

Alana Mascarenhas de Andrade

João Vitor de Oliveira

Letícia de Souza Ibanez

Marcella Santos Malafaia

Yumi Nagatsu Vanso

**TECNOLOGIAS DE ENTREGA DE INGREDIENTES ATIVOS
APLICADOS À DERMOCOSMÉTICOS**

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Lamolha

RESUMO

O uso de cosméticos é retratado há muito tempo na história. No início, baseava-se em pinturas corporais dos homens pré-históricos. No século XX, a fisiologia da pele e dos cabelos passou a ser mais estudada e surgiu o termo dermocosméticos, destinado aos cosméticos que possuem ingredientes ativos com efeitos farmacológicos. Vitaminas, ácido hialurônico, ácido salicílico e cafeína são alguns exemplos de ingredientes ativos amplamente utilizados em dermocosméticos na atualidade. Para aperfeiçoar suas propriedades e efeitos, as tecnologias de entrega têm sido aplicadas e estudadas. Foi realizada uma revisão literária narrativa, com o intuito de contextualizar o objetivo do presente trabalho, que é descrever diferentes tipos de tecnologias de entrega e suas vantagens. Abordou-se conceitos gerais da fisiologia da pele, sua permeação e sua influência sobre a ação dos ativos, a crescente tendência de ativos naturais advindos da biodiversidade brasileira, associação de ingredientes ativos clássicos com tecnologias inovadoras, a fim de proporcionar uma melhora na eficiência e qualidade do produto. Por fim, foram mencionados alguns dermocosméticos com algumas dessas tecnologias aplicadas no mercado brasileiro. Os diferentes sistemas de entrega, amplamente estudados e associados com diferentes moléculas, promovem benefícios tanto aos formuladores, quanto aos consumidores e permitem que indústrias cosméticas se sobressaiam em um mercado bastante competitivo. Portanto, novas tecnologias continuarão a ser desenvolvidas com propósito de superar as limitações encontradas nos sistemas anteriores.

Palavras-chave: Dermocosméticos. Sistemas de entrega. Nanotecnologia.

INTRODUÇÃO

Os dermocosméticos são produtos com princípios ativos farmacológicos na formulação que agem tanto na beleza quanto na saúde da pele. Esses produtos são considerados cosméticos grau 2 como cita a RDC N° 07, DE 10 DE FEVEREIRO DE 2015 , isso significa que eles precisam passar por testes e pesquisas que comprovem sua eficácia (BORGES, 2018). Contudo, o termo dermocosmético não é reconhecido pelas agências reguladoras como o *Food and Drugs Administration* (FDA), nos EUA e a ANVISA, no Brasil.

Os ingredientes ativos de formulações dermocosméticas são os responsáveis pela ação, ou seja, pelo efeito farmacológico, se diferenciando assim dos demais ingredientes, que são as substâncias inertes (SOUZA, et al, 2020).

Os ativos podem ser extraídos de plantas e alimentos ou serem sintetizados quimicamente. Dentre as suas principais funções, podem atuar na hidratação, clareamento, possuir ação esfoliante, antioxidante, antisséptica, anti-inflamatória, propriedades queratolíticas, entre outras. Esses ativos podem ser incorporados em diversas formas de apresentação, podendo ser elas: cremes e loções cremosas (emulsões), géis, pomadas, pós, aerossóis e bastões, por exemplo (SOUZA, et al, 2020).

Os dermocosméticos são conhecidos pelos consumidores e expectáveis por possuírem ingredientes ativos com tecnologias avançadas, embasadas cientificamente, a fim de se obter eficácia e resultados clínicos.

O mercado cosmético em geral é muito dinâmico, em constante movimento e evolução, as tendências mudam em alta velocidade. Para suprir as necessidades e interesses apresentados, dia a dia, pelos consumidores, as indústrias cosméticas precisam sempre buscar novas tecnologias para trazer produtos inovadores e mais eficazes para manter a competitividade num mercado tão vasto.

Tecnologias capazes de combater danos causados pela alta exposição à luz azul, neurocosméticos capazes de promover sensação de bem-estar, biomoléculas com mecanismos de ação similares aos mecanismos de

moléculas presentes no corpo humano, são alguns dos exemplos de tecnologias inovadoras presentes nos produtos encontrados nas prateleiras (IWAMOTO et al.,2016).

Com o avanço da tecnologia e a evolução dos dermocosméticos, nos últimos anos, o desenvolvimento de sistemas de entrega (*Delivery Systems*) vem crescendo abundantemente no mundo da cosmetologia. Nanoparticulados, nanoemulsões, lipossomas e nanosuspensões são alguns dos sistemas de entrega existentes no mercado, que podem trazer como benefício um aumento da superfície de contato dos ativos com a camada mais profunda da derme, além de diminuir a toxicidade que os ativos podem trazer (MEHNERT; MADER, 2012).

A estratégia relacionada ao desenvolvimento de tecnologias voltadas à dermocosméticos está ligada à potencialização, preservação e proteção dos ativos, melhorando a performance de entrega trazendo grandes expectativas de desenvolvimentos e resultados (PEGORARO,2016).

Nesse sentido, o propósito geral deste trabalho é descrever sistemas de entrega de ativos utilizados em dermocosméticos, abordando aspectos gerais da fisiologia da pele e sua permeação, conceituando dermocosméticos, sua história e seu desenvolvimento no Brasil, descrevendo as vantagens das tecnologias empregadas no desenvolvimento de dermocosméticos baseadas nos sistemas de entrega, citando alguns ativos associados a estas tecnologias disponíveis para serem inseridos nos dermocosméticos e mencionando alguns dermocosméticos com as tecnologias aplicadas no mercado brasileiro.

METODOLOGIA

Um extenso levantamento bibliográfico foi conduzido no período de agosto a novembro de 2021, utilizando PubMed, SciELO, Google Acadêmico, EBSCO, livros do acervo da biblioteca da Universidade São Judas Tadeu e outros bancos de dados. A pesquisa bibliográfica levantou uma diversidade de

estudos publicados em livros e revistas científicas de 2010 a 2021. A busca foi executada utilizando palavras chaves como cosmeceuticos, encapsulação, cosméticos, dermocosméticos, ingrediente ativo, sistema de entrega, sistemas de liberação de ingredientes ativos, nanotecnologia e seus termos correspondentes em língua inglesa para a elaboração do presente trabalho, que consiste em uma revisão literária narrativa.

REVISÃO DE LITERATURA

PELE

Para a compreensão do uso de dermocosméticos, seus ativos e as tecnologias, é de extrema importância conhecer o maior órgão: a pele. Composta por quase 2 metros quadrados e pesando cerca de 3 a 4 quilogramas, a pele é um órgão de revestimento do organismo, onde isola e faz comunicação com os meios (FRANGIE et al., 2018).

Esse órgão confere proteção contra agressões físicas, químicas e biológicas, evitando a penetração de agentes extrínsecos e ao mesmo tempo impedindo a perda de substâncias intrínsecas (HARRIS, 2017). Por apresentar uma estrutura ativa, a pele tem capacidade de se reparar e renovar. Apresenta também certo potencial de impermeabilidade, sendo de extrema importância para a homeostasia, pois garante termorregulação, controle hemodinâmico, além da produção e secreção de suor, sebo, melanina e queratina (ASSIS, 20014; AZULAY, 2017). Por fim, desempenha função estética e sensorial por meio de intermediários que possibilitam reconhecer a fisionomia, o toque, a maciez, a exalação de cheiros, a cor e a sensibilidade da pele (HARRIS, 2017).

A pele é dividida em três camadas: epiderme (superior), a derme (intermediária) e a hipoderme (profunda).

Epiderme

Camada superficial, composta por tecido epitelial estratificado, pavimentoso, avascular e queratinizado (ASSIS, 2014). A maior parte de sua

composição é composta por queratinócitos, que se dispõem em 4 camadas: basal, espinhosa, granulosa e córnea, da mais profunda à superficial, respectivamente. Há também uma camada esporádica, a lúcida (PETRI, 2017).

A função da camada basal é participar do processo de mitose, realizando regeneração da epiderme. Já a camada espinhosa é onde se inicia o processo de queratinização. A camada granulosa caracteriza-se pela presença de grande quantidade de grânulos de queratina que, após sua maturação, perdem o núcleo, se tornam achatadas, formando placas de queratina (HARRIS, 2017).

O estrato córneo é a camada visível da pele, a camada a ser cuidada por produtos e tratamentos existentes no mercado. É composto por queratina e combina-se com gorduras produzidas pela pele, auxiliando na impermeabilidade da água (FRANGIE et al., 2018).

Por fim, entre a camada córnea e a granulosa, há o estrato lúcido, porém o mesmo só aparece em locais em que a pele é mais grossa (como por exemplo, a sola do pé) e provém do excesso de fricção (HARRIS, 2017).

Outros tipos de células presentes na epiderme são os melanócitos que produzem a melanina, as células de Langerhans que tem função imunológica e as células de Merkel que são integradas ao sistema nervoso (PETRI, 2017).

Derme

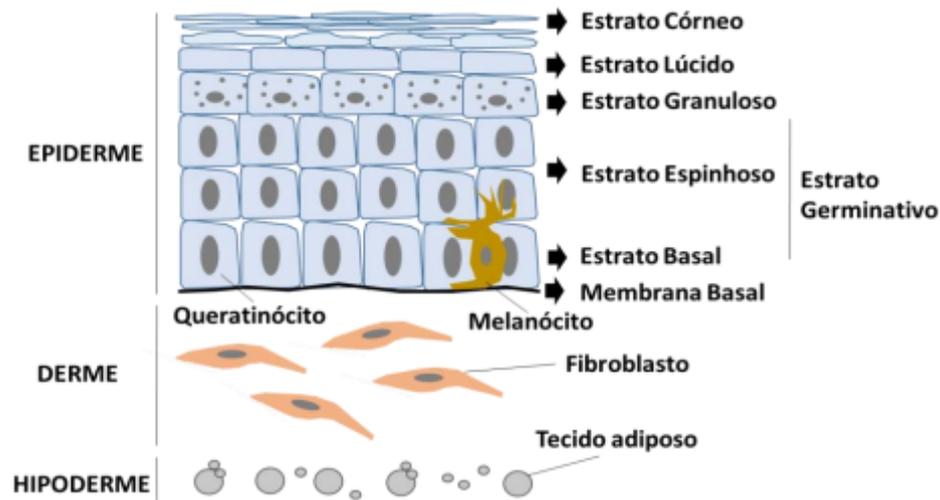
Camada que acomoda vasos, nervos e anexos epidérmicos, faz interação com a epiderme, tendo assim como papel parcial, regular a temperatura, dar suporte na irrigação vascular e juntamente com as células de Langerhans, trabalhar na proteção do sistema imunológico (HARRIS, 2017).

Essa faixa compõe-se basicamente de gel, sendo rico em mucopolissacarídeos e três tipos de fibras: colágenas, elásticas e reticulares (RIVITTI, 2018).

Hipoderme

Camada mais profunda da pele, composta por tecido adiposo, participa como reserva nutricional, além de realizar isolamento térmico e proteger de pressões e traumas externos (RIVITTI, 2018).

Figura 1 - Estrutura da pele



Fonte: SOUSA (2018).

Permeação cutânea

Para que os dermocosméticos façam efeito, os ativos precisam chegar ao seu local de ação e desempenhar a ação tópica efetiva de modo que não sejam absorvidos pelo organismo, evitando assim, um efeito sistêmico indesejado (CRF-SP, 2018). Por isso são muito estudadas tecnologias que permitem a permeação de ativos até as diferentes camadas da pele (SOUSA, 2018).

Diferente dos cosméticos grau 1, que agem somente nas camadas externas da pele de forma tópica promovendo hidratação ou renovação, os dermocosméticos, dentro da classificação de grau 2, possuem princípios ativos que são capazes de atravessar camadas mais profundas, sem serem absorvidos a ponto de realizar ação sistêmica (STOCCO, SILVA, FARIA, 2014). Portanto, para que os dermocosméticos façam efeito, é necessário atravessar a barreira do estrato córneo (CRF-SP, 2018).

A relação entre o ativo e a influência que terá na pele se dá através da permeação e penetração. Conforme descreve Alves (2015), “A penetração é o processo pelo qual o ativo passa somente pelo estrato córneo, enquanto que a permeação é quando o ativo passa pela epiderme e alcança a derme” (ALVES, 2015, p. 38).

No entanto, há fatores relacionados ao ativo, que afetam sua permeabilidade na pele como sua hidrofiliabilidade, grau de ionização, degradação enzimática, carga e tamanho da molécula, coeficiente de partição água/óleo. Além dos fatores relacionados à formulação, como a concentração do ativo, a presença de promotores para auxiliar na absorção do ativo, composição óleo/água, tamanho de partícula e pH (CASTELLANI, 2012).

Há diversos fatores que influenciam na permeabilização de ativos, podendo alterar a forma de entrega dos dermocosméticos, como por exemplo, a estrutura da pele de forma intrínseca, as propriedades dos ativos, fatores patológicos e fisiológicos.

A idade, que deixa a pele mais frágil e sensível, podendo ser maior a penetração de ativos em idosos e neonatos. A região anatômica onde o produto é aplicado, como por exemplo, as regiões mais superficiais e delicadas da pele, como axilas, face, couro cabeludo são altamente permeáveis e portanto, susceptíveis a liberação transdérmica de ativos. A descamação da epiderme ocorre a cada 3 semanas, portanto uma descamação anormal pode aumentar ou diminuir a absorção do ativo na pele (GALEMBECK, 2010; GASPERI, 2015).

HISTÓRIA DOS COSMÉTICOS

O histórico da cosmetologia começa há pelo menos 30 mil anos atrás, onde os homens pré-históricos realizavam pintura corporal como forma de proteção e com intenção de imitar seus inimigos (CHAUDHRI, 2014).

Os primeiros relatos do uso efetivo de cosméticos, se dá no antigo Egito, onde os egípcios usavam o leite de cabra e mel para extrair suas propriedades, e assim utilizarem nos seus chamados banhos rejuvenescedores (MORAES et al., 2019).

Com a evolução do homem e suas tecnologias, a história foi se desenvolvendo (MILREU, 2012). No século XIX houve a revolução industrial, com isso houve uma procura por matérias-primas com menor custo. tais como: uréia, ácido benzóico, soda, glicerina, peróxido de hidrogênio, óleo mineral refinado, vaselina, talco, entre outros (WANG et al., 2015).

Tal mercado vem crescendo de forma significativa, então há a necessidade do aumento da produção de produtos cosmeceuticos (produto cosmético com ação terapêutica), o que pode ocasionar uma imagem melhor para os consumidores fazendo com que se cuidassem cada vez mais e buscando tais produtos.

O estudo da fisiologia da pele e cabelos foi se tornando cada vez mais frequente no século XX, assim desenvolveu-se o termo dermocosméticos. Definidos como cosméticos com ingredientes ativos, surgiram na mesma época que o desenvolvimento de enzimas, vitaminas, hidroxiácidos, lipossomas, nanopartículas e polímeros (MIGUEL, 2011). Na metade do mesmo século, surgiram as primeiras indústrias no Brasil, que cresceram e evoluíram, posicionando o país entre os três primeiros países com o maior mercado consumidor no começo do século XXI (CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DE GOIÁS, 2010).

Atualmente, foram surgindo diversos ativos, proporcionando assim uma estabilidade do comércio de cosméticos, possibilitando assim a diferenciação dos produtos cosmeceuticos, como por exemplo: cremes esfoliantes ou enzimas antioxidantes que podem ser carreados ou não por um sistema especializado (SOUZA, 2015).

COSMÉTICOS E DERMOCOSMÉTICOS

Os produtos cosméticos são classificados de acordo com sua funcionalidade, área abrangida, modo de usar e os cuidados a serem observados. O primeiro grau se refere a produtos com risco mínimo. Sua formulação se caracteriza por possuir propriedades básicas ou elementares,

cuja comprovação não seja inicialmente necessária e não requer informações detalhadas quanto ao modo de usar e suas restrições.

Cosméticos grau 2 caracterizam-se por apresentarem um risco potencial e sua formulação possui indicação específica. Suas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados, modo e restrições de uso. Nos cosméticos atuais procura-se aliar propriedades terapêuticas através do uso de ativos eficazes, o que se convencionou chamar de cosmecêutica, a cosmética terapêutica (GASPERI, 2015).

O vocábulo cosmecêutico foi criado por Albert Montgomery Kligman em 1984 e segundo ele, um produto cosmecêutico está entre uma droga e um cosmético. Ele faz algo superior a colorir a pele e inferior a que um fármaco terapêutico faria. O criador ainda explica que isto não é uma definição geral, somente um conceito afável que é adotado de acordo com o regime de cada país onde estes produtos são comercializados. Cosmecêuticos, dermocosméticos e nutracêuticos são nomenclaturas de sentido parecidos, e igualmente, nenhuma delas tem legislação própria (DRAELOS, 2005 apud NUNES, 2016, p. 36).

A indústria cosmética, por fim, define dermocosméticos como produtos cosméticos que proporcionam efeitos semelhantes ou similares aos dos medicamentos. Esse nome foi dado para diferenciar o cosmético que possui tecnologia avançada capaz de carrear suas substâncias ativas até atingir a derme, passando pela epiderme e perpassando a junção dermo epidérmica (SOUZA, 2020).

Dermocosméticos e o Brasil

Nos últimos 5 anos o mercado global de dermocosméticos cresceu 16,6%, atingindo US\$ 14,4 bilhões em 2019, o Brasil registrou uma elevação de 57,5%, passando de R\$1,5 bilhão em 2014, para R\$ 2,4 bilhões em 2019, segundo a *Euromonitor International*. Considerando apenas a categoria de cuidados com a pele, o salto foi ainda maior: 78% em 2019, atingindo R\$1,4 bilhão, sobre 2014, quando as vendas eram de apenas R\$807,4 milhões (MENDONÇA, 2020).

O Brasil apresenta um forte mercado na questão de dermocosméticos, em constante crescimento isso se deve além dos próprios consumidores, a vasta gama de matérias-primas que o território brasileiro apresenta, permitindo assim diversas inovações em produtos e uma variedade maior de produtos para os consumidores escolherem e consumirem (MENDONÇA, 2020).

Figura 2 - Tabela ranking mundial de consumo de dermocosméticos

COSMETIC INNOVATION			
DERMOCOSMÉTICOS			
Global – Top 10 Países – 2019			
Posição		País	US\$ Milhões
1º		Estados Unidos	3.097,60
2º		China	1.961,50
3º		França	1.620,50
4º		Alemanha	906,1
5º		Japão	791,5
6º		Itália	711,9
7º		Brasil	619,5
8º		Espanha	465,6
9º		Reino Unido	309
10º		Coreia do Sul	264,2

Fonte: Euromonitor International

Fonte: Euromonitor International (2019).

COMPOSIÇÃO DOS DERMOCOSMÉTICOS

De acordo com Fernando Galembeck e Yara Csordas (2021), os componentes de um produto cosmeceútico são classificados de acordo com suas funções e podem ser categorizados em veículos e/ou excipientes, adjuvantes e ativos cosméticos. Os veículos e excipientes são os ingredientes inativos, aqueles que não possuem ação terapêutica e servem para dar forma ao cosmético, veicular os ativos da formulação e assegurar a estabilidade. Sua natureza pode ser sólida, semissólida ou líquida.

Adjuvantes são aqueles que possuem ação modificadora ou corretiva de propriedades, tais como, emolientes, silicones, ceras, umectantes, tensoativos, corantes, conservantes e fragrâncias (GALEMBECK; CORDAS, 2021).

Os princípios ativos, que podem ser de origem natural, sintéticos ou semissintéticos, são substâncias químicas que promovem o efeito terapêutico no local o qual o cosmético será aplicado, responsáveis pela ação específica indicada. Devem ser aprovados em testes de segurança, para confirmar a ausência de possíveis irritações, alergias, sensibilidade, fototoxicidade através de testes in vitro e clínicos (MATIELLO et al., 2019).

Os ativos sintéticos são bastante utilizados por serem de baixo custo, multifuncionais, e eficácia comprovada. Entre estes estão inclusos o EDTA (sequestrante), retinol (anti envelhecimento), ureia (hidratante), entre outros. Ativos de origem natural (animal ou vegetal) com modificações químicas são os semissintéticos, como o ácido lactobiônico (esfoliante). Os de origem natural (animal, mineral e vegetal) são aqueles que não possuem modificações químicas. Através de processos físico-químicos e técnicas específicas de extração é possível obter ativos de origem vegetal ou seus metabólitos secundários, normalmente associados a estratégias de defesa dos vegetais e que , apresentam diversos usos para cosméticos, podendo ser utilizados após comprovação de segurança (CASTELLANI, 2012).

Um dos segmentos que está em expansividade no mercado é a formulação de produtos com ativos naturais criando maior conjunto de ingredientes e combinações para a formulação (MIGUEL, 2012).

A Amazônia brasileira compreende mais de 5 milhões de km quadrados de florestas úmidas. A biodiversidade do Brasil possui destaque no cenário internacional pelo rico bioma, se tornando polo da maior diversidade tropical do mundo (MMA, 2021).

Possui grande potencial para inovações e descobertas científicas que abrange diversos setores econômicos na área de tecnologia, bens e serviços biotecnológicos, impulsionando a estruturação de cadeias produtivas e foco em centro de pesquisas com atividades voltadas para a identificação de

componentes do patrimônio genético com valor de uso, para desenvolvimento de produtos ou pesquisa, chamado bioprospecção (CGEE, 2013).

É essencial destacar a importância da atenção sobre a expansão das atividades nesses setores para ver se está contribuindo, de fato, para o desenvolvimento de forma positiva da região como uma simbiose sustentável. No ramo cosmeceútico se está agregando valor e contribuindo para a modernização de atividades produtoras, extrativistas, comunidade científica e empreendedores em geral (MIGUEL, 2012).

A potencialidade da biodiversidade amazônica no setor cosmético e seus ativos possuem propriedades para aplicações cosméticas. A exemplo, verifica-se a utilização de alguns produtos conhecidos vindo da extração de frutos originários da Amazônia. A Andiroba (*Carapa guianensis*), pela extração de óleos das sementes, possui aplicação cosmética para cremes faciais, emolientes e analgésicos; Babaçu (*Orgignya martiana* e *Orgignya Speciosa*) o óleo do caroço possui propriedades anti-inflamatórias de uso externo, bastante utilizada em cremes; Bacuri (*Platônia insignis*) do caroço, é retirado óleos e gorduras para pomadas e cremes; Castanha-do-Brasil (*Bertholletia excelsa*) óleos insaturados para cremes e pomadas retirados do caroço (KLEIN, 2011).

A busca por cosméticos onde há um equilíbrio entre tecnologia e ativos derivados de produtos naturais é uma tendência que pretende crescer pela conscientização do consumo e dos ingredientes que são muitas vezes desconhecidos em rótulos de cosméticos (FLOR et al., 2019).

TECNOLOGIAS DE ENTREGA DE INGREDIENTES ATIVOS

Tecnologia empregada no desenvolvimento de dermocosméticos

Não é de hoje que as indústrias querem inovar no desenvolvimento da criação de seus produtos com o foco de aumentar a produtividade, qualidade do produto e oferecer uma redução de custos gerado durante todo o processo de compra, fabricação e venda.

Infelizmente, as indústrias brasileiras são caracterizadas por um atraso considerável com relação às indústrias multinacionais, principalmente quando a pauta do assunto trata-se de aplicações em pesquisa, desenvolvimento e inovação (PD&I).

Para Yamaguishi (2014, p. 7):

O paradigma tecnológico histórico favoreceu a busca de industrialização mais intensiva, concentrada em produção e comercialização, em detrimento das atividades de PD&I e produção de farmoquímicos. O mercado brasileiro cresceu e ocupa a 6ª posição no ranking mundial, porém ainda é deficiente em termos de inovações.

Segundo os dados retirados da Associação Brasileira de Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (Abihpec), o Brasil está ocupando o terceiro lugar no ranking do mercado mundial destes produtos, que acaba ultrapassando a França e localizando-se logo atrás dos Estados Unidos e Japão (DAUDT et al., 2013).

Entretanto, levando em consideração que a população brasileira é um dos maiores consumidores de higiene pessoal, cosméticos e produtos de perfumaria, a aplicação de avanços tecnológicos e desenvolvimento de novos produtos seria uma forma de aumentar a variabilidade dentre os produtos já existentes hoje no mercado de trabalho (DAUDT et al., 2013).

Mesmo sendo um grande consumidor, o Brasil teria a capacidade de inovar mais rapidamente do que os demais setores, oferecendo sempre novos produtos e modificando processos, permitindo notável crescimento para este tipo de indústria. Ou seja, além de aumentar a sua produtividade, processo, variedade de formulações e aplicações, o Brasil conseguiria aumentar o seu leque de insumos e ativos nacionais, diminuiria custos para o processo produtivo, aumentaria a estabilidade de produtos ou a validade dos mesmos, além de aumentar a competitividade entre as indústrias nacionais (CREMASCO, 2013).

A empresa nacional, O Boticário, foi a primeira indústria a desenvolver um produto que possuía uma tecnologia de ativo, ou seja, uma tecnologia de entrega diferenciada para conseguir atribuir o ativo de uma forma diferente ao entrar em contato com a camada da pele. Segundo Gonçalves (2014, p. 2), “a

nanotecnologia é um dos principais focos das atividades de pesquisa, desenvolvimento e inovação em todos os países industrializados do mundo”.

Slack et al. (2006) conforme citado por Florêncio e Campos (2019, p. 655), apresentaram uma estratégia que o conjunto de decisões e aplicações fazem uma ação e um posicionamento para a organização de uma forma totalmente diferente para a indústria do embelezamento, o que acaba desencadeando novos produtos em melhores condições.

A indústria de cosméticos, cujo setor é movido a recursos e lançamentos de novos produtos e na renovação de suas fórmulas, segue tendências sazonais de modas e costumes (ALMEIDA, 2006 apud CAMPOS; FLORÊNCIO 2019, p. 655).

Modernos sistemas de entrega empregados na indústria de dermocosméticos

Os *Delivery Systems* são sistemas de entregas diferenciados, com o intuito de melhorar a entrega dos ativos, inovar a tecnologia aplicada nas formas cosméticas ou cosmecêuticas, desenvolver novas formas de apresentação e proporcionar uma liberação prolongada (COSTA; SANTOS, 2017).

Um exemplo de *delivery systems* que vem crescendo significativamente é baseado na nanotecnologia e suas aplicações nos dermocosméticos, conseguindo alcançar níveis mais profundos da camada da pele. “Os nanomateriais apresentam características muito específicas, destacando-se o fato de apresentarem uma elevada razão área de superfície/volume permitindo um aumento da profundidade de penetração através das camadas da pele, além de permitirem uma liberação controlada do ativo em questão (MARÇALO, 2013)”.

A nanotecnologia é a ciência que estuda e desenvolve um sistema em escala nanométrica. Conseguindo aprofundar seus conhecimentos em física, biologia, engenharia de materiais, medicina, eletrônica e outras ciências. Ou seja, por ser uma ciência multidisciplinar, acaba envolvendo e desenvolvendo

um sistema com partículas pequenas de até 1-1000 nm, além de descobrir propriedades da matéria em uma proporção de nanoescala. Devido ao seu tamanho ser muito pequeno, os nanomateriais conseguem alterar propriedades como estabilidade, reatividade e a habilidade de interação entre as moléculas e os sistemas (GONÇALVES, 2014).

Segundo Gonçalves (2014), os nanocosméticos foram inseridos nas indústrias de cosméticos de forma convencional, onde foram criadas linhas de produtos diferenciados, que em sua base de formulação, apresentavam alguma nanotecnologia acoplada, além de serem desenvolvidos em um setor específico das indústrias químicas juntamente com os produtos de higiene pessoal e perfumaria.

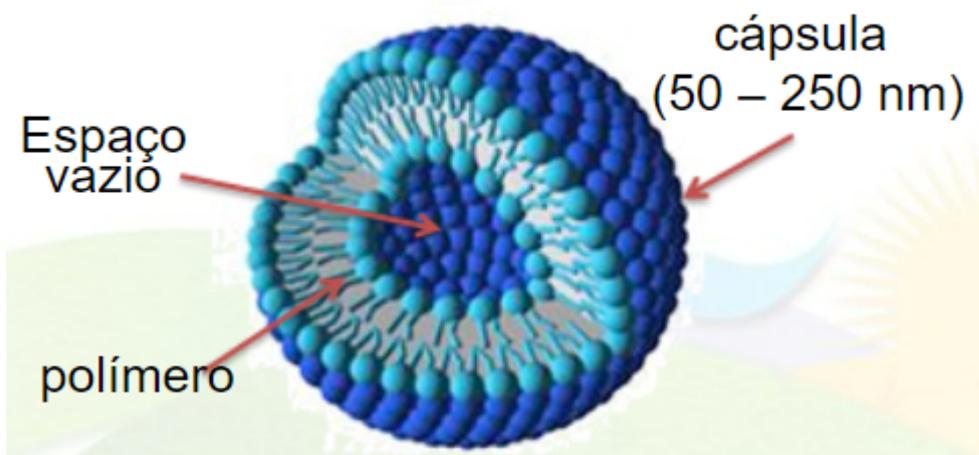
Alguns exemplos de tecnologias encontrados hoje no mercado são: nanoemulsões, lipossomas, nanosuspensões, niossomas, fitossomas, transfersomas, etossomas, nanopartículas lipídicas (SLN), vetores lipídicos nanoestruturados ou carreadores de lipídios nanoestruturados (NLC), nanopartículas poliméricas, micropartículas poliméricas, micropatch, microencapsulação, nanoencapsulação, microemulsão, emulsão pickering, nanocristais, dendrímeros, cubossomas, nanoesferas, as nanocápsulas e os drones.

Sistemas nanoparticulados

Nanocápsulas

As nanocápsulas são sistemas reservatórios que em sua estrutura apresentam um núcleo geralmente de caráter oleoso sendo revestido por um polímero. As substâncias ativas podem encontrar-se no núcleo, ou incorporada na parede ou no invólucro. Sua liberação acontece na maioria das vezes por dissolução ou desintegração do invólucro do polímero ou dissolução da substância na partícula (ANTUNES, 2016).

Figura 3 - Estrutura da nanocápsula



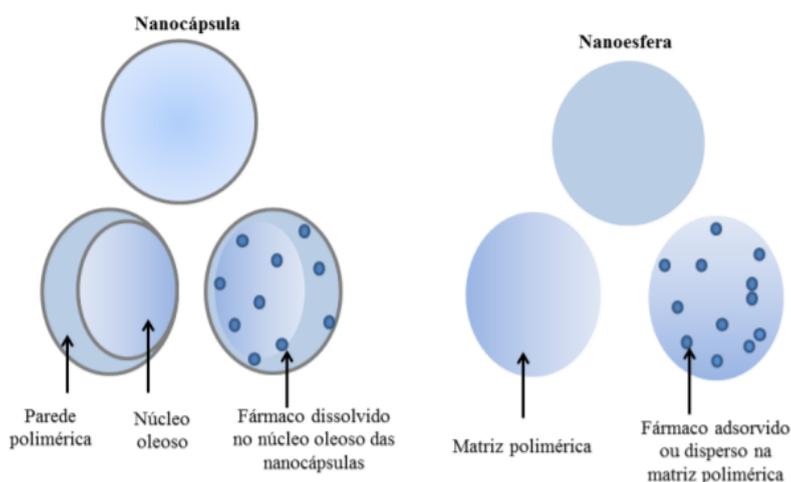
Fonte: Adaptado de ANTUNES (2016).

Conforme relatado por Bezerra (2017), alguns exemplos de polímeros que podem ser utilizados na forma nanocápsulas são policaprolactona, o ácido polilático, poli(ácido glicólico) e poli(ácido glicólico-co-ácido lático).

Nanoesferas

Diferentes das nanocápsulas, as nanoesferas são estruturas maciças, ou seja, apresentam uma matriz sólida devido a agregação de monômeros formando polímeros. A substância ativa encontra-se dissolvida, recolhida, ligada quimicamente ou adsorvida aos seus constituintes. Além de não apresentar propriedades oleosas em sua composição (BEZERRA, 2017).

Figura 4 - Representação esquemática de nanocápsulas (NC) e nanoesferas (NE) poliméricas



Fonte: MICHELS (2016).

As nanoesferas conseguem modificar alguns grupos como: grupos funcionais negativos, carboxilatos ou sulfatos, suas superfícies são repelidas por substratos como o vidro e a mica (FRANCO, 2013).

Nanopartículas poliméricas

Utilizando substâncias de nanomateriais de polímeros naturais, como celulose e quitosona, para a formação de produtos cosméticos, foi descoberto que existe uma vantagem de grande importância para a indústria do dermocosméticos: a diminuição da toxicidade (ALVES, GUTERRES, POHLMANN, 2019; MARÇALO, 2013).

Segundo pesquisas realizadas por Marçalo (2013), os poros que formam a celulose funcionam como vesículas que entregam os ativos. Os “nanocristais de celulose estabilizados com carboximetilcelulose possuem uma elevada capacidade de estabilização e de conferir viscosidade ao sistema”. Devido a celulose não apresentar caráter aquoso em sua estrutura, seu perfil viscoso é alterado, o que favorece a estabilização do pH, da temperatura e das forças iônicas das substâncias ativas (NASCIMENTO et al., 2016).

Já as quitosonas, sendo mais utilizados sob a forma de nanopartículas em cosméticos, não possuem toxicidade quando utilizados de forma tópica, além de conseguir atravessar a pele e aumentar a água do estrato córneo, aumentando a passagem de fluxo da membrana celular e reduzindo o potencial energético da célula (MARÇALO, 2013).

Nanocristais

Nanocristais são agregados que compreendem várias centenas de milhões de átomos que combinados, são usados para a entrega de ativos pouco solúveis. O tamanho típico destes agregados é entre 10-400 nm e eles exibem propriedades físicas e químicas algures entre as dos sólidos e moléculas (LIU et al., 2018; MARÇALO, 2013).

A tecnologia de nanocristais é um método atraente para a distribuição transdérmica de fármacos insolúveis em água, uma vez que a literatura

demonstrou que a penetração e a biodisponibilidade dos fármacos insolúveis em água administrados por via transdérmica aumentaram significativamente e melhoraram com a tecnologia dos nanocristais (LIU et al., 2018).

Nanotransportadores tipo reservatório

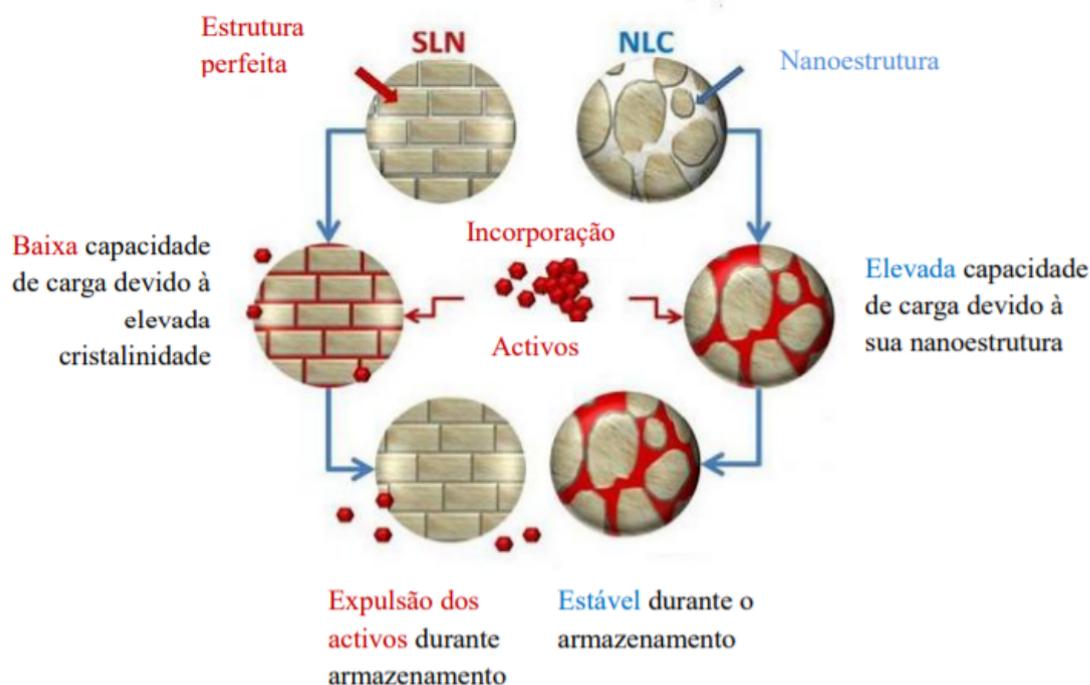
Nanopartículas lipídicas sólidas e vetores lipídicos nanoestruturados

As nanopartículas lipídicas sólidas (SLN), primeira geração, são oriundas dos lipídeos sólidos, como por exemplo triglicerídeos, glicerídeos parciais, ácidos graxos, esteróides e cera. Sua estrutura é constituída por um núcleo sólido revestido por uma camada de agentes tensoativos (BEZERRA, 2017). Este tipo de partículas tem a capacidade de serem preparadas com diferentes tamanhos, de 50 a 1000 nm (ANTUNES, 2016). Esses ingredientes são bem toleráveis fisiologicamente e aprovados para aplicações farmacêuticas em humanos (FAHNING, 2011).

Por aderir a substância ativa juntamente a parte sólida das nanopartículas, esse sistema apresenta inúmeras vantagens, porém, a principal desvantagem é que faz com que haja um alto grau de cristalização da substância, ou seja, pelo fato da substância ativa possuir um pequeno espaço, a mesma acaba cristalizando e isso faz com que haja uma diminuição da liberação, além de diminuir a eficácia do encapsulamento e a estabilidade do produto (MEHNERT; MÄDER, 2012).

Devido a essa limitação, houve o surgimento da segunda geração, vetores lipídicos nanoestruturados (NLC). Esse sistema apresenta uma matriz mista, sendo uma porção sólida, devido a temperatura corpórea e uma porção líquida que se encontra em temperatura ambiente. Esse tipo de sistema diminui a baixa eficácia de encapsulação das nanopartículas lipídicas sólidas (ANTUNES, 2016).

Figura 5 - Principais diferenças entre as SLN e NLC



FONTE: SANTOS (2012).

Nanoemulsões

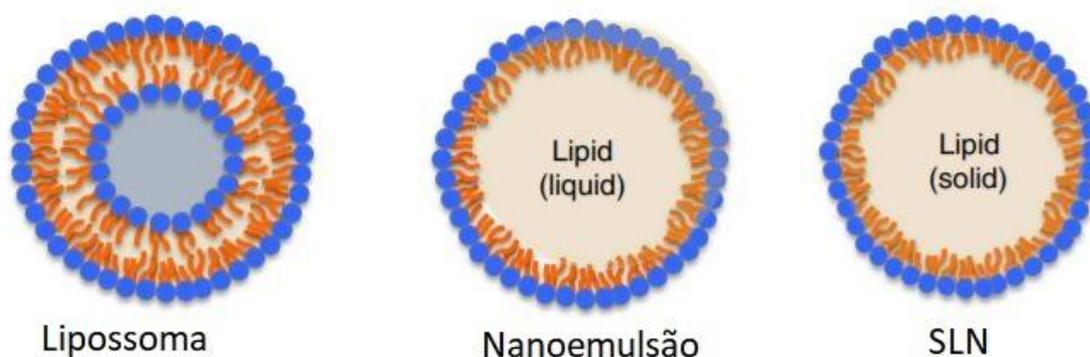
As nanoemulsões, miniemulsões, ou emulsões dispersamente finas são sistemas que apresentam uma fase oleosa e uma fase aquosa, mais a adição de um agente tensoativo ou um agente emulsivo, podendo ser uma dispersão óleo em água (o/a) ou água em óleo (a/o), fazendo com que a emulsão consiga se “misturar”, devido a diminuição do tamanho da gota, impedindo que ocorra os fenômenos de sedimentação, floculação e coalescência (DAUDT et al., 2013; LOW, 2020).

A fase aquosa pode conter ingredientes ativos e conservantes hidrofílicos, enquanto a fase oleosa é tipicamente composta por ativos lipofílicos mais um óleo, podendo ser óleo mineral, óleo de silicone, óleo vegetal, ésteres ou ácidos graxos (DAUDT et al., 2013).

A maior particularidade das nanoemulsões é a elevada estabilidade das gotículas pequenas, contra fenômenos de coalescência, “creaming” e separação de fases, face a alguma diluição e mudanças de temperatura (LOW, 2020). E uma das suas vantagens é aumentar a hidratação da pele e a sua

elasticidade, já que o ativo tem maior possibilidade de atingir o estrato córneo. Outra vantagem a ser apresentada é que com a utilização do sistema de nanoemulsão, muitos ativos que possuem pouca solubilidade podem ser utilizados (BEZERRA, 2017).

Figura 6 - Estrutura do lipossoma, nanoemulsão e SLN



Fonte: Adaptação de WANGA et al., 2014.

Lipossomas

Os lipossomas são vesículas esféricas que possuem um núcleo aquoso envolvido por uma bicamada fosfolipídica. O diâmetro destas vesículas varia entre 20 nm a 100 nm de micrómetros (BEZERRA, 2017; COSTA, SANTOS, 2017).

Por apresentar uma similaridade com as células do corpo humano além de possuir em sua composição uma parte hidrofílica e lipofílica, esse sistema é capaz de encapsular substâncias ativas com características aquosas e lipídicas (BEZERRA, 2017).

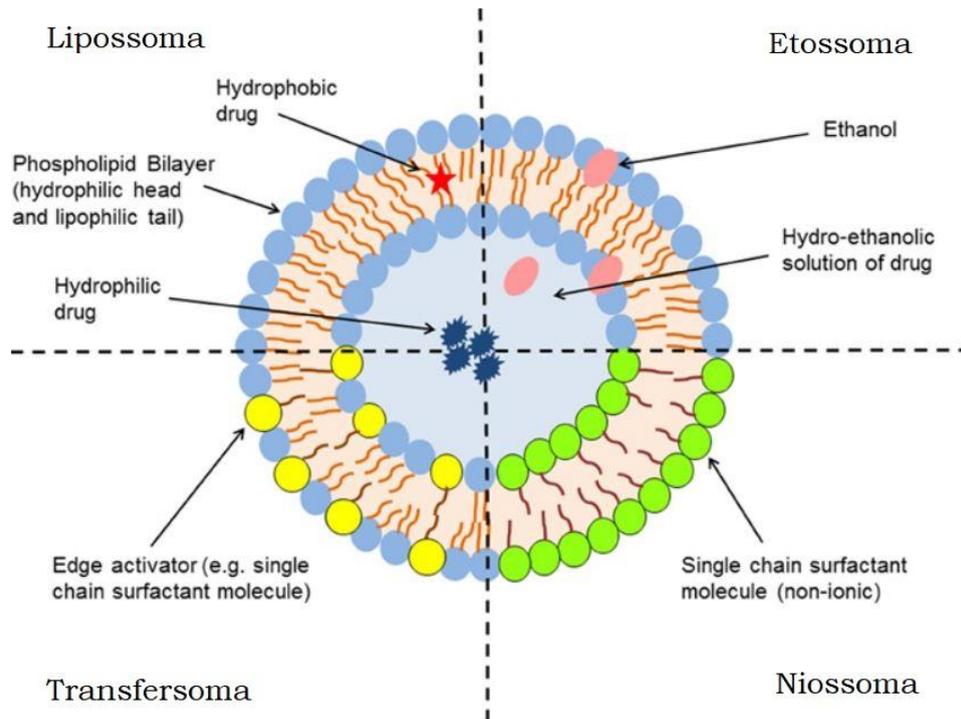
Diferentemente das nanoemulsões, conseguem estabilidade de forma espontânea uma vez que as nanoemulsões precisam ter contato com uma fase aquosa. Além disso os lipossomas são biodegradáveis, possuem biocompatibilidade, biologicamente inertes, apresentando fraca imunogenicidade, limitada toxicidade, tempo de circulação prolongado e capacidade de prolongar a vida útil dos produtos (COSTA, SANTOS, 2017; GOODGER et al, 2012).

A classificação dos lipossomas também é muito ampla, podendo apresentar variados tamanhos, como pequeno, médio, grande ou gigante; pode

ser encontrado em lamelaridade ou número de bicamadas, sendo única ou multicamadas.

Outras vesículas que não são os lipossomas, mas cuja estrutura é semelhante, estão atualmente sendo utilizadas com o objetivo de aumentar a penetração de substâncias através da pele, e que são os niossomas, fitossoma, transfersomas e etossomas (ANTUNES, 2016).

Figura 7 - Estrutura do lipossoma, etossoma, transfersoma e niossoma



Fonte: HUA (2015).

Niossomas

Os niossomas são vesículas formadas por lipossomas sintéticos. São vesículas pequenas e unilamelares formadas através de tensoativos não iônicos em uma solução aquosa, onde estes tensoativos podem combinar com um ou mais componentes hidrofóbicos com um grupo principal hidrofílico. “Os niossomas podem fundir-se com os lipídios do estrato córneo, e são capazes de melhorar a estabilidade e a disponibilidade dos ingredientes ativos (DAUDT, et al., 2013)”.

Na maioria das vezes, os niossomas, que podem ser administrados através de inúmeras vias de administração, são utilizados para tratamento de

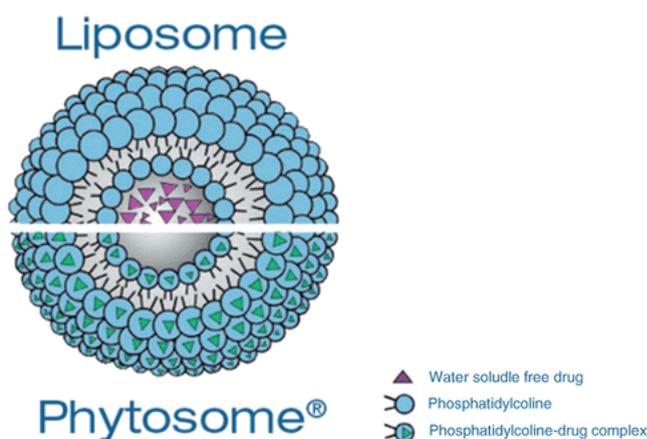
acnes ou fármacos que tem como finalidade tratar problemas dermatológicos. Um fato que possibilita este sistema ser tão interessante nesta via de administração é a presença de surfactantes não iônicos que atuam como promotores de permeação cutânea (ANTUNES, 2016).

Fitossomas

Os fitossomas são complexos formados por moléculas de fosfolípidos, como por exemplo a fosfatidilcolina, derivada do ovo ou da lectina de soja, e também os fitos componentes existentes em produtos naturais. O colesterol também pode ser utilizado, porém para dar estabilidade à estrutura e formar uma estrutura mais rígida (DAUDT et al., 2013).

A única diferença entre um lipossoma e um fitossoma, é que o lipossoma não existe ligação entre os fosfolípidos e as substâncias ativas adicionadas (MATIAS, 2015).

Figura 6 - Estrutura do lipossoma (*liposome*) e fitossoma (*phytosome*)



Fonte: PURKAYASTHA; GHOSH, 2018.

Transfersomas

Esse tipo de sistema está relacionado à morfologia dos lipossomas, devido às suas estruturas, ou seja, depende da bicamada lipídica que constituem as vesículas. No entanto, os transfersomas diferem funcionalmente dos lipossomas na flexibilidade da sua membrana, permitindo a penetração através de poros com diâmetro de 5 a 10 vezes inferior ao seu tamanho, sem perda mensurável (ANTUNES, 2016).

Uma de suas vantagens é que os transfersomas apresentam um elevado nível de efetividade para encapsulação de substâncias lipofílicas, consegue proteger a substância ativa no mecanismo de degradação do metabolismo humano, além de possuir um comportamento elástico, evitando a ruptura de vesículas sendo responsável pela sua penetração na pele (COSTA; SANTOS, 2017, p. 406). Porém como desvantagem é que mesmo apresentando uma alta variedade de conseguir carregar substâncias, que por sua vez pode acarretar uma instabilidade por conta da predisposição à degradação oxidativa, além de ser uma tecnologia extremamente cara.

Etossomas

Já os etossomas são sistemas de transportes nanométricos modificados, que em sua composição grande parte é constituída de fosfolipídeos, e uma pequena parcela de etanol e água. “A sua composição é entre 20-50% de etanol e água, fato que permite aos agentes ativos transportados alcançar as mais profundas camadas da pele (MARÇALOS, 2013)”. Além de possuir um efeito potencializador com a permeabilidade do álcool, também aumenta a flexibilidade da membrana vesicular, ou seja, consegue obter vesículas mais elásticas.

Suas vantagens: consegue trazer qualidade e profundidade em um mesmo produto; os componentes utilizados são seguros e podem ser incorporados em vários cremes, géis, entre outras aplicações. Já como desvantagens: possui uma baixa eficácia de encapsulamento, tornando o processo de fabricação mais caro; além de existir perda de substância ativa dentro do corpo humano devido a parte aquosa e a parte alcoólica por irritabilidade cutânea ao aplicar o produto (ANTUNES, 2016).

INGREDIENTES ATIVOS INSERIDOS EM SISTEMAS DE ENTREGA

Muitos ingredientes ativos podem ser inseridos nessas tecnologias, a fim de acrescentar benefícios tanto para o consumidor como para a formulação em si quando comparados com as moléculas livres e clássicas.

O uso de *delivery system* pode contribuir na performance do ativo, na interação com a pele, melhorar sua penetração e absorção, além de tornar possível a combinação de mais de um ingrediente ativo, até mesmo aqueles que já possuem estudos comprovando sua sinergia, em uma única matéria-prima, facilitando a incorporação no produto final.

Além desses sistemas contribuírem com a melhoria de alguns benefícios dos ativos, componentes do próprio sistema de entrega podem proporcionar benefícios extras além daqueles mecanismos que o próprio sistema de entrega concede. Como é o caso, por exemplo, das nanopartículas lipídicas; os lipídeos presentes em sua composição promovem hidratação na pele (SILVA, 2013).

Dentre os ingredientes ativos associados a essas tecnologias existentes no mercado cosmético, alguns exemplos são as vitaminas (A, C e E), ácido hialurônico, ácido salicílico, polifenóis como o resveratrol, óleos vegetais, óleos essenciais, ácido ferúlico, ácido glicólico, ácido lático, cafeína, extratos de plantas, entre outras muitas opções.

Ácido salicílico

O ácido salicílico é um ingrediente ativo que possui propriedades queratolíticas, comumente usadas para seborréia facial e pode ser usado em cosméticos com função regeneradora e reparadora (SILVA, 2013). Sua principal desvantagem é a baixa tolerância em pele e couro cabeludo, podendo causar uma irritação, de leve a forte, nos consumidores (WOO et al., 2014).

Em diversos estudos foram relatados a redução da irritação deste ingrediente através da incorporação deste em sistemas de entregas como lipossoma, microemulsão, hidrogel e nanopartículas de lipídios sólidos (WOO et al., 2014).

Logo, inserir o ácido salicílico em sistemas de entrega de liberação prolongada é uma boa estratégia para minimizar os efeitos colaterais, reduzir a frequência de aplicação e assim contribuir para uma melhor adesão do consumidor ao produto (WOO, et al.,2014).

Ácido hialurônico

O Ácido hialurônico é um polissacarídeo da família das glicosaminoglicanas, presente na derme de forma natural.

Atualmente, vem se tornando um grande interesse dos consumidores não somente sendo aplicado para preenchimento dérmico, mas também seu uso tópico, devido a sua excepcional capacidade de reter água e características hidratantes, que além de hidratar, contribui com a prevenção do envelhecimento cutâneo. (OLIVEIRA, 2011)

Sua propriedade hidratante provém da sua alta capacidade higroscópica, ou seja sua facilidade de ligação aos átomos de hidrogênio (FELLER et al., 2018).

Pode ser associado com outros ativos muito utilizados como a vitamina C (ácido ascórbico). Essa combinação proporciona um potente efeito antioxidante (sequestrantes de radicais livres) e, conseqüentemente, auxilia a reparação do tecido, a manutenção ou recuperação da elasticidade da pele e o estímulo da produção de novas fibras de colágeno (FELLER et al., 2018).

Além de ser usado como ingrediente ativo, o ácido hialurônico e/ou seus derivados também são bastante empregados na preparação de nanocarreadores, assim como a albumina, colágeno e gelatina (CUNHA, ORÉFICE, VILLANOVA, 2010).

Um exemplo é o *hyalurosoma*, uma nanovesícula fosfolipídica imobilizada por hialuronato de sódio. Esse sistema demonstrou maior capacidade de deposição na pele e eficácia terapêutica de compostos de baixa biodisponibilidade tais como a curcumina e os extratos fenólicos de raízes de alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra L.*) do que o convencional lipossoma (YANG et al., 2019).

Cafeína

A cafeína é classificada como um ativo lipolítico, que consiste em quebrar células de gordura, contribuindo para redução de medidas (GASPERI,

2015). Muito utilizada em cosméticos para a melhora da lipodistrofia ginóide, disfunção do tecido adiposo subcutâneo, mais conhecido como “celulite” (PESSOA et al., 2018), possui também propriedades antioxidantes, protege as células contra a radiação UV, aumenta a microcirculação sanguínea na pele e estimula o crescimento do cabelo (CASANOVA; SANTOS, 2015).

Seu uso em produtos cosméticos tem aumentado devido a sua alta atividade biológica. A cafeína vem sendo incorporada na tecnologia de sistemas de entrega, a fim de aumentar sua permeação cutânea (CASANOVA; SANTOS, 2015).

Segundo Pessoa et al. (2018), os lipossomas possuem dois principais benefícios, aumentam a permeação dos ativos nas camadas da pele, e impedem que as células se desidratem, logo a cafeína lipossomada gera resultados relevantes na diminuição da celulite.

Esse ingrediente ativo também pode ser encontrado veiculado em outros sistemas de entrega no mercado, como por exemplo na tecnologia Micropatch®, que funciona como uma malha de macromoléculas onde é possível introduzir pequenas moléculas de liberação lenta para a pele através do equilíbrio osmótico, aumentando o tempo de ação da cafeína, podendo ser usado em produtos para contorno facial, tratamentos anti-celulite e para corrigir bolsas abaixo dos olhos (BASF, 2019).

Vitaminas A, C e E

Cada vez mais são adicionadas vitaminas em dermocosméticos devido seus multibenefícios e versatilidade. Elas têm ganhado popularidade entre os consumidores de cosméticos nos últimos anos. As vitaminas mais comumente utilizadas em cosméticos são: vitamina C (Ácido Ascórbico), vitamina A (Retinol) e vitamina E (Tocoferol).

Segundo o relatório, “A year of innovation in facial skincare, 2020”, da MINTELI¹, nos 12 meses anteriores a julho de 2020, 25% dos lançamentos de cuidados faciais com a pele na Europa tinham o *claim* de “fortificado com vitaminas/minerais” (MINTEL, 2020).

¹ Agência de inteligência de mercado, que analisa consumidores, mercados, novos produtos e cenários competitivos.

Muitos estudos demonstram bons resultados ao inserir vitaminas em diferentes sistemas de entrega a fim de melhorar a estabilidade, biodisponibilidade, liberação na pele e eficiência cosmética (YANG et al., 2019).

A vitamina A foi a primeira vitamina lipossolúvel descoberta, por essa característica, ela é bem absorvida pela pele e pode ser associada à vitamina C, essa associação é capaz de reduzir a formação de radicais livres, os sinais do envelhecimento e proporcionar hidratação. (FELLER et al., 2018)

Segundo Yang et al. (2019), existe vitamina A veiculada em sistemas de entrega nanopartículas lipídicas (SLN), vetores lipídicos nanoestruturados ou carreadores de lipídios nanoestruturados (NLC) e SmartLipid®, tecnologia de terceira geração de nanopartículas, feita através de uma mistura complexa de lipídios, que permite fornecer maior carga de ativos e proteção de moléculas quimicamente instáveis (DING et al, 2017).

Como Feller descreve (2018), a vitamina C é uma substância que possui propriedades antioxidantes já conhecidas por suas funções biológicas no organismo, também utilizada no ramo farmacêutico. Suas propriedades na área dermatológica possui desativação de radicais livres, proteção contra raios ultravioleta, previne a desidratação, está ainda ligada na síntese de colágeno, elastina e através da formação de o-quinona e melanina oxidada sendo um agente inibidor da produção de melanina.

Porém a vitamina C é muito instável, é facilmente decomposta em substâncias inativas ao entrar em contato com ar, umidade, luz, calor, íons metálicos, oxigênio e alcalinidade (CASANOVA; SANTOS, 2015).

No mercado cosmético, pode ser encontrada a vitamina C veiculada em diferentes sistemas de entrega, como micropartículas lipídicas sólidas, microcápsulas, lipossomas, nanocristais (YANG et al., 2019), nanoesferas (ácido ascórbico nanosferizado), talasferas (vitamina C englobada em microesferas de colágeno marinho recoberto por glicosaminoglicanas), ascorbosilane C (silício orgânico do ácido ascórbico), VC-PMG (fosfato de ascorbil magnésio), palmitato de ascorbila, VC-IP (tetraisopalmitato de ascorbila) (FELLER et al., 2018).

Um exemplo de um sistema de entrega que há no mercado com um diferente mecanismo de ação são microcápsulas com membrana sensível aos raios UVB e UVA, contendo em seu interior vitamina C e E. Nesse sistema, as cápsulas se abrem e os ativos antioxidantes são liberados após a exposição aos raios ultravioletas, sendo liberados quando necessários e tornando a duração do ativo na pele prolongada (BASF, 2019).

Segundo Feller et al. (2018) a vitamina C, apesar de apresentar uma alta instabilidade e oxidação acelerada em soluções aquosas, sua alta atividade antioxidante é sinérgica com a vitamina E, apresentando performance elevada nos processos oxidativos na síntese da melanina. Logo, a associação desses dois antioxidantes inseridos em um sistema que contribuirá para o aumento da estabilidade é uma boa opção.

A Vitamina E (tocoferol), é um ingrediente ativo lipofílico amplamente usado como um forte antioxidante em muitas aplicações cosméticas, sua principal desvantagem é a sensibilidade à luz, calor e oxigênio. Devido a essa característica, torna muito interessante a incorporação em sistemas carreadores, principalmente se forem feitos de macromoléculas biocompatíveis (CASANOVA; SANTOS 2015).

Exemplos de *delivery systems* encontrados no mercado veiculando a vitamina E são transfersomas, microcápsulas, nanocápsulas, nanoemulsões, NLC e SLN (YANG et al., 2019).

Além da comparação entre os benefícios de ingredientes livres versus os veiculados em sistemas de liberação tecnológicos, há também estudos comparando mesmos ingredientes inseridos em tecnologias de entrega diferentes, como é o caso do Retinol (vitamina A). Onde foi avaliado o retinol inserido em nanopartículas de lipídeos sólidos (SLN) e o retinol disperso em nanoemulsão. No retinol em SLN a liberação controlada aumentou após longos períodos e em nanoemulsão essa liberação foi constante (SILVA, 2013).

Conforme Silva (2013), cada sistema de entrega proporcionará benefícios diferentes que podem ser escolhidos de acordo com cosmético e público final que o desenvolvimento terá como foco.

VANTAGENS DO EMPREGO DE MOLÉCULAS CLÁSSICAS EM SISTEMAS DE ENTREGA

Em resumo, como relatado ao decorrer da presente revisão, a associação de moléculas clássicas com *delivery systems* pode possibilitar diversas vantagens como a permeação de ativos em camadas mais profundas da pele, vetorizar ativos para locais específicos, proteger os ativos sensíveis da degradação, permitir uma liberação controlada, prolongando a biodisponibilidade da substância ativa e conseqüentemente intensificar sua eficácia, pode também facilitar a incorporação do ativo na formulação cosmética, diminuir a irritação dérmica causada por algumas substâncias e ainda pode proporcionar o aumento da estabilidade do produto. (ZHOU, 2021)

Alguns sistemas de entrega já existentes são constantemente estudados ao redor do mundo para carrear novas moléculas e também busca-se por novos sistemas para aprimorar a performance de moléculas que já existem.

Entre os diferentes sistemas de entrega existentes há diferentes vantagens e desvantagens, onde para uma melhor performance deve se selecionar o sistema adequado de acordo com as características do ativo a ser incorporado e benefícios a serem alcançados e/ou dificuldades a serem superadas.

Alguns exemplos são, nanocristais e nanoemulsões, que podem ser usados para carrear ativos pouco solúveis. Já os cubossomos, quando se busca encapsulação de ativos hidrofílicos, é um nanocarreador buscado (KLEIN, 2013).

Já os lipossomas, possuem a capacidade de transportar substâncias tanto hidrofílicas, como anfifílicas e lipofílicas. (GASPERI, 2015)

Segundo Antunes (2016), os etossomas aumentam a penetração de substâncias através da pele mais do que os lipossomas, mesmo ambas sendo vesículas.

Há sistemas de entrega que permitem a liberação do ativo onde a pele mais necessitará da sua função, como por exemplo um sistema de liberação onde o ativo no seu interior tem a função sebo regulatória. Seu revestimento

tem uma maior afinidade com as áreas ricas em lipídios do estrato córneo, liberando o ativo justamente nas regiões onde a produção lipídica costuma ser exacerbada, como a zona “T” (BASF, 2019).

Segundo Neves et al. (2019), 110 patentes foram publicadas de 2008 a 2019 em relação aos sistemas de entrega baseados em nanotecnologia como potencializadores de permeação cutânea. Dentre essas tecnologias patenteadas, 76% foram criadas com finalidade cosmética, logo, os resultados demonstram que as inovações, assim como o interesse mundial por esse tema, vem aumentando, principalmente para propósitos cosméticos.

PRODUTOS NACIONAIS

Nos dias atuais, muitas das tecnologias desenvolvidas já se encontram inseridas em dermocosméticos presentes no mercado para venda. Como por exemplo:

- Nano Drone Peptídeo ® (NDP): Desenvolvido pela Lakma, empresa especializada em dermocosméticos. O NDP é composto por alfa arbutin, ácido ferúlico, ácido hialurônico, phloretin, vitamina C, retinol e hexapeptídeo 12 T. Segundo informações do fabricante, o produto possui uma tecnologia drone, onde realiza um mapeamento global da face, percorrendo a pele e detectando a necessidade de cada centímetro, liberando o ativo respectivo, que será absorvido 100%, auxiliando no clareamento, rejuvenescimento, ação antioxidante e hidratação (LAKMA, 2021).
- Nanoderme ®: É uma linha, formulada pela Árago Dermocosméticos, que contém 3 substâncias ativas com o objetivo de rejuvenescer a pele facial, o retinol, dmae e vitamina C. A empresa informa que todos os ativos agem a partir da tecnologia das nanoesferas. Por meio de sérums concentrados e estabilizados, a tecnologia funciona de forma gradual na liberação dos ativos e potencializa os resultados (ÁRAGO, 2021).

- Absolute Eyes ®: Desenvolvido pela KosmoBelle, o produto é voltado para a área dos olhos, composto por um blend de ativos de nano vitamina C, nano kójico, complexo de nano cafeína, hialurônico micelar e nano retinol. A companhia descreve que o produto age por meio de liberação prolongada através das partículas encapsuladas que proporcionam um efeito duradouro, atuando na redução de rugas e linhas de expressão, melhora a firmeza, elasticidade e textura da pele e também no clareamento das olheiras estimulando a circulação sanguínea (KOSMOBELLE, 2021).
- Gel Creme Nanocápsulas ®: Como o nome já diz, esse gel creme apresenta a tecnologia das nanocápsulas desenvolvida pela Buona Vita. Um dos seus principais ativos de sua composição é a vitamina C nanoencapsulada, o empreendimento apresenta em seu produto sua forma pura e estável, proporcionando uma intensa ação antioxidante e também propiciando ação clareadora, além de realizar o retardo do envelhecimento e sintetização de colágeno (BUONA VITA, 2021).
- Creme Anti Poluição e Anti-aging Facial ®: A Hidrabene, empresa desenvolvedora, explica que o creme contém ativos que formam um escudo protetor contra a poluição urbana e estimulam a proteção natural da microbiota da pele, junto à vitamina C nanotecnológica que atua sinergicamente no tratamento e prevenção do envelhecimento cutâneo promovendo firmeza, uniformidade, luminosidade e clareamento à pele (HIDRABENE, 2021).

O setor magistral vem crescendo e evoluindo tecnologicamente tanto no desenvolvimento quanto na produção de cosméticos, embora, geralmente produzidos pelas indústrias, as farmácias de manipulação tem apostado mais nesse segmento (VOGEL, 2020).

Apesar das tecnologias serem recentes e demandarem estudos e investimentos financeiros, onde muitas vezes em uma farmácia de manipulação não se torna viável, já é possível encontrar produtos à venda neste mercado e a tendência é só crescer mais. Uma das tecnologias mais

encontradas na manipulação, são os lipossomas, pois é um sistema já muito empregado para veicular os principais ativos, que são vitaminas A e E, coenzima Q10 e vitamina C.

CONCLUSÃO

Ao longo dos anos, muitos sistemas de entrega foram criados e permanecem em constante desenvolvimento. Com esta revisão literária, conclui-se que os diferentes sistemas de entrega, mencionados durante o trabalho, são interessantes para o mercado cosmético, tanto no ponto de vista de inserção de novas moléculas em tecnologias de entrega já existentes, quanto na criação de novos sistemas para adicionar ativos já consagrados, conhecidos pelo público e com muitos e robustos estudos científicos comprovando sua eficácia, porém com algum ponto a ser aprimorado.

Aos formuladores, essas tecnologias proporcionam maior flexibilidade para criar formulações inovadoras, de alta performance e estáveis. Aos consumidores, podem trazer melhores resultados, de maneira mais rápida e com maior facilidade de adesão, por evitar alguns efeitos adversos, como irritação cutânea.

Devido ao caráter dinâmico e de grande concorrência da indústria cosmética, as empresas, nacionais e internacionais, buscam inovar e se diferenciar constantemente, a fim de não perder seu espaço. Logo, presume-se que outras novas tecnologias de entrega e liberação aparecerão no mercado, buscando superar as limitações ainda encontradas nos sistemas anteriores, como soluções mais sustentáveis e biodegradáveis, com baixa toxicidade, de fácil reprodução em larga escala e com melhores custos.

REFERÊNCIAS

ALVES, Natália Cristina. Penetração de ativos na pele: revisão bibliográfica.

Amazônia: science & health, v. 3, n. 4, p. 36 a 43-36 a 43, 2015. Disponível em: <<http://ojs.unirg.edu.br/index.php/2/article/view/852/387>>. Acesso em: 15 novembro. 2021.

ANTUNES, Ana Filipa Valente. **Sistemas nanoparticulados aplicados à dermocosmética**. 2016. 69 f. TCC de Graduação - Curso de Farmácia, Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2016. Disponível em:

<<https://core.ac.uk/reader/48584620>>. Acesso em: 20 out. 2021.

ANVISA. Resolução da diretoria colegiada - RDC Nº 07, DE 10 DE FEVEREIRO DE 2015. Disponível em:

<https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2015/rdc0007_10_02_2015.pdf> Acesso em: 18 nov, 2021

ÁRAGO DERMOCOSMÉTICOS. Árago, c2021. **Facial Kits Kit Nanoderme vitamina C 15 Dmae Retinol**. Disponível em:

<<https://www.aragodermocosmeticos.com.br/facial/kits/kit-nanoderme-vitamina-c-15-dmae-retinol>>. Acesso em: 02 de nov. de 2021

ASSIS, Bárbara Proença Nardi. **Anatomia e fisiologia da pele**. In: LYON, Sandra; SILVA, Rozana Castorina da. Dermatologia Estética: medicina e cirurgia estética. Rio de Janeiro: Medbook, 2014. p. 25-34. Disponível em:

<<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786557830314/pageid/4>>. Acesso em: 21 out. 2021.

AZULAY, R. D.; AZULAY, L. **Dermatologia. A Pele: Função, Estrutura, Fisiologia e Embriologia**. 7ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 29-30, 2017. Disponível em:

<[https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527732475/epubcfi/6/30\[%3Bvnd.vst.idref%3Dcap-01\]!/4](https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527732475/epubcfi/6/30[%3Bvnd.vst.idref%3Dcap-01]!/4)>. Acesso em: 21 out. 2021.

BEZERRA, Mildred Paula. **Nanotecnologia em cosméticos: uma tendência promissora para formulações antienvhecimento**. 2017. 32 f. TCC de Graduação - Curso de Farmácia, Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília – Unb, Brasília, 2017. Disponível em:

<https://bdm.unb.br/bitstream/10483/23936/1/2017_MildredPaulaBezerra_tcc.pdf>. Acesso em: 20 out. 2021.

BORGES, Fernando Gomes. **Avaliação do comportamento do consumidor frente ao consumo de Dermocosméticos em Araxá-MG**. 2018. 32 f. TCC de Graduação - Curso de Farmácia, Universidade de Uberaba, Uberaba – MG, 2018. Disponível em:

<<https://repositorio.uniube.br/bitstream/123456789/730/1/AVALIA%c3%87%c3%83O%20DO%20COMPORTAMENTO%20DO%20CONSUMIDOR%20FRENTE%20AO%20CONSUMO%20DE%20DERMOCOSM%c3%89TICOS%20EM%20ARAX%c3%81-MG.pdf>>. Acesso em: 21 nov. 2021.

BUONA VITA DERMOCOSMÉTICOS CIENTÍFICOS. **Buona Vita, c2021. Gel Creme Nanocápsulas 50 g**. Disponível em:

<<https://www.buonavita.com.br/gel-creme-nanocapsulas-50g/p>>. Acesso em: 02 de nov. de 2021

CASANOVA, Francisca; SANTOS, Lúcia. Encapsulation of cosmetic active ingredients for topical application—a review. **Journal of microencapsulation**, v. 33, n. 1, p. 1-17, 2016. Disponível em:

<<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/02652048.2015.1115900>>.

Acesso em: 19 nov. 2021.

CASTELLANI, Débora Cristina. **Cosmecêuticos botânicos**. In:FARIAS, Gabriela. D. Princípios ativos em estética. Grupo A, 2019. p. 17. Disponível em:

<<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595027329/>>. Acesso

em: 24 nov. 2021.

CENTRO DE GESTÃO E ESTUDOS ESTRATÉGICOS (CGEE). **Plano de Ciência, Tecnologia e Inovação para o Desenvolvimento da Amazônia Legal**. 2013. Disponível em:

<https://www.cgee.org.br/documents/10195/734063/PCTIAmazonia_miolo_impressao_Web_9526.pdf/063fc289-7420-429b-ace7-025fcc7b42d7?version=1.5.>.

Acesso em: 01 nov. 2021

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE GOIÁS. **Manual de Diretrizes da Indústria Cosmética**. 1. ed. Goiás: CRF-GO,2010. Disponível

em: <<http://www.crfgo.org.br/site/manualdediretrizes.pdf>>. Acesso em: Acesso em: 20 nov. 2021.

COSTA, Raquel; SANTOS, Lúcia. Delivery systems for cosmetics-From manufacturing to the skin of natural antioxidants. **Powder technology**, v. 322, p. 402-416, 2017. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0032591017306320>>.

Acesso em: 19 nov. 2021.

CREMASCO, Marco Aurélio. A fronteira da indústria farmacêutica no Brasil: enantiômeros. **Ciência e Cultura**, v. 65, n. 3, p. 4-5, 2013. Disponível em:

<http://sbpcacervodigital.org.br/bitstream/20.500.11832/4997/1/C%26C_65_3_jul_nanotecnologias.pdf>. Acesso em: 20 out. 2021.

DAHUER LABORATÓRIO. **Hidrabene facial Creme antipoluicao e Anti Aging Facial**. Disponível em:

<<https://www.dahuer.com.br/produto/creme-antipoluicao-e-anti-aging-facial>>.

Acesso em: 02 de nov. de 2021

DAUDT, Renata M. *et al.* A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos. **Ciência e cultura**, v. 65, n. 3, p. 28-31, 2013.

Disponível em:

<http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?pid=S0009-67252013000300011&script=sci_arttext>. Acesso em: 20 out. 2021.

DING, Y.; Pyo, S.M.; MULLER, R.H. **SmartLipids® As third solid lipid nanoparticle generation: stabilization of retinol for dermal application**. *Die Pharm.* 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29441957/>>.

Acesso em: 17 nov. 2021.

DO NASCIMENTO, Ticiano Gomes *et al.* Polymeric Nanoparticles of Brazilian red propolis extract: preparation, characterization, antioxidant and leishmanicidal activity. **Nanoscale research letters**, v. 11, n. 1, p. 1-16, 2016.

Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1186/s11671-016-1517-3>>.

Acesso em: 21 nov. 2021.

FLOR, J; MAZIN, MR; FERREIRA, LA. **Cosméticos naturais, orgânicos e veganos**. 30/Cosmetics & Toiletries. 2019. Disponível em:

<https://www.cosmeticsonline.com.br/ct/painel/class/artigos/uploads/f1fdc-CT313_32-38.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2021.

FLORENCIO, Jaqueline Aparecida; CAMPOS, Ronaldo Ribeiro de. **Estratégias competitivas na indústria de cosméticos**. 2019. Faculdade de Tecnologia de Taquaritinga (FATEC). Disponível em:

<<https://revista.fatectq.edu.br/index.php/interfacetecnologica/article/view/601/392>>. Acesso em: 20 out. 2021.

FRANCO, Nuno Araújo. **Nanopartículas e suas aplicações em ciências farmacêuticas: o estado da arte**. 2013. 67 f. TCC de Graduação - Curso de Farmácia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013. Disponível em:

<<https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4180/1/TM-24086.pdf>>. Acesso em: 20 out. 2021.

FRANGIE, Catherine *et al.* **Milady Cosmetologia: ciências gerais, da pele e das unhas**. São Paulo: Cengage Learning, 2018. 616 p. Disponível em:

<<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788522126729>>.

Acesso em: 20 nov. 2021.

GALEMBECK, Fernando; CSORDAS, Yara. **Cosméticos: a química da beleza**. 2010. Disponível em:

<<https://fisiosale.com.br/assets/9no%C3%A7%C3%B5es-de-cosmetologia-2210.pdf>>. Acesso em 14 de nov. de 2021.

GASPERI, Elaine N., **COSMETOLOGIA I**. 2015. Disponível em:

<<https://www.uniasselvi.com.br/extranet/layout/request/trilha/materiais/livro/livro.php?codigo=18993>>. Acesso em: 19 nov. 2021

GONÇALVES, Leociane de Souza. **O uso da nanotecnologia na formulação de cosméticos**. 2014. 12 f. Tese de Doutorado - Curso de Fisioterapia, Centro de Fisioterapia Dermatofuncional, Faculdade Cambury, São Paulo, 2014.

Disponível em:

<https://portalbiocursos.com.br/ohs/data/docs/18/116_-_O_uso_da_Nanotecnologia_na_FormulaYyo_de_CosmYticos.pdf>. Acesso em: 15 out. 2021.

GUTERRES, Sílvia S.; ALVES, Marta P.; POHLMANN, Adriana R. Polymeric nanoparticles, nanospheres and nanocapsules, for cutaneous applications.

Drug target insights, v. 2, p. 117739280700200002, 2019. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/117739280700200002>>. Acesso em: 21 nov. 2021.

HARRIS, Maria Inês Nogueira de Camargo. *Pele: do nascimento à maturidade*. In: HARRIS, Maria Inês Nogueira de Camargo. **Pele: do nascimento à maturidade**. Senac, São Paulo, 2017. p. 15-101. Disponível em: <<https://www.bibliotecadigitalenac.com.br/?from=busca%3FcontentInfo%3D938%26term%3Dpele&page=4&ion=0#/legacy/938>>. Acesso em: 21 out. 2021.

HUA, Susan. Lipid-based nano-delivery systems for skin delivery of drugs and bioactives. **Frontiers in pharmacology**, v. 6, p. 219, 2015. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2015.00219/full>>. Acesso em 21 nov. 2021.

KLEIN, Alana Carina. **Estudo da influência do solvente orgânico e do fluxo de injeção no controle de tamanho de nanocápsulas de núcleo lipídico preparadas através do método de deslocamento de solvente**. 2013. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/143554>>. Acesso em: 18 nov. 2021.

KLEIN, Christian Philip. **Mercado verde: As empresas de cosméticos amazônicos**. 2011. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/8801/1/2011_ChristianPhilipKlein.pdf>. Acesso 10 nov. 2021

LAKMA DERMOCOSMÉTICOS. Lakma, c2021. Produto Nano drone peptídeo. Disponível em: <<https://lakma.com.br/produto/nano-drone-peptideo>>, Acesso em: 02 de nov. de 2021.

LIU, Yangyang et al. **Nanocrystals technology for transdermal delivery of water-insoluble drugs**. *Current drug delivery*, v. 15, n. 9, p. 1221-1229, 2018. Disponível em: <<https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cdd/2018/00000015/00000009/art00004>>. Acesso em: 21 nov. 2021.

LOW, Liang Ee et al. Recent advances of characterization techniques for the formation, physical properties and stability of Pickering emulsion. **Advances in colloid and interface science**, v. 277, p. 102117, 2020. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001868619304336>>.

Acesso em: 20 out. 2021.

MARÇALO, Ana Rita Antunes. **Nanotecnologia na Dermocosmética: Aplicação a formulações antienvhecimento**. 2013. 90 f. Dissertação de Mestrado - Curso de Farmácia, Faculdade de Ciência e Tecnologia, Universidade do Algarve, Faro, 2013. Disponível em:

<<https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/6015/1/Nanotecnologia%20na%20dermocsm%c3%a9tica%2cAplica%c3%a7%c3%a3o%20a%20formula%c3%a7%c3%b5es%20anti-envhecimento.pdf>>. Acesso em: 20 out. 2021.

MATIAS, Diogo et al. **Plectranthus madagascariensis phytosomes**. Biomed. Biopharm. Res.12,223–231 (2015).

MATIELLO, Aline. A., HIGUCHI, Celio. T., FARIAS, Gabriela. D., **Princípios ativos em estética** Grupo A, 2019. 9788595027329. P. 17 Disponível em:

<<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595027329/>>. Acesso em: 11 nov. 2021.

MEHNERT, Wolfgang; MÄDER, Karsten. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications. **Advanced drug delivery reviews**, v. 64, p. 83-101, 2012. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169409X12002815>>.

Acesso em: 20 nov. 2021.

MENDONÇA, Estela. **O Brasil é um dos mais promissores mercados para dermocosméticos**. Cosmetic Innovation, 2020.

MICHELS, Luana Roberta. **Desenvolvimento, caracterização, avaliação da eficácia in vitro, in vivo e farmacocinética de nanopartículas de superfície modificada contendo quinina**. 2016. Disponível em:

<<https://repositorio.unipampa.edu.br/jspui/bitstream/riu/535/1/Luana%20Michels.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2021.

MIGUEL, Laís M. **A biodiversidade na indústria dos cosméticos**. 2012.

Tese de Doutorado em Geografia Humana - Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013. Disponível em:

<<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/8/8136/tde-12062013-112427/en.php>>. Acesso em: 17 nov. 2021

MIGUEL, Laís Mourão. Tendências do uso de produtos naturais nas indústrias de cosméticos da França. **Revista Geográfica de América Central**, v. 2, p. 1-15, 2011. Disponível em:

<<https://www.redalyc.org/pdf/4517/451744820171.pdf>>. Acesso em: 15 nov. 2021.

MILREU, Poliana Galindo de Almeida. **Cosmetologia**. São Paulo: Pearson Education Brazil, 2012. Disponível em:

<https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/49097830/978-85-8143-125-3_-_COSMETOLOGIA.pdf?1474780682=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DCosmetologia_Avaliacao_e_acao_docente.pdf&Expires=1633548978&Signature=hCAMtZj6k0agOt3XMp-EqMlrGxN3pVrzNJeRil6Ajihbkr0zNmDh6Umst83vpmtQgPh589IQC3i2~4yBUJieBIHfE3eZXF8YrmOeKivfKnq8bCIKXEBrS0CS7PmFCv-nsiY8t1x-2dBK2IW6SiOlVWlvdUXnaoB8dBp7Yfl2xLUZKhxqQn~QuSo3yBvKa7VfErEIJYBGC0rltyhQ6JJunm~W3CZYvRqi7htTS-DMLyeOz4-w6LiKZY1vC4EBSWwcpJdkJF6BAwst~HCKQGfdTpbOKgMNntiNVipoub1zPEQhYC7KQaiYV2qCOE5Tp5Y05VYbfHM64EivEYc84B~SEg_&Key-Pair-Id=APKAJL_OHF5GGSLRBV4ZA>. Acesso em: 28 set. 2021.

MINTEL. **A year of innovation in facial skincare, 2020**. Disponível em:

<<https://clients.mintel.com/report/a-year-of-innovation-in-facial-skincare-2020>>. Acesso em: 21 nov. 2021.

MMA - MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE. **Amazônia**. Disponível em:

<<https://antigo.mma.gov.br/biomas/amaz%C3%B4nia.html>>. Acesso: 09 nov. 2021.

NEVES, Bruna Medeiros *et al.*, **Recent patents concerning the use of nanotechnology- based delivery systems as skin penetration enhancers. recent patents on drug delivery & formulations**. v. 13, n. 3, p. 192-202, 2019. Disponível em:

<<https://www.ingentaconnect.com/contentone/ben/ddf/2019/00000013/00000003/art00006>>. Acesso em: 08 nov. 2021.

NUNES, Denise Maria. **Produtos cosméticos como objetos de fronteira**. 2016. 182 f. Tese de Doutorado. Curso de Sociologia Política, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2016. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/175865/345438.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2021.

OLIVEIRA, Ângela Zélia Moreira de. **Desenvolvimento de formulações cosméticas com ácido hialurônico**. 2011. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/44681/2/DISSERTA%C3%83O.pdf>>. Acesso em: 17 nov. 2021.

PEGORARO, Natháli Schopf et al., **Formulações nanoestruturadas contendo a associação coenzima q10, vitamina e acetato: desenvolvimento de avaliação de atividades biológicas**. 2016 Disponível em: <https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/20273/DIS_PPGCF_2016_PEGORARO_NATHALI.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 19 set. 2021.

PESSOA, Bianca Rodrigues et al. **Cafeína lipossomada atuando no tratamento da lipodistrofia ginoide**. 2018 Disponível em: <<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwi1r7YirL0AhWogpUCHY6HCZ4QFnoECAIQAQ&url=https%3A%2F%2Finttranet.redeclaretiano.edu.br%2Fdownload%3Fcaminho%3D%2Fupload%2Fcms%2Frevista%2Fsumarios%2F778.pdf%26arquivo%3Dsumario3.pdf&usg=AOvVaw1gdYTH3PVMhMGDIq7S6Oi3v>> Acesso em: 03 nov. 2021.

PETRI, Valeria. **Guia de bolso de dermatologia**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017. p. 1-8. Disponível em: <<https://plataforma.bvirtual.com.br/Leitor/Publicacao/169102/pdf/0?code=oHH4R1kUiLuMcyTiv+80j5Uazo3CCL0eht8OMrWZMcaWufvgnWRrCOQJRWbrN91rKaOZ7o0wbWcgH2YyNANv7A==>>. Acesso em: 21 out. 2021.

PURKAYASTHA, Jubilee; GHOSH, Jayita. Phytosomes: The novel drug delivery system for phytomedicine. *In: New Age Herbals*. Springer, Singapore, 2018. p. 455-464. Disponível em: <https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-10-8291-7_21>. Acesso em: 21 nov. 2021.

RIVITTI, Evandro Ararigboia *et al.* **Dermatologia de Sampaio e Rivitti.** *In:* RIVITTI, Evandro Ararigboia. Dermatologia de Sampaio e Rivitti. 4. ed. São Paulo: Artes Médicas Ltda, 2018. p. 11-22. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788536702766/pageid/33>>. Acesso em: 21 out. 2021.

RODRIGUES IWAMOTO, Juliana Doval *et al.* Neurocosméticos: a cosmetologia a favor do bem-estar na terceira idade. **InterfacEHS**, v. 11, n. 2, 2016. Disponível em: <https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/61061037/4_v11220191029-46844-1nn1gi6-with-cover-page-v2.pdf?Expires=1637720049&Signature=cjqsxQcWjZLlodwjbX2Gi2EA6vQbFZv2mN8AJ2t7QWuPvIHiv73ZGZjkmra7w4j~pnOnyvHlmqBErAO0RX2Jadu1n2915ulbs7in1JEBqpggPuh-YKVpHHnDs-lpkCx~RFItCLz7gcqMfx485IMfB~W6GzVM4EKh3oiwTkjepW2myBvd~CfmF9tAwhdDS~Ud-xgzc73vNlYFfQlzwT3KzbmYIJPrYjZe1dbtf3haSm0z83YaDKY7nHu1igrXpAVXJ0qvbreB4MqCBYR6fnyhGmxfs5vjgHk2uZyoGlhozJGDWH7lpbF0-ElyHBTQdoz8jTPcJmuHcKjQyjJbaGfA__&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA>. Acesso em: 20. nov. 2021.

SANTOS, Cláudia Maria Pereira dos. **Nanoencapsulação de ingredientes activos em cosmetologia.** 2012. Tese de Doutorado. [sn]. Disponível em: <<https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3737/1/Monografia%20final.pdf>>. Acesso em 21 nov. 2021.

SILVA, Diana Patrícia Pinto da. **Nanopartículas lipídicas: aplicações cosméticas.** 2013. Tese de Doutorado. [sn]. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4484/1/PPG_24019.pdf>. Acesso em: 17 nov. 2021.

SILVA, Natália Cristina Sousa et al. Cosmetologia: origem, evolução e tendências. **ÚNICA Cadernos Acadêmicos**, v. 2, n. 1, 2019. Disponível em: <<http://co.unicaen.com.br:89/periodicos/index.php/UNICA/article/view/119>>. Acesso em: 20 nov. 2021.

SOUSA, Leilane Bentes de. **Desenvolvimento e aplicação de modelo de pele humana reconstruída in vitro para estudos de citotoxicidade e genotoxicidade.** 2018. 37 f. Dissertação de Mestrado - Curso de Farmácia,

Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2018. Disponível em:
<<https://tede.ufam.edu.br/handle/tede/6599#preview-link0>>. Acesso em: 01 nov. 2021.

SOUZA, Ivan Domicio da Silva. **Prospecção no setor cosmético de cuidados com a pele: inovação e visão nas micro, pequenas e médias empresas**. 2015. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Disponível em:
<<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde-13082015-134721/en.php>>. Acesso em: 10 nov. 2021.

SOUZA, Valéria Maria, ANTUNES, Junior. **Ativos dermatológicos - volume 1 ao 9 - 2ª edição**. São Paulo, 2020. VILLANOVA, Janaina CO; ORÉFICE, Rodrigo L.; CUNHA, Armando S. **Aplicações farmacêuticas de polímeros. Polímeros**, v. 20, p. 51-64, 2010. Disponível em:
<<https://www.scielo.br/j/po/a/Hnm4dHq9jxZYhDXXf3G3g8M/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 18 nov. 2021.

STOCCO, Layane S., SILVA, Sarah F., FARIA, Luciane G. **Permeação cutânea**. 2014. Disponível em:<<http://www.saocamilo-sp.br/novo/eventos-noticias/saf/resumo-23.pdf>>. Acesso em: 21 nov. 2021.

VOGEL, Eliane Maria et al. **Avaliação da qualidade de cosméticos com ativo cafeína em bases galênicas gel e creme elaborado por farmácias magistrais na cidade de Campo Mourão-PR**. 2020. Dissertação de Mestrado. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Disponível em:
<<http://riut.utfpr.edu.br/jspui/bitstream/1/5163/1/cafeinapermeacaocontrolemicrobiologico.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2021.

WANG, Hui-Min David et al. Exploring the potential of using algae in cosmetics. **Bioresource technology**, v. 184, p. 355-362, 2015. Disponível em:
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960852414017350>>. Acesso em: 11 nov. 2021.

WANGA, Shu. *et al.* Application of nanotechnology in improving bioavailability and bioactivity of diet derived phytochemicals. **J Nutr Biochem**, v. 25, p. 363-76, 2014. Disponível em:
<https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/46978243/Application_of_nanotechnolog

[y_in_improvi20160703-19561-1anjuwu-with-cover-page-v2.pdf?Expires=1637546820&Signature=eFsTINTBwYqnJZxUc6IPidr4y30nxnzmj0-plZcDHf7ZO~pb3RR2i6R2By4zXaOC-AYNkKQW6xXN54czJmwowm8bIRHcl7tPjdU6qyHKMJteziFU3blq5fL0TTIkkWB1rTyPXrhUce1xXq5lxmaP3wh9AGaWMdyR8w4Q-mAeqTFUGVIaCHVBjK-0r7WKgH7yDNWOFVZKIoMI8dSLm0BsbJIFDhT21CPMEa4cdlrLmNXwjwCUMKUJmbBaQEloob1o6SzAbseRomkBYcyIQTKI-PtbL2Q-udE-wZ7p-XBZyY76~jAhfb0gxYKmpXrQFiQNNmikgQZdWrWMmGdj9Qrluw__&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA](https://www.scribd.com/document/46820/y_in_improvi20160703-19561-1anjuwu-with-cover-page-v2.pdf?Expires=1637546820&Signature=eFsTINTBwYqnJZxUc6IPidr4y30nxnzmj0-plZcDHf7ZO~pb3RR2i6R2By4zXaOC-AYNkKQW6xXN54czJmwowm8bIRHcl7tPjdU6qyHKMJteziFU3blq5fL0TTIkkWB1rTyPXrhUce1xXq5lxmaP3wh9AGaWMdyR8w4Q-mAeqTFUGVIaCHVBjK-0r7WKgH7yDNWOFVZKIoMI8dSLm0BsbJIFDhT21CPMEa4cdlrLmNXwjwCUMKUJmbBaQEloob1o6SzAbseRomkBYcyIQTKI-PtbL2Q-udE-wZ7p-XBZyY76~jAhfb0gxYKmpXrQFiQNNmikgQZdWrWMmGdj9Qrluw__&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA)>. Acesso em: 21 nov. 2021.

WOO, J. O. *et al.* **Development of a controlled release of salicylic acid loaded stearic acid- oleic acid nanoparticles in cream for topical delivery.** The Scientific World Journal, v. 2014, 2014. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/tswj/2014/205703/>>. Acesso em: 18 nov. 2021.

YAMAGUISHI, Sergio Hideo. **Gestão da inovação na indústria farmacêutica no brasil: estudo de múltiplos casos.** 2014. 237 f. Tese de Doutorado - Curso de Farmácia, Autarquia Associada à Universidade de São Paulo, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2014. Disponível em: <http://pelicano.ipen.br/PosG30/TextoCompleto/Sergio%20Hideo%20Yamaguis hi_D.pdf>. Acesso em: 20 out. 2021.

YANG, S. *et al.* Encapsulating plant ingredients for dermocosmetic application: an updated review of delivery systems and characterization techniques. **International journal of cosmetic science**, v. 42, n. 1, p. 16-28, 2020. Acesso em: 21 nov. 2021.

ZHOU, Hong *et al.* Current advances of nanocarrier technology-based active cosmetic ingredients for beauty applications. **Clinical, cosmetic and investigational dermatology**, v. 14, p. 867, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8286087/>>. Acesso em: 18 nov. 2021.