



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102015017334-2 A2

(22) Data do Depósito: 21/07/2015

(43) Data da Publicação: 24/01/2017



(54) **Título:** PROCESSO DE PREPARO DE FILMES POLIMÉRICOS SECOS, FORMULAÇÃO DE FILMES POLIMÉRICOS SECOS OBTIDA E SEU USO

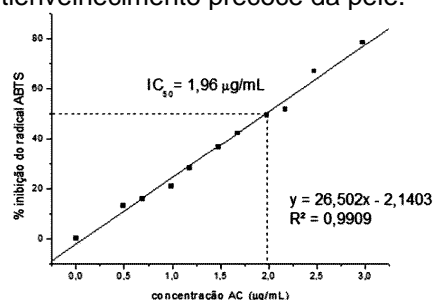
(51) **Int. Cl.:** C08J 3/075; C08L 33/08; C08K 3/34; C08K 5/09; A61K 8/00

(73) **Titular(es):** UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO

(72) **Inventor(es):** CAROLINE MAGNANI SPAGNOL; MARCOS ANTONIO CORRÊA; VERA LÚCIA BORGES ISAAC; HÉRIDA REGINA NUNES SALGADO

(74) **Procurador(es):** FABIOLA DE MORAES SPIANDORELLO

(57) **Resumo:** PROCESSO DE PREPARO DE FILMES POLIMÉRICOS SECOS, FORMULAÇÃO DE FILMES POLIMÉRICOS SECOS OBTIDA E SEU USO. O presente pedido de patente de invenção faz referência a um processo de preparo de filmes poliméricos secos compreendendo ácido cafeico, o qual é um componente com elevada atividade antioxidante, previne o envelhecimento precoce da pele e seguro nas concentrações estabelecidas de acordo com os testes realizados. Além disso, a formulação de filmes poliméricos secos proposta é uma alternativa tecnológica pela sua facilidade e segurança no transporte, já que o peso e risco de vazamento são inconvenientes praticamente eliminados. Ainda, foram realizados testes comparativos com formulações em emulsão, nos quais estes mostram que a formulação de filmes poliméricos secos possui maior liberação do ácido cafeico (AC) no decorrer do tempo, permeou mais, e a porcentagem de AC retido na pele foi maior que da emulsão. Portanto, a invenção se refere à formulação de filmes poliméricos secos obtida, bem como seu uso como um produto cosmetodermatológico com ação antioxidante e antienvelhecimento precoce da pele.



**PROCESSO DE PREPARO DE FILMES POLIMÉRICOS SECOS, FORMULAÇÃO
DE FILMES POLIMÉRICOS SECOS OBTIDA E SEU USO**

Campo da invenção:

[001] A presente invenção se aplica no campo da ciência médica, de forma mais específica na área dermocosmética, e faz referência a um processo de preparo de filmes poliméricos secos compreendendo ácido cafeico.

[002] Adicionalmente, a invenção se refere à formulação de filmes poliméricos secos obtida, bem como seu uso como um produto cosmetodermatológico com ação antioxidante e antienvelhecimento precoce da pele.

Fundamentos da invenção:

[003] A palavra cosmético faz referência a enfeitar, adornar, embelezar. No entanto, desde a Antiguidade até os dias atuais, os cosméticos ultrapassam o conceito de serem preparações destinadas simplesmente a conservar a beleza, já que cuidar bem da pele não é um simples ato de vaidade, mas importante requisito para a manutenção da saúde e bem-estar geral do indivíduo.

[004] Cada vez mais estratégias têm sido sugeridas para que se mantenha a pele mais saudável e com aparência mais jovem, dentre elas, o uso de compostos antioxidantes.

[005] Os compostos fenólicos são antioxidantes naturais que ocorrem de maneira universal no reino vegetal e fazem parte de um grande e complexo grupo de substâncias orgânicas. Dentre estes compostos, existem os derivados do ácido cinâmico, também chamados de fenilpropanóides, que são estruturas com nove carbonos, sendo o ácido cafeico (AC) um representante deste grupo.

[006] O AC possui potencial antioxidante mais elevado

do que outros compostos antioxidantes existentes no mercado, além de maior estabilidade e de não apresentar citotoxicidade nas concentrações necessárias para apresentar atividade. Ainda, induz a produção de colágeno, prevenindo o envelhecimento precoce da pele.

[007] Assim, muitas estratégias têm sido sugeridas pelas indústrias cosméticas para o preparo de produtos antienvhecimento, como por exemplo, emulsões compreendendo antioxidantes.

[008] No entanto, o ácido cafeico é pouco explorado como agente antioxidante, em vista de poucos estudos que relacionam sua eficácia e segurança quanto à permeação através da pele.

[009] Embora as emulsões sejam muito utilizadas como sistemas de liberação de ativos cosméticos para uso tópico, estas são também termodinamicamente instáveis, pois são formadas por misturas complexas, de uma grande variedade de excipientes com características apolares ou polares, imiscíveis entre si, e estabilizadas por um agente tensoativo emulsificante. Além disso, as emulsões podem sofrer alterações em decorrência da temperatura, transporte e tempo de armazenamento. Ainda, possuem baixa porcentagem de liberação e permeação de ativo; e, quando possuem antioxidantes, tal como o ácido ascórbico, este apresenta baixa atividade e algumas vezes até efeito citotóxico.

[010] Sendo assim, a fim de eliminar esses problemas, a presente invenção propõe uma alternativa de veículo para o AC, na forma de filmes poliméricos secos.

[011] Os referidos filmes poliméricos são preparações desenvolvidas na forma de uma película seca que, ao serem

aplicados na pele úmida, se dissolvem rapidamente, deixando sobre a mesma seus componentes.

[012] Portanto, os cosméticos em filmes poliméricos representam uma inovação que pode substituir os produtos tradicionais, por proporcionarem maior praticidade e facilidade de uso e de transporte, mantendo a eficácia e a segurança necessária a um cosmético.

[013] Além disso, os filmes poliméricos demonstraram maior porcentagem de liberação e permeação do ácido cafeico na epiderme e derme, em relação a uma emulsão tradicional. Sendo assim, pode ser utilizado na pele como inibidor de radicais livres, evitando assim o envelhecimento precoce.

[014] Em vista disso, uma vez que o fotoenvelhecimento da pele é uma das preocupações dermatológicas mais comuns e a fim de facilitar o uso de produtos para essa finalidade, a presente invenção propõe um processo de preparo de filmes poliméricos secos compreendendo ácido cafeico, bem como a formulação de filmes poliméricos secos obtida e seu uso como um produto cosmetodermatológico com ação antioxidante e antienvelhecimento precoce da pele.

Estado da técnica:

[015] Poucos documentos do estado da técnica descrevem processos de preparo de formulações compreendendo antioxidantes para aplicação dérmica.

[016] O documento de anterioridade DE102007022448 é o mais próximo a presente invenção e descreve um composto cosmético ou dermatológico com características antioxidantes. Entretanto, o mesmo possui como diferenças o fato de não utilizar ácido cafeico e de não ser obtido em aspecto seco, além de proporcionar iluminação à pele

(aspecto não abordado na presente invenção).

[017] Portanto, não é conhecida no estado da técnica uma tecnologia que descreva um processo de preparo de filmes poliméricos secos compreendendo ácido cafeico, bem como uma formulação de filmes poliméricos secos obtida e seu uso como um produto cosmetodermatológico com ação antioxidante e antienvelhecimento precoce da pele, tal como descrito na presente invenção.

Breve descrição da invenção:

[018] A presente invenção faz referência aum processo de preparo de filmes poliméricos secos compreendendo ácido cafeico.

[019] Adicionalmente, a invenção se refere à formulação de filmes poliméricos secos obtida, bem como seu uso como um produto cosmetodermatológico com ação antioxidante e antienvelhecimento precoce da pele.

Breve descrição das figuras:

[020] Para obter uma total e completa visualização do objeto desta invenção, são apresentadas as figuras as quais se fazem referências, conforme se segue.

[021] A figura 1 é uma fotografia da formulação de filmes poliméricos secos obtida através do processo aqui descrito.

[022] A figura 2A representa graficamente a curva analítica da atividade antioxidante do ácido cafeico pelo método de inibição do radical DPPH.

[023] A figura 2B representa graficamente a curva analítica da atividade antioxidante do ácido ascórbico pelo método de inibição do radical DPPH.

[024] A figura 3A representa graficamente a curva

analítica da atividade antioxidante do ácido cafeico pelo método de inibição do radical ABTS.

[025] A figura 3B representa graficamente a curva analítica da atividade antioxidante do ácido ascórbico pelo método de inibição do radical ABTS.

[026] A figura 4A representa graficamente a curva dose-resposta para o tratamento das células HepG2 com diferentes concentrações de AC.

[027] A figura 4B representa graficamente a curva dose-resposta para o tratamento das células HaCat com diferentes concentrações de AC.

[028] A Figura 5 representa graficamente o espectro na região ultravioleta da solução de ácido cafeico na concentração de 4 µg/mL em solução de etanol e água (40:60).

[029] A Figura 6 representa graficamente a espectroscopia de absorção na região infravermelho de ácido cafeico em pastilhas de KBr.

[030] As figuras 7A e 7B representam graficamente a porcentagem de liberação do ácido cafeico dos filmes poliméricos secos compreendendo 0,2, 0,5 e 1% do ativo nos tempos 0,5, 1, 2, 4, 6 e 8 h, em que (A) é um gráfico de barras e (b) um gráfico de linha de tendência, respectivamente.

[031] A Figura 8 representa graficamente a quantidade em µg de ácido cafeico liberado dos filmes poliméricos secos compreendendo 0,2, 0,5 e 1% do ativo por unidade de área (cm²) nos tempos 0,5, 1, 2, 4, 6 e 8 h.

[032] As figuras 9A-C representam graficamente o modelo Higuchi para o filme polimérico seco em que (A) é de 1% AC,

(B) é de 0,5% AC e (C) é de 0,2% AC, respectivamente.

[033] A Figura 10 representa graficamente a porcentagem de permeação do ácido cafeico das formulações em emulsão e em filme polimérico seco nos tempos 0,5, 1, 2, 4, 6 e 8h.

[034] A Figura 11 representa graficamente a porcentagem de ácido cafeico retido no estrato córneo e na epiderme/derme nas formulações em emulsão e em filme polimérico seco.

Descrição detalhada da invenção:

[035] A presente invenção se refere a um processo de preparo de filmes poliméricos secos compreendendo ácido cafeico.

[036] O processo de preparo desses filmes compreende as etapas de:

- a) Dispersar o agente geleificante em água, sob agitação que varia de 250 a 350 rpm;
- b) Adicionar o agente filmógeno aos poucos, o composto umectante, o composto emoliente e ácido cafeico sob agitação que varia de 250 a 350 rpm, até a obtenção de um gel viscoso;
- c) Aplicar o gel obtido na etapa "b" em moldes das células de Franz ou de superfície lisa;
- d) Secar o filme obtido na etapa "c" à temperatura que varia de 25 a 35 °C até 75 a 85% do peso.

[037] Na etapa "a", o agente geleificante é disperso em água na concentração de 1%, sob agitação que varia de 250 a 350 rpm, preferencialmente 300 rpm.

[038] O agente geleificante utilizado é selecionado do grupo que consiste dos poliácridatos, preferencialmente poliácridato de sódio, o qual é um homopolímero aniônico

pré-neutralizado.

[039] O agente filmógeno é selecionado do grupo que consiste em polímeros hidrofílicos, preferencialmente o pullulan, em uma proporção de 6% da formulação total.

[040] Na etapa "b", o ácido cafeico é adicionado na dispersão na concentração de 1% em massa. Essa é a concentração mais indicada de acordo com os resultados aqui apresentados, no qual esta apresentou maior eficiência e não citotoxicidade.

[041] Ainda na etapa "b", são adicionados também outros compostos, que são: um composto umectante e solubilizante em uma proporção de 1 até 4%, preferencialmente 1,5%; e um composto emoliente e umectante em uma proporção de 1 até 3%, preferencialmente 1% da formulação total.

[042] O composto umectante e solubilizante utilizado é selecionado do grupo que consiste em propilenoglicol, sorbitol e glicerina, preferencialmente propilenoglicol.

[043] O composto emoliente e umectante utilizado é selecionado do grupo dos silicones, preferencialmente dimeticona.

[044] Na etapa "c", utiliza-se 0,3 g do gel obtido na etapa "b" para a aplicação nos moldes da célula de Franz em caso de estudo de liberação. Em uma modalidade alternativa, utiliza-se 10 g do gel obtido para a aplicação nos moldes de superfície lisa, tal como placa de petri.

[045] A formulação de filmes poliméricos secos obtida de acordo com o processo descrito na presente invenção está demonstrada na Figura 1 e compreende:

- um agente geleificante em uma proporção de 1% para que ocorra a correta formação do filme;

- um agente filmógeno em uma proporção de 6% para que ocorra a correta formação do filme;
- um composto umectante e solubilizante em uma proporção que varia de 1 até 4%, preferencialmente 1,5%; e
- um composto emoliente e umectante em uma proporção que varia de 1 até 3%, preferencialmente 1%;
- ácido cafeico em uma proporção de 1%.

[046] O agente filmógeno é selecionado do grupo que consiste em polímeros hidrofílicos, preferencialmente o pullulan.

[047] O agente geleificante é selecionado do grupo que consiste em poliacrilatos, preferencialmente poliacrilato de sódio, o qual é um homopolímero aniônico pré-neutralizado.

[048] O composto umectante e solubilizante é selecionado do grupo que consiste em propilenoglicol, sorbitol e glicerina, preferencialmente propilenoglicol.

[049] O composto emoliente e umectante é selecionado do grupo dos silicones, preferencialmente dimeticona.

[050] Adicionalmente, esta invenção se refere ao uso dos filmes poliméricos secos compreendendo ácido cafeico como um produto cosmetodermatológico com ação antioxidante e antienvhecimento precoce da pele.

Caracterização do ácido cafeico (AC):

- Avaliação da solubilidade:

[051] Os resultados obtidos no teste de solubilidade para AC em diferentes solventes encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 - Solubilidade do AC em diferentes solventes a 25 °C.

Solventes	Termo descritivo
-----------	------------------

Etanol	Solúvel
Água	Praticamente insolúvel
Metanol	Solúvel
Dimetilsulfóxido	Facilmente solúvel
Etanol: Água (40:60) pH 2,5	Ligeiramente solúvel
Tampão fosfato pH 7,4 + 1% de polissorbat 80	Ligeiramente solúvel

[052] A solubilidade é um método qualitativo que caracteriza a amostra de acordo com a sua polaridade, sendo útil na identificação e pureza dos fármacos.

[053] De acordo com os parâmetros avaliados, os resultados obtidos para o AC indicam que ele é facilmente solúvel em dimetilsulfóxido, solúvel em etanol e metanol, ligeiramente solúvel na solução de etanol: água (40:60) pH 2,5, pouco solúvel em tampão fosfato pH 7,4 acrescido de 1% de polissorbat 80 e praticamente insolúvel em água.

- Avaliação do potencial antioxidante pelo método de inibição do radical DPPH:

[054] A avaliação prévia da atividade antioxidante do AC foi realizada utilizando o método da inibição do radical DPPH. Este método é baseado na captura do radical DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil) por antioxidantes e, assim, produzindo um decréscimo da absorvância a 515 nm, uma vez que quando o radical é estabilizado, passa de coloração violeta a amarelo-claro.

[055] Para tanto, foram construídas duas curvas analíticas de atividade antioxidante, uma com AC, com concentrações de 0 a 4 µg/mL (Figura 2A) e outra com ácido ascórbico, com concentrações de 0 a 4,57 µg/mL (Figura 2B). A partir desta curva, foi obtida a equação da reta, que fornece informações suficientes para que seja calculada a

quantidade de substância necessária para que seja alcançada a inibição de 50% dos radicais livres (IC_{50}) presentes no meio de análise.

[056] Através das equações da reta apresentadas nas Figuras 2A e 2B, foi possível inferir que o IC_{50} do AC foi 2,39 e do ácido ascórbico foi 2,69, ou seja, uma menor quantidade de AC é necessária para inibir 50% do radical DPPH, o que demonstra uma maior atividade.

- Avaliação do potencial antioxidante pelo método de inibição do radical ABTS:

[057] A avaliação da atividade antioxidante através do método de inibição do radical ABTS baseia-se no fato de que, na ausência de um antioxidante, o ABTS assume coloração verde escuro, no entanto, quando é sequestrado por um antioxidante, torna-se verde claro. Assim, a coloração fica mais clara à medida que a concentração do antioxidante aumenta.

[058] Com os resultados obtidos, foi possível construir um gráfico da porcentagem de inibição do radical ABTS em função da concentração do antioxidante. O resultado obtido está demonstrado na Figura 3A, com experimento realizado com o AC.

[059] A partir da equação da reta apresentada na Figura 3A, foi calculado que o IC_{50} do AC (concentração necessária do antioxidante para inibir 50% do radical ABTS) é de 1,96 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Ainda, a partir da equação da reta apresentada na Figura 3B, calcula-se que o IC_{50} do ácido ascórbico é de 2,28 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

[060] Assim, em virtude dos resultados, conclui-se que o AC é um antioxidante mais potente que o ácido ascórbico,

uma vez que uma quantidade menor do primeiro é suficiente para inibir 50% do ABTS.

- Avaliação do potencial citotóxico:

[061] A avaliação da citotoxicidade do AC foi elaborada por meio de dois tipos celulares, a HepG2 e a HaCat. As células hepáticas HepG2 foram escolhidas para atuar como um parâmetro da principal via de metabolismo no organismo humano, assim possibilita avaliar a toxicidade do produto através do seu metabólito formado nessas células. Como o foco da presente invenção está na área cosmética, os queratinócitos HaCat foram selecionados por se tratarem do principal tipo celular da pele.

[062] Na Figura 4A, estão apresentados os resultados obtidos para a linhagem HepG2. Uma curva dose *versus* resposta foi construída, sendo então possível utilizar a equação da reta, gerada por regressão linear, para determinar a IC₅₀ do AC, ou seja, a concentração do produto necessária para causar a letalidade de 50% das células.

[063] O mesmo processo foi conduzido para as células HaCat e os resultados obtidos são observados na Figura 4B.

[064] Os resultados são promissores, uma vez que a concentração de AC que inibiu o crescimento de 50% das células HepG2 (IC₅₀=781,8 µg/mL) é aproximadamente 330 a 400 vezes maior que a concentração necessária para inibir 50% de radicais DPPH (IC₅₀ DPPH= 2,39 µg/mL) e ABTS (IC₅₀ ABTS= 1,96 µg/mL) respectivamente.

[065] A concentração máxima de AC testada (1140 µg/mL) não atingiu 50% de morte celular em células HaCat, podendo-se afirmar que o AC é seguro nas condições testadas, podendo ser aplicado em produtos de uso tópico.

- Espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta:

[066] O ativo mostrou-se solúvel no solvente testado e os espectros de absorção da substância de referência apresentaram máxima absorvância em 325 nm (Figura 5) e foi este o comprimento de onda selecionado para prosseguir as análises por CLAE.

- Espectrofotometria de absorção na região do infravermelho:

[067] Analisando o espectro de absorção do AC na região do infravermelho, apresentado na Figura 6, pode ser observado que as bandas fortes na região de 3600 a 3200 cm^{-1} indicam estiramento axial do grupo -OH. Não existem bandas fortes em torno de 2900 cm^{-1} já que o AC não apresenta estiramento C-H (sp^3), que aparece em quase todos os espectros de compostos orgânicos. A existência de uma banda forte de 3200-3010 indica o estiramento da ligação C-H de alcenos (C-H sp^2). A região de estiramento do grupo carbonila é de 1850-1650 cm^{-1} , no entanto, esta banda pode ser significativamente deslocada para números de onda mais baixos, o que pode indicar um efeito de ressonância forte na estrutura do grupo carbonila. As bandas encontradas de 1600-1450 cm^{-1} indicam a deformação axial de grupamento C=C do anel aromático (vide Figura 6).

Caracterização do filme:

- Exame macroscópico dos filmes:

[068] Os filmes produzidos foram mantidos em dessecador e análises macroscópicas foram realizadas para detectar a presença de bolhas, fissuras e/ou rachaduras, a fim de garantir sua integridade.

[069] Assim, a análise macroscópica permitiu observar que todos os filmes preparados estavam translúcidos, incolores, flexíveis, com superfície contínua e lisa.

- Determinação do perfil de absorção de água:

[070] O perfil de absorção de água, também chamado de perfil de intumescimento dos filmes, foi determinado em dispositivo de Enslin. Uma seção de cerca de 1 cm^2 de cada filme foi precisamente pesada e imediatamente disposta sobre a placa de vidro sinterizado do dispositivo. Em intervalos de tempo pré-determinados (30 s, 1 min, 2 min e 5 min), o volume de líquido absorvido pelo filme foi mensurado na pipeta do dispositivo. As análises foram conduzidas em meio aquoso. Os testes foram realizados em triplicata e os resultados expressos em porcentagem de líquido absorvido em relação à massa da amostra, de acordo com a equação ($\%I=V/m$), em que m é a massa inicial da película (g); V = volume (mL) de absorção médio; e $\% I$ = grau de absorção de água do filme (%).

[071] A característica de absorver água ou intumescer significa a captura de um líquido por um gel com respectivo aumento de volume, através de solvatação, como função de sua hidrofília, da estrutura de rede formada e do número de grupos ionizáveis presentes na estrutura polimérica. Pode ser descrito ainda como o processo de dissolução de um polímero em um solvente, a partir da difusão do solvente para dentro do polímero, produzindo intumescência do gel.

[072] Quando um polímero é colocado em um meio aquoso, as interações positivas entre a estrutura química da macromolécula e a água, como por exemplo, ligações de hidrogênio promovem o intumescimento. À medida que as

moléculas de água penetram na matriz as cadeias poliméricas tornam-se mais estendidas com conseqüente expansão e ordenamento da estrutura polimérica.

[073] Os filmes base obtiveram porcentagem de intumescimento (%I) de 18,2% e os filmes compreendendo AC apresentaram %I = 14,5% logo após 30 s do início do experimento, sendo que esse valor se manteve inalterado ao longo dos 5 minutos do teste. Esta capacidade de intumescimento é necessária para confirmar um processo eficaz de polimerização e reticulação.

[074] Os fenômenos de polimerização e reticulação são importantes para a matriz polimérica incorporar o princípio ativo e compor um sistema de liberação eficiente.

- Propriedades mecânicas:

[075] As propriedades mecânicas dos filmes foram avaliadas em analisador universal de textura (TA-XT2 - StableMicro Systems) equipado com prova em aço inoxidável com ponteira esférica ($D = 2,5$ cm). Secções dos filmes ($n = 6$) foram fixadas em suporte metálico com orifício circular ($D = 5$ cm) e a sonda metálica foi fixada a uma célula de carga de 5 kg e descerá perpendicularmente à superfície do filme com velocidade de 0,1 mm/s até perfurar o filme. Curvas de força versus deslocamento foram registradas e utilizadas para determinar a resistência à perfuração ($R_p = F/A$), em que F é a força requerida para a ruptura do filme e A é a área da secção do filme ($A = \pi r^2$), em que r é o raio do orifício. Ainda, foi determinado também o alongamento na perfuração ($A_p\% = \{[(\sqrt{r^2 + d^2}) - r]/r\} \cdot 100$), em que r é o raio do filme exposto no orifício da placa e d o deslocamento do dispositivo do ponto de contato até a

ruptura do filme.

[076] As principais propriedades mecânicas dos filmes são a resistência à tração e à elongação. A resistência à tração é expressa pela tração máxima desenvolvida pelo filme em um teste de tração. A elongação é a habilidade do filme em se estender. Os filmes obtidos devem ser resistentes à ruptura e à abrasão, fazendo com que o produto embalado não perca sua integridade e proteção por manuseio e transporte. Além disso, ele deve possuir flexibilidade o suficiente para se adaptar a eventuais deformações no produto embalado sem dano mecânico. Assim, os filmes poliméricos devem ser mecanicamente resistentes a quebras ou fissuras durante o processamento, transporte e armazenamento.

[077] As propriedades mecânicas dos materiais poliméricos são de grande importância e interesse científico e tecnológico, devido aos requisitos e/ou exigências que os diversos polímeros existentes devem atender na maior parte de suas aplicações. Valores de propriedades mecânicas tais como resistência à tensão, elongação, entre outros, podem servir como base de desempenho mecânico dos diferentes polímeros, contribuindo para seleção de materiais poliméricos para o projeto de uma peça ou produto.

[078] Os ensaios de tensão são realizados através da aplicação de uma força ao material sob condições controladas, geralmente deformação a velocidade constante, até a ruptura do material ou até que a tensão ou deformação alcance um valor pré-estabelecido. Durante o experimento, a carga ou tensão suportada pelo material (resposta do

material) e a deformação a ele imposta são registrados. Elongação é o incremento do comprimento entre marcas produzido no corpo de prova pelo carregamento sob tração.

[079] Assim, os valores de resistência à perfuração (R_p) e o alongamento na perfuração (A_p) após a adição do AC (0,25 MPa e 10%, respectivamente) diminuíram em relação ao filme base (0,29 MPa e 24%, respectivamente).

[080] Esses valores indicam que o filme base apresentou maior resistência à perfuração e alongamento em relação ao filme com ácido cafeico possivelmente pela maior formação de ligações cruzadas ou ligações covalentes intra e intermoleculares. Provavelmente o ácido cafeico atuou diminuindo as forças intermoleculares, fator que pode ter dificultado a interação entre as cadeias poliméricas da matriz.

Avaliação do perfil de liberação do AC a partir da formulação de filmes poliméricos secos:

[081] Os ensaios de liberação foram realizados com o filme compreendendo o AC nas concentrações de 1, 0,5 e 0,2%, respectivamente, com o intuito de avaliar se a concentração e/ou a formulação influencia no perfil de liberação do ativo.

[082] Para avaliar a liberação de AC contido no filme, a fase receptora foi coletada das células de Franz e, posteriormente, submetida à análise de quantificação do ativo por CLAE. A partir dos resultados obtidos, a concentração de AC na solução receptora foi calculada.

[083] Os dados obtidos das Figuras 7A e 7B revelam que ocorreu um aumento progressivo da porcentagem de liberação do AC com o passar do tempo de ensaio. Após 30 minutos de

ensaio, as porcentagens de liberação dos três filmes são, estatisticamente, iguais. Após 1 hora de experimento, foi possível observar um perfil de liberação diferente, onde o filme compreendendo 1% de ativo demonstra uma maior porcentagem de liberação em relação aos filmes compreendendo 0,5 e 0,2% de AC. Este resultado segue o mesmo perfil nas demais horas de avaliação.

[084] A partir destes resultados, também foi possível verificar a quantidade de ativo liberado da formulação por unidade de área de difusão (Figura 8). A área de difusão da célula de Franz do equipamento utilizado é de 1,77 cm².

[085] Além disso, foi avaliado o perfil cinético de liberação do ativo da formulação. Para isto, foram aplicados três modelos matemáticos para interpretação da cinética de liberação: zero ordem; primeira ordem e modelo de Higuchi. Os modelos cinéticos foram avaliados por meio da linearização dos dados da liberação de acordo com o tempo e porcentagem de AC liberado. O modelo de zero ordem representa a relação entre a quantidade de ativo liberado versus o tempo; o modelo de Higuchi representa a quantidade de ativo liberado versus a raiz quadrada do tempo, e o modelo de primeira ordem, o log da concentração de ativo liberado versus o tempo. Para a escolha do modelo mais adequado foi utilizado o coeficiente de correlação (r^2), que se aproxima da perfeita linearidade. Os resultados da linearização dos perfis de liberação estão apresentados nas Figuras 9A-C e na Tabela 2.

Tabela 2 - Valores do coeficiente de correlação linear do perfil cinético de liberação dos filmes compreendendo 0,2, 0,5 e 1% de AC.

	0,2%	0,5%	1%
Zero ordem	0,97713	0,96215	0,96891
Primeira ordem	0,87175	0,88411	0,82772
Modelo de Higuchi	0,99355	0,99612	0,99938

[086] Com base nos dados obtidos pelo ensaio, pode-se afirmar que as formulações usadas são capazes de liberar o AC nelas contidos, permitindo que haja o contato do mesmo com a pele e, assim, ocorra a disponibilidade para a penetração na superfície cutânea. A capacidade de penetração e permeação do ativo irá depender da capacidade em atravessar a camada córnea da pele e de características como lipofilicidade e tamanho da molécula.

Comparação da permeação e retenção cutâneas do AC em filme e em emulsão:

- Avaliação da permeação cutânea do AC contido nas formulações em filme e em emulsão:

[087] Os ensaios de permeação e retenção cutâneas foram realizados com a emulsão e o filme compreendendo o AC na concentração de 1%.

[088] Para escolha da concentração mais adequada de AC para realização dos estudos de permeação e retenção cutâneas, avaliou-se a concentração da solução receptora no tempo máximo de liberação (8 h) e comparou-se com os dados de atividade antioxidante e citotoxicidade obtidos em experimentos prévios.

[089] No estudo de liberação, 300 mg da emulsão ou filme foram aplicados na célula de Franz. Assim, nas formulações compreendendo 1% de AC, a quantidade total de ativo aplicado foi 3 mg ou 3000 µg.

[090] No experimento com a emulsão a 1%, a concentração de AC liberado na solução receptora no tempo de 8h foi de 45,30%, então, calcula-se que a concentração liberada em 7 mL de solução receptora foi 1359 µg, o que corresponde a 194 µg/mL. Já na liberação do filme a 1%, após 8 h de experimento foi obtido 58,94% de liberação e concentração de 252,6 µg/mL.

[091] De acordo com os estudos de citotoxicidade realizados em células HepG2, a concentração de 781,8 µg/mL foi a que causou 50% de morte celular. Já nos estudos realizados com células HaCat, mesmo a concentração máxima de AC utilizada (1140 µg/mL) não foi capaz de matar 50% das células.

[092] A avaliação da atividade antioxidante também foi considerada e mostrou que a concentração de 1,96 µg/mL foi capaz de inibir 50% de radical ABTS e 2,39 µg/mL foi capaz de inibir 50% de radical DPPH.

[093] Esses resultados comprovam que a concentração de 1% de AC nos sistemas é adequada para a realização dos estudos subsequentes já que apresentou valor de liberação em 8 h bem abaixo da concentração tóxica às células e com elevada atividade antioxidante.

[094] Da mesma forma como foi realizado no ensaio de liberação de AC, a fase receptora foi coletada das células de Franz e, posteriormente, submetida à análise de quantificação do ativo por CLAE. Com os dados obtidos na análise de permeação das formulações compreendendo 1% de AC, construiu-se o gráfico da Figura 10.

[095] Observou-se que ocorreu um aumento da porcentagem da permeação do AC em ambas as formulações ao longo do

tempo, o que é desejado para um produto que possui propriedade antioxidante. Entretanto, a porcentagem de liberação foi abaixo de 0,4% o que é bom para um produto cosmético, em que não é desejada ação sistêmica.

[096] O perfil de permeação entre as formulações foi distinto durante a avaliação. Após 2 horas de ensaio, a porcentagem de permeação do filme foi maior do que a emulsão, principalmente nos primeiros 30 minutos. Todavia, depois de 4 horas de experimento, a porcentagem de permeação da emulsão foi semelhante ao filme. No final da avaliação, foi possível notar que a porcentagem de permeação da emulsão foi maior em relação ao filme, porém essa variação foi pequena. Essa característica está relacionada com os estudos de liberação, já que o filme permeou mais, porque liberou mais AC do que a emulsão.

- Avaliação da retenção no estrato córneo, epiderme e derme do AC contido nas formulações em filme e em emulsão:

[097] Neste ensaio, a quantidade de AC retido no estrato córneo, epiderme e derme foi passível de detecção e quantificação pelo método analítico validado utilizando CLAE e o gráfico da Figura 11 foi construído através dos resultados obtidos. Observou-se que em ambas as formulações a porcentagem de retenção no estrato córneo foi maior em relação à epiderme/derme.

[098] Neste teste, 300 mg do filme foram aplicados na célula de Franz. Assim, na formulação compreendendo 1% de AC, a quantidade total de ativo aplicado foi 3 mg ou 3000 µg.

[099] A porcentagem de AC retido na epiderme e derme a partir da formulação de filmes poliméricos secos foi de

0,58%. Então, considerando 3000 µg como 100%, a quantidade retida em 0,58% foi de 17,4 µg que foram diluídos em 4 mL de metanol, obtendo-se a concentração de AC na solução igual a 4,35 µg/mL. Já a porcentagem de AC retido na epiderme e derme a partir da emulsão foi de 0,35% e realizando o mesmo raciocínio, obtém-se a concentração 2,63 µg/mL.

[0100] Substituindo esses valores de concentração nas equações da reta apresentadas nas Figuras 2A e 3A, da avaliação da porcentagem de inibição dos radicais DPPH e ABTS, respectivamente, foi obtido que a concentração de AC retida a partir do filme provoca mais de 90% de inibição dos radicais. No entanto, como a concentração de AC retida a partir da emulsão foi menor, atingiu 55% de inibição do radical DPPH e 67% de inibição do radical ABTS, justificando a utilização da concentração de 1% de AC nas formulações, em detrimento da utilização das concentrações de 0,5 e 0,2%.

[0101] Este resultado é satisfatório, pois, de forma geral, pode-se dizer que não houve permeação do ativo, o que caracteriza um cosmético. Além disso, o ativo foi capaz de permanecer retido na epiderme/derme, local onde deve ter ação.

[0102] Também, foi observada uma elevada liberação do ativo da formulação, o que colabora para a eficiência do produto, já que o ativo ficará em contato com a pele.

[0103] Com base nos resultados expostos até aqui, a concentração de AC ideal para atender as características desejadas para o cosmético foi definida. Esta determinação foi feita com base principalmente nos resultados de

atividade antioxidante, buscando a eficácia da formulação e nos resultados de citotoxicidade, e, finalmente, nos perfis de permeação e retenção cutâneas, considerando ao mesmo tempo a eficácia e segurança do produto.

[0104] Os versados na arte valorizarão os conhecimentos aqui apresentados e poderão reproduzir a invenção nas modalidades apresentadas e em outras variantes, abrangidas no escopo das reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo de preparo de filmes poliméricos secos **caracterizado por** compreender as etapas de:

a) Dispersar o agente geleificante em água, sob agitação que varia de 250 a 350 rpm;

b) Adicionar o agente filmógeno aos poucos, o composto umectante, o composto emoliente e ácido cafeico sob agitação que varia de 250 a 350 rpm, até a obtenção de um gel viscoso;

c) Aplicar o gel obtido na etapa "b" em moldes de células de Franz ou de superfície lisa;

d) Secar o filme obtido na etapa "c" à temperatura que varia de 25 a 35 °C até 75 a 85% do peso.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por**, na etapa "a", o agente geleificante ser selecionado do grupo que consiste dos poliacrilatos, preferencialmente poliacrilato de sódio em uma concentração de 1% sob agitação que varia de 250 a 350 rpm, preferencialmente 300 rpm.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por**, na etapa "b", o agente filmógeno ser selecionado do grupo que consiste em polímeros hidrofílicos, preferencialmente o pullulan em uma proporção de 6% da formulação total.

4. Processo, de acordo com as reivindicações 1 ou 3 **caracterizado por**, ainda na etapa "b", o composto umectante e solubilizante ser em uma proporção de 1 até 4%, preferencialmente 1,5%; e o composto emoliente e umectante

ser em uma proporção de 1 até 3%, preferencialmente 1% da formulação total.

5. Processo, de acordo com as reivindicações 1, 3 ou 4, **caracterizado por**, ainda na etapa "b", o composto umectante e solubilizante utilizado ser selecionado do grupo que consiste em propilenoglicol, sorbitol e glicerina, preferencialmente propilenoglicol.

6. Processo, de acordo com as reivindicações 1, 3, 4, 5 ou 6, **caracterizado por**, ainda na etapa "b", o composto emoliente e umectante utilizado ser selecionado do grupo dos silicones, preferencialmente dimeticona.

7. Processo, de acordo com as reivindicações 1, 3, 4, 5 ou 6, **caracterizado por**, na etapa "b", o ácido cafeico ser adicionado na dispersão na concentração de 1% em massa.

8. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por**, na etapa "c", utilizar 0,3 g do gel obtido para a aplicação nos moldes da célula de Franz.

9. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 8, **caracterizado por**, na etapa "c", utilizar 10 g do gel obtido para a aplicação nos moldes de superfície lisa, tal como placa de petri.

10. Formulação de filmes poliméricos secos, obtida conforme o processo descrito nas reivindicações 1 a 9, **caracterizado por** compreender:

- um agente geleificante em uma proporção de 1%;
- um agente filmógeno em uma proporção de 6%;
- um composto umectante e solubilizante em uma proporção que varia de 1 até 4%, preferencialmente 1,5%; e
- um composto emoliente e umectante em uma proporção que varia de 1 até 3%, preferencialmente 1%;

- ácido cafeico em uma proporção de 1%.

11. Formulação, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado pelo** fato do agente filmógeno ser selecionado do grupo que consiste em polímeros hidrofílicos, preferencialmente o pullulan.

12. Formulação, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado pelo** fato do agente geleificante ser selecionado do grupo que consiste em poliacrilatos, preferencialmente poliacrilato de sódio.

13. Formulação, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado pelo** fato do composto umectante e solubilizante ser selecionado do grupo que consiste em propilenoglicol, sorbitol e glicerina, preferencialmente propilenoglicol.

14. Formulação, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado pelo** fato do composto emoliente e umectante ser selecionado do grupo dos silicones, preferencialmente dimeticona.

15. Uso da formulação de filmes poliméricos secos, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 10 a 14, **caracterizado pelo** fato de ser um produto cosmetodermatológico com ação antioxidante e antienvelhecimento precoce da pele.

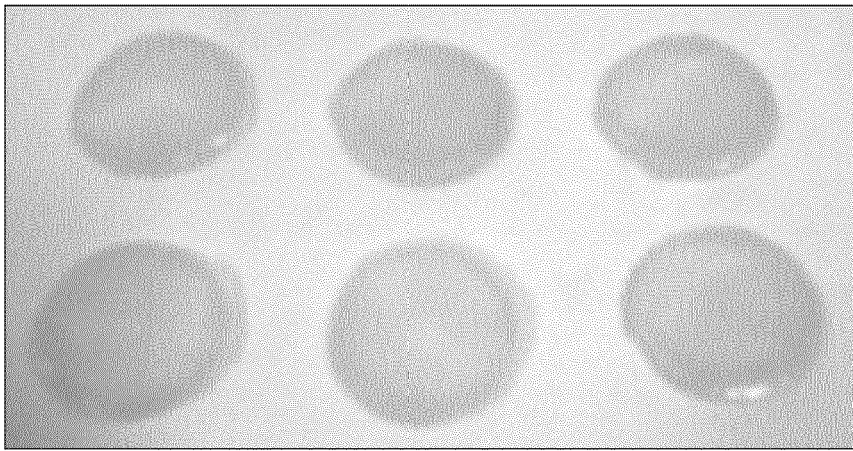


Figura 1

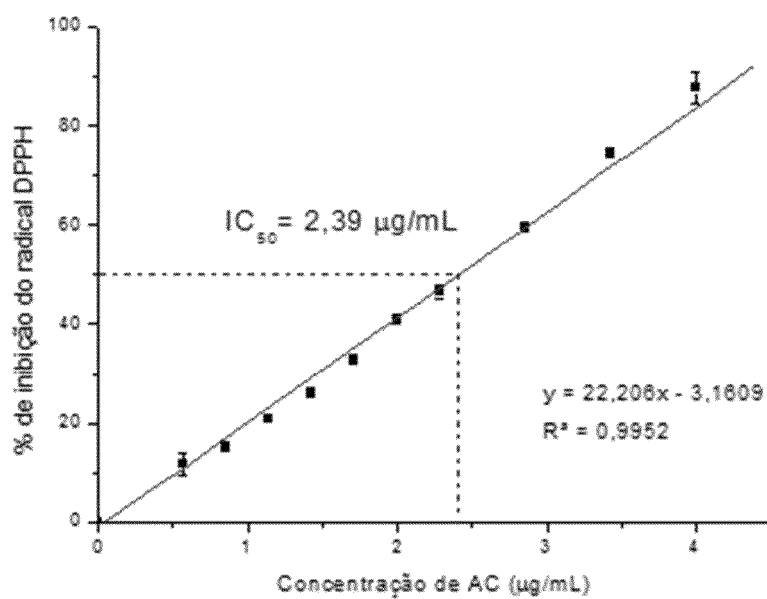


Figura 2A

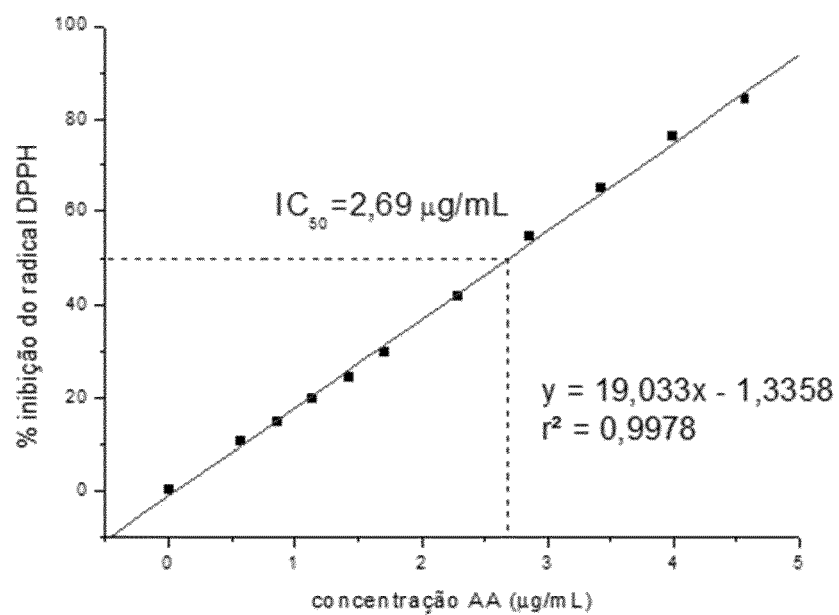


Figura 2B

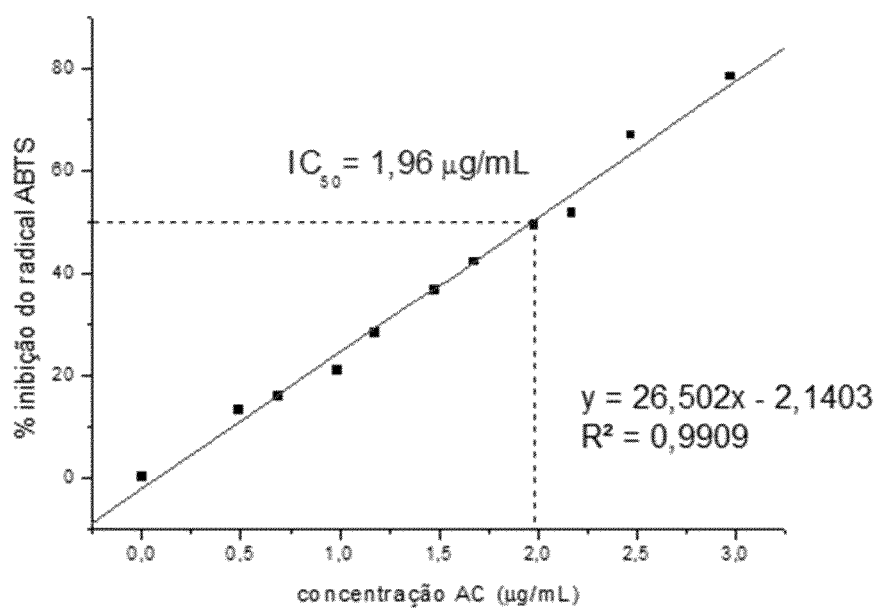


Figura 3A

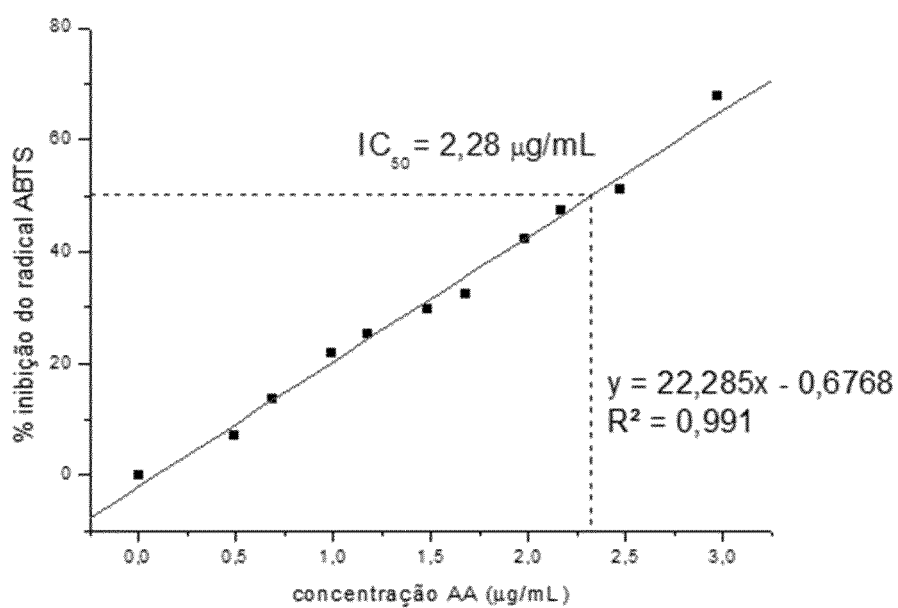


Figura 3B

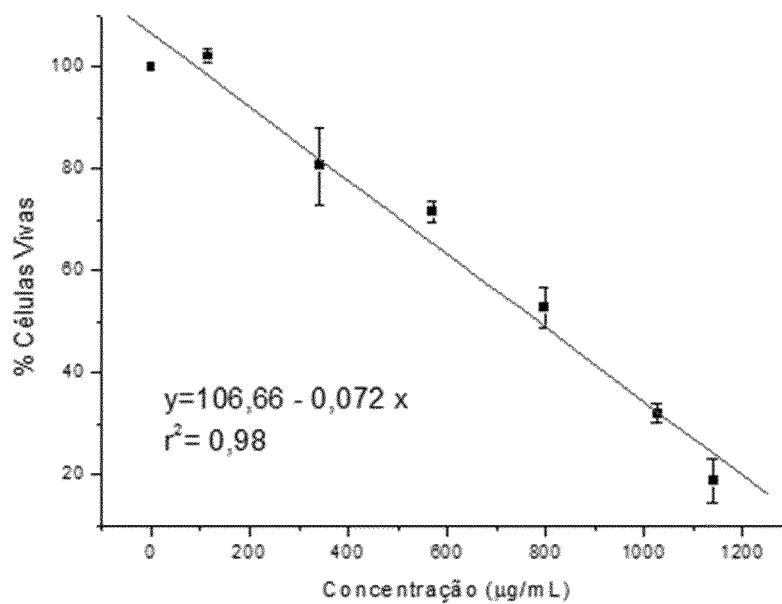


Figura 4A

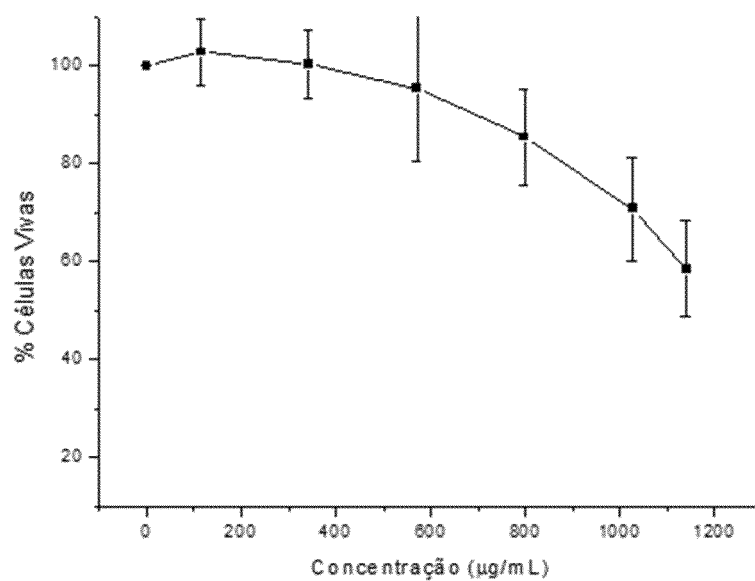


Figura 4B

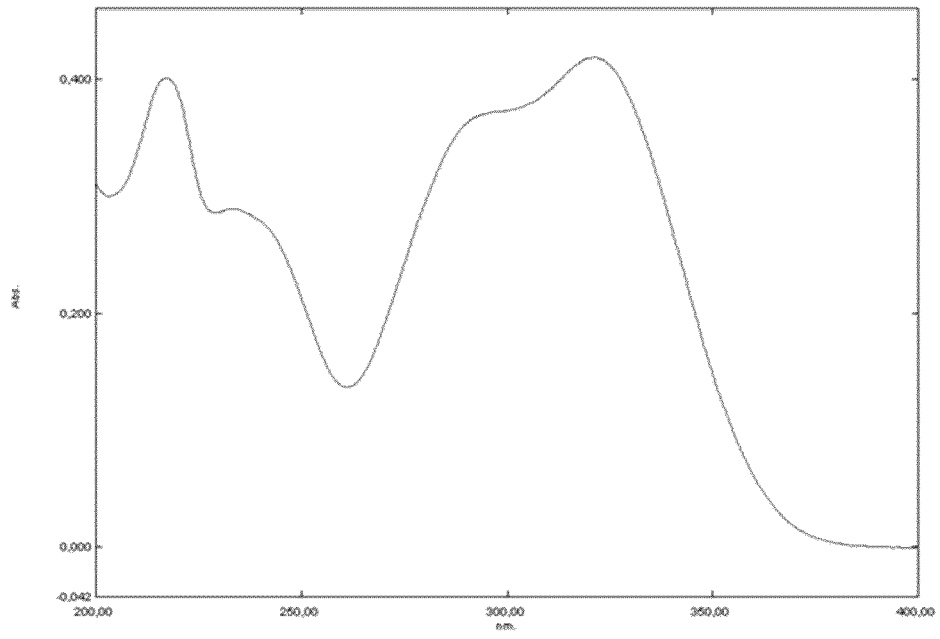


Figura 5

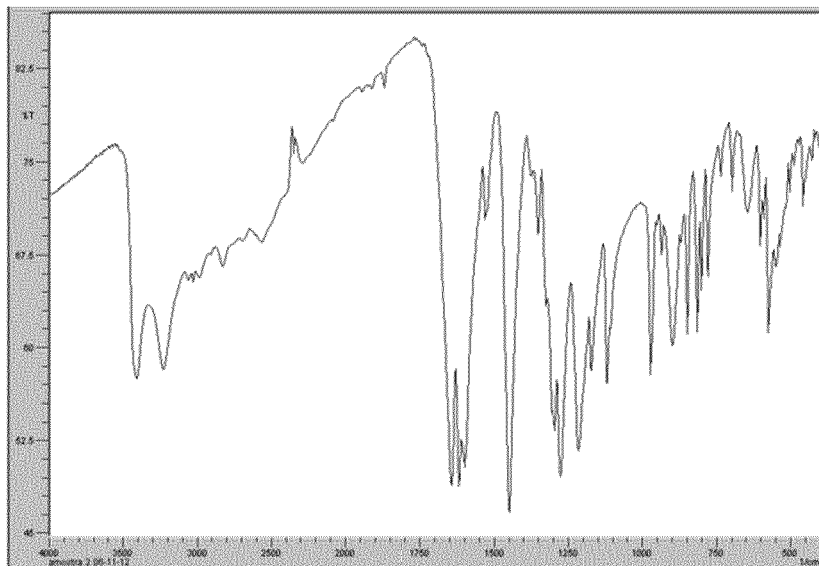


Figura 6

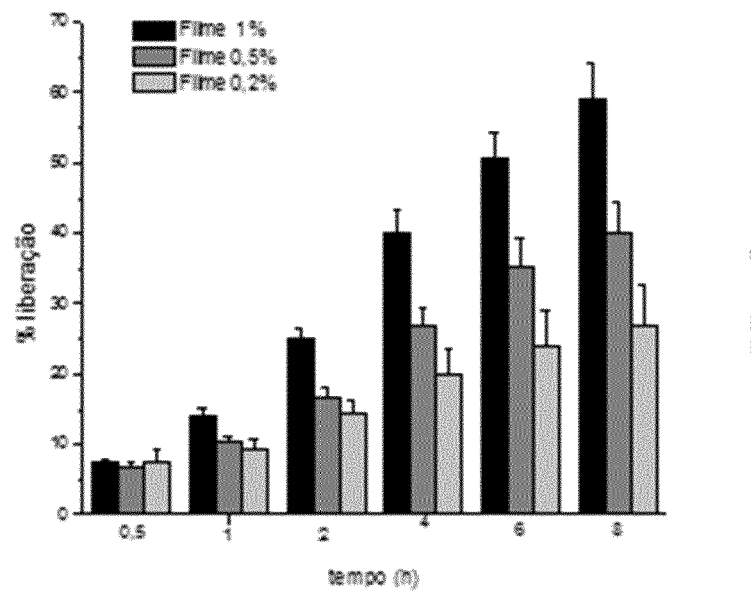


Figura 7A

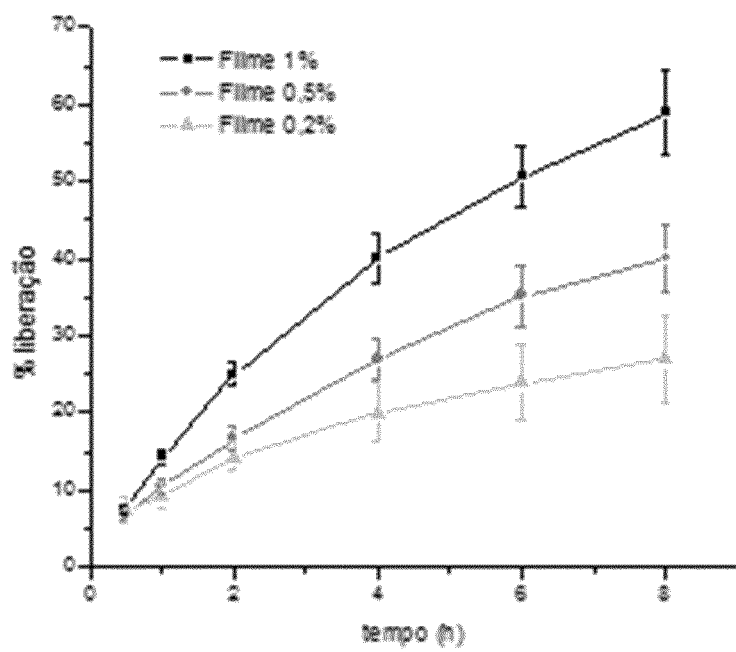


Figura 7B

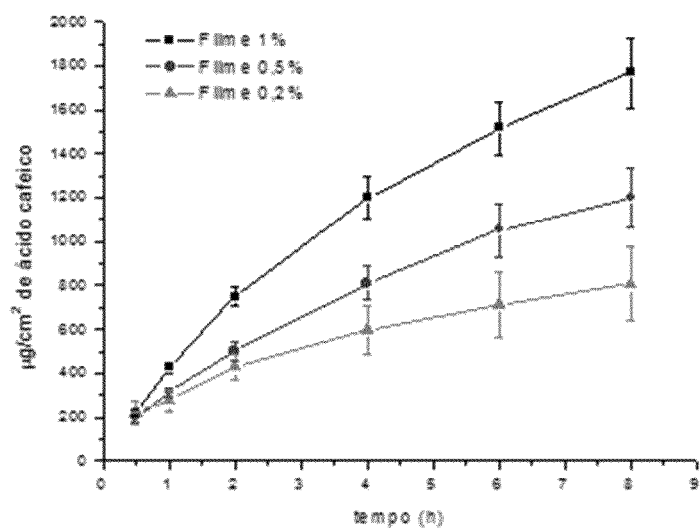


Figura 8

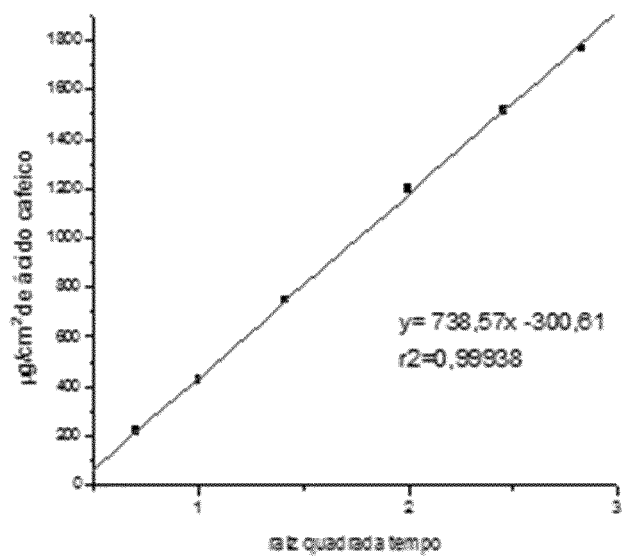


Figura 9A

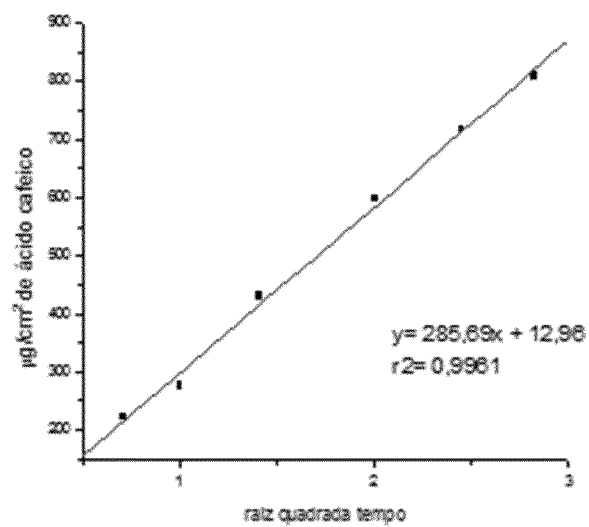


Figura 9B

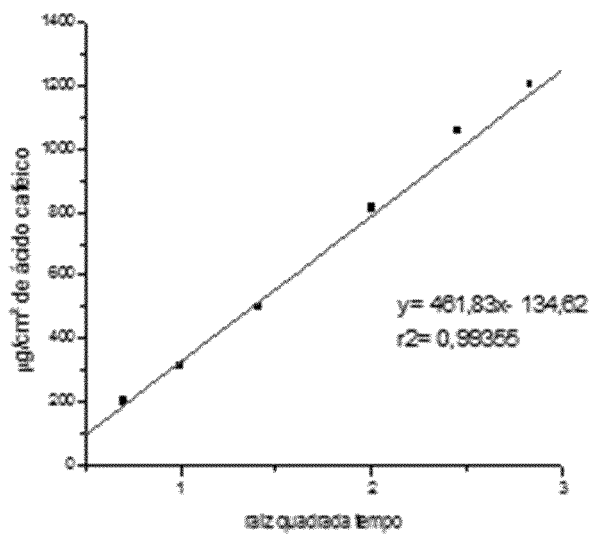


Figura 9C

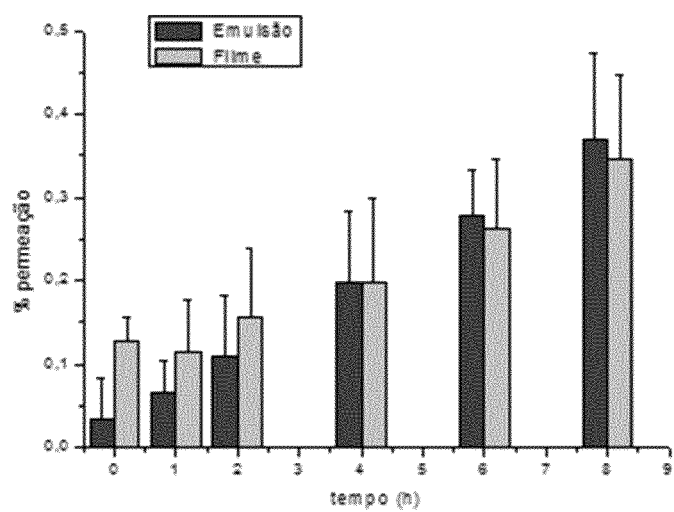


Figura 10

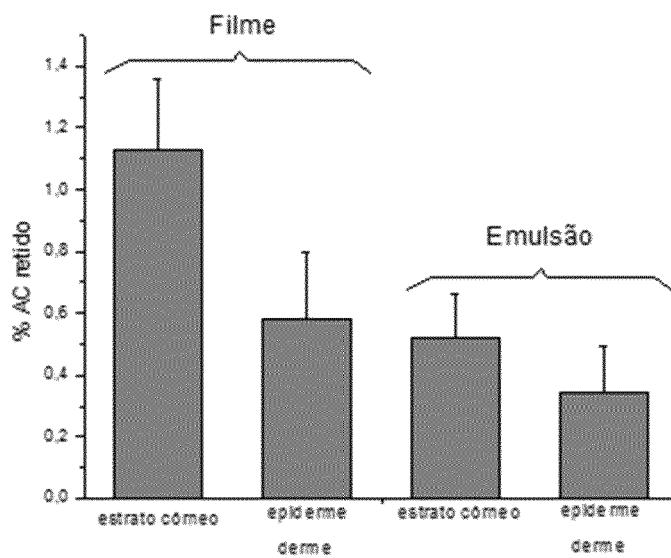


Figura 11

Resumo**PROCESSO DE PREPARO DE FILMES POLIMÉRICOS SECOS, FORMULAÇÃO
DE FILMES POLIMÉRICOS SECOS OBTIDA E SEU USO**

O presente pedido de patente de invenção faz referência a um processo de preparo de filmes poliméricos secos compreendendo ácido cafeico, o qual é um componente com elevada atividade antioxidante, previne o envelhecimento precoce da pele e seguro nas concentrações estabelecidas de acordo com os testes realizados.

Além disso, a formulação de filmes poliméricos secos proposta é uma alternativa tecnológica pela sua facilidade e segurança no transporte, já que o peso e risco de vazamento são inconvenientes praticamente eliminados. Ainda, foram realizados testes comparativos com formulações em emulsão, nos quais estes mostram que a formulação de filmes poliméricos secos possui maior liberação do ácido cafeico (AC) no decorrer do tempo, permeou mais, e a porcentagem de AC retido na pele foi maior que da emulsão.

Portanto, a invenção se refere à formulação de filmes poliméricos secos obtida, bem como seu uso como um produto cosmetodermatológico com ação antioxidante e antienvelhecimento precoce da pele.