes específicos do envelhecimento, assim como possíveis doenças e falhas genéticas. As alterações e diminuição da concentração hormonal (sexual e de crescimento) e o estresse oxidativo presente em nosso metabolismo também são agentes importantes que afetam diretamente as condições fisiológicas da pele. A baixa produção hormonal está diretamente ligada ao avanço da deterioração dérmica, assim como os mediadores pró-inflamatórios liberados após os danos ao DNA celular, resultantes do estresse oxidativo.

Outro fator relevante, é o aumento do índice glicêmico na população atual, seja este endógeno ou não, através do aumento expressivo do consumo de açúcar na alimentação moderna e da diabetes mellitus. A alta concentração de glicose na corrente sanguínea desencadeia o processo de glicação, aumentando ainda mais o estresse oxidativo e, conseqüentemente, a aceleração do envelhecimento cutâneo (CAYE et al., 2020; SBD, 2022).

O processo de glicação no organismo é proveniente de uma reação de glicosilação, sem participação enzimática, em que há a aderência de moléculas de glicose circulante às proteínas ou aminoácidos, resultando na alteração estrutural das mesmas e na inativação de suas funções. Como resultado de tal processo, tem-se a formação dos produtos finais da glicação avançada (AGE – Advanced glycation end-products), conforme mostrado na Figura 03 (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008; LIMA, 2019; NASCIMENTO, 2021).

Figura 03 – Rotas de formação e produtos finais de glicação avançada (AGE)

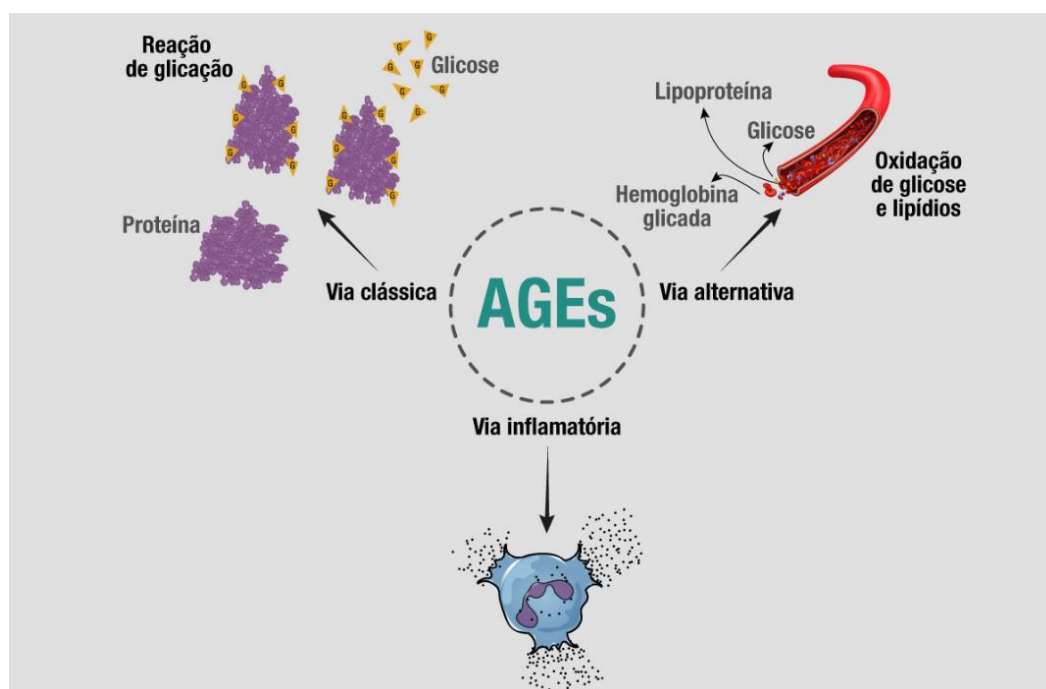


Legenda: CML: carboximetilisina; carboxietilisina (CEL); DOGDIC: ligação cruzada imidazolina derivada de 3-deoxiglicosona; DOLD: dímero de lisina e 3-deoxiglicosona; GOLA: glioxal lisina amida; GOLD: dímero de glioxal-lisina, GALA: ácido glioxílico lisina amida; GODIC: ligação cruzada imidazolina derivada de glioxal; MODIC: ligação cruzada imidazolina derivada de metil glioxal; MOLD: dímero de metilglioxal-lisina (adaptado 7)

Fonte: BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008.

O processo de síntese dos AGEs é algo lento, e tem uma predominância em atingir moléculas com um período longo de meia-vida, motivo pelo qual o colágeno é uma molécula vulnerável ao efeito de glicação, exemplificado na Figura 04, resultando em condições e alterações morfológicas e fisiológicas relevantes ao processo e velocidade do envelhecimento cutâneo (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008; LIMA, 2019; NASCIMENTO, 2021).

Figura 04 – Vias de formação dos AGEs

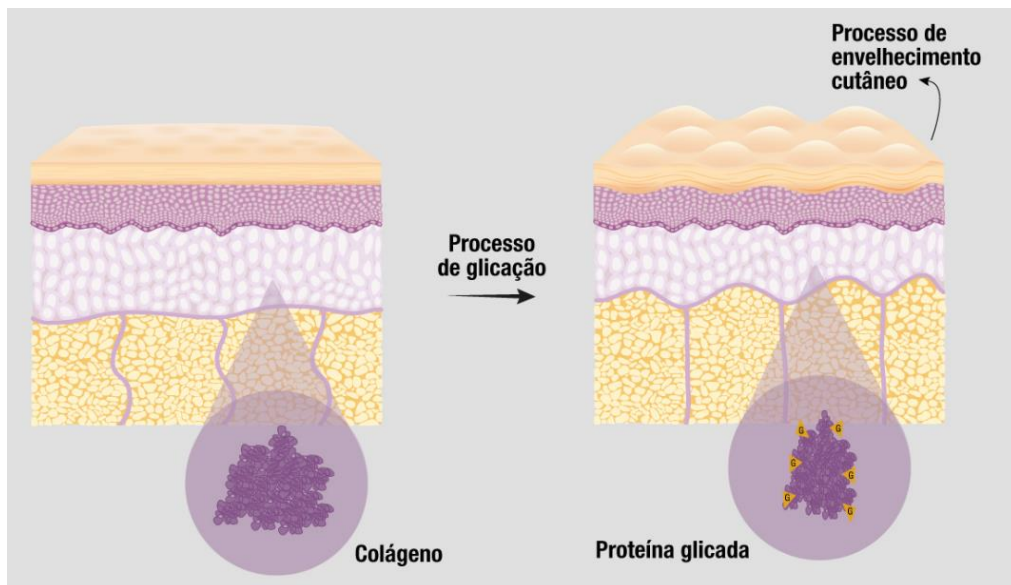


Fonte: Active Pharmaceutica, 2021

A Figura 04 ilustra as possíveis vias da síntese dos AGEs, sendo classicamente originária pela glicação de proteínas e aminoácidos, mas também é possível que sejam sintetizadas por uma via alternativa da oxidação da glicose e por processos inflamatórios (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008; LIMA, 2019; NASCIMENTO, 2021).

As alterações morfológicas ocasionadas pela glicação do colágeno resultam principalmente na degradação e no enrijecimento da fibra, consequentemente, diminuem significativamente a elasticidade da pele e propiciam a formação de linhas de expressão, já que os AGEs aumentam o dano dos tecidos dérmicos, além da propensão à inflamação e estresse oxidativo, como mostra a Figura 05 (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008; LIMA, 2019; NASCIMENTO, 2021).

Figura 05- Efeitos do processo de envelhecimento cutâneo através da glicação do colágeno



Fonte: Active Pharmaceutica, 2021

Como fatores extrínsecos, pode-se destacar como agente principal a radiação solar, resultando no desencadeamento de processos químicos e morfológicos como o aparecimento de radicais livres e diversas alterações histoquímicas, sendo a mais grave dentre elas a mutação no DNA, com possíveis evoluções para quadros de neoplasias, resultantes, majoritariamente, pela radiação UVB. Na Figura 06 é possível observar as alterações provocadas pela exposição solar sem fotoproteção na região do pescoço da paciente, contrastando drasticamente com um envelhecimento facial mais lento, devido à aplicação do protetor solar (POSCH, 2021). Outro efeito de extrema importância é a alteração imunológica, levando a quadros inflamatórios e autoantígenos provenientes da deterioração celular, interferindo na elasticidade e tônus cutâneo, processos estes, tipicamente vinculados à exposição excessiva à radiação UVA. Embora a radiação ultravioleta seja a fonte principal da radiação nociva para acelerar o processo de envelhecimento, a luz visível e a radiação infravermelha (IV) também influenciam na saúde dérmica, visto que o aumento da temperatura pode desencadear algumas patologias, além de estimular a hiperpigmentação (BALOGH et al.,2011).

Figura 06 – Resultados do envelhecimento cutâneo perante a exposição à radiação UV com a aplicação parcial do filtro solar

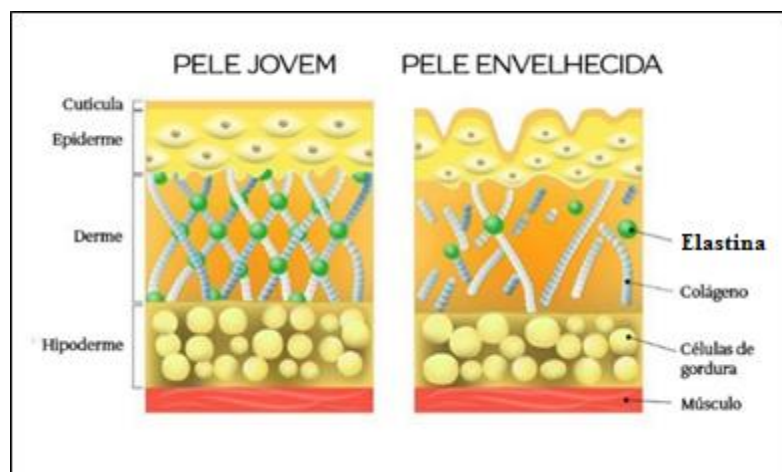


Fonte: POSCH, 2021.

A poluição na qual os indivíduos são expostos diariamente, a falta de qualidade de sono, o estresse, uso de bebidas alcoólicas e cigarros, além da má alimentação e a falta/excesso de atividades físicas também são fatores extrínsecos de relevância. (SBD, 2022; BALOGH *et al.*,2011).

O conjunto de todos esses fatores, assim como a intensidade da exposição, irá resultar no afinamento da epiderme e o surgimento de flacidez e rugas, como consequência da redução do tônus e da elasticidade da pele na região da derme. Além da diminuição do colágeno, as fibras criam uma maior rigidez e espessura, afetando diretamente nas adaptações fisiológicas ao movimento, assim como na diminuição da vascularização, afetando ainda mais as células dérmicas, como mostrado na Figura 07 (SBD, 2022; BALOGH *et al.*,2011; BERNARDO, SANTOS e SILVA, 2019).

Figura 07 – Comparação de estruturas dérmicas perante o envelhecimento



Fonte da imagem: TOTTITON, 2022.

2.3 TRATAMENTO DO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

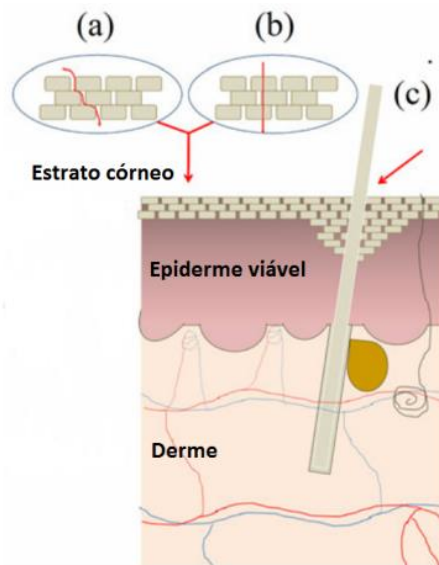
Uma das estratégias clássicas amplamente utilizada para prevenir, retardar e reverter o envelhecimento cutâneo, é o tratamento cosmético, atuando principalmente nos fatores preventivos presentes na epiderme, como por exemplo, manutenção da hidratação, estímulo da flora cutânea equilibrada, proteção contra radiação e tratamentos reparadores através de formulações *anti-aging* que possuam efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e/ou estimuladores (SBD, 2022; BALOGH et al.,2011).

Entretanto, para uma maior eficácia dos cosméticos na prevenção e reversão do processo de envelhecimento dérmico, é necessário que o produto atinja o sítio de ação necessário pela via transepidérmica, atravessando todo o extrato córneo e atingindo camadas profundas da epiderme, região na qual as células vivas estão alojadas e há presença de tecido vascularizado, permitindo assim a distribuição dos compostos pela derme em quantidades satisfatórias sem comprometimento de uma absorção sistêmica danosa ao organismo (CRF/PR, 2022).

A absorção dérmica já apresenta inúmeros desafios, visto que há a necessidade de ultrapassar inicialmente as barreiras transepidérmicas, atuando em vias intercelulares e intracelular, através das barreiras criadas pelos corneócitos, filmes lipídicos e hidrofílicos, além de, em alguns casos, atravessar anexos cutâneos, vencendo assim a rota extracelular e intercelular epitelial, para dar-se início a permeação transcutânea (CRF/PR, 2022).

Na Figura 08, pode-se observar as possíveis rotas de permeação, como a intercelular (Fig.05 – A), onde o ativo cosmético migra através do cimento lipídico para alcançar camadas mais profundas, a rota intracelular (Fig.05 – B) no qual o ativo penetra nas células do tecido por difusão passiva, e por último, a penetração via folicular/glandular, possibilitando a entrada do ativo através dos poros e estruturas glandulares cutâneas (JÚNIOR, 2016).

Figura 08 – Camadas cutâneas e suas rotas de permeação



a) Intercelular; b) Intracelular; c) Folicular/Glandular

Fonte: JÚNIOR, 2016.

Outro desafio presente nos tratamentos cosméticos *anti-aging* se trata da estabilidade de dos princípios ativos escolhidos, esses muitas vezes sensíveis, não apenas pelo tempo de prateleira nas lojas, mas também aos desafios de se

manterem em perfeitas condições após o início da sua utilização, como a exposição à luz e ao oxigênio, resultando em baixa ou, em alguns casos, nenhuma eficácia (PARRINHA, 2014; CRF/PR, 2022).

2.4 – Nanocosméticos

Em virtude dos desafios em formular produtos cosméticos com ativos eficazes e que apresentem o resultado desejado, a indústria cosmética utiliza algumas estratégias como a adição de tensoativos ou outros promotores de permeação que possibilitem não só uma melhor condução das moléculas desejadas, como também permitem um efeito de distribuição prolongada do ativo em seu sítio de ação desejado. Porém, uma nova tendência para aumentar a eficácia do produto, não só pelo aumento da estabilidade físico-química, mas também pela penetração é a aplicação da nanotecnologia no desenvolvimento desses produtos cosméticos (ALVES, 2015; PARRINHA, 2014).

O mercado cosmético mundial, assim como a comunidade científica, tem se interessado e investido em pesquisas com a aplicação da nanotecnologia nos produtos cosméticos principalmente por proporcionar alto desempenho e resultados mais rápidos, fatores essenciais para a adesão dos consumidores à rotina diária de cuidados com a pele (SILVEIRA et al.,2019).

Os nanocosméticos são produtos cosméticos associados a sistemas nanoestruturados, com o objetivo de proteger os ativos dérmicos e aprimorar sua distribuição através de uma melhor permeabilidade cutânea, atrelados a uma menor risco de irritação cutânea e uma melhor estabilidade físico-química do produto. Tal tecnologia foi implantada especialmente em produtos faciais e corporais, devido aos desafios fisiológicos e morfológicos que a pele apresenta, principalmente em produtos específicos para o antienvhecimento e fotoproteção (SILVEIRA et al.,2019).

Em 1995 tem-se o registro do primeiro nanocosmético lançado no mercado internacional pela Lancôme, divisão de luxo pertencente ao grupo L'Oréal. O produto pioneiro se tratava de uma emulsão facial para tratamento anti-envelhecimento com nanocápsulas de vitamina E, e conseqüentemente,

diversas empresas de renome internacional também se preocuparam em atualizar seus portfólios com formulações nanocosméticas para competirem no mercado cosmético mundial, como as marcas francesa Christian Dior, Chanel, Anna Pegova e Garnier, as americanas Estee Lauder, Skinceuticals, Revlon, Procter & Gamble, Dermazone Solution e Johnson & Johnson e a marca japonesa Shiseido (BARIL et al, 2012,NEVES, 2008).

No mercado nacional, o primeiro nanocosmético foi lançado em 2005 pelo grupo O Boticário através de uma parceria com o laboratório francês Comucel com um investimento de R\$14 milhões. O Nanoserum foi um creme facial antienvelhecimento específico para a região dos olhos, lábios e testa, com uma mescla de ativos, dentre eles vitaminas e agente clareador. Logo, houve uma expansão diante do crescente interesse na aplicação da nanotecnologia, sendo lançado em 2007 pelo O Boticário diversos nanocosméticos, ao mesmo tempo em que a empresa Natura também inovou seu portfólio com nanocosméticos, como mostra a Figura 09 (BARIL et al, 2012; NEVES, 2008).

Figura 09 – Nanocosméticos no mercado nacional



A) VitActive Nanopeeling Renovador Microdermoabrasão – O Boticário



B) Brumas de Leite – Natura;



C) Spray Corporal Refrescante - Natura e Nanoserum - O Boticário.

Fonte: ABIPHEC, 2022; Cosmetics & Toiletries Brasil, 2008; JOSÉ, 2009.

Embora a comercialização dos nanocosméticos seja promissora, muitas empresas demoraram a aderir a tal recurso, possivelmente pelo elevado custo de produção em relação aos cosméticos convencionais. Frequentemente, são necessárias técnicas e equipamentos específicos, como por exemplo, homogeneizadores de alta pressão e aparelhos ultrassônicos, tecnologias que por um longo período foram de acesso mais restrito. Essa realidade apresentou mudanças há poucos anos, permitindo que o acesso a tais tecnologias ficasse financeiramente mais acessíveis, o que justifica o crescente interesse das

empresas em investir nos nanocosméticos (COSMETIC&TOILETRIES BRASIL, 2018).

Embora haja referências literárias pontuando inúmeras vantagens do emprego dos nanocosméticos aos tratamentos de pele, ainda existem alguns pontos que geram preocupação, como a segurança e possíveis efeitos adversos na saúde dos consumidores, sendo esta a principal preocupação do setor regulatório, pois ao contrário das análises comumente feitas aos cosméticos tradicionais, ainda é necessário maiores estudos em relação à comprovação do efeito terapêutico prometido, garantindo concomitantemente nenhum efeito danoso à saúde do consumidor (SILVEIRA et al.,2019).

A comunidade científica e as agências regulatórias de saúde apontam a necessidade de maiores pesquisas em relação à biossegurança de tais produtos, e apontam a falta de clareza acerca de possíveis riscos ambientais e da legislação referente a produção com fins comerciais, desde a etapa de produção industrial à rotulagem e comercialização (SILVEIRA et al.,2019).

O Brasil se destacou nas pesquisas acerca dos nanocosméticos nos últimos anos, juntamente com os Estados Unidos e Japão, países onde o mercado cosmético é extremamente forte e a busca por inovações e investimento na área é muito valorizada (SILVEIRA et al.,2019).

2.5 Carreadores lipídicos nanoestruturados

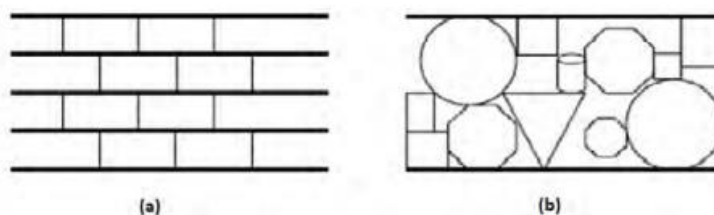
Os carreadores lipídicos nanoestruturados são originários de nanopartículas lipídicas de emulsões O/A, através do desenvolvimento inicial da primeira geração dos carreadores lipídicos em meados de 1990: as nanopartículas lipídicas sólidas (NLS). Estas são, resultantes da substituição do lipídio líquido presente no sistema nanoemulsionado por um sólido à temperatura corporal (MÜLLER *et al.*, 2007; GALVÃO, 2015).

Inicialmente, as características da NLS foram muito apreciadas pela indústria farmacêutica, tendo como foco a produção de insumos e medicamentos de uso oral e parenteral, todavia, a aplicação de NLS passou a ser apreciada em formulações farmacêuticas tópicas e cosméticas nos últimos anos, devido as

vantagens que esse sistema apresenta, como fácil produção industrial, proteção físico-química de ativos e maior flexibilidade em sua liberação (MÜLLER *et al.*, 2007; GALVÃO, 2015; GOMES, 2015).

Já na segunda geração de sistemas nanopartículas lipídicas, houve uma mescla dos lipídeos utilizados, apresentando em sua composição lipídeos sólidos e líquidos/semisólidos, denominados carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN). Estas partículas possibilitam uma maior riqueza na incorporação de ativos, além de interferir positivamente ao desacelerar transições polimórficas e inibir a formação de cristais, contribuindo para uma partícula mais estável. Na Figura 10 é possível visualizar as diferenças de cristalização do material, como a recristalização homogênea no uso de apenas um lipídeo, situação mais propensa a ocorrer ao contrário da mescla de lipídeos, pois a reorganização simétrica dos cristais é dificultada, resultando em uma estrutura amorfa. Essas características sobressaem ao se comparar com algumas limitações de um sistema lipídico sólido, principalmente se a manteiga/óleo/lipídeo tiver alto índice de pureza, pois haverá uma maior tendência à formação de uma malha cristalina, reduzindo o espaço do ativo e aumentando as chances de ser expelido da matriz (MÜLLER *et al.*, 2007; GALVÃO, 2015; GOMES, 2015).

Figura 10 – Estruturas resultantes no interior da nanopartícula lipídica



a) Rearranjo da estrutura cristalina das partículas na NLS com a utilização de apenas um tipo de material lipídico; b) Estrutura amorfa resultante do rearranjo desorganizado de diferentes materiais lipídicos.

Fonte: GOMES, 2015.

A síntese de nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) e de carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) pode ser feita através de várias técnicas, conforme apresentado na Tabela 01:

Tabela 01 – Métodos de síntese de CLN e NLS

Técnica	Referências
Homogeneização sob Alta Pressão	Liedtke, 2000; Mehnert, 2001; Wissing, 2004
Microemulsificação	Gasco, 1993; Priano, 2007.
Ultrasonicação	Pietkiewicz, 2004; Puglia, 2008.
Membrana Contrátil	Charcosset, 2005; El-Harati, 2006
Emulsificação-evaporação do Solvente	Sjöström, 1992
Emulsificação-difusão do Solvente	Hu, 2002; Trotta, 2003
Substituição do Solvente	Schubert, 2003
Inversão de Fases	Heurtault, 2002
Emulsão Múltipla	Garcy-Fuentes, 2002

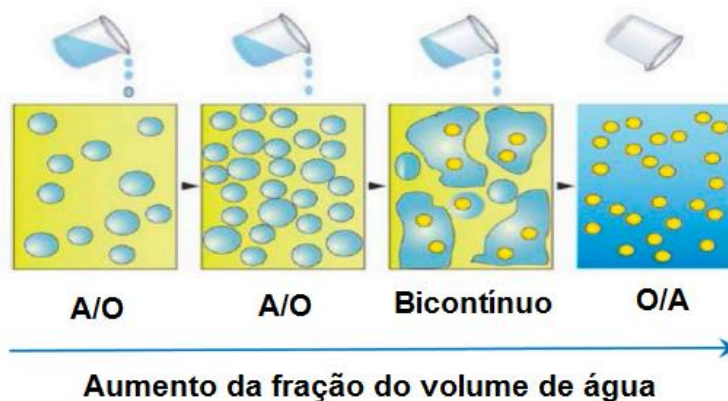
Fonte: KAUFMANN, 2019.

Uma possível técnica para a síntese de carreadores lipídicos nanoestruturados é o método de inversão de fases. Trata-se de um processo que requer baixa energia e que direciona as condições do sistema para formação da auto-agregação (*self-assembly*) através de uma transição de fases, seja por variação da temperatura ou pela proporção da fase aquosa e fase oleosa, resultando na perturbação do sistema e consequente formação do nanocarreador. Nessas condições, a fase contínua passa a ser a fase dispersa, ou o oposto, através da variação da razão referente a área ocupada pela região hidrofílica e hidrofóbica da molécula do tensoativo. Esse processo também pode decorrer de rupturas interfaciais entre substâncias relativamente miscíveis, caso uma das substâncias possa se deslocar entre as fases (JÚNIOR, 2016).

Em casos na qual há a variação da proporção das fases envolvidas, é necessário que haja uma inserção gradual e lenta da fase oleosa, direcionando as condições do sistema para a hidratação e entumescimento dos tensoativos, etapa na qual se inicia a fase bi contínua, e conseqüentemente, resulta na alteração da geometria espacial e aumento da superfície de contato das

moléculas. Esse processo da continuidade até que ocorra um colapso da interface, resultando na inversão das fases, ou seja, moléculas com caráter lipofílico passam a apresentar caráter hidrofílico, juntamente com a formação das nanopartículas, como é possível observar na Figura 11 (BAINS, 2020).

Figura 11 – Representação da síntese das NLS e CLN pelo método de inversão de fase por uma transformação da emulsão A/O em O/A



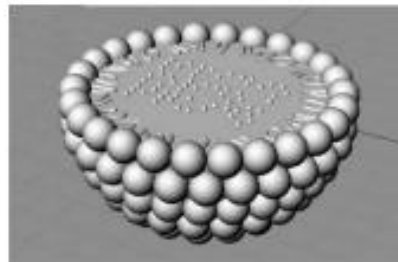
Fonte: Adaptado de BAINS, 2020

É frequente o emprego de solventes orgânicos com o intuito da partição entre a fase oleosa/aquosa advindo destas substâncias através da difusão de água, alterando as propriedades lipofílicas para hidrofílicas. Em situações na qual os solventes orgânicos não são desejáveis, há outras possibilidades, como a utilização de tensoativos iônicos, que subitamente alteram as forças iônicas no sistema, compostos que promovem reações químicas com a finalidade da conversão do caráter lipofílico em hidrofílico, e em circunstâncias do uso de tensoativos polietoxilados não-iônicos, que induzem a hidratação de sua cadeia (JÚNIOR, 2016).

Os carreadores lipídicos nanoestruturados (Figura 12) se apresentam como uma excelente alternativa para implementar agentes lipofílicos em sistemas aquosos, trazendo proteção e estabilidade físico-química ao material utilizado, evitando sua degradação, contribuindo para a exercer uma distribuição prolongada, apresentando propriedades oclusivas, e sendo vantajosos na indústria por não apresentar intemperes que afetem a sua produção em alta escala, assim como os processos de esterilização. Entretanto, essa opção

também apresenta alguns inconvenientes, como estruturas coloidais e transições polimórficas, possibilitando uma instabilidade físico-química ao ser armazenada. Por isso, é importante que a formulação apresente um balanço equilibrado na proporção de tensoativos e lipídeos (PARRINHA, 2014; GALVÃO, 2015).

Figura 12 – Modelagem virtual 3D do carreador lipídico nanoestruturado



Fonte: POHLMANN et al., 2016.

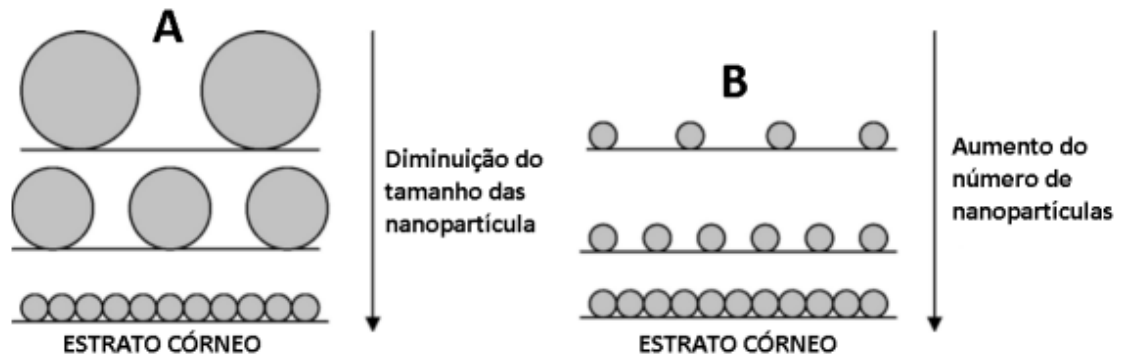
2.6 – Aplicação cosmética dos CLN

A nanotecnologia aplicada na indústria cosmética tem disponibilizado uma gama ampla de sistemas nanoestruturados que possibilitem diversas incorporações de ativos nas formulações, como emulsões e hidrogéis. Essa classe tem uma ótima eficácia ao ser direcionada para o uso tópico, apontando baixa toxicidade e irritabilidade cutânea, característica que possibilita seu uso até mesmo em tecidos inflamados e/ou lesionados. Outra vantagem é a possibilidade de controle da liberação dos agentes cosméticos em regiões específicas, contribuindo com a melhor performance do produto (PARRINHA, 2014; GALVÃO, 2015; JÚNIOR, 2016).

Um importante fator responsável pela segurança do uso tópico está na maneira com que a penetrabilidade dos ativos acontece e é descrito em um levantamento bibliográfico feito por Baroli (2010), demonstrando que nanopartículas acima de 100nm não possuem alta penetrabilidade pela rota transepidermal, dificultando o alcance de uma distribuição sistêmica por consequência de sua rigidez e tamanho. A penetrabilidade eficaz dos

carreadores nanolipídicos está mais relacionada à hidratação oclusiva do tecido cutâneo, podendo variar em função do número de partículas (Figura 13-B) ou com a redução do diâmetro (Figura 13-A), conforme exemplifica na ilustração abaixo (JÚNIOR, 2016):

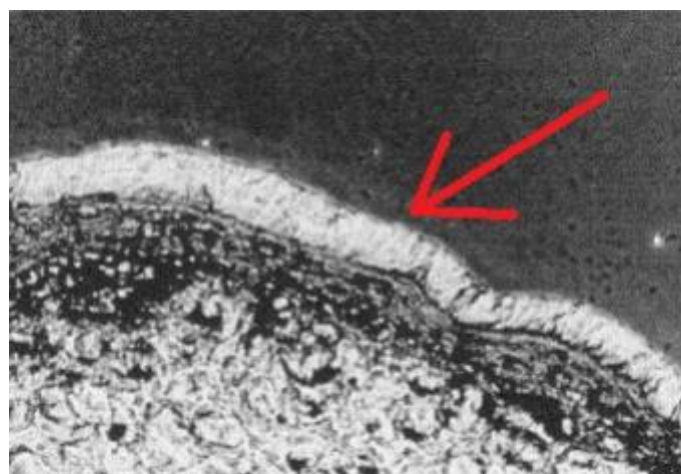
Figura 13 – Efeito oclusivo pelas nanopartículas: Tamanho X Quantidade



Fonte: JÚNIOR, 2016.

Na Figura 14 é possível observar o filme lipídico e o efeito de entumecimento resultante da hidratação oclusiva de uma nanoemulsão aplicada na pele de porco.

Figura 14 – Hidratação oclusiva das nanopartículas

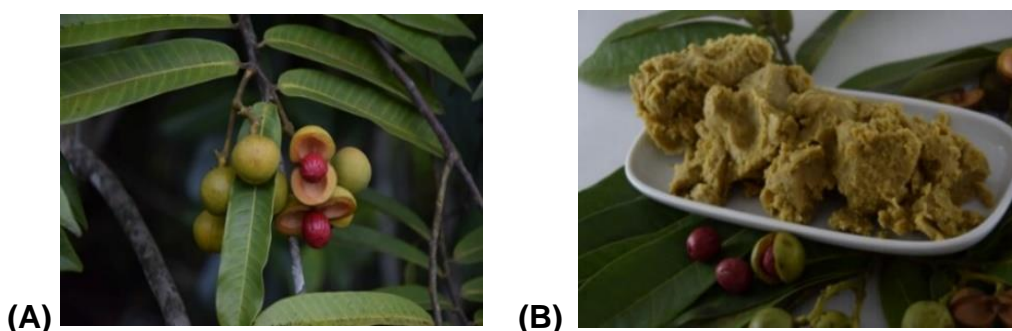


Fonte: JÚNIOR, 2016.

2.7 – MANTEIGA VEGETAL DE UCUÚBA

A ucuubeira (*Virola surinamensis*) é uma árvore de grande porte nativa da floresta amazônica e muito encontrada numa extensão da floresta amazônica até o norte do Brasil (Maranhão e Pernambuco). O termo é frequentemente relacionado a exemplares diversos do gênero *Virola*, entretanto, apenas duas variedades são consideradas verdadeiras, a ucuúba branca (*Virola surinamensis*) e a ucuúba vermelha (*Virola sebifera*), na qual o único aspecto que as diferenciam é a coloração da seiva. Na língua tupi, é conhecida como a “árvore da manteiga”. Bem desenvolvida em regiões alagadas, e por isso frequentemente encontrada na beira de rios, a ucuúba pode atingir uma altura entre 25m e 35m. A época de colheita dos frutos da ucuúba se inicia em janeiro e termina em julho, sendo seu pico no período entre fevereiro e junho. A composição química da semente não sofre interferências relevantes em relação ao período da colheita. Ricas em material graxo, alcançam facilmente uma taxa entre 60% e 70%. sendo possível alcançar uma produção de 30 a 50kg anual de sementes em apenas uma árvore. Ao extrair esse material, pode-se atingir um rendimento deste óleo de até 50% da massa de sementes secas (Figura 15). Tais características agregam valor perante a sustentabilidade do processo, em parâmetros ambientais e econômicos, já que não prejudica a integridade da árvore (AMAZONOIL, 2022; KAUFMANN, 2019; NATURA, 2022).

Figura 15 – Fruto (A) e manteiga da ucuúba (B)



Fonte: AMAZONOIL, 2022

Trata-se de uma manteiga com alto índice de ácidos graxos saturados e apresentando alto teor de tocoferóis, característica apreciada pela indústria farmacêutica e cosmética por proporcionar um efeito antioxidante, além de ser

uma manteiga que traz propriedades emolientes, revitalizantes, e cicatrizantes (AMAZONOIL, 2022; CORDEIRO, RENATO, et al., 2018; BARROS, 2021; HIROMOTO et al., 2017; CARVALHO, 2021).

A manteiga de ucuúba se destaca por sua rica composição, apresentando elevadas concentrações de ácido mirístico, 72% a 76%, o que contribui ativamente com a penetrabilidade dérmica de outros compostos, além de ter em sua composição 18% de ácido láurico, agregando um efeito antibacteriano e antisséptico, motivo pelo qual é indicada para peles acneicas (AMAZONOIL, 2022; CORDEIRO et al., 2018; BARROS, 2021; HIROMOTO et al., 2017; CARVALHO, 2021). A ucuúba é uma árvore com alto potencial econômico que não se restringe apenas a indústria farmacêutica e cosmética, se expandindo também ao setor alimentício, já que é fonte de trilaurina, composto altamente nutritivo. Por conter altos índices de insaponificáveis, é uma matéria-prima interessante para a produção de biodiesel. Sua madeira também é muito apreciada, sendo destinada a diversas fabricações no setor de construções e móveis. Além da importância econômica, é importante para a população ribeirinha e indígena, pois a ucuúba é utilizada para o combate da malária. Na indústria cosmética nacional, a manteiga de ucuúba é destinada principalmente para formulações de produtos capilares e corporais. Suas características físico-químicas podem ser observadas na Tabela 02 (KATO, 1999; KAUFFMAN, 2019).

Tabela 02 – Características físico-químicas da manteiga de ucuúba

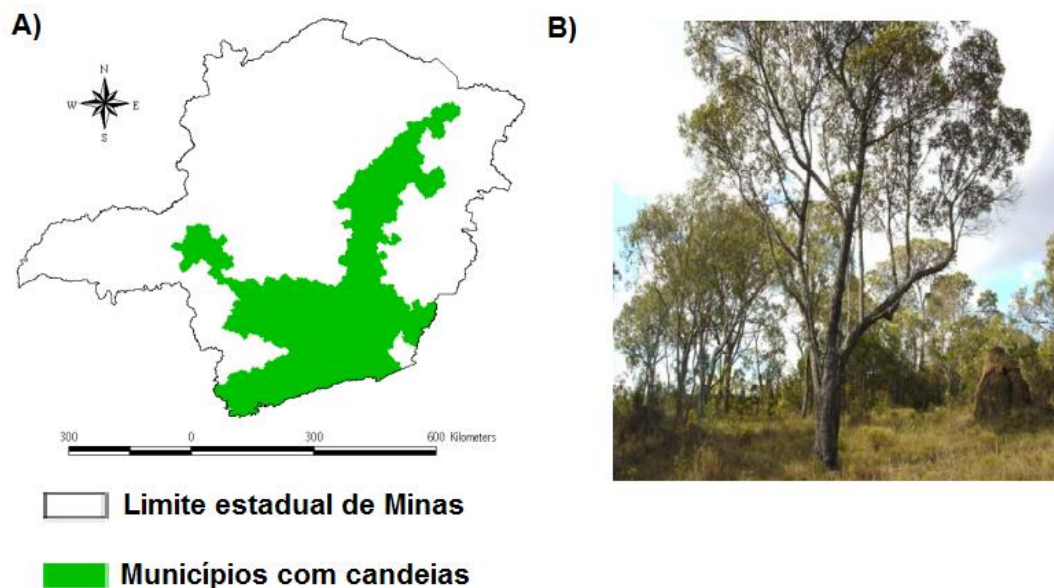
DADOS FÍSICO-QUÍMICOS DA MANTEIGA DE UCUÚBA		
CARACTERÍSTICA	UNIDADE	APRESENTAÇÃO
Aparência (25°C)		Sólido
Cor		Marrom
Odor		Característico
Índice de acidez	mg NaOH/g	< 15,0
Índice de peróxido	10 meq O ₂ /kg	< 10,0
Índice de iodo	mgKOH/g	12 – 15
Índice de saponificação	mgKOH/g	220 - 230
Densidade	25°C g/mL	0,939
Índice de refração (40°C)	-	1,44 – 1,48
Matéria insaponificável (bioativos)	%	< 3
Ponto de fusão	C°	53°C
COMPOSIÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS		
Ácido dodecanoico (ácido láurico: C 12:0)	% massa	16,0 – 20,0
Ácido tetradecanoico (ácido mirístico: C 14:0)	% massa	72,0 – 76,0
Ácido hexadecanoico (ácido palmítico: C16:0)	% massa	7,0 – 9,0
Saturado	%	100
Insaturado	%	0

Fonte: Adaptado de AMAZOIL, 2022.

2.8 – Óleo essencial de candeia

A candeieira (*Eremanthus erythropappus*) (Figura 16-B) é uma árvore típica do cerrado e suas regiões de transição, tem a capacidade de atingir até 10m de extensão e apresenta uma preferência de crescimento em áreas abertas com 650 a 1.200m (Figura 16-A) de altitude, sendo uma das árvores de maior interesse econômico e de prevalência em Minas Gerais (SCOLFORO, et al., 2002).

Figura 16 – Candeieira e zonas de cultivo



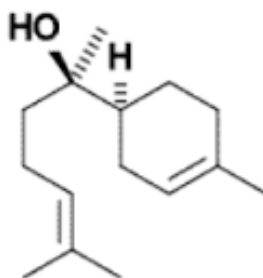
Fonte: Adaptado de SCOLFORO, 2022

Dentre a composição do óleo bruto de candeieira, encontra-se o ácido isovalérico, alfa, beta e óxido bisaboleno, e alfa-bisabolol, sendo esta, a mais requisitada e de maior interesse comercial, devido às propriedades farmacológicas anti-inflamatórias, analgésicas, cicatrizantes, calmantes, despigmentante, antimicrobiana e antineoplásica. A concentração do alfa-bisabolol extraído da candeieira é variável, dependendo da região e diâmetro de seu tronco, mas pode chegar até 85% em algumas circunstâncias (SCOLFORO et al., 2002; CAMOLESI, 2007; NÓBREGA et al., 2013; AMARAL et al., 2021; AMAZONOIL, 2022; CORDEIRO et al., 2018; BARROS, 2021).

Os terpenóides são metabólitos lipofílicos secundários de ampla ocorrência na natureza e metabolicamente produzidos com o intuito de evitar agressões externas às plantas, sendo estes derivados de mevalonato e isopentil pirofosfato. Apresentam fitoquímicos de diversas estruturas e são conhecidos por ser o componente principal das frações voláteis de diversas plantas aromática, podendo ser divididos em monoterpenos, como o mentol e limoneno,

e sesquiterpenos, como o alfa-humuleno e o alfa-bisabolol (KAMATOU, VILJOEN, 2009).

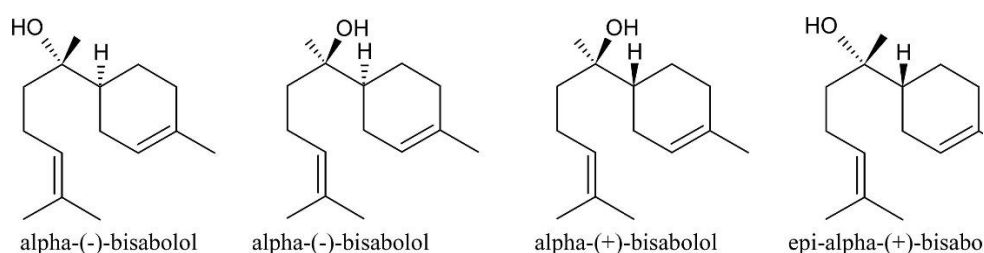
Figura 17 – Estrutura química do alfa-bisabolol



Fonte: ARAUJO MARCO et al., 2015

O alfa-bisabolol (Figura 17), é um álcool sesquiterpeno monocíclico natural, com quatro estereoisômeros possíveis (Figura 18), tendo historicamente seus efeitos terapêuticos conhecido através da popular camomila alemã *Matricaria chamomilla* (Asteraceae) na literatura do século XX. Em 1952 foi isolado pela primeira vez, extraindo-se o composto das flores da camomila (KAMATOU, VILJOEN, 2009).

Figura 18- Estereoisômeros do alfa-bisabolol



Fonte: SOUZA; SOUZA; MORAES, 2016

Diante do potencial terapêutico e econômico do alfa-bisabolol, a comunidade científica estuda outras plantas aromáticas que apresentam o composto em sua composição química, aumentando as opções vegetais e derivados para sua obtenção, como a árvore de candeia (*Eremanthus*

erythropappus), *Smyrniopsis aucheri*, espécies do gênero *Vanillosmopsis*. e a *Salvia runcinata*, planta indígena originária do sul da África (KAMATOU, VILJOEN, 2009).

Embora a camomila seja classicamente a maior referência para a obtenção do alfa-bisabolol, tendo um rendimento em torno de 50% em sua destilação, outras plantas possuem uma maior concentração do composto, como a *Salvia runcinata*, apresentando extração de até 90%. A madeira da candeia também se destaca na concentração do composto, podendo ter uma extração de até 85% de alfa-bisabolol (KAMATOU, VILJOEN, 2009).

A atividade anti-inflamatória do alfa-bisabolol é resultante da inibição da síntese de leucotrieno, visto que os sesquiterpenos possuem boa atividade inibidora da enzima 5-lipoxigenase (5-LOX) em análises *in vitro*. Outra vantagem do alfa-bisabolol é sua propriedade despigmentante, sendo muito apreciada principalmente por peles acometidas de processos inflamatórios, como dermatites e acne, pois são patologias que tendem a apresentar uma hiperpigmentação local pela ativação de proteínas de ligação do AMP cíclico, relacionadas com a produção do hormônio estimulante de alfa-melanócitos (a-MSH), e este, diretamente responsável pela hiperpigmentação cutânea através da tirosinase. O alfa-bisabolol atua na inibição da expressão gênica do a-MSH e da tirosinase, reduzindo a melanogênese ao diminuir as concentrações das taxas intracelulares de cAPM (KAMATOU, VILJOEN, 2009; TEMP, 2013).

Um dos fatores apreciados pela indústria cosmética e farmacêutica acerca do alfa-bisabolol é a melhoria promovida no mecanismo de permeabilidade cutânea de várias moléculas. Trata-se de uma substância natural, com baixa toxicidade, amplificando o potencial de penetrabilidade transdérmica seguro. Alguns estudos mostram que alguns terpenos, dentre eles o alfa-bisabolol, promoveu um aumento de até 73 vezes no coeficiente de permeabilidade do fármaco dapiprazol. Suas características compatíveis com a fisiologia cutânea e cimento lipídico, são de alto interesse da indústria cosmética (KAMATOU, VILJOEN, 2009).

3– OBJETIVOS

3.1 – Objetivo geral

Desenvolvimento de um insumo cosmético composto por um carreador lipídico nanoestruturado (CLN) como um insumo para incorporação em formulações cosméticas designadas ao rejuvenescimento cutâneo (*anti-aging*).

3.2 – Objetivos específicos

- Seleção de extratos vegetais que possuam atividade reparadora *anti-aging*;
- Seleção de tensoativos com baixa irritabilidade e biodegradáveis;
- Seleção das formulações mais estáveis;
- Caracterização dos nanocarreadores;
- Avaliação da atividade antioxidante do nanocarreador.

4. MATERIAL

A manteiga de Ucuúba (*Virola surinamensis*) foi adquirida pela empresa Sabão e Glicerina, sendo que as informações do laudo técnico se encontram compiladas na Tabela 03 abaixo.

Tabela 03: Informações técnicas da amostra de manteiga de ucuúba conforme laudo do fornecedor

Nome científico: <i>Virola surinamensis</i>	Código do produto: 006			
Origem da matéria prima: Floresta Amazônica / Brasil	Número do lote: AMO 006 – 001/01 2021			
Parte utilizada da planta: semente	Data de Fabricação: 06/01/2021			
Processo produtivo: prensado a frio	Número de análise: 003/01 2021			
Conservantes: ausente	Validade: 24 meses			
Extração com solvente: ausente	Rastreabilidade: garantida			
Origem das espécies vegetais: extrativista				
Características físico-químicas				
Item	Unidade	Especificações	Método	Resultados
Aparência (25° C)	---	Sólido	Visual	De acordo
Cor	---	Marrom claro	AOCS 1 a 64 - 82	De acordo
Odor	---	Característico	Organoléptico	De acordo
Índice acidez	Mg KOH/g	< 40	AOCS CD3D-63	20,48
Índice de peróxido	meq O ₂ /kg	< 15	AOCS CD8 – 53	4,77
Índice de iodo	gl ₂ /100g	12 – 15	AOCS TG2A – 64	13
Índice de Saponificação	Mg KOH/g	220 – 230	AOCS CD3 - 25	225

Matéria insaponificável	%	< 3	AOCS CA 6A - 40	De acordo
Ponto de fusão	°C	53	AOCS CJ 1 - 94	De acordo
Microbiologia				
Bactérias totais	ufc/mL	<100	NF ISO 4833	Ausente
Fungos e leveduras	ufc/mL	<100	NF V 08-036	Ausente

O óleo essencial de Candeia 95/98 (*Eremanthus erythropappus*) foi adquirido pela empresa Laszlo Aromatologia Ltda. Sua composição química conforme laudo técnico do fornecedor encontra-se descrita na Tabela 04. Já o insumo cosmético Alfa-bisabolol utilizado como referência para o processo de caracterização, foi através da empresa Engenharia das Essências.

Tabela 04: Composição química do óleo de Candeia 95/98 conforme laudo técnico do fornecedor.

Constituinte	%
Alfa-bisabolol	95,1
Alfa-cadinol	2,3
Alfa-muurulol	1,0
Alfa-cadineno	0,6
Beta-selineno	0,2
Delta-cadineno	0,2
Germacreno b	0,5
Outros	0,2

O tensoativo Decil glicosídeo (Plantaren®) foi obtido da empresa Basf® (Alemanha). Os tensoativos Poligliceril-4 laurato/succinato (NatraGem™), Gliceril Estearato Citrato (Axol® C 62 Pellets), Cetearil glicosídeo/CG 90 (Tego® Care), Gliceril estearato (Tegin®), Monooleato de sorbitano (Span 80), Monoestearato de sorbitano (Span 60) e Óleo de castor hidrogenado PEG-40

(Croduret® 50 SS) foram obtidos da empresa Croda (EUA). Todos os demais reagentes e solventes utilizados foram de grau analítico.

5. MÉTODOS

5.1. Preparação das nanopartículas lipídicas

A síntese das nanopartículas lipídicas foi dividida em duas etapas. Inicialmente, fez-se um estudo preliminar de uma formulação de nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) contendo apenas manteiga de ucuúba, com o objetivo de averiguar quais tensoativos contribuem com uma melhor estabilidade da emulsão, assim como tamanho de partículas e potencial zeta adequados (Tabela 05). Após selecionar os melhores tensoativos para tal proposta, e utilizando como parâmetro de seleção características biodegradáveis, baixa irritabilidade cutânea e preferencialmente, tensoativos com certificação eco-cert, iniciou-se a segunda etapa visando a incorporação do óleo essencial de candeia ao nanossistema para a síntese final do carreador lipídico nanoestruturado (CLN) desejado (Tabela 06).

Tabela 05 – Composição das formulações de NLS para otimização da matriz lipídica contendo manteiga de Ucuúba e diferentes sistemas tensoativos

Composição (% p/V)	NLS 1	NLS 2	NLS 3	NLS 4	NLS 5	NLS 6
Fase Oleosa						
Manteiga de Ucuúba	5	5	5	5	5	5
PEG-40						
Hydrogenated Castor Oil	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Sorbitan Stearate	1,25	1,25	1,25	0	0	0
Sorbitan Oleate	0	0	0	1,25	1,25	1,25
Fase Aquosa						
Água ultrapura qsp	100	100	100	100	100	100
Resfriamento	Natural	B.A.	B.G.	Natural	B.A.	B.G.

Resfriamento natural: Amostra em repouso na temperatura ambiente.

Banho de água (B.A.): Amostra em repouso em banho com água na temperatura ambiente.
 Banho de gelo (B.G): Amostra em repouso em banho de gelo e água (temperatura abaixo de 5°C).

Tabela 06 – Composição das formulações de CLN para avaliação do efeito da incorporação do óleo de Candeia e diferentes sistemas tensoativos em matriz lipídica de manteiga de ucuúba.

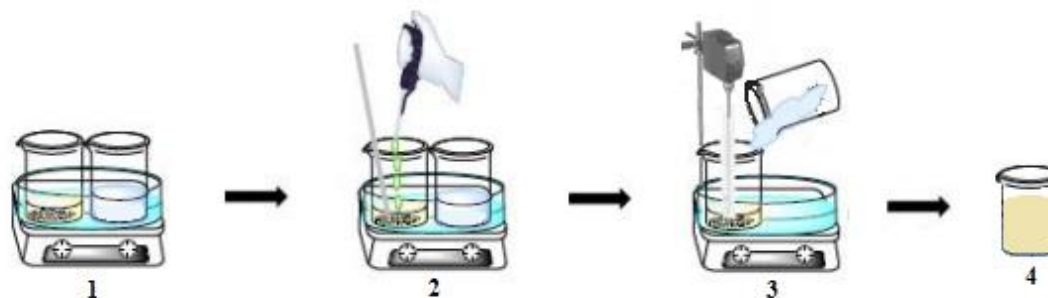
Composição (% p/V)	CLN 1	CLN 2	CLN 3
Fase Oleosa			
Manteiga de ucuúba	5	5	5
PEG-40 Hydrogenated Castor Oil	0,625	1,25	1,875
Sorbitan Oleate	1,875	1,25	0,625
Fase Aquosa			
Água ultrapura qsp	100	100	100
Resfriamento	Natural	Natural	Natural

Para ambas as etapas, o procedimento de preparação utilizado foi a técnica de emulsificação por inversão de fases, com aquecimento e baixa agitação (Figura 19). Inicialmente, a fase oleosa (FO) (manteiga de ucuúba, o óleo essencial de Candeia e tensoativos) e a fase aquosa (FA) (água ultrapura do tipo I - Milli-Q®) foram pesadas separadamente. Em seguida, ambas foram submetidas a aquecimento entre 70°C e 75°C. As vidrarias e o equipamento também foram aquecidos a 70°C em banho maria para evitar que mudanças bruscas na temperatura dos componentes interferissem no processo.

Na formulação de CLN, a adição do óleo essencial de candeia foi realizada apenas após a fusão dos outros componentes da FO para evitar exposição prolongada desnecessária ao calor e devido a volatilidade do óleo essencial e de manter melhores propriedades terapêuticas ao ser menos exposto ao calor. A FO foi então submetida a uma baixa agitação mecânica de 300 rpm e, em seguida, adicionou-se lentamente a FA, gota a gota, com o auxílio de uma pipeta, até sua incorporação completa. A nanoemulsão formada foi mantida em repouso à temperatura ambiente durante seu resfriamento. As

formulações foram preparadas em triplicada e acondicionadas em temperatura ambiente, em local fresco e ao abrigo da luz direta.

Figura 19: Processo de preparação das NLS e CLN por emulsificação com inversão de fases.



1 - Aquecimento da FA e FO a 70°C - 75°C; 2 - Adição do óleo essencial de Candeia após a fusão dos outros componentes da FA; 3 - Incorporação lenta da FA na FO a 300 rpm utilizando mixer; 4- Solução sob resfriamento natural.

Fonte: Adaptado de GOMES, 2015; KAUFMANN, 2019.

5.2 – Caracterização das nanopartículas lipídicas

5.2.1 Determinação do tamanho médio e do índice de polidispersão (IPI)

A determinação do diâmetro hidrodinâmico médio e do índice de polidispersão foi feito através do aparelho Nano Sizer (Nano ZS, Malvern, UK), diluindo 20 µL de amostra em 1 mL de água ultrapura do tipo I (Milli-Q®). As amostras foram analisadas em triplicata através método de espalhamento dinâmico da luz (LDS), com um ângulo de 173° em modo de leitura *back scatter signal* a 25°C.

5.2.2 Determinação do potencial zeta (PZ)

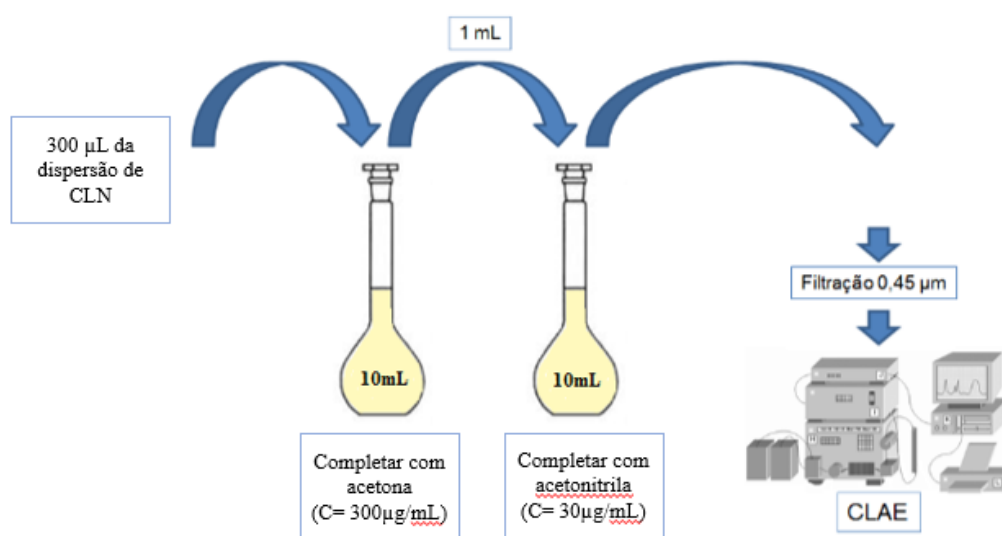
A determinação do potencial zeta foi feita através do aparelho Nano Sizer (Nano ZS, Malvern, UK), diluindo 20µl de amostra em 1mL de água ultrapura do tipo I (Milli-Q®), com índice de refração e viscosidade selecionada automaticamente pelo equipamento. A análise foi feita por microeletroforese com

associação à anemometria de laser Doppler (ALD), em triplicata, com um ângulo de 173° em modo de leitura *back scatter signal* a 25°C.

5.2.3 Determinação do teor de encapsulação do Alfa-bisabolol por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

A avaliação do teor de encapsulação (TE) do alfa-bisabolol foi feita determinando-se a concentração de alfa-bisabolol nos CLN sem filtração (teor total) e a concentração de alfa-bisabolol na fase aquosa externa dos CLN (teor fase aquosa). Para análise do teor total de alfa-bisabolol (Figura 20) foram transferidos 300 µL da formulação de CLN para um balão volumétrico de 10 mL e completou-se o volume com acetona. Após homogeneização, a solução mostrou-se límpida, demonstrando a completa solubilização das nanopartículas. A seguir, foi transferido 1 mL da solução para outro balão volumétrico de 10 mL e o volume foi completado com acetonitrila. Essa solução foi filtrada em membrana Durapore PVDF não estéril com 0,45 µm de diâmetro de poro (Millipore, EUA) e analisada por CLAE.

Figura 20 – Representação da metodologia de determinação do teor total de Alfa-bisabolol em Carreadores Lipídicos Nanoestruturados (CLN) por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)



Fonte: Adaptado de SILVA, 2015.

Já na determinação do teor de alfa-bisabolol em fase aquosa (não encapsulado), as amostras passaram inicialmente por uma ultrafiltração em membrana com limite de massa molecular de 10k (Amicon® 10k, Millipore, EUA), sendo submetidas a centrifugação por 30 minutos à 14.000 g. Em seguida, pipetou-se uma alíquota de 600µL da fase aquosa em um balão volumétrico de 10 mL e o volume foi completado com acetona. Após homogeneização, a solução mostrou-se límpida. A seguir, foi transferido 1 mL da solução para outro balão volumétrico de 10 mL e o volume foi completado com acetonitrila. Essa solução foi filtrada em membrana Durapore PVDF não estéril com 0,45 µm de diâmetro de poro (Millipore, EUA) e analisada por CLAE.

O teor de encapsulação (TE) (%) do Alfa-bisabolol nos CLN foi calculado pela seguinte fórmula:

$$TE (\%) = \text{Teor total} (\%) - \text{Teor em fase aquosa} (\%)$$

5.2.4 Determinação da concentração do Alfa-bisabolol por CLAE

A determinação da concentração de Alfa-bisabolol por CLAE sem filtração (total) e após ultrafiltração (fase aquosa) foi realizada de acordo com o método previamente descrito por Jeon et al. (2016). As condições cromatográficas são descritas na Tabela 07.

Tabela 07 - Condições cromatográficas utilizadas para o método de determinação da concentração do Alfa-bisabolol nos Carreadores Lipídicos Nanoestruturados (CLN).

Fase móvel A	Água ultrapura do tipo I (Milli-Q®)
Fase móvel B	Acetonitrila (CLAE)
Gradiente (0 a 5 min)	Fase A/Fase B 30:70
Gradiente (5 a 12 min)	Fase A/Fase B 0:100
Fluxo	0,8 mL/min
Volume de injeção	10 mL
Detecção	202 nm

Temperatura	25°C
Coluna	Fase reversa C18

5.2.5. Avaliação da atividade antioxidante dos CLN *in vitro*

A metodologia utilizada para avaliar a atividade antioxidante dos CLN foi através do sequestro do radical DPPH (*2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl*) e consequente queda em sua absorbância a 517 nm. Foram avaliadas triplicatas de diferentes concentrações da manteiga de Ucuúba, óleo essencial de Candeia, NLS (manteiga de Ucuúba) e CLN (manteiga de Ucuúba e OE de Candeia). As amostras foram diluídas em acetona até atingir o volume final de 2,5 mL, com posterior adição de 1mL da solução etanólica de DDPH 0,4mM (Sigma-Aldrich). Simultaneamente, o branco, contendo apenas as amostras em contato com o solvente, também foi preparado. Ao completar 60 minutos de reação, com os tubos de ensaio protegidos de luz e à temperatura ambiente, deu-se início à leitura no espectrofotômetro (Drawell, 9011J.UV). O cálculo para definir o percentual de inibição do radical livre DDPH foi feito através da seguinte fórmula:

$$\% \text{IDPPH} = [(CN-AM)/CN] \times 100$$

Onde:

% IDDPH: Inibição do DPPH (%),

CN: Absorbância do controle negativo,

AM: Absorbância da amostra descontando-se absorbância do branco.

5.2.6 Análises Estatísticas

Os valores médios e os desvios-padrão (DP) foram calculados para todos os experimentos descritos anteriormente. A análise estatística foi feita por meio de análise de variância one-way (ANOVA), com pós-teste de Tukey. Para todas as análises, a diferença foi considerada significativa quando o valor de p foi menor que 0,05.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Síntese das nanopartículas lipídicas por inversão de fases

As formulações propostas foram sintetizadas através da técnica de inversão de fases com emprego de baixa energia (caráter *bottom-up*), variando as proporções da fase aquosa e oleosa no sistema. Selecionou-se esse processo não apenas por envolver redução nos custos em sua produção, mas pelo caráter protetor do ativo presente nas matérias primas (GOMES, 2015).

Ao contrário das técnicas com alto emprego de energia (*top-down*), não é necessário equipamentos com custos mais elevados para injetar energia mecânica no sistema, como o uso de energia ultra-sônica, homogeneizadores de alta pressão ou microfluidizadores. Em técnicas de alta demanda energética, são empregados para que haja a redução o diâmetro das partículas através de cisalhamento e deformações, contornando assim a pressão de Laplace e também a reduzindo, já que há o aumento do contato e interação do tensoativo na interface das partículas. Desta maneira, quanto menor for o diâmetro almejado, maior será a demanda de tensoativos e/ou energia, aumentando assim o custo para as indústrias e também a possibilidade de irritação cutânea pelo aumento dos tensoativos utilizados (GOMES, 2015).

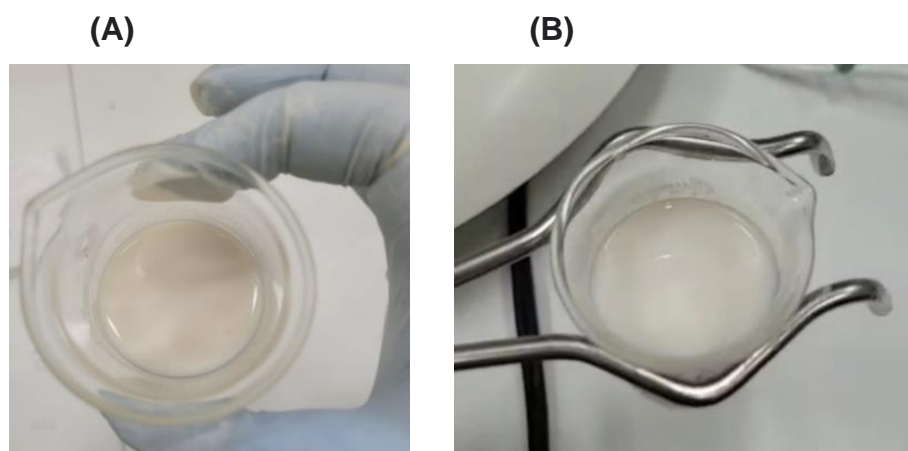
Já em processos de baixa energia, obtém-se a nanopartícula através da adequada manipulação de suas características físico-químicas, conduzindo o sistema para formação de auto-agregação (*self-assembly*), sendo esta, uma opção muito apreciada por evitar a degradação do ativo a ser encapsulado, fator importante ao trabalhar com óleos essenciais mais voláteis e de fácil produção em escala industrial (BAINS, 2020; GOMES, 2015)

Para tal, iniciou-se com formação de uma emulsão A/O ao adicionar o Croduret 50 SS (PEG-40 Hydrogenated Castor Oil), Span 80 (Sorbitan Oleate) e o material lipídico, submetendo-os à agitação lenta juntamente com a lenta incorporação da fase aquosa, promovendo assim, uma hidratação gradual dos tensoativos. Consequentemente, houve o entumescimento da região hidrofílica do tensoativo, mediante ao aumento da taxa de hidratação e dando início à fase bi contínua, na qual o tensoativo, ao aumentar seu tamanho na região hidrofílica,

sofre uma mudança em sua geometria espacial, permitindo uma maior exposição das cadeias das moléculas e maior superfície de contato. Com isso, há o colapso da interface ao atingir o ponto de inversão da emulsão, e as características inicialmente lipofílicas tornam-se hidrofílicas, resultando em uma emulsão O/A. Após o colapso, há a formação de nanopartículas, conforme exemplificado anteriormente na Figura 11 (BAINS, 2020).

O processo de síntese da NLS e da CLN foi concluído com sucesso, sendo possível observar resultando em uma formulação homogênea e de baixa viscosidade, conforme mostrado na Figura 21, e as principais características das NLS (contendo manteiga de ucuúba) e CLN (contendo manteiga de ucuúba e óleo essencial de candeia) estão listadas nas Tabelas 08 e 09 (BAINS, 2020).

Figura 21 – Aspecto das formulações de nanopartículas lipídicas sintetizadas por inversão de fases: (A) NLS com manteiga de Ucuúba, (B) CLN com manteiga de Ucuúba e óleo essencial de Candeia



Fonte: Autoria própria

6.2 Caracterização das nanopartículas quanto ao tamanho e potencial zeta

Na primeira etapa do desenvolvimento das nanopartículas lipídicas, foi preparada uma formulação contendo apenas manteiga de ucuúba (NLS) e foram avaliados os efeitos de diferentes sistemas tensoativos sobre o tamanho (diâmetro médio), IP e potencial zeta das nanopartículas (Tabela 08). Além disso,

as formulações foram preparadas comparando três diferentes condições de resfriamento (resfriamento natural, em banho de água à temperatura ambiente e em banho de gelo), pois durante esta etapa é o momento em que o material lipídico irá se solidificar, resultando nas NLS.

Tabela 08: Caracterização das NLS contendo manteiga de Ucuúba visando otimização da base lipídica quanto ao diâmetro das partículas e potencial zeta

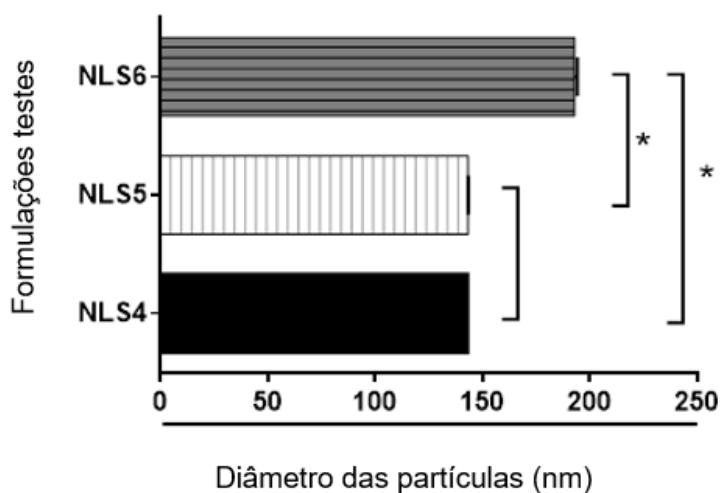
Parâmetros avaliados	Formulações					
	NLS 1	NLS 2	NLS 3	NLS 4	NLS 5	NLS 6
Tamanho (nm)	139,2 ± 0,152	163,4 ± 0,100	191,8 ± 0,152	143,1 ± 0,057	143,3 ± 0,057	193,3 ± 1,153
Índice de Polidispersão (IP)	0,234 ± 0,003	0,358 ± 0,014	0,391 ± 0,001	0,134 ± 0,002	0,158 ± 0,005	0,348 ± 0,007
Potencial Zeta (mV)	- 0,324 ± 0,001	- 0,277 ± 0,012	- 0,202 ± 0,001	- 0,009 ± 0,008	0,0403 ± 0,001	- 0,383 ± 0,003
pH	6	6	6	6	6	6
% micropartículas	4,3	7,4	6,5	0	0	3,1

*Dados representados por média ± dp, n = 3.

Foi possível observar na Tabela 08 que, para todas as formulações de NLS, o tamanho encontra-se abaixo de 200 nm, considerado adequado à finalidade proposta. Nas NLS contendo Span 60 (NLS 1, 2 e 3) é possível perceber que o resfriamento em banho de água e banho de gelo causa aumento significativo no diâmetro médio das partículas e no índice de polidispersão. Além disso, as três formulações apresentam população de micropartículas, o que

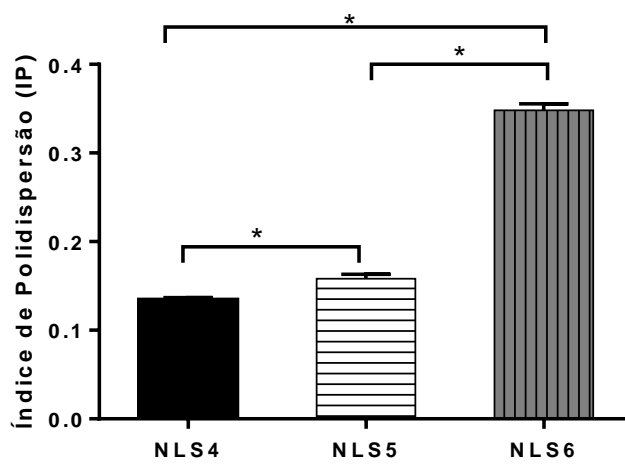
caracteriza um sistema mais polidisperso, o que as torna inviáveis. Já nas NLS contendo Span 80 (NLS 4, 5 e 6), o aumento de tamanho e de IP só ocorre com o banho de gelo.

Figura 22 – Gráfico da comparação dos diâmetros das partículas nas NLS4, NLS5 e NLS6



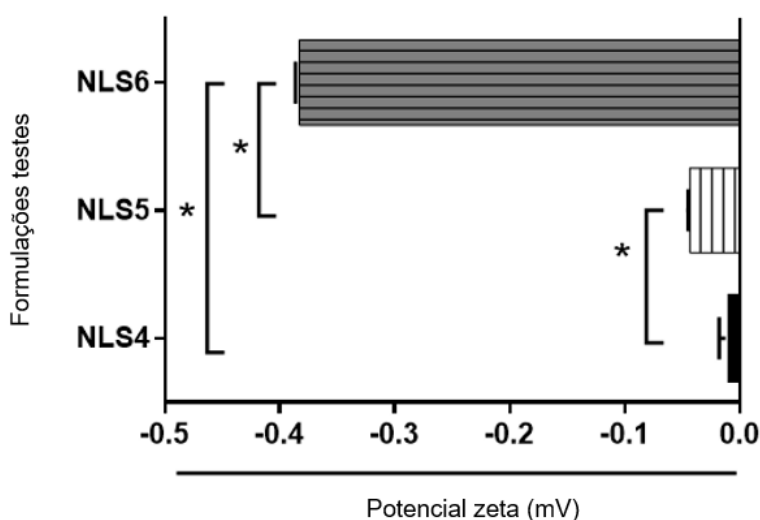
Fonte: Dados obtidos da análise realizada através do software Graph Pad Prism 6.0. ANOVA One Way. Pós teste Tukey. NLS4: nanopartícula lipídica sólida 4; NLS5: nanopartícula lipídica sólida 5; NLS6: nanopartícula lipídica sólida 6. P-valor < 0,0001. F=5559. *: Diferença significativa.

Figura 23 – Gráfico da comparação do índice de polidispersão entre as partículas das formulações propostas NLS4, NLS5 e NLS6



Fonte: Dados obtidos da análise realizada através do software Graph Pad Prism 6.0. ANOVA One Way. Pós teste Tukey. NLS4: nanopartícula lipídica sólida 4; NLS5: nanopartícula lipídica sólida 5; NLS6: nanopartícula lipídica sólida 6. P-valor < 0,0001. F=1427. *: Diferença significativa.

Figura 24 – Gráfico da comparação do potencial zeta entre as partículas das formulações propostas NLS4, NLS5 e NLS6



Fonte: Dados obtidos da análise realizada através do software Graph Pad Prism 6.0. ANOVA One Way. Pós teste Tukey. NLS4: nanopartícula lipídica sólida 4; NLS5: nanopartícula lipídica sólida 5; NLS6: nanopartícula lipídica sólida 6. P-valor < 0,0001. F= 4354. *: Diferença significativa.

Dentre as 3 formulações, as NLS 4 e 5 basicamente não apresentaram grandes diferenças entre si em relação ao tamanho e IP (Tabela 08; Figura 22 e Figura 23), embora haja uma pequena redução nos valores da NLS 4 em relação à NLS 5, assim como ausência de micropartículas e processo de síntese mais simples (visto que a utilização de banho de água ou gelo consiste em uma etapa adicional). Diante das análises dos tamanhos das nanopartículas pelas diferentes formas de resfriamento do sistema, pode-se definir que a melhor etapa para finalizar a síntese da NLS é através do resfriamento natural.

Devido às vantagens citadas perante os resultados da análise da NLS4, além de possuir o sistema mais monodisperso (0,134), esta foi escolhida para dar sequência à incorporação do óleo essencial de candeia e a síntese da CLN.

Os valores encontrados em relação ao tamanho da NLS se aproximam de outros trabalhos na qual foi utilizado método por inversão de fases através da temperatura, sendo estes de 88nm para a NLS de ucuúba (ALVES, 2018)

Embora os valores de potencial zeta para todas as formulações esteja próximo de zero (Figura 24), sugere-se que a estabilização inicial das nanopartículas seja decorrente do efeito de impedimento estérico causado pela cadeia de PEG do tensoativo Croduret 50 SS. O valor de pH encontrado para as formulações foi considerado adequado para aplicação tópica, não necessitando de correção.

Tabela 09: Caracterização dos CLN contendo manteiga de Ucuúba e óleo essencial de Candeia quanto ao diâmetro das partículas e potencial zeta.

Parâmetros avaliados	Formulações		
	CLN 1	CLN 2	CLN 3
Diâmetro médio (nm)	2191 ± 3,00	146,5 ± 0,916	105,0 ± 0,2
Índice de polidispersão (IP)	0,966 ± 0,057	0,203 ± 0,001	0,120 ± 0,002
Potencial zeta (mV)	-0,136 ± 0,018	- 0,176 ± 0,004	-0,165 ± 0,017
pH	6	6	6
% micropartículas	66,6%	2,1%	0

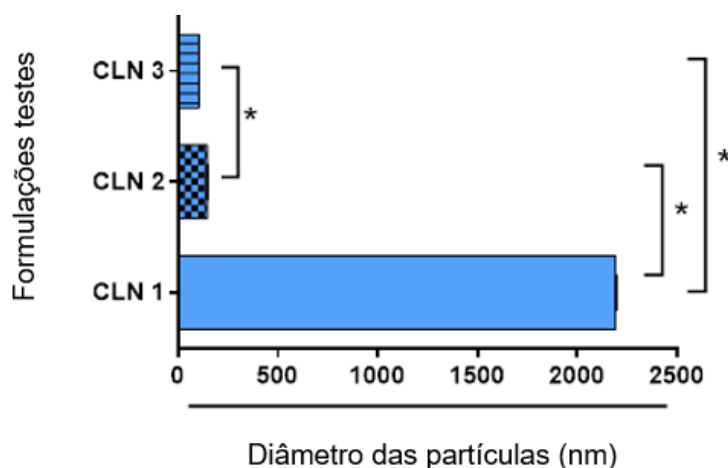
*Dados representados por média ± dp, n = 3.

A incorporação do alfa-bisabolol causou aumento significativo no tamanho médio das partículas e no IP quando se compara o mesmo sistema tensoativo (NLS 4 versus CLN 2, ambas com Croduret 50 SS e Span 80 50%/50%). Por esta razão, foram testadas variações na proporção Croduret 50 SS/Span 80 (CLN 1 e 3).

Para a CLN 1 (Croduret 50 SS/Span 80 25%/75%) nota-se uma grande desestabilização do sistema, diâmetro extremamente elevado (2191nm), altíssimo índice de polidispersão (0,996) e presença significativa de micropartículas (66,6%), como é possível constatar na Tabela 09, Figura 25 e Figura 26, portanto não foi considerada adequada.

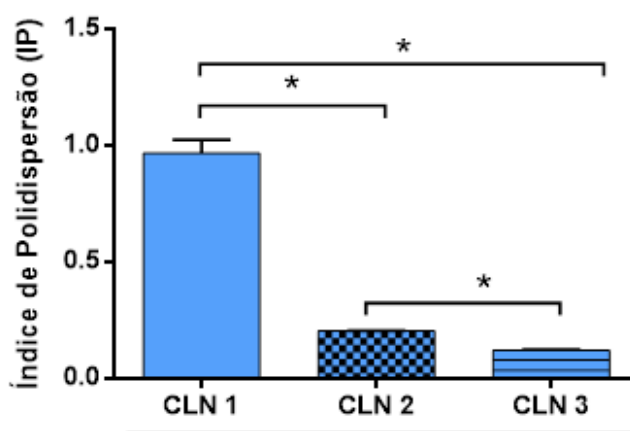
Por outro lado, a formulação CLN 3 (Croduret 50 SS/Span 80 75%/25%) mostrou-se promissora, com excelente diâmetro de partícula (105 nm) e contendo um sistema monodisperso (IP=0,12) e sem a presença de micropartículas, sendo esta formulação escolhida para os estudos posteriores. Já o potencial zeta não apresentou diferenças significativas nas avaliações estatísticas, não sendo utilizada, portanto, como um critério de seleção (Fig. 27).

Figura 25 – Gráfico da comparação do diâmetro entre as partículas das formulações CLN1, CLN2 e CLN3



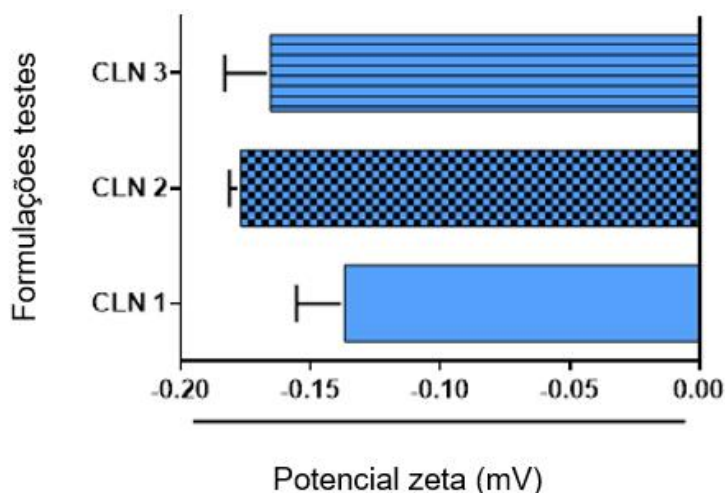
Fonte: Dados obtidos da análise realizada através do software Graph Pad Prism 6.0. ANOVA One Way. Pós teste Tukey. CLN1: carreador lipídico nanoestruturado 1; CLN2: carreador lipídico nanoestruturado 2; CLN3: carreador lipídico nanoestruturado 3. P-valor < 0,0001. F = 984588 . *: Diferença significativa.

Figura 26 - Gráfico da comparação do índice de polidispersão entre as partículas das formulações CLN1, CLN2 e CLN3



Fonte: Dados obtidos da análise realizada através do software Graph Pad Prism 6.0. ANOVA One Way. Pós teste Tukey. CLN1: carreador lipídico nanoestruturado 1; CLN2: carreador lipídico nanoestruturado 2; CLN3: carreador lipídico nanoestruturado 3. P-valor=0,0017. F = 582,7. *: Diferença significativa.

Figura 27 - Gráfico da comparação do potencial zeta entre as partículas das formulações propostas CLN1, CLN2 e CLN3



Fonte: Dados obtidos da análise realizada através do software Graph Pad Prism 6.0. ANOVA One Way. Pós teste Tukey. CLN1: carreador lipídico nanoestruturado 1; CLN2: carreador lipídico nanoestruturado 2; CLN3: carreador lipídico nanoestruturado 3. P-valor= 0,1611. F = 2,984.

6.3 Estudo preliminar da estabilidade da CLN

A estabilidade inicial dos parâmetros da formulação CLN 3 em relação ao tamanho, índice de polidispersão e potencial zeta foram avaliados e descrita na Tabela 10. Observa-se que tanto para 15 quanto para 30 dias, todos os parâmetros se mantêm dentro das condições desejadas: tamanho abaixo de 150 nm, IP menor que 0,3, pH 6,0 e ausência de micropartículas. Considera-se que, mesmo com os valores de potencial zeta das formulações de CLN próximos de zero, a estabilidade mostrada pode ser um indicativo da estabilização estérica do PEG-40.

Tabela 10: Comparação dos parâmetros de caracterização dos CLN contendo Manteiga de Ucuúba e Óleo de Candeia nos tempos 0, 15 e 30 dias após preparação

Parâmetros avaliados	Tempo após preparação		
	0	15 dias	30 dias
Diâmetro médio (nm)	105,0 ± 4,052	132,7 ± 3,100	107,3 ± 4,422
Índice de polidispersão (IP)	0,121 ± 0,002	0,176 ± 0,009	0,117 ± 0,002
Potencial zeta (mV)	- 0,165 ± 0,003	- 0,15 ± 0,004	-0,538 ± 0,039
pH	6	6	6
% micropartículas	0	0	0

*Dados representados por média ± dp, n = 3.

6.4 Avaliação do teor de encapsulação do Alfa-Bisabolol

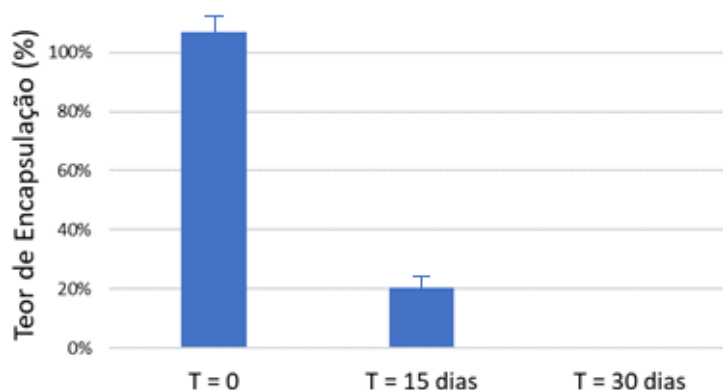
O teor de encapsulação do alfa-bisabolol diminuiu de cerca de 100% para 20% após 15 dias de preparação e para 0% após 30 dias (Figura 28).

Considerando que a estabilidade de uma nano formulação é um processo multifatorial, resultante da integridade físico-química dos componentes presentes, assim como de suas características biológicas e microbiológicas, de possíveis alterações das condições ambientais, das interferências decorrentes do método de síntese escolhido, proporção das matérias-primas designadas na

composição, condições de estocagem e contaminação microbiana, há vários possíveis interferentes (ALVES, 2018).

Para o presente estudo, não houve a utilização de conservantes na formulação com o intuito de evitar possíveis interferências físico-químicas de outros compostos nas análises iniciais da caracterização das NLS e CLN sintetizadas. Desta maneira, a interferência microbiológica é relevante, sendo este um fator com alta probabilidade de induzir a contaminação e consequente degradação do alfa-bisabolol presente na matriz lipídica, reforçada pela presença visível de placas fúngicas após 30 dias (ALVES, 2018).

Figura 28 - Teor de encapsulação do Alfa-Bisabolol (%) na formulação de CLN contendo Manteiga de Ucuúba e Óleo de Candeia (CLN 3) nos tempos 0, 15 e 30 dias após preparação.



Outro possível fator que poderia influenciar na estabilidade ao decorrer dos dias, e consequentemente, acarretar na liberação do alfa-bisabolol da matriz lipídica, é o potencial zeta. visto que, de modo geral é recomendado um valor em módulo acima de 30mV ao invés do ponto isoelétrico que a formulação apresenta (TAVEIRA, 2009).

Mendonça et al apresentou resultados satisfatórios com a utilização de manteiga de ucuúba para formação da matriz lipídica de CLN antineoplásica contendo doxorubicina, embora tenham sido sintetizadas através de emulsificação-ultrasonicação, o potencial zeta da CLN se encontrava próxima de

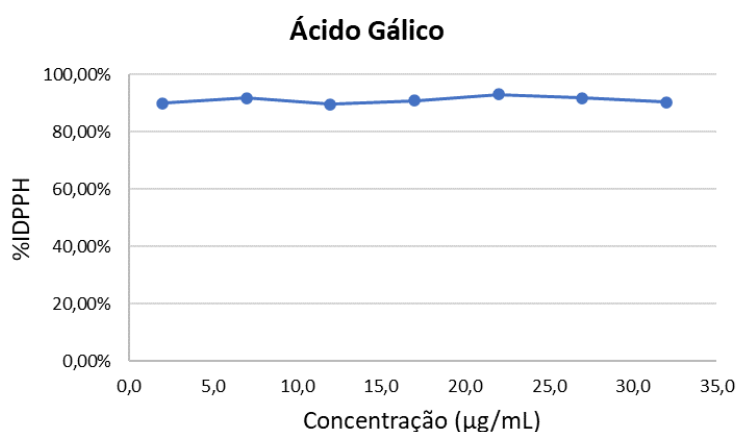
-30mV e o estudo da estabilidade baseou-se no período de 360 dias (MENDONÇA et al, 2020).

6.5 Avaliação da atividade antioxidante por sequestro do radical DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl)

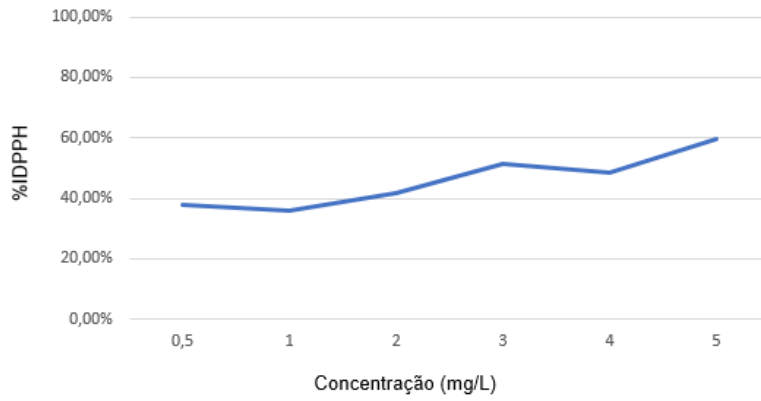
A avaliação antioxidante foi feita analisando a capacidade da formulação e de seus componentes separados em sequestrar o radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (radical DPPH), sendo reduzido a hidrazina, o que acarretou na descoloração das amostras e queda em sua leitura a 517nm. Os resultados provenientes da atividade antioxidante da manteiga de ucuúba, óleo essencial de candeia, NLS e CLN, foram satisfatórios e estão descritos na Figura 29.

Ao analisar as amostras, nota-se imediatamente o alto valor da inibição apresentada pelo ácido gálico (em torno de 90%), comportamento já esperado, visto que se trata de um padrão de ação antioxidante. Já o óleo essencial de candeia, por sua vez, mostrou menor atividade antioxidante em relação ao observado para a manteiga de ucuúba, com valores abaixo de 60% de inibição com a maior concentração testada (5mg/mL), mostrando relativo potencial antioxidante.

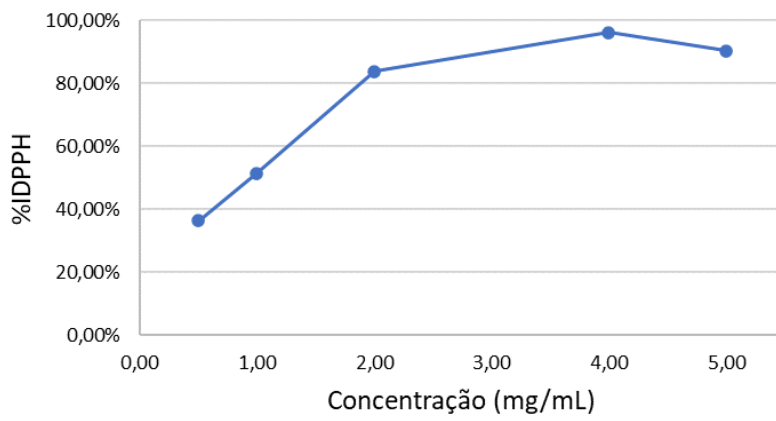
Figura 29 - Representação gráfica da avaliação do percentual de inibição do radical DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) para: A - Ácido Gálico (Controle), B- Óleo de Candeia, C- Manteiga de Ucuúba e D- formulações de nanopartículas [NLS (Ucuúba) e CLN (Ucuúba + Candeia)].



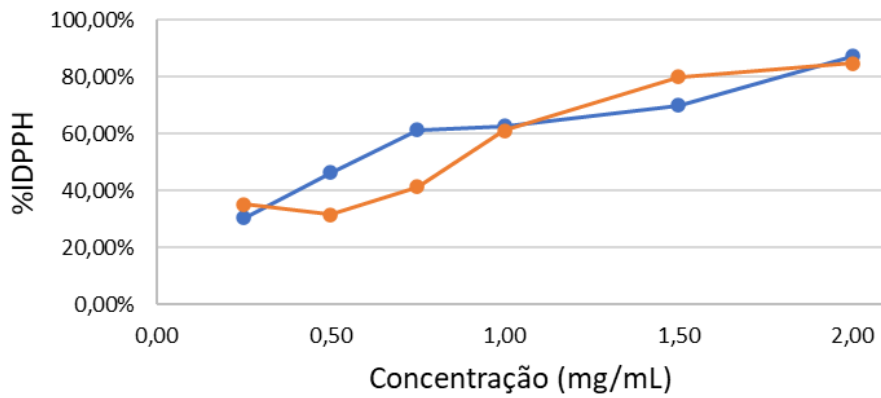
Óleo essencial de candeia



Manteiga de Ucuúba



Formulações



● NLS (Ucuúba) ● CLN (Ucuúba + Candeia)

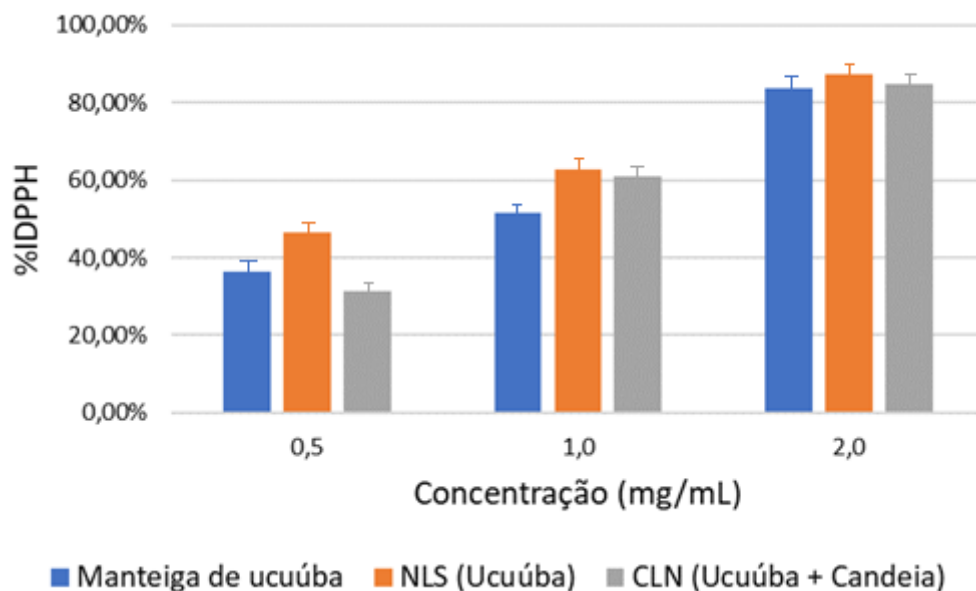
Kamatou & Viljoen sugerem, em estudo *in vivo*, um potencial antioxidante atribuído ao alfa-bisabolol, ao investigar a interferência do mesmo com espécies reativas de oxigênio durante análises de quimiluminescência feitas com a exposição de neutrófilos humanos à *C. albicans* e fMLP (N-formil-metionil-leil-leucil-fenilalanina), obtendo resultados que indicam uma significativa inibição do luminol pelo alfa-bisabolol, sugerindo uma melhora na capacidade antioxidante do sistema (KAMATOU, VILJOEN, 2009).

Embora Kamatou & Viljoen relatem uma atividade antioxidante *in vivo* do alfa-bisabolol (principal componente do óleo de candeia) em seu estudo, o autor cita que a performance *in vitro* não é satisfatória, apontando baixa atividade contra o radical DPPH, e com isso, demonstra a necessidade de mais estudos em relação ao efeito antioxidante em ambas condições (*in vitro* e *in vivo*), ao contrário da ação anti-inflamatória do alfa-bisabolol, já bem sedimentada na literatura (KAMATOU, VILJOEN, 2009).

A manteiga de ucuúba mostra uma atividade antioxidante que cresce com a concentração, embora não tenha mostrado uma relação linear. A ação antioxidante da manteiga de ucuúba já é bem conhecida, e os valores obtidos coincidem com os achados de Kaufmann (AMAZONOIL, 2022; CORDEIRO, RENATO, et al., 2018; BARROS, 2021; HIROMOTO et al., 2017; CARVALHO, 2021; KAUFMANN, 2019).

As formulações de NLS (manteiga de ucuúba) e CLN (manteiga de ucuúba e óleo de candeia) mostram um perfil parecido com o da manteiga de ucuúba pura, aumentando a atividade antioxidante com a concentração. Para as concentrações de 0,5; 1,0 e 2,0 mg/mL foi feita uma comparação entre manteiga de ucuúba e formulações de NLS e CLN que é mostrada na Figura 30.

Figura 30 - Comparação do percentual de inibição do radical DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) para Manteiga de Ucuúba e formulações de nanopartículas [NLS (Ucuúba) e CLN (Ucuúba + Candeia)] nas concentrações de 0,5; 1,0 e 2,0 mg/mL.



Nota-se um aumento da atividade antioxidante para a NLS (manteiga de ucuúba) em relação à manteiga pura e um ligeiro aumento em relação aos CLN (manteiga de ucuúba). Considerando a composição das duas formulações, sugere-se que a maior atividade antioxidante apresentada pela NLS ocorra pelo fato de esta ter maior concentração em termos de manteiga de ucuúba em relação à CLN.

No entanto, vale destacar que os CLN, mesmo com esta ligeira diminuição, ainda apresenta uma atividade antioxidante próxima à da manteiga pura e da NLS, com o adicional de oferecer os benefícios do óleo essencial de candeia, como a ação anti-inflamatória.

Baseado nos resultados acima, percebe-se que não só a CLN, como também a NLS podem ser vantajosas para a utilização industrial ao serem incorporadas como um insumo cosmético em produtos para *skincare* e *anti-aging*, enriquecendo as formulações com as propriedades rejuvenescedoras desejáveis pelo consumidor final.

A possibilidade em atender a demanda do mercado interno e mundial à tendência em utilizar ativos naturais, juntamente com o emprego da nanotecnologia ao explorar e proteger as propriedades terapêuticas almejadas desses ativos, possibilitando o uso dos mesmos sem alguns efeitos indesejáveis, como por exemplo, contribuir com o aumento da oleosidade, é de extrema importância para melhor aceitação das indústrias, pois é um ponto importante a ser considerado, principalmente no mercado nacional, visto que o índice de peles mistas e oleosas no Brasil é significativo. De acordo com a Sociedade Brasileira de Dermatologia, 57% dos brasileiros, em âmbito nacional, não utilizam produtos hidratantes faciais, contrastando por exemplo com o sul do Brasil, onde 56% da população faz o uso regular. Parte dessa melhor aceitação à utilização de produtos faciais está relacionada ao fato que 26% da população sulista apresentarem pele seca (SBD, 2010).

Portanto, a possibilidade de usufruir de nanopartículas como insumo cosméticos derivados das manteigas e óleos vegetais, sem contribuir com o sensorial tátil oleoso e desagradável ao produto, além de agregar valor perante a tendência da cosmética verde e riquezas da biodiversidade brasileira, reconhecida mundialmente, são ferramentas vantajosas para o setor cosmético e para melhor aceitação do consumidor final, principalmente da grande parcela que ainda não utiliza produtos faciais.

7. CONCLUSÃO

- Foi possível o desenvolvimento inicial de um insumo cosmético composto por um carreador lipídico nanoestruturado (CLN) com características físico-químicas promissoras para futuras incorporações em formulações cosméticas;
- Os ativos vegetais escolhidos para a formulação da CLN apresentaram atividades reparadora *anti-aging*;
- Os tensoativos selecionados apresentaram uma boa estabilidade inicial para a formulação, evitando a formação de agregados devida às suas características estéricas, mesmo com um potencial zeta da formulação não satisfatório;
- A CLN sintetizada apresentou um bom teor de encapsulação, porém é necessários mais estudos visando a criação de estratégias que contribuam com uma maior estabilidade do alfa-bisabolol;
- Avaliação da atividade antioxidante do nanocarreador foi satisfatória, comprovando estas propriedades provenientes da inserção da manteiga de ucuúba;
- Sugere-se maiores estudos perante à estabilidade a médio e longo prazo da formulação, assim como a inserção de métodos e/ou substâncias que evitem a proliferação microbiana.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIHPEC – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE HIGIENE PESSOAL, PERFUMARIA E COSMÉTICOS. **A Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos**. 2022.

ALVES, K. L. DA M. Desenvolvimento e avaliação de estabilidade preliminar de emulsões cosméticas utilizando nanopartículas lipídicas sólidas de Muru muru (*Astrocaryum murumuru*) e Ucuúba (*Viola surinamensis*). **bdm.unb.br**, 2018.

AMARAL, V. DO et al. Alfa-bisabolol: uma revisão de propriedades bioativas antiflogísticas. **Research, Society and Development**, v.10, n. 12, p. e447101220618, 26 set. 2021.

AMAZONOIL, 2022. **Manteiga Ucuuba (*Viola surinamensis*)**. Disponível em: <<https://www.amazonoil.com.br/pt/ucuuba>>

ALVES, N. C. Penetração de Ativos na Pele: Revisão Bibliográfica. **Amazônia Science & Health**, v. 3, n. 4, p. 36–43, 10 dez. 2015.

ARAUJO MARCO, Cláudia et al. Teor, rendimento e qualidade do óleo essencial de *Vanillosmopsis arborea* (Gardner) Baker (candeeiro) e sua ação alelopática. **Rev Cubana Plant Med**, Ciudad de la Habana, v. 20, n. 1, p. 131-141, marzo 2015

BAINS, U.; PAL, R. **Rheology and Catastrophic Phase Inversion of Emulsions in the Presence of Starch Nanoparticles**. *ChemEngineering*, v. 4, n. 4, p. 57, 19 out. 2020.

BALOGHT, T. S. et al. Ultraviolet radiation protection: current available resources in photoprotection. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 86, n.4, p. 732-742, 1 ago. 2011.

BARBOSA, J. H. P.; OLIVEIRA, S. L.; SEARA, L. T. E.. **O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes**. Arquivos Brasileiros de endocrinologia & Metabologia, v. 52, n. Arg Bras Endocrinol Metab, 2008 52(6), ago. 2008.

BARIL, M. B. et al. NANOTECNOLOGIA APLICADA AOS COSMÉTICOS. **Visão Acadêmica**, v. 13, n. 1, 28 nov. 2012.

BAROLI, B. Penetration of nanoparticles and nanomaterials in the skin: Fiction or reality? **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, n. 1, p. 21–50, jan. 2010.

BARROS, C. **Óleos vegetais em cosméticos**. 2021. Disponível em: <<https://www.cleberbarros.com.br/oleos-vegetais-em-cosmeticos/>>.

BERNARDO, Ana; SANTOS, Kamila; SILVA, Débora. **Pele: Alterações anatômicas e fisiológicas do nascimento à maturidade**. Revista Saúde em Foco – Edição nº 11 – Ano: 2019.

CAMOLESI, José. **Volumetria e teor de alfa bisabolol para a candeia**. Lavras. 2007.

CAYE, Marluci; RODRIGUES, Sonia; DA SILVA, Daniela; ADRIANO, Jerusa. **Utilização da Vitamina C nas alterações estéticas do envelhecimento cutâneo**. 2020.

CARVALHO, Juliana Giantini da Silva. **Estudo sobre formulações cosméticas naturais e princípios ativos de origem natural encontrados no Brasil**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), Pato Branco, 2021.

CHEMSRC. **SORBITAN STEARATE**. 2022 Disponível em: <https://www.chemsrc.com/en/cas/5093-91-4_892937.html>

CORDEIRO, R. M. et al. Supercritical CO₂ extraction of ucuúba (*Virola surinamensis*) seed oil: global yield, kinetic data, fatty acid profile, and antimicrobial activities. **Chemical Engineering Communications**, v. 206, n. 1, p. 86–97, 29 maio 2018.

CRF/PR – Comissão da indústria cosmética. **Eficácia de Produtos Cosméticos: Importância da Penetração de Ativos da Pele**, 2022.

CRODA, Personal Care. **Span™ 60**, 2022. Disponível em: <https://www.crodapersonalcare.com/pt-br/product-finder/product/2084-span_1_60>.

GOMES, G. V. D. L. **Produção por método da temperatura de inversão de fases, estudo de estabilidade físico-química, digestibilidade in vitro e citotoxicidade de nanopartículas lipídicas sólidas encapsulando beta-caroteno**. UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE DE ZOOTECNIA E ENGENHARIA DE ALIMENTOS, 2015.

NEVES, Kátia. **Nanotecnologia em cosméticos**. Revista de cosméticos e tecnologia. COSMETIC&TOILETRIES BRASIL, Vol. 20 Nº 1 (pág 22 a 27). Jan/Fev de 2008.

FORBES. **Brasil é o quarto maior mercado de beleza e cuidados pessoais do mundo**. 2020.

GALVÃO, Juliana Gouveia. **Desenvolvimento de formulação cosmética contendo carreadores lipídicos nanoestruturados à base de manteiga de Ourateasp.: uma estratégia nanotecnológica para o aumento da hidratação cutânea**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2015.

GOMES, G. V. DE L. **Produção por método da temperatura de inversão de fases, estudo de estabilidade físico-química, digestibilidade in vitro e citotoxicidade de nanopartículas lipídicas sólidas encapsulando beta-**

caroteno. Tese (Doutorado em Ciências da Engenharia de Alimentos) – Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2015.

HIROMOTO, Patrícia Joho; OLIVEIRA, Marcelo Vieira; LUZIA, Débora Maria Moreno; JORGE, Neuza. **CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DA MANTEIGA DE UCUÚBA (*Viola surinamensis*)**. In: Anais do Simpósio Latino-Americano de Ciência dos Alimentos | Galoá Proceedings, Campinas, 2017.

IBIS World. **Global Cosmetics Manufacturing Industry**, 2020.

JEON, J.-S. et al. Simultaneous Detection of Glabridin, (-)- α -Bisabolol, and Ascorbyl Tetraisopalmitate in Whitening Cosmetic Creams Using HPLC-PAD. **Chromatographia**, v. 79, n. 13-14, p. 851–860, 19 maio 2016.

JOSÉ, C. N. M. **Sua Consultora Natura: Brumas Ekos**. Disponível em: <<http://mazeconsultoranatura.blogspot.com/2009/08/brumas-ekos.html>>.

JUNIOR, A. P. D. **Preparação de carreadores lipídicos nanoestruturados a partir de cera de carnaúba e óleo de pracaxi contendo dexametasona para tratamento tópico de inflamações cutâneas**. UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO, 2016.

KAMATOU, G. P. P.; VILJOEN, A. M. A Review of the Application and Pharmacological Properties of α -Bisabolol and α -Bisabolol-Rich Oils. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 87, n. 1, p. 1–7, 29 out. 2009.

KAUFMANN, Giana Thais. **Desenvolvimento de carreadores lipídicos constituídos por lípidos da flora amazônica com propriedade antioxidante contendo fragrâncias 32 naturais para melhora do odor corpóreo relativo ao envelhecimento cutâneo**. 169 f. 2019. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2019.

KOVAČEVIĆ, A. B. et al. **Solid lipid nanoparticles (SLN) stabilized with polyhydroxy surfactants: Preparation, characterization and physical stability investigation**. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, v. 444, p. 15–25, mar. 2014.

LASZLO, 2021. Óleo essencial de candeia (95/98%).

LIMA, F. P. P.. **Envelhecimento cutâneo da pele: relação entre o excesso de carboidratos e a Reação de Maillard na formação de produtos de glicação avançada (AGES)**. Scire Salutis, v.8, n.1, p.1-7, 2019.
DOI: <http://doi.org/10.6008/CBPC2236-9600.2018.001.0001>

MENDONÇA, T.; CASTRO, S. **ESTUDO DE ESTABILIDADE DE CARREADORES LIPÍDICOS NANOESTRUTURADOS CONTENDO OS ANTINEOPLÁSICOS DOXORRUBICINA E CICLOFOSFAMIDA**. XXVIII Congresso de Iniciação Científica, UNICAMP.2020

MONTANARI, Tatiana. Sistema Tegumentar, UFRGS Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2022.

MÜLLER, R. H.; PETERSEN, R.D.; HOMMOSS, A.; PARDEIKE, J. **Nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic dermal products**. Advanced Drug Delivery Reviews, 59, p. 522-30. 2007.

NASCIMENTO, Beatriz Laura. Possibilidades cosméticas da fisioterapia dermatofuncional no tratamento da glicação do colágeno no envelhecimento cutâneo: Revisão integrativa. Universidade do sul de Santa Catarina. 2021.

Natura - **Ekos Ucuuba**. 2022. Disponível em: <<https://www.naturabrasil.fr/pt-pt/acerca-da-natura-brasil/as-nossas-gamas/ekos/ekos-ucuuba>>.

NÓBREGA, Ananda, et al. Antioxidant activity of Matricaria chamomilla L. extract and clinical efficacy of cosmetic formulations containing this extract and its isolated compounds. University of São Paulo, Faculty of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto, Brazil. 2013

ORTOLAN, M. C. A. B. et al. Influência do envelhecimento na qualidade da pele de mulheres brancas: o papel do colágeno, da densidade de material elástico e da vascularização. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 28, n. 1, p. 41–48, mar. 2013.

PARRINHA, Ana. **Novas Tendências em Cosmética Antienvhecimento**. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa. 2014.

PCC Group. **INCI Names - Search Engine - Product List – Ingredients**, 2022. Disponível em: <<https://www.products.pcc.eu/en/inci-names/peg-40-hydrogenated-castor-oil/>>.

POSCH, C. **Ageing research: rethinking primary prevention of skin cancer**. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, v. 35, n. 11, p. 2216–2218, 14 out. 2021.

PUBCHEM. **Sorbitan stearate**, 2022. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sorbitan-stearate>>

RABEH, Soraia, GONÇALVES, Márcia. **Avaliação de Feridas Crônicas na Assistência da Enfermagem. Material Complementar: Anatomia e Fisiologia da Pele**. USP. 2022.

SBD - Sociedade Brasileira de Dermatologia. **Envelhecimento**. 2022.

SBD - Sociedade Brasileira de Dermatologia. **Conheça a Pele**. 2022.

SBD - Sociedade Brasileira de Dermatologia. **Derma Brasil revela características regionais de cuidados com a pele**. 2010.

SCOLFORO, J.R.S; OLIVEIRA, A.D.de; DAVIDE, A.C.; MELLO, J.M.de; ACERBI JUNIOR, F. W. **Manejo sustentável da candeia *Eremanthus erythropappus* e *Eremanthus incanus***. Relatório Técnico Científico. Lavras. UFLA-FAEPE. 350p. 2002.

Sistema Tegumentar | Sistemas | Aula de Anatomia. 2022. Disponível em: <<https://www.auladeanatomia.com/sistemas/425/sistema-tegumentar>>.

SILVA, E. L. **Doutorado em Ciências Farmacêuticas (Conceito CAPES 5). Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, Brasil. Título: Desenvolvimento e avaliação de sistemas lipídicos nanoestruturados contendo ácido retinoico todo-trans e doadores de ácido butírico como alternativa para o tratamento do câncer.** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, 2015.

SILVEIRA, Camila Costa et al. **Estudo cienciométrico de Nanocosméticos.** Revista Brasileira de Iniciação Científica, [S.l.], v. 6, n. 2, p. 108-120, fev. 2019.

SOUZA, F. C. B. DE; SOUZA, R. F. B. DE; MORAES, Â. M. INCORPORATION AND RELEASE KINETICS OF ALPHA-BISABOLOL FROM PCL AND CHITOSAN/GUAR GUM MEMBRANES. **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, v. 33, p. 453–467, 2016.

TAVEIRA, S. F. **Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS) como carreadores de fármacos para o tratamento tópico do câncer de pele.** 2009. Tese (Doutorado em Medicamentos e Cosméticos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

TEMP, F. R. **HORMÔNIO ALFA ESTIMULANTE DOS MELANÓCITOS (α -MSH) NÃO MODIFICA AS CONVULSÕES INDUZIDAS POR PENTILENOTETRAZOL E POR PILOCARPINA EM CAMUNDONGOS.** UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA. Santa Maria – RG. 2013.

The Dermatology Review. **PEG-40 HYDROGENATED CASTOR OIL**, 2022 Disponível em: <<https://thederreview.com/peg-40-hydrogenated-castor-oil/>>.

TORRITON. ENVELHECIMENTO DA PELE, 2021. Disponível em:
<https://torriton.com.br/envelhecimento-da-pele-como-funciona/>

UNIFAL. Universidade Federal de Alfenas. **Histologia Interativa**. 2022.