



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

CAIO CHRYSTOVAM ARRELIAS GAMA

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE UMA
NANOEMULSÃO CONTENDO QUERCETINA E CITRAL PARA
POTENCIAL APLICAÇÃO COSMÉTICA**

Macapá
2025

CAIO CHRYSTOVAM ARRELIAS GAMA

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE UMA
NANOEMULSÃO CONTENDO QUERCETINA E CITRAL PARA
POTENCIAL APLICAÇÃO COSMÉTICA**

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

Orientador: Prof. Dr. Caio Pinho Fernandes

Co-orientador: Prof. Dr. Francisco Paiva Machado

Macapá
2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca Central/UNIFAP-Macapá-AP
Elaborado por Cristina Fernandes – CRB-2 / 1569

G184d Gama, Caio Chrystovam Arrelias.

Desenvolvimento e caracterização de uma nanoemulsão contendo quercetina e citral para potencial aplicação cosmética / Caio Chrystovam Arrelias Gama. - Macapá, 2025.

1 recurso eletrônico.

58 f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Amapá, Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Macapá, 2025.

Orientador: Prof. Dr. Caio Pinho Fernandes.

Coorientador: Prof. Dr. Francisco Paiva Machado.

Modo de acesso: World Wide Web.

Formato de arquivo: Portable Document Format (PDF).

1. Produtos naturais. 2. Monoterpenoide aldeídico. 3. Flavonoide. I. Fernandes, Caio Pinho, orientador. II. Machado, Francisco Paiva, coorientador. III. Universidade Federal do Amapá. IV. Título.

CDD 23. ed. – 615.778

GAMA, Caio Chrystovam Arrelias. **Desenvolvimento e caracterização de uma nanoemulsão contendo quercetina e citral para potencial aplicação cosmética.** Orientador: Prof. Dr. Caio Pinho Fernandes. Coorientador: Prof. Dr. Francisco Paiva Machado. 2025. 58 f. Dissertação (Mestrado) - Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Amapá, Macapá, 2025.

CAIO CHRYSTOVAM ARRELIAS GAMA

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE UMA
NANOEMULSÃO CONTENDO QUERCETINA E CITRAL PARA
POTENCIAL APLICAÇÃO COSMÉTICA**

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

Data de Aprovação: ____/____/____

Prof. Dr Caio Pinho Fernandes

Prof. Dr. Rodrigo Alves Soares Cruz - UNIFAP

Prof. Dr. Leandro Rocha Machado - UFF

Dedico este trabalho a todos que acreditaram em mim, mesmo quando duvidei de mim mesmo. Aos que caminharam ao meu lado nos dias de cansaço, silêncio e incerteza.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus, por ter me concedido a vida e nunca me desamparar diante das adversidades da minha trajetória terrena.

A minha mãe por ter sido tão persistente e guerreira pra criar e educar seus três filhos sozinha, além de me conduzir pelo caminho do bem e apoiar meus sonhos.

Ao meu irmão Chrystian e minha cunhada Miriam que sempre estiveram ao meu lado, apoiando meus sonhos e partilhando bons conselhos e momentos de vida.

A minha madrinha, prima e amiga Sylmara Arrelias, que nunca mede esforços para me fazer enxergar o meu lado bom e os momentos que preciso de descanso, por todo o acolhimento, conselhos e momentos de vida até aqui e por todos que ainda virão.

A minha amiga-irmã Ione Soares por todo cuidado e zelo comigo nesses 17 anos, por todos os momentos em que comemorou minhas vitórias como se fossem suas também e por sempre ser meu ponto de equilíbrio e de escuta.

A minha amiga da graduação e também parceira durante o tempo de mestrado Bruna Flexa, por todo o apoio durante essa trajetória acadêmica e que se não fosse por nossa amizade e parceria nos bons momentos e principalmente nos desafios, não teria chegado até aqui.

Aos amigos que levo para a vida desde a graduação, Ana Clara Pantoja, Annita Neri, Ericlison Willian e Harlena Santos, por todos os momentos que passamos juntos e por nos apoiarmos sempre, independentemente do que seja e quem seja.

Ao meu orientador Prof. Caio Fernandes e meu co-orientador Prof. Francisco Machado por todo o suporte para a construção dessa dissertação, amizade e por serem persistentes juntamente comigo nesta trajetória e geração desta dissertação.

Aos membros do Laboratório de Nanobiotecnologia Fitofarmacêutica e Laboratório de Tecnologia de Produtos Naturais pela recepção e oportunidade de desenvolvimento das atividades de bancada da dissertação.

E por fim, à CAPES pelo incentivo à pesquisa e apoio financeiro durante o período em que fui bolsista.

*“E não nos cansemos de fazer o bem, pois no tempo próprio colheremos, se não
desanimarmos.”*

Gálatas 6:9

A demanda por cosméticos inovadores e funcionais para diversas aplicações tem impulsionado a pesquisa por ativos naturais e formulações mais estáveis. Nesse contexto, a nanobiotecnologia se destaca como uma ferramenta promissora para otimizar a eficácia e estabilidade de formulações cosméticas, especialmente em sistemas coloidais como as nanoemulsões. Entre os compostos naturais de interesse, o citral, um monoterpene aldeídico líquido à temperatura ambiente, e a quercetina, um sólido antioxidante, são exemplos de ativos que podem enriquecer formulações, contribuindo tanto para a eficiência dos produtos quanto para a estabilidade físico-química das preparações cosméticas. Portanto, utilizando-se uma estratégia de nanoemulsificação espontânea pode-se obter um sistema coloidal de interesse cosmético utilizando uma combinação de ambos. Obter um produto nanobiotecnológico com potencial aplicação cosmética à base de citral e quercetina. A nanoemulsão foi obtida por método de baixo aporte de energia. Foi utilizado etanol como componente facilitador da autonanoemulsificação da mistura de citral e quercetina. Foram avaliados fatores de influência na geração estabilização conforme à seguir: i) distintas concentrações de tensoativo (1, 2, 5, 10, 15 e 20%) na formulação e ii) natureza do tensoativo (polissorbato 80 ou polissorbato 20). Foram avaliadas características macroscópicas (transparência, separação de fases, cremagem e sedimentação). As análises por espalhamento dinâmico da luz foram utilizadas para obtenção dos gráficos de distribuição de tamanho de gotícula. Além disso, foi avaliada a influência de rampa de aquecimento linear (25 – 75 °C) sobre a estabilidade das nanoemulsões. Todas as nanoformulações obtidas foram analisadas quanto suas características macroscópicas e pode-se constatar que as nanoformulações com menores porcentagens de tensoativo não foram capazes de manter sua estabilidade, apresentando cremagem. As nanoformulações em solução aquosa preparadas com 20% de polissorbato 80 foram as mais promissoras, apresentando aspecto macroscópico transparente ao longo de 7 dias, tamanho de gotícula e IP respectivamente igual a $16,2 \pm 0,1706$ e $0,4396 \pm 0,0660$ após o preparo e $14,34 \pm 0,3264$ e $0,3264 \pm 0,0104$ no dia 1. A partir da utilização da nanotecnologia para o desenvolvimento de um produto inovador entre a combinação de dois ativos naturais foi possível alcançar um prototipo estável macroscopicamente e com características microscópicas satisfatórias para um sistema nanoestruturado, sendo assim possível seguir com estudos de estabilidade de longa duração e avaliação de segurança e eficácia.

Palavras-Chave: Produtos naturais; Monoterpene aldeídico; Flavonoide.

ABSTRACT

The growing demand for innovative and functional cosmetics for various applications has driven research into natural actives and more stable formulations. In this context, nanobiotechnology emerges as a promising tool to enhance the efficacy and stability of cosmetic formulations, particularly in colloidal systems such as nanoemulsions. Among the natural compounds of interest, citral—a liquid monoterpene aldehyde at room temperature—and quercetin—a solid antioxidant—are examples of active ingredients capable of enriching formulations, contributing both to product performance and to the physicochemical stability of cosmetic preparations. Therefore, by employing a spontaneous nanoemulsification strategy, it is possible to obtain a colloidal system of cosmetic interest combining both compounds. This study aimed to develop a nanobiotechnological product with potential cosmetic application based on citral and quercetin. The nanoemulsion was prepared using a low-energy input method, with ethanol employed as a co-solvent to facilitate the self-emulsification of the citral–quercetin mixture. The influence of two main factors on the formation and stabilization of the nanoemulsions was evaluated: (i) different surfactant concentrations (1, 2, 5, 10, 15, and 20%) and (ii) surfactant type (polysorbate 80 or polysorbate 20). Macroscopic characteristics such as transparency, phase separation, creaming, and sedimentation were assessed. Droplet size distribution was determined through dynamic light scattering (DLS) analysis. Furthermore, the effect of a linear heating ramp (25–75 °C) on nanoemulsion stability was evaluated. All obtained nanoformulations were analyzed for their macroscopic features. It was found that formulations with lower surfactant concentrations were unable to maintain stability, exhibiting creaming. Aqueous nanoformulations prepared with 20% polysorbate 80 were the most promising, remaining macroscopically transparent over 7 days, and presenting droplet size and polydispersity index (PDI) values of 16.2 ± 0.1706 nm and 0.4396 ± 0.0660 immediately after preparation, and 14.34 ± 0.3264 nm and 0.3264 ± 0.0104 on day 1, respectively. The use of nanotechnology enabled the development of an innovative prototype combining two natural actives, resulting in a macroscopically stable product with satisfactory nanostructured characteristics. These findings support further long-term stability, safety, and efficacy studies.

Keywords: Naturals products; Aldehydic monoterpene; Flavonoid

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estrutura química da Quercetina.....	21
Figura 2 -	Fórmula estrutural do Citral.....	22
Figura 3 -	Fenômenos físico-químicos de instabilidade das nanoemulsões.....	31
Figure 1 -	Nanoemulsions prepared with quercetin and citral. Upper panel prepared with polysorbate 20 (from left to right, surfactant to oil ratios of 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, and 5:5). Lower panel prepared with polysorbate 80 (from left to right, surfactant to oil ratios of 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, and 5:5).....	42
Figure 2 -	Superposition of size distribution graphs of the nanoemulsion prepared with aqueous solution and 20% polysorbate 80 without quercetin at day 0 (upper panel) and after 1 day of storage (lower panel). Graphs obtained without fluorescence filter (blue) and with fluorescence panel (red).....	46
Figure 3 -	Droplet size distribution after a linear ramp of temperature (25 to 75 °C). (A) size, diameter, and (B) polydispersity index of the nanoemulsion with polysorbate 80 in aqueous solution at 20%.....	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Produtos cosméticos desenvolvidos com utilização de nanotecnologia.....	26
-------------------	---	----

LISTA DE TABELAS

Table 1 -	Size, diameter, polydispersity index, and zeta potential of the nanoemulsions.....	44
------------------	--	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	16
2.1	OBJETIVO GERAL	16
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3	REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1	COSMÉTICOS	17
3.2	APLICAÇÃO COSMÉTICA DE PRODUTOS NATURAIS	18
3.2.1	Quercetina.....	19
3.2.2	Citral.....	21
3.3	NANOTECNOLOGIA APLICADA AO DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS COSMÉTICOS.....	24
3.3.1	Nanodispersões e nanoemulsões.....	29
4	ARTIGO: Preparation of nanoemulsions containing herbal derivatives a dynamic light scattering analysis	33
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	51
	REFERÊNCIAS	52
	APÊNDICES.....	56

1 INTRODUÇÃO

A busca por cosméticos inovadores e funcionais tem impulsionado a pesquisa no desenvolvimento de formulações cada vez mais sofisticadas e eficazes. Este movimento acompanha a demanda crescente por produtos que ofereçam benefícios adicionais, como ação antioxidante, hidratação prolongada e clareamento de pele, abrangendo um leque de aplicações voltadas para a melhoria da aparência e saúde da pele. Dentro desse contexto, a ciência cosmética tem voltado seu foco para a descoberta de novos ativos e formulações que apresentem maior estabilidade e eficiência. Nesse cenário, a nanobiotecnologia surge como uma ferramenta poderosa, permitindo a criação de sistemas que potencializam a eficácia dos ativos e aumentam a biodisponibilidade dos ingredientes no local de aplicação.

A incorporação de produtos naturais em formulações cosméticas é uma tendência crescente, pois ingredientes de origem natural podem agregar propriedades funcionais valiosas ao produto final. O uso combinado de moléculas naturais permite, muitas vezes, o aprimoramento não apenas da performance durante ensaios de eficácia, mas também das características físico-químicas da formulação, fundamentais para sua estabilidade e desempenho. A nanoemulsão, uma estrutura coloidal que utiliza partículas em escala nanométrica, permite encapsular e proteger ingredientes ativos, facilitando sua penetração e absorção pelas camadas da pele. Em sistemas cosméticos, as nanoemulsões são valorizadas pela capacidade de melhorar a dispersão de substâncias insolúveis e pela estabilidade que conferem a ativos sensíveis.

O presente trabalho foca no desenvolvimento de uma nanoformulação composta por citral e quercetina, com potencial de aplicação cosmética. O citral, um monoterpene encontrado em óleos essenciais de várias plantas, é conhecido por suas propriedades antimicrobianas e sua fragrância característica, sendo amplamente utilizado na indústria cosmética. Por ser um composto líquido à temperatura ambiente, o citral apresenta desafios de estabilidade que podem ser minimizados pela nanoencapsulação. Já a quercetina é um flavonoide sólido, amplamente estudado por suas atividades antioxidante e anti-inflamatória, propriedades que a tornam um ativo interessante para cosméticos que visam a proteção contra danos oxidativos na pele.

1 INTRODUÇÃO

A técnica de nanoemulsificação espontânea utilizada neste estudo visa combinar os dois ativos em um sistema coloidal estável e de fácil aplicação, aproveitando as propriedades físicas de cada componente para criar uma formulação homogênea. Em geral, nanoemulsões apresentam a vantagem de potencializar a dispersão de ativos, promovendo uma formulação uniforme e adequada para aplicações tópicas. Este estudo investiga os aspectos físico-químicos que podem influenciar a estabilidade e a eficácia do sistema desenvolvido, buscando contribuir para a área de cosméticos nanotecnológicos com formulações que aliam inovação e funcionalidade.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver um produto nanobiotecnológico estável com potencial aplicação cosmética à base de quercetina e citral.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Construir diagramas de fases para distintos tensoativos não iônicos e sistema homogêneo à base de quercetina:citral:etanol;
- Caracterizar às nanodispersões obtidas em termos de distribuição de tamanho de partícula e potencial zeta;
- Avaliar a estabilidade dos sistemas obtidos por rampa linear de temperatura.

3.1 COSMÉTICOS

Os cosméticos são definidos como preparações feitas a partir da utilização de substâncias naturais ou sintéticas como ativos com a finalidade de utilização externa em distintas partes corporais. Ainda nessa perspectiva, esses produtos apresentam funcionalidades de alterar a aparência, perfumar, limpar, proteger e dispõem do intuito de melhorar o bem-estar do consumidor e a partir dessas finalidades ocorre a divisão de usos destes produtos, podendo ser para cuidados faciais, capilares, entre outros (Brasil, 2015; Vila Franca, 2018; Liu, 2022).

No Brasil, o mercado cosmético é significativamente rentável e ocupa o quarto setor com maior lucratividade, gerando cerca de R\$102 bilhões ao ano em produtos de higiene, beleza e também artigos de perfumaria. Somado a isso, existe um aumento de 8 a 25% de demandas para pesquisa e desenvolvimento de novos produtos, o que gera cada vez mais utilização do eixo sustentabilidade na produção desses produtos, valor agregado e competitividade no mercado (Abihpec, 2024).

Ainda nessa perspectiva, com o movimento verde o consumidor passa a associar a utilização de produtos naturais e derivados baseados em química verde com menores impactos ambientais. A partir disso, o mercado tem se adaptado a essas exigências do consumidor e utilizado tensoativos livres de sulfatos, extratos de plantas, frutos e até mesmo substâncias do metabolismo de microrganismos que têm ação comprovada para a finalidade proposta. Um resultado positivo para isso é a valorização dos pequenos produtores e o incentivo a utilização dos recursos da biodiversidade brasileira (Flor et al., 2019).

Os cosméticos são uma opção de consumo sustentável, pois estes podem impactar os consumidores não somente com fórmulas naturais ou *cruelty free*, mas também com a valorização de questões ambientais, sociais e étnicas na concepção dos produtos. Em resumo, os fatores que corroboram para a escolha e compra dos cosméticos sustentáveis são embalagem, fórmulas minimalistas, informações sobre possíveis prejuízos causados por componentes da formulação (segurança e eficácia) e impacto em beleza e bem-estar (Furtado; Sampaio, 2020).

Grandes empresas do ramo cosmético utilizam substâncias isoladas e óleos vegetais em suas formulações visando melhora da performance do produto e a fim de

3 REFERENCIAL TEÓRICO

obtenção de resultados satisfatórios de hidratação, diminuição de manchas e proteção contra radiação UV derivada da exposição solar. Somado a isso, algumas empresas apresentam em seu portfólio produtos com ativos derivados de produtos naturais associados à nanotecnologia para melhorar resultados através das vantagens da utilização de nanoestruturas com a possibilidade de potencializar algumas ações desses produtos (Effiong et al., 2019; Liu, 2022). Acerca da regularização desses produtos, é importante que o fabricante forneça dados de segurança que cumpram uma sequência de etapas a fim de responder as exigências da agência reguladora a fim de comprovar que o cosmético desenvolvido é seguro para uso. Desta forma, o ponto de partida é o estudo toxicológico de todos os insumos a serem utilizados na formulação para a confecção do dossiê de segurança do produto, no qual deve constar testes de toxicidade tópica e sistêmica e também dados acerca de possíveis interações com outros componentes da formulação (Cornélio; Almeida, 2020).

3.2 APLICAÇÃO COSMÉTICA DE PRODUTOS NATURAIS

Os produtos naturais, também chamados de metabólitos secundários, são substâncias produzidas por plantas, fungos e bactérias. São produzidos em resposta ao ambiente e dispõem de atividades biológicas de interesse para o ser humano. Por esse motivo, os produtos naturais têm sido considerados como a fonte mais promissora de *leads* de novas substâncias bioativas (Dias; Urban; Roessner, 2012).

Dentre as classes de produtos naturais de maior interesse para o desenvolvimento de produtos a base de metabólitos secundários, estão os compostos com propriedades antioxidantes como a classe das substâncias fenólicas, taninos e flavonoides, pois essas classes são responsáveis por retardar e prevenir o fotoenvelhecimento causado por radiação solar e consequente ativação de reações radiculares na pele de indivíduos (Lima-Cherubim et al., 2020).

A capacidade redutora de produtos naturais também está associada ao clareamento de pele via inibição da tirosinase, seja pela via anaeróbica que é realizada pela monofenolase com a consequente hidroxilação do aminoácido L-Tirosina em L-DOPA, quanto pela via aeróbica que oxida L-DOPA em o-dopaquinona. Nas últimas 2 décadas, cerca de 186 produtos naturais foram reportados como

3 REFERENCIAL TEÓRICO

inibidores da tirosinase, incluindo flavonoides, lignanas ou terpenoides que apresentam ocorrência em 51 gêneros compreendidos dentro de 29 famílias (Li et al., 2023).

Além da atividade antioxidante e da ação despigmentante, os produtos naturais também apresentam propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas e cicatrizantes, que são altamente desejáveis em formulações dermocosméticas. Por exemplo, compostos como o ácido asiático e madecassosídeo, extraídos da planta *Centella asiatica*, têm sido amplamente estudados por sua capacidade de modular a inflamação cutânea, estimular a síntese de colágeno e promover a regeneração tecidual, sendo indicados em produtos para peles sensíveis, acneicas ou em processo de cicatrização (Luo et al., 2020). Esses efeitos multifuncionais tornam os metabólitos secundários uma alternativa eficaz e segura frente aos ativos sintéticos, com menor risco de efeitos colaterais indesejados.

Ainda, com o avanço das tecnologias de extração, purificação e encapsulação, tornou-se possível otimizar a estabilidade e a biodisponibilidade desses compostos naturais em formulações cosméticas. Técnicas como a nanoemulsificação, encapsulação em lipossomas ou uso de sistemas carreadores poliméricos têm permitido maior penetração cutânea e controle da liberação dos ativos, potencializando seus efeitos terapêuticos (Souza; Moura; Ribeiro, 2019). A combinação de inovação tecnológica com o apelo natural e sustentável desses ingredientes tem impulsionado a crescente demanda do mercado consumidor por cosméticos de origem vegetal, consolidando os produtos naturais como pilares estratégicos para a inovação na cosmetologia moderna.

3.2.1 Quercetina

A quercetina ($C_{15}H_{10}O_7$) é um flavonoide, pertencente ao subgrupo dos flavonóis, de ocorrência em plantas, frutos, sementes, flores e folhas de diversas espécies. Ela possui um grupo cetocarbonila em sua molécula e o átomo de oxigênio no primeiro carbono é básico, podendo gerar sais com ácidos fortes. Sua estrutura química (**Figura 1**) é composta pelo esqueleto básico que constitui os flavonoides que são 2 anéis benzênicos (Anéis A e B) ligados a um anel pirano que contém 3 carbonos (Anel C) e que ao total formam estruturas de 15 carbonos na formação

3 REFERENCIAL TEÓRICO

conhecida como (C₆-C₃-C₆). A quercetina por sua vez, contém 5 grupamentos hidroxila e ligações duplas no anel C da sua estrutura que conferem à quercetina uma forte atividade antioxidante, anti-inflamatória e antienvelhecimento (Ulosoy; Sanlier, 2020; Dias; Pinto; Silva, 2021; Michala; Pritsa, 2022).

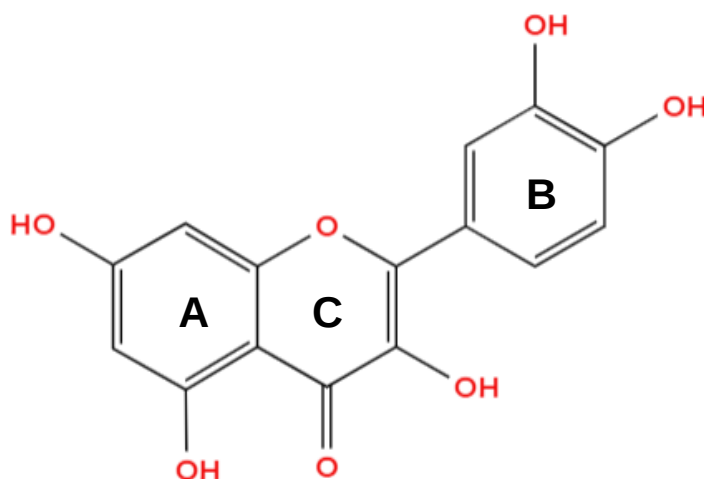
Se caracteriza como sólido cristalino insolúvel de cor amarela e sabor amargo. Apresenta-se insolúvel em água fria e ligeiramente solúvel em água quente. É solúvel em álcool, lipídios, soluções alcalinas aquosas e ácido acético glacial (Singh et al., 2021; Nweze; Tseaa; Ekpe, 2022; Aghababaei; Hadidi, 2023).

A nomenclatura oficial da quercetina de acordo com a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) é 3,3',4',5,7-pentahidroxiflavanona ou seu sinônimo 3,3',4',5,7-pentahidroxi-2-fenilcromen-4-ona. Isto indica que os grupos OH da quercetina estão conectados nas posições 3, 5, 7, 3' e 4' (Michala; Pritsa, 2022).

A quercetina é classificada segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS) como classe IV, devido a sua baixa solubilidade e baixa permeabilidade. Devido a sua baixa solubilidade em água e na maior parte dos solventes utilizados na indústria farmacêutica, esta acaba não sendo utilizado como opção terapêutica para diversas doenças já que sua solubilidade e permeabilidade impactam diretamente na baixa biodisponibilidade como fármaco utilizado por via oral, já que para ser absorvido no intestino, este necessita ser lipofílico para permear a membrana plasmática e possuir relativa solubilidade para que haja a dissolução do fármaco (Alizadeh; Ebrahimzadeh, 2022; Rao et al., 2024).

Apesar de possuir limitações para utilização por via oral, a quercetina vem sendo utilizada para o desenvolvimento de produtos cosméticos para a pele devido sua atividade antioxidante e proteção contra radiação solar do tipo UVB. E como estratégia de incorporação de ativo, esta vem sendo veiculada em sistemas nanoestruturados para melhorar sua solubilidade em água e auxiliar na permeação cutânea desse ativo (Bose; Michniak-Kohn, 2013; Han et al., 2014).

Figura 1 - Estrutura química da Quercetina.



A aplicação tópica da quercetina tem demonstrado efeitos promissores na proteção da barreira cutânea e na modulação de processos inflamatórios, sendo eficaz na redução de eritemas, edemas e marcadores inflamatórios como IL-6 e TNF- α induzidos por estresse oxidativo ou radiação ultravioleta. Esses efeitos são atribuídos à sua capacidade de neutralizar espécies reativas de oxigênio (ROS) e inibir enzimas pró-inflamatórias como ciclooxigenase (COX) e lipoxigenase (LOX), que estão diretamente envolvidas na resposta inflamatória da pele (Farooqi et al., 2022). Além disso, estudos demonstram que a quercetina atua na regulação da expressão de metaloproteinases (MMPs), principalmente MMP-1, que estão associadas à degradação de colágeno e à formação de rugas (Lee et al., 2021), evidenciando seu potencial antienvelhecimento em formulações dermocosméticas.

Recentemente, tecnologias de entrega baseadas em nanocarreadores como nanopartículas poliméricas, lipossomas, nanocápsulas e nanoemulsões têm sido desenvolvidas para superar a baixa solubilidade e biodisponibilidade da quercetina. Essas abordagens proporcionam maior penetração dérmica, liberação controlada e proteção contra degradação oxidativa. Por exemplo, nanoemulsões contendo quercetina mostraram maior estabilidade química e eficácia antioxidante prolongada quando comparadas à forma livre do flavonoide (Zhao et al., 2023). Além disso, formulações encapsuladas permitiram maior retenção do ativo nas camadas da

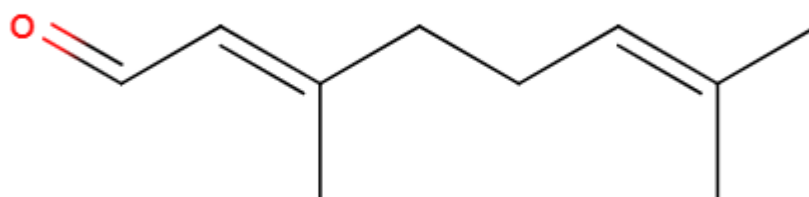
epiderme, o que favorece sua utilização em produtos antienvelhecimento e protetores solares (Almeida et al., 2020).

Adicionalmente, a combinação de quercetina com outros ativos naturais, como ácido ferúlico, vitamina E ou ácido hialurônico, tem sido explorada em formulações sinérgicas para promover ações multifuncionais na pele, como hidratação, regeneração tecidual e fotoproteção. Essa associação de ativos, aliada a sistemas de liberação nanoestruturados, tem se mostrado eficaz na manutenção da integridade da matriz extracelular e na melhora da aparência clínica da pele envelhecida ou danificada por agentes ambientais (Sharma et al., 2022). Portanto, a quercetina representa um ativo altamente versátil e promissor dentro da cosmética funcional, especialmente quando associada a tecnologias que potencializam sua ação tópica.

3.2.2 Citral

O citral ($C_{10}H_{16}O$) é um aldeído monoterpenoide que pode ser encontrado em óleos essenciais, constituído por uma mistura de isômeros monoterpênicos acíclicos aldeídicos: geranial (*trans*-citral, citral A) e neral (*cis*-citral, citral B) (**Figura 2**). Dispõe de atividades biológicas como bactericida, inseticida, antifúngica, antioxidante e anti-inflamatória. Somado a isso, esse componente é utilizado como ingrediente em bebidas e alimentos, além de seu uso em cosméticos (Saddiq; Khayyat, 2010; Lu et al., 2018; Capetti et al., 2021; Gutiérrez-Pacheco et al., 2023).

Figura 2 - Fórmula Estrutural do Citral.



Fonte: Autor, 2025.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

O citral (3,7-dimetil-2,6-octadienal) tem sido proeminente nos últimos anos devido ao interesse global nas características aromáticas desse produto natural e por estar dentre os constituintes de óleos essenciais com propriedade antioxidante e anti-inflamatória já que essas atividades são fundamentais para o desenvolvimento de novos produtos para a saúde e bem-estar (Ling et al., 2022).

Devido às propriedades bioativas do citral essa matéria-prima tem aplicação em vários novos produtos cosméticos, como shampoos, cremes, perfumes ou loções. Entretanto, os constituintes de óleos essenciais possuem características intrínsecas devido a suas estruturas químicas que prejudicam a entrega de todo o seu potencial industrial, dentre estas estão a hidrofobicidade. Dessa forma, torna-se um desafio tecnológico desenvolver um produto estável e que mantenha suas características originais e desejáveis para um sistema baseado em citral (Pereira et al., 2021).

O interesse cosmético no citral está diretamente relacionado à sua eficácia como agente bioativo multifuncional. Estudos indicam que o citral exerce potente atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* e *Propionibacterium acnes*, micro-organismos frequentemente associados a quadros de acne e desequilíbrios da microbiota cutânea (Zhao et al., 2020). Por esse motivo, tem sido considerado um ativo promissor em formulações de sabonetes líquidos, loções purificantes e tônicos adstringentes para peles oleosas ou acneicas. Além disso, sua ação antifúngica o torna útil em produtos para os pés, desodorantes e shampoos voltados para o controle de dermatites seborréicas e caspa.

Além da ação antimicrobiana, o citral tem se mostrado eficaz na inibição da produção de óxido nítrico (NO) e de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β e TNF- α , principalmente em modelos celulares de pele inflamada ou sob estresse oxidativo induzido por radiação ultravioleta (Lee et al., 2021). Isso torna o citral um ativo interessante para produtos anti-inflamatórios e calmantes voltados ao tratamento de peles sensibilizadas, reativas ou pós-procedimentos estéticos. Em cosméticos antienvelhecimento, sua capacidade antioxidante colabora na neutralização de espécies reativas de oxigênio (ROS), prevenindo danos ao DNA celular e à matriz extracelular.

No entanto, assim como outros compostos de óleos essenciais, o citral apresenta limitações em termos de estabilidade, volatilidade e baixa solubilidade em veículos aquosos. Para superar esses desafios, diferentes tecnologias de

3 REFERENCIAL TEÓRICO

encapsulação vêm sendo desenvolvidas, como nanoemulsões, complexos de ciclodextrinas e sistemas lipossomais. Essas estratégias não apenas melhoram a estabilidade química do citral, como também promovem maior penetração cutânea e liberação controlada do ativo (Rahman et al., 2020). Estudos mostram que a encapsulação do citral em nanocarreadores resulta em maior eficácia antioxidante e menor citotoxicidade em células da pele, reforçando seu potencial em formulações dermocosméticas seguras e eficazes.

Outro ponto relevante é seu uso em perfumaria funcional, onde o citral atua como um componente-chave devido ao seu odor cítrico característico e sua volatilidade moderada. Além de conferir aroma agradável, o citral também contribui para a bioatividade da formulação, o que é particularmente valorizado na tendência atual de cosméticos que combinam fragrância e funcionalidade terapêutica. Sua inclusão em perfumes sólidos, brumas faciais e cremes corporais vem sendo explorada não apenas pela nota olfativa, mas também por seus benefícios dermofuncionais (Fernandes et al., 2022).

3.3 NANOTECNOLOGIA APLICADA AO DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS COSMÉTICOS

A nanotecnologia é um campo científico multidisciplinar em constante crescimento. Os sistemas de entrega de substâncias bioativas nanoestruturadas estão dimensionados entre 1-1000 nm. É considerada revolucionária, sendo extensivamente objeto de estudos na área de pesquisa e desenvolvimento de fármacos, medicamentos, alimentos e cosméticos, entre outras. No campo de cosméticos, se aplica majoritariamente ao desenvolvimento de produtos em escala nanométrica. A incorporação da nanotecnologia levou a avanços em cosméticos, resultando no aumento da demanda do consumidor ao redor de todo o mundo. O impacto da nanotecnologia na formulação de cosméticos se aplica principalmente na melhoria do desempenho do produto, formulações mais sustentáveis e minimalistas, além de auxiliar na permeação dos ativos e fornecer maior estabilidade para o produto (Moraes-Júnior, 2015; Silva, 2019; Gupta et al., 2022).

Os principais benefícios do uso de nanopartículas em cosméticos incluem estabilidade duradoura, penetração adequada da formulação no local de interesse. A

3 REFERENCIAL TEÓRICO

integração de nanopartículas em cosméticos está ganhando demanda devido à sua alta relação superfície-volume, o que auxilia na melhor penetração e absorção de ativo na pele (Yadwade; Gharpure; Ankamwar, 2021).

Apesar das inúmeras vantagens relacionadas à essa tecnologia, existem algumas limitações que devem ser pontuadas, como: o seu possível alto custo para a produção e fabricação, a dificuldade de implementação dos processos por parte da indústria, a ausência de compatibilidade dos materiais utilizados e ainda seu possível risco de toxicidade (Silva, 2019).

As tendências de mercado estão sempre variando, principalmente quando se relaciona aos cosméticos, que possui um grande e dinâmico mercado, e a renovação constante de seus produtos. A nanotecnologia surge como uma estratégia na utilização para potencializar a eficácia e permeação dos princípios ativos presente nos cosméticos, característica que chama atenção da indústria permitindo seu maior investimento ao longo dos anos, além da redução de doses, riscos de irritação, odores e a melhora da estabilidade possivelmente aumentando o prazo de validade dos produtos. Apesar de ser um mercado promissor, ainda é necessário evoluir nas pesquisas e discussões acerca desta tecnologia (Assis, 2018; Carvalho, 2018).

Os investimentos em pesquisas envolvendo nanotecnologia para o desenvolvimento de novos produtos cosméticos vem crescendo desde 1994 quando a L'Óreal® foi classificada como a quinta maior empresa do mundo no segmento cosmético por seus depósitos de patentes envolvendo a utilização de nanotecnologia em seus produtos (Daudt et al., 2013). Estima ainda que cerca de 20% dos novos produtos cosméticos que entrarão no mercado utilizem nanotecnologia em seu desenvolvimento e até 2020 era prospectado que o desenvolvimento de produtos com essa tecnologia associada movimentaria aproximadamente US\$3 trilhões (Nolasco; Santos, 2017). O **Quadro 1** mostra alguns produtos que estão no mercado cosmético e que foram desenvolvidos utilizando a nanotecnologia.

Na nanotecnologia aplicada à cosméticos, os produtos naturais encontram grande destaque. Os óleos essenciais e seus componentes apresentam muitas das vezes características complexas, como a baixa solubilidade em água, dificultando o desenvolvimento de formulações viáveis (Bajerski et al., 2016; Santos et al., 2019).

3 REFERENCIAL TEÓRICO

Quadro 1 - Produtos cosméticos desenvolvidos com utilização de nanotecnologia.

Aplicação cosmética	Nome do produto	Tipo de formulação	Fabricante	Ingredientes	Referência
Clareamento/ antienvelhecimento da pele	Creme para as mãos Phyto-Endorphin®	Nanoemulsão	Rhonda Allison	Extrato de <i>Vitex agnus-castus</i> , vitamina C, extrato de flor de <i>Bellis perennis</i> , manteiga de karité etc.	SETHI, M. et al. (2024)
Antienvelhecimento	Captura total	Lipossoma	Dior	Extrato de flor de <i>Alpinia zerumbet</i> , extrato de raiz de <i>Lactiflora</i> , extrato de bulbo de <i>Lilium candidum</i> , extrato de flor de <i>Jasminum officinale</i> , etc.	DUBEY, S. K. et al. (2022)
Antissinais	Revitalift Cicacream®	Nanoemulsão	L'Oreal	Extrato de <i>Centella asiatica</i> , óleo essencial de <i>lavandula hydrida</i> , glicerina e ácido hialurônico.	YADWADE, R. et al. (2021)
Antienvelhecimento	Concentrado de elevação de geleia real	Lipossoma	Jafra	Extratos de <i>Withania somnifera</i> , flor de <i>Nelumbo nucifera</i> , <i>Helianthus annuus</i> , etc.	DUBEY, S. K. et al. (2022)

3 REFERENCIAL TEÓRICO

Clareador e hidratante antienvelhecimento da pele	Vita-Herb Nona-Vital Skin Toner®	Nanoemulsão	Vitacos	Ervas de <i>Hippophe rhamnonides</i> , <i>Coptis japonica</i> , <i>Centella asiatica</i> , <i>Aloe vera</i> , <i>Lonicera japonica</i> , <i>ginseng</i> , raiz de <i>Morus alba</i> , etc.	SETHI, M. et al. (2024)
Antienvelhecimento	Creme Anti-Age Response	Niossoma	Simply Man Match	Óleo de semente de <i>Púnica granatum</i> , extrato de <i>Panax ginseng</i> , ribonucleotídeo monofosfato, óleo de <i>Persea americana</i> , etc.	DUBEY, S. K. et al. (2022)
Antioxidante	Juvedical®	Nanocristais	Juvena	Rutina	EFFION G, D. E. et al. (2019)
Antirrugas	Creme para os olhos Lumessence	Lipossoma	Aubrey Organic s	Óleo de semente de <i>Rosa rubiginosa</i> , óleo de folha de <i>Camellia sinensis</i> , óleo de <i>Primula vulgaris</i> , extrato de <i>Laminaria digitata</i> , extrato de semente de <i>Secale cereale</i> , etc.	DUBEY, S. K. et al. (2022)

3 REFERENCIAL TEÓRICO

Proteção solar para cabelo	Sérum de proteção solar para cabelos Red Vine	Nanoemulsão	Korres	<i>Aloe vera</i> , cumarina, limoneno, extrato de semente de <i>Helianthus annuus</i> , citral, lecitina de citronelol, etc.	SETHI, M. et al. (2024)
Hidratante	Ácido hialurônico - Nanoemulsão	Nanoemulsão	Coni Beauty	Extrato de flor de <i>Citrus aurantium</i> , propilenoglicol, extrato de semente de <i>Avena sativa</i> , metilparabeno, etc.	DUBEY, S. K. et al. (2022)

Fonte: Autor (2024)

3.3.1 Nanodispersões e nanoemulsões

Dentre as nanoformulações de interesse cosmético, as nanodispersões são dispersões coloidais submicrométricas de partículas de ativos que são estabilizadas por surfactantes que se mostram seguros no que tange proteção, encapsulamento e entrega de compostos bioativos. Com base nesse motivo as nanodispersões podem ser utilizadas como uma alternativa para o desenvolvimento eficiente para transpor as limitações que se relacionam com a utilização de bioativos, principalmente os que apresentam natureza hidrofóbica, dessa forma oferecendo potencial de aumento de escala e encapsulamento eficaz (Theochari et al., 2021).

As nanoemulsões são sistemas de dispersões coloidais constituídos por duas fases imiscíveis e por um ou mais agentes surfactantes que são responsáveis por diminuir a tensão interfacial entre estas fases e empacotando uma das fases em tamanho diminuto de gotículas que compreendem a faixa de 20-200nm. As nanoemulsões têm apresentado ótima performance na entrega de ativos, estabilidade cinética e biodisponibilidade de que é resultado do tamanho das vesículas na faixa

3 REFERENCIAL TEÓRICO

(Gorjian; Mihankhah; Khaligh, 2022; Algahtani; Ahmad; Ahmad, 2022).

As nanoemulsões convencionais necessitam de pelo menos três componentes em suas formulações: uma fase orgânica ou oleosa, uma fase aquosa e um agente tensoativo ou uma mistura de tensoativos. Além disso, por serem sistemas termodinamicamente instáveis, é necessário o fornecimento de energia ao sistema para que ocorra a formação das nanoemulsões (McClements; Jafari, 2018).

A fase orgânica utilizada na formulação de nano-emulsões pode ser composta por vários compostos hidrofóbicos, incluindo óleos essenciais, óleos fixos, óleos vegetais como óleo de rícino e óleo de coco, vitaminas solúveis em óleo, fármacos, nutracêuticos, entre outros (Jaiswal; Dudhe; Sharma, 2015; McClements; Jafari, 2018).

A fase aquosa por sua vez, normalmente é composta principalmente de água, mas também pode conter outros componentes que desempenham um papel importante, como glicerina, tampões, sais, co-solventes, conservantes, proteínas e carboidratos, entre outros (Jaiswal; Dudhe; Sharma, 2015; McClements; Jafari, 2018).

Os surfactantes, por sua vez são agentes de redução da tensão interfacial entre as fases que resulta na aproximação e diminuição da repulsão entre os constituintes da nanoemulsão devido a sua estrutura química apresentar uma porção polar que é capaz de interagir com o líquido com a mesma característica e uma porção apolar que pode ser constituída por cadeias carbônicas que podem variar de tamanho de 12 a 18 átomos de carbono na sua estrutura, fato que caracteriza este agente como anfifílico. Também são designados como tensoativos e estes podem ser classificados como aniônicos, catiônicos, anfóteros e não-iônicos de acordo com a carga da parte polar de sua estrutura (Garcia et al., 2024).

As estruturas de uma nanoemulsão podem ser classificadas de acordo com a natureza da fase dispersa ou fase interna na fase dispersante ou fase externa. Sendo assim, quando se tem uma fase interna constituída por óleo que está dispersa em uma fase externa aquosa, esta é classificada como O/A (óleo em água) e quando a fase dispersa é aquosa e sua fase dispersante é oleosa, a nanoemulsão é caracterizada como A/O (água em óleo). A formação de sistemas nanoemulsionados O/A ou A/O dependem do equilíbrio hidrófilo-lipófilo do sistema que é ditado pelo tipo de tensoativo utilizado para formular a nanoemulsão (Tayeb et al., 2021).

A etapa de preparo de nanoformulações pode ser realizada através de diversos

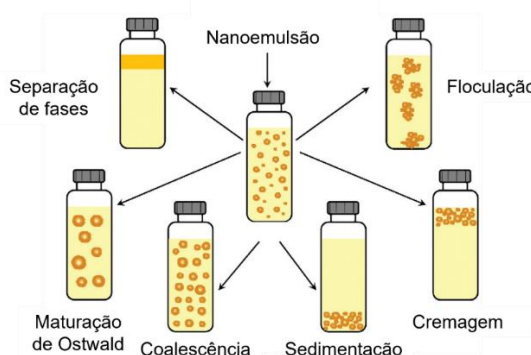
3 REFERENCIAL TEÓRICO

métodos, podendo este ser de baixo aporte de energia ou de alta aporte de energia. Os métodos de alta energia, fazem o uso de forças altamente disruptivas que causam fragmentações no sistema água:tensoativo:óleo que resultam na redução do tamanho das gotículas em tamanho diminuto. A sonificação, microfluidização e a homogeneização de alta pressão são os métodos mais utilizados para este tipo de aporte de energia (Gupta et al., 2016; Singh et al., 2017; Pereira et al., 2021).

Os métodos de baixa energia, por sua vez, utilizam a energia química do próprio sistema para a formação das nanogotículas e estão baseadas na formação espontânea de nanoemulsões, isso acontece devido a mudança da curvatura espontânea das moléculas de tensoativo que podem mudar de positiva para negativa que gera nanoemulsões do tipo A/O ou mudam sua curvatura de negativa para positivo que resulta na formação de estruturas do tipo O/A. Quando comparados aos métodos de alta energia, produzem gotículas de menor tamanho e são uma ótima opção para encapsular moléculas com estruturas frágeis, visto que não são utilizadas energias mecânicas. Os métodos mais utilizados são os de temperatura de inversão de fases e emulsificação espontânea (Gupta et al., 2016; Singh et al., 2017; Safaya; Rotliwala, 2020; Kumar; Verma; Mandal, 2021; Pereira et al., 2021).

As nanoemulsões são definidas como sistemas termodinamicamente instáveis e cineticamente estáveis por um longo período de tempo. Dessa forma, podem estar sujeitas a diversos fenômenos físico-químicos que afetam a estabilidade com o passar de sua preparação. Dentre esses fenômenos, destacam-se a cremagem, sedimentação, floculação, coalescência e maturação de Ostwald (*Ostwald ripening*), que resultam na perda de estabilidade por meio da separação de fases, conforme **Figura 3**.

Figura 3 - Fenômenos físico-químicos de instabilidade das nanoemulsões.



Fonte: Adaptado de Karthik; Ezhilarasi; Anandharamakrishnan, 2017.

A cremagem e sedimentação são fenômenos reversíveis, e ocorrem devido a diferença entre a densidade das fases. Enquanto no primeiro fenômeno ocorre a agregação de partículas na superfície da emulsão, no segundo, a agregação de partículas ocorre no fundo da nanoemulsão. A coalescência, por sua vez, é um fenômeno irreversível no qual ocorre a fusão das gotículas próximas devido ao rompimento da fina película existente entre elas, enquanto na maturação de Ostwald, outro fenômeno irreversível, ocorre a fusão das gotículas menores nas maiores (Jaiswal; Dudhe; Sharma, 2015; Gupta et al., 2016; McClements; Jafari, 2018).

A maturação de Ostwald é o principal mecanismo de desestabilização de nanoemulsões. Esse fenômeno ocorre em sistemas polidispersos devido à diferença de solubilidade entre os diversos tamanhos de gotículas, o que faz com que as gotículas de menor tamanho migrem para o interior das gotículas maiores resultando no aumento do diâmetro médio dessas gotículas (Singh et al., 2017; McClements; Jafari, 2018).

Aceito para publicação no Brazilian Journal of Biology em 23 de Julho de 2025.

Preparation of nanoemulsions containing herbal derivatives: a dynamic light scattering analysis

Caio Chrystovam Arrelias Gama^{1,2}, Francisco Paiva Machado², Bruna Nascimento Flexa^{1,2,3}, Leandro Rocha², Caio Pinho Fernandes^{1,2,3}

ORCID

0009-0004-8705-3785 - Caio Chrystovam Arrelias Gama

0000-0002-5332-9972 – Francisco Paiva Machado

0000-0003-4874-0510 - Bruna Nascimento Flexa

0000-0003-0484-1918 – Leandro Rocha

0000-0002-6538-7360 – Caio Pinho Fernandes

¹Pharmaceutical Sciences Program, Federal University of Amapá, Macapá, AP, ZIPCODE 68903-419, Brazil

²Phytopharmaceutical Nanobiotechnology Laboratory, Federal University of Amapá, Macapá, AP, ZIPCODE 68903-419, Brazil

³Technology in Natural Products Laboratory, Fluminense Federal University, Niterói, RJ, ZIPCODE 24241-000, Brazil

*Correspondence: caiofernandes@unifap.br; Tel.: +55 (96) 8107-8227

ABSTRACT

Citral and quercetin are, respectively, a monoterpene and a flavonoid of great interest for cosmetics. They have impaired water solubility, and the development of nanoemulsions is a suitable strategy to overcome this main issue. In this study, citral was used as the oily phase to nanoemulsify quercetin through a low-energy method. The nanoemulsions were prepared with deionized water or glycerol, and the best results were reached with polysorbate 80 and water, being a size of around 20 nm and a relatively monodisperse distribution. Quercetin was capable of reducing droplet size when compared to citral, a mandatory component for classifying this colloid as a nanoemulsion. Up to 65°C, there was no main difference in droplet size. Therefore, this study provides suitable prototypes of citral/quercetin nanoemulsion that can be further used in cosmetic applications through an eco-friendly method of preparation.

Keywords: geranial, neral, quercetin, hydrodynamic diameter

1. INTRODUCTION

Quercetin ($C_{15}H_{10}O_7$) is a flavonoid widely distributed in plants of several species. It has a cetocarbonyl group and a basic C1 oxygen. A phenolic hydroxyl and double bonds turn quercetin into a powerful antioxidant (Ulusoy and Sanlier, 2020). It is a yellow solid with a bitter flavor, insoluble in water and soluble in alcohol, lipids, aqueous alkaline solutions, and glacial acetic acid (Singh et al., 2021; Aghababaei and Hadidi, 2023).

Absorption, solubility, and biological effects may be influenced by glycosyl groups bonded to quercetin, thus generating analogues (Aghababaei and Hadidi, 2023). It is classified according to the Biopharmaceutical Classification System as class IV due to low solubility and low permeability (Rao et al., 2024).

Another type of natural product widely distributed in plants is citral ($C_{10}H_{16}O$). It is a monoterpene found in essential oils and is constituted by acyclic isomers geranial and citral. It also has antioxidant capacity, being also used as a cosmetic ingredient due to this property, among others (Saddiq and Khayyat, 2010; Lu et al., 2018; Capetti et al., 2021). Intrinsic low water solubility is observed for essential oil components, and therefore, it is a technological challenge to turn some natural products into viable aqueous products, such as those desirable for cosmetics (Pereira et al., 2021; Bajerski et al., 2016; Santos et al., 2019).

Nanotechnology is a multidisciplinary area that includes the bioactive compounds delivery systems, comprehended between 1 – 1000 nm. Growing interest in nanocosmetics is observed, attracting consumers due to several advantages compared to bulk materials (Silva, 2019; Gupta et al., 2022). These advantages include high stability, proper penetration in skin due to high surface/volume area (Yadwade et al., 2021).

A type of nanotechnology-based system of application in cosmetics is called nanoemulsion. According to Singh et al. (2017), the nanoemulsions are colloidal dispersions with internal phase droplets on a nanometric scale (20 - 500 nm). Due to low droplet diameter, they are macroscopically transparent or translucent (translucent < 200 nm > opaque) and present a bluish reflect due to the Tyndall effect (McClements, 2012; Santos et al., 2019).

The conventional nanoemulsions have often three components: an organic phase (oil), an external phase (water), and surfactant (s). Since they are not thermodynamically stable, energy is needed for nanoemulsification (McClements; Jafari, 2018).

According to Solans and Solé (2012), low-energy methods are preferable for nanoemulsification instead of high-energy methods (e.g., ultrasonication, high-pressure homogenization, and others). This is since most of the energy is dissipated as heat. However, highly disruptive forces can help if the researcher prefers high-energy methods (Gupta et al., 2016; Singh et al., 2017; Pereira et al., 2021).

The organic phase can be any oil immiscible in the external phase, in the case of the most common oil in water nanoemulsions. In this case, essential oils and their components can often be used for this purpose. The external phase most commonly used is water; however, miscible components in this medium can also be used, such as glycerol and others. (Jaiswal et al., 2015; McClements; Jafari, 2018).

The utilization of low-energy methods capable of inducing phase inversion is widely used and can generate fine droplets that can be scaled up (Solans and Solé, 2012). Tendencies of the market are also changing, especially regarding phytocosmetics. Nanotechnology, therefore, can help achievement of novel products with high performance. In this context, this study aims to investigate the influence of

parameters for nanoemulsification of natural products of great interest for cosmetics, being from two classes: flavonoid and monoterpene, providing prototypes for further investigation of phytocosmetic potential.

2. METHODS

2.1. Materials

Quercetin was obtained from Interlab (São Paulo, Brazil) and citral from Quinari (São Paulo, Brazil).

2.2. Preparation of nanoemulsions

Aqueous dispersions of non-ionic surfactants (external phase) were prepared by adding the surfactant in deionized water and stirring until homogenization (2 min). An ethanolic solution of natural products (citral/quercetin) was prepared to achieve the organic internal phase. Thus, the organic phase was titrated dropwise through aqueous dispersion at a 1:10 ratio under vortex stirring for 3 min. The obtained systems were stored in screw top vials for further characterization.

4.2 Factors of influence in the nanoemulsification

4.2.1. General composition

The nanoemulsions were prepared at a final composition as follows: 0.4% (w/w) of quercetin and 4.0% (w/w) of citral. According to the supplier, citral was constituted by 45.1% (w/w) of neral and 52.6% (w/w) of geranial.

4.2.2. Surfactants

The nature of employed non-ionic surfactants was varied by using polysorbate 20 or polysorbate 80. The concentration of surfactants ranged as follows: 2, 5, 10, 15, and 20% (w/w).

4.2.3. External phases

The external phase was varied by using deionized water, glycerin, aqueous dispersion of surfactants, or glycerin dispersion of surfactants.

4.3 Characterization

4.3.1. Macroscopical evaluation

The nanoemulsions were characterized according to the presence of the Tyndall effect, iridescence, creaming, sedimentation, and phase separation. Those with satisfactory characteristics were submitted to centrifugation at 3000 rpm/30 min.

4.3.2. Dynamic light scattering (DLS)

A Zetasizer Advancer Pro (Blue) (Malvern, UK) was used for size distribution evaluation. The transparent sample (s) were directly placed into a glass cuvette, and turbid samples were diluted in deionized water (1:20) before analysis. The refractive index of the citral was selected for the encapsulated material, and the equilibrium time was 30s. A sample without quercetin was prepared at the equivalent composition of a chosen nanoemulsion to evaluate the influence of quercetin on the nanoemulsification. The formulations were characterized after 10min and 24h of preparation. The zeta potential was evaluated by electrophoretic light scattering (ELS) under the same

conditions described for DLS analysis. All analyses were performed in triplicate.

4.3.3. Linear ramp of heating

A linear increase in the temperature was performed by using a programmed ramp at a 5°C/cycle in the range of 25 to 75 °C. Equilibrium time was 30 s with return to default temperature, and the same conditions for overall dynamic light scattering analysis.

3. RESULTS

At 2, 5, 15%, and 20% of polysorbate 20 (Figure 1), it was possible to observe different signals of instability, such as sedimentation and creaming. Also, a milky appearance was observed for these systems. In the nanoemulsions prepared with polysorbate 80, a tendency for lower turbidity with indicative of nanodroplets through a bluish reflect. However, only at a higher amount of polysorbate 80 was it possible to reach transparency.

Nanoemulsions are kinetically stable systems with a transparent or translucent aspect with a characteristic bluish reflect. In some cases, opacity due to a high contrast between internal and external phases can be observed (Ling, 2022). Creaming and sedimentation are undesirable, since the low droplet diameter avoids gravitational separation. However, destabilization due to Ostwald ripening may occur if one of the components of the internal phase has limited solubility in the external phase, therefore migrating from smaller to bigger droplets and increasing size (McClements and Jafari, 2018).

Lower size was observed for the nanoemulsions prepared with aqueous

solution, being the nanoemulsion prepared with 20% of polysorbate 80 the one with the lowest size diameter (16.2 ± 0.2 nm) and lower Pdl (0.4396 ± 0.0660) (Table 1). However, high Pdl was observed for the nanoemulsion prepared with polysorbate 20 at 15% on the day of preparation, being associated with a higher percentage (65%) of high diameter droplets (4~90.0 nm).

Nanoemulsions prepared with glycerol presented either a size close to 200 nm or a high Pdl during the analyzed period. Regarding the most intense peak (Peak 1), a higher abundance of low nanodroplets was observed for the nanoemulsion prepared with aqueous solution and 20% of polysorbate 80 (~15 nm, 74 – 83.7 %). Therefore, this system was chosen for additional investigations.

The droplet size of the formulations was statistically different ($p < 0.05$), as confirmed by Tukey's post hoc test. Regarding the polydispersity index, most pairwise comparisons showed statistically significant differences between formulations. Only the comparisons between NE Aqueous Solution T80 20% and NE Glycerol Solution T80 20% ($p = 0.0915$) and between NE Aqueous Solution T80 20% and NE Glycerol Solution T80 15% ($p = 0.6111$) were not statistically significant. These results suggest that both the type of dispersing phase and the concentration of polysorbate 80 affected the uniformity of droplet size distribution across the nanoemulsions.

Several studies have reported the effect of quercetin on droplet size in nanoemulsions. Karadag et al. (2013) observed that higher quercetin content tends to increase droplet size but also improves physical stability. This may be due to the hydrophobic nature of quercetin, which in greater amounts can persist in a stable supersaturated state, delaying crystallization. In contrast, lower concentrations may favor early crystal formation and phase separation. Therefore, despite the increase in

droplet size, quercetin may contribute to stability by modulating nucleation and precipitation during storage (Karadag et al., 2013).

Similar findings were described by Hsieh et al. (2025), who also reported that increasing quercetin content in nanoemulsions led to larger droplet sizes and a broader size distribution, possibly due to its preferential incorporation into the oil phase and its effect on interfacial organization (Hsieh et al., 2025). Although the present study did not vary quercetin concentration, these findings help contextualize the observed droplet size and stability profiles. Here, nanoemulsions were formulated using fixed quercetin content but varying surfactant concentrations (15% and 20%). The aqueous formulation with 20% of polysorbate 80 (Tween 80) showed smaller droplet size, lower polydispersity index, and greater physical stability over time, suggesting that the surfactant concentration played a more critical role in stabilizing the system. This supports the notion that both the interfacial composition (e.g., surfactant level, quercetin concentration) may influence the final droplet characteristics and stability of nanoemulsions.

Figure 1. Nanoemulsions prepared with quercetin and citral. Upper panel prepared with polysorbate 20 (from left to right, surfactant to oil ratios of 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, and 5:5). Lower panel prepared with polysorbate 80 (from left to right, surfactant to oil ratios of 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, and 5:5).

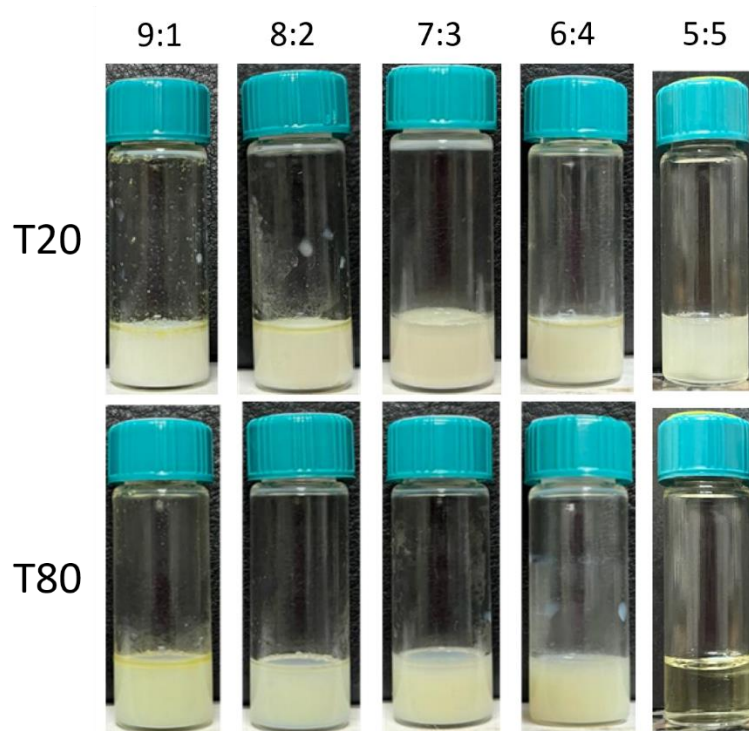


Table 1. Size, diameter, polydispersity index, and zeta potential of the nanoemulsions.

	Day 0						
	Z-Average (nm)	Polydispersity Index	Zeta potential	Peak 1 (nm)	Peak 1 (%)	Peak 2 (nm)	Peak 2 (%)
		(Pdl)	(mV)				
NE Aqueous Solution T80 20%	16.2 ± 0.2	0.440 ± 0.07	-8.6 ± 0.627	15.4 ± 2.4	74.0 ± 5.0	161.6 ± 5.4	24.4 ± 5.6
NE Aqueous Solution T80 15%	53.9 ± 6.02	0.959 ± 0.04	-11.9 ± 1.092	489.8 ± 40.1	65.0 ± 2.1	12.8 ± 0.1	34.2 ± 1.5
NE Glycerol Solution T80 20%	135.9 ± 0.8	0.644 ± 0.01	-10.3 ± 1.024	285.5 ± 14.1	82.8 ± 1.2	17.66 ± 0.9	13.9 ± 0.6
NE Glycerol Solution T80 15%	196.7 ± 1.8	0.496 ± 0.01	-6.8 ± 0.161	327.3 ± 18.9	89.8 ± 2.4	28.7 ± 8.1	8.2 ± 0.9

4 ARTIGO

Day 1							
	Z-Average (nm)	Polydispersity Index (Pdl)	Zeta potential (mV)	Peak 1 (nm)	Peak 1 (%)	Peak 2 (nm)	Peak 2 (%)
NE Aqueous Solution T80 20%	14.3 ± 0.3	0.326 ± 0.01	-6.6 ± 1.408	14.3 ± 0.8	83.7 ± 2.1	153.6 ± 71.9	14.0 ± 0.7
NE Aqueous Solution T80 15%	31.5 ± 3.6	0.654 ± 0.03	-12.5 ± 2.605	285.6 ± 471.8	52.4 ± 2.8	357.6 ± 299.1	44.6 ± 3.6
NE Glycerol Solution T80 20%	128.7 ± 1.2	0.63 ± 0.003	-10.9 ± 0.432	370.2 ± 70.5	75.2 ± 18.2	54.72 ± 66.8	19.8 ± 11.9
NE Glycerol Solution T80 15%	231.5 ± 4.3	0.485 ± 0.02	-8.9 ± 0.337	366.8 ± 33.9	90.2 ± 2.9	33.4 ± 24.2	6.3 ± 1.0

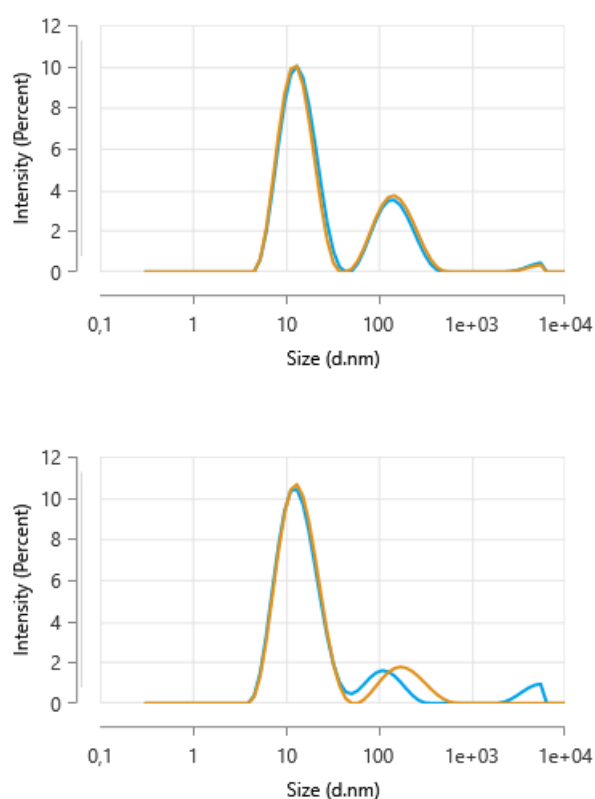
Figure 2 shows the size distribution graphs with and without a fluorescence filter. Overall, no main difference was observed, especially for low-diameter peaks (< 20 nm). An exception was observed due to a slightly higher size diameter for the peak around 100 nm after one day of preparation, when the fluorescence filter was applied. Some fluorescence compounds can interfere with the analyses, since DLS is an indirect measurement of the hydrodynamic radius (Fu et al., 2020). However, it does not compromise the practical application of these nanoemulsions in cosmetics. No main differences were observed in the present study.

The nanoemulsion prepared with aqueous phase and 20% of polysorbate 20 was prepared without quercetin to evaluate the influence of this flavonoid. An increase of mean droplet diameter to 41.1 ± 9.1 nm was observed without main alteration of Pdl (0.430 ± 0.03). Also, the low size peak (< 20 nm) had a decrease in the intensity (49.1 ± 1.4 %). According to the Chemspider Plattform® Citral has the following molecular/physicochemical *in silico* properties: $\log P = 3.17$, molar volume = 177.8 ± 3.0 cm³ and surface tension = 27.1 ± 3.0 dyne/cm, while quercetin has as follows: $\log P = 2.08$, molar volume = 168.0 ± 3.0 cm³ and surface tension = 114.9 ± 3.0 dyne/cm. Therefore, probably a slightly improved release to the external phase than citral, saturating this media without providing Ostwald ripening and also adherence to the interface may contribute to a lower size of quercetin/citral nanoemulsions.

Otherwise, the composition prepared with aqueous phase and 20% of polysorbate without citral as the oil phase showed a mean droplet size (nm) of 9.7 ± 0.11 , an average polydispersity index (Pdl) of 0.15 ± 0.04 , and an average zeta potential of -7.6 ± 0.31 mV after preparation. Additionally, after 24h of preparation, the formulation without citral showed an average droplet size of 9.7 ± 0.06 nm, 0.12 ± 0.06 of Pdl, and -0.14 ± 0.51 mV of zeta potential.

As expected, the absence of a clearly defined oil has been demonstrated to exert a significant influence on the generation of the colloidal system. It is possible to observe a population of droplets in the range of 10 to 20 nm, characteristic of micellar solutions (McClements, 2012). This is due to the excess polysorbate acting as a solubilizing agent rather than a stabilizer of the nanometric droplet interface and aqueous phase. It is hypothesized that quercetin will dissolve in water, facilitated by the presence of polysorbate 80 and ethanol.

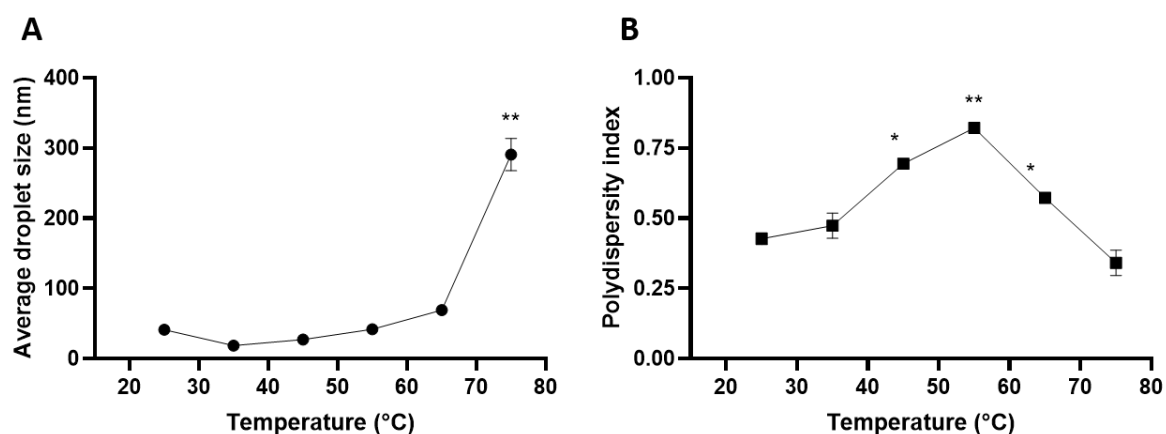
Figure 2. Superposition of size distribution graphs of the nanoemulsion prepared with aqueous solution and 20% polysorbate 80 without quercetin at day 0 (upper panel) and after 1 day of storage (lower panel). Graphs obtained without fluorescence filter (blue) and with fluorescence panel (red).



According to Prakash and Vadivel (2020), the ultrasonication of citral with polysorbate 80 at a 1:1 ratio induced a size of around 20 nm and Pdl of around 0.45, the results similar to those obtained in this study. However, in the present study, we opted for a low-energy method, which is an advantage in comparison to high-energy methods (Solans and Solè, 2012).

The linear ramp of temperature of NE Aqueous Solution T80 20% showed a significant increase in size from 15.8 ± 0.06 nm at 25 °C to 291.0 ± 23.3 nm at 75°C ($p < 0.01$); however, an overall maintenance of size was observed in the range of 25 °C to 65°C. Pdl presented a tendency for increase, reaching a maximum at 55 °C ($p < 0.01$). Reduction after this temperature may be due to destabilization artifacts generated during the enhancement of temperature. These findings highlight the potential of low-energy nanoemulsification using polysorbate 80 to produce stable quercetin-loaded systems with desirable physicochemical properties, reinforcing its applicability for thermally stable delivery formulations.

Figure 3. Droplet size distribution after a linear ramp of temperature (25 to 75 °C). **(A)** size, diameter, and **(B)** polydispersity index of the nanoemulsion with polysorbate 80 in aqueous solution at 20%.



REFERENCES

- AGHABABAEI, F. and HADIDI, M. 2023. Recent advances in potential health benefits of quercetin. *Pharmaceuticals*, v. 16, n. 7, pp. 1020. <https://doi.org/10.3390/ph16071020>
- BAJERSKI, L. et al. 2016. The use of Brazilian vegetable oils in nanoemulsions: an update on preparation and biological applications. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 52, n. 03, pp. 347-363. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502016000300001>
- CAPETTI, F. et al. 2021. Citral-containing essential oils as potential tyrosinase inhibitors: A bio-guided fractionation approach. *Plants*, v. 10, n. 5, pp. 969. <https://doi.org/10.3390/plants10050969>
- FU, W. et al. 2020. Separation, characterization and identification of microplastics and nanoplastics in the environment. *Science of the total environment*, v. 721, pp. 137561. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.137561>
- GUPTA, A. et al. 2016. Nanoemulsions: formation, properties and applications. *Soft matter*, v. 12, n. 11, pp. 2826-2841. doi: 10.1039/C5SM02958A
- GUPTA, V. et al. 2022. Nanotechnology in cosmetics and cosmeceuticals—A review of latest advancements. *Gels*, v. 8, n. 3, pp. 173. <https://doi.org/10.3390/gels8030173>
- HSIEH, I.-T.; LIAO, C.-C.; CHEN, J.-H.; YANG, C.-C.; CHOU, T.-H.; NAGARAJAN, D.; LEE, D.-J.; CHANG, J.-S. 2025. Enhanced stability, antioxidant capacity and in vivo anti-inflammatory efficacy of glutathione and quercetin via nanoemulsion formulation. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, v. 168, 105943. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2024.105943>
- JAISWAL, M. et al. 2015. Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. *3 Biotech*, v. 5, n. 2, p. 123-127. <https://doi.org/10.1007/s13205-014-0214-0>

KARADAG, A.; YANG, X.; OZCELIK, B.; HUANG, Q. 2013. Preparation and stability of water-in-oil nanoemulsions containing quercetin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 61, n. 9, pp. 2130–2139. <https://doi.org/10.1021/jf3040463>

LING, M. H., 2022. *New approaches for photodynamic therapy: three-dimensional cell and organ-on-chip culture with hypericin delivery by micro and nanoemulsion systems*. São Carlos: Universidade de São Paulo, 142 p. Tese de Doutorado em Ciências.

LU, W. C. et al. 2018. Preparation, characterization, and antimicrobial activity of nanoemulsions incorporating citral essential oil. *Journal of food and drug analysis*, v. 26, n. 1, pp. 82-89. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2016.12.018>

McCLEMENTS, D. J. 2012. Nanoemulsions versus microemulsions: terminology, differences, and similarities. *Soft Matter*, 8(6), 1719–1729. <https://doi.org/10.1039/C2SM06903B>

McCLEMENTS, D. J.; JAFARI, S. M. 2018. General aspects of nanoemulsions and their formulation. In: JAFARI, S. M. and McCLEMENTS, D. J., eds. *Nanoemulsions: formulation, applications and characterization*. London: Academic Press, pp. 3-20. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-811838-2.00001-1>.

PEREIRA, S. F. et al. 2021. Energy Approach for the Preparation of Nano-Emulsions with a High Citral-Content Essential Oil. *Molecules*, v. 26, n. 12, pp. 3666. <https://doi.org/10.3390/molecules26123666>

PRAKASH, A and VADIVEL, V. 2020. Citral and linalool nanoemulsions: impact of synergism and ripening inhibitors on the stability and antibacterial activity against *Listeria monocytogenes*. *Journal of Food Science and Technology*, v. 57, n. 4, pp.1495–1504. doi.org/10.1007/s13197-019-04185-8.

RAO, M. et al. 2024. Phyto-cosmeceutical gel containing curcumin and quercetin loaded mixed micelles for improved anti-oxidant and photoprotective activity. *Colloids*

and *Surfaces B: Biointerfaces*, v. 237, pp. 113837.

<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2024.113837>

SADDIQ, A. A. and KHAYYAT, S. A. 2010. Chemical and antimicrobial studies of monoterpene: Citral. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, v. 98, n. 1, pp. 89-93.

<https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2010.05.004>

SANTOS, A. C. et al. 2019. Nanotechnology for the development of new cosmetic formulations. *Expert opinion on drug delivery*, v. 16, n. 4, pp. 313-330.

<https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1585426>

SINGH, P. et al. 2021. The role of quercetin in plants. *Plant Physiology and Biochemistry*, v. 166, pp. 10-19. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2021.05.023>

SINGH, Y. et al. 2017. Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. *Journal of controlled release*, v. 252, pp. 28-49.

<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.03.008>

SOLANS, C. and SOLÈ, I. 2012. Nano-emulsions: formation by low-energy methods. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, v. 17, n. 5, pp. 246-254.

<https://doi.org/10.1016/j.cocis.2012.07.003>

ULUSOY, H. G. and SANLIER, N. 2020. A minireview of quercetin: From its metabolism to possible mechanisms of its biological activities. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 60, n. 19, pp. 3290-3303.

<https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1683810>

YADWADE, R. et al. 2021. Nanotechnology in cosmetics: pros and cons. *Nano Express*, v. 2, n. 2, pp. 022003. doi: 10.1088/2632-959X/abf46b

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

A pesquisa e desenvolvimento de sistemas nanoestruturados para finalidade cosméticas, como o sistema baseado em citral e quercetina, destaca a importância da nanotecnologia na criação de produtos eficazes, estáveis e inovadores. Os resultados alcançados sugerem que a combinação de ativos naturais em sistemas nanoestruturados pode não apenas melhorar a eficácia dos produtos, mas também ampliar a segurança e estabilidade das formulações e abrem a possibilidade de um futuro estudo de avaliação de eficácia e segurança para o lançamento de um produto inovador com finalidade cosmética.

. A metodologia aplicada demonstrou ser simples, de baixo custo, reprodutível e alinhada com os princípios da inovação em tecnologias verdes e a tendência de consumo minimalista e sustentável. Para validar a aplicação dessa nanoemulsão em escala comercial, torna-se fundamental avançar com estudos de eficácia e segurança. Entre os principais ensaios recomendados estão os testes de irritabilidade cutânea, fototoxicidade, comportamento de penetração na pele, atividade antioxidante funcional e avaliações clínicas de desempenho cosmético (como hidratação, elasticidade e uniformização do tom). Esses avanços fortalecem a proposta de um produto cosmético inovador e tecnicamente viável, com potencial de mercado em nichos voltados à saúde da pele, bem-estar e beleza consciente.

- AGHABABAEI, F.; HADIDI, M. Physicochemical properties and potential applications of quercetin and its nanoformulations in food and pharmaceuticals: A review. **Journal of Functional Foods**, v. 104, p. 105487, 2023. DOI: 10.1016/j.jff.2023.105487.
- ALGAHTANI, M.; AHMAD, M. Z.; AHMAD, J. Nanoemulsion: an advanced platform for topical delivery of natural bioactives. **Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery**, v. 17, n. 2, p. 121–132, 2022. <https://doi.org/10.2174/1574891X17666210604144306>.
- ALIZADEH, L.; EBRAHIMZADEH, M. H. Quercetin and its nanoformulations: Challenges and opportunities in drug delivery and bioavailability. **Current Pharmaceutical Design**, v. 28, n. 2, p. 101–111, 2022. DOI: 10.2174/138161282866211229111142.
- ALMEIDA, H. et al. Quercetin-loaded nanocarriers for skin delivery: A review. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 188, p. 110807, 2020. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2020.110807.
- BAJERSKI, Lisiane et al. The use of Brazilian vegetable oils in nanoemulsions: an update on preparation and biological applications. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 52, n. 03, p. 347-363, 2016.
- BOSE, S.; MICHNIAK-KOHN, B. Preparation and characterization of nanocrystals for dermal delivery of quercetin. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 85, n. 3 Pt B, p. 807–813, 2013. DOI: 10.1016/j.ejpb.2013.01.017.
- CAPETTI, Francesca et al. Citral-containing essential oils as potential tyrosinase inhibitors: A bio-guided fractionation approach. **Plants**, v. 10, n. 5, p. 969, 2021.
- DIAS, D. A.; URBAN, S.; ROESSNER, U. A historical overview of natural products in drug discovery. **Metabolites**, v. 2, n. 2, p. 303–336, 2012. DOI: 10.3390/metabo2020303.
- DIAS, L. R. M.; PINTO, R. M. A.; SILVA, R. S. Quercetina: propriedades farmacológicas, aplicações terapêuticas e potenciais usos na área cosmética. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 102, n. 1, p. 52–64, 2021.
- FAROOQI, A. A. et al. Quercetin-mediated regulation of signaling pathways and its role in oxidative stress and inflammation. **BioMed Research International**, v. 2022, p. 1–12, 2022. DOI: 10.1155/2022/1052478.
- FERNANDES, R. P. et al. The role of essential oils in cosmetic dermatology. **Cosmetics**, v. 9, n. 2, p. 51, 2022. DOI: 10.3390/cosmetics9020051.

REFERÊNCIAS

- GARCIA, C. et al. Nanoemulsões e seus mecanismos de formação: revisão sobre aspectos físico-químicos e aplicações cosméticas. **Brazilian Journal of Development**, v. 10, n. 3, p. 14311–14327, 2024. <https://doi.org/10.34117/bjdv10n3-098>.
- GORJIAN, S.; MIHANKHAH, A.; KHALIGH, S. E. A review on nanoemulsions: preparation, characterization, and applications in drug delivery. **Heliyon**, v. 8, n. 12, p. e12173, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12173>.
- GUPTA, A. et al. Nanoemulsions: formation, stability, and applications. **Soft Materials**, v. 14, n. 2, p. 104–115, 2016. <https://doi.org/10.1080/1539445X.2015.1127205>.
- GUTIÉRREZ-PACHECO, M. M. et al. Essential oils and their components as potential modulators of oxidative stress and inflammation in skin diseases. **Antioxidants**, v. 12, n. 4, p. 889, 2023. DOI: 10.3390/antiox12040889.
- HAN, H. K. et al. Enhanced transdermal delivery of quercetin using microemulsions: In vitro and in vivo studies. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 40, n. 5, p. 703–710, 2014. DOI: 10.3109/03639045.2013.804448.
- JAISWAL, M.; DUDHE, R.; SHARMA, P. K. Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. **3 Biotech**, v. 5, p. 123–127, 2015. <https://doi.org/10.1007/s13205-014-0214-0>.
- KUMAR, N.; VERMA, A. K.; MANDAL, S. C. Nanotechnology in cosmetics: a review. In: **Applications of Nanotechnology in Drug Delivery**. Academic Press, 2021. p. 165–181. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820777-2.00010-3>.
- LEE, J. Y. et al. Protective effects of quercetin against UVB-induced skin aging in hairless mice. **Nutrition Research and Practice**, v. 15, n. 1, p. 87–96, 2021. DOI: 10.4162/nrp.2021.15.1.87.
- LEE, Y. H. et al. Anti-inflammatory effects of citral on LPS-stimulated human keratinocytes via inhibition of NF- κ B pathway. **Molecules**, v. 26, n. 3, p. 594, 2021. DOI: 10.3390/molecules26030594.
- LI, X. et al. Natural products targeting tyrosinase: Current progress, perspectives and challenges. **Phytomedicine**, v. 115, p. 154859, 2023. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154859.
- LIMA-CHERUBIM, A. P. et al. Antioxidant activity and photoprotective potential of Brazilian Cerrado plant extracts: Prospective natural ingredients for skin care products. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 204, p. 111803, 2020. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2020.111803.
- LING, T. et al. Citral as a natural additive in skincare: Antioxidant and anti-inflammatory properties. **Molecules**, v. 27, n. 1, p. 45, 2022. <https://doi.org/10.3390/molecules27010045>.

REFERÊNCIAS

- LING, Y. et al. Recent advances in biological activities and delivery systems of citral: A review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 163, p. 113013, 2022. DOI: 10.1016/j.fct.2022.113013.
- LU, M. et al. Antibacterial and antifungal activity of citral: A review. **Natural Product Research**, v. 32, n. 5, p. 596–602, 2018. DOI: 10.1080/14786419.2017.1378325.
- LUO, Y. et al. The effects of Centella asiatica on wound healing: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 22, p. 8430, 2020. DOI: 10.3390/ijms21228430.
- McCLEMENTS, D. J.; JAFARI, S. M. General aspects of nanoemulsions and their formulation. In: JAFARI, S. M.; McCLEMENTS, D. J. (Eds.). **Nanoemulsions: formulation, applications and characterization**. Elsevier Inc, p 3-20, 2018.
- MICHALA, D.; PRITSA, D. The flavonoid quercetin: Physicochemical properties, therapeutic potential and delivery challenges. **Current Medicinal Chemistry**, v. 29, n. 13, p. 2317–2335, 2022. DOI: 10.2174/0929867329666220218105736.
- NWEZE, J. A.; TSEAA, K.; EKPE, L. Flavonoids: Chemistry, classification, sources, and potential applications in nutraceuticals and pharmaceuticals. **Journal of Food Biochemistry**, v. 46, n. 2, e14163, 2022. DOI: 10.1111/jfbc.14163.
- PEREIRA, M. P. et al. Citral-loaded nanoemulsion for cosmetic use: development, stability, and evaluation of antioxidant and antibacterial activities. **Industrial Crops and Products**, v. 160, p. 113093, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.113093>.
- PEREIRA, R. G. F. A. et al. Nanoencapsulation of essential oils for cosmetics: A review. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 593, p. 120147, 2021. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.120147.
- RAHMAN, M. A. et al. Formulation and characterization of citral-loaded nanoemulsions: Enhancement of stability and biological activity. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 194, p. 111224, 2020. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2020.111224.
- RAO, J. et al. Recent strategies to improve the oral bioavailability of quercetin: Current status and future perspectives. **Drug Delivery**, v. 31, n. 1, p. 56–72, 2024. DOI: 10.1080/10717544.2024.2303421.
- SADDIQ, A. A.; KHAYYAT, S. A. Chemical and antimicrobial studies of monoterpene: Citral. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 98, n. 1, p. 89–93, 2010. DOI: 10.1016/j.pestbp.2010.05.003.
- SADDIQ, N. A.; KHAYYAT, S. A. Chemical analysis and antimicrobial activity of essential oil constituents from aromatic plants. *Journal of Taibah University for Science*, v. 4, n. 2, p. 131–138, 2010. [https://doi.org/10.1016/S1658-3655\(13\)60018-8](https://doi.org/10.1016/S1658-3655(13)60018-8).

REFERÊNCIAS

SHARMA, R. et al. Synergistic cosmetic formulations with quercetin: Advances in skin care and anti-aging applications. **Cosmetics**, v. 9, n. 4, p. 109, 2022. DOI: 10.3390/cosmetics9040109.

SINGH, A. et al. Solubility enhancement of quercetin using solid dispersion approach for improved skin delivery. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 11, n. 1, p. 131–138, 2021. DOI: 10.34172/apb.2021.016.

SINGH, Y. et al. Nanoemulsions: current advances in their therapeutic roles and delivery systems. **Nanomedicine**, v. 12, n. 3, p. 209–227, 2017. <https://doi.org/10.2217/nnm-2016-0294>.

SOUZA, F. L.; MOURA, S. C. S. R.; RIBEIRO, A. P. B. Nanoencapsulação de compostos bioativos naturais: uma alternativa para aplicação cosmética. **Revista Brasileira de Pesquisa em Alimentos**, São Paulo, v. 10, n. 3, p. 47–57, 2019. ISSN: 2237-4166.

TAYEB, H. H. et al. Nanoemulsions in cosmetics: current status and future perspectives. **Cosmetics**, v. 8, n. 3, p. 72, 2021. <https://doi.org/10.3390/cosmetics8030072>.

THEOCHARI, M. et al. Nanodispersions in cosmetic delivery systems: recent advances and future perspectives. **Cosmetics**, v. 8, n. 2, p. 44, 2021. <https://doi.org/10.3390/cosmetics8020044>.

ULUSOY, H. I.; SANLIER, N. A minireview of quercetin: From its metabolism to possible mechanisms of its biological activities. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 17, p. 3290–3303, 2020. DOI: 10.1080/10408398.2019.1688257.

ZHAO, Y. et al. Quercetin nanoemulsion: A novel formulation for improving skin delivery and efficacy. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 226, p. 113286, 2023. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2023.113286.

LISTA DE APÊNDICES

APÊNCIDE I - Tabela com valores do teste ANOVAS e comparações múltiplas da rampa linear de aquecimento.

2way ANOVA					
	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F (DFn, DFd)	<i>p</i> valor
Interação	85154	5	17031	F (5, 20) = 372,9	P<0,0001
Fatores (tamanho médio e IP)	53018	1	53018	F (1, 4) = 1233	P<0,0001
Temperatura	84847	5	16969	F (1,001, 4,003) = 371,6	P<0,0001
Sujeito	172,0	4	43,00	F (4, 20) = 0,9415	P=0,4604
Resíduo	913,4	20	45,67		
Comparações múltiplas					
Teste de comparações múltiplas de Tukey	Diferença média	Intervalo de confiança de da	Significante?	Resumo	<i>p</i> -valor ajustado

LISTA DE APÊNDICES

		diferença (95,00%)			
<i>Tamanho médio de gotículas (nm)</i>					
25 vs. 35	-2,280	-5,137 to 0,5765	Não	ns	0,0769
25 vs. 45	-10,63	-11,62 to - 9,631	Sim	****	<0,0001
25 vs. 55	-25,31	-26,12 to - 24,51	Sim	****	<0,0001
25 vs. 65	-52,78	-55,08 to - 50,48	Sim	****	<0,0001
25 vs. 75	-274,6	-386,9 to - 162,2	Sim	**	0,0095
35 vs. 45	-8,347	-10,45 to - 6,244	Sim	**	0,0021
35 vs. 55	-23,03	-25,45 to - 20,61	Sim	****	<0,0001
35 vs. 65	-50,50	-55,41 to - 45,59	Sim	****	<0,0001
35 vs. 75	-272,3	-382,8 to - 161,8	Sim	**	0,0093
45 vs. 55	-14,69	-15,01 to - 14,37	Sim	****	<0,0001
45 vs. 65	-42,15	-45,45 to - 38,85	Sim	****	<0,0001
45 vs. 75	-264,0	-375,3 to - 152,6	Sim	**	0,0100
55 vs. 65	-27,47	-30,56 to - 24,38	Sim	****	<0,0001
55 vs. 75	-249,3	-360,8 to - 137,7	Sim	*	0,0110

LISTA DE APÊNDICES

65 vs. 75	-221,8	-336,4 to - 107,2	Sim	*	0,0140
<i>Índice de polidispersão</i>					
25 vs. 35	-0,04720	-0,3623 a 0,2679	Não	ns	0,8001
25 vs. 45	-0,2681	-0,3852 a -0,1510	Não	*	0,0106
25 vs. 55	-0,3956	-0,5015 a -0,2897	Sim	**	0,0029
25 vs. 65	-0,1458	-0,2580 a -0,03366	Não	*	0,0300
25 vs. 75	0,08583	-0,05259 a 0,2243	Não	ns	0,1229
35 vs. 45	-0,2209	-0,4196 a -0,02216	Sim	*	0,0407
35 vs. 55	-0,3484	-0,5576 a -0,1392	Sim	*	0,0184
35 vs. 65	-0,09863	-0,3096 a 0,1124	Não	ns	0,2022
35 vs. 75	0,1330	-0,2728 a 0,5389	Não	ns	0,3549
45 vs. 55	-0,1275	-0,1415 a -0,1135	Sim	****	<0,0001
45 vs. 65	0,1223	0,09671 a 0,1478	Sim	***	0,0006
45 vs. 75	0,3539	0,1249 a 0,5830	Sim	*	0,0213
55 vs. 65	0,2498	0,2172 a 0,2823	Sim	****	<0,0001
55 vs. 75	0,4814	0,2663 a 0,6966	Sim	*	0,0110

LISTA DE APÊNDICES

65 vs. 75	0,2317	-0,003796 a 0,4671	Não	ns	0,0516
-----------	--------	-----------------------	-----	----	--------