UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

CENTRO DE CIÊNCIAS QUÍMICAS, FARMACÊUTICAS E DE ALIMENTOS

CURSO DE BACHARELADO EM QUIMÍCA

MONOGRAFIA DE CONCLUSÃO DE CURSO

Uma revisão bibliográfica de
Técnicas e Métodos de Encapsulação para aplicação de cosméticos e fármacos

ALESSANDRA PEREIRA DOS SANTOS

Pelotas, 2023

ALESSANDRA PEREIRA DOS SANTOS

Uma revisão bibliográfica de
Técnicas e Métodos de Encapsulação para aplicação em cosméticos e fármacos

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharela em Química.

Orientadora: Dra. Profa. Gracélie Aparecida Serpa Schulz

Pelotas, 2023

ALESSANDRA PEREIRA DOS SANTOS

Trabalho de Conclusão de Curso "*Uma revisão bibliográfica* de Técnicas e Métodos de Encapsulação", como requisito parcial, para obtenção do grau de Bacharela em Química, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da Universidade Federal de Pelotas.

Data da defesa: 12/05/2023

Banca Examinadora:

_____

Profa. Dra. Gracélie Aparecida Serpa Schulz

_____

Profa. Dra. Adriane Medeiros Nunes

_____

Profa. Dra. Daniela Bianchini

Pelotas, 2023

Dedico este trabalho as pessoas mais importantes na minha vida, meus pais Mario (in memoriam) e Mariza, ao meu amado filho Guilherme, ao meu neto Valentim e ao meu companheiro de todos os momentos Fabio.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu filho Guilherme todo incentivo e por não me deixar desistir dos meus sonhos mesmo muitas vezes não me achando capaz de conseguir e sempre acreditar em mim.

Agradeço a minha mãe e ao meu pai (in memoriam) por todo esforço que fizeram para sempre dar a melhor educação a todos seus filhos. Amo vocês.

Agradeço ao meu companheiro Fabio de todas as horas que mesmo em meios aos meus surtos sempre me apoio. Obrigado por tudo!!

Agradeço as minhas irmãs, irmão (in memoriam), cunhada (in memoriam), sobrinhos (as), afilhadas (os). Obrigado por tudo!

Agradeço minhas amigas Glaucia e Letícia mesmo não nos vendo sempre, me apoiaram incondicionalmente. Amizade da Famed pra vida!

Agradeço melhor irmã de coração, amiga, patroa e Psiquiatra Dra. Anelise que esteve comigo também desde que comecei essa jornada me ajudando sempre. Eternamente grata por essa amizade.

Agradeço a minha química favorita Eliane que ainda vou ver brilhando como professora. Lilicaaaaa eu vou te convencer simmmmm!

Agradeço também a essas três pessoinhas que me acompanharam desde o início, e me incentivaram sempre. Victoria, Isadora e Samanta vocês foram três joias raras que a Química me deu. Obrigado por tudo guriaaas!

Agradeço a vocês Gilsane, Gabriela e Nadja por toda essa amizade e apoio durante a loucura que cometi ao começar o Técnico em meio a graduação. Do IFSul para vida.

Agradeço em especial a essas duas professoras Gracélie Serpa e Adriane Nunes pelos seres humanos ímpares que elas são. Por não medirem esforços para ajudar não só a mim, mas a todos.

Adriane agradeço por sua generosidade e por ter me ajudado em um momento crucial. Esse gesto jamais vou esquecer. Obrigado de coração!

Gracélie agradeço de coração por ter aceitado o desafio de me orientar e não me deixar desanimar nunca. Seu apoio foi muito importante para chegar até aqui. Obrigado de coração!

Agradeço a prof. Massako (in memoriam) por todas as aulas, conversas, receitas trocadas e cafés. Você faz muita falta.

E por fim quero agradecer a todos que de certa forma contribuíram para que eu chegasse até aqui e fechasse esse ciclo com mais leveza, coragem e orgulho da minha trajetória.

“Sonhos foram feitos para serem
sonhados e realizados”
Alessandra Santos.

RESUMO

SANTOS, Alessandra Pereira dos.

As técnicas de micro e nanoencapsulação vem sendo aplicadas constantemente tendo apresentado consideráveis níveis de avanço com o passar dos anos, permitindo o desenvolvimento de novos métodos para aplicação tanto na indústria farmacêutica como da cosmetologia.

Na literatura, os primeiros registros da utilização dessas técnicas são datados na década de 1930 e desde então muitos estudos estão sendo realizados utilizando variadas técnicas e metodologias para encapsulação de diferentes materiais para aplicação em diversas áreas.

Assim, este trabalho traz diferentes técnicas e métodos para obtenção de nanoemulsões, nanopartículas lipídicas, poliméricas, metálicas e, também lipossomas.

Os métodos físico-químicos, químicos e físicos de encapsulação tanto para a técnica de micro ou nanoencapsulação são apresentados neste trabalho.

A relevância e a versatilidade dos diversos tipos de materiais após a encapsulação, é destacada nas vantagens obtidas quando se aplica os sistemas micro ou nano, como o de reduzir os efeitos colaterais do uso de fármacos, princípios ativos ou cosméticos, melhora a solubilização, adsorção e eficácia pelo aumento da potencialização na entrega de fármacos ou no uso de cosméticos, como também, fornece diagnósticos e terapias para inúmeros tipos de doenças com uma medicina menos invasiva.

Palavras-chave: nanotecnologia, encapsulação, nanoemulsão, microemulsão, nanopartícula.

.

ABSTRACT

SANTOS, Alessandra Pereira dos.

Micro and nanoencapsulation techniques have been constantly applied in the area of micro and nanotechnology, presenting considerable levels of advancement over the years, allowing the development of new methods for application in both the pharmaceutical and cosmetology industries.

In the literature, the first records of the use of these techniques date back to the 1930s and since then many studies have been carried out using various techniques and methodologies for encapsulating different materials for application in different areas.

Thus, this work brings different techniques and methods for obtaining nanoemulsions, lipid, polymeric, metallic nanoparticles, and also liposomes.

The physical-chemical, chemical and physical encapsulation methods for both the micro and nanoencapsulation technique are presented in this work.

The relevance and versatility of different types of materials after encapsulation is highlighted in the advantages obtained when applying the micro or nano system, such as reducing side effects in the use of drugs, active ingredients or cosmetics, improving solubilization, adsorption and effectiveness by increasing the potentiation in the delivery of drugs or the use of cosmetics, as well as providing diagnosis and therapy for numerous types of diseases with less invasive medicine.

Keywords: nanotechnology, encapsulation, nanoemulsion, microemulsion, nanoparticle.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Fotomicrografia de papel de cópia sem carbono(esq.) e esquema do funcionamento do papel de cópia sem carbono Carbolessâ (dir.). 12

FIGURA 2: Representação esquemática dos sistemas reservatórios (a) e matricial (b) de partículas encapsuladas.....14

FIGURA 3: Métodos de micro e nanoencapsulação mais utilizados. 16

FIGURA 4: Processo de produção de micro/nanopartículas pelo método de emulsificação/evaporação. 19

FIGURA 5: Representação esquemática do método coacervação. A- Deposição das partículas sólidas ou líquidas; B- Indução da fase de separação; C- Deposição das microgotas na superfície; D- Formação da membrana de revestimento.....21

FIGURA 6: Exemplo da formação dos complexos de inclusão.....22

FIGURA 7: Etapas da polimerização em emulsão.....23

FIGURA 8: Etapas da polimerização em suspensão. 24

FIGURA 9: Processo de polimerização interfacial. 24

FIGURA 10: Esquematização das principais etapas envolvidas no processo de micro/nanoencapsulação por spray drying.....25

FIGURA 11: Diagrama de leito fluidizado Wurster.....26

FIGURA 12: Desenho esquemático do aparelho de microencapsulação por centrifugação multiorifício.....26

FIGURA 13: Desenho esquemático de turbina de revestimento.....27

FIGURA 14: Aspectos visual de uma nanoemulsão e da estrutura das suas gotículas.....29

FIGURA 15: Diferença da Matriz SLN e NLC.....31

FIGURA 16: Principais diferenças da Matriz SLN e NLC.....32

FIGURA 17: Modelos de mecanismos de encapsulação. 35

FIGURA 18: Estrutura de um lipossoma unilamelar.....37

FIGURA 19: Principais funções dos lipossomas. 38

FIGURA 20: Possíveis mecanismos de ação dos lipossomas.....39

FIGURA 21: Mecanismo de penetração de vesículas ultradeformáveis. 40

FIGURA 22: Principais mecanismos de ação dos etossomas. 41

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Técnicas de nanoemulsificações e compostos bioativos.....20

SUMÁRIO

1. Introdução 12

2. Revisão Bibliográfica 14

3. Metodologia 28

4. Resultados e Discussão 29

4.1. Nanoemulsões 30

4.2. Nanopartículas Lipídicas 31

4.3. Nanopartpiculas Poliméricas 35

4.4. Nanopartículas Metálicas 37

4.5. Lipossomas 38

5. Aplicação 42

6. Toxicologia 43

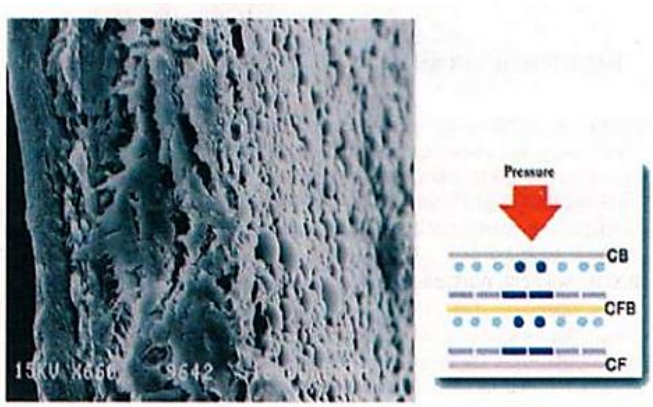
7. Conclusão 44

8. Referências 46

1. INTRODUÇÃO

Segundo a literatura, a microencapsulação foi usada primeiramente pela National Cash Register Company, empresa americana, na produção “No Carbon Required” ou papel cópia sem carbono (FIGURA 1). Esse produto apresentava microcápsulas de tintas, numa porção bem pequena, que continham uma solução de 2 a 6% de um pigmento. Dessa forma, quando se pressionava com um lápis no mesmo, se destruíam as microcápsulas, e consequentemente, era liberado o pigmento do qual mudava de cor devida à alteração do valor de pH, levando à criação de uma cópia. Com o sucesso desse produto, as pesquisas de microencapsulação foram estimuladas gerando um grande número de aplicações para microcápsulas.

FIGURA 1: Fotomicrografia de papel de cópia sem carbono(esq.) e esquema do funcionamento do papel de cópia sem carbono Carbolessâ (dir.).



FONTE: Adaptado de Filho e Oliveira, 1999.

Assim, o processo de encapsulação vem, há algum tempo, apresentando relevância nos estudos de muitos cientistas, os quais mostram a utilização das técnicas de micro/nanoencapsulação em diferentes áreas como em gráficas, produtos domésticos, agricultura, indústria de alimentos, farmacêuticas, de cosmetologia, entre outras. Atualmente, a área farmacêutica tem a microencapsulação como uma das alternativas mais viáveis para o desenvolvimento de novas formulações atualmente, visto que, possibilita de maneira racional e efetiva o aumento da eficiência terapêutica de substâncias usadas em tratamentos de várias doenças.

No primeiro momento, micropartículas foram produzidas em tamanhos variados de 5µm a 2 mm. No entanto, desde 1980, uma segunda geração de sistemas microparticulados com dimensões menores vem sendo desenvolvido e estes sistemas incluem nanopartículas (10-1000 nm de diâmetro) e micropartículas (1-10µm de diâmetro). A terceira geração de sistemas nanopartículados vem sendo produzidos para que direcione sistemas coloidais para sítios

específicos de ação farmacológica oferecendo alta concentração do fármaco no tecido ou órgão pretendido.

Não apenas na área farmacêutica, mas também de cosmetologia, a aplicação de sistemas micro/nanoencapsulados vem sendo largamente estudado e usado para obtenção de formas sólidas de óleos, mascaramento de odor e sabor de substâncias ativas, proteção de fármacos ou princípios ativos contra o calor, umidade, e oxidação, diminuição da volatilidade, alteração da solubilidade e na prevenção da incompatibilidade entre substâncias ativas inclusas na mesma formulação, entre outras. Também, há outros sistemas aptos para encapsular substâncias ativas conhecidas como microemulsões, os lipossomas e uma variedade de ciclodextrinas.

Contudo, o objetivo dessa revisão bibliográfica é descrever as técnicas e metodologias de encapsulação mais citadas na literatura e que são economicamente viáveis quando comparadas com o material não encapsulado, destacando a sua eficácia na aplicação do setor farmacêutico e da cosmetologia.

O tema desta revisão bibliográfica tem como foco trazer técnicas de micro e nanoencapsulação, atualmente, de grande interesse e relevância em muitas áreas da indústria, dando-se destaque à aplicação na indústria farmacêutica e de cosmetologia. Dentro deste tema, foram destacadas as técnicas mais utilizadas e com maior relevância encontradas na literatura.

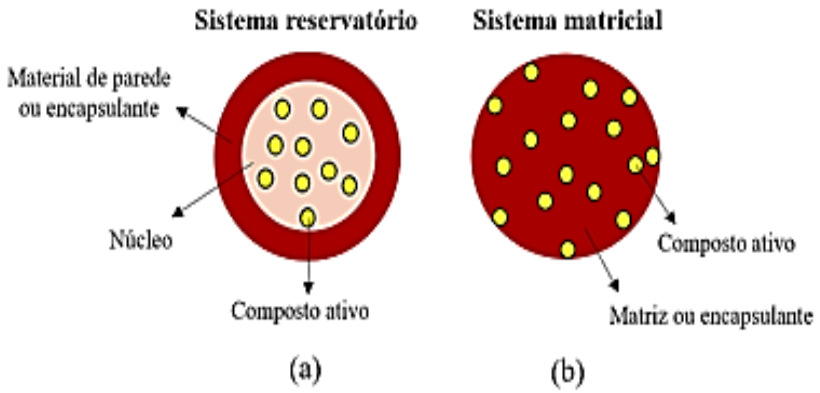
A escolha desse estudo baseou-se na importância e notoriedade que as micro e nanoencapsulação vem ganhando ao longo dos anos, onde a utilização destas técnicas vem mostrando avanços significativos e resultados rápidos que permitem uma compartimentalização de produtos bem definidos. Este tipo de técnica facilita o isolamento e a manutenção de compostos ativos no interior de micro e nanoestruturas, onde suas dimensões variam de alguns nanômetros até alguns milímetros, conforme a metodologia adotada, e assim, funcionando como autênticos reservatórios de agentes ativos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Encapsulação define-se como processo físico-químico que visa prender determinada substância de interesse, bem como células vivas, compostos ativos, fitoquímicos, compostos de sabor, nutrientes, pigmentos, óleos essenciais, extratos vegetais, enzimas e óleos vegetais, em um microambiente envolto pelo agente encapsulante ou material de parede. Por outro lado, essa matriz encapsulante protege e isola os compostos encapsulados do ambiente externo, liberando-os em taxas controladas, por períodos prolongados ou locais alvo-específico (SOUKOULIS & BOHN, 2018; MOURTZINOS & BILIADERIS, 2017; WEN, CHEN, & ALANY, 2014).

Os sistemas de partículas formados neste processo podem ser classificados em sistema matricial (FIGURA 1a) ou sistema reservatório (FIGURA 1b). No sistema matricial o composto ativo está distribuído por toda matriz do material encapsulante, e pode ser encontrado inclusive na superfície da partícula. Desta forma, as micro e nanopartículas com estrutura matricial são denominadas como micro e nanoesferas. Já no sistema reservatório a estrutura formada apresenta uma parede ao redor do ingrediente ativo, podendo ser chamada de cápsula, material de parede ou encapsulante. Assim as estruturas formadas são micro e nanocápsulas, conforme seu tamanho micro ou nanométrico.

FIGURA 2: Representação esquemática dos sistemas reservatórios (a) e matricial (b) de partículas encapsuladas.



FONTE: Adaptado de Nesterenko et al.,2013; Delgado, 2013.

A liberação do material encapsulado deste tipo de micro e nanopartículas pode ocorrer a partir dos mecanismos de difusão, biodegradação, ruptura mecânica, dissolução, permeabilidade seletiva, pressão osmótica, fusão, variação de temperatura e pH (MASTROMATTEO, 2010; POTHAKAMURY & BARBOSA-CÁNOVAS, 1995).

De outro modo, em sistemas do tipo reservatório, a taxa de liberação do composto irá depender exatamente da espessura, da área e da permeabilidade do material de parede (MASTROMATTEO, 2010).Na liberação de compostos neste tipo de sistemas, as principais etapas envolvidas são: difusão do composto ativo dentro do reservatório, dissolução ou partição do composto ativo entre o fluido transportador do reservatório e a parede, difusão através da parede e partição entre a barreira e núcleo e por fim, transporte para longe da superfície da barreira. Em sistemas matriciais é observada que a liberação dos compostos ativos é mais acelerada devido ao padrão de liberação do composto que irá depender do tipo de material encapsulante, geometria do sistema e da carga do agente ativo presente na partícula (POTHAKAMURY & BARBOSA-CÁNOVAS, 1995). Explicar o grifado.

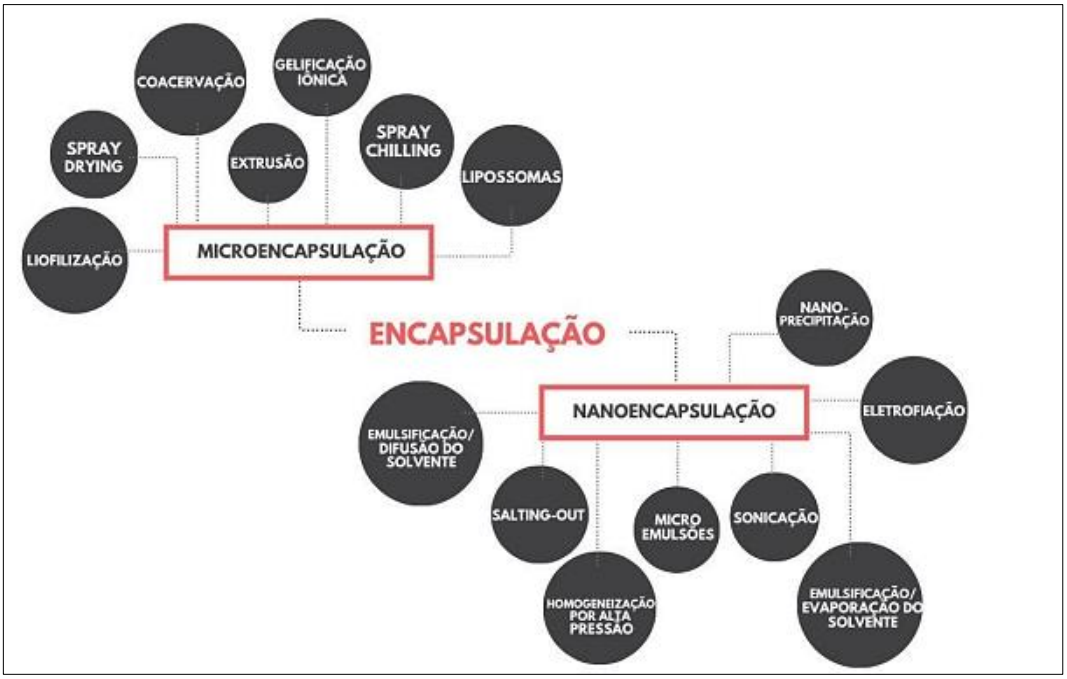
Partículas provenientes do processo de encapsulação podem ser definidas conforme seu tamanho, podendo variar de alguns nanômetros a milímetros e serem classificadas conforme as três faixas de tamanho: micropartículas (1-1000 µm); nanopartículas (1-1000 nm) e macropartículas (>1000 µm) (MOURTZINOS & BILIADERIS, 2017).

Técnicas de micro e nanoencapsulação acarretam em redução de tamanho dos materiais, o que favorece, entre outras consequências, a melhoria nas propriedades bioadesivas, aumentando a força adesiva e o tempo de trânsito gastrointestinal em formulações orais. Apesar disso, a área superficial do composto é ampliada significativamente, levando a uma maior biodisponibilidade do mesmo, ao ser comparado ao mesmo composto com partículas maiores (ACOSTA, 2009; CERQUEIRA, 2014).

As indústrias utilizam as técnicas de micro e nanoencapsulação com a finalidade de proteger compostos ativos durante o processamento e armazenamento, para melhorar a estabilidade de moléculas altamente reativas, carregar compostos que precisam de liberação em condições e locais específicos e conferir maior biodisponibilidade e absorção de ingredientes alimentares, suplementos, bioativos e vacinas (DAS & CHAKRABORTY, 2016). Estas propriedades favorecem a relevância no crescimento das técnicas de encapsulação em outros segmentos das indústrias como a alimentícia a partir do interesse já consagrado do setor farmacêutico.

A encapsulação de modo sucinto permite envolver componentes sólidos, líquidos e gasosos de natureza hidrofílica e hidrofóbica, em uma matriz protetora, para formar uma partícula que irá viabilizar a proteção do composto encapsulado contra oxigênio, calor, umidade e luz (DAS & CHAKRABORTY, 2016)A utilização de ingredientes sensíveis são, portanto, beneficiados por essa tecnologia, podendo ser aplicada em diversos fins como, por exemplo: mascarar propriedades sensoriais, como, odor, sabor e cor desses ingredientes; conter compostos aromáticos que podem ser ligeiramente evaporados ou aromas que podem ser perdidos durante o armazenamento, proteger substâncias contra reações oxidativas e degradação enzimática no trato gastrointestinal; evitar efeitos colaterais, como irritação gástrica dos componentes ativos; promover liberação direcionada ou controlada de componentes ativos OZKAN et al., 2019) (GUTIÉRREZ & ÁLVAREZ, 2017; OZKAN, 2019). A literatura cita algumas técnicas de micro e nanoencapsulação esquematizados na Figura 3.

FIGURA 3: Métodos de micro e nanoencapsulação mais utilizados.



FONTE: Adaptado de Delgado, 2013; Mourtzinos; Biliaderis, 2017; Ozkan et al.,2019; Soukoulis; Bohn,2018; Souto et al.,2012; When;Chen; Alany, 2014.

A microencapsulação de compostos ativos pode, então, ser classificada por diferentes técnicas como: spray drying, spray chilling, spray cooling, liofilização, emulsificação, gelificação iônica, extrusão, coacervação, lipossomas, fluidização, complexos de inclusão, co-cristalização, polimerização interfacial, entre outras técnicas que são descobertas a cada instante. E na nanoencapsulação, independente da técnica de encapsulação que for aplicada, fator decisivo é de acordo com as características funcionais das partículas (DAS; CHAKRABORTY, 2016; GOULA; ADAMOPOULOS, 2012; MOURTZINO; BILIADERIS, 2017). Por exemplo, o material a ser usado deve ter qualidade alimentar, ser capaz de formar barreira protetora do agente ativo, controlar a biodisponibilidade ou bioatividade do composto encapsulado, ser mais inerte possível, ter custo aceitável, boas características tecnológicas (capacidade de emulsificação, geleificação e baixa viscosidade) e sensórias (odor neutro e sabor). Em compostos ativos alimentícios os ingredientes mais usados para encapsulação são açucares amorfos (lactose e sacarose), polissacarídeos (amido, pectinas, maltodextrinas, gomas, celulose e alginatos), lipídios (diacilgliceróis, monoacilgliceróis, óleos, gorduras, ácido triesteárico, ceras, ácidos graxos) e proteínas (proteína da soja, proteína de soro de leite, gelatina).

Assim, materiais encapsulantes são selecionados a partir das propriedades físicas e químicas em função do agente ativo, da aplicação e do método a ser utilizado para formar micropartículas ou nanopartículas. O encapsulante ideal deve ter baixa viscosidade em

concentrações elevadas, fácil manipulação durante o processo, baixa higroscopicidade, para facilitar a manipulação e evitar a aglomeração; não ser reativo com material encapsulado; ter propensão de selar e segurar o material ativo dentro da estrutura da cápsula; liberar totalmente o solvente ou outros matérias usados no processo, proporcionar máxima proteção do material ativo contra condições contrárias como: pH, oxigênio, luz e ingredientes ativos, ser solúvel em solventes frequentemente usados, ter propriedades desejadas para liberação do material ativo e não apresentar sabor desagradável no caso oral e econômico. Os materiais mais utilizados em encapsulantes incluem: carboidratos, gomas, lipídios, poliésteres, proteínas e quitosana.

Microencapsulação é uma tecnologia na qual permite empacotar partículas, na qual o material empacotado é definido como recheio ou núcleo e o material que forma a cápsula é definido como encapsulante, parede ou cobertura. O tamanho das cápsulas pode variar entre (Silva, 2003) nanocápsulas (<0,2µm), microcápsulas (<0,2 a 5000µm) e macrocápsulas (<5000µm), podendo conter mais de um núcleo e uma variedade de materiais de parede ao mesmo recheio (AZEREDO, 2005; REBELLO, 2009).

As aplicações da técnica de microencapsulação são variadas e de modo geral são usadas para mascarar sabores e odores, reduzir sua volatilidade, garantir proteção a substância em relação aos agentes externos (luz, pH, umidade e oxidação), assegurar estabilidade e viabilidade do material encapsulado, bem como a liberação controlada dos componentes ativos (SILVA ET AL., 2003; THIES, 2005;) (NOGUEIRA,2013).

Na área da indústria farmacêutica, essa técnica tem sido muito usada devido a liberação precisa e controlada de fármacos, visando na melhoria da segurança e eficácia da ação do mesmo, assim permitindo que a substância ativa seja liberada aos poucos ou pela ação de algum componente do meio, evitando a perda ou a redução da eficácia do composto ativo pela redução ou eliminação dos efeitos do suco gástrico ou redução dos efeitos secundários provocados por outro fármaco (SILVA ET AL., 2003) (NOGUEIRA,2013).

As substâncias em todos os estados (sólido, líquido e gasoso) podem ser encapsuladas, afetando assim o tamanho e a forma das cápsulas. Caso um sólido ou um material cristalino

forem utilizados como núcleo, a cápsula resultante pode assim possuir forma irregular, entretanto, se o material do núcleo for um líquido, forma-se cápsulas esféricas simples contendo uma única gota de encapsulado (THIES, 2005)

Apesar das diversas aplicações e objetivos dessa técnica, vale ressaltar a importância de analisar as características da substância ativa para assim definir o tipo de material de parede, condições de processamento a qual a microcápsula deverá resistir sem a liberação do produto, concentração da substância ativa dentro do microcápsula, estabilidade e mecanismo de liberação, bem como atender as necessidades de aplicação, que pode ser alterada em relação a

sua composição, tamanho, morfologia, processamento, mecanismo de liberação e custo (ROCHA,2009). Por isso, é de grande importância a escolha do material de parede, pois esta influencia na estabilidade e eficiência da microcápsula.

A escolha do método mais apropriado varia de acordo com o material ativo, da aplicação e do mecanismo de liberação e de suas propriedades físico-químicas (SUAVE et al.,2006; ROCHA,2009). A diferença dos métodos existentes depende do tipo de aprisionamento do material ativo pelo encapsulante, uma vez que a combinação entre o material e o agente ativo possa ser de natureza física ou físico-química.

Sistemas de micro e nanopartículas são basicamente constituídos por matrizes polimérica, entretanto, podem ser obtidos também, utilizando ceras, proteínas e lipídios.

O método mais simples para obtenção de micropartícula é a dissolução de um fármaco seguido de um polímero em um determinado solvente, seguido pela adição sob agitação constante, de um não solvente a mistura. Este não solvente causa uma precipitação ou coacervação do polímero no meio, originando assim micro ou nanopartículados com capacidade de reter no interior da matriz polimérica, parte do fármaco dissolvido no meio.

Quando encapsulados em matrizes poliméricas, os fármacos não estão de imediato disponíveis para o sistema biológico como quando estão em solução. Deste modo, o polímero tem que se dissolver ou desintegrar para que o fármaco possa ser liberado, ou então se dissolver e/ou difundir do interior da matriz. De qualquer forma, a liberação do fármaco para o meio fisiológico é aumentada por um tempo maior, comparado ao mesmo em forma livre, sendo essa característica um fator muito importante para pesquisa e desenvolvimento de sistemas microparticulados. Esses métodos de obtenção de micro e nanoencapsulação são divididos em:

- **MÉTODOS FÍSICO-QUÍMICOS**

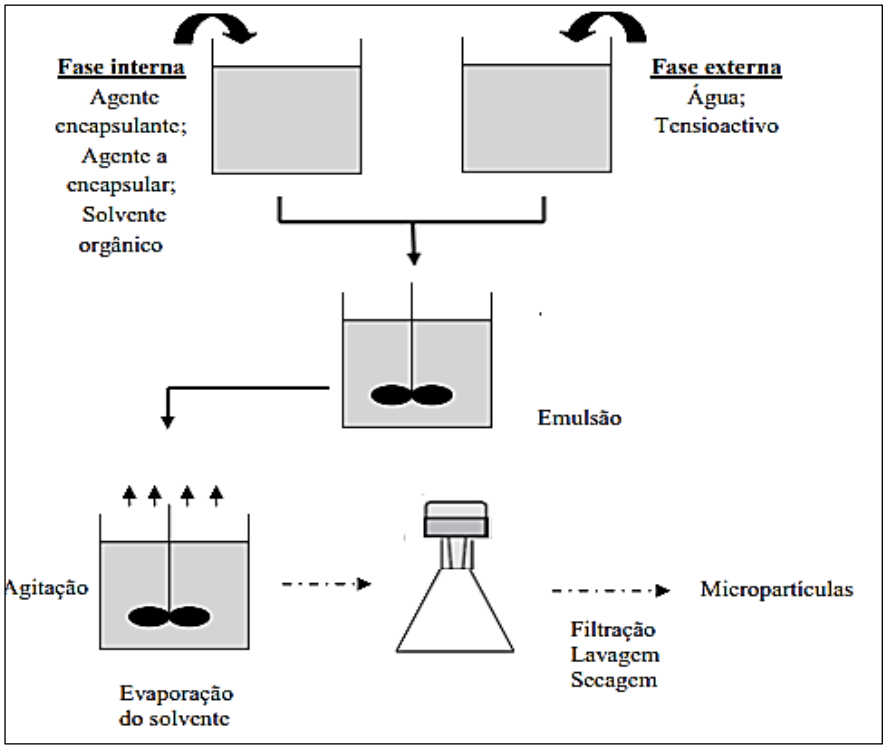
Emulsificação/evaporação por solvente

Essa denominação de emulsificação/evaporação por solvente é normalmente utilizada para destacar um conjunto de procedimentos laboratoriais nos quais ocorre a formação de uma emulsão que pode ser do tipo A/O, O/A, O/A/O e A/O/A. Na fase interna, onde está dissolvido o agente encapsulante, é um solvente orgânico, com uma solubilidade limitada na fase da emulsão, que corresponde ao meio não-solvente (FIGURA 4). O solvente orgânico e não-solvente mais usado são água e diclorometano respectivamente (SUAVE et al., 2006).

Nanoemulsões, do tipo óleo em água (O/A) tem sido analisada há muito tempo e foram estudadas minunciosamente, entretanto, existem poucos estudos relacionados as do tipo água em óleo (A/O)

É aplicada geralmente para encapsulação de compostos bioativos em soluções aquosas através da produção de nanoemulsões. As nanoemulsões são dispersões coloidais que compreendem dois líquidos imiscíveis, sendo que um está disperso ao outro, formando gotículas com tamanhos que variam de 50 a 1000nm (SANGUANSRI; AUGUSTIN,2006).

FIGURA 4: Processo de produção de micro/nanopartículas pelo método de emulsificação/evaporação.



FONTE: Adaptado de Zanetti et al.,2002.

A Tabela 1, mostra exemplos de técnicas de nanoemulsificações e compostos bioativos (Fonte: ANANDHARAMAKRISHNAN).

TABELA 1: Técnicas de nanoemulsificações e compostos bioativos.

Nanoemulsification technique(s)	Emulsion system (oil in water)	Principal compound (s)	Mean droplet diameter	Purposes	References
High-pressure homogenization (600 bar, 6 cycles)	Sodium dihydrogen-phosphate and protein stearin-rich milk fat fraction	α-Tocopherol	120 nm to 120 μm	Protection against degradation	Relkin et al. (2008)
High-pressure homogenization (1,500 bar, 6 cycles)	MCT and Tween 20	Curcumin	82 nm	Enhanced anti-inflammatory activity	Wang et al. (2008b)
High-pressure homogenization (300 MPa, 10 cycles)	Palm oil, sunflower oil, soy lecithin, clear gum, Tween 20, and glycerol monooleate	Terpene mixture and D-limonene	Terpenes, 75 nm; D-limonene, 240 nm	Enhanced antimicrobial activity	Donsi et al. (2011b)
High-pressure homogenization	MCT oil; Tween 20, 40, 60, and 80	β-Carotene	132–184 nm	Increased stability	Yuan et al. (2008)
Microfluidization (60 MPa)	Tween 80	Lemon myrtle oil	95–99 nm	Stable emulsions with pleasant mild flavor	Buranasuksombat et al. (2011)
Microfluidization (9,000 psi, three passes)	Orange oil and β-lactoglobulin	β-Carotene	156 nm	Enhanced chemical stability	Qian et al. (2012)
Microfluidization (150 MPa, three passes)	Sodium alginate and Tween 80	Lemongrass oil	7 nm	Properties of nanoemulsions changed with operating conditions	Salvia-Trujillo et al. (2013)
Ultrasonication (batch and continuous focused flow)	Tween 40	Flax seed oil	135 nm	Optimized operating conditions to prevent coalescence and cavitational bubble cloud formation	Kentish et al. (2008)

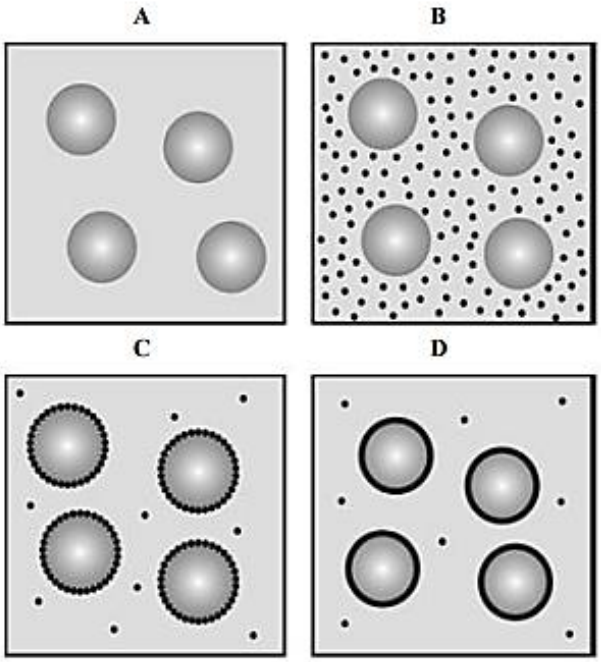
Coacervação

Método mais antigo e provavelmente o mais utilizado, baseia-se na técnica de separação de fases por coacervação (SUAVE et al., 2006) (Dong, 2006)

É uma técnica baseada na obtenção de um sistema coloidal, através de uma solução contendo uma macromolécula dispersa, que apresenta duas fases imiscíveis. Sendo o coacervado a fase mais concentrada do componente coloidal e a outra fase é a solução de equilíbrio. Na fase coacervado, apresenta-se um estado disperso de gotículas no estado líquido amorfo, coalescendo, formando uma camada contínua que se deposita à volta do material a encapsular (DONG e BODMEIER, 2006; GIBBS, 1999)

A FIGURA 5 mostra as três etapas de coacervação por separação de fase.

FIGURA 5: Representação esquemática do método coacervação. A- Deposição das partículas sólidas ou líquidas; B- Indução da fase de separação; C- Deposição das microgotas na superfície; D- Formação da membrana de revestimento.



Fonte: Adaptado de Kissel et al.,2006.

Esse método de coacervação pode ser descrito como coacervação simples ou complexa. É simples quando só está presente em uma macromolécula como agente encapsulante (e.g a gelatina) e complexa quando envolve dois ou mais colóides hidrófilos de cargas opostas (gelatina e goma acácia ou gelatina e polissacarídeos) (GIBBS et al.,1999; LOFTSSON, 1996)

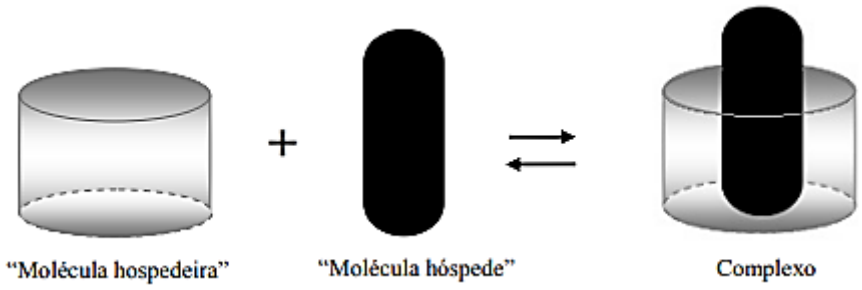
- **MÉTODOS QUÍMICOS**

Inclusão Molecular ou Inclusão em Complexos

Refere-se ao encapsulamento de uma associação supra-molecular de um ligante (ingrediente encapsulado) em um substrato (material de parede) por ligações de hidrogênio, forças Van der Waals ou dirigida pela entropia (efeito hidrofóbico). Essa técnica é utilizada especialmente no encapsulamento de moléculas orgânicas voláteis (óleos essenciais e vitaminas), sendo útil para mascarar odores e sabores, preservar aromas. A complexação por inclusão possibilita uma maior eficiência de encapsulamento com uma estabilidade mais elevada do componente de núcleo (FIGURA 6). Entretanto poucos compostos moleculares são

adequados para encapsulação por este método como β-ciclodextrina e β-lactoglobulina (EZHILARASI et al.,2013).

FIGURA 6: Exemplo da formação dos complexos de inclusão.



FONTE: Adaptado de Davis e Brewster,2004).

O mecanismo desse processo consiste n substituição de moléculas de água da cavidade da b-CD por moléculas hóspedes menos polares, até atingirem equilíbrio dinâmico, com ganho de energia (BREWATER e LOFTSSON, 1996).

Polimerização

Existem várias técnicas de polimerização que podem ser utilizadas na elaboração de micro e nanopartículas. O mecanismo geral desse método é baseado na formação de microcápsulas por polimerização de monômeros que são colocados no reator de polimerização.

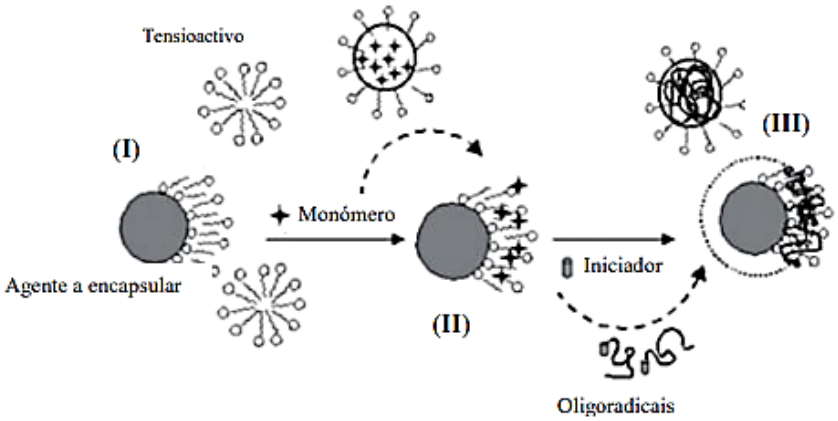
O processo envolve uma reação de dois monômeros distintos, distribuídos por dois solventes imiscíveis, que formam um polímero que é o revestimento da micropartícula, uma vez que, a reação ocorra na superfície do material a encapsular (Kasturagi et al., 1995).

A polimerização in situ em sistema emulsionado é um método que, geralmente ocorre (Machado, 2007)em meio composto por água (agente dispersante), pelo monômero, pelo tensoativo e por um agente iniciador (Vieira et al.,2002).

Por apresentar uma solubilidade limitada na fase aquosa onde intumesce o polímero formado, o monômero é uma substância orgânica neste método. Ao se misturar com água, o sistema separa-se em duas fases: orgânica e aquosa. De modo posterior, o sistema é agitado e a fase orgânica encontra-se na forma de gotas dispersas na fase aquosa contínua. A presença do agente tensoativo tem como função a promoção da estabilidade coloidal às partículas do polímero, e a partir de uma determinada concentração, designada de concentração micelar crítica, formando micelas. A polimerização que ocorre na parte interna hidrófoba das micelas do tensoativo, onde o monômero e o indicador se difundem. Quando adicionado o indicador há uma formação de radicais livres

A FIGURA 7 mostra um esquema da forma resumida do princípio do processo de polimerização em emulsão sugerido por Bourgeat-Lami (2002)

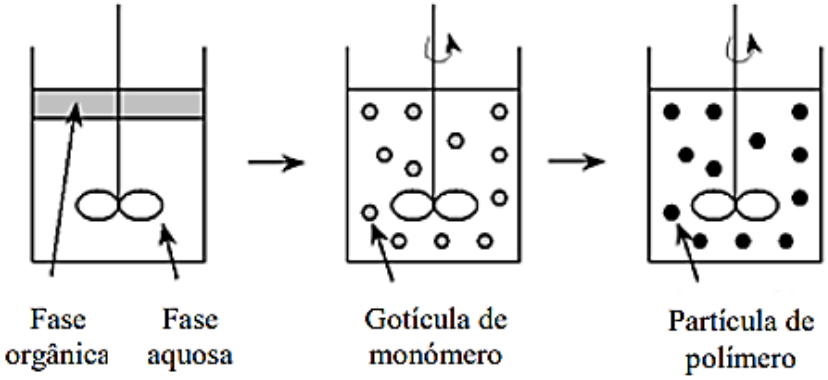
FIGURA 7: Etapas da polimerização em emulsão.



FONTE: Adaptado de Bourgeat-Lami,2002.

A polimerização in situ em suspensão que normalmente apresenta um sistema com um ou mais monômeros insolúveis em água, contendo um indicador solúvel na fase orgânica. Esses são dispersos numa fase aquosa contínua sob agitação forte e à adição de pequenas quantidades de estabilizantes. A agitação deve ser mantida satisfatoriamente para que o monômero se mantenha na forma de gotículas e passe lentamente para uma mistura viscosa e depois pata uma partícula sólida de polímero. Agentes estabilizadores tem como função impedir a coalescência das gotas orgânicas suspensas na fase aquosa, estabilizando as gostas do polímero (Machado et al., 2007). A FIGURA 8 mostra as etapas de polimerização em suspensão.

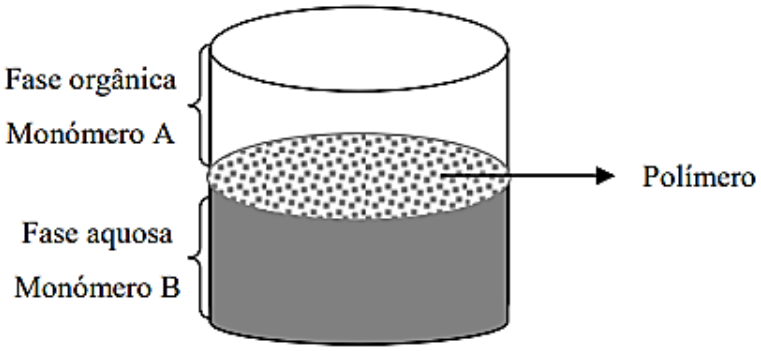
FIGURA 8: Etapas da polimerização em suspensão.



FONTE: Adaptado de Rohr et al.,1999.

A polimerização in situ interfacial baseia-se na polimerização de monômeros reativos na interface de duas fases imiscíveis. Nesse método, dois monômeros reativos são dissolvidos separadamente em líquidos imiscíveis, sendo que um monômero é solúvel na fase aquosa e outro na orgânica. A fase orgânica é dispersa na fase aquosa junto com o agente a encapsular. Em seguida os monômeros reagem entre si de forma rápida na interface das fases aquosa e orgânica, assim formando uma fina película de polímero, como mostra a FIGURA 9.

FIGURA 9: Processo de polimerização interfacial.



FONTE: Adaptado de Odian, 2004.

➢ MÉTODOS FÍSICOS

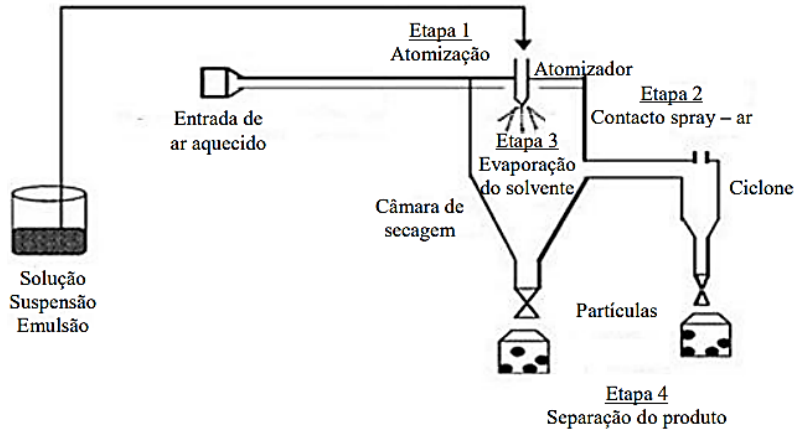
Spray drying

Método *spray drying* é um dos mais antigos métodos de encapsulação, tendo sido usado originalmente nos anos 30, para preparar os primeiros compostos contendo sabores encapsulados, utilizando como agente encapsulante a goma acácia (WILSON e SHAH, 2007). *(Venkatesan, 2009)*

Basicamente o método *spray drying*, a substância a encapsular homogeneamente dipersa ou dissolvida numa solução aquosa ou dispersão que contém o agente encapsulante, tendo o sistema atomizado numa corrente de ar quente.

Quando ocorre a evaporação do solvente, obtém-se a rápida solidificação das gotículas. Essa técnica baseia-se no bombeamento da solução até o atomizador, onde é aspergida na forma de névoa de gotículas (*spray*), até a câmara de secagem.

FIGURA 10: Esquematização das principais etapas envolvidas no processo de micro/nanoencapsulação por *spray drying*.

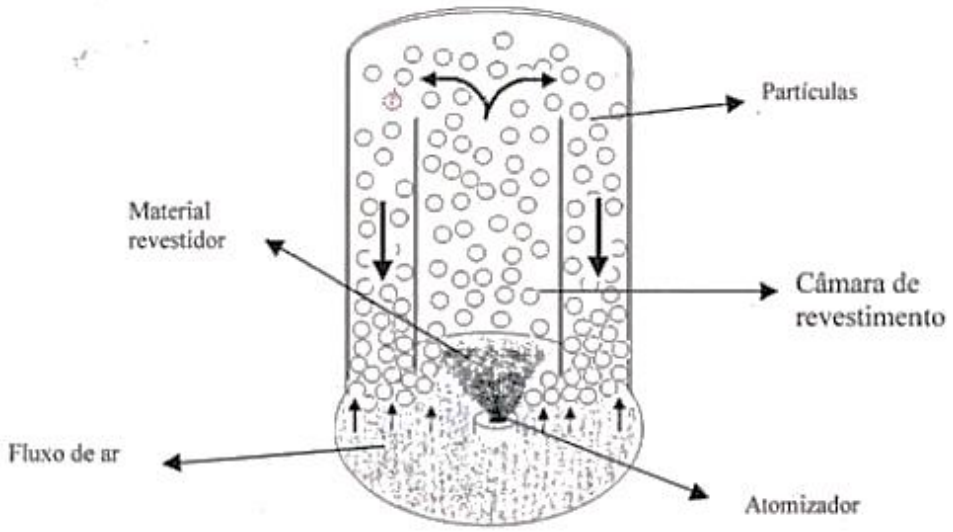


FONTE: Adaptado de RÉ, 2006.

Leito fluidizado

Nesse sistema as partículas que contém o fármaco são mantidas em suspensão a partir de um fluxo de ar contínuo e são revestidas por atomização do material revestidor no leito de partículas suspensas. A exposição dessas partículas ao material revestidor depende do tempo o qual irá determinar sua espessura de revestimento. Esse sistema tem a capacidade de encapsular fármacos sólidos ou líquidos adsorvidos em partículas sólidas que ao serem produzidas variam entre 35 e 5000 µm.

FIGURA 11: Diagrama de leito fluidizado Wurster.

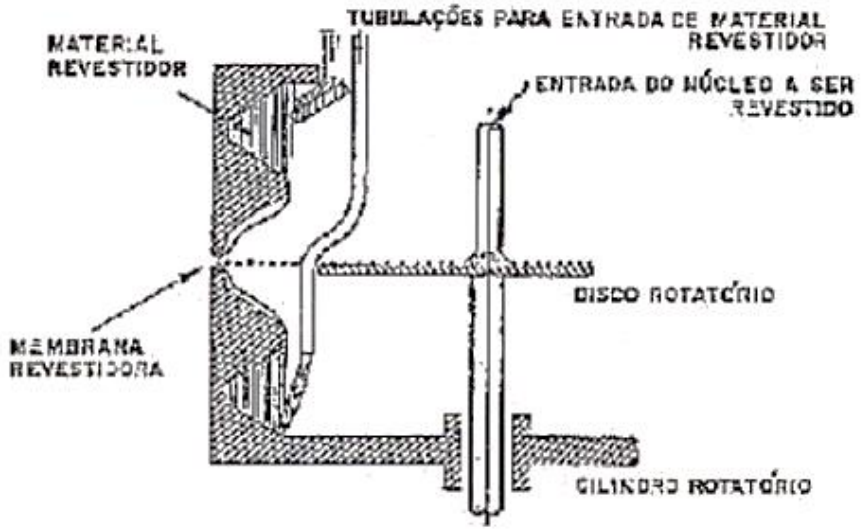


FONTE: Adaptado de Filho e Oliveira,1999.

Centrifugação

Método que utiliza força centrífuga para lançar o núcleo a partir de uma membrana de material revestidor. Geralmente, as microcápsulas são coletadas em um sistema de contracorrente de ar quente para secagem e endurecimento.

FIGURA 12: Desenho esquemático do aparelho de microencapsulação por centrifugação multiorifício.

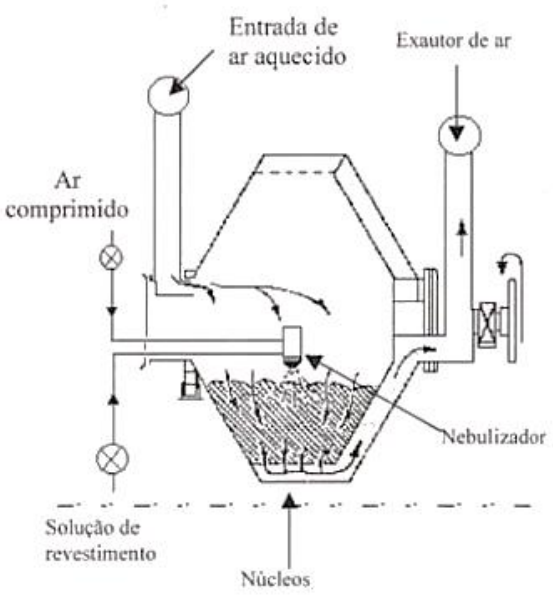


FONTE: Adaptado de Filho e Oliveira,1999.

Revestimento em turbinas

Processo que consiste em revestir núcleos sólidos a partir da atomização do material de revestimento. O solvente usado para solubilizar o material deve ser simplesmente removido por corrente de ar quente, sendo que esse processo gera partículas com aproximadamente 600 µm.

FIGURA 13: Desenho esquemático de turbina de revestimento.



FONTE: Adaptado de Filho e Oliveira,1999.

3. METODOLOGIA

Foram realizadas pesquisas nos bancos de dados Google Acadêmico, PubMed, Web of Science utilizando as seguintes palavra-chave “nanotecnologia, encapsulação, nanoemulsão, microemulsão, nanopartícula. As buscas nos bancos de dados formam realizadas no período de janeiro à abril 2023. A organização dos dados encontrados foi realizada de acordo com os tipos de matérias (micro ou nanoencapsulação).

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Seguindo os critérios de busca na metodologia, foram encontrados vários artigos e teses que foram selecionadas conforme maior relevância em questão do tema escolhido para esta revisão. Dentre todos o da autora Santos, dos P. M. Claudia, destaca em seu trabalho a utilização de nanossistemas usado na cosmetologia com metodologias importantes encontradas na literatura, para sua melhor eficácia dentro do contexto do tema escolhido. Em seus resultados,

a autora cita que os nanossistemas utilizados na cosmetologia estão de acordo com a regulamentação n° 1223/2009 da União Europeia em relação aos produtos cosméticos, com a seguinte definição: “ qualquer substância ou preparação destinada a contactar com várias zonas superficiais do corpo humano, especificamente epiderme, sistema piloso e capilar, lábios, unhas e órgão genitais externos, ou com dentes e a mucosas bucais com finalidade exclusiva ou principalmente perfumar, limpar, modificar o seu aspecto, proteger, manter em bom estado ou corrigir odores corporais, sem nunca atingir a corrente sanguínea” adverso ao que se verifica os produtos farmacêuticos.

Existem várias práticas para limitar as dificuldades de ação de muitas dessas substâncias cosméticas, devido aos vários extratos e estruturas da pele, ou seja, evitar que esse tipo de substância atravessem a barreira cutânea e possam ser absorvidos pela corrente sanguínea.

Nesta condição, várias tentativas de criar sistemas alternativos de liberação local de ingredientes ativos tem sido usado na cosmetologia. A nanotecnologia vem se revelando a mais promissora entre todas. Com base em estruturas coloidais de dimensões compreendidas que variam de 0.1 a 1000 nm, a nanotecnologia é usualmente conhecida por nanopartículas e podem ser preparadas por diferentes métodos com diferentes materiais tais como macromoléculas, lipídios, polímeros e metais (SOUTO et al., 2007; SOUTO et al., 2011).

No momento atual, essa área teve grande crescimento e desenvolvimento, devido as vantagens da qual apresenta e desenvolvendo diferentes tipos de nanossistemas que tem como base matérias primas das quais se destacam as nanoemulsões, nanopartículas (poliméricas, lipídicas e metálicas), lipossomas e fulerenos. Esses nanossistemas podem ser encontrados em vários produtos cosméticos (protetores solares, cremes, creme dental, shampoo e produtos de limpeza). A nanotecnologia vem sendo muito estudada e revelando-se uma das alternativas de sucesso (CROSERA et al., 2009; GAUTAM, 2011; NASIR, 2010; PASCHOALINO, 2010; WIESENTHAL, 2011). (Kaur, 2007).

A nanoencapsulação apresenta ingredientes ativos dentro da cosmetologia com inúmeras vantagens para os compostos como: liberação controlado, direcionamento para alvos específicos, elevada estabilidade físico-química e promoção na penetração cutânea. É possível que a manutenção de integridade da barreira cutânea, tenha um aumento da eficácia e tolerância das substâncias a superfície da pele e a obtenção de produtos mais atrativos do ponto de vista estético (Mu e SPRANDO, 2010).

Existem, atualmente no mercado, produtos cosméticos que são preparados a base de nanopartículas como por exemplo hidratantes, produtos capilares, protetores solares e maquiagens. Apesar de ser uma área que está em ampla expansão existem formulações tópicas para anti-idade a base de lipossomas (gel, hidrogéis e cremes) no mercado desde 1986 e

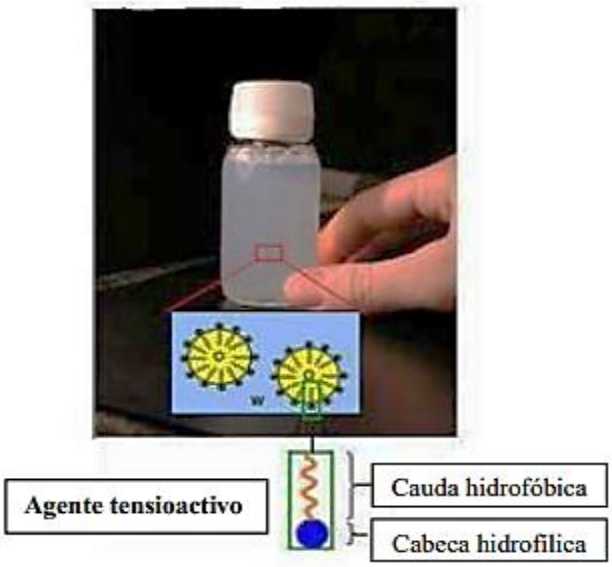
produzidas por marcas de renomes como L'Óreal e a Christian Dior (MU e SPRANDO, 2010; KAUR, 2007).

4.1. Nanoemulsões

São nanossistemas transparentes formados por gotículas uniformes de dimensões muito reduzida, podendo ser compreendidas entre 20 e 200 nm. Este tipo de sistema apresenta baixa viscosidade, elevada área de superfície e estabilidade física e cinética, tornando-se assim veículos potenciais para liberação controlada de ingredientes ativos em cosméticos (Gutiérrez, 2008; Solans, 2005).

Nanoemulsão resulta da mistura de duas fases liquidas imiscíveis com um ou mais agentes tensoativos, formando-se um sistema com aspecto macroscópico homogêneo, que se mantém heterogêneo ao nível microscópico (SHARMA, 2010; SOLANS, 2005; SOUTO et al., 2011).

FIGURA 14: Aspectos visual de uma nanoemulsão e da estrutura das suas gotículas.



FONTE: Adaptado de Sharma et al.,2010.

As nanoemulsões mais utilizadas em cosméticos são as do tipo (O/A) sendo que o seu interior oleoso permite a estabilização e transporte de compostos lipófilos, como no caso dos antioxidantes, vitaminas e alguns tipos de agentes anti-envelhecimento (SHARMA et al.,2010; SOLANS et al.,2005; SOUTO et al.,2011).

Uma nanoemulsão do ponto de vista da formulação final corresponde a uma preparação de textura fluida, não gordurosa, facilmente absorvida na pele e sensorialmente agradável permitindo uma boa adesão. (NASIR, 2010;PATHAK e THASSU, 2009; ARAÚJO, 2009; SOUTO et al., 2011).

Na liberação de ingredientes ativos em cosméticos as nanoemulsões tem demostrado serem bem atrativas devido as vantagens que apresentam comparativamente a outros sistemas como: elevada superfície de contato das gotículas, seu tamanho nanométrico; atuação como emolientes transportadores de lipídios para pele; redução da perda de água transpidérmica; são transparentes e possuem baixa viscosidade, tornando assim, atrativas no ponto de vista estético.

Algumas das principais desvantagens deste nanossistemas é devido ao fato de sofrerem fenômenos de floculação e coalescência, isso acontece devido ao movimento Browniano das partículas, que acaba afetando a liberação controlada dos ingredientes ativos. Entretanto, esse tipo de fenômeno é facilmente detectado a partir da simples observação das preparações.

Podemos considerar as nanoemulsões como efetivas e atrativas em aplicações cosméticas, quando controlado os fatores de instabilidade. Seguem abaixo exemplos de produtos cosméticos existentes no mercado à base de nanoemulsões:

- ✓ **Vitactive**® Boticário (anti-envelhecimento/rosto);
- ✓ **Brumas**® Natura (hidratante corporal);
- ✓ **Aqua Oleum**® Kérastese, L'Oreal (nutriente capilar);
- ✓ **Skin Caviar**® La Prairie (hidratante);
- ✓ **All Soft**® REDKEN (hidrante capilar);
- ✓ **Précision Calming Emulsion**® Chanel (hidratante e calmante rosto);

4.2. Nanopartículas Lipídicas

Nanopartículas lipídicas são derivadas das emulsões O/A, por substituição de um lipídeo líquido (óleo) por outro lipídeo sólido à temperatura ambiente e corporal (Müller, 2011;Nikolic, 2011; (Souto, 2007).

Sistemas de nanopartículas lipídicas dividem-se em dois subtipos: nanopartículas de lipídios sólidos (SLN) e os vetores lipídicos nanoestruturados (NLC). SLN correspondem a primeira geração de nanopartículas lipídicas que possuem apenas um lipídeo sólido em sua composição, entretanto as NLC de segunda geração são correspondentes desse sistema e caracterizam-se por apresentarem uma matriz constituída por uma mistura de lipídios sólidos e líquidos (BECK, 2011; MÜLLER, 2007; MÜLLER , 2011; PATHAK e THASSU, 2009 e SOUTO et al.,2009).

A FIGURA 15 apresenta as principais diferenças entre a matriz SLN e NLC.

FIGURA 15: Diferença da Matriz SLN e NLC.

FONTE: Adaptado de Muller et al.,2011.

No início dos anos 90 as SLN surgiram e tinham como finalidade de ultrapassarem as limitações de sistemas coloidais como por exemplo nanoemulsões e nanopartículas poliméricas. Essas dispersões SLN se caracterizam por possuírem partículas sólidas a temperatura ambiente e corporal onde apresentam ponto de fusão superior ou igual a 40°C e serem constituídas por lipídios fisiológicos, revestidas por agente tensoativos, cujo tamanho médio varia os 50-1000 nm (ARAÚJO et al.,2009; MÜLLER, 2007; MÜLLER , 2011; PATHAK e THASSU, 2009 e SOUTO et al.,2009).

(i) Propriedades relacionadas com o tamanho nanométrico, formando um filme oclusivo à superfície da pele, que promove a absorção dos ingredientes ativos e evita a perda de água por evaporação, favorecendo assim a hidratação da pele;

(ii) Efeito protetor solar contra radiações UV, isolamento (SLN vazias) funcionando como filtro solar físico ou exercendo um efeito sinérgico por encapsulação de filtros solares químicos ou partículas que atuam como filtro solares físicos (óxido de zinco e dióxido de titânio)

(iii) Efeito pigmentante permitindo mascarar a cor dos ingredientes ativos encapsulados;

As SLN apresentam também desvantagens como;

(i) Baixa capacidade de carga da matriz lipídica sólida;

(ii) Ocorrência de transformações polimórficas dos lipídios de configuração instáveis (forma α) para configurações mais estáveis (forma β), durante o seu armazenamento, o que conduz à expulsão das substâncias encapsuladas;

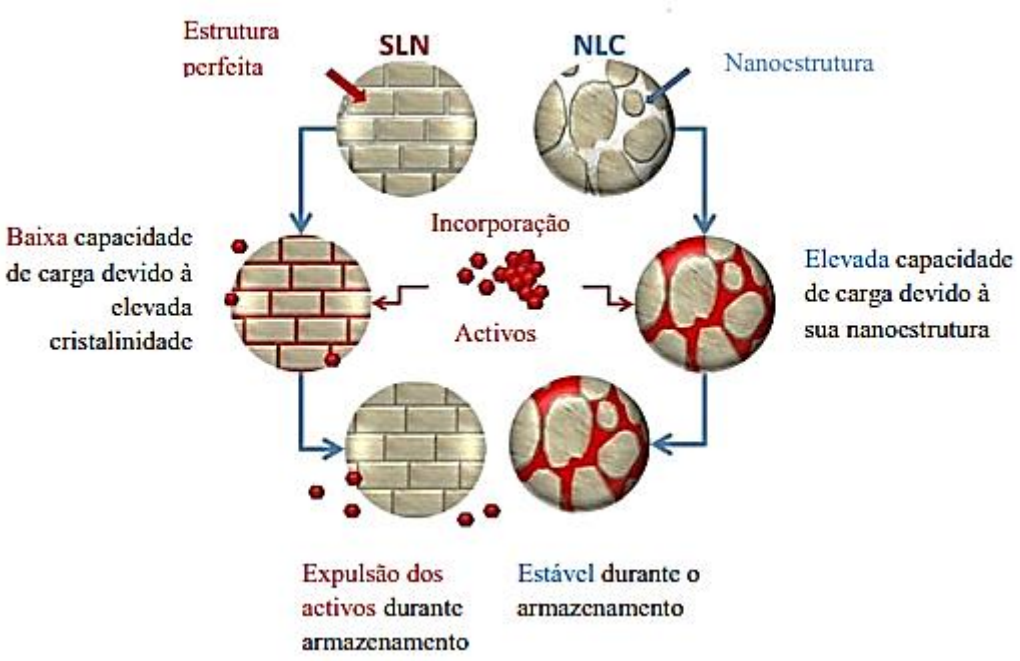
(iii) Elevada quantidade de água presente nas formulações que é um meio propício à proliferação microbiana e à ocorrência de reações de hidrólise.

(iv) Risco de peroxidação dos lipídios.

No início do milênio surgiu as NLC, que constituem a segunda geração de nanopartículas lipídicas, e tem como objetivo minimizar os problemas associados as SLN. Uma das principais diferenças entre as SLN e as NLC é o fato de as últimas serem formadas por uma mistura lipídica de sólidos, cujo seu ponto de fusão deve ser igual ou superior a 40°C. A mistura se origina de uma matriz com muitas imperfeições, permitindo acomodar uma maior quantidade de ingredientes ativos.

A FIGURA 16 representa um esquema das principais diferenças entre SLN e NLC.

FIGURA 16: Principais diferenças da Matriz SLN e NLC.



FONTE: Adaptado de Muller et al., 2011.

As NLC juntamente das SLN combinam as vantagens, isso acontece ao mesmo tempo em que minimizam algumas das suas desvantagens particularmente (MÜLLER et al.,2007; MÜLLER et al.,2011).

(i) capacidade de encapsular uma maior quantidade de ingredientes ativos;

(ii) elevada flexibilidade de modulação da liberação dos ativos;

(iii) elevada estabilidade física durante o armazenamento, devida a estrutura interna mais desorganizada e a menor tendencia para expulsão dos ingredientes ativos.

O interesse na utilização de nanopartículas lipídicas como sistemas transportadores de componentes ativos em cosméticos, resulta do fato de estas reunirem num só sistema, as vantagens dos sistemas tradicionais, ao mesmo tempo que minimizam suas desvantagens. Ao confrontar com os últimos, as nanopartículas lipídicas apresentam as seguintes vantagens (MÜLLER et al, 2000, MÜLLER et al, 2011, MU e SPRANDO, 2010, PARDEIKE et al, 2009, SOUTO et al, 2011 e SOUTO e MÜLLER, 2010):

(i) elevada estabilidade físico-química;

(ii) redução ou ausência de toxicidade aguda ou crônica, uma vez que são usados lipídios e agentes tensoativos GRAS (Generally Recognized asSafe), ou seja, biocompatíveis e biodegradáveis;

(iii) apresentam matriz sólida a temperatura ambiental e corporal, permitindo uma liberação modificada, bem como a proteção de ingredientes ativos lábeis;

(iv) facilidade de transposição de métodos de produção a escala industrial;

(v) não recorrem a utilização de solventes orgânicos potencialmente tóxicos durante a produção dos sistemas;

(vi) possibilidade de direcionar os componentes ativos para locais-alvo específicos;

(vii) (vii) baixos custos de produção;

As SLN e NLC são especialmente indicadas para encapsular moléculas lipofílicas, uma vez que, moléculas hidrofílicas apresentarem baixa capacidade de carga (MÜLLER et al.,2011; PATHAK e THASSU, 2009). Para uma eficaz e elevada capacidade de carga das formulações de SLN/NLC é fundamental seguir os pré-requisitos que são: a adequada solubilidade e miscibilidade dos componentes ativos com o(s) lipídeo(s), a utilizar, e ao mesmo tempo, esta mistura apresenta um ponto de fusão acima da temperatura corporal e ambiente, de modo a manter seu estado sólido.

Nesses sistemas a escolha dos lipídios é crucial para estabilização a longo prazo, visto que, a utilização de lipídios com elevado grau de cristalinidade (triacilgliceróis) facilita a expulsão dos ativos durante o período de armazenamento, devido a falta de espaço disponível para acomodar moléculas. Ao contrário, a utilização de lipídios de composição complexa (mistura mono, di e triacilgliceróis) origina estruturas com muitas imperfeições e por isso, com mais espaço para acomodar os ativos, minimizando assim o risco de expulsão durante o armazenamento (MÜLLER et al.,2000; MÜLLER et al.,2007; MÜLLER et al.,2011; NIKOLIC et al.,2011; PATHAK e THASSU, 2009; SOUTO e MÜLLER,2010; SOUTO et al.,2011)

A SLN e NLC tem a produção de formulações cosméticas a base de nanopartículas lipídicas idênticas. Existem três métodos distintos pata formular estes produtos (BECK et al.,2011; MÜLLER et al.,2002; NIKOLIC et al.,2011; SOUTO et al.,2011):

a) Incorporação de dispersões de SLN/NLC em preparações semi-sólidas previamente preparadas (gel ou cremes), para aumentar a consistência das primeiras;

b) Produção direta de gel contendo SLN/NLC através da adição do agente gelificante à fase das dispersões;

c) Produção de dispersões SLN/NLC com elevada concentração de fase lipídica, suficientemente consistentes para aplicação direta na pele.

A indústria cosmética tem uma grande preocupação com a aparência de suas formulações e sua estética, devido a esse ser um dos principais fatores para vendas. As seleções de excipiente, estabilidade e proteção dos ingredientes ativos lábeis, efeito "Whitenig", adesividade e oclusão, hidratação da pele e elasticidade, perfil de liberação dos ingredientes ativos, penetração de ingrediente ativos na pele e a liberação prolongada de ingredientes ativos são uma das mais importantes propriedades para o desenvolvimento de uma formulação cosmética à base de nanopartículas lipídicas.

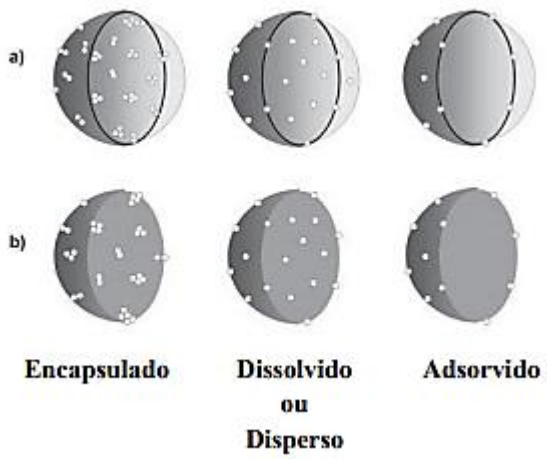
4.3. Nanopartículas Poliméricas

Investigadas desde 1980 as nanopartículas poliméricas se caracterizam por possuírem tamanho compreendido entre 300 e 500 nm e apresentam uma matriz sólida constituída por polímeros, que permitem obter uma liberação prolongada dos componentes ativos encapsulados. Conforme o método de produção adotado na obtenção de nanocápsulas (sistemas reservatórios) ou nanoesferas (sistema matricial), ambas diferem entre si na composição e organização estrutural. Uma alternativa interessante é a utilização de polímeros para encapsulação de ingredientes ativos em cosméticos, uma vez que permite mascarar as propriedades físico-químicas dos compostos a serem encapsulados e melhorar a sua interação com as membranas celulares, facilitando a sua penetração na pele (ARAÚJO et al.,2009; BECK et al.,2011; GUTERRES et al.,2007; PATHAK e THASSU,2009; SCHAFFAZICK et al.,2003).

Conforme o tipo de nanopartícula polimérica e da características físico-químicas dos componentes ativos os mesmos podem ser encapsulados, adsorvidos à superfície ou dissolvidos/dispersos na matriz polimérica.

A FIGURA 17 representa os principais modelos de mecanismos encapsulados de componentes ativos em: a) nanocápsulas e em b) nanoesferas (ARAÚJO et al.,2009; GUTERRES et al.,2007; PATHAK e THASSU,2009).

FIGURA 17: Modelos de mecanismos de encapsulação.



FONTE: Adaptado de Guterres et al.,2007.

Nanocápsulas poliméricas apresentam elevada capacidade de carga além de serem formados por um invólucro polimérico disposto em redor de um núcleo oleoso ou aquoso, podendo os ativos estarem dissolvidos nesse núcleo ou adsorvidos a parede polimérica. Caso a membrana polimérica for contínua, a liberação ocorre por difusão do ativo e no caso dela ser porosa a liberação dos ativos ocorre por difusão, através dos poros existentes na matriz polimérica (ARAÚJO et al.,2009; BECK et al.,2011; SCHAFFAZICK et al.,2003).

Nanoesferas possuem baixa capacidade de carga e se caracterizam por apresentarem um núcleo sólido formado por uma matriz polimérica, sendo por isso sistemas matriciais onde os ativos podem ser aprisionados ou adsorvidos. Nesses sistemas o ativo está disperso no polímero e por essa razão sua liberação ocorre por processo de erosão, difusão e intumescência (ARAÚJO et al.,2009; BECK et al.,2011; SCHAFFAZICK et al.,2003).

Desta forma, a escolha do polímero é extremamente importante e deve este apresentar características e propriedades especificas, tais como (PEZZINI et al.,2007).

(i) Capacidade de formar estruturas (membranas ou matrizes) microporosas semipermeáveis;

(ii) Intumescência (expansão) quando em caso de contato com água;

(iii) Capacidade de complexação com os ativos;

(iv) Bioadesão.

Os polímeros usados na produção de nanopartículas poliméricas são: (i) naturais, dos quais se destacam a albumina, colágeno, gelatina, quitosana, ácido hialurônico, ciclodextrinas e (ii) sintéticos biodegradáveis como poli (ácido láctico), poli (ácido glicólico) e poli

(hidroxibutirato). Mesmo que estes compostos existam em grande quantidade no mercado, apenas uma quantidade reduzida é aceita para produção de nanopartículas poliméricas (ARAÚJO et al., 2009, MÜLLER et al., 2011; PATHAK E THASSU, 2009).

As vantagens mais importantes na utilização de nanopartículas poliméricas para encapsulação de componentes ativos em cosmetologia são: (i) biocompatibilidade e biodegrabilidade, o que leva em baixa toxicidade; (ii) proteção dos componentes ativos lábeis de degradações; (iii) liberação controlada dos componentes ativos encapsulados; (iv) direcionamento dos componentes ativos em locais-alvos, minimizando a ocorrência da sua absorção sistêmica; (v) utilização dos métodos simples de produção laboratorial.

Entretanto a aplicação desses sistemas possui também desvantagens relacionadas ao uso de solventes orgânicos durante a sua produção, havendo algum risco de toxicidade residual nas formulações finais e dificuldade desses métodos para a escala industrial (ARAÚJO et al.,2009). Em 1995 surgiram no mercado as nanopartículas poliméricas pela L'Óreal (BECK et al.,2011; GUTERRES et al.,2007).

4.4. Nanopartículas Metálicas

As nanopartículas metálicas vêm sendo utilizadas para o tratamento de uma variedade de doenças da pele, mas também em cosméticos (BECK et al.,2011). Metais como ouro, ferro, zinco, prata e os óxidos metálicos são os metais mais utilizados para produção desse tipo de nanopartículas, sendo óxido de zinco e o dióxido de titânio os quais se destacam (BECK et al.,2011;).

Na área cosméticas as nanopartículas metálicas são de grande interesse, uma vez que, são muito utilizadas como filtros solares físico (óxido de zinco e dióxido de titânio), e isso se deve a sua capacidade de reflexão das radiações solares. A incorporação de nanopartículas de dióxido de titânio em protetores solares protege contra as radiações UVB, enquanto a incorporação de partículas de óxido de zinco protege contra as radiações UVA

Apesar disso, várias formulações de protetores solares incluem nanopartículas de óxido de zinco e dióxido de titânio, uma vez que o tamanho reduzido origina preparações mais transparentes, o que é esteticamente mais aceitável para os consumidores (CROSERA, 2009)

Existem alguns cuidados toxicológicos relacionados a utilização de nanopartículas metálicas devido aos seus tamanhos reduzidos e tem sido apontado riscos de ocorrer absorção sistêmica destas nanopartículas, dado que estas não são biodegradáveis.

Vários estudos de permeação cutânea vêm demostrando que essas nanopartículas não atingem as camadas mais profundas de pele, por não exercer quaisquer efeitos de toxicidade generalizadas.

4.5. Lipossomas

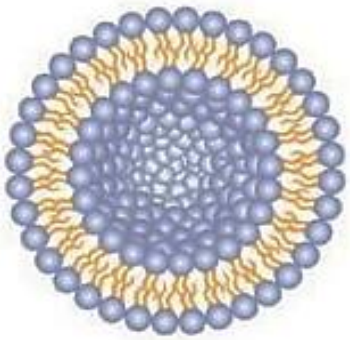
Os primeiros nanossistemas a serem introduzidos em cosméticos foram os lipossomas, a partir de uma experiência laboratorial de Alex Bangham na década de 70, foi constatado que a hidratação de um filme lipídico formado por fosfolipídios levava a formação de vesículas fechadas semelhantes às encontradas nas membranas celulares, sendo chamadas estas estruturas lipídicas de lipossomas (MÜLLER et al., 2011, PATHAK E THASSU,2009; SOUTO et al.,2011).

Lipossomas são vesículas esféricas, de tamanho nanométricos, constituídos por fosfolipídios e colesterol, que se encontram separados por compartimentos aquosos internos. Podem deferir entre si na composição, carga elétrica da superfície, estrutura e dimensões. Quando apresenta excesso de água as moléculas podem se organizar e formar (vesícula unilamelares) ou mais (vesículas multilamelares) bicamadas concêntricas (ARAÚJO et al, SOUTO et al, 2011).

Dependendo da sua composição química os lipossomas apresentam carga a superfície podendo estas ser positiva, negativa ou neutra (tipo de fosfolipídios, ingredientes ativos e de outros tipos de lipídios utilizados). Esses sistemas podem encapsular moléculas hidrofílicas em seu compartimento aquoso interno e moléculas anfifílicas ou hidrofílica e lipofílica carregadas de bicamadas em suas membranas, através interações eletrostáticas ou hidrofóbicas. Essas características permitem uma versatilidade na utilização de lipossomas como veículo para transporte e liberação de ingredientes ativo usados em cosméticos.

A FIGURA 18 representa a estrutura geral de um lipossoma do tipo unilamelar (ARAÚJO et al, 2009).

FIGURA 18: Estrutura de um lipossoma unilamelar.

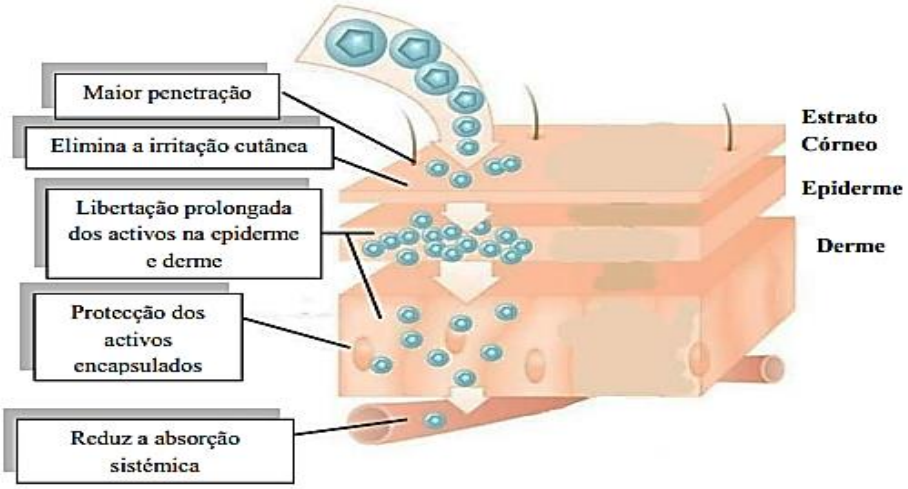


FONTE: Adaptado de Mihranyan et al, 2012.

A utilização de lipossomas em cosméticos vem sendo muito aplicada nos últimos anos devido as vantagens que apresentam tais como: (i) liberação controlada de ingredientes ativos e subsequentemente um aumento na eficácia e diminuição do número de aplicações dos produtos; (ii) são sistemas biodegradáveis, biocompatíveis e não imunogênicos, o que diminui sua toxicidade, evitando a ocorrência de efeitos adversos locais e/ou sistêmicos; (iii) redução de instabilidade e decomposição dos compostos ativos sensíveis; (iv) composição semelhante ás membranas celulares, permitindo atuar como hidratante da pele.(v) capacidade de veicular ingredientes ativos com características lipófilas e hidrófilas. (vi) possibilidade para locais-alvo específicos.

Algumas das vantagens das aplicações cosméticas dos lipossomas são mostradas na FIGURA 19.

FIGURA 19: Principais funções dos lipossomas.



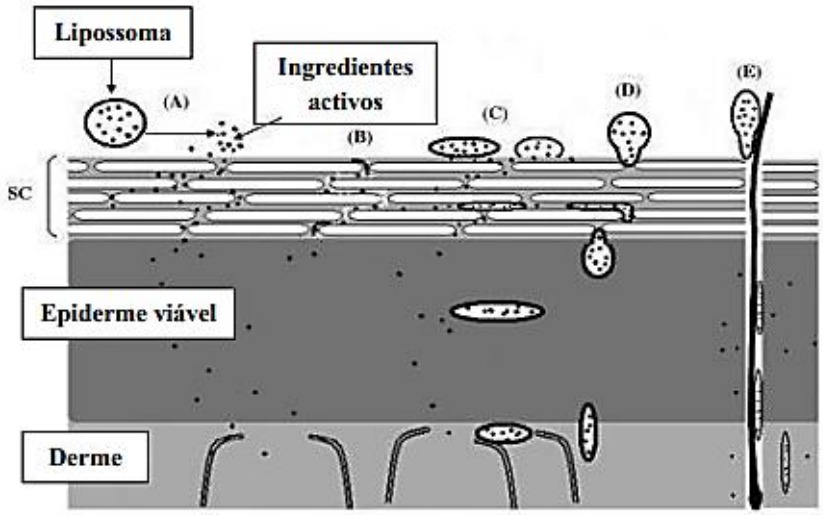
FONTE: Adaptado de Daniels,2004.

A transferência dos ingredientes ativos por parte dos lipossomas pode efetuar-se por diversos mecanismos distintos (FIGURA 20):

- ✓ Transferência inter-membrana dos componentes lipídicos sem a necessidade de ocorrer ruptura do lipossoma, perda da sua integridade ou do seu compartimento aquoso;
- ✓ Liberação por contato com o local-alvo aumentando a permeabilidade da membrana do lipossoma e, consequentemente, conduzindo à liberação do seu conteúdo;
- ✓ Adsorção devido a forças atrativas ou à ligação de moléculas da membrana dos lipossomas a receptores específicos;

- ✓ Fagocitose/endocitose quando os locais-alvo tem atividade fagocítica, sendo os lipossomas incorporados em endossomas. Os ativos são posteriormente liberados por exocitose.
- ✓ Fusão da membrana do lipossoma com a membrana celular levando à liberação do conteúdo do lipossoma para o citoplasma da célula alvo.

FIGURA 20: Possíveis mecanismos de ação dos lipossomas.



FONTE: Adaptado o Maghraby et al, 2008.

Os lipossomas de modo geral são utilizados para veiculação de ingredientes ativos em cosméticos, podendo atuar como: reservatório de liberação controlada, barreira para evitar a absorção sistémica, transportadores e liberação de moléculas encapsuladas diretamente na pele. A distribuição e incorporação de ingredientes ativos nos lipossomas dependem de suas características físico-químicas dos primeiros e da composição lipídica e estrutural dos segundos.

Diante de todas as vantagens que apresentam, a aplicação dos lipossomas em cosméticos pode apresentar desvantagens como:

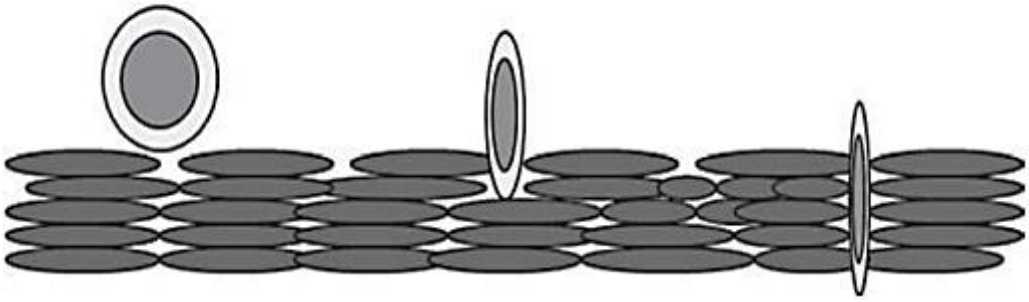
- ✓ Baixa estabilidade físico-química ao longo do tempo;
- ✓ Elevado custos de produção associado a utilização de fosfolipídios;
- ✓ Dificuldades em proteger com eficácia os ativos quimicamente lábeis;
- ✓ Possibilidade de encapsulação de quantidades bem reduzidas de ingredientes ativos;
- ✓ Riscos de ocorrência da liberação imediata dos ingredientes ativos encapsulados;
- ✓ Dificuldade de transposição dos métodos de produção em escala industrial.

Levando em conta sua composição os lipossomas podem ser classificados e classificados em diferentes tipos:

Niossomas: Formados por tensoativos não iônico do qual apresentam vantagens relativamente aos lipossomas tradicionais tais como: maior pureza dos materiais, melhor estabilidade, menor custo de manufatura e não permitem a absorção sistémica dos ingredientes ativos encapsulados.

Transferossomas: São vesículas ultradeformavéis que atravessam os poros com dimensões inferiores aos seus. Esse tipo especial de lipossoma tem capacidade de atravessar os lipídios do estrato córneo, podendo assim atingir as camadas mais profundas da pele, a partir da formação de um gradiente de hidratação transdérmico. Nesse sentido, permite a absorção sistémica dos ingredientes ativos o que não é aconselhável em cosméticos como mostra a FIGURA 21 que representa o mecanismo de penetração dos transferossomas na pele (PATHAK e THASSU, 2009 e SOUTO et al, 2011).

FIGURA 21: Mecanismo de penetração de vesículas ultradeformáveis.

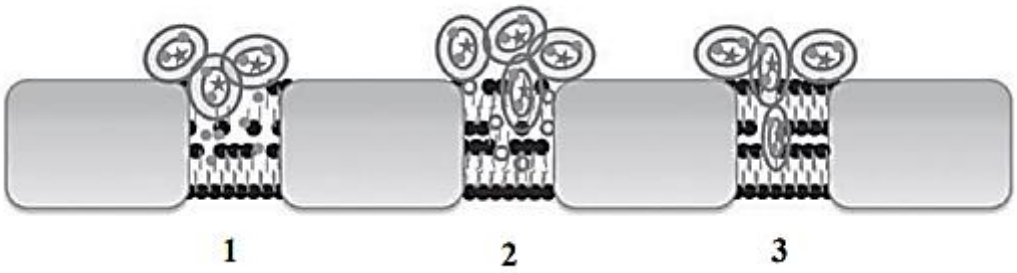


FONTE: Adaptado de Pathak e Thassu, 2009.

Etossomas: São um tipo especial de transferossomas, e se caracterizam por possuir elevadas quantidades de álcool (até 45%). Conseguem atravessar o estrato córneo devido especialmente ao efeito fluidificante do álcool sobre os lipídios.

Alguns dos mecanismos são mostrados na FIGURA 22 abaixo.

FIGURA 22: Principais mecanismos de ação dos etossomas.



FONTE: Adaptadas de Pathak e Thassu, 2009.

Phytossomas: são formados pela compelxação de fosfolípideos com compostos ou extratos vegetais (flavonóides) promovendo de modo geral, um aumento da sua biodisponibilidade e absorção tópica.

Existem no referido mercado vários produtos cosméticos à base de lipossomas, abaixo alguns exemplos:

- ✓ Advanced Night Repair Protective® da Estée Lauder (reparador cutâneo)
- ✓ Précision Hydramax Active Nutrition® da Chanel (hidratante cutâneo)
- ✓ Capture® da Dior (anti-envelhecimento rosto)
- ✓ Eye Defense® da L'Óreal (anti-envelhecimento rosto)
- ✓ Lipo Recharge® da Kérastase, L'Óreal (hidratante capilar)
- ✓ Eryfotona® da ISDIN (fotoprotector cutâneo)
- ✓ Evolute® da B. Lift (anti-envelhecimento rosto)
- ✓ Sleep & Peel® da Filorga (anti-envelhecimento rosto)
- ✓ Sérum Hidratante Apaziguante® da Avène (hidratante e calmante rosto)
- ✓ Revitalift® e Revitalift Double Lifting® da L'Óreal (anti-envelhecimento rosto)

5. TOXICOLOGIA

Levando em conta o tamanho, as principais vias de exposição do organismo aos nanomateriais presentes em produtos cosméticos são a dérmica, inalatória, oral e ocular. Nesse contexto questões relacionadas com eventuais problemas toxicológicos podem ocorrer, após a exposição do organismo a partículas de tamanho extremamente pequeno (BORN et al.,2006; UM e SPRANDO,2010; PARDEIKE et al.,2009).

Outra preocupação em relação à utilização de nanomateriais está relacionada com a segurança humana (riscos ocupacionais e consumidores) e ambiental (efeitos sobre cadeia alimentar, peixes e toxicidade animal).

Devido ao seu tamanho as nanopartículas em cosméticos trazem grandes preocupações quanto a sua utilização, tais como, a redução de dimensões (inferiores a 100nm) que apresentam um alto potencial de toxicidade. No entanto, a maioria de nanopartículas utilizadas em produtos cosméticos apresentam tamanhos entre os 200 e 300 nm, em relação a esses aspectos podem ser consideradas inofensivas (MÜLLER, 2011)

Existe uma grande preocupação em respeito dos nanomateriais que diz respeito a sua persistência no organismo e no ambiente, quando estes não são biodegradáveis, podendo constituir um risco, uma vez que esses não desaparecem. Um clássico exemplo desses sistemas são os fulerenos.

6. APLICAÇÃO

Referente a aplicação de técnicas e metodologias, em 1931 foi datada a primeira pesquisa no âmbito de microencapsulação de compostos por Bungem de Jong e Kan, que obtiveram micropartículas de gelatina partir do processo de coacervação (Venkatesan, 2009). Na indústria Farmacêutica a microencapsulação engloba uma vasta gama de aplicações como:

- ✓ mascar sabor amargo de vários fármacos, por ex. paracetamol;
- ✓ liberação de determinados fármacos formulados em micro e nanopartículas. Ex: aspirina, causam hemorragias gastrointestinais do que as preparações convencionais;
- ✓ reduzir a irritação do trato gastrintestinal causada por alguns fármacos;
- ✓ reduz as propriedades higroscópicas do fármaco;
- ✓ reduzir a volatilidade e o odor de várias substâncias, como o tetracloreto de carbono;
- ✓ fornecer proteção as substâncias a encapsular contra efeitos atmosféricos;
- ✓ separar as substâncias incompatíveis;
- ✓ modular a liberação das substâncias ativas.

Enquanto a área de cosmética está em constante evolução ao nível de sua aplicabilidade de matérias-primas e formulações com ingredientes ativos. Esses avanços vêm permitindo a implementação de novos sistemas de cosméticos em contraste com as formas clássicas, tais como géis e cremes.

As técnicas de micro e nanoencapsulação é muito popular na área de cosmetologia e suas aplicações têm sido largamente ampliada e hoje em dia inclui, principalmente, a

micro/encapsulação de compostos muito voláteis, como fragrâncias e extratos vegetais para cuidado pessoal.

De modo geral, ao que acontece nas outras áreas, a micro/nanoencapsulação em cosméticos também apresentam vários benefícios tais como:

- ✓ proteger a substância a encapsular da oxidação, ação de fatores ambientais (e.g. luz e calor) e de possíveis interações com outras substâncias;
- ✓ melhorar a estabilidade e as funções gerais;
- ✓ aumentar a estabilidade de componentes instáveis, como vitamina C, retinol (vitamina A);
- ✓ melhorar e manter a bio-atividade das substâncias a fim de penetrarem nas células da pele a um nível mais profundo;
- ✓ aumentar o prazo de validade das substâncias a encapsular;
- ✓ melhorar o aspecto táctil e visual de uma variedade de cosméticos;
- ✓ permitir a modulação da liberação dos ingredientes ativos.

7. CONCLUSÃO

Com o presente trabalho constatou-se que a micro/nanoencapsulação são técnicas muito aplicadas em diversas áreas. Sua ampla utilização resulta, em parte, da preparação de produtos com características específicas e melhoradas.

Segundo vários estudos, a micro/nanoencapsulação são processos que promovem a proteção de um diversificado leque de compostos bioativos do ambiente circundante, aumentando gradativamente a sua estabilidade e a sua eficácia durante o seu uso ou aplicação. A liberação destes compostos pode ser modulada, envolvendo um ou diversos mecanismos de liberação, simultaneamente, dependendo das propriedades, e de como o material é revestido.

Existem vários métodos, e não um só para micro/nanopartículas que necessitam de pessoas especializadas e equipamentos específicos. A seleção desses métodos depende, especificamente, do material a ser encapsulado, da sua aplicação, como também do mecanismo de liberação a ser utilizado para sua ação. A principal diferença entre eles, consiste na forma de envolvimento/aprisionamento da substância a ser encapsulada pelo agente encapsulante, dado que a combinação entre esses pode ser de natureza físico-química.

Na área farmacêutica, os sistemas de micro/nanoencapsulação permitem desenvolver sistemas com liberação de fármacos em pequenas quantidades e precisas, constatando-se uma concentração reduzida em outros locais, que não sejam o tecido ou órgão-alvo, tendo assim, a proteção de compostos lábeis antes e depois de sua administração.

Na área de cosmetologia, a micro/nanoencapsulação assume um papel de interesse muito grande e crescente. Essas técnicas constituem em um sistema de transporte ideal e exclusivo de uma variedade de substâncias cosméticas. A aplicação de micro/nanoencapsulação traz resultados surpreendentes na aparência táctil e visual de uma variedade de produtos cosméticos, além de proteger as substâncias utilizadas e aumentar a solubilidade e adsorção, melhorando a eficácia do produto.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACOSTA, E. (2009). Bioavailability of nanoparticles in nutrient and nutraceutical delivery, *Current Opinion in Colloid and Interface Science. 14*(n.1), pp. 3-15.

ARAÚJO,J.,GONZALEZ, E.,EGEA, M.,GARCIA, M e SOUTO, E. (2009). Nanomedicines for ocular NSAIDs: safety on drug delivery. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine,*, pp. 394-401.

BECK, R., GUTERRES,S.e POHLMANN. (2011). *Nanocosmetics and Nanomedicines: New approaches for skin care*. Springer.

CERQUEIRA, M. A. (2014). Design of Bio-nanosystems for Oral Delivery of Functional *Compounds Food Engineering Reviews, v.6*(n.1-2), pp. 1-19.

CROSERA, M. (2009). Nanoparticle dermal absorption and toxicity: a review of the literature. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, pp. 1043-1055.

DAS, A., & CHAKRABORTY, R. (2016). *Role of encapsulation in food and nutrition. In: Food Engineering: Emerging Issues, Modeling, and Applications.* New York: Apple Academic Press.

DAS, S. e. (2019). Encapsulation in chitosan-based nanomatrix as an efficient green technology to boost the antimicrobial, antioxidant and in situ efficacy of Coriandrum sativum essential oil. *International* of *Biological* Macromolecules, *v.133*, pp. 294-305.

DONG, W. e BODMEIER, R.. (2006). Encapsulation of lipophilic drugs within enterie microparticles by novel coacervation method. *International Journal of Pharmmaceutics*, 128-138.

GAUTAM, A., SINGH D. e VIJAYARAGHAVAN, R. (2011). Dermal Exposure of Nanoparticles:An Understanding. *Journal of Cell and Tissue Research*, pp. 2073-2708.

GIBBS, B. F., KERMASH, S.,ALLI, I e MULLIGAN, C.N. (1999). Encapsulation in the food industry: a review. *International Journal of food Sciences and Nutrition*, 213-224.

GOULA, A. M., & ADAMOPOULOS, K. G. (2012). A method for pomegranate seed application in food industries: Seed oil encapsulation. *Food and Bioproducts Processing, v.90*(n.4), pp. 639-652.

GUTIÉRREZ, J. (2008). Nano-emulsions: New applications and optimization of their preparation. *Current Opinion in Colloid na Interface Science*, pp. 245-251.

GUTIÉRREZ, T. J., & ÁLVAREZ, K. (2017). *Biopolymers as Microencapsulation Materials in the Food Industry. In: MASUELLI, M. A.; RENARD, D. (Eds.). Advances in physicochemical properties of biopolymers. Part 2.* Bentham Science Publishers.

KASTURAGI, Y. S. (1995). Seletive inhibition of bitter taste of various drugs by lipoprotein. *Pharmaceutical Research*, pp. 658-662.

KAUR, I., KAPILA, M., e AGRAWAL,R. (2007). Role of novel delivery systems in developing topical antioxidants as therapeutics to combat photoageing. . *Ageing Research Rewiws*, pp. 271-288.

LOFTSSON, T. et al., (1996). Pharmaceutical applications of cyclodestrins. I. Drug solubilization an stabilization. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, pp. 1017-1025.

MACHADO, F. L. (2007). Uma revisão sobre os processos de polimerização em suspensão. *Polímeros: Ciência e Tecnologia* , pp. 166-179.

MASTROMATTEO, M. (dez de 2010). Advances in controlled release devices for food packaging applications. *Trends in Food Science & Tecnology, v.21*, pp. 591-598.

MOURTZINOS, I., & BILIADERIS, C. (2017). *Principles and applications of encapsulation technologies to food materials. In: KROKIDA, M. K. (Ed.)Thermal and Nonthermal Encapsulation Methods.* (1 ed.) Boca Raton: CRC Press.

MU, L. e SPRANDO. (2010). Application of Nanotechnology in Cosmetics. *Pharmaceutical Research*, pp. 1746-1749.

MÜLLER, R., MAËDER, K. e GOHLA, S. (2000). Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery - a review of the state of the art. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, pp. 161-177.

MÜLLER, R., PETERSEN, R., HOMMOSS, A. e PARDEIKE (2007). Nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic dermal products. *Advanced Drug Delivery Reviews*, pp. 522-530.

MÜLLER, R., RADTKE, M. EWISSING, S. (2002). Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetics and dermatological preparations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, pp. 131-155.

MÜLLER, R., SHEGOKAR, R e KECK, C. (2011). 20 Years of Lipid Nanoparticles (SLN & NLC): Present State of Development & Industrial Applications. *Current Drug Delivery*, pp. 2-38.

NASIR, A. (2010). Nanotechnology and dermatology: Part I – potencial of nanotechnology. . *Clinics in Dermatology*, pp. 458-466.

NIKOLIC, S., KECK, C. (2011). Skin photoprotection improvement: Synergistic interaction between lipid nanoparticles and organic UV filters. *International Journal of Pharmaceutics*, pp. 276-284.

OZKAN, G. (30 de jan. de 2019). A review of microencapsulation methods for food antioxidants: Principles, advantages, drawbacks and applications. *Food Chemistry, v.272*, pp. 494-506.

PASCHOALINO, M., MARCONE, G. (2010). Os Nanomateriais e a Questão Ambiental. *Química Nova*, pp. 421-430.

PATHAK, W. (2009). Drug Delivery *Nanoparticles Formulation and Characterization.* (1 ed.) North Caroline: Impress CRC.

POTHAKAMURY, U. R., & BARBOSA-CÁNOVAS, G. V. (dez de 1995). Trends in Food Science & Technology. *Fundamental aspects of controlled release in foods*, pp. 397-406.

SCHAFFAZICK, S., GUTERRES, S., FREITAS, L.e POHLMANN, A. (2003). Caracterização e Estabilidade Físico-Química de Sistemas Poliméricos Nanoparticulados Para Administração De Fármacos. *Química Nova*, pp. 726-73.

SHARMA, N. BANSAL, M., VISHT, S e KULKARNI, G. (2010). Nanoemulsion: A new concept of delivery system. . *Chronicles of Young Scientists*, pp. 2-6.

SILVA, C. RIBEIRO, A., FERREIRA, D. e VIEGA, F. (2003). Administração oral de peptídeos e proteínas: II. Aplicação de métodos de microencapsulação. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, pp. 1-9.

SOLANS, C. (2005). Nano-emulsions. *Current Opinion in Colloid and Interface Science*, pp. 102-110.

SOUKOULIS, C., & BOHN, T. (JAN de 2018). A comprehensive overview on the micro- and nano-technological encapsulation advances for enhancing the chemical stability and bioavailability of carotenoids. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition, v.58(n.1)*, pp. 1-36.

SOUTO, E. e MÜLLER, R. (2007). Lipid Nanoparticles (SLN and NLC) for Drug Delivery. *Nanoparticles for Pharmaceutical Applications,*, pp. 103-122.

SOUTO, E. e MÜLLER, R.. (2010). Lipid Nanoparticles: Effect on Bioavailability and Pharmacokinetic Changes. *Drug Delivery*, pp. 115-141.

SOUTO, E. SEVERINO, P. SANTANA. M. e PINHO, S. (2011). Nanopartículas De Lípidos Sólidos: Métodos Clássicos De Preparação Laboratorial. *Química Nova*, pp. 1762-1769.

SUAVE, J. et al., (2006). Microencapsulação: Inovação em diferentes áreas. *Health and Environment Journal*, pp. 12-20.

THIES, C. (2005). Microencapsulation - *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology.* (4 ed.). New York: John Wiley.

VENKATESAN, P. M. (2009). Microencapsulation: a vital technique in novel drug delivery system. *Jounal of Pharmaceutical Sciences and Rearch*, pp. 26-35.

WEN, J., CHEN, G., & ALANY, R. G. (2014). *Theories and Concepts of Nano Materials, Nano- andmicroencapsulation. In: KWAK, H. (Ed.). Nano- and Microencapsulation for Foods.* Wiley Blackwell, pp. 15-42.

WIESENTHAL, A. (2011). Nanoparticles: small and mighty. *International Journal of Dermatology*, pp. 247-254.

WILSON, N. e. (2007). Microencapsulation of vitamins. *ASEAN Food Journal*, pp. 1-14.