



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

MIKAELA AMARAL FERREIRA

**NANOEMULSÕES À BASE DE AÇAÍ (*Euterpe oleracea*): FATORES DE
INFLUÊNCIA NA GERAÇÃO DE POTENCIAIS PRODUTOS
FITOCOSMÉTICOS**

**Macapá
2023**

MIKAELA AMARAL FERREIRA

**NANOEMULSÕES À BASE DE AÇAÍ (*Euterpe oleracea*): FATORES DE
INFLUÊNCIA NA GERAÇÃO DE POTENCIAIS PRODUTOS
FITOCOSMÉTICOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas da Universidade Federal do
Amapá, como parte dos requisitos à obtenção
de título de Mestre em Ciências
Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Caio Pinho Fernandes

Macapá
2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca Central/UNIFAP-Macapá-AP
Elaborado por Mário das Graças Carvalho Lima Júnior – CRB-2 / 1451

F383 Ferreira, Mikaela Amaral.

Nanoemulsões à base de açaí (*Euterpe oleracea*): fatores de influência na geração de potenciais produtos fitocosméticos / Mikaela Amaral Ferreira. - Macapá, 2023.
1 recurso eletrônico. 59 folhas.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Amapá, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Macapá, 2023.
Orientador: Caio Pinho Fernandes.

Modo de acesso: World Wide Web.

Formato de arquivo: Portable Document Format (PDF).

1. Coloide. 2. *Euterpe oleracea*. 3. Nanoemulsão. I. Fernandes, Caio Pinho, orientador. II. Universidade Federal do Amapá. III. Título.

CDD 23. ed. – 615

FERREIRA, Mikaela Amaral. **Nanoemulsões à base de açaí (*Euterpe oleracea*)**: fatores de influência na geração de potenciais produtos fitocosméticos. Orientador: Caio Pinho Fernandes. 2023. 59 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Amapá, Macapá, 2023.

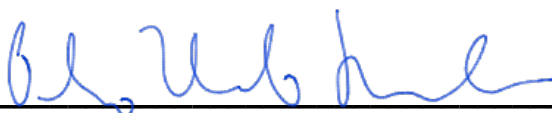
MIKAELA AMARAL FERREIRA

NANOEMULSÕES À BASE DE AÇAÍ (*Euterpe oleracea*): FATORES DE INFLUÊNCIA NA GERAÇÃO DE POTENCIAIS PRODUTOS FITOCOSMÉTICOS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amapá, como parte dos requisitos à obtenção de título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Data da aprovação: 29 / 09 / 2023

Orientador: Prof. Dr. Caio Pinho Fernandes



Avaliador 1: Leandro Rocha

Avaliador 2: Rodrigo Alves Soares Cruz

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, avós e tio, pelo incentivo e auxílio ao longo da minha trajetória. Vocês foram fundamentais na minha formação pessoal e profissional, especialmente minha mãe Raquel, que é minha maior inspiração.

Ao meu orientador e grande amigo Prof. Caio Pinho Fernandes, por me acompanhar nessa jornada desde a graduação, pelos valorosos ensinamentos científicos, apoio e amizade.

Aos professores e amigos do Laboratório de Nanobiotecnologia Fitofarmacêutica (Nanofito – UNIFAP), laboratório onde conheci e me apaixonei pela área da pesquisa, por contribuírem no meu aprendizado e pela amizade.

A todos do Laboratório de Tecnologia de Produtos Naturais (LTPN – UFF), que recentemente me acolheram e receberam de braços abertos, por constantemente me incentivarem a seguir na área e me auxiliarem na reta final do mestrado.

Aos amigos que fiz ao longo do curso de farmácia e que me acompanharam também no mestrado, pelos momentos que vivemos e apoio ao longo do curso e da pós-graduação, vocês tornaram tudo mais leve.

Aos amigos que de alguma forma me auxiliaram, que estão sempre torcendo por mim e fornecendo apoio, principalmente minhas queridas amigas Maria, Karla e Giulia, que me acompanham há mais de 10 anos, por todo carinho e suporte.

Aos professores vinculados ao Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF – UNIFAP), que contribuíram com meu aprendizado.

Às empresas Heide Extratos Vegetais e Luna Green Bioativos por gentilmente fornecerem, respectivamente, o extrato fitoglicerinado de açaí e o óleo de açaí utilizados para o desenvolvimento do presente trabalho.

A CAPES pelo suporte financeiro durante o mestrado.

Muito Obrigada!

Introdução: Nos últimos anos, foi notado grande interesse do público por produtos de cuidado com a pele, especialmente aqueles desenvolvidos com ativos naturais e que prezem pela sustentabilidade, um reflexo da maior conscientização acerca das questões ambientais. Apesar da demanda, o Brasil carece de desenvolvimento de fitocosméticos que possuam, sobretudo, tecnologias inovadoras. A *Euterpe oleracea* Mart é uma espécie amazônica com alto teor de substâncias fenólicas, reconhecidas cientificamente pelas potentes atividades antioxidante e anti-inflamatória, tornando seu uso em cosméticos interessante. Sua incorporação à produtos, porém, pode ser dificultada pela baixa solubilidade em água. Nesse âmbito a nanotecnologia se mostra uma alternativa inovadora por permitir a veiculação de ativos naturais de forma eficaz devido seu reduzido tamanho de gotículas. Tal característica ainda confere a capacidade de encapsular, proteger e potencialmente otimizar a estabilidade e atividade biológica dos ativos da formulação, utilizando metodologias de baixo custo.

Objetivos: Desenvolver nanoemulsões à base do extrato fitoglicerinado e óleo dos frutos de açaí, utilizando técnicas amigáveis ao meio ambiente e de baixo aporte de energia visando seu potencial uso em produtos fitocosméticos.

Metodologia: Foi realizada a quantificação de fenóis totais no extrato de açaí pelo método FCR/Basf, com algumas adaptações. As nanoemulsões contendo óleo e extrato de açaí foram desenvolvidas utilizando-se diferentes tensoativos não-iônicos individuais e sob misturas para distintos valores de EHL (9 – 15), constituídas por 10% de fase oleosa, nas proporções óleo/tensoativo 3:7, 2:8 e 1:9, e 90% de fase aquosa (água destilada + 5% extrato fitoglicerinado). As formulações foram avaliadas através de análises macroscópicas ao longo do tempo, monitorando o aspecto, coloração e presença de fenômenos de quebra. Em seguida, as nanoemulsões com melhores características macroscópicas foram utilizadas como *template* para os protótipos para futura aplicação em cosméticos. Estes consistiram de uma formulação modificada, constituídas pelo dobro de fase oleosa, imediatamente diluídas na proporção de 1:1 com a fase aquosa, e analisadas ao longo do tempo.

Resultados e discussão: A concentração de fenóis totais no extrato fitoglicerinado de açaí foi de 2,84 EAGmg/ml. A literatura aponta que tanto a utilização de glicerol e a presença de fenólicos numa nanoemulsão podem ser favoráveis à formação de finas gotículas. Constatou-se que independente do(s) tensoativo(s) e proporções, os EHLs 9, 10, 14 e 15 não foram adequados para obtenção de um sistema estável. Através das análises macroscópicas das nanoemulsões diluídas, determinou-se potenciais protótipos para aplicação em fitocosméticos (EHL 11 P85 - 1:9 e EHL 13 P80+MS - 1:9). Em conjunto à estas, a análise por EDL sugeriu melhor performance da nanoemulsão de EHL 13 contendo P80+MS (1:9), evidenciando que a diluição imediata de nanoemulsões pode otimizar sua estabilidade cinética e a melhor capacidade do P80 em sua obtenção.

Considerações finais e perspectivas: Foi possível investigar a influência de diferentes tensoativos e proporções, em ampla faixa de EHL, na geração de nanoemulsões à base de açaí por um método de baixa energia que se mostrou eficaz. Com este estudo, abre-se perspectivas para o desenvolvimento de um produto fitocosmético nanotecnológico e natural a partir dos protótipos obtidos.

Palavras-chave: Coloide; *Euterpe oleracea*; nanoemulsão; produtos naturais.

Introduction: In recent years, there has been a significant public interest in skincare products, especially those developed with natural ingredients and a focus on sustainability, reflecting increased awareness of environmental issues. Despite the demand, Brazil lacks the development of phytocosmetics with innovative technologies. *Euterpe oleracea* Mart is an Amazonian species with a high content of phenolic compounds, scientifically recognized for its potent antioxidant and anti-inflammatory properties, making its use in cosmetics interesting. However, its incorporation to products may often be difficult due to its low water solubility. In this context, nanotechnology proves to be an innovative alternative as it allows the incorporation of natural products effectively due to its reduced droplet size. This characteristic also provides the ability to encapsulate, protect and potentially optimize the stability and biological activity of the active ingredients in the formulation, using low-cost methodologies. **Objectives:** To develop nanoemulsions based on phytoglycerin extract and acai fruit oil, using environmentally friendly techniques with low energy input for potential use in phytocosmetic products. **Methodology:** Total phenols quantification in acai extract was performed using the FCR/Basf method with some adaptations. Nanoemulsions containing acai oil and extract were developed using different non-ionic surfactants individually and in mixtures for different HLB values (9 – 15), composed of 10% oil phase with varying oil/surfactant ratios (3:7, 2:8, 1:9), and 90% aqueous phase (distilled water + 5% phytoglycerin extract). Formulations were evaluated through macroscopic analyses over time, monitoring appearance, color, and the presence of phase separation. Subsequently, nanoemulsions with the best macroscopic characteristics were used as templates for prototypes for future cosmetic applications. These consisted of modified formulations with twice the oil phase, immediately diluted in a 1:1 ratio with the aqueous phase, and analyzed over time. **Results and Discussion:** The concentration of total phenols in the acai phytoglycerin extract was 2.84 GAE mg/ml. Literature suggests that both the use of glycerol and the presence of phenolics in a nanoemulsion can favor the formation of fine droplets. It was found that regardless of the surfactant(s) and ratios, HLB values of 9, 10, 14, and 15 were not suitable for obtaining a stable system. Through macroscopic analysis of diluted nanoemulsions, potential prototypes for phytocosmetic application were identified (HLB 11 P85 - 1:9 and HLB 13 P80+MS - 1:9). In addition, EDL analysis suggested better performance of the HLB 13 nanoemulsion containing P80+MS (1:9), indicating that the immediate dilution of nanoemulsions can optimize their kinetic stability and the superior capacity of P80 in their formation. **Final Remarks and Perspectives:** It was possible to investigate the influence of different surfactants and ratios over a wide range of HLB values in the generation of acai-based nanoemulsions using a low-energy method that proved to be effective. This study opens up possibilities for the development of a nanotechnological and natural phytocosmetic product based on the obtained prototypes.

Key words: Colloid; *Euterpe oleracea*; nanoemulsion; natural products.

LISTA DE SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DG	Diâmetro de gotícula
EAG	Equivalentes de ácido gálico
EDL	Espalhamento dinâmico de luz
EFG	Extrato fitoglicerinado
EHL	Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo
EIP	Ponto de inversão de fases
FA	Fase aquosa
FC	Folin-Ciocalteu
FO	Fase oleosa
HPPC	Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos
IP	Índice de polidispersão
PIT	Inversão de fases por temperatura
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Cachos com açaí.....	18
Figura 2 –	Substâncias fenólicas encontrados no óleo de açaí.....	21
Figura 3 –	Representação esquemática dos tipos de nanoemulsão.....	23
Figura 4 –	Fenômenos físico-químicos de instabilidade das nanoemulsões...	24
Figura 5 –	Esquema de desenvolvimento das nanoemulsões.....	33
Figura 6 –	Curva de calibração com ácido gálico.....	36
Figura 7 –	Nanoemulsão EHL 11 com P85 (3:7).....	39
Figura 8 –	NEs com P80 + TS e P85 (EHL 9 – 14) 3:7.....	39
Figura 9 –	NEs com P80 + MS e P80 (EHL 9 – 15) 3:7.....	40
Figura 10 –	NEs com P80 + TS e P85 (EHL 9 – 14) 2:8.....	41
Figura 11 –	NEs com P80 + MS e P80 (EHL 9 – 15) 2:8.....	41
Figura 12 –	Nanoemulsão EHL 12 P80 + TS (1:9).....	42
Figura 13 –	NEs com P80 + TS e P85 (EHL 9 – 14) 1:9.....	43
Figura 14 –	NEs com P80 + MS e P80 (EHL 9 – 15) 1:9.....	43
Figura 15 –	Nanoemulsões produzidas com o dobro de fase oleosa (3:7 e 2:8).	45
Figura 16 –	Nanoemulsões produzidas com o dobro de fase oleosa (1:9).....	46
Figura 17 –	Nanoemulsão EHL 11 P85 (1:9)	47
Figura 18 –	Nanoemulsão EHL 13 P80 + MS (1:9)	48
Figura 19 –	Rampa de incremento de temperatura linear EHL 11.....	50
Figura 20 –	Rampa de incremento de temperatura linear EHL 13.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Ranking mundial do mercado HPPC em 2020.....	15
Tabela 2 –	Balanço do mercado brasileiro de produtos HPPC.....	16
Tabela 3 –	Principais antocianinas presentes nos frutos de <i>E. oleracea</i>	19
Tabela 4 –	Perfil químico da <i>Euterpe oleracea</i>	21
Tabela 5 –	Nanocosméticos no mercado.....	27
Tabela 6 –	Cosméticos no mercado brasileiro com açaí em sua composição..	30
Tabela 7 –	Quantificação de fenóis totais no extrato fitoglicerinado.....	37
Tabela 8 –	Nanoemulsões promissoras.....	44
Tabela 9 –	Resultado da análise por EDL.....	49
Tabela 10 –	Resultados da rampa de aquecimento das nanoemulsões produzidas em EHL 11.....	51
Tabela 11 –	Resultados da rampa de aquecimento das nanoemulsões produzidas em EHL 13.....	51

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	OBJETIVOS.....	13
2.1	OBJETIVO GERAL.....	13
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
3.1	DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DE COSMÉTICOS.....	14
3.2	MERCADO COSMÉTICO.....	15
3.3	<i>Euterpe oleracea</i> Mart.....	17
3.4	NANOTECNOLOGIA.....	22
3.4.1	Nanoemulsões.....	22
3.4.2	Nanotecnologia aplicada à cosméticos.....	27
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	31
4.1	MATÉRIAS-PRIMAS E REAGENTES.....	31
4.2	QUANTIFICAÇÃO DE FENÓIS TOTAIS.....	31
4.3	DESENVOLVIMENTO DAS NANOEMULSÕES.....	32
4.3.1	Desenvolvimento das nanoemulsões.....	32
4.3.1.1	Fatores de influência.....	33
4.3.1.1.1	Tensoativos.....	33
4.3.1.1.2	Proporção óleo:tensoativo.....	34
4.3.2	Preparação dos protótipos.....	34
4.3.2.1	Caracterização por EDL.....	34
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	36
5.1	QUANTIFICAÇÃO DE FENÓIS TOTAIS.....	36
5.2	NANOEMULSÕES.....	37
5.3	CARACTERIZAÇÃO POR EDL.....	48
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS.....	53
	REFERÊNCIAS.....	54

Nas últimas duas décadas, um dos setores econômicos que mais se destacam mundialmente apresentando crescimento exponencial, é o de Higiene Pessoal Perfumaria e Cosméticos (HPPC), no qual o Brasil se mantém há alguns anos entre os cinco maiores consumidores destes produtos no mundo. Dentre os cosméticos que mais atraem o interesse do público, estão os de cuidado pessoal, em especial, de *skincare*, que visam o cuidado com a pele.

Nota-se também uma crescente preocupação com as questões ambientais, que levou ao crescimento do movimento verde, que busca um estilo de vida mais sustentável e harmonioso com o planeta, no qual a valorização dos produtos naturais também é muito presente. Com o aumento da procura por cosméticos de cuidados pessoais e a conscientização, o consumidor se tornou mais atento à formulação dos produtos que insere em sua rotina, muitas vezes optando por aqueles com menos componentes sintéticos e não testados em animais. Contudo, apesar do grande interesse do público por cosméticos naturais e com plantas brasileiras, o Brasil ainda carece de desenvolvimento e, especialmente, inovação na área.

O açaí (*Euterpe oleracea* Mart) é uma palmeira da região amazônica de grande importância para economia do norte brasileiro, onde é amplamente consumido como alimento devido seu alto valor nutricional. Além disso, os frutos do açaí são ricos em antocianinas, substâncias pertencentes a classe dos polifenóis e responsáveis tanto pela coloração característica do fruto, quanto pelas atividades antioxidante e anti-inflamatória do açaí, como verificado em diversos estudos científicos. Isso torna o uso do açaí interessante em formulações fitocosméticas.

No âmbito da inovação e obtenção de novos produtos, a nanotecnologia se mostra uma boa alternativa para incorporação de ativos provenientes da natureza. Seu uso apresenta diversas vantagens, devido à estabilidade satisfatória dessas formulações, favorecida pelo reduzido tamanho de partícula. Tal característica também permite a encapsulação e proteção das substâncias ativas e pode reduzir a toxicidade, contribuindo para uma melhor funcionalidade do produto. Além disso, é uma tecnologia que possui métodos preparo de baixo custo e fácil reprodutibilidade,

fazendo com que sistemas nanoestruturados sejam facilmente produzidos em escala industrial.

Tendo em vista a mudança no perfil do consumidor e o potencial da nanotecnologia para inovação na área cosmética, este trabalho teve como foco o desenvolvimento de nanoemulsões à base de açaí com potencial utilização em cosméticos. Salienta-se que o presente trabalho atende às necessidades de produtos de alto valor agregado e que valorizem a flora amazônica e a sustentabilidade.

2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver nanoemulsões à base do extrato fitoglicerinado e óleo dos frutos de açaí (*Euterpe oleracea*), utilizando técnicas amigáveis ao meio ambiente e de baixo aporte de energia visando seu potencial uso em produtos fitocosméticos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Quantificar o teor de fenóis totais no extrato de açaí;
- Avaliar a influência de distintos tensoativos na geração de sistemas nanoemulsionados contendo extrato e óleo dos frutos de açaí;
- Avaliar a influência de diferentes proporções entre tensoativos e óleo na geração de sistemas nanoemulsionados contendo extrato e óleo dos frutos de açaí;
- Preparar e caracterizar protótipos nanoemulsionados para futura aplicação em cosméticos.

3.1 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DE COSMÉTICOS

A Lei nº 6.360/76, de 23 de setembro de 1976 define produtos cosméticos como aqueles destinados à proteção ou embelezamento de diversas partes do corpo, e são inclusos: pós faciais, talcos, cremes e loções para beleza, protetores solares, bronzeadores, tinturas e agentes clareadores capilares, esmaltes, maquiagens, entre outros (BRASIL, 1976).

Em janeiro de 1999, a Lei nº 9.782 criou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), uma autarquia de regime especial, vinculada ao Ministério da Saúde, que tem por finalidade promover a proteção da saúde da população por meio do controle sanitário da produção e comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária. Desde então, compete à esta, a fiscalização e controle de produtos cosméticos, de higiene pessoal e perfumes.

A ANVISA, em seu direito, por meio da Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº de 752 de setembro de 2022, define os produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes como:

preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protegê-los ou mantê-los em bom estado (ANVISA, 2022).

A RDC ainda divide tais produtos em dois grupos, utilizando como critérios a formulação, finalidade de uso, áreas do corpo a que se destinam, probabilidade de efeitos não desejados em decorrência do mal uso e cuidados a serem observados durante sua utilização.

Dessa forma, o Grupo 1 é destinado aos cosméticos que possuem propriedades básicas ou elementares, cuja aprovação, a priori, não é necessária e não requeiram informações detalhadas quanto a forma e restrições de uso (perfumes e maquiagens sem finalidades fotoprotetoras, por exemplo).

Já o Grupo 2, destina-se àqueles que possuem indicações, forma e restrição de uso específicos, cuja formulação requer comprovação de segurança e/ou eficácia, tais como fotoprotetores, produtos antiacne e antitranspirantes (ANVISA, 2022).

3.2 MERCADO COSMÉTICO

Nas últimas duas décadas, houve um desenvolvimento significativo do setor de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (HPPC), sendo um dos setores que mais se destaca mundialmente. De acordo com a Associação Brasileira de Higiene Pessoal Perfumaria e Cosméticos (ABIHPEC, 2021), mesmo sob os impactos da pandemia do novo coronavírus, o setor HPPC manteve sua tendência de alta no Brasil, fechando o ano de 2020 com um crescimento de 4,7%. Isso manteve o país na 4ª (quarta) colocação do ranking mundial de consumidores deste setor (Tabela 1).

Tabela 1 – Ranking mundial do mercado HPPC em 2020.

Balanço do mercado HPPC			
Países	2019	2020	*Variação %
Mundo	493,759	487,375	-1,3
1  Estados Unidos	93,258	90,909	-2,5
2  China	70,275	75,345	7,2
3  Japão	39,766	35,100	-11,7
4  Brasil	22,681	23,737	4,7
5  Alemanha	19,682	19,343	-1,7

Legenda: * US\$ bilhões.

Após este período, as vendas de produtos HPPC mostrou boa recuperação no mercado brasileiro, com crescimento de 16,5% em 2022 em comparação ao ano de 2021 (Tabela 2), mantendo a quarta posição do país no ranking (ABIHPEC, 2023). Dentre os produtos de maior interesse pelo público, estão os de *skincare* (do inglês - cuidados com a pele).

Tabela 2 – Balanço do mercado brasileiro de produtos HPPC

Balanço do mercado HPPC – US\$ bilhões				
2021	2022	Variação %	2027*	Variação %
23,1	26,9	16,5	38	43

*Previsão de crescimento

Observa-se também que as pautas ambientais vêm ganhando cada vez mais atenção, tornando-se uma preocupação pública e levando ao crescimento do movimento verde, que busca um estilo de vida mais sustentável e harmonioso com o planeta, onde a valorização dos produtos naturais também é muito presente (CHIN et al., 2018). O consumidor, então, ficou mais atento à procedência e formulação dos produtos, optando por aqueles com menor ou nenhuma quantidade de insumos sintéticos. Isso se dá pelo fato de que efeitos negativos de materiais sintéticos, tanto para a saúde quanto para o meio ambiente, foram evidenciados e levaram à necessidade de aperfeiçoamento de formulações, onde é dada preferência a derivados vegetais sempre que possível (ILHA et al., 2008; AMBERG; FOGARASSY, 2019).

Com o crescimento deste movimento e a procura por produtos de cuidados com a pele, não demorou para que tal tendência chegasse ao setor de cosméticos. Cada vez mais a inserção de ativos naturais vem ganhando espaço na indústria pelo que agregam às formulações, desde o apelo à sustentabilidade às propriedades farmacológicas associadas a diversas espécies vegetais. Dessa forma, tem-se os fitocosméticos, preparações cosméticas com ativos de origem exclusivamente vegetal, desenvolvidas a partir de manteigas, óleos e extratos que determinam a função do produto.

Dentre as diversas vantagens dos fitocosméticos, podem ser citadas uma maior segurança e menor toxicidade, desde que se siga rigorosamente os protocolos de estabilidade e controle de qualidade (ISAAC et al., 2008; CHIN et al., 2018; AMBERG; FOGARASSY, 2019).

De acordo com Mendonça (2018), uma pesquisa realizada pelo portal especializado “Use Orgânico” denominada “A percepção dos consumidores brasileiros sobre cosméticos sustentáveis”, demonstrou que 48% dos participantes sentem-se mais atraídos por um produto, caso este apresente em sua formulação insumos de origem natural, e 21% deles dá maior valor a itens de beleza com menos

aditivos químicos. Em outubro de 2020, uma pesquisa realizada pela Nielsen Brasil apontou que o consumo consciente é tido como prioridade para 32% dos brasileiros, e o segmento “verde” concentra 18,2% do faturamento total do mercado de higiene e beleza (NANCI, 2021).

Dados da Mintel, no entanto, mostram que enquanto na Europa o lançamento de produtos naturais supera os 40% e na Ásia equivale a 30%, na América Latina não chega à 10%, apesar do grande interesse do público por eles e por cosméticos produzidos com plantas e frutas brasileiras (MENDONÇA, 2019).

Além da alta qualidade dos produtos, algo que chama bastante atenção do consumidor adepto do *skincare*, tanto em cosméticos naturais quanto nos convencionais, é a presença de componentes antioxidantes em sua formulação. O maior interesse por antioxidantes, de acordo com a ABIHPEC (2018), é visto como uma das principais tendências da cosmetologia devido sua capacidade de retardar o envelhecimento precoce da pele pela captura de radicais livres.

Considerando as demandas para inovação do ramo no país e a busca por produtos naturais para o desenvolvimento fitocosmético que valorize a flora nacional, a Amazônia se apresenta como potencial fonte de recursos devido sua vasta biodiversidade.

3.3 *Euterpe oleracea* Mart.

A espécie *Euterpe oleracea* Mart, popularmente conhecida como açaí (Figura 1), é uma palmeira originária da Amazônia de grande importância econômica para a região norte brasileira. Seus frutos são amplamente consumidos como alimento, por conta de seu alto valor nutricional e seu caule é utilizado para produção do palmito. Devido sua intensa comercialização e popularização, diversos produtos à base de açaí passaram a ser exportados para os demais estados brasileiros, e também internacionalmente (GALOTTA, 2005; FERRARI; ROCHA-FILHO, 2011).

Figura 1 – Cacho com açaí



Fonte: (ROMANOWSKI, 2014).

Tal popularização e crescente interesse pelo açaí ocorreu em virtude dos potenciais efeitos benéficos que seu consumo e utilização podem trazer à saúde. Estes estão relacionados às diversas atividades farmacológicas associadas ao açaí já comprovadas por diversos estudos, que variam conforme a parte utilizada da planta e a composição química desta (MAGALHÃES et al., 2020a). Dentre elas, destaca-se a ação antioxidante de seus frutos, atribuída à ampla quantidade de substâncias polifenólicas presente no açaí já identificados (DAHER, 2014).

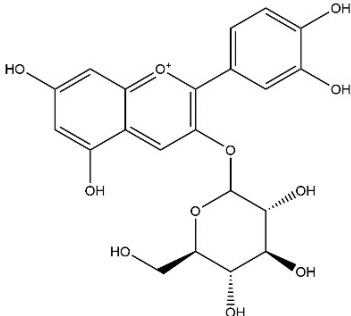
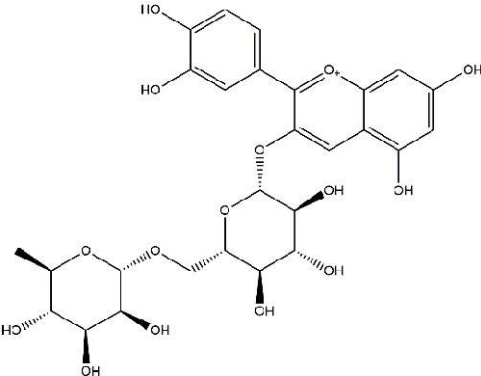
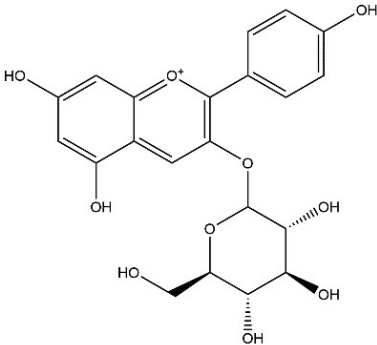
Estudos fitoquímicos e de atividade antioxidante com o extrato da polpa dos frutos, apontam que mais de 90% das substâncias polifenólicas presentes nos frutos do açaí são antocianinas, e que estas substâncias estão comprovadamente relacionadas à maior parte da alta ação antioxidante verificada em ensaios de captura de radicais livres (PACHECO-PALENCIA et al., 2009; SOTERO et al., 2013).

No estudo realizado por Petruk e colaboradores (2017), o extrato de açaí promoveu significativa proteção em fibroblastos pela neutralização do stress oxidativo induzido por UV-A, indicando mais uma vez o potencial antioxidante da *E. oleracea*, que os autores atribuíram principalmente às antocianinas malvidina e cianidina, ambas identificadas e quantificadas.

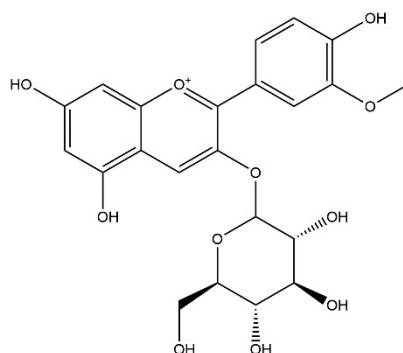
Além destas, flavonoides, que também compõem a classe dos polifenóis, foram identificados na polpa dos frutos de açaí, como exposto por Kang et al. (2011). Estes autores ainda descreveram atividades antioxidante e anti-inflamatória relacionadas aos cinco flavonoides identificados, sendo quatro deles reportados pela primeira vez no açaí.

A tabela a seguir mostra as cinco principais antocianinas identificadas por diferentes autores no extrato dos frutos de *E. oleracea*, e as estruturas químicas das moléculas. De acordo com o estudo desenvolvido por Oliveira et al. (2021), as antocianinas mais abundantes foram cianidina 3-glicosídeo e cianidina 3-rutinosídeo, apresentando, respectivamente, 40% e 60% do total de antocianinas.

Tabela 3 – Principais antocianinas presentes nos frutos de *E. oleracea*.

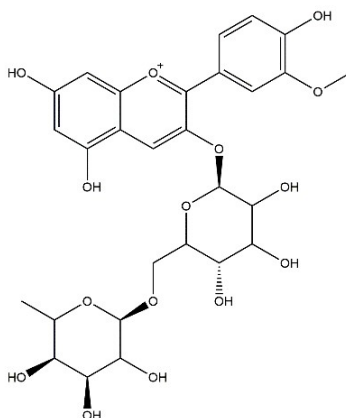
Nome	Estrutura química	Autor (es)
Cianidina 3-glicosídeo (C ₂₁ H ₂₁ O ₁₁ ⁺)		(OLIVEIRA et al., 2021), (COSTA et al., 2021). (XIONG et al., 2021).
Cianidina 3-rutinosídeo (C ₂₇ H ₃₁ O ₁₅ ⁺)		(OLIVEIRA et al., 2021), (COSTA et al., 2021). (XIONG et al., 2021).
Pelargonidina 3-glicosídeo (C ₂₁ H ₂₁ O ₁₀ ⁺)		(OLIVEIRA et al., 2021), (COSTA et al., 2021).

Peonidina 3-
glicosídeo
(C₂₂H₂₃O₁₁⁺)



(OLIVEIRA et al., 2021),
(COSTA et al., 2021),
(XIONG et al., 2021).

Peonidina 3-
rutinosídeo
(C₂₈H₃₃O₁₅⁺)



(OLIVEIRA et al., 2021),
(COSTA et al., 2021),
(XIONG et al., 2021).

Fonte: Autora.

O óleo de açaí pode ser obtido de diferentes formas. No estudo de Magalhães et al. (2021), o óleo da polpa dos frutos foi obtido por prensagem a frio, enquanto que no estudo de Silva et al. (2023) sua extração foi realizada pelo uso de solventes orgânicos (n-hexano). Ambas metodologias se mostram eficazes, no entanto, a prensagem a frio oferece vantagem pela ausência de resíduos e possíveis efeitos tóxicos associados aos solventes orgânicos.

Ao contrário do extrato, o óleo de açaí não apresenta quantidade pronunciada de antocianinas, sendo rico em ácidos graxos insaturados de cadeia longa (MATTA, et al., 2020). Magalhães et al. (2020b) determinaram o perfil de ácidos graxos presentes no óleo de açaí por cromatografia gasosa, cujos constituintes majoritários foram, respectivamente: ácido oleico, palmítico e linoleico. Também foram identificados e quantificados, em menores quantidades, os ácidos palmitoleico, mirístico e láurico.

Além de ácidos graxos, o óleo de *E. oleracea* também apresenta em sua composição ácidos fenólicos, como evidenciado pelo estudo de Pacheco-Palencia et

al. (2008), que descreveu a presença de ácido vanílico, ácido sirínico, dímeros e trímeros de procianidinas, e ácido *p*-hidroxibenzoico.

A literatura descreve diversas atividades farmacológicas associadas ao óleo de açaí, destacando-se a antioxidante (PACHECO-PALENCIA, et al., 2008; TEIXEIRA-COSTA, et al., 2020), antimicrobiana (MAGALHÃES, et al, 2020b), anti-inflamatória e antinociceptiva (FAVACHO, et al, 2011). A figura 2 traz algumas das principais substâncias fenólicas identificadas no óleo de açaí. Em resumo, na tabela 4, encontra-se o perfil químico da polpa dos frutos e óleo de açaí.

Figura 2 – Substâncias fenólicas encontrados no óleo de açaí



Fonte: Autora.

Tabela 4 – Perfil químico da *Euterpe oleracea*

Parte da planta	Substâncias identificadas	Referência
Polpa dos frutos	Ácido vanílico	(KANG et al., 2011), (MAGALHÃES et al., 2020a), (MATTA et al., 2020), (OLIVEIRA et al., 2021), (PETRUK et al., 2017).
	Ácido sirínico	
	Ácido <i>p</i> -hidroxibenzoico	
	Ácido ferulico	
	Ácido protocatecuico	
	Quercetina	
	(+)-catequina	
	Cianidina 3-glicosídeo	
	Cianidina 3-rutinosídeo	
	Malvidina	
	Velutina	

	Isovitexina	
	(2S,3S)-dihidrocaempferol 3-O-b-D-	
	glicosídeo (e isômero)	
	5,40-dihidroxi-7,30,50-trimetoxiflavona	
	Ácido oleico	
	Ácido palmítico	
	Ácido linoleico	(PACHECO-
	Ácido palmitoleico	PALENCIA et al.,
	Ácido mirístico	2008)
Óleo	Ácido láurico	(MAGALHÃES et al.,
	Ácido protocatecuico	2020a)
	Ácido <i>p</i> -hidroxibenzoico	(MAGALHÃES et al.,
	Ácido vanílico	2020b)
	Ácido sirínico	
	Dímeros e trímeros de procianidinas	

Fonte: Adaptado de Magalhães (2020).

3.4 NANOTECNOLOGIA

3.4.1 Nanoemulsões

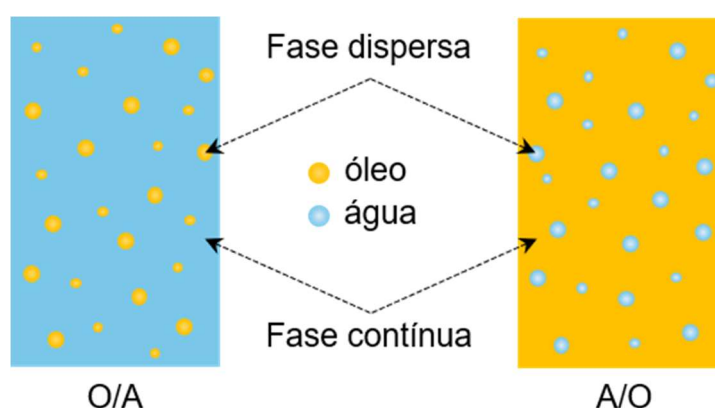
A nanotecnologia é dos campos de pesquisa emergentes e pode ser definida como a ciência e engenharia envolvidas no desenvolvimento, caracterização e aplicação de materiais em escala nanométrica, podendo ser aplicada à diversas áreas (SHAHCHERAGHI et al., 2022). Nos últimos anos, diversos sistemas nanoestruturados, incluindo nanoemulsões, vêm se destacando e sendo alvo de diversos estudos científicos por conta de sua ampla aplicabilidade na indústria cosmética e potencial para o desenvolvimento de produtos inovadores (GUPTA et al., 2022).

Isso se dá pela capacidade desses nanosistemas de encapsular e proteger substâncias bioativas, modificar as propriedades ópticas, reológicas e a estabilidade dos sistemas devido ao seu reduzido tamanho de gotícula e maior área de superfície, e até mesmo liberar agentes bioativos de forma controlada (JAFARI; MCCLEMENTS, 2018). A redução do tamanho das estruturas da fase dispersa pode proporcionar,

portanto, melhor estabilidade dos ativos, aumento da seletividade e eficácia destes, já que suas estruturas conseguem penetrar com maior facilidade as barreiras biológicas, e a redução da toxicidade e efeitos adversos (DIMER et al., 2013; TORRES et al., 2019). É uma tecnologia que permite, além disso, a veiculação de substâncias bioativas hidrofóbicas em meio aquoso, tais como óleos essenciais e fixos, extratos, fármacos, vitaminas, entre outros.

Especial atenção é dada às nanoemulsões, que são caracterizadas como sistemas heterogêneos de aspecto translúcido ou transparente, constituídas por fase oleosa/orgânica e fase aquosa, onde uma se encontra uniformemente dispersa na outra na forma de gotículas esféricas de raio inferior a 100 nm. Podem ser do tipo óleo em água (O/A) ou água em óleo (A/O) (Figura 3), sendo o primeiro tipo responsável pela maior disponibilidade em água de substâncias pouco solúveis nesse meio.

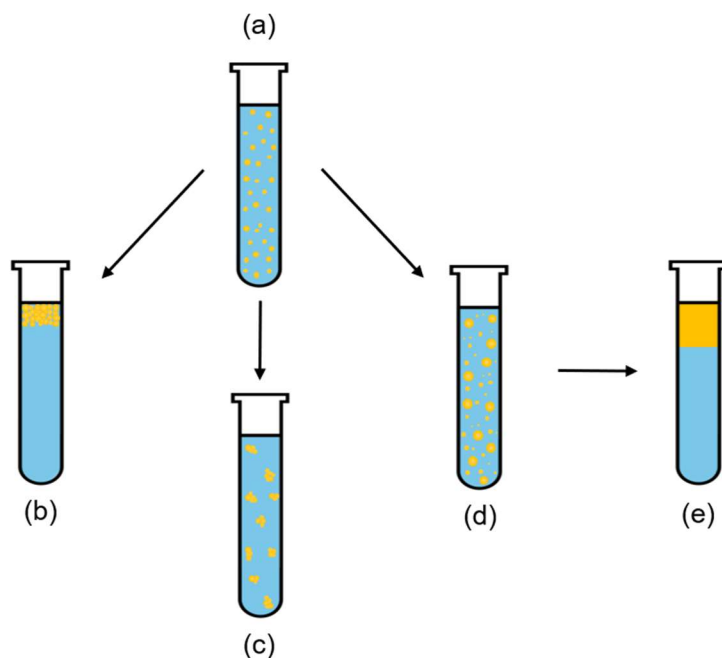
Figura 3 – Representação esquemática dos tipos de nanoemulsão



Fonte: Autora.

Apesar de apresentarem boa estabilidade cinética, o efeito hidrofóbico presente na interface óleo-água das nanoemulsões faz com que estas sejam sistemas termodinamicamente instáveis, o que eventualmente leva à sua quebra (separação de fases) por uma série de mecanismos físico-químicos. Esses fenômenos podem ser divididos em: separação gravitacional, agregação de gotículas e Maturação de Ostwald (Figura 4).

Figura 4 – Fenômenos físico-químicos de instabilidade das nanoemulsões



Descrição: **(a)** nanoemulsão cineticamente estável; **(b)** separação gravitacional; **(c)** agregação de gotículas; **(d)** Maturação de Ostwald; **(e)** separação de fases. Fonte: Autora.

A separação gravitacional pode ser subdividida em cremagem e sedimentação: quando as gotículas da fase dispersa possuem maior densidade que o líquido circundante, elas tendem a se movimentar para o fundo (sedimentação), enquanto que uma menor densidade as leva para a superfície (cremagem) (JAFFARI; MCCLEMENTS, 2018). Ambos fenômenos também são diretamente influenciados pelo tamanho das gotículas, que quanto maiores, mais sofrem com o efeito Browniano que rege as forças gravitacionais (MCCLEMENTS, 2012).

A floculação e a coalescência são fenômenos de agregação de gotículas, e ocorrem por conta das interações coloidais e forças atrativas maiores que as repulsivas entre elas, aproximando-as (GUPTA, et al., 2016). Na floculação formam-se aglomerados, já na coalescência há o rompimento da película das gotículas, que se fundem formando gotas maiores.

Por fim, a Maturação de Ostwald, considerado o principal mecanismo de desestabilização das nanoemulsões, é um fenômeno de difusão que ocorre em sistemas polidispersos pela diferença de solubilidade entre gotículas (SINGH, et al., 2017). A solubilidade da fase dispersa é maior em gotículas de tamanho reduzido, o que leva a difusão de moléculas de óleo para as maiores, consequentemente

causando o aumento do diâmetro médio das gotículas ao longo do tempo (JAFFARI; MCCLEMENTS, 2018). Este fenômeno ocorre principalmente em nanoemulsões cuja fase dispersa é composta por óleos com solubilidade em água relativamente alta, como é o caso de alguns óleos essenciais.

Normalmente para obtenção de nanoemulsões, utiliza-se um tensoativo ou uma mistura de tensoativos, moléculas de natureza anfifílica que reduzem a tensão interfacial do sistema e, portanto, auxiliam na formação de finas gotículas e na manutenção da estabilidade delas (MCCLEMENTS; GUMUS, 2016).

De acordo com o tipo de formulação que se deseja produzir, é estabelecido um valor de Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo (EHL) para o (s) tensoativo (s) empregado. Esse deverá ser o mais específico possível para um óleo ou fase oleosa, e é determinado experimentalmente utilizando-se diferentes proporções de pares de tensoativos para atingir valores ideais que sejam equivalentes ao denominado EHL requerido (EHLr) da fase oleosa em questão (AULTON; TAYLOR, 2016).

O sistema EHL é uma escala numérica semiempírica estabelecida por Griffin (1949), utilizada para classificar tensoativos não-iônicos e seleciona-los, de forma que, tensoativos com EHL mais baixo são considerados lipofílicos, e aqueles com valores mais altos, hidrofílicos. Utilizar-se desta escala, diferentes misturas de tensoativos e proporções entre eles e a fase oleosa para a produção de nanoemulsões, auxilia no delineamento da formulação, e pode reduzir a quantidade de experimentos na fase de triagem (SCHMIDTS, 2010).

Por serem sistemas termodinamicamente instáveis em virtude da natureza de seus constituintes, para se obter uma nanoemulsão, é necessária a aplicação de energia (MCCLEMENTS, 2012). A energia pode ser aplicada por meio de equipamentos específicos (alto aporte de energia) ou utilizando a energia química do sistema (baixo aporte de energia) (SOLANS; SOLÉ, 2012).

Os métodos de baixo aporte são eficazes na obtenção de nanoformulações, desde que adequadamente formulada, e não geram gastos demasiados de energia (MCCLEMENTS, 2012; SOLANS; SOLÉ, 2012; KOROLEVA; YURTOV, 2012). Os métodos predominantes que utilizam baixo aporte de energia incluem: a emulsificação espontânea, quando não há mudança na curvatura espontânea do tensoativo (ou em métodos sem utilização do tensoativo); e os métodos de inversão de fases por temperatura ou mudança na composição (PIT – do inglês “*Phase Inversion*

Temperature” e EIP – “*Emulsion Inversion Point*”) (SOLANS; SOLÉ, 2012; KOROLEVA; YURTOV, 2012).

McClements (2012) explica que a taxa de ocorrência de tais fenômenos de instabilidade descritos anteriormente é diretamente influenciada pela composição do sistema. O estudo minucioso do EHL e a seleção adequada de tensoativos de uma nanoemulsão, são, portanto, essenciais para a manutenção de sua estabilidade e prolongamento de sua vida útil. O emprego adequado de uma metodologia de obtenção e armazenamento também são necessários, e em conjunto, todos esses fatores influenciam nas propriedades das gotículas das nanoemulsões, que estão diretamente relacionadas à estabilidade.

Logo, se faz importante caracterizar as nanoemulsões desenvolvidas em função das propriedades das suas gotículas. Existem uma série de técnicas analíticas para tal, e uma das principais é a medição e controle do tamanho de partícula, visto que esse é um parâmetro que influencia as características de uma nanoemulsão, como a aparência, estabilidade, reologia, propriedades ópticas e biodisponibilidade (JAFFARI; MCCLEMENTS, 2018).

Um dos métodos mais utilizados é o Espalhamento Dinâmico de Luz (EDL), que permite determinar os diâmetros de gotícula (DG) e índice de polidispersão (IP) em função do tempo, e avaliar a estabilidade física da formulação (SAFAYA; ROTLIWALA, 2020). Ambos influenciam diretamente na aparência, homogeneidade, opacidade e cor de uma nanoemulsão, características resultantes da interação das gotículas com a luz. Nanoemulsões com tamanhos de gotícula $\leq 200\text{nm}$ e IP em torno de 0,2 tendem a ser sistemas translúcidos. Um bom indicativo visual da formação de nanoestruturas é o efeito Tyndall, fenômeno em que as partículas de uma dispersão coloidal espalham os feixes de luz direcionados a ela formando um caminho aparente na luz visível, e produzindo reflexo azulado na formulação (ZHU, et al., 2023).

O perfil elétrico também é relevante. O potencial zeta mede a carga da superfície das gotículas, podendo estar atrelado à estabilidade já que as cargas geram repulsão eletrostática entre as partículas, podendo evitar fenômenos de agregação, e acredita-se que o valor em torno de -30mV seja suficiente para manter a estabilidade da formulação (GURPREET; SINGH, 2018; ALJABRI; SHI; CAVAZOS, 2022).

3.4.2 Nanotecnologia aplicada à cosméticos

As emulsões convencionais costumam ser as mais empregadas em produtos cosméticos. Contudo, com o avanço dos estudos e desenvolvimento da nanotecnologia nas mais diversas áreas, a aplicação desta para o mercado e desenvolvimento de cosméticos se torna imprescindível, uma vez que a partir dela, é possível conceber formulações cosméticas mais estáveis, eficazes e com sensorial diferenciado (DAUDT et al., 2013). Assim, ao longo dos anos, diversas empresas vêm lançando nanocosméticos, sendo a Lancôme, subdivisão de luxo da L’Oreal, a pioneira no ramo com o lançamento de um creme com nanocápsulas de vitamina E em 1995 (BARIL, 2012). A tabela a seguir traz como exemplo quatro produtos cosméticos com sistemas de vetorização (nano ou microestruturas) que se encontram atualmente no mercado, de empresas nacionais e internacionais.

Tabela 5 – Nanocosméticos no mercado

Nome comercial	Empresa	Composição
Expert Sun Protector Face Cream	Shiseido	Água, Álcool, Sebacato de Diisopropilo, Octocrileno, Crosspolimero Metil Metacrilato, Dimetil Éter (PEG/PPG-9/2), Dimeticona, Trietilhexanona, Cetil Etilhexanoato, Dióxido de Titânio (nano), Isohexadecano, Miristato de Isopropila, Butil Metoxibenzoilmetano, Lauril PEG-9 Polidimetissiloxietil Dimeticona, Hectorita de diesteardimonio, Butileno Glicol, Copolímero Polibutileno Glicol/PPG-9/1, Polideceno Hidrogenado, Silicato de Trimetilsiloxi, Cetil PEG/PPG-10/1 Dimeticona, Glicerina, Isododecano, Sesquisostearato de Sorbitano, Polimetilsilsesquioxano, Palmitato de Dextrina, Bis-Extilhexifenol Metoxifenil Triazina, Dietilamino Hidroxibenzoil Hexil Benzoato, Sílica Hidratada, Óleo Mineral (Parafina Líquida) Fenoxietanol, Cera Microcristalina, EDTA Dissódico, Dimeticona Hidrogenada, Parafina, Fragrância (Parfum), Sílica, Talco, Tocoferol, BHT, Limoneno, Linalol, Ácido Esteárico, PEG/PPG-14/7 Dimetil Éter, PEG-6, Citronelol, Hexil Cinamal, Extrato de <i>Saxifraga Sarmientosa</i> , Metabissulfito de Sódio, Citral, Geraniol, Extrato de <i>Syzygium Jambos</i> (folhas), Extrato de <i>Camellia Sinensis</i> (folhas), Extrato de <i>Ononis Spinosa</i>

		(folhas), Hialuronato Sódio, Extrato de <i>Sophora Angustifolia</i> (raízes).
Antioxidante hidratante	Sallve	Água, Propanediol, Glicerina, Niacinamida, Distarch Phosphate, Goma de <i>Acacia Senegal</i> , Goma Xantana, Ascorbyl Palmitate, Ácido Oleico, Olivato de Sorbitano, Óleo de <i>Punica Granatum</i> (sementes), Bisabolol, Ácido Hialurônico, Cafeína, Resveratrol, Tocoferol, Carnosina, Acetato de Tocoferol, Triglicerídeos dos ácidos cáprico e caprílico, Cetearyl Olivato, Decyl Glucoside, Ácido Linoleico, Lauril Glicosídeo, Caprilil Glicol, Algina, Undecilenato de Gliceril, Gluconato de Sódio, Bentonita, Caprilato de Gliceril, Sorbato de Potássio, Benzoato de Sódio, Hidroxiacetofenona, 1,2-Hexanediol, Ácido Cítrico, Citrato de Cálcio, Lauril Lactato de Sódio, Hidróxido de Sódio, Metabissulfito de Sódio.
Rejuvenescedor Facial Ivy C Gel	Mantecorp	Água, Glycereth-26, Uréia, EDTA Dissódico, Imidazolidinil uréia, Fenoxietanol, Metilisotiazolinona, Extrato de <i>Malpighia Glabra</i> (frutos), Goma Xantana, Propileno Glicol, Butileno Glicol, Fosfato de Magnésio Ascorbilo, Atelocollagen, Sulfato de Condroitina de Sódio, Polissorbato 20, Álcool Desnaturado, Triglicerídeos dos ácidos cáprico e caprílico, Lecitina, Retinol, Ácido Hialurônico, Fragrância, D-Limoneno, PEG-40 Óleo de Rícino hidrogenado, Glycereth-7 Triacetate, Ci 19140, Ci 16255.
Protetor Solar Anthelios HydraOX	La Roche-Posay	Água, Álcool Desnaturado, Sebacato de Diisopropilo, Sílica, Miristato de isopropila, Octissalato, Etilhexil triazona, Bis-Etilhexiloxifenol Metoxifenil Triazina, Avobenzona, Glicerina, C12-22 Copolímero de acrilato de alquil/acrilato de hidroxietila, Propanediol, Drometrisol Trisiloxano Perlite, Tocoferol, Triglicerídeos dos ácidos cáprico e caprílico, Acrilatos/C10-30 Alquil Acrilato Crosspolymer, Caprilil Glicol, Hidroxietilcelulose, Ácido

Tereftalilideno Dicanfor Sulfônico, Trietanolamina, Disuccinato de Etilenodiamina Trissódica, Perfume / Fragrância.

Fonte: Autora.

Fronza et al. (2007) define nanocosméticos como uma formulação cosmética que veicula ativos e/ou outros ingredientes nanoestruturados, com alterações significativas em suas propriedades naturais, apresentando melhor performance em comparação aos produtos convencionais. A nanotecnologia cosmética encontra-se voltada, principalmente, para o desenvolvimento de produtos destinados à aplicação na pele do rosto e corpo, contendo ação fotoprotetora e antienvelhecimento, por exemplo (BARIL, 2012).

As vantagens do uso da nanobiotecnologia para a produção de cosméticos provém das dimensões reduzidas desses sistemas. Esta característica é capaz de conferir não só a proteção dos ativos da degradação química/enzimática e controle de sua liberação, como visto anteriormente, mas também uma melhor penetração dos ativos na pele e o prolongamento do tempo de resistência deles na camada córnea, o que leva à potencialização dos efeitos do cosmético (FRONZA, et al., 2007; BARIL, 2012; CAVALCANTI, 2014). De acordo com Santos et al. (2019), as gotículas de nanoemulsões e seus tensoativos podem ainda interagir com estruturas intercelulares, aumentando a permeação no estrato córneo, o que também contribui para uma melhor eficácia do produto.

Além disso, há o aspecto dos nanocosméticos, que pela sua transparência e fluidez se tornam mais atrativos, tanto esteticamente quanto pelo sensorial leve que sua aplicação na pele fornece (FRONZA, et al., 2007). Contudo, há preocupações acerca da utilização de nanomateriais insolúveis/parcialmente solúveis, bio-persistentes ou inorgânicos quanto a sua segurança, dosagem e toxicidade, como é o caso de filtro solares físicos. Quando se trata de nanoemulsões e lipossomas, por exemplo, não há essa maior preocupação, por serem matérias solúveis, biodegradáveis e não persistentes no organismo (KARAMANIDOU et al., 2021).

Os dados levantados demonstram que os frutos do açaí poderiam ser utilizados para o desenvolvimento de produtos faciais bastante interessantes para rotina de cuidados diários com a pele, que em conjunto com hábitos saudáveis, ajudariam a prevenir o envelhecimento precoce e melhorar a qualidade da pele. Apesar de

existirem alguns produtos no mercado com açaí em suas composições (Tabela 6), nenhum dos cosméticos pesquisados exploram seus potenciais efeitos por meio da nanotecnologia.

Tabela 6 – Cosméticos no mercado brasileiro com açaí em sua composição.

Nome comercial	Empresa	Finalidade de uso	<i>E. oleracea</i>
Sérum Facial Açaí + Rosa	Flô Biocosméticos	Hidratante facial, antioxidante, anti-manchas	Extrato dos frutos
Protetor Solar Facial Com Cor Físico Natural & Vegano Fps 30	BioArt	Proteção Solar (facial)	Óleo dos frutos
Polpa Hidratante Para Mãos Ekos Açaí	Natura	Hidratante para mãos	Óleo e extrato das sementes
Cadiveu Açaí Oil	Cadiveu	Óleo capilar	Óleo dos frutos
Sérum Amazônia	Insight	Hidratante facial, antioxidante	Não especificado
Loção Hidratante Corporal Desodorante Nativa SPA Açaí	O Boticário	Hidratante corporal	Extrato dos frutos

Fonte: Autora.

Em virtude das características e vantagens que a nanotecnologia pode proporcionar à um produto, e, levando em consideração a mudança no perfil dos consumidores e a demanda por tecnologias inovadoras para a produção de cosméticos que valorizem a sustentabilidade e a flora amazônica no Brasil, este trabalho mirou no desenvolvimento de nanoformulações para utilização cosmética à base do extrato e óleo dos frutos do açaí, empregando um método de baixo aporte de energia.

4.1 MATÉRIAS-PRIMAS E REAGENTES

Os tensoativos não iônicos utilizados foram obtidos da empresa Sigma-Aldrich (St. Louis, EUA) e água destilada será utilizada nos procedimentos gerais. Os solventes orgânicos utilizados nos ensaios foram obtidos da empresa Vetec (Rio de Janeiro, Rio de Janeiro). Ácido gálico foi obtido da empresa Sigma-Aldrich (St Louis, EUA).

O extrato fitoglicerinado e óleo dos frutos de *E. oleracea* foram gentilmente fornecidos respectivamente das empresas Heide Extratos Vegetais (Pinhais, Paraná) e Luna Green Bioativos (Goiânia, Goiás).

4.2 QUANTIFICAÇÃO DE FENÓIS TOTAIS

Para a quantificação fenóis totais no extrato fitoglicerinado de açaí será empregado o método Folin-Ciocalteu (FCR/Basf) com base no estudo de Chen, Cheng e Liang (2014), com modificações para análise dos produtos em questão afim de se obter uma melhor interpretação dos resultados. Foram utilizadas solução 1M do reagente Folin-Ciocalteu (Sigma-Aldrich) e solução de carbonato de sódio (Na_2CO_3) a 20%.

Para a realização do experimento, 250µl da solução 1:5 do extrato fitoglicerinado em água destilada foram adicionados em balões volumétricos de 5ml, seguida da adição de 250µl do reagente de Folin (FCR). Decorridos 5 minutos, a basidificação do meio foi feita pela adição de 500 µl da solução de carbonato de sódio (Na_2CO_3), completando o volume do balão com água destilada. O mesmo procedimento fora realizado para o branco, e curvas de calibração com ácido gálico foram construídas sob as mesmas condições, utilizando o programa GraphPad Prism®, e os resultados expressos em miligramas de equivalentes de ácido gálico por ml (EAGmg/ml). O ensaio foi realizado em triplicata.

Após 25 minutos, a análise foi realizada no Espectrofotômetro UV-Visível Shimadzu (2600 UV-Vis) (Quioto, Japão) pela leitura da absorbância das amostras em 730nm.

A partir da elaboração das curvas e determinação da equação da reta, o teor de fenóis no extrato fitoglicerinado foi calculado pela da seguinte equação:

$$C = \frac{(Abs - b) \times F_D}{a}$$

onde, C representa a concentração em EAG mg/ml de fenóis totais, Abs a absorbância lida no espectrofotômetro; a e b são, respectivamente, o coeficiente de linearidade e a inclinação da reta, encontrados a partir da construção da curva de calibração; e F_D o fator de diluição.

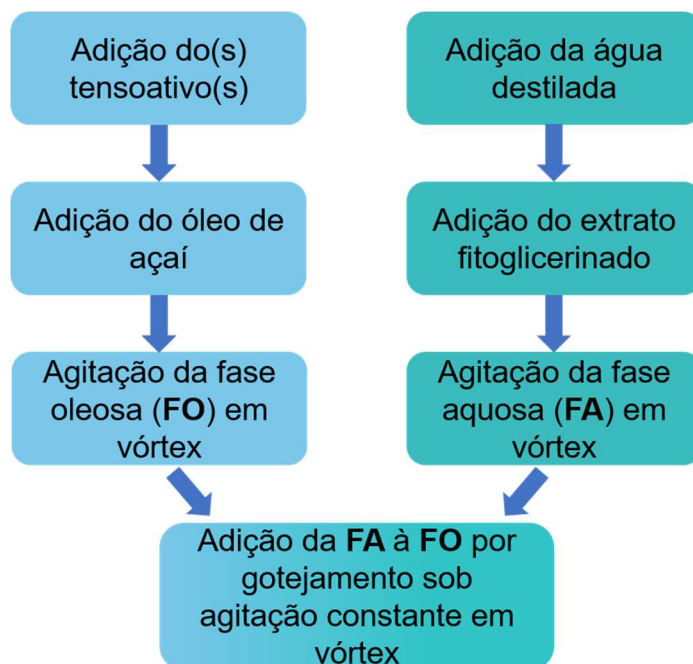
4.3 DESENVOLVIMENTO DAS NANOEMULSÕES

4.3.1 Desenvolvimento das nanoemulsões

As nanoemulsões a base do óleo e extrato fitoglicerinado de açaí foram preparadas por um método de baixo aporte de energia. A técnica consistiu da adição por gotejamento da fase aquosa sobre a fase orgânica mediante agitação constante em vórtex (Figura 5). As nanoemulsões foram preparadas para um volume total de 2g, sendo composta 10% de fase oleosa (óleo + tensoativo) e 90% de fase aquosa (água destilada + 5% extrato fitoglicerinado).

A presença de reflexo azulado associado ao efeito Tyndall foi considerada indicativo da formação de nanoestruturas. Fatores intrínsecos relacionados à incompatibilidade física entre os componentes das nanoemulsões foram avaliados, como alteração de cor e ocorrência de floculação, cremagem, sedimentação e/ou separação de fases. Foram realizadas análises macroscópicas no dia da preparação e no dia seguinte (dia 1).

Figura 5 – Esquema de desenvolvimento das nanoemulsões



Fonte: Autora.

4.3.1.1 Fatores de influência

4.3.1.1.1 Tensoativos

Foram preparadas nanoemulsões com os tensoativos: polisorbato 80; polisorbato 85; polisorbato 80 + monoleato de sorbitano; polisorbato 80 + trioleato de sorbitano. Os valores de equilíbrio hidrofílico lipofílico (EHL) das misturas foram 9, 10, 11, 12, 13, 14 e 15. Para calcular as massas necessárias de cada tensoativo para obtenção de determinado EHL, foi utilizada a equação abaixo:

$$EHL_R = \frac{EHL_A \times m_A + EHL_B \times m_b}{m_f}$$

onde, m_F representa a massa final de tensoativos, que variava conforme a proporção O x T; m_A e m_b a massa dos tensoativos; EHL_R o valor de EHL que se deseja; EHL_A e EHL_B os valores de EHL dos tensoativos que foram utilizados.

4.3.1.1.2 Proporção óleo:tensoativo

A influência de diferentes proporções entre os constituintes da fase oleosa (óleo:tensoativo) foi avaliada através da utilização das seguintes quantidades crescentes de tensoativo (3:7, 2:8 e 1:9).

4.3.2 Preparação dos protótipos

Após a etapa de desenvolvimento, foram selecionadas nanoemulsões que apresentaram as melhores características macroscópicas e indicativo de estabilidade para o desenvolvimento dos protótipos para futura aplicação em cosméticos. Estes consistiram de uma formulação modificada das nanoemulsões contendo o dobro de fase oleosa e mantendo-se o volume final de 2g. Logo após o preparo, as NEs concentradas foram diluídas na proporção 1:1 com fase aquosa (água destilada + 5% extrato fitoglicerinado) e analisadas macroscopicamente no dia da preparação, no dia seguinte (dia 1) e após sete dias de armazenamento (dia 7).

4.3.2.1 Caracterização por EDL

Os protótipos obtidos que apresentaram as melhores características macroscópica foram submetidos à caracterização por espalhamento dinâmico da luz (EDL).

Foi utilizado o equipamento ZetaSizer Advance Lab Blue (Malvern Instruments®, Worcestershire, UK) para a medição dos diâmetros de gotícula (DG) e índice de polidispersão (IP), em triplicata, diluindo-as previamente. Tais parâmetros foram avaliados nos dias 0, 1 e 7, realizando a medição do potencial zeta apenas no dia do preparo das NEs.

Além disso, essas nanoemulsões também foram submetidas à rampa de incremento de temperatura linear na faixa de temperatura de 25° – 65°C, em intervalos de 5 °C (ORTIZ-ZAMORA et al., 2020). A construção de gráficos e análises estáticas foram realizadas no programa GraphPad Prism®.

A partir destes resultados, a variação do tamanho de gotículas das nanoemulsões ao final do teste de estresse térmico foi calculada com base na

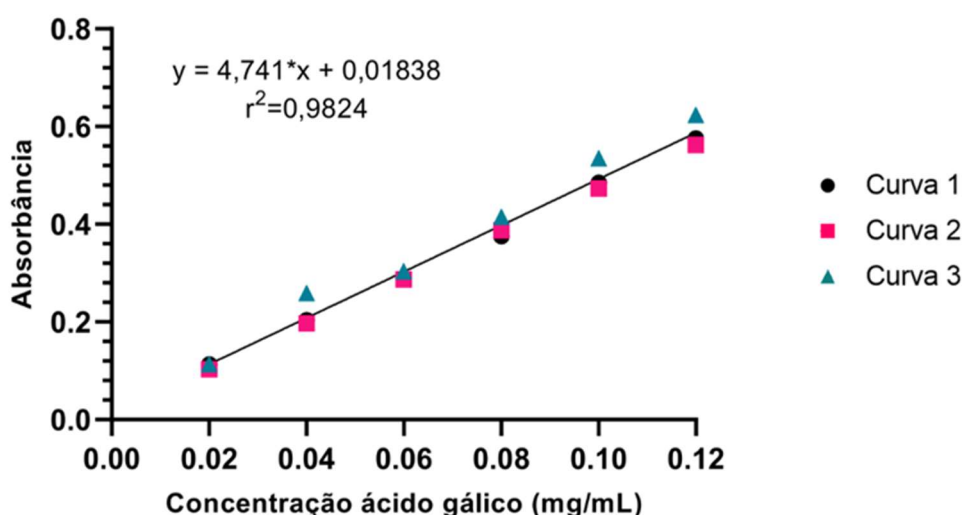
seguinte equação, onde V é a variação, T_i representa a temperatura inicial, e T_f a final:

$$V = 100 \times \frac{[\text{diâmetro médio } (T_i) - \text{diâmetro médio } (T_f)]}{\text{diâmetro médio } (T_f)}$$

5.1 QUANTIFICAÇÃO DE FENÓIS TOTAIS

Para determinar a concentração de fenóis no EFG, foi utilizado o método Folin-Ciocalteu (FC) (FOLIN; DENIS, 1915), que possui boa reprodutibilidade e baixo custo, baseando-se metodologia revalidada por Chen et al. (2014), com adaptações para as amostras analisadas. Foram elaboradas três curvas de calibração com ácido gálico contendo seis pontos, com concentrações variando de 0,02 a 0,12mg/ml (Figura 6).

Figura 6 – Curva de calibração com ácido gálico



Fonte: Autora.

O ácido gálico é um composto fenólico naturalmente encontrado em diversas plantas, e comumente é utilizado como padrão para quantificar o teor de fenólicos em produtos naturais e alimentos pelo método FC, cujos resultados são expressos em unidades equivalentes de ácido gálico (EAG) (MARTINS et al., 2021).

Uma vez que o extrato fitoglicerinado (EFG) de açaí utilizado no presente estudo possui glicerina vegetal em sua composição, parte da coloração azulada que a amostra adquire na reação é relacionada ao veículo. Portanto, para quantificar os fenóis totais no EFG, foi necessário substituir o branco da reação, normalmente feito com água, por glicerina. Os testes foram realizados em triplicata (Tabela 7).

Tabela 7 – Quantificação de fenóis totais no extrato fitoglicerinado

Teste	Concentração (EAGmg/ml)
T1	2,99 ± 0,33
T2	2,43 ± 0,26
T3	3,10 ± 0,036
Média	2,84 ± 0,35

Legenda: Resultados expressos em média ± desvio padrão.

Diversos estudos indicaram a possibilidade de utilização de modificações da fase aquosa para obtenção de nanoemulsões. A utilização de glicerina (0-50%) na fase aquosa e vitamina E:triglicerídeos de cadeia média (8:2) na fase oleosa levou à uma distribuição de gotículas monomodal. Esse poliol pode alterar parâmetros físico-químicos e moleculares do sistema disperso, portanto, influenciando no tamanho das gotículas (SABERI et al., 2013a). Outro estudo relatou a capacidade de extratos ricos em fenólicos de induzir uma geração de gotículas menores, quando comparadas ao controle (VELDERRAIN-RODRÍGUEZ et al., 2021).

5.2 NANOEMULSÕES

Nanoemulsões do tipo óleo em água são sistemas coloidais utilizados para encapsular agentes bioativos lipofílicos em escala nanométrica, viabilizando o uso destes em produtos farmacêuticos, alimentícios e cosméticos. A nanotecnologia, portanto, pode ser bastante útil no que diz respeito ao desenvolvimento de formulações com produtos naturais, visto que muitos deles apresentam baixa solubilidade em água, fator que dificulta sua incorporação, mas pode ser contornado pela redução do diâmetro de gotículas. Com base nisso, um dos principais focos deste trabalho foi avaliar diversos fatores de influência na geração de nanoemulsões contendo extrato fitoglicerinado e óleo dos frutos de açaí.

Distintos valores de equilíbrio hidrofílico-lipofílico (EHLs: 9 – 15) foram obtidos através da combinação de distintos tensoativos, permitindo a verificação da influência da natureza do tensoativo. Os tensoativos não-iônicos, individualmente e em pares, utilizados foram: trioleato de sorbitano (TS) (EHL = 1,7); monooleato de sorbitano (MS) (EHL = 4,3); polisorbato 85 (P85) (EHL = 11) e polisorbato 80 (P80) (EHL = 15). Os

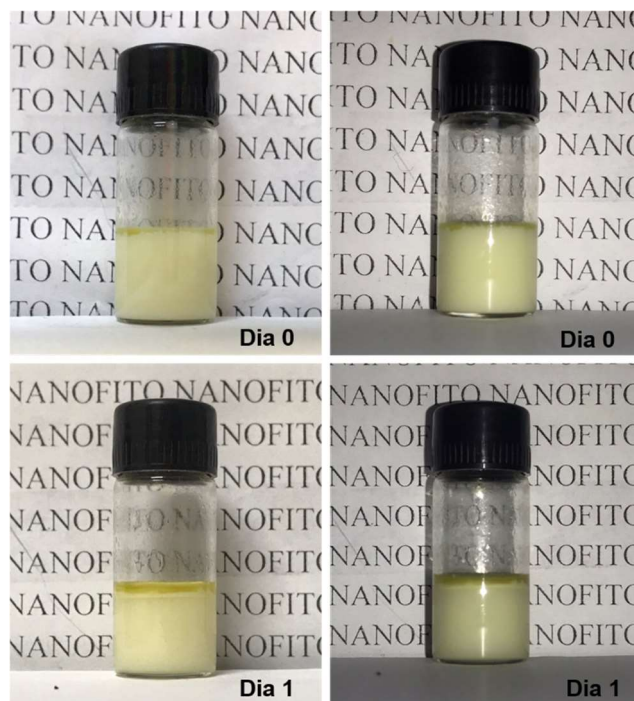
tensoativos P85 e P80 foram empregados individualmente para seus respectivos EHLs, e os pares foram P80+TS e P80+MS.

Estudos preliminares indicaram que a adição do extrato fitoglicerinado diretamente à fase oleosa gerava sistemas instáveis que sofriam rapidamente cremagem e/ou separação de fases. Provavelmente a homogeneização inicial dessas fases não permitia a geração de microemulsões e ou cristais líquidos capazes de gerar nanoemulsões por uma etapa posterior de diluição com água. Outra hipótese é a incapacidade de permitir transições de fases, um pré-requisito para obtenção de nanoemulsões via inversão de fases por composição (SOLANS; SOLÈ, 2012).

Portanto, o extrato fitoglicerinado foi adicionado na fase aquosa, sendo avaliada a influência de diferentes proporções entre óleo e tensoativo (s) na geração das nanoemulsões, uma estratégia conhecida da literatura para otimização da nanoemulsificação (MA et al., 2018).

Para todos EHLs e pares de tensoativos/tensoativos individuais, as NEs foram obtidas nas proporções 3:7, 2:8 e 1:9 (óleo/tensoativo). Nas nanoemulsões preparadas na proporção de 3:7, foram predominantemente observados aspecto leitoso, opaco e coloração amarela para toda faixa de EHLs estabelecida e tensoativos empregados. As análises macroscópicas evidenciaram a suscetibilidade destas à fenômenos de instabilidade. Em alguns casos, como na NE de EHL 11 preparada com P85, foi possível observar separação de fases poucos minutos após seu preparo (Figura 7). As fotos foram registradas utilizando-se a luz ambiente do laboratório e também com auxílio do flash do equipamento, pois algumas características são mais facilmente observadas quando há maior incidência de luz sob as formulações (ex: reflexo azulado associado ao efeito Tyndall).

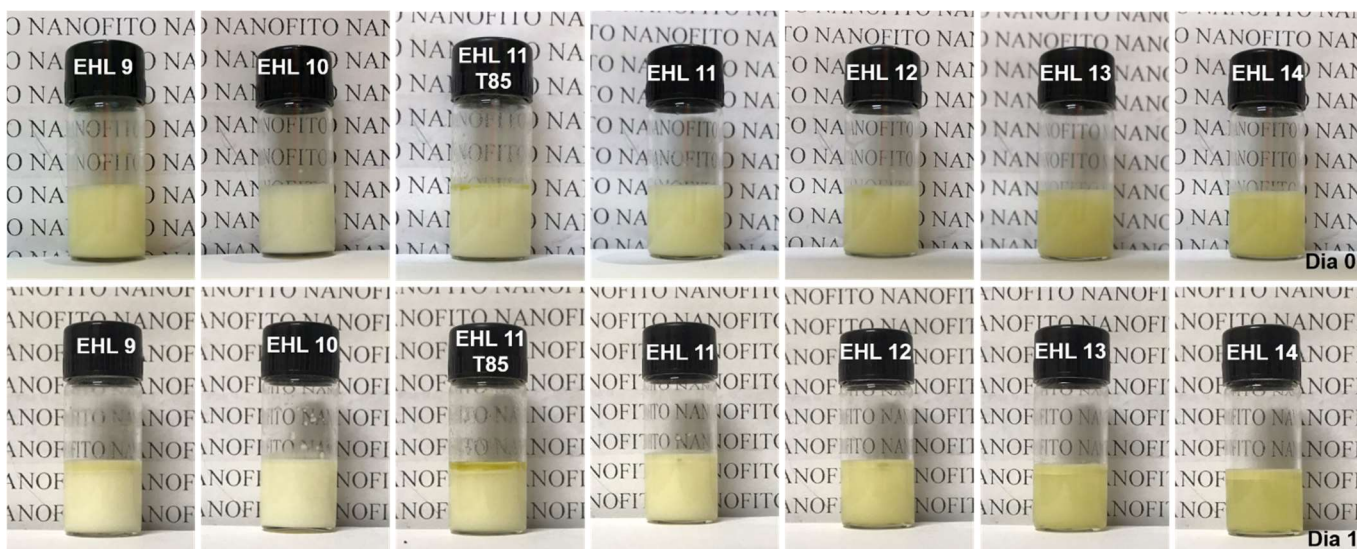
Figura 7 – Nano-emulsão EHL 11 com P85 (3:7)



Fonte: Autora. Legenda: Fotos à esquerda sem flash, à direita com flash. Dias 0 (logo após o preparo) e dia 1.

Em geral, os principais fenômenos físico-químicos de instabilidade observados foram a floculação e cremagem, presente na maior parte dos pares e EHLs. A exceção foi a NE de EHL 13 preparada com P80+MS, que além disso era menos opaca e mais fluida, aspectos que se mantiveram durante as análises (Figuras 8 e 9).

Figura 8 – NEs com P80+TS e P85 (EHL 9 – 14) 3:7



Fonte: Autora. Legenda: Dia 0 (logo após o preparo) e dia 1.

Figura 9 – NEs com P80+MS e P80 (EHL 9 – 15) 3:7



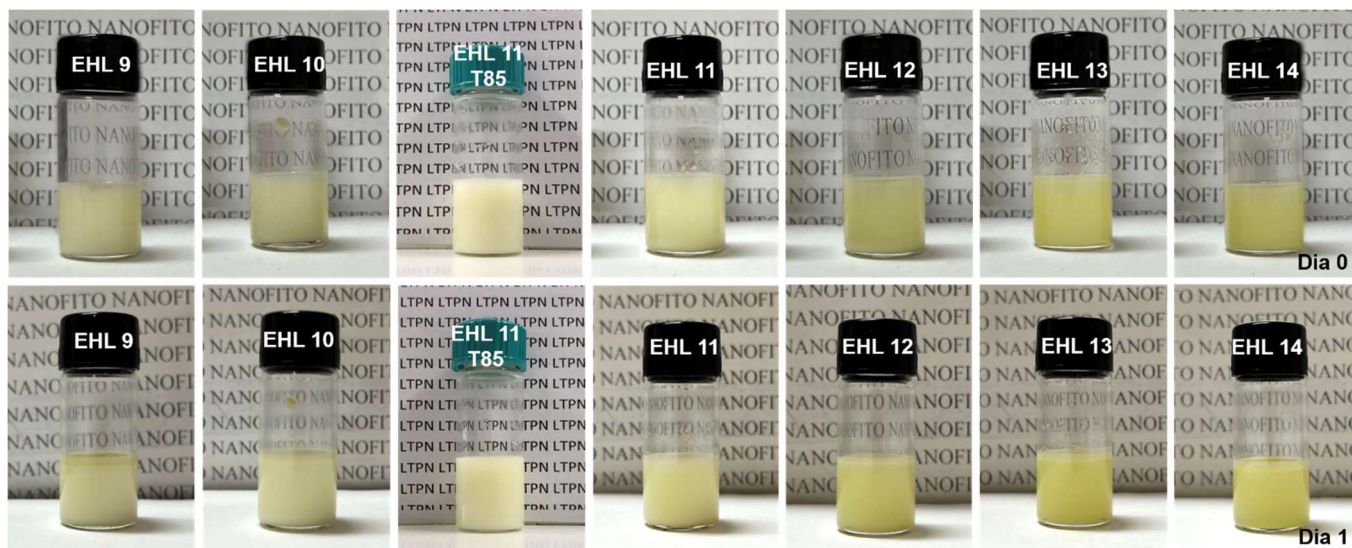
Fonte: Autora. Legenda: Dias 0 (logo após o preparo) e dia 1.

Comportamento semelhante foi observado nas NEs obtidas na proporção de 2:8. Para ambos pares de tensoativos, as NEs de EHL 9, 10, 14 e 15 rapidamente apresentaram sinais de instabilidade que se intensificaram ao longo do período de análise, como formação de cremagem e alteração da cor (Figura 10 e 11). A floculação foi observada em todos EHLs para o par P80+TS, porém no EHL 12 foi mais branda, bem como a cremagem formada. Além disso, nesta NE foi observado aspecto mais fluido e translúcido, porém ainda opaco. Para o par P80+MS de EHL 12, aspectos similares foram observados, com exceção da floculação, que neste caso foi ausente.

Foram observadas também alterações no comportamento na NE de EHL 11 preparada com P85 que, ao contrário da proporção anteriormente empregada (3:7), nesta não sofreu separação de fases, apenas poucos flocos finos e cremagem, que se acentuou ao longo do período de análise macroscópica. A NE de EHL 11 com P80+MS também se mostrou mais estável, com menor cremagem e baixa floculação.

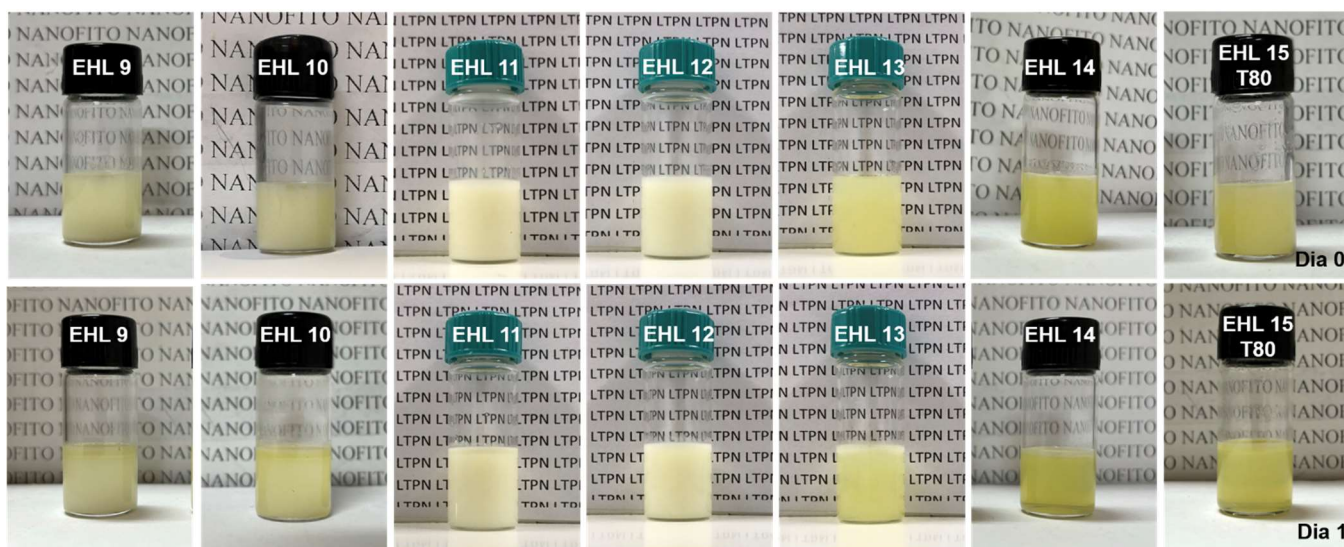
Novamente, a NE de EHL 13 com P80+MS se mostrou mais estável do que os demais sistemas obtidos, apresentando fluidez e aspecto mais translúcido, visível especialmente contra luz, além de coloração amarelo-esverdeada. Porém foi observada leve formação de cremagem.

Figura 10 – NEs com P80 + TS e P85 (EHL 9 – 14) 2:8



Fonte: Autora. Legenda: Dia 0 (logo após o preparo) e dia 1.

Figura 11 – NEs com P80 + MS e P80 (EHL 9 – 15) 2:8



Fonte: Autora. Legenda: Dia 0 (logo após o preparo) e dia 1.

Na proporção 1:9, os sistemas obtidos nos EHLs mais baixos (9 e 10) apresentaram intensa opacidade, floculação e formação de cremagem, porém, menos intensa do que nas outras proporções. Já nos sistemas obtidos nos EHLs mais altos (14 e 15), foi notada uma maior dificuldade de dispersão e homogeneização conforme a fase aquosa era adicionada. Embora o efeito Tyndall fosse visível contra luz, em ambos EHLs as NEs rapidamente perderam estabilidade, fato notado pela rápida alteração de seu aspecto e coloração. É reconhecido que sistemas transitórios de alta viscosidade, como alguns tipos de cristais líquidos, podem desempenhar papel

preponderante na nanoemulsificação por baixo aporte de energia. Caso o óleo não seja totalmente incorporado ao sistema auto-estruturante, seja por adição muito rápida da fase externa ou agitação ineficiente, uma distribuição polidispersa e de gotículas maiores ocorrerá (FENG et al., 2020).

Uma melhoria na estabilidade foi observada para algumas nanoemulsões. A de EHL 11 preparada com P85 apresentou melhor aspecto que as demais proporções testadas para este tensoativo, não sendo observada a formação de grumos. Apesar da aparência opaca e alta viscosidade, possuía boa fluidez. Para o par P80+MS nos EHLs 11 e 12, embora a opacidade ainda fosse presente, as NEs possuíam boa fluidez e leve reflexo azulado contra luz.

Em relação à NE de EHL 12 com P80+TS, durante o preparo desta NE, com a adição de poucas gotas da FA e agitação em vórtex, a FO se tornou viscosa e conforme a FA era adicionada, tornava-se completamente fluida. Ao final, apresentou coloração amarelada, com leve reflexo azulado e iridescência contra luz. Ao longo do período de análise, tais características se mantiveram, com leve aumento da turbidez (Figura 12). Devido à alta viscosidade, o sistema observado durante a nanoemulsificação pode estar associado à transição de fases envolvendo a formação de cristais líquidos, uma vez que é possível se obter nanoemulsões quando uma fase aquosa é adicionada lentamente à uma fase líquida cristalina lamelar composta por tensoativo (s) e óleo (KOMAIKO, MCCLEMENTS, 2014; PEY et al., 2006).

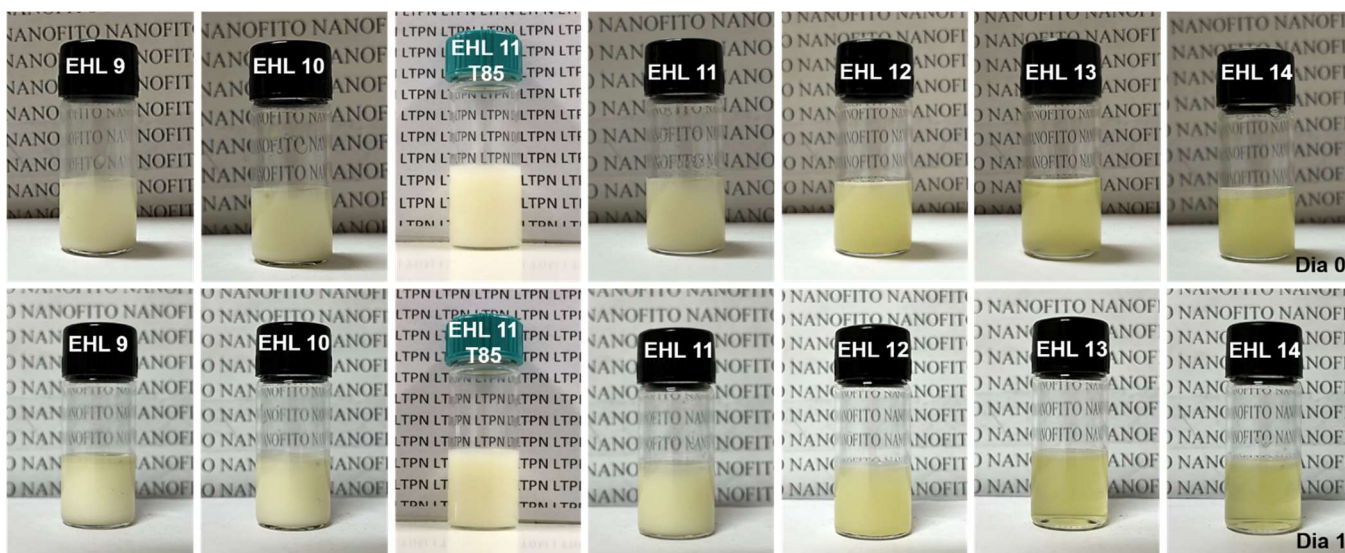
Figura 12 – Nanoemulsão EHL 12 P80 + TS (1:9)



Fonte: Autora. Legenda: Sistema viscoso formado durante a nanoemulsificação.

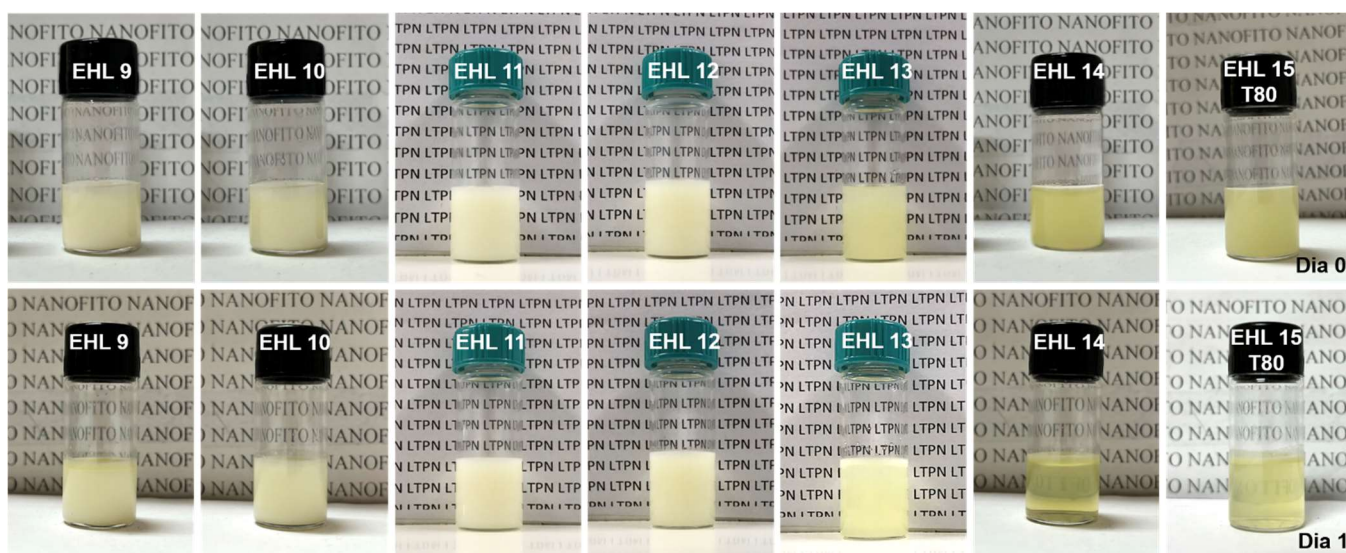
Novamente a NE de EHL 13 preparada com P80+MS apresentou boa performance na análise macroscópica. Além disso, caracterizava-se por ser bastante fluida e apresentar iridescência e efeito Tyndall contra luz. As figuras 13 e 14 trazem as NEs obtidas na proporção 1:9.

Figura 13 – NEs com P80 + TS e P85 (EHL 9 – 14) 1:9



Fonte: Autora. Legenda: Dia 0 (logo após o preparo) e dia 1.

Figura 14 – NEs com P80 + MS e P80 (EHL 9 – 15) 1:9



Fonte: Autora. Legenda: Dia 0 (logo após o preparo) e dia 1.

Constatou-se então que independente do par de tensoativos ou proporções empregadas, as NEs desenvolvidas nos EHLs 9, 10, 14 e 15 eram muito suscetíveis a fenômenos de instabilidade e quebra, uma vez que a velocidade e intensidade com

que ocorriam eram superiores às demais. Melhores características foram observadas para as NEs desenvolvidas entre os EHLs 11 e 13, especialmente nas proporções 2:8 e 1:9, indicando que possivelmente o EHL ideal para uma nanoemulsão O/A contendo óleo de açaí como fase oleosa encontra-se nessa faixa. As NEs consideradas promissoras para prosseguimento do estudo foram listadas na tabela 8.

Tabela 8 – Nanoemulsões promissoras

EHL	Tensoativo (s)	Proporção óleo x tensoativo
13	P80 + MS	3:7
12	P80 + MS	2:8
12	P80 + TS	2:8
13	P80 + MS	2:8
11	P80 + MS	1:9
11	P85	1:9
12	P80 + MS	1:9
12	P80 + TS	1:9
13	P80 + MS	1:9

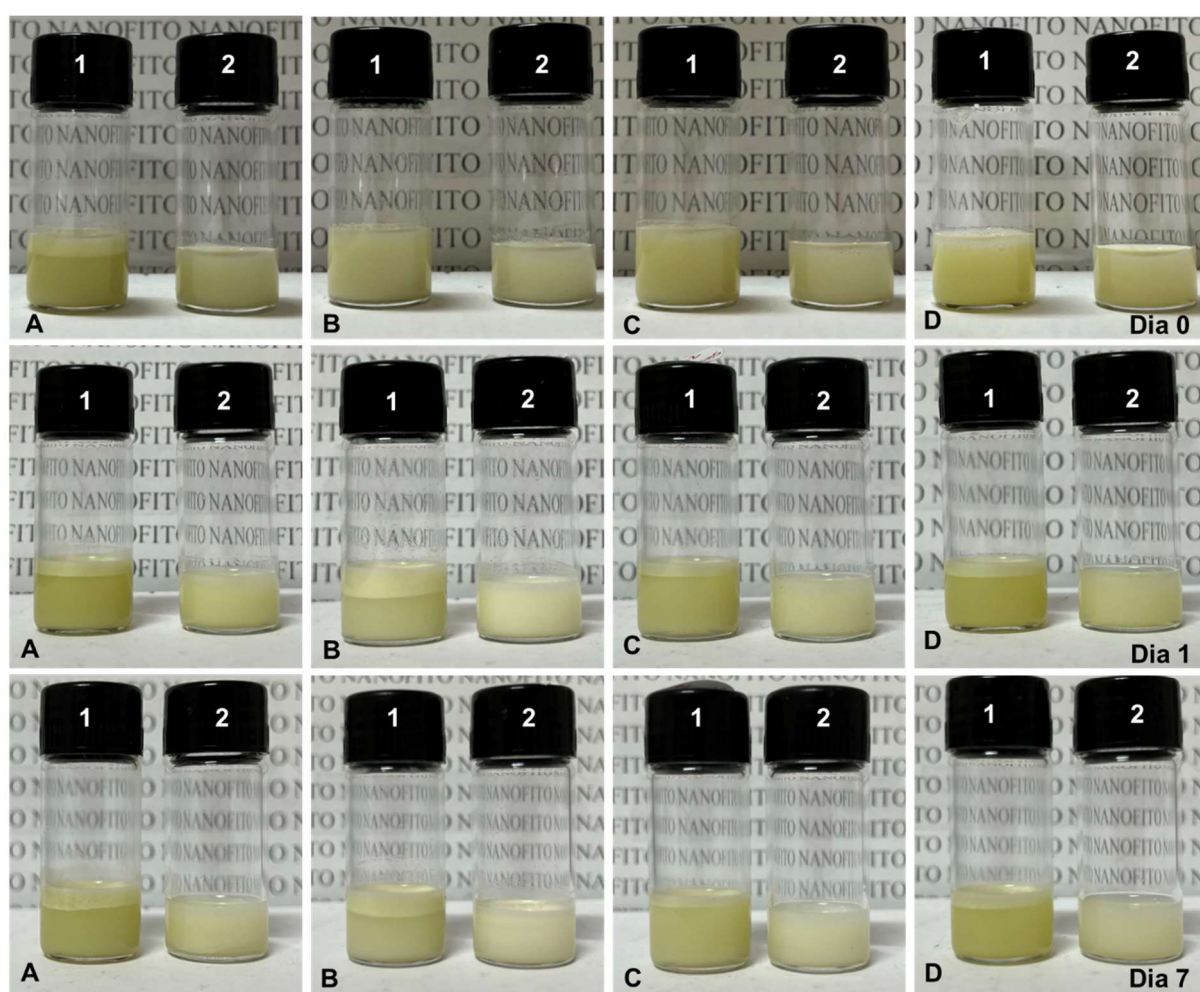
As NEs listadas na tabela acima foram preparadas com o dobro de fase oleosa, posteriormente diluindo-as na proporção 1:1 com a fase aquosa composta por água destilada e extrato fitoglicerinado. A diluição imediata de uma nanoemulsão recém-preparada pode ser considerada uma estratégia eficaz no incremento da estabilidade cinética (SABERI et al., 2013b). Considerando-se uma possível aplicação industrial, em que métodos de baixo aporte de energia são considerados promissores (SOLANS; SOLÉ, 2012), a utilização de uma nanoemulsão concentrada e uma etapa de diluição no processo pode ser considerada vantajosa. A partir da análise macroscópica das formulações desse novo experimento, foi possível determinar as melhores nanoemulsões para serem trabalhadas como protótipo para futura aplicação em cosméticos.

Todas as nanoemulsões concentradas sofreram influência gravitacional como cremagem, com exceção da NE de EHL 11 preparada com P85. No geral, foi observado melhor aspecto dos sistemas obtidos após a diluição, corroborando a

hipótese de que essa etapa do processo otimiza a performance frente à fenômenos de desestabilização.

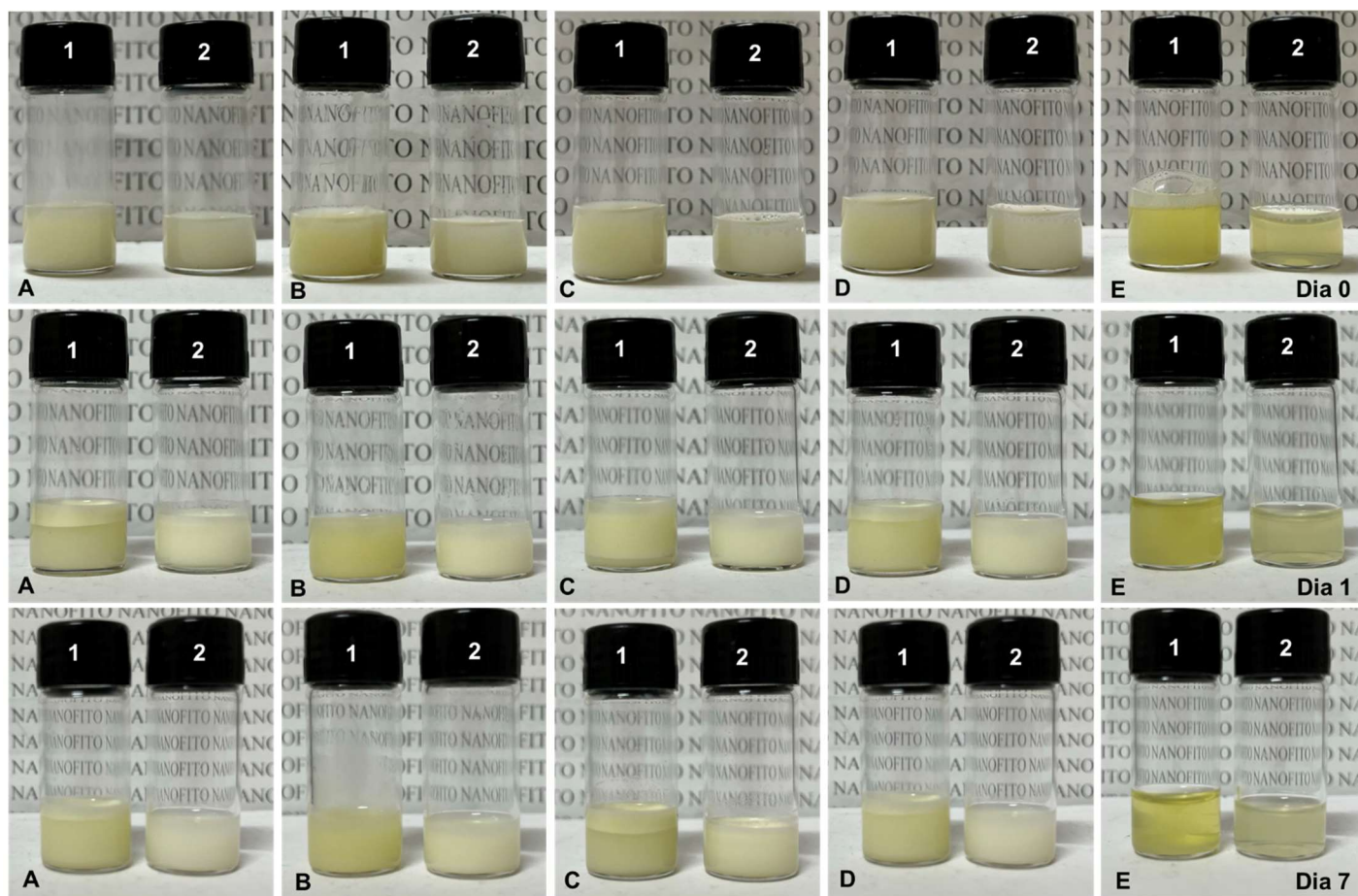
Apesar de apresentarem bom aspecto, as NEs diluídas no EHL 11 (P80+MS) (1:9), ambas de EHL 12 (1:9 e 2:8) preparadas com P80+MS e a de EHL 13 (3:7) se mostraram opacas e sofreram alterações na coloração e formação de cremagem ao longo do período de 7 dias de análise, indicando a desestabilização desses sistemas (Figuras 15 e 16).

Figura 15: Nanoemulsões produzidas com o dobro de fase oleosa (3:7 e 2:8)



Legenda: 1: NE concentrada; 2: NE diluída; A: EHL 13 P80+MS*; B: EHL 12 P80+MS; C: EHL 12 P80+TS; D: EHL 13 P80+MS. *Sistema preparado na proporção 3:7.

Figura 16: Nanoemulsões produzidas com o dobro de fase oleosa (1:9)

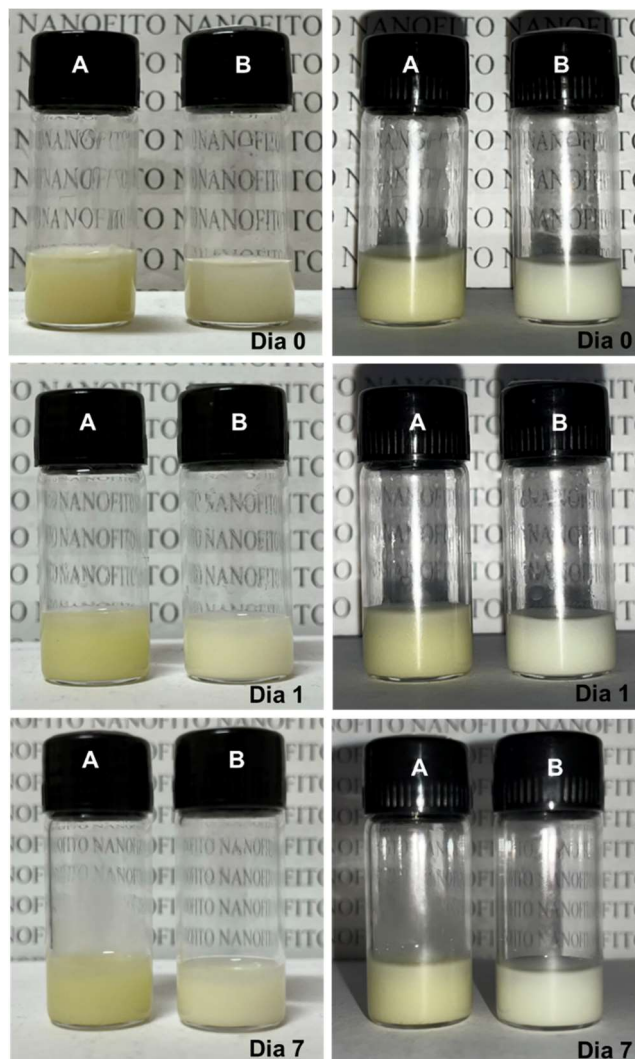


Legenda: 1: NE concentrada; 2: NE diluída; A: EHL 11 P80+MS; B: EHL 11 P85; C: EHL 12 P80+MS; D: EHL 12 P80+TS; E: EHL 13 P80+MS.

Em relação às nanoemulsões preparadas com o par P80+TS no EHL 12, em ambas proporções óleo/tensoativo (1:9 e 2:8), foi novamente observada a formação prévia de um sistema viscoso na etapa de preparação do sistema concentrado. Após diluição com a fase aquosa, apresentaram tendência à opacidade e coloração esbranquiçada.

A nanoemulsão diluída e preparada com P85 se distinguiu das demais por apresentar maior viscosidade. Além disso, como descrito anteriormente, esta foi a única formulação cujo sistema concentrado precursor não apresentou separação gravitacional ou quaisquer indicativos de instabilidade ao longo dos 7 dias (Figura 17).

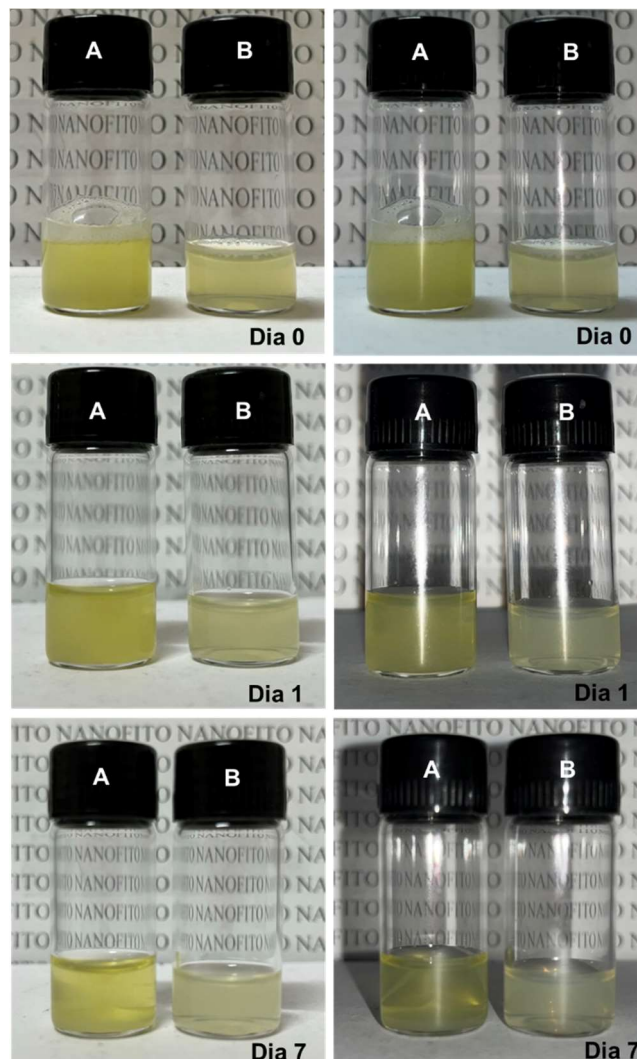
Figura 17 – Nanoemulsão EHL 11 P85 (1:9)



Fonte: Autora. Legenda: **A)** Nanoemulsão concentrada; **B)** Nanoemulsão diluída. Fotos à esquerda sem flash, à direita com flash. Dias 0 (logo após o preparo), 1 e 7.

Em relação à nanoemulsão no EHL 13 com P80+MS (1:9), ao realizar-se a diluição, foi observada melhora das características. A formulação teve aumento de sua fluidez e transparência, bem como o efeito Tyndall se tornou mais pronunciado e acompanhado de iridescência (Figura 18), mantendo estes aspectos durante a análise. Portanto, essa formulação e a preparada com polysorbato 85 (1:9) foram submetidas à análise por espalhamento dinâmico da luz.

Figura 18 – Nanoemulsão EHL 13 P80 + MS (1:9)



Fonte: Autora. Legenda: **A)** Nanoemulsão concentrada; **B)** Nanoemulsão diluída. Fotos à esquerda sem flash, à direita com flash. Dias 0 (logo após o preparo), 1 e 7.

5.2.1 Caracterização por EDL

Os protótipos para futura aplicação em cosméticos foram previamente diluídos conforme a seguir: EHL 11 (P85 1:9) – 1:60 e EHL 13 (P80+MS 1:9) – 1:10. Essa etapa é importante para se evitar efeitos de múltiplo espalhamento e a tabela 9 apresenta os resultados da análise expressos em termos de intensidade (diâmetro de gotícula e índice de polidispersão, média $\pm$ desvio padrão) e o resultado da análise estatística. O potencial zeta das formulações também foi medido, mantendo-se, em média, -32,84 mV para o EHL 11 e -13,28 mV para o EHL 13.

Tabela 9 – Resultado da análise por EDL

Dia	Tamanho de gotículas (nm)		Índice de polidispersão	
	EHL 11	EHL 13	EHL 11	EHL 13
0	244,3 ± (6,958) a	216,9 ± (0,7893) a	0,181 ± (0,0222) a	0,246 ± (0,0204) a
1	275,6 ± (8,055) b	209,1 ± (6,351) a	0,203 ± (0,0838) a	0,261 ± (0,028) a
7	283,8 ± (6,255) b	208,3 ± (3,163) a	0,251 ± (0,028) a	0,203 ± (0,0065) b

Letras diferentes na mesma coluna representam diferença significativa entre os dados ($p < 0,01$).

O sistema preparado com P80 + MS (EHL 13) apresentou menor tamanho e menor variação de diâmetro, quando comparada ao sistema preparado com P85 (EHL 11). A partir da análise estatística observou-se que não houve variação significativa ($p > 0,01$) no tamanho de gotículas da NE de EHL 13 ao longo dos 7 dias, enquanto a de EHL 11 apresentou diferença estatisticamente significativa nas duas análises posteriores ao dia do preparo. Relação inversa ocorreu para o IP, onde a NE de EHL 13 apresentou variação significativa, contudo apenas no sétimo dia, onde houve diminuição da polidispersão do sistema.

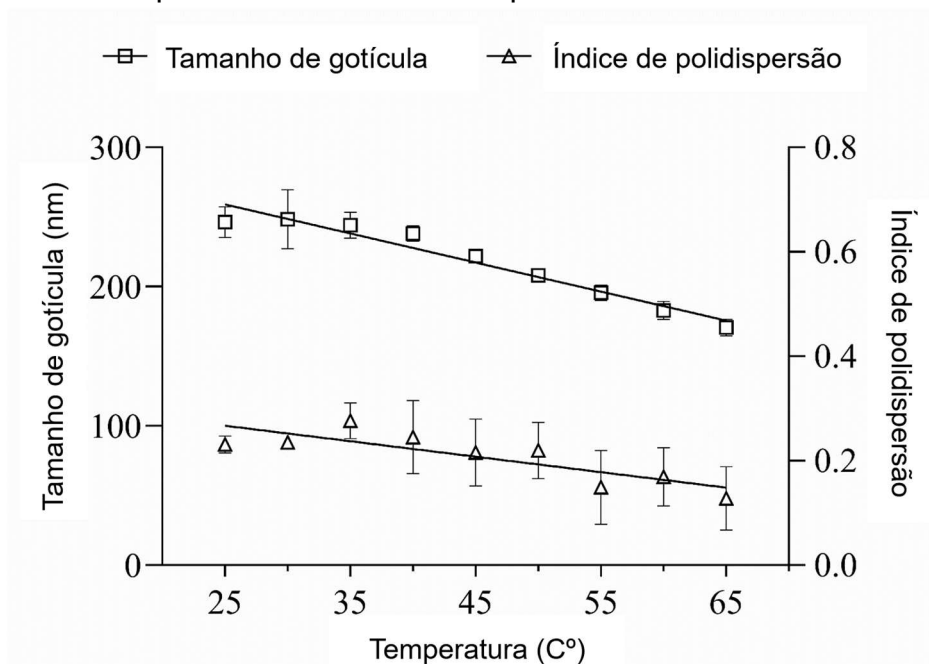
O polisorbato 85 possui em sua estrutura três caudas com 18 átomos de carbono. No entanto, possui apenas uma cabeça com porções de óxido de etileno (total = 20). Já o polisorbato 80 possui uma cauda com 18 átomos de carbono e três porções hidrofílicas de óxido de etileno (total = 20). Esta última característica está associada à uma maior capacidade de atrair moléculas de água capazes de cobrir às gotículas de óleo, sugerindo sua maior capacidade de formar e estabilizar as nanoemulsões (KHATRI; SHAO, 2018).

O tamanho da cadeia está relacionado à uma maior penetração na camada lipídica, indicando uma maior capacidade do P85 de se associar a tais moléculas, porém, a menor quantidade de porções de óxido de etileno faz com que este não seja capaz de atrair moléculas de água suficientes para recobrir as gotículas de uma fase dispersa oleosa. Tais características químicas de ambos tensoativos podem explicar a maior estabilidade ao longo do tempo quanto a variação do diâmetro médio das gotículas da nanoemulsão desenvolvida com P80+MS no EHL 13.

A influência do estresse térmico nas nanoemulsões foi analisada submetendo-se as formulações a uma rampa de incremento de temperatura linear. Foi observada

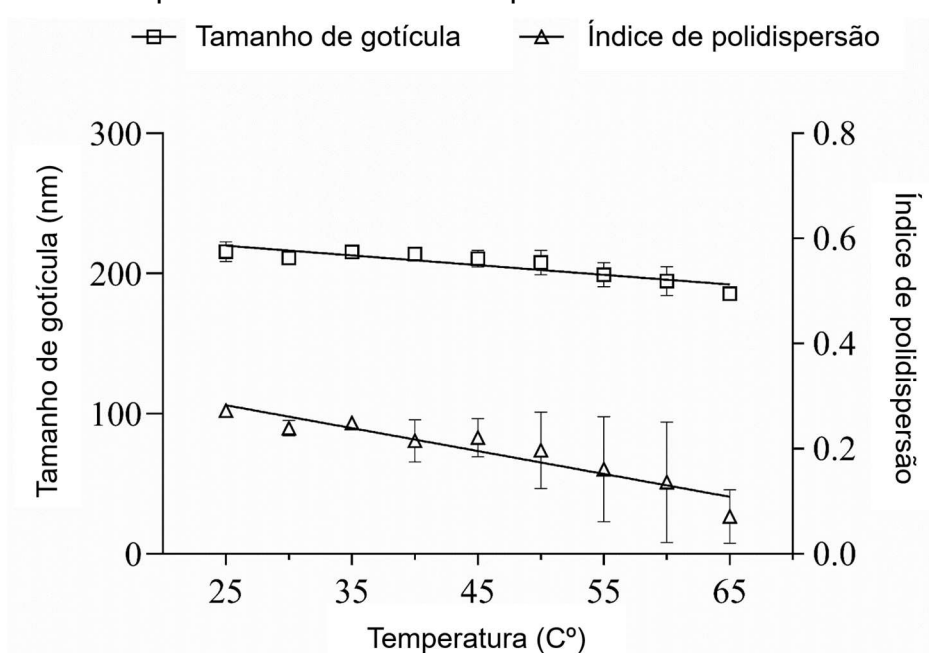
maior tendência à variação do diâmetro das gotículas no sistema preparado com P85 (30,77%), quando comparado ao sistema preparado com P80+MS (13,86%) (Figuras 19 e 20).

Figura 19 – Rampa de incremento de temperatura linear EHL 11



Fonte: Autora. Legenda: Equação da reta **DG**: $Y = -2,087 \cdot X + 311,2$; $R^2 = 0,8776$. Equação da reta **IP**: $Y = -0,002963 \cdot X + 0,3410$; $R^2 = 0,3684$.

Figura 20 – Rampa de incremento de temperatura linear EHL 13



Fonte: Autora. Legenda: Equação da reta **DG**: $Y = -0,6920 \cdot X + 237,1$; $R^2 = 0,6300$. Equação da reta **IP**: $Y = -0,004357 \cdot X + 0,3917$; $R^2 = 0,5198$.

Tabela 10 – Resultados da rampa de aquecimento das nanoemulsões produzidas em EHL 11.

Temperatura (°C)	Tamanho de gotículas (nm)	Índice de polidispersão
25	246,3 ± (11,020)a	0,231 ± (0,016)a
30	248,3 ± (21,230)a	0,235 ± (0,011)a
35	244,0 ± (9,373)a	0,276 ± (0,034)a
40	238,2 ± (5,474)a	0,245 ± (0,070)a
45	221,9 ± (1,228)a	0,216 ± (0,064)a
50	208,2 ± (4,024)b	0,220 ± (0,054)a
55	195,7 ± (5,521)bc	0,149 ± (0,071)a
60	182,9 ± (6,565)bc	0,169 ± (0,056)a
65	170,5 ± (6,207)c	0,128 ± (0,061)a

Letras diferentes na mesma coluna representam diferença significativa entre os dados ($p < 0,05$).

Tabela 11 – Resultados da rampa de aquecimento das nanoemulsões produzidas em EHL 13.

Temperatura (°C)	Tamanho de gotículas (nm)	Índice de polidispersão
25	215,6 ± (6,914)a	0,272 ± (0,007)a
30	211,1 ± (3,384)ab	0,239 ± (0,015)a
35	215,4 ± (2,607)a	0,249 ± (0,005)a
40	213,9 ± (3,970)a	0,215 ± (0,040)a
45	210,6 ± (6,138)ab	0,221 ± (0,036)a
50	207,8 ± (8,933)ab	0,197 ± (0,073)a
55	199,2 ± (8,610)abc	0,161 ± (0,100)a
60	194,6 ± (10,300)bc	0,136 ± (0,115)a
65	185,7 ± (2,855)c	0,071 ± (0,051)a

Letras diferentes na mesma coluna representam diferença significativa entre os dados ($p < 0,05$).

Para ambas NEs, a análise estatística demonstrou que há fraca correlação entre o índice de polidispersão e a temperatura, não havendo, portanto, variação estatisticamente significativa do IP quando há o incremento de temperatura ($p > 0,05$).

Já para os tamanhos de gotícula, para ambos EHLs observa-se variação significativa. Ao se analisar os dados estatísticos, confirma-se a que a nanoemulsão de EHL 11 sofreu maior influência do aumento de temperatura no DG, devido à relação linear entre as variáveis ($r^2 = 0,8776$), enquanto que para a NE de EHL 13 tal relação é fraca ($r^2 = 0,3684$), podendo indicar menor estabilidade da NE de EHL 11 frente à temperaturas elevadas. Os dados das análises sugerem, portanto, melhor performance da NE de EHL 13 preparada com P80+MS (1:9).

Observa-se nesse caso também, que diferente da análise ao longo do tempo, onde houve incremento do diâmetro das gotículas, ao ser submetida à rampa de aquecimento houve a redução do tamanho acompanhada de redução do índice de polidispersão em ambas formulações. O aumento da temperatura tende a aumentar a solubilidade das substâncias e considerando-se à ausência de indicativo de Maturação de Ostwald, provavelmente foram liberados produtos naturais capazes de permanecer na fase aquosa sem migrar para gotículas maiores, consequentemente tornando os sistemas menos polidisperso.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

A partir do estudo desenvolvido, foi possível investigar a capacidade de diferentes tensoativos (individuais e em pares), em ampla faixa de EHL e distintas proporções óleo/tensoativo, na geração e estabilização de nanoemulsões à base de óleo e extrato fitoglicerinado dos frutos de açaí, por um método de baixo aporte de energia.

O método empregado é baseado em aspectos teóricos da inversão de fases por composição, com possível transição de fases, e os resultados apontam que este se mostra eficaz na obtenção de nanoemulsões com tamanho diminuto de gotículas. Além disso, é uma técnica ecologicamente correta e de baixo custo, pelo reduzido gasto de energia, e também de fácil reprodutibilidade.

Foram desenvolvidas nanoemulsões estáveis à base de açaí nos EHLs 11 (polisorbato 85 1:9) e 13 (polisorbato 80 e monooleato de sorbitano 1:9). As análises por EDL sugerem uma melhor performance da nanoemulsão de EHL 13 (diluída), uma vez que não houve grande variação no tamanho de suas gotículas e aumento da polidispersão ao longo do tempo, indicando boa estabilidade cinética. Este dado corrobora com as análises macroscópicas realizadas, nas quais foram observadas pronunciado efeito Tyndall, fluidez e transparência da nanoemulsão, características que se mantiveram e são consideradas opticamente boas e ideais.

Abre-se então, a perspectiva de se submeter esta nanoemulsão à ensaios de estabilidade conforme o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos da ANVISA (2004) e demais normas vigentes relacionadas ao desenvolvimento seguro de cosméticos. Pode-se também prosseguir nessa etapa com outros protótipos promissores desenvolvidos neste estudo, visando a obtenção de um produto mínimo viável, ou seja, uma versão mais enxuta do produto, empregando o mínimo de recursos possíveis para entregar um fitocosmético nanotecnológico, natural e de valores sustentáveis.

ABIHPEC. Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos. **Caderno de Tendências 2019-2020**. Set., 2018.

ABIHPEC. Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos. **Panorama do Setor Atualizado**. Nov. V2, 2021.

ABIHPEC. Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos. **Panorama do Setor Atualizado**. 2023.

ALJABRI, N. M.; SHI, N.; CAVAZOS, A. Nanoemulsion: An emerging technology for oilfield applications between limitations and potentials. **Journal of Petroleum Science and Engineering**, v. 208, p. 109306, 2022.

AMBERG, N.; FOGARASSEY, C. Green Consumer Behavior in the Cosmetics Market. **Resources**, 8, 137, 2019.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 752, de 19 de setembro de 2022. Dispõe sobre a definição, a classificação, os requisitos técnicos para rotulagem e embalagem, os parâmetros para controle microbiológico bem como os requisitos técnicos e procedimentos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. 2022

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. Vol 1. 1ª ed, 2004.

AULTON, M. E; TAYLOR, K. M. G. **Aulton Delineamento de Formas Farmacêuticas**. Tradução: F. S Menezes. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

BARIL, M. B., et al. Nanotecnologia aplicada aos cosméticos. **Visão Acadêmica**, Vol 13, nº 1, Jan./Mar, 2012.

BRASIL. Lei nº 6.360/76, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 23 set, 1976.

BRASIL. Lei nº 9.782/99, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 26 de jan., 1999.

CAVALCANTI, C. O. **Nanocosméticos**: da manipulação atômica aos desafios regulatórios. Dissertação de mestrado, Universidade de Coimbra, Portugal, 2014.

- CHEN, L. -Y; et al. Effect of esterification condensation on the Folin–Ciocalteu method for the quantitative measurement of total phenols. **Food Chemistry**, v. 170, p. 10-15, 2015.
- CHIN, J., et al. The Investigation of Consumers' Behavior Intention in Using Green Skincare Products: A Pro-Environmental Behavior Model Approach. **Sustainability** 10 (11), 3922, 2018.
- COSTA, R., et al. Antiangiogenic and antioxidant in vitro properties of hydroethanolic Extrato from acai (*Euterpe oleracea*) dietary powder supplement. **Molecules**, v. 26, n. 7, p. 2011, 2021.
- DAHER, C. C., et al. Development of O/W emulsions containing *Euterpe oleracea* Extrato and evaluation of photoprotective efficacy. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. Vol. 50, n. 3, jul./sep., 2014.
- DAUDT, R. M., et al. A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos. **Ciência & Cultura**, Vol 65, nº 3, São Paulo jul, 2013.
- OLIVEIRA, A. C., et al. Phenolic composition, antiproliferative and antiulcerogenic activities of a polyphenol-rich purified Extrato from açai (*Euterpe oleracea*) fruits. **International Journal of Food Science & Technology**, v. 56, n. 12, p. 6626-6634, 2021.
- DIMER, F. A., et al. Impactos Da Nanotecnologia Na Saúde: Produção De Medicamentos. **Química Nova**, Vol. 36, nº 10, 1520-1526, 2013.
- FAVACHO, H. A. S., et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Euterpe oleracea* Mart., Arecaceae, oil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 21, p. 105-114, 2011.
- FENG, Jin et al. A concise review on nano-emulsion formation by the phase inversion composition (pic) method. **Journal of Surfactants and Detergents**, v. 23, n. 4, p. 677-685, 2020.
- FERRARI, M.; ROCHA-FILHO, P. A. Multiple emulsions containing amazon oil: açai oil (*Euterpe oleracea*). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 21(4): 737-743, Jul./Aug, 2011.
- FOLIN, O.; DENIS, W. A colorimetric method for the determination of phenol (and derivatives) in urine. **Journal of Biological Chemistry**, 22(2), 305–308. 1915.
- FRONZA, T., et al. **Nanocosmético: Em Direção ao Estabelecimento de Marcos Regulatórios**. Porto Alegre: UFRGS, 2007
- GALOTTA, A. L. Q. A. Constituintes químicos da raiz e do talo da folha do açai (*Euterpe precatoria* Mart., Arecaceae). **Química Nova**, Vol. 28, No. 4, 610-613, 2005.
- GRIFFIN, W. C. Classification of surface-active agents by "HLB". **Journal Of the Society of Cosmetic Chemists**, v. 1, p. 311-325, 1949.

GURPREET, K.; SINGH, S. K. Review of nanoemulsion formulation and characterization techniques. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 80, n. 5, 2018.

GUPTA, A., et al. Nanoemulsions: formation, properties and applications. **Soft Matter**, v. 12, n. 11, p. 2826-2841, 2016.

GUPTA, V., et al. Nanotechnology in cosmetics and cosmeceuticals — A review of latest advancements. **Gels**, v. 8, n. 3, p. 173, 2022.

ILHA, M. S., et al. Estudo fitoquímico de goiaba (*Psidiumguajava* L.) com potencial antioxidante para o desenvolvimento de formulação fitocosmética. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 18(3): 387-393, Jul./Set, 2008

ISAAC, V. L. B., et al. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosmético. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, Vol 29, nº1, 81-96, 2008

JAFARI, S. M.; MCCLEMENTS, D. J. **Nanoemulsions Formulation, Applications, and Characterization**. Academic Press, 2018.

KANG, J., et al. Flavonoids from acai (*Euterpe oleracea* Mart.) Pulp and their antioxidant and anti-inflammatory activities. **Food Chemistry**, 128(1), 152-157, 2011.

KARAMANIDOU, T., et al. A review of the EU's regulatory framework for the production of nano-enhanced cosmetics. **Metals**, v. 11, n. 3, p. 455, 2021.

KHATRI, P.; SHAO, J. Mechanism and structural factors of lipid and surfactant in the formation of self-emulsified nanoemulsion. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 107, n. 8, p. 2198-2207, 2018.

KOMAIKO, J; MCCLEMENTS, D. J. Optimization of isothermal low-energy nanoemulsion formation: Hydrocarbon oil, non-ionic surfactant, and water systems. **Journal Of Colloid And Interface Science**, v. 425, p. 59-66, 2014.

KOROLEVA, M. Y.; YURTOV E. V. Nanoemulsions: the properties, methods of preparation and promising applications. **Russian Chemical Reviews**, 81(1), 21-43, 2012.

MA, P., et al. Development of stable curcumin nanoemulsions: Effects of emulsifier type and surfactant-to-oil ratios. **Journal of Food Science and Technology**, v. 55, p. 3485-3497, 2018.

MAGALHÃES, T. S. S. A., et al. The use of *Euterpe oleracea* Mart. as a new perspective for disease treatment and prevention. **Biomolecules**, v. 10, n. 6, p. 813, 2020a.

MAGALHÃES, T. S. S. A. M., et al. Development and evaluation of antimicrobial and modulatory activity of inclusion complex of *Euterpe oleracea* mart oil and β -cyclodextrin or HP- β -cyclodextrin. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 3, p. 942, 2020.

MAGALHÃES, T. S. S. A., et al. Increase in the antioxidant and anti-inflammatory activity of *Euterpe oleracea* Martius oil complexed in β -Cyclodextrin and hydroxypropyl- β -Cyclodextrin. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 21, p. 11524, 2021.

MARTINS, R. G., et al. A validated Folin-Ciocalteu method for total phenolics quantification of condensed tannin-rich açai (*Euterpe oleracea* Mart.) seeds extract. **J Food Sci Technol** (December 2021) 58(12):4693–4702. 2021.

MATTA, F. V., et al. Chemical Composition and Bioactive Properties of Commercial and Non-Commercial Purple and White Açai Berries. **Foods** 2020, 9, 1481; doi:10.3390/foods9101481. 2020.

MCCLEMENTS, D. J. Nanoemulsions versus microemulsions: terminology, differences, and similarities. **Soft Matter**. Vol. 8, nº 6, 1719 – 1729, 2012.

MCCLEMENTS, D. J; GUMUS, C. E. Natural emulsifiers - biosurfactants, phospholipids, biopolymers, and colloidal particles: Molecular and physicochemical basis of functional performance. **Advances in Colloid and Interface Science**. 234, 3 – 26, 2016.

MENDONÇA, E. Crescimento dos cosméticos naturais, orgânicos, veganos e éticos é tendência irreversível. **Cosmetic Innovation**. 26 de abr. 2018. Disponível em: <<https://cosmeticinnovation.com.br/crescimento-dos-cosmeticos-naturais-organicos-veganos-e-eticos-e-tendencia-irreversivel/>> Acesso em: 20 de jan. de 2022.

MENDONÇA, E. O futuro da indústria da beleza é natural, ético, transparente e sustentável. **Cosmetic Innovation**. 30 de set. 2019. Disponível em: <<https://cosmeticinnovation.com.br/o-futuro-da-industria-da-beleza-e-natural-etico-transparente-e-sustentavel/>> Acesso em: 20 de jan. de 2022.

NANCI, L. Letícia Nanci: O olhar da dermatologia para os cosméticos veganos. **Forbes**. 12 de jul. 2021. Disponível em: <<https://forbes.com.br/coluna/2021/07/leticia-nanci-o-olhar-da-dermatologia-para-os-cosmeticos-veganos/>> Acesso em: 25 de mar. 2022.

ORTIZ-ZAMORA, L., et al. Preparation of non-toxic nano-emulsions based on a classical and promising Brazilian plant species through a low-energy concept. **Industrial Crops and Products**, v. 158, p. 112989, 2020.

PACHECO-PALENCIA, L. A.; et al. Chemical Composition, Antioxidant Properties, and Thermal Stability of a Phytochemical Enriched Oil from Açai (*Euterpe oleracea* Mart.). **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, Vol. 56, No. 12, 2008.

PACHECO-PALENCIA, L. A et al. Phytochemical composition and thermal stability of two commercial açai species, *Euterpe oleracea* and *Euterpe precatoria*. **Food Chemistry**, 115 (4) 1199–1205, 2009.

PETRUUK, G., et al. Malvidin and cyanidin derivatives from açai fruit (*Euterpe oleracea* Mart.) counteract UV-A-induced oxidative stress in immortalized fibroblasts. **Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology**, v. 172, p. 42–51, 2017.

PEY, C. M. et al. Optimization of nano-emulsions prepared by low-energy emulsification methods at constant temperature using a factorial design study. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 288, n. 1-3, p. 144-150, 2006.

SABERI, A. H.; et al. Effect of glycerol on formation, stability, and properties of vitamin-E enriched nanoemulsions produced using spontaneous emulsification. **Journal Of Colloid And Interface Science**, v. 411, p. 105-113, 2013a.

SABERI, A. H.; et al. Fabrication of vitamin E-enriched nanoemulsions by spontaneous emulsification: Effect of propylene glycol and ethanol on formation, stability, and properties. **Food research international**, v. 54, n. 1, p. 812-820, 2013b.

SAFAYA, M.; ROTLIWALA, Y. C. Nanoemulsions: A review on low energy formulation methods, characterization, applications and optimization technique. **Materials Today: Proceedings**, v. 27, p. 454-459, 2020.

SANTOS, A. C., et al. Nanotechnology for the development of new cosmetic formulations. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 16, n. 4, p. 313-330, 2019.

SCHMIDTS, T. et al. Multiple W/O/W emulsions - Using the required HLB for emulsifier evaluation. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 372, n. 1-3, p. 48-54, 2010.

SHAHCHERAGHI, N., et al. Nano-biotechnology, an applicable approach for sustainable future. **3 Biotech**, v. 12, n. 3, p. 65, 2022.

SILVA, M. A. C. N., et al. Açai (*Euterpe oleracea* Mart.) Seed Oil Exerts a Cytotoxic Role over Colorectal Cancer Cells: Insights of Annexin A2 Regulation and Molecular Modeling. **Metabolites**, v. 13, n. 7, p. 789, 2023.

SINGH, Y., et al. Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. **Journal Of Controlled Release**, v. 252, p. 28-49, 2017.

SOLANS, C.; SOLÉ, I. Nano-emulsions: Formation by low-energy methods. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, 17 (2012) 246–254, 2012.

SOTERO, V., et al. Caracterización química y evaluación antioxidante de frutos y raíces de *Euterpe oleracea* y *Euterpe precatória*. **Rev Soc Quím Perú**, 79 (3), 2013.

TEIXEIRA-COSTA, B. E., et al. Encapsulation and antioxidant activity of assai pulp oil (*Euterpe oleracea*) in chitosan/alginate polyelectrolyte complexes. **Food Hydrocolloids**, v. 109, p. 106097, 2020.

TORRES, M. P. R., et al. Development, characterization and stability of microemulsionated formulations of bacaba, *Oenocarpus bacaba* oil. **Acta Amazonica**, Vol 49(3): 246 – 255, 2019.

VELDERRAIN-RODRÍGUEZ, G. R., et al. Interfacial activity of phenolic-rich extracts from avocado fruit waste: Influence on the colloidal and oxidative stability of

emulsions and nanoemulsions. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**, v. 69, p. 102665, 2021.

XIONG, J., et al. Phenolic content, anti-inflammatory, and dermal wound repair properties of industrially processed and non-processed acai from the Brazilian Amazon. **Food & Function**, v. 11, n. 6, p. 4903-4914, 2020.

ZHU, Y., et al. Fabrication and Biological Activities of All-in-One Composite Nanoemulsion Based on Blumea balsamifera Oil-Tea Tree Oil. **Molecules**, v. 28, n. 15, p. 5889, 2023.