

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas

**Desenvolvimento e caracterização de formulação cosmética  
contendo nanopartículas de dióxido de titânio para proteção solar**

MARINA PAIVA ABUÇAFY

Araraquara - SP

2013

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

**MARINA PAIVA ABUÇAFY**

**Desenvolvimento e caracterização de formulação cosmética contendo  
nanopartículas de dióxido de titânio para proteção solar**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de  
Graduação em Farmácia-  
Bioquímica da Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas de  
Araraquara, da Universidade  
Estadual Paulista para obtenção  
do grau de Farmacêutica-  
Bioquímica.

Orientadora: Leila Aparecida Chiavacci

Co-orientadora: Eloísa Berbel Manaia

Araraquara- SP

2013

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Eliana e Roberto, que sempre estiveram do meu lado, cercando meu caminho de amor e cuidado, buscando me entender e apoiar meus sonhos. Agradeço pelo que sou.

“Os nossos pais amam-nos porque somos seus filhos, é um fato inalterável. Nos momentos de sucesso, isso pode parecer irrelevante, mas nas ocasiões de fracasso, oferecem um consolo e uma segurança que não se encontram em qualquer outro lugar.”

*Bertrand Russell*

## AGRADECIMENTOS:

A Deus, pela minha vida, pela força concedida em momentos de dificuldades, pela proteção e por me guiar em todas as minhas escolhas.

A minha família, em especial aos meus pais, Eliana e Roberto, meu irmão Daniel por todo apoio, incentivo, força e amor durante minha faculdade.

Agradeço a minha orientadora Prof<sup>a</sup>. Dra. Leila Aparecida Chiavacci pela dedicação, paciência, ajuda e o conhecimento que me transmitiu durante todo este período.

A minha co-orientadora e amiga Me. Eloisa Berbel Manaia pela amizade, conhecimento, paciência e pelo carinho que sempre teve comigo.

As minhas amigas Camila, Clíscea, Lenita e Monique por toda a alegria e companheirismo que tivemos durante toda a trajetória da faculdade, fazendo deste o melhor momento da minha vida.

Ao laboratório de Ciências dos Materiais Aplicados a Farmácia (CMAF), pelo espaço e momentos vividos pelos integrantes do grupo.

Ao Instituto de Química da UNESP, e aos professores e pesquisadores do Laboratório de Físico Química dos Materiais pelo espaço cedido no laboratório para realização do trabalho. Aos pesquisadores deste laboratório pela paciência, cuidado e atenção.

A professora Maria Virgínia C. Scarpa, por ceder um espaço do seu laboratório de Controle de Qualidade para realização de parte do trabalho e a Fátima por toda dedicação.

Ao laboratório de Cosmetologia pelo espaço utilizado durante este trabalho e a Ilza por toda atenção, e auxílio feito de forma sempre carinhosa.

A seção de graduação, em especial ao Alexandre por toda competência, atenção e eficiência.

A FAPESP, pelo apoio financeiro com a bolsa de Iniciação Científica e reserva técnica.

A todos aqueles que de forma direta ou indireta colaboraram para realização deste trabalho, meus agradecimentos.

## SUMÁRIO

Resumo

Lista de ilustrações

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas e siglas

1. Introdução.....	13
1.1. Câncer de pele .....	13
1.2. Radiação solar.....	14
1.3. Protetor solar .....	16
1.4. Dióxido de titânio (TiO <sub>2</sub> ).....	19
2. Justificativa .....	22
3. Objetivo.....	22
4. Materiais e métodos.....	23
4.1. Materiais.....	23
4.2. Equipamentos.....	24
4.3. Métodos.....	25
4.3.1. Obtenção das nanopartículas de dióxido de titânio .....	25
4.3.2. Medidas do potencial zeta.....	26
4.3.3. Avaliações da citotoxicidade “in vitro” dos xerogéis .....	26
4.3.4. Desenvolvimento da formulação de protetor solar .....	29
4.3.5. Análise do Fator de Proteção Solar (FPS) <i>in vitro</i> .....	30

4.3.6. Reologia .....	31
4.3.7. Espectroscopia de Reflectância Difusa .....	32
5. Resultados e discussão .....	32
5.1. Obtenção das nanopartículas de dióxido de titânio .....	33
5.2. Medidas do potencial zeta .....	33
5.3. Avaliações da citotoxicidade “in vitro” dos xerogéis .....	35
5.4. Desenvolvimento da formulação de protetor solar .....	38
5.5. Análise do Fator de Proteção Solar (FPS) <i>in vitro</i> .....	43
5.6. Reologia.....	45
5.7. Espectroscopia de Reflectância Difusa .....	55
6. Conclusões .....	60
7. Referências bibliográficas .....	61

## **Resumo:**

O protetor solar é um produto extremamente importante para proteger a pele da radiação ultravioleta proveniente do sol e capaz de reduzir a incidência de câncer de pele. Os filtros solares são divididos em orgânicos e inorgânicos e, dentre os inorgânicos, se encontra o  $\text{TiO}_2$  que atua refletindo, espalhando e absorvendo as radiações UV, além de ser fotoestável e de baixo potencial de irritabilidade dérmica.

Neste trabalho foram desenvolvidas formulações cosméticas em forma de gel contendo nanopartículas de dióxido de titânio capazes de agir como fotoprotetores físicos e que mantem a transparência ao serem aplicados sobre uma superfície, como a pele.

Foram desenvolvidos xerogéis a base de nanopartículas de  $\text{TiO}_2$  com tamanho e superfície controlados. A partir dessas nanopartículas foi possível preparar formulações cosméticas contendo nanopartículas redispersas de xerogéis a base de  $\text{TiO}_2$ . Esses sistemas foram avaliados por testes de citotoxicidade e foi obtido um resultado favorável para a continuidade da pesquisa, sugerindo o uso deste material em humanos sem causar danos.

Foram feitas as caracterizações físico químicas e estruturais. A análise de FPS indicou amplo espectro da formulação, o potencial zeta mostrou que é possível evitar aglomerações das nanopartículas em pHs utilizados para formulações tópicas, a reologia demonstrou que as formulações apresentam comportamento de recuperação da consistência e organização do material inicial após seu desarranjo durante o cisalhamento. As caracterizações serviram para obter um conhecimento da estrutura química e física das amostras que contém as nanopartículas de dióxido de titânio, para que seja possível fazer uma análise crítica e melhor qualificar o protetor solar desenvolvido.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Foto do TiO <sub>2</sub> de uso comercial, do xerogel obtido através do processo sol-gel com e sem tratamento térmico .....	33
Figura 2. Potencial zeta dos xerogéis P0,5H1 e P0,05H1 em função do pH .....	33
Figura 3. Teste de citotoxicidade em células HaCaT, utilizando o ensaio violeta cristal.....	36
Figura 4. Teste de citotoxicidade em células MRC-5, utilizando o ensaio violeta cristal.....	37
Figura 5. Formulações do protetor solar contendo 10% de TiO <sub>2</sub> ( microparticulado ou nanoparticulado).....	41
Figura 6. Formulações do protetor solar contendo 10% de TiO <sub>2</sub> (microparticulado ou nanoparticulado) aplicado sob uma superfície. ....	41
Figura 7. Gráfico das absorvâncias das formulações a base de carbopol e água contendo diferentes concentrações e composições de xerogéis. ....	42
Figura 8. Amostra 1 em análise reológica, à 25°C e 32°C. ....	46
Figura 9. Amostra 2 em análise reológico, à 25°C e 32°C .....	47
Figura 10. Amostra 3 em análise reológica, à 25°C e 32°C. ....	47
Figura 11. Amostra 4 em análise reológica, à 25°C e 32°C .....	49
Figura 12. Amostra 5 em análise reológica, à 25°C e 32°C. ....	50
Figura 13. Amostra 6 em análise reológico, à 25°C e 32°C .....	51
Figura 14. Amostra 7 em análise reológica, à 25°C e 32°C. ....	51
Figura 15. Amostra 8 em análise reológica, à 25°C e 32°C .....	52

Figura 16. Amostra 9 em análise reológica, à 25°C e 32°C. ....	53
Figura 17. Amostra 10 em análise reológico, à 25°C e 32°C .....	53
Figura 18. Reflectância difusa na região UV- visível, UVB, UVA- I e UVA- II de formulações contendo 2,5%,5 % e 10% de xerogel sem o tratamento térmico. ....	56
Figura 19. Reflectância difusa na região UV-visível, UVB, UVA- I e UVA- II de formulações contendo 30, 35% e 40% de xerogel após o tratamento térmico.....	58

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Amostras com o polímero Aculyn <sup>®</sup> .....	39
Tabela 2. Amostras com o polímero Cabopol <sup>®</sup> .....	39
Tabela 3. Amostras com Carbopol <sup>®</sup> utilizadas no teste de FPS.....	43
Tabela 4. Amostras de Carbopol e TiO <sub>2</sub> P0,05H1 usadas na reologia.....	45
Tabela 5. Amostras com Carbopol 940 <sup>®</sup> e com TiO <sub>2</sub> comercial.....	45
Tabela 6. Amostras com Carbopol <sup>®</sup> e nanopartículas de TiO <sub>2</sub> tratadas termicamente.....	45

### **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS:**

PTSH – ácido paratolueno sulfônico

P – razão molar entre ácido para tolueno sulfônico e titânio (PTSH/Ti)

H - razão entre água e titânio ( $H_2O/Ti$ )

pH – potencial hidrogeniônico

$(Ti(O^iPr)_4)$  – isopropóxido de titânio

$TiO_2$  – dióxido de titânio

UV – ultravioleta

HaCaT – queratinócitos de pele

MRC-5 – fibroblastos de pulmão

DMEM- Dulbecco's Modified Eagle Medium

SFB- Soro fetal bovino

MTT -3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5- diphenyltetrazoliumbromide

FPS – fator de proteção solar

DME- Dose mínima eritematosa

## **1. INTRODUÇÃO:**

### **1.1. Câncer de pele**

A pele é considerada o maior órgão do corpo humano e tem a função de proteção contra o calor, luz e infecções. Além disso, é também responsável pela regulação da temperatura do corpo e pela reserva de água, vitamina D e gordura (AMAZONAS, 2013).

O câncer de pele é o mais comum entre os cânceres, correspondendo a cerca de 25% de todos os tumores malignos registrados no Brasil. As neoplasias cutâneas estão relacionadas a alguns fatores de risco, como substâncias químicas, radiação ionizante, processos irritativos crônicos, genodermatoses e, principalmente, a exposição aos raios ultravioletas do sol (BRASIL, 2013).

As pessoas que, por atividades profissionais e de lazer, se expõem ao sol de forma prolongada e freqüente, constituem o grupo de maior risco de desenvolver câncer de pele, principalmente aqueles de pele clara (BRASIL, 2013)

Como a pele é um órgão heterogêneo, esse tipo de câncer pode apresentar neoplasias de diferentes linhagens. Os mais freqüentes são: carcinoma basocelular, responsável por 70% dos diagnósticos de câncer de pele, o carcinoma epidermóide, com 25% dos casos, e o melanoma, detectado em 4% dos pacientes (BRASIL, 2013).

O carcinoma basocelular e o epidermóide são cânceres não-melanoma e são considerados os mais freqüentes e de mais baixa mortalidade. O carcinoma basocelular é originário da epiderme e dos apêndices cutâneos acima da camada basal, como os pêlos, por exemplo. Os carcinomas

epidermóides têm origem no queratinócito da epiderme, podendo também surgir no epitélio escamoso das mucosas (BRASIL, 2013)

O melanoma cutâneo é uma neoplasia maligna que tem origem nos melanócitos (células produtoras de melanina). É o tipo mais grave devido à sua alta possibilidade de metástase, sendo, portanto, capazes de invadir e destruir outros tecidos (KATTEN MUCHIN ROSENMAN LLP, 2007). Apesar de sua gravidade, nos últimos anos, houve uma melhora significativa na sobrevida dos pacientes com melanoma, principalmente devido à detecção precoce do tumor.

O melanoma se inicia quando, gradualmente, melanócitos se tornam mutados, instáveis e se dividem sem controle ou ordem. Podem aparecer de repente ou se desenvolver a partir ou em torno de máculas. Os tratamentos podem ser a cirurgia, quimioterapia e radioterapia, dependendo do tipo e estágio da doença ( SÃO PAULO,2013).

## **1.2. Radiação solar**

A radiação solar pode ser classificada com base no seu comprimento de onda em: radiação ultravioleta (100-400 nm), visível (400-800 nm) e infravermelha (780-5000 nm) (FARMER e NAYLOR, 1996; LEFFELL e BRASH, 1996; MATSUMARA e ANANTHASWAMY, 2004). Existe uma relação entre o comprimento de onda da radiação com a capacidade de penetração da mesma, assim, quanto menor o comprimento de onda, menor é a capacidade de penetração da radiação na pele, no entanto, o poder de induzir reações fotoquímicas é maior (OSTERWALDER et al., 2000).

A exposição à radiação UV proveniente do sol é uma das principais etiologias do câncer de pele. (BRASIL, 2013). As radiações solares podem ser divididas em UVA, UVB e UVC, sendo que a UVA e a UVB são as que mais

causam preocupação por atravessarem a camada de ozônio (WANG et al., 2010) e serem responsáveis pela indução do câncer de pele (DUALE et al., 2010). Cerca de 95% da radiação que atinge a superfície terrestre é do tipo UVA (320- 400 nm) (RUVOLO JUNIOR, 1997; STEINER, 1995; WANG et al., 2001), que é responsável por provocar bronzeamento da pele e é subdividida em UVA I (faixa de comprimento de onda entre 320 – 340 nm) e UVA II (faixa de comprimento de onda entre 340 – 400 nm). Além de poder causar o câncer de pele, a radiação UVA penetra em regiões mais profundas da pele podendo atingir a derme e promover o envelhecimento da pele, pigmentação e provocar danos como diminuição de vasos sanguíneos, colágeno e alterações no tecido da derme e fotosensibilização da pele. A radiação UVB (280 – 320 nm), que constitui aproximadamente 5% da radiação (RUVOLO JUNIOR, 1997; STEINER, 1995), apresenta um menor comprimento de onda quando comparada à UVA, e com isso, possui uma capacidade menor de penetração na pele (BRULS et al., 1984; MENDONÇA, 1996). Contudo, a radiação UVB é responsável pelo bronzeamento e por danos imediatos à pele, os quais resultam em eritemas e ainda podem evoluir para queimaduras solares (JAIN e JAIN, 2010). Diferentemente da radiação UVA, a radiação UVB é absorvida pelo DNA (MATSUMARA e ANANTHASWAMY, 2004), o que causa mutações significativas que podem resultar na formação do câncer de pele (STREILEIN et al., 1994).

A radiação UVC (100 - 280 nm) apesar de possuir algumas propriedades desejáveis, como atividade germicida, possui elevada energia e apresenta efeitos carcinogênicos e mutagênicos ao homem (MENDONÇA, 1996). Há estudos que consideram que a radiação UVC e parte da radiação UVB não

alcançam a superfície da Terra em quantidade significativa, pois é bloqueada pela camada de ozônio. No entanto, em razão da crescente emissão de compostos na atmosfera que causam danos à camada de ozônio, como os clorofluorcarbonos (CFC), a capacidade de filtrar esses raios vem reduzindo e há um conseqüente aumento na incidência de radiação UVB e UVC que atingem a Terra, o que resulta em uma incidência maior de câncer de pele e outros efeitos danosos ao homem (ANTONIOU et al., 2008).

Para a prevenção não só do câncer de pele como também das outras lesões provocadas pela radiação UV é necessário evitar a exposição ao sol sem proteção. É preciso incentivar o uso de chapéus, guarda-sóis, óculos escuros com proteção UV e filtros solares durante qualquer atividade ao ar livre e evitar a exposição em horários em que a radiação UV é mais intensa (FLOR et al., 2007).

O uso constante de protetor solar é o fator determinante na prevenção do câncer de pele, porque pode bloquear efetivamente mutações do DNA das células da pele e prevenir fatores relacionados a formação do mesmo (KLUG et al., 2010).

### **1.3. Protetor solar**

O protetor solar, além de prevenir o câncer de pele, pode ser utilizado para atenuar e diminuir processos dermatológicos causados pela radiação solar como formação de rugas, sinais de idade, dilatação de vasos sanguíneos, perda de colágeno e aparecimento rugas (DUALE et. al., 2010; SEITE et. al., 2000).

O protetor solar é composto por dois componentes básicos, os ingredientes ativos (filtros orgânicos e/ ou inorgânicos que possuem atividade



fotoprotetora) e um veículo. Existem algumas características que são exigidas para que os protetores solares sejam comercializados, como ser química, fotoquímica e termicamente inerte, ser atóxico, não ser sensibilizante, irritante ou mutagênico, não ser absorvido pela pele, não manchar a pele e vestimentas, ser incolor ao ser aplicado à pele e ser estável em um tempo de uso determinado (FLOR et al., 2007). A apresentação comercial do protetor solar geralmente é na forma de gel, creme, spray ou outro produto tópico (JAIN e JAIN, 2010).

Os géis são veículos obtidos através de um espessante hidrofílico natural (gomas, alginatos) ou sintético (polímeros, copolímeros) (FLOR et al., 2007). Neste trabalho foi utilizado o Aculy<sup>®</sup> e o polímero do ácido carboxivinílico, também conhecido como carbomer. A constituição dos carbômeros é de polímeros de ácido acrílico de alto peso molecular com ligação cruzada. Uma das maneiras de desenvolver o potencial de viscosidade destes polímeros é pela adição de uma base orgânica ou inorgânica, como por exemplo, trietanolamina, à dispersão aquosa do polímero (CORRÊA et al., 2005). O Aculy<sup>®</sup> age como modificador de reologia e é capaz de espessar por dois mecanismos que têm a capacidade de atuar simultaneamente e são sinérgicos, o efeito de prolongamento da cadeia polieletrólítica com carga induzida e por associação de grupos hidrofóbicos. Quando bases inorgânicas ou orgânicas neutralizam os grupos de ácidos presentes nas moléculas Aculy<sup>®</sup>, eles tornam-se carregado anionicamente e solúveis em água. O Aculy<sup>®</sup> age como modificador de reologia ao dissolver e intumescer devido à repulsão de cargas e, portanto, aumentar sua viscosidade instantaneamente. Ao intumescer, os grupos hidrofóbicos se tornam livres para construir

associações com outros grupos hidrofóbicos disponíveis na formulação como tensoativos, partículas da emulsão, corantes e gotículas. Este fenômeno cria uma estrutura em rede que resulta numa acumulação significativa de viscosidade (BUREIKO, et al, 2013).

Atualmente as substâncias ativas que atuam como filtro solar são classificados em dois grupos: orgânicos (absorvedores químicos) e inorgânicos (bloqueadores físicos) de acordo com seu mecanismo de ação.

Os filtros orgânicos são formados por moléculas orgânicas capazes de absorver a radiação UV de alta energia e transformá-la em radiações com energias menores e inofensivas ao ser humano, agindo de três maneiras: sofrendo mudanças conformacionais moleculares, emitindo radiação em altos comprimentos de onda ou liberando energia na forma de calor (ANTONIOU, 2008; KISS, 2008). Estas moléculas são, geralmente, compostos aromáticos com grupos carboxílicos. Exemplo delas são salicilatos, cinamatos, benzofenonas, avobenzona, entre outras (ANTONIOU, 2008; JAIN, 2010).

Os filtros solares inorgânicos são representados, principalmente, por dois óxidos, óxido de Zinco (ZnO) e dióxido de titânio (TiO<sub>2</sub>). Óxido de zinco e dióxido de titânio são materiais semicondutores que agem interagindo com a radiação solar incidente absorvendo, refletindo ou espalhando os raios UV (ANTONIOU, 2008). Esses compostos são semicondutores e a radiação UV permite que os elétrons excitados da camada de valência migrem para a banda de condução, liberando energia em comprimento de onda maior na forma de energia térmica ou radiação com comprimento de onda na região do infravermelho (LOWE, 1997).

Os filtros solares orgânicos e inorgânicos têm capacidade de proteger a pele das radiações UVA e UVB, no entanto os filtros orgânicos apresentam algumas desvantagens em relação aos inorgânicos. Os protetores orgânicos predominam sua absorção na faixa UVB. Além disso, os filtros orgânicos, ao absorverem os fótons da radiação UV, liberam radicais livres e como consequência causam danos ao colágeno, elastina ou DNA da pele. Deste modo, o uso freqüente de protetores solares contendo filtros orgânicos pode provocar reações adversas que devem ser levadas em consideração (JAIN e JAIN, 2010). Os filtros solares inorgânicos apresentam algumas vantagens de grande relevância - são foto estáveis enquanto alguns filtros orgânicos são fotolábeis, apresentam baixa taxa de alergenicidade e sensibilização (WANG et al., 2010), o que provoca menos irritação dérmica que os filtros orgânicos (CHOI, 2011).

Atualmente os filtros inorgânicos vêm sendo usados com maior freqüência, por não penetrarem na pele, não causarem danos às células da epiderme, além de serem fotoestáveis e seguros (ANONIOU et al., 2008; GASPARRO et al., 1998; SHUELLER. et al., 2000; SCHRADER et al., 1994). No entanto, um dos problemas destes filtros é sua aparência esbranquiçada ao serem aplicados sobre a pele, devido ao mecanismo de reflexão da luz, o que deixa o produto com um visual considerado desagradável pelos consumidores. A solução deste problema está na diminuição do tamanho das partículas a dimensões que continuem apresentando a propriedade fotoprotetora, mas que proporcionem a transparência da formulação sobre a pele.

#### 1.4. Dióxido de Titânio (TiO<sub>2</sub>)

O dióxido de titânio é classificado como um protetor solar inorgânico que atua absorvendo, refletindo ou espalhando a radiação ultravioleta do sol, protegendo as células da pele de danos causados por essa radiação. A concentração de TiO<sub>2</sub> que é considerada segura tanto pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), quanto pela Farmacopéia dos EUA (USP) é de até 25% em peso de uma formulação (SADRIEH et al., 2010).

O TiO<sub>2</sub> é polimórfico e pode ser encontrado em três fases cristalinas estáveis: rutilo, anatásio e bruquita (SADRIEH et al., 2010). Somente as fases anatásio e rutilo são utilizadas para formulações de protetor solar (SERPONE et al., 2007).

As partículas de TiO<sub>2</sub> apresentam uma faixa de proteção mais ampla que a de ZnO. Enquanto o ZnO protege principalmente a extensão do espectro UVA (POPOV et al., 2008) e é usado como atenuador suplementar de UVB, o TiO<sub>2</sub> oferece proteção de amplo espectro que se estende da região UVA II até UVB (SERPONE et al., 2007).

No mercado de protetores solares há exigência de que sejam ao mesmo tempo atenuadores de radiação UV, estáveis e seguros. Por isso, a indústria de pigmentos tem procurado desenvolver partículas de tamanho menores de dióxido de titânio, modificando os processos usualmente empregados a fim de obter um material que atenuasse as radiações UVB e UVA e minimize as interações com a luz visível (ficando transparente na pele), uma vez que se tem o conhecimento que uma das características não favoráveis destes óxidos quando utilizados em formulações para protetor solar é que eles formam um filme branco sobre a pele. Isso se deve ao fato do tamanho de suas partículas

refletirem a radiação UV- visível devido aos altos índices de refração. O óxido de zinco e o dióxido de titânio possuem índices de refração substancialmente diferentes, sendo 1,9 para o óxido de zinco e 2,6 para o dióxido de titânio. Deste modo o dióxido de titânio é um pigmento branco mais forte, sendo assim, é mais difícil torná-lo transparente em produtos de proteção solar quando aplicados à pele. Com isso, muitos fabricantes estão buscando a alternativa de micronizar ou submicronizar (nanopartículas) estes filtros solares inorgânicos, tornando-os com aspecto sensorial desejável para aplicação em protetores solares, o que facilita a incorporação em formulações cosméticas (SADRIEH, 2010; KISS, 2008; WANG, 2010; SERPONE, 2007).

Existe uma relação entre o comprimento de onda que o  $\text{TiO}_2$  reflete em função do tamanho da superfície da partícula, seguindo a lei de Mie (SADRIEH, et al., 2010). Estudos que seguem a teoria de Monte Carlo mostraram que o  $\text{TiO}_2$  tem ação fotoprotetora melhor em comprimento de onda 290 nm (UVB) quando está entre 20 e 100 nm, e para comprimento de onda entre 350nm (UVA) quando está entre 80 e 160 nm, a 400 nm (UVA) entre 120 e 180 nm (POPOV et al., 2008).

Uma inovação recente na tecnologia de filtros inorgânicos criou versões micro-particuladas/ nanoparticuladas destes óxidos. As partículas são reduzidas, durante o processo de obtenção, a dimensões tais que não absorvam nem espalhem radiação visível, mas absorvam e espalhem a radiação UV. As versões micro e nanoparticuladas representam um grande avanço, pois não deixam película esbranquiçada perceptível sobre a pele. Esses aspectos garantirão maior aceitabilidade pelos usuários e poderá permitir a facilidade do processo de fabricação industrial dos fotoprotetores.

Uma das maneiras de se obter nanopartículas de dióxido de titânio é através do processo sol-gel. Sol é uma dispersão coloidal, com partículas de dimensão entre 1 e 100 nm, em um fluido estável e gel é uma estrutura rígida de partículas coloidais a qual imobiliza a fase líquida em seu interior. As reações de sol-gel, conhecido pelo químicos há mais de um século, se dão por reações de hidrólise seguida de condensação e os precursores geralmente são alcóxidos dissolvidos em solventes orgânicos (BRINKER e SCHERER, 1990). Neste trabalho as nanopartículas foram obtidas de acordo com um método já desenvolvido anteriormente. Foi utilizado o isopropóxido de titânio diluído em isopropanol e o ácido para-tolueno sulfônico (PTSH) como modificador de superfície (KAMINSKI et al., 2010).

## **2. JUSTIFICATIVA:**

O aumento da incidência da radiação UV na terra tem provocando um aumento da incidência do câncer de pele. Com este cenário, a importância do uso de protetores solares se torna muito importante e a necessidade de desenvolvimento de produtos que atingem a eficácia de proteção e atendam as necessidades dos consumidores é cada vez maior.

Visando alcançar esse objetivo foram utilizadas nanopartículas dióxido de titânio, cujas superfícies foram modificadas por ácido paratolueno sulfônico (KAMINSKI et al., 2010), e em seguida, incorporadas a bases cosméticas de géis com a finalidade de formular um protetor solar inorgânico, mais seguro, eficiente e com aparência aceitável após ser aplicado sobre a pele.

## **3. OBJETIVO:**

Este trabalho teve como objetivo desenvolver formulações cosméticas contendo nanopartículas de dióxido de titânio, desenvolvidas pelo processo sol-gel, que atuem como protetores solares, prevenindo o câncer de pele e os demais danos causados pela radiação UV, de modo que fiquem transparentes ao serem aplicadas à pele.

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 MATERIAIS

- Ácido para tolueno sulfônico (PTSH)
- Isopropóxido de titânio ( $Ti(O^iPr)_4$ )
- Isopropanol
- Meio de cultura DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium)
- Fosfato de sódio
- Solução de Antibiótico e Antimicótico estabilizada
- Kanamicina
- Hepes
- Bicarbonato de sódio
- Soro fetal bovino (SFB)
- Tripsina 0,5% EDTA
- Peróxido de hidrogênio
- Violeta cristal
- MTT
- Dodecil sulfato de sódio (SDS)
- Etanol
- Carbopol<sup>®</sup> 940
- Aculyn<sup>®</sup> 22
- Aculyn<sup>®</sup> 33
- Aculyn<sup>®</sup> 88
- Aculyn<sup>®</sup> 28



## 4.2 EQUIPAMENTOS

- Câmara seca - Nitrogen dry Box by Plas Labs Lansing, MI, USA
- Estufa
- Agitador magnético – Corning PC-420 Stirrer/Hot Plate
- Rotoevaporador
- Ultrassom Sonics&Materials
- Centrífuga
- Incubadora de CO<sub>2</sub> TE-399 Tecnal
- Leitor de placas
- Agitador Magnético
- Mufla 3P-S – EGD
- Espectrofotômetro Cary – 500 Scan
- Reômetro, CarriMed, modelo CSL100;
- ZetaSizer Nano ZS Zen3600;

## 4.3 MÉTODOS:

### 4.3.1 Obtenção das nanopartículas de dióxido de titânio

Para preparar as suspensões coloidais de TiO<sub>2</sub> utilizou-se água Milli-Q, isopropóxido de titânio (Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>), ácido para-tolueno sulfônico (PTSH) e isopropanol. Primeiramente foi preparada uma solução aquosa de PTSH e, posteriormente, uma solução de Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> em isopropanol na câmara seca. Sob

agitação magnética verteu-se a solução de PTSH na solução de isopropóxido de titânio. Para obter os xerogéis (pós), o sol foi seco em estufa a 60°C ou 100°C até que houvesse a evaporação de todo solvente por, aproximadamente, 24 horas. Posteriormente, o pó obtido foi macerado utilizando pistilo e almofariz.

O cálculo das quantidades de água e PTSH foram feitos a partir da razão molar em relação ao Ti, o qual é mantido sempre a uma concentração de 0,5 mol/L. Foram sintetizadas algumas formulações, que serão descritas a seguir, representadas com as variações das concentrações de PTSH/Ti (P) e H<sub>2</sub>O/Ti (H). As formulações P0,05H2,3; P0,2H0,5; P0,2H3; P0,2H5 e P2H2,3 foram obtidas para a obtenção do xerogel a fim de realizar o teste de citotoxicidade. As formulações P0,2H2,3; P0,05H1; P0,2H1 e P0,5H1 foram obtidas para a obtenção do xerogel que, posteriormente, foi incorporado ao gel cosmético. As suspensões tiveram seus volumes reduzidos com a finalidade de facilitar a incorporação destas nos géis cosméticos.

A obtenção do gel proveniente da suspensão coloidal é feita através da rotaevaporação, reduzindo o volume final de 3 a 5 vezes. Este procedimento foi realizado para aumentar a concentração de TiO<sub>2</sub> no gel;

Além do preparo do xerogel comum, submeteu-se o xerogel a um tratamento térmico, mantendo-o na mufla a 450°C por um período de 2 horas, e posteriormente foi resfriado a temperatura ambiente. O objetivo do tratamento térmico é aumentar o tamanho das partículas o suficiente para otimizar seu efeito de proteção solar mas sem tornar os sistemas opacos.

### **4.3.2 Medida do potencial Zeta**

O potencial zeta é usado para prever e controlar a estabilidade da formulação. Quanto maior o potencial zeta mais provável que a suspensão seja estável, porque as partículas carregadas se repelem umas às outras e essa força supera a tendência natural à agregação.

O teste de potencial zeta da dispersão das nanopartículas de  $\text{TiO}_2$  foi realizado no ZetaSizer Nano ZS Zen3600 (Malvern Instruments) no Instituto de Química (UNESP-Araraquara) através de titulação ácido-básica. As dispersões das formulações de xerogéis (P0,5H1 e P0,05H1) foram preparadas na concentração de 320  $\mu\text{g/mL}$  e submetidas por cinco minutos ao banho de ultrassom.

Uma solução de  $\text{NaNO}_3$  0,05mM foi usada como eletrólito inerte. A titulação foi ajustada com soluções de  $\text{HNO}_3$  e  $\text{NaOH}$  a 0,25M dentro de uma faixa de pH entre 2 e 12. Todos os experimentos foram feitos em triplicata.

### **4.3.3 Avaliações da citotoxicidade dos xerogéis**

Foram escolhidas as formulações de xerogeis P0,05H2,3; P0,2H0,5; P0,2H3; P0,2H5 e P2H2,3 para realizar o teste.

Os pós foram redispersos a 15% (p/v) em água Milli-Q com o auxílio do ultrassom e, posteriormente, as amostras foram esterilizadas através de energia ionizante utilizando uma dose de 20 kGy. Este procedimento foi realizado pela empresa EMBRARAD.

As suspensões foram diluídas em tampão fosfato (PBS) para o preparo da solução mãe e então diluídas em meio de cultura DMEM a 3,125%, 6,25%, 12%, 5%, 25% e 50% de  $\text{TiO}_2$  para preparar a solução teste.

Foram utilizadas duas linhagens de célula humana, HaCaT (queratinócitos de pele) e MRC-5 (fibroblastos de pulmão). As células foram cultivadas em garrafas de cultivo próprias, contendo meio de cultura DMEM (pH 7,2 - 7,4), Hepes, bicarbonato de sódio, antibióticos, antimicóticos (penicilina, estreptomicina, anfotericina B e kanamicina) e 10% de soro fetal bovino (SFB). As garrafas foram mantidas durante todo o período do teste a 5% CO<sub>2</sub> e temperatura de 37°C na incubadora de CO<sub>2</sub>. Durante o cultivo o meio de cultura foi periodicamente trocado, para que as células mortas fossem retiradas. Quando se atingiu uma confluência de 80 a 90%, elas foram transferidas para uma garrafa de cultivo maior.

Quando a camada celular atingiu 70% de confluência, as células foram lavadas, utilizando-se solução de HANKS e desprendidas da garrafa de cultivo através da tripsina 0,5%. As células foram coletadas, colocadas em tubo de centrífuga e centrifugadas a 1500 rpm durante 3 minutos. O sobrenadante foi desprezado e acrescentou-se 1 mL de meio DMEM sobre o pellet de células. A suspensão de células foi homogeneizada e colocada na câmara de newbawer para realizar a contagem do n<sup>o</sup> de células. A câmara de newbawer é usada para estabelecer o número de células em suspensão celular.

O ensaio de citotoxicidade foi realizado utilizando MTT, através do método descrito a seguir:

Células HaCaT e MRC-5 foram cultivadas em placas de 96 poços por 24 horas, contendo cerca de  $2 \times 10^5$  células por poço e tratadas com 100 µL das soluções teste nas suas diferentes concentrações por 24 horas. As soluções testes foram removidas e colocou-se 10 µL do corante tetrazólico MTT em cada poço. As placas foram incubadas por quatro horas em contato com MTT a 5%

CO<sub>2</sub> e temperatura de 37°C. A atividade da desidrogenase mitocondrial reduziu o MTT amarelo para um sal de formazana roxo insolúvel, o qual foi solubilizado em isopropanol e sua absorbância foi lida a 540 nm em leitor de placas.

Foi utilizado como controle negativo o meio de cultura utilizado, DMEM, como controle positivo o peróxido de hidrogênio a 20 mM. Foi feito outro branco utilizando somente a solução teste para que fosse possível eliminar qualquer tipo de interferência da absorbância do TiO<sub>2</sub>. As concentrações foram testadas em triplicata e os três experimentos foram realizados de forma independente.

Foi realizado também o ensaio com Violeta Cristal, descrito a seguir: as células HaCaT e MRC-5 foram cultivadas em placas de 96 poços por 24 horas, contendo cerca de  $1 \times 10^4$  células por poço, e tratadas com 100 µL das soluções testes em diferentes concentrações por 24 horas.

Foi feita a remoção das soluções testes e as células foram então coradas utilizando 100 µL de solução 0,2% violeta cristal em 2% etanol. Após alguns minutos o corante foi desprezado e as placas foram lavadas em água corrente, tomando cuidado para não desprender as células dos poços.

Para leitura espectrofotométrica, o violeta cristal foi solubilizado em 200 µL de 0,5% SDS em 5% etanol. Homogeneizou-se fazendo movimentos leves em 8 sobre a bancada durante 10 minutos. As leituras das absorbâncias das placas foram feitas a 595 nm, utilizando leitor de placas.

O corante Violeta Cristal se acumula no núcleo celular e após ser medido é relacionado com a quantidade de DNA nuclear, portanto o número de células vivas.

Como controle negativo foi utilizado o meio de cultura DMEM e como controle positivo o peróxido de hidrogênio a 20 mM. Foi feito um branco

somente com a solução teste para eliminar qualquer tipo de interferência da absorvância do TiO<sub>2</sub>.

As concentrações foram testadas em triplicata e três experimentos foram realizados de forma independente.

A viabilidade celular foi expressa em relação ao controle negativo, e foi calculada como segue:

$$\% \text{ células viáveis} = \frac{(\text{Absolução teste} - \text{Abs branco}) \times 100}{(\text{Abs controle negativo} - \text{Abs branco})}$$

Equação 1

#### 4.3.4 Desenvolvimento da formulação de protetor solar

Para redispersão dos xerogéis a base de nanopartículas de TiO<sub>2</sub> foram testados diferentes espessantes hidrofílicos (Carbopol<sup>®</sup>, Aculy<sup>®</sup>) para obtenção de géis preparados a frio, usualmente utilizados como base de formulações cosméticas.

Para obter as bases cosméticas foram utilizados, separadamente, Carbopol<sup>®</sup> 940 previamente disperso a 2%, Aculy<sup>®</sup> 22, Aculy<sup>®</sup> 28, Aculy<sup>®</sup> 33 e Aculy<sup>®</sup> 88 como polímeros, variando a sua concentração para obter um melhor resultado de acordo com a quantidade de dióxido de titânio incorporada.

Os géis de protetor solar são formados pelo polímero, água, agente neutralizante (trietanolamina 50%) e o xerogel de dióxido de titânio. Primeiramente homogeneizou-se o polímero na água. Posteriormente adicionou-se o xerogel de TiO<sub>2</sub> mantendo em agitação para a incorporação da maior quantidade possível do TiO<sub>2</sub>. Regulou-se o pH com a trietanolamina, até que se formasse uma consistência adequada para produto de aplicação tópica,

mantendo sempre o pH em torno de 6. Foram incorporadas nanopartículas de  $\text{TiO}_2$  com e sem tratamento térmico.

#### 4.3.5 Análise do Fator de Proteção Solar (FPS) *in vitro*

O fator de proteção solar (FPS) é a razão entre a dose mínima eritematosa (DME) na pele tratada por um protetor solar e a DME na mesma pele quando desprotegida. O aumento do FPS de um fotoprotetor indica um aumento da proteção à queimaduras solares. Foi realizado neste trabalho um teste *in vitro* utilizando o Labsphere UV-2000S, utilizado usualmente como teste prévio ao teste *in vivo* pelos fabricantes de protetor solar. O aparelho Labsphere UV-2000 calcula o FPS, automaticamente, de acordo com a relação:

$$\text{SPF} = \frac{\int_{290}^{400} E_{\lambda} S_{\lambda} d\lambda}{\int_{290}^{400} E_{\lambda} S_{\lambda} T_{\lambda} d\lambda}$$

Equação 2

Sendo que  $E_{\lambda}$  é o espectro de ação eritematosa,  $S_{\lambda}$  é a irradiância solar espectral,  $T_{\lambda}$  é a transmitância espectral da amostra com a integral calculada entre os limites de comprimento de onda de 290-400 nm.

O aparelho utilizado, analisador de transmitância UV-2000S, da Labsphere, apresenta a mais recente tecnologia em um sistema destinado para uso em análises de fator de proteção solar (FPS) *in vitro* e proteção UVA proporcionados por preparações cosméticas. O aparelho atende às exigências da regulação da Colipa (The European Cosmetics Association) e da FDA (Food

and Drug Administration) dos Estados Unidos, assim como de vários outros padrões aprovados ou que aguardam por aprovação.

Este equipamento mede a transmissão difusa nas amostras de protetor solar na região de comprimento de onda UV que vai de 290 a 400 nm. Uma fonte de luz xenônio, através de uma esfera integradora, emite um feixe de luz difusa intensa e uniforme que ilumina a amostra, minimizando o tempo de integração dos dados. Um conjunto de dois espectrômetros é acoplado à fonte de luz, por meio de um sistema de fibra óptica projetado para sistemas de luz difusa de baixa intensidade. A amostra é posicionada em uma plataforma mecânica que permite que a medição se repita exatamente no mesmo ponto do substrato.

Os experimentos seguiram a metodologia Boostar, e foi utilizada a placa de quartzo com a fita Transpore 3M como substrato. Em cada placa foi utilizado  $2\text{mg}/\text{cm}^2$  de amostra e esperou-se 20 minutos para realizar a leitura de 9 pontos diferentes da placa.

#### **4.3.6 Reologia**

A reologia foi determinada em um reômetro tipo Cone e Placa. Foi utilizado gap 52mm, ramp stap 0,1 a 130Hz, Cone Angle 1, 59mi, 17sec. As análises foram determinadas nas temperaturas de 25°C, relacionada com a temperatura ambiente, e de 32°C, relacionada com a temperatura da superfície da pele. Todas as amostras foram armazenadas a temperatura ambiente.

As formulações foram colocadas no aparelho em quantidade suficiente para cobrir o sistema e o excesso foi removido com cuidado.



Os dados da análise foram obtidos através do software Rheology Advange Instrument Central AR.

#### **4.3.7 Espectroscopia de Reflectância Difusa**

As amostras de géis com e sem as nanopartículas de  $\text{TiO}_2$ , tratados ou não termicamente, foram submetidas a medidas de reflectância difusa no espectrofotômetro Cary com acessório HARRICK. As formulações foram colocadas no porta-amostra apropriado e tiveram sua superfície melhor homogeneizadas com ajuda de uma lâmina de vidro. As leituras foram realizadas entre 200 e 800 nm e os resultados foram obtidos em porcentagem de reflectância (%R). O óxido de magnésio (MgO) foi utilizado como referência para 100% de reflectância.

### **5. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **5.1 Obtenção das nanopartículas de dióxido de titânio**

Para o desenvolvimento deste trabalho foram obtidas várias composições de xerogéis com a variação da razão molar do PTSH, modificador de superfície, em relação ao Ti (P) e a razão molar de hidrólise (H), conforme descrito no item 4.3.1.

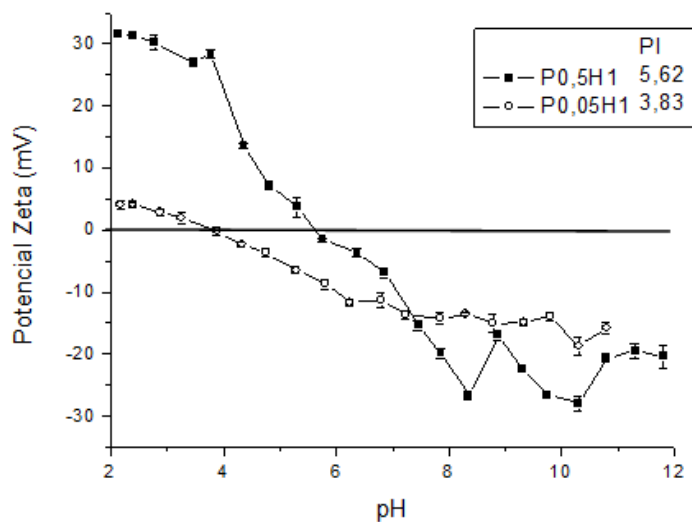
Através da figura 1, é possível comparar visualmente a diferença entre o  $\text{TiO}_2$  de uso comercial, o xerogel obtido e o xerogel após o tratamento térmico. Nota-se que as nanopartículas obtidas pelo processo sol-gel (com ou sem tratamento térmico) formam um pó visualmente mais fino, o que facilita a sua manipulação e a sua incorporação em formulações cosméticas, obtendo uma maior estabilidade no protetor solar.



**Figura1** – Foto do  $\text{TiO}_2$  de uso comercial, do xerogel obtido através do processo sol-gel com e sem tratamento térmico

## 5.2 Medida do potencial Zeta

A figura 2 representa o comportamento do potencial zeta dos xerogéis diante da variação de pH e seus respectivos pontos isoelétricos (PI).



**Figura 2** – Potencial zeta dos xerogéis  $\text{P}_{0,5}\text{H}_1$  e  $\text{P}_{0,05}\text{H}_1$  em função do pH

Sabendo que as formulações apresentam a mesma razão  $H_2O/Ti$  (H), a formulação que contém maior razão de  $PTSH/Ti$ (P) é a que apresenta maior variação do potencial zeta, tendo uma possível justificativa na elevada presença de carga eletrônica na superfície das nanopartículas provenientes do ácido PTSH. É possível também observar que os pontos isoelétricos das formulações estão ligados às razões de P, quanto maior P, maior o PI, enfatizando a alteração de superfície nas nanopartículas de  $TiO_2$  provocadas pelo PTSH.

A estabilidade da formulação e a formação de agregados são determinadas pela somatória das forças de atração e repulsão entre as partículas individuais (OTT e FINKE 2007).

Os valores de potencial zeta altamente positivos e negativos proporcionam as interações eletrostáticas de repulsão. Geralmente em valores de pH afastados do PI, as forças repulsivas são superiores às forças atrativas o que torna o potencial zeta mais positivo ou negativo, dificultando a agregação (JANG et al., 2009). Na região próxima do PI a aglomeração das nanopartículas tende a aumentar, o que pode desestabilizar a formulação e evidenciar a cor branca do  $TiO_2$ , prejudicando o sensorial do produto.

Um sistema monodisperso é obtido na presença de forças repulsivas dominantes, o que pode ser observado na figura 2 na faixa de pH entre 5 e 7, faixa usual para produtos de aplicação tópica. As forças eletrostáticas predominantemente repulsivas ocorrem como consequência do potencial zeta da dispersão de nanopartículas de dióxido de titânio, que varia de valores extremamente negativos a valores positivos na faixa de pH próximo a neutralidade (5 a 7).

Desta maneira, é possível incorporar as nanopartículas de dióxido de titânio na formulação de protetor solar tópica, evitando a irritação dérmica com o pH aproximadamente neutro e ainda evitar a aglomeração das nanopartículas, o que afetaria diretamente a possibilidade de transparência dos sistemas.

### **5.3 Avaliações da citotoxicidade dos xerogéis**

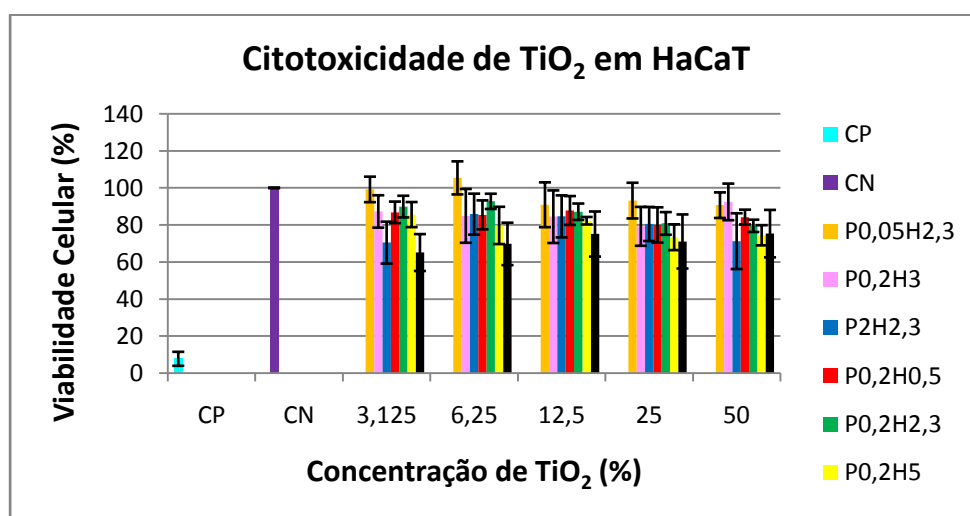
Os ensaios de citotoxicidade foram, primeiramente, realizados pelo método colorimétrico MTT, descrito no item 4.3.3, por ser o ensaio usualmente realizado para avaliar a citotoxicidade de  $\text{TiO}_2$  (FUJITA, 2009; JIN, 2008; SAYES, 2006). Como esse ensaio ocorre através da reação de redução do sal MTT, foi verificado se poderia ocorrer a redução do MTT pela solução teste devido a presença do modificador de superfície das nanopartículas, o ácido PTSH. Foi colocado em cada poço 100 $\mu\text{L}$  da solução teste, 10 $\mu\text{L}$  de PBS e também foi testado um  $\text{TiO}_2$  comercial em contato com 10 $\mu\text{L}$  de MTT. A placa foi incubada por quatro horas a 5% de  $\text{CO}_2$  e a temperatura de 37°C.

Após os ensaios observou-se que somente os poços que continham a solução teste com MTT estavam reduzidos (coloração púrpura). Essa redução possivelmente ocorreu através da interação dos elétrons do anel aromático do PTSH com o MTT. Devido a esse resultado o ensaio utilizado para avaliar a citotoxicidade das nanopartículas de  $\text{TiO}_2$  foi o violeta cristal.

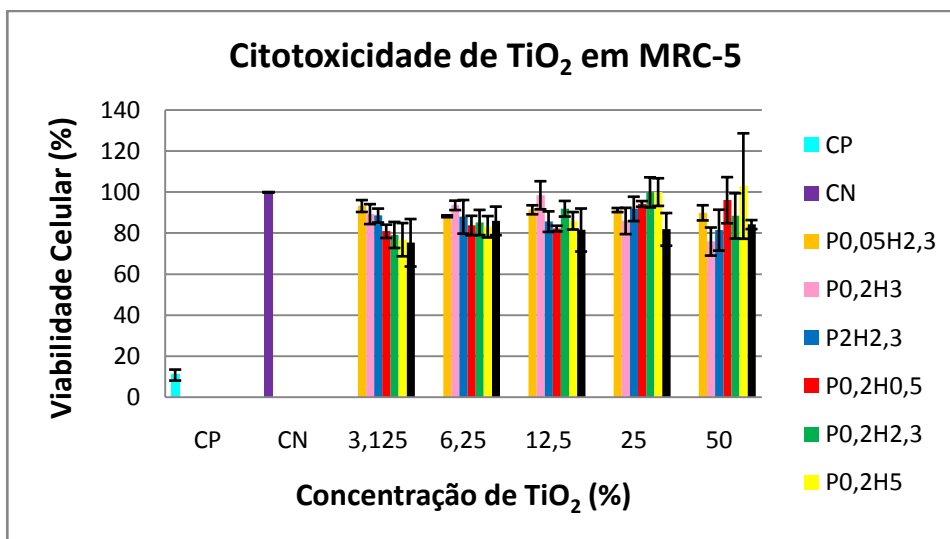
Os ensaios realizados pelo método de Violeta Cristal também estão descritos no item 4.3.3.

Os resultados da análise foram avaliados pelo teste One-way ANOVA com pós-teste de Tukey com nível de significância de 5 %. As análises foram executadas através do software Graph Pad Prisma versão 5.01, 2007.

As figura 3 e 4 apresentam os gráficos de viabilidade celular utilizando ensaio de violeta cristal das duas linhagens de células (HaCaT e MRC 5).



**Figura 3-** Teste de citotoxicidade em células HaCaT, utilizando o ensaio violeta cristal. O gráfico representa a porcentagem de células vivas após o contato com as formulações de xerogéis nas seguintes concentrações: 3,125; 6,25; 12,5; 25; 50% (p/v). Foi realizada a média de três experimentos independentes, considerando o desvio padrão.



**Figura 4-**Teste de citotoxicidade em células MRC- 5, utilizando o ensaio violeta cristal. O gráfico representa a porcentagem de células vivas após o contato com as formulações de xerogeis nas seguintes concentrações: 3,125; 6,25; 12,5; 25; 50% (p/v). Foi realizada a média de três experimentos independentes, considerando o desvio padrão.

É possível notar que nas duas linhagens celulares a viabilidade celular é maior que 70% para todas as formulações de xerogéis. Foi testado separadamente o PTSH e observou-se que ele isolado provoca uma maior citotoxicidade, mas que não chega a 50% de morte celular.

Portanto, é possível afirmar com o teste de citotoxicidade realizado, que as formulações de TiO<sub>2</sub> utilizadas no experimento não apresentam citotoxicidade para os tipos de linhagem celular testadas nas concentrações 3,125; 6,25; 12,5; 25; 50% (p/v).

#### 5.4 Desenvolvimento da formulação de protetor solar

Foram elaboradas 10 formulações com Aculyn<sup>®</sup> e Carbopol<sup>®</sup>, sem tratamento térmico, sendo que algumas amostras apresentaram separação de fases e outras ficaram mais viscosas a ponto de não serem caracterizadas sensorialmente como um gel.

A Tabela 1 apresenta as formulações desenvolvidas utilizando o Aculyn<sup>®</sup> como polímero. Estão demonstradas as variações de razão PTSH/Ti Porcentagem de xerogel, o tipo de Aculyn, quantidade de polímero, e a quantidade de água utilizada.

**Tabela 1:** Amostras com o polímero Aculyn<sup>®</sup>

<b>Formulação de TiO<sub>2</sub></b>	<b>TiO<sub>2</sub> (%)</b>	<b>Polímero (tipo)</b>	<b>Polímero (%)</b>	<b>H<sub>2</sub>O (%)</b>
P0,05H1	2,5	Aculyn 88	5	92,5
	5	Aculyn 88	10	85
	2,5	Aculyn 28	5	92,5
	10	Aculyn 28	10	85
	2,5	Aculyn 22	5	92,5
	5	Aculyn 22	10	85
P0,2H2,3	2,5	Aculyn 28	5	92,5
	2,5	Aculyn 88	5	92,5

A Tabela 2 apresenta as formulações desenvolvidas com o polímero Carbopol<sup>®</sup> 940 em suas diferentes concentrações, variando as razões PTSH/Ti e H<sub>2</sub>O/Ti, as porcentagens de xerogel, e de água utilizadas.

**Tabela 2:** Amostras com o polímero Carbopol<sup>®</sup>

<b>Formulação de TiO<sub>2</sub></b>	<b>TiO<sub>2</sub> (%)</b>	<b>Carbopol disperso a 2% (%)</b>	<b>H<sub>2</sub>O (%)</b>
P0,2H2,3	1	20	79
	15	40	45
	15	45	40
P0,05H1	1	20	79
	2,5	10	87,5
	2,5	21	77,5
	5	21	75
	7,5	21	72,5
	10	25	65
	15	40	45
	20	45	35
	25	50	25
	30	50	20
P0,2H1	2,5	20	77,5
	5	20	75
	10	35	55
P0,5H1	2,5	20	77,5



	5	20	75
	10	35	55

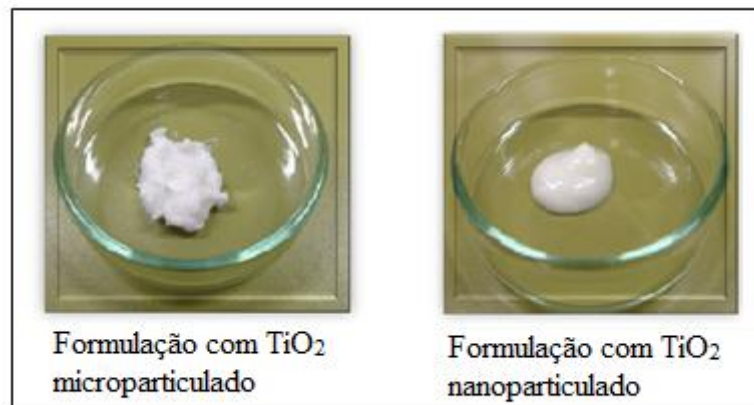
Foi possível observar que os géis a base de Carbopol<sup>®</sup> (tabela 2) conseguem incorporar maiores concentrações de TiO<sub>2</sub>. Entre as formulações de TiO<sub>2</sub>, a P0,05H1 teve um resultado melhor ao se incorporar nos géis cosméticos mantendo a transparência quando aplicado a alguma superfície. Esta relação mostra que quanto menor a quantidade de PTSH utilizada na formulação, o sistema fica mais estável, provavelmente porque o excesso de ácido provoca desarranjo das cadeias poliméricas que compõem a estrutura do gel. A formulação com P0,5H1 (tabela 2) não chega a formar gel, tendo separação de fases, devido a grande quantidade do ácido (PTSH) que desestabiliza o sistema.

A maior quantidade de TiO<sub>2</sub> que conseguiu-se incorporar foi de 30%, com P0,05H1 e o Carbopol<sup>®</sup> como polímero (tabela 2). A medida que houve um aumento de xerogel incorporado a formulação, houve um aumento de polímero utilizado para que fosse possível formar a rede polimérica, característica típica do gel cosmético, e assim obter uma formulação estável.

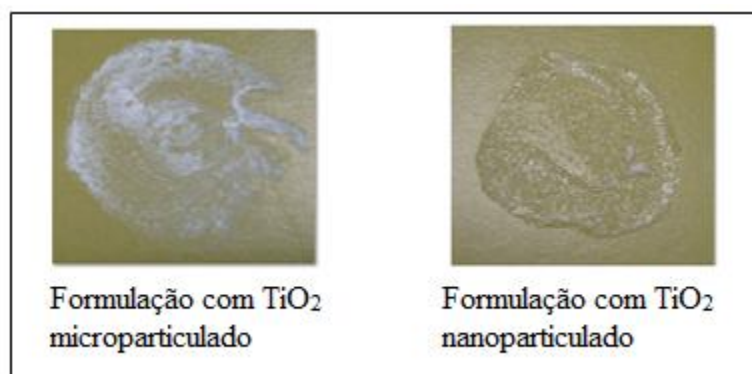
Foi possível notar, com o aumento da concentração do xerogel de TiO<sub>2</sub>, que a consistência do gel altera-se gradualmente. Com a maior quantidade de TiO<sub>2</sub> o gel caracteriza-se mais amarelado e menos viscoso, mas permanecendo o objetivo do projeto, ou seja, a transparência quando aplicado sob uma superfície.

Com a finalidade de comparar visualmente o gel que contém TiO<sub>2</sub> comercializado (Fabricante: Sachleben Chemie) e o que contém nanopartículas

de  $\text{TiO}_2$  de superfície modificada com PTSH, foram feitas duas amostras que estão demonstradas nas Figura 5 e 6.



**Figura 5-** Formulações do protetor solar contendo 10% de  $\text{TiO}_2$  (microparticulado ou nanoparticulado), 35% de Carbopol disperso a 2% e 55% de  $\text{H}_2\text{O}$



**Figura 6-** Formulações do protetor solar, contendo 10% de  $\text{TiO}_2$  (microparticulado ou nanoparticulado), 35% de carbopol e 55% de  $\text{H}_2\text{O}$ , aplicados sob uma superfície.

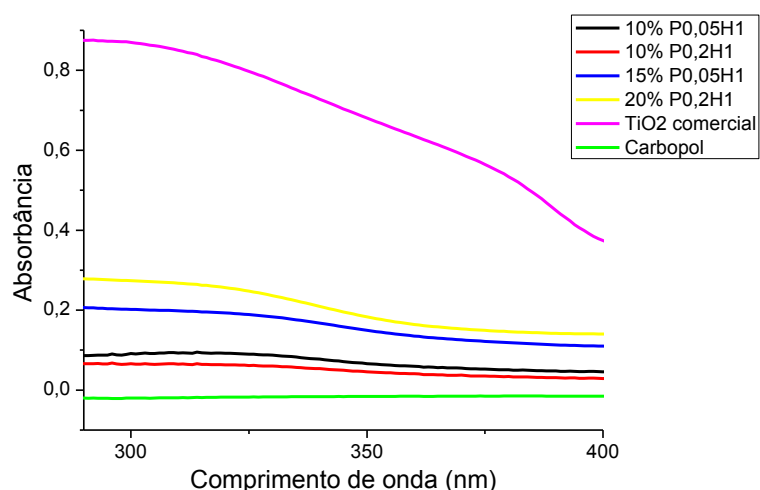
É possível observar nas figuras 5 e 6 que o gel com nanopartículas de  $\text{TiO}_2$  apresenta uma aparência mais cremosa e quando aplicado sob uma superfície torna-se transparente, diferente do  $\text{TiO}_2$  comercializado que ao ser

incorporado na mesma concentração e na mesma formulação cosmética apresenta-se esbranquiçado quando aplicado sob uma superfície.

### 5.5 Análise do Fator de Proteção Solar (FPS) *in vitro*

A análise de FPS *in vitro* foi realizada no equipamento Labsphere UV-2000S, em um software que realizou os estudos do protetor solar através do método Boots Star 2008. Além do cálculo de FPS este método fornece dados referentes ao comprimento de onda crítico ( $\lambda$ ), que é o comprimento de onda para o qual a área sob a curva de densidade ótica integrada que começa em 290nm é igual a 90% da área integrada entre 290 e 400nm (BRASIL, 2010).

A figura 7 traz o gráfico das absorbâncias das formulações com base em carbopol, com diferentes composições de xerogeis em diferentes concentrações. Além dessas formulações, para fins comparativos, foi feita uma formulação com incorporação de TiO<sub>2</sub> comercial e uma formulação sem TiO<sub>2</sub>, que também estão representadas nesta figura.



**Figura 7-** Gráfico das absorbâncias das formulações a base de carbopol e água contendo diferentes concentrações e composições de xerogeis

A tabela 3 apresenta os componentes das formulações analisadas, o valor de  $\lambda$  crítico, FPS e o desvio padrão de cada amostra.

**Tabela 3:** Amostras com carbopol utilizadas no teste de FPS

<b>Componentes</b>	<b><math>\lambda</math></b>	<b>FPS</b>	<b>Desvio</b>
<b>Carb 10% P0,05H1</b>	383,3704	1,234895	3,420506
<b>Carb 10% P0,2H1</b>	382,1667	1,158164	9,211195
<b>Carb 15% P0,05H1</b>	384,4444	1,575739	11,34597
<b>Carb 20% P0,2H1</b>	384,7778	2,039887	8,31488
<b>Carbopol</b>	387,7778	0,957334	1,759028
<b>CarbTiO<sub>2</sub> comercial</b>	382,8889	7,078217	17,05786

Observa-se que as formulações contendo os xerogéis P0,2H1 e P0,05H1 na concentração de 10% apresentam um valor de FPS muito próximo, indicando que a composição do xerogel não tem grande influência no valor do FPS. É observado, na tabela, que para a mesma composição de xerogel, quanto maior a porcentagem de xerogel, maior o  $\lambda$  crítico, ou seja, maior o espectro de proteção contra a radiação UV.

O gráfico das absorvâncias das formulações (figura 7) contém diferentes composições de xerogéis e em diferentes concentrações. É possível observar que os gráficos com maior amplitude, ou que apresentam maiores valores de absorvância, são os que apresentaram maior FPS.

As amostras apresentam um  $\lambda$  crítico  $> 370$  nm e por isso são consideradas de amplo espectro. Nota-se no gráfico (figura 7) dessas

formulações que não existe uma grande diferença das absorbâncias entre os comprimentos de onda da região UVA (320 a 400 nm) e UVB (290 a 320 nm).

Este comportamento de proteção de amplo espectro não é comum para o dióxido de titânio, devido sua a maior proteção na região UVB (MANAIA, 2013), portanto o TiO<sub>2</sub> nanoparticulado, que foi obtido através do processo sol-gel, tem mostrado uma atividade fotoprotetora diferenciada nas formulações desenvolvidas e comercializadas até ao momento.

## 5.6 Reologia

A reologia é a ciência que estuda as propriedades de escoamento (fluxo) e da deformação dos materiais que são submetidos a uma tensão em condições termodinâmicas determinadas em um período de tempo (LEONARDI & MAIA CAMPOS, 2001; ALMEIDA & BAHIA, 2003; GENNARO, 2004; TONZAR, 2006). A viscosidade consiste na resistência interna ao fluxo que o material apresenta, demonstrada com a tensão aplicada, o que gera uma deformação temporária ou permanente na matéria. Dessa maneira, uma substância tem maior resistência ao fluxo, quando apresentar maior viscosidade (LEONARDI & MAIA CAMPOS, 2001; AULTON, 2005; TONZAR, 2006).

Primeiramente foram feitas análises reológicas com algumas amostras preparadas com o xerogel P0,05H1 sem o tratamento térmico, que foi escolhido por ter uma incorporação mais rápida e fácil na base cosmética (gel de Carbopol<sup>®</sup>). Posteriormente foram feitas as análises reológicas com os xerogéis P0,05H1; P0,2H1 e P0,2H2,3 com tratamento térmico

A tabela 4 apresenta as formulações com o xerogel P0,05H1 sem tratamento térmico que foram usadas para o experimento de reologia.

**Tabela 4:** Amostras de carbopol e TiO<sub>2</sub>P0,05H1 usadas na reologia

	% TiO <sub>2</sub>	%Carbopol	%H <sub>2</sub> O
<b>Amostra 1 (P0,05H1)</b>	15	40	45
<b>Amostra 2 (P0,05H1)</b>	20	45	35
<b>Amostra 3(P0,05H1)</b>	25	50	25

As formulações analisadas foram comparadas com o gel de Carbopol<sup>®</sup>, sem dióxido de titânio, e com uma formulação com dióxido de titânio comercializado, representadas na tabela 5.

**Tabela 5:** Amostras com carbopol 940<sup>®</sup> e com dióxido de titânio comercial

	% TiO <sub>2</sub>	%Carbopol	%H <sub>2</sub> O
<b>Amostra 4 (Branco)</b>	-	50	50
<b>Amostra 5 (TiO<sub>2</sub> comercial)</b>	20	45	35

Por último foram analisados os comportamentos reológicos das formulações com xerogéis após o tratamento térmico, que estão representadas na tabela 6.

**Tabela 6:** Amostras com carbopol e nanopartículas de dióxido de titânio tratadas termicamente

	% TiO <sub>2</sub>	%Carbopol	%H <sub>2</sub> O
Amostra 6(P0,05H1)	30	50	20
Amostra 7(P0,05H1)	35	45	20

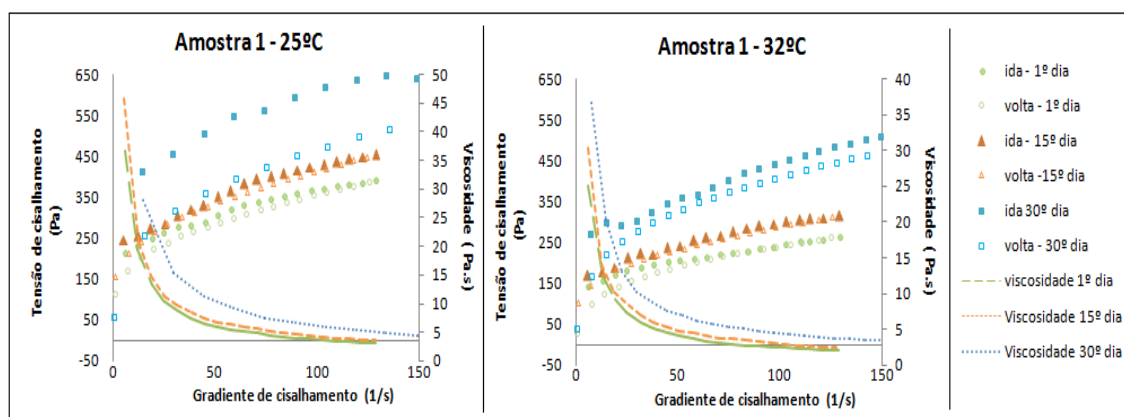
Amostra 8(P0,2H1)	35	45	25
Amostra 9(P0,2H2,3)	40	40	20
Amostra 10 (P0,05H1)	50	30	20

Todos os testes foram feitos em duas temperaturas, a 25°C e a 32°C, para simular respectivamente a temperatura ambiente e a temperatura da pele.

As análises das amostras compostas por nanopartículas de dióxido de titânio sem o tratamento térmico, representadas nas figuras 8 a 12, foram feitas três vezes, sendo a segunda análise 15 dias depois da primeira e a terceira análise feita 30 dias após a primeira análise, simulando dessa maneira a influência do tempo sobre o produto.

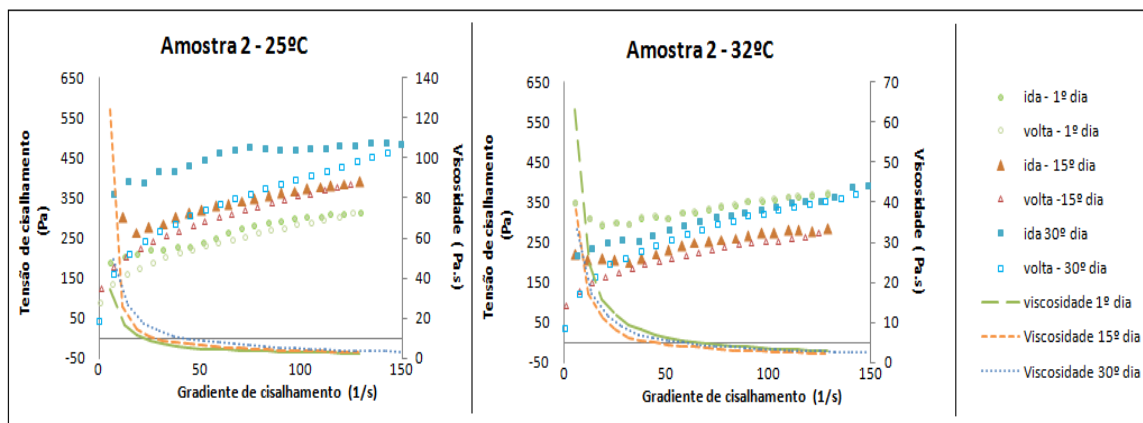
A figura 8 representa curvas de tensão de cisalhamento e viscosidades em função da taxa de cisalhamento da amostra 1. Esta formulação apresenta na sua composição 15% de  $\text{TiO}_2\text{P0,05H1}$ , 40% de Carbopol<sup>®</sup> e 45% de  $\text{H}_2\text{O}$ .

Foram feitos gráficos utilizando a temperatura de 25°C e 32°C com um intervalo de 15 dias entre cada análise.



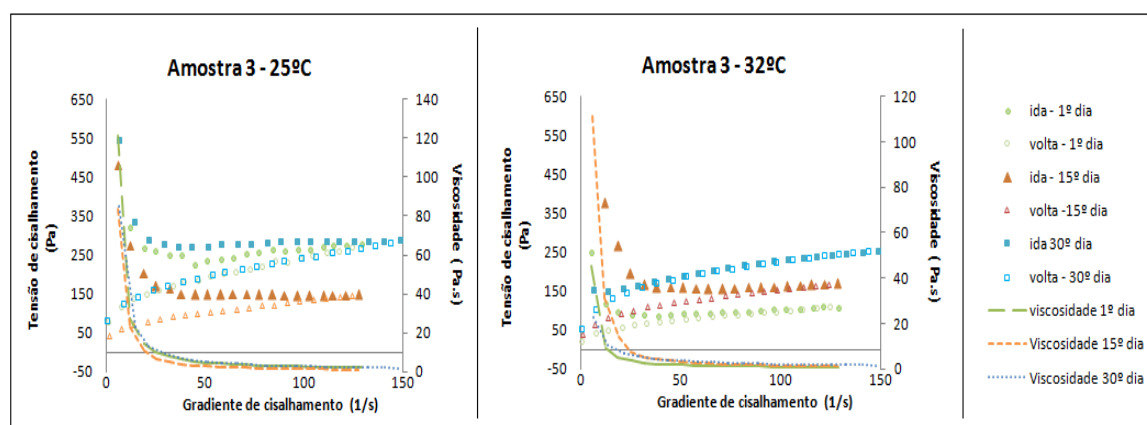
**Figura 8-** Curva de fluxo da amostra 1 (25°C e 32°C)

A figura 9 representa curvas de tensão de cisalhamento e viscosidades em função da taxa de cisalhamento da amostra 2, cuja formulação apresenta: 20% de  $\text{TiO}_2\text{P}0,05\text{H}1$ , 45 % de Carbopol e 35 de  $\text{H}_2\text{O}$ .



**Figura 9-** Amostra 2 em análise reológica, à 25°C e 32°C

A figura 10 representa curvas de tensão de cisalhamento e viscosidade em função da taxa de cisalhamento da amostra 3, cuja formulação apresenta 25% de  $\text{TiO}_2\text{P}0,05\text{H}1$ , 50 % de Carbopol<sup>®</sup> e 25% de  $\text{H}_2\text{O}$ .



**Figura 10-** Amostra3 em análise reológica, à 25°C e 32°C

É possível notar que as formulações apresentam características plásticas, por apresentarem um limite de escoamento e se tratar de um fluido



que sofre diminuição de viscosidade quando a taxa (gradiente) de cisalhamento aumenta. O comportamento se caracteriza com a existência de uma força prévia para iniciar o fluxo.

Além disso, as amostras apresentam comportamento tixotrópico, que consiste na recuperação da consistência e organização do material inicial relacionado com a destruição durante do cisalhamento. Sendo que a curva de volta, a descendente encontra-se deslocada em um plano inferior à curva ascendente. Essa recuperação possivelmente ocorre devido à ação repulsiva causada pelas cargas negativas que envolvem as nanopartículas, detectadas no experimento de potencial zeta, o que dificulta que as partículas se agreguem.

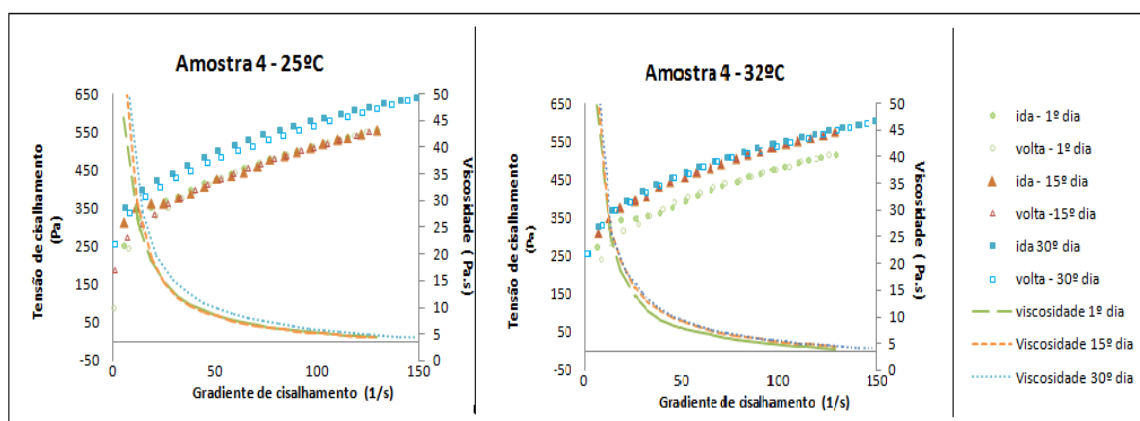
A temperatura um pouco mais elevada agita por si só as partículas das amostras. Isso pode acarretar na diminuição da capacidade de deformação das moléculas quando analisadas a 32°C, diferente de quando é analisada a 25°C.

Com o passar do tempo nota-se que há aumento da deformação das amostras e isso provavelmente se deve a agregação das nanopartículas ou a interação que o dióxido de titânio tem com a cadeia polimérica do gel que resulta na diminuição da estabilidade da formulação.

Além disso, é possível perceber que com o aumento da concentração de dióxido de titânio, entre as amostras 1, 2 e 3, existe a diminuição da capacidade de deformação das amostras. Isso provavelmente ocorre porque a quantidade maior de partículas no produto altera a sua estrutura acarretando na menor capacidade de sofrer a deformação. Existe menor proporção de cadeia polimérica por nanopartículas levando a diminuição da viscosidade aparente do produto.

A figura 11 representa curvas de tensão de cisalhamento e viscosidades em função da taxa de cisalhamento da amostra 4, cuja formulação é denominada de branco. Esta formulação apresenta na sua composição 0% de  $\text{TiO}_2$ , 50% de Carbopol<sup>®</sup> e 50% de  $\text{H}_2\text{O}$ .

Foram feitos gráficos utilizando a temperatura de 25°C e 32°C com um intervalo de 15 dias e cada análise.



**Figura 11-** Amostra 4 em análise reológica, à 25°C e 32°C

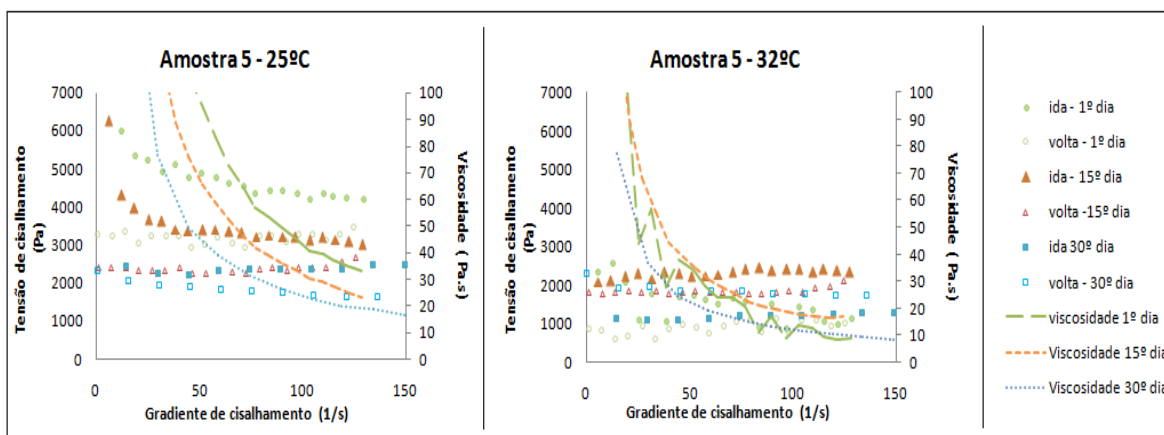
A amostra 4 é chamada de branco, por não conter nanopartículas de dióxido de titânio. É uma amostra com características plásticas por apresentar um ponto de escoamento e diminuir a sua viscosidade com o aumento da taxa de cisalhamento. A recuperação das moléculas após a tensão de cisalhamento ocorre praticamente sem nenhum intervalo de tempo, sendo a linha de volta sobreposta a linha de ida, portanto a amostra não apresenta área de histerese.

É possível notar que não há grande variação entre as amostras após o período de tempo estipulado, e com a variação de temperatura, comprovando a estabilidade do gel de Carbopol<sup>®</sup>.

A figura 11 representa curvas de tensão de cisalhamento e viscosidades em função da taxa de cisalhamento da amostra 5, cuja formulação apresenta o

dióxido de titânio microparticulado, que é comercializado atualmente. A formulação apresenta na sua composição: 20% de  $\text{TiO}_2$  comercial, 45% de Carbopol e 35% de  $\text{H}_2\text{O}$ .

Foram feitos gráficos utilizando a temperatura de 25°C e 32°C com um intervalo de 15 dias e cada análise.

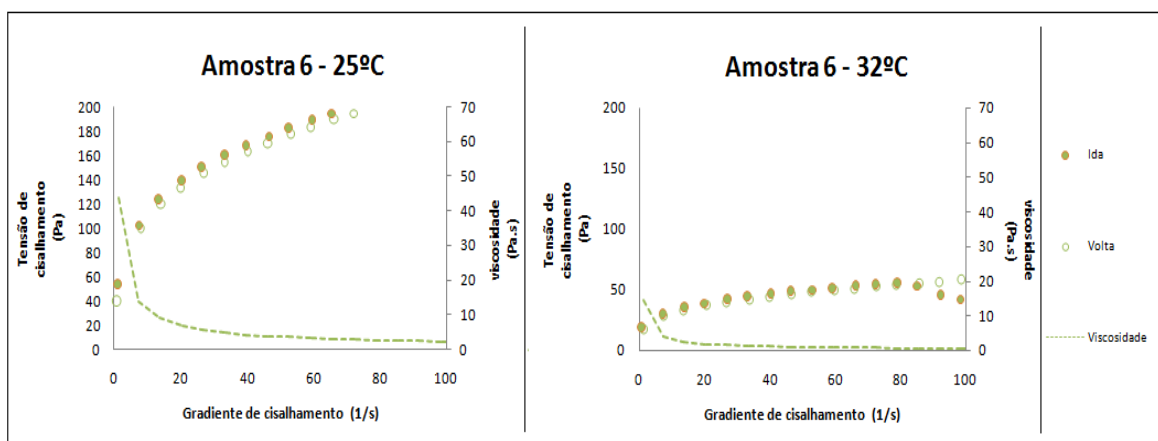


**Figura 12-** Amostra 5 em análise reológica, à 25°C e 32°C

Foi possível observar com o dióxido de titânio comercial que não há uma organização molecular com a diminuição da Taxa de Cisalhamento. Isso possivelmente se deve a agregação das partículas de titânio como o aumento da Taxa de Cisalhamento e essas não possibilitam a volta da mesma estrutura de início. Diferente do titânio microparticulado comercial, o dióxido de titânio na forma xerogel apresenta as nanopartículas com o modificador de superfície que dificulta a agregação das partículas com o aumento da Taxa de Cisalhamento devido principalmente as forças repulsivas que as cargas negativas, detectadas no teste de Potencial Zeta, que envolvem as nanopartículas proporcionam.

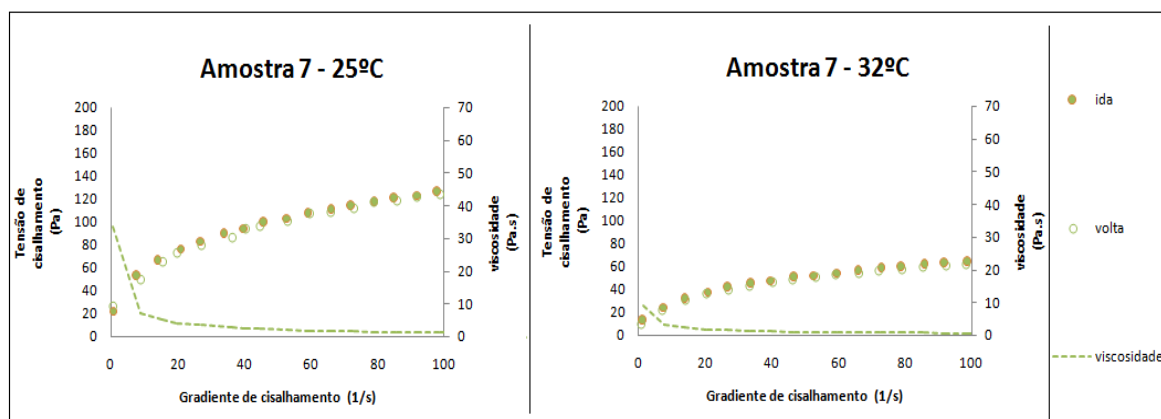
As formulações com os xerogéis tratados termicamente, representadas da figura 13 a 17, foram analisadas a 25°C e a 32°C.

A figura 13 representa as curvas de tensão de cisalhamento e viscosidade em função da taxa de cisalhamento da amostra 6. Esta formulação apresenta na sua composição 30% de  $\text{TiO}_2\text{P}0,05\text{H}1$ , 50% de Carbopol<sup>®</sup> e 20% de  $\text{H}_2\text{O}$ .



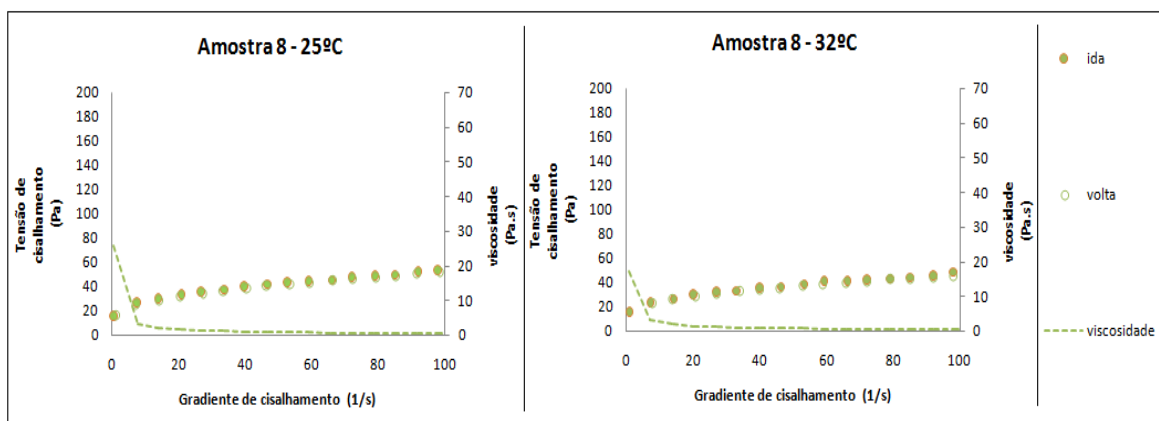
**Figura 13-** Amostra 6 em análise reológica, à 25°C e 32°C

A figura 14 representa as curvas de tensão de cisalhamento e viscosidade em função da taxa de cisalhamento da amostra 7. Esta formulação apresenta na sua composição 35% de  $\text{TiO}_2\text{P}0,05\text{H}1$ , 45% de Carbopol<sup>®</sup> e 20% de  $\text{H}_2\text{O}$ .



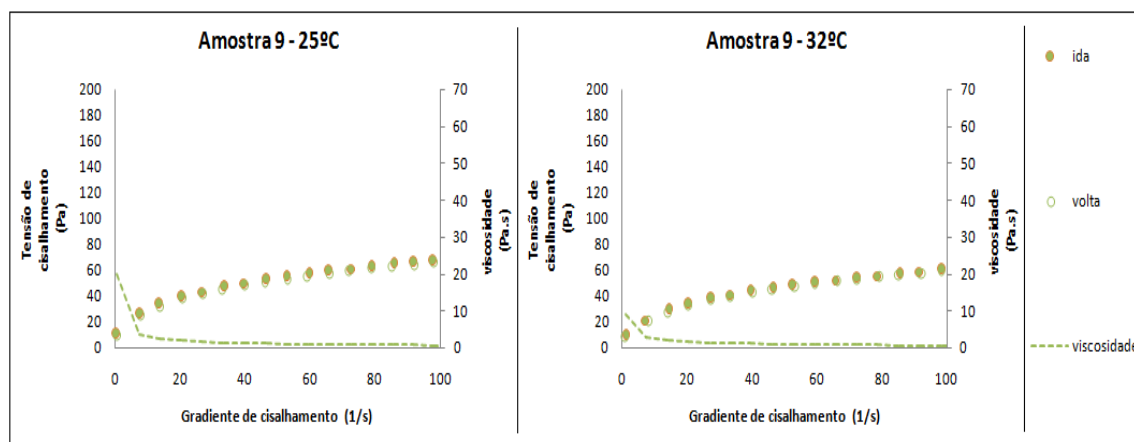
**Figura 14-** Amostra 7 em análise reológica, à 25°C e 32°C

A figura 15 representa as curvas de tensão de cisalhamento e viscosidade em função da taxa de cisalhamento da amostra 8. Esta formulação apresenta na sua composição 35% de  $\text{TiO}_2$  P0,2H1, 45% de Carbopol<sup>®</sup> e 20% de  $\text{H}_2\text{O}$ .



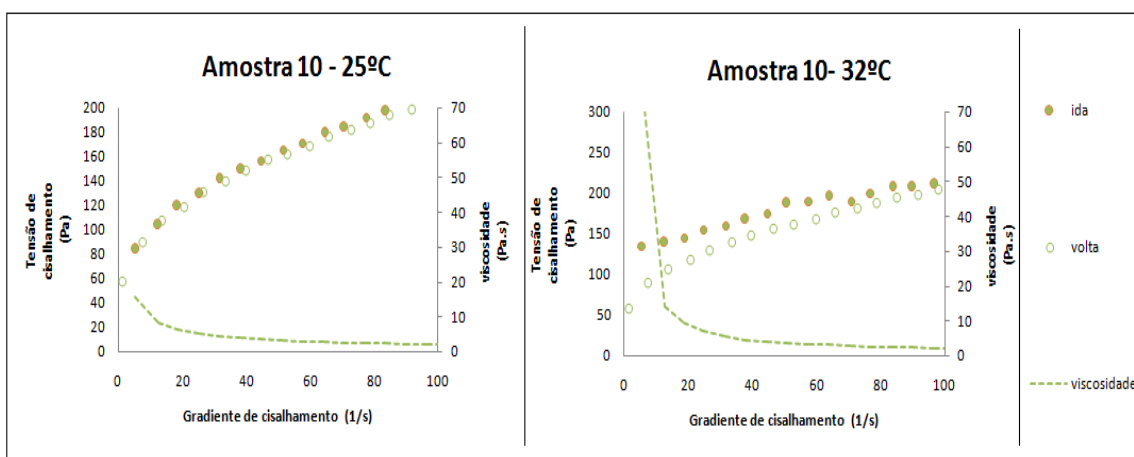
**Figura 15-** Amostra 8 em análise reológica, à 25°C e 32°C

A figura 16 representa as curvas de tensão de cisalhamento e viscosidade em função da taxa de cisalhamento da amostra 9. Esta formulação apresenta na sua composição 40% de  $\text{TiO}_2$  P2H2,3, 40% de Carbopol<sup>®</sup> e 20% de  $\text{H}_2\text{O}$ .



**Figura 16-** Amostra 9 em análise reológica, à 25°C e 32°C

A figura 17 representa as curvas de tensão de cisalhamento e viscosidade em função da taxa de cisalhamento da amostra 5. Esta formulação apresenta na sua composição 50% de  $\text{TiO}_2$  P0.05H1, 30% de Carbopol e 20% de  $\text{H}_2\text{O}$ .



**Figura 17-** Amostra 10 em análise reológica, à 25°C e 32°C

Foi possível notar que as formulação que apresentam o xerogel de nanopartículas de  $\text{TiO}_2$  com o tratamento térmico apresentam características plásticas, por apresentarem limite de escoamento, e se tratarem de um fluido que sofre diminuição de viscosidade quando a taxa (gradiente) de cisalhamento aumenta. O comportamento se caracteriza com a existência de uma força prévia para iniciar o fluxo.

No entanto, as amostras não apresentam área de histerese devido à recuperação das moléculas após a tensão de cisalhamento, que ocorre praticamente sem nenhum intervalo de tempo, sendo a linha de volta sobreposta a linha de ida. A não formação da área de histerese pode ter sido uma consequência do aumento do tamanho das nanopartículas de dióxido de

titânio, durante o tratamento térmico, suficiente para impedir a reorganização das partículas da formulação após sofrer a ação da tensão de cisalhamento.

A temperatura um pouco mais elevada aumenta a movimentação das partículas por si só. Isso pode acarretar na diminuição na capacidade de deformação das moléculas quando analisadas a 32°C, diferente de quando é analisada a 25°C.

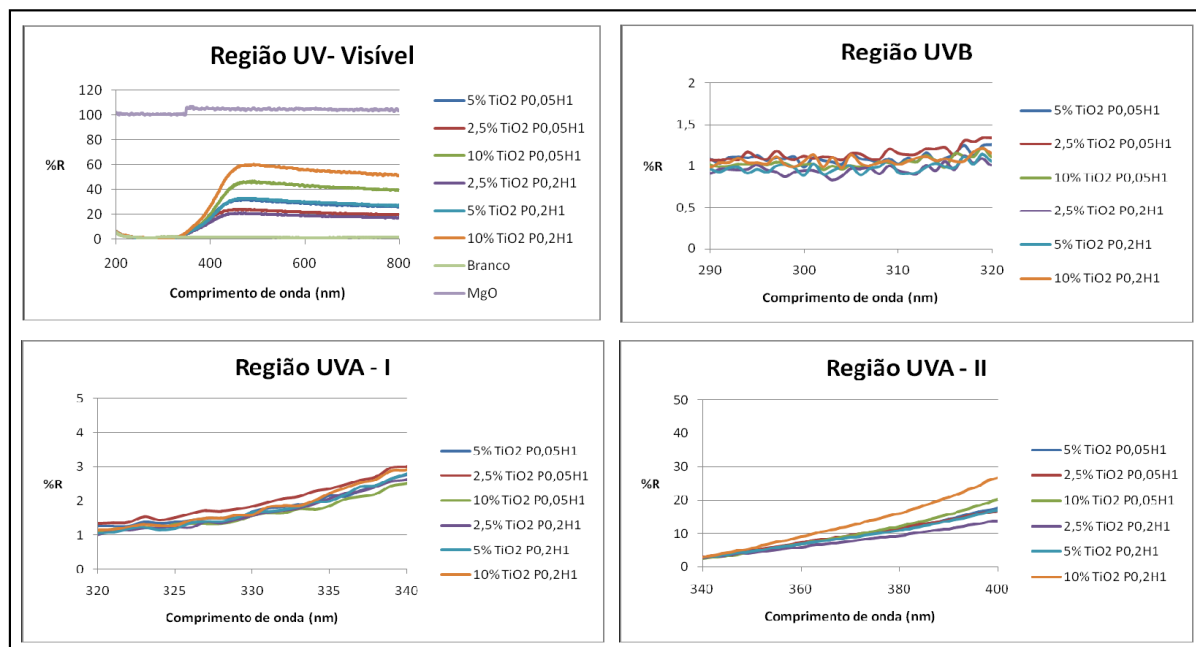
O aumento da concentração de dióxido de titânio, independente de ser tratado termicamente ou não, provoca a diminuição da capacidade de deformação das amostras. Isso provavelmente ocorre porque o aumento da quantidade de partículas no produto acarreta na sua menor capacidade de sofrer a deformação. Existe menor proporção de cadeia polimérica por nanopartículas levando a diminuição da viscosidade aparente do produto.

### **5.7 Espectroscopia de Reflectância Difusa**

Neste trabalho esta técnica é usada para compreender melhor a atividade fotoprotetora das nanopartículas de  $\text{TiO}_2$ , assim como sua transparência.

A figura 18 representa a porcentagem de reflectância das formulações na região ultravioleta visível, UVB, UVA-I e UVA- II. Foram analisadas as formulações com base de carbopol e 2,5% de  $\text{TiO}_2$ , usando o xerogel P0,05H1 e o P0,2H1; 5% de  $\text{TiO}_2$ , usando o xerogel P0,2H1; e 10% de  $\text{TiO}_2$ , usando o xerogel P0,05H1 e o P0,2H1. Todos os xerogéis usados nesta análise não passaram pelo tratamento térmico. Para visualizar melhor as medidas de reflectância difusa das formulações com as nanopartículas de dióxido de titânio

sem o tratamento térmico, foram feitos vários gráficos em função das regiões ultravioletas.



**Figura 18-** Reflectância difusa na região UV- visível, UVB, UVA – I e UVA – II de formulações contendo 2,5%, 5% e 10% de xerogel sem o tratamento térmico

Na figura 18, verificando a região UV- Visível (faixa de comprimento de onda entre 400- 800 nm), sabendo que quanto menor a reflectância, maior a transparência, observa-se uma diferença na transparência das formulações contendo os xerogéis na seguinte ordem: 2,5% P<sub>0,2H1</sub> > 2,5% P<sub>0,05H1</sub> > 5% P<sub>0,05H1</sub> > 5% P<sub>0,2H1</sub> > 10% P<sub>0,05H1</sub> > 10% P<sub>0,2H1</sub>. Deste modo, podemos afirmar que com o aumento da concentração do xerogel de nanopartículas de dióxido de titânio sem o tratamento térmico na formulação do gel, este se torna cada vez menos transparente. Essa alteração na transparência é independente das variações das concentrações de PTSH/Ti e H<sub>2</sub>O/Ti.



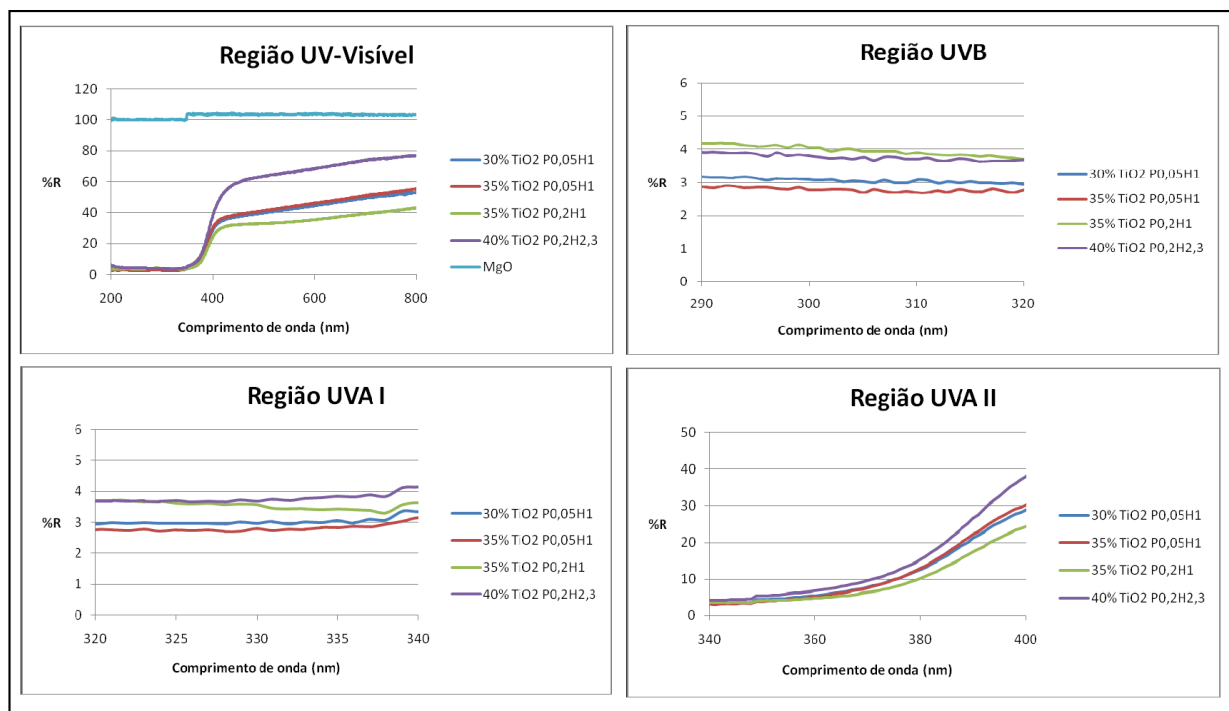
Para a região UVB (faixa de comprimento de onda entre 290-320 nm), é possível observar que todas as formulações têm aproximadamente a mesma reflectância.

Para a região UVA-I (faixa de comprimento de onda entre 320-340 nm), nota-se que amostras apresentaram reflectância parecidas.

Para a região UVA-II (faixa de comprimento de onda entre 340-400 nm), é possível observar que quanto maior a concentração do xerogel, maior a reflectância, independentemente da composição do xerogel utilizado.

Com os resultados apresentados acima pode-se perceber que a atividade fotoprotetora dos xerogéis sintetizados não foi muito alta. Foi feita uma comparação com os xerogéis nas formulações que passaram previamente por um tratamento térmico a 450°C com o intuito de aumentar o tamanho das partículas a valores altos o suficiente para otimizar seu efeito de proteção solar mas não tão altos a ponto de tornar os sistemas opacos.

Para melhor visualização das medidas de reflectância difusa das formulações com as nanopartícula de dióxido de titânio com o tratamento térmico a 450°C, foram feitos vários gráficos em função das regiões ultravioletas. A figura 19 representa a porcentagem de reflectância das formulações na região ultravioleta visível, UVB, UVA-I e UVA-II. Foram analisadas as formulações com 30% e 35% de  $\text{TiO}_2$ , usando o xerogel P0,05H1; 35% de  $\text{TiO}_2$ , usando o xerogel P0,2H1; e 40% de  $\text{TiO}_2$ , usando o xerogel P0,2H2,3. Usou-se ainda o MgO para obter a reflectância máxima na análise de UV-visível.



**Figura 19:** Reflectância difusa na região UV-visível, UVB, UVA-I e UVA-II de formulações contendo 30%, 35% e 40% de xerogel após o tratamento térmico

Para região UV- Visível (faixa de comprimento de onda entre 400-800 nm), observa-se uma diferença na transparência das formulações contendo os xerogéis na seguinte ordem: 35% P0,2H1 > 30% P0,05H1 > 35% P0,05H1 > 40% P0,2H2,3. Deste modo, podemos afirmar que a máxima concentração de dióxido de titânio incorporado à formulação, de 40%, proporciona uma menor transparência, quando comparada com as outras amostras.

Como a transparência das nanopartículas está relacionada com o seu tamanho, seria esperado um aumento da reflectância difusa na região visível das amostras contendo xerogéis com tratamento térmico, já que estes devem apresentar tamanho de partículas maiores que a dos xerogéis secos a 60 °C.

Foi possível observar que os xerogeis com tratamento térmico apresentaram maior reflectância na região visível do que os xerogéis sem tratamento térmico.

Para região UVB (faixa de comprimento de onda entre 290-320 nm), é possível observar que apresentaram maior reflectância das amostras contendo maior quantidade de PTSH ( $P_{0,2H1} > P_{0,2H2,3} > P_{0,05H1}$ ). Não há uma relação entre as concentrações de dióxido de titânio incorporadas na formulação.

Para região UVA-I (faixa de comprimento de onda entre 320-340nm), nota-se que as amostras que apresentam a mesma concentração de PTSH apresentaram reflectância parecidas, sendo que, a formulação com maior concentração de dióxido de titânio, 40%, foi a que apresentou maior reflectância.

Para região UVA-II (faixa de comprimento de onda entre 340-400nm) é possível observar que a maior concentração de dióxido de titânio incorporada na formulação, 40%, apresentou a maior reflectância.

Desta maneira, foi possível notar que o aumento da incorporação dos xerogeis que foram submetidos ao tratamento térmico, a 450°C, e o aumento do tamanho da partícula de dióxido de titânio levaram a uma maior reflectância na região UV-Visível, UVB, UVA- I e UVA-II.

## 6. Conclusões

As nanopartículas de  $\text{TiO}_2$  modificadas por PTSH e obtidas pelo processo sol-gel formam pós macroscopicamente mais finos que o pós de  $\text{TiO}_2$  comercializado atualmente para uso em protetores solares, sendo mais facilmente incorporados a formulações cosméticas a base de Carbopol<sup>®</sup> para serem utilizadas como géis protetores solares que mantêm a transparência ao serem aplicados a pele.

Determinou-se a não citotoxicidade dos xerogéis das nanopartículas de  $\text{TiO}_2$ . Foi possível incorporar até 50% do xerogel de nanopartícula de dióxido de titânio, tratado termicamente a  $450^\circ\text{C}$ , no gel polimérico de carbopol. A análise de FPS evidencia que as amostras apresentam amplo espectro de proteção, o teste de potencial zeta avaliou que formulações de xerogel analisadas apresentam cargas negativas, o que mostra a predominância de forças repulsivas favorecendo a não formação de aglomerados, houve a recuperação da consistência e organização do material inicial após a destruição durante do cisalhamento no teste reológico. O tratamento térmico nos xerogéis das nanopartículas de dióxido de titânio provocou um aumento da reflectância no UVA. Portanto, através dos dados obtidos de reflectância observou-se que tamanhos de partículas maiores promovem uma maior atenuação da radiação na região UVA e UVB, o que causa um efeito de amplo espectro de proteção.

Sendo assim, foi possível desenvolver uma formulação cosmética de protetor solar, a base de nanopartículas de dióxido de titânio com superfície modificada, que apresenta alta concentração do protetor físico, beneficiando a sua eficácia e mantendo a característica de transparência ao ser aplicada à uma superfície.

## 7. Referências Bibliográficas

AMAZONAS (Estado). Fundação centro de controle de oncologia do estado do amazonas. **Câncer**. 2013. Disponível em: [http://www.fcecon.am.gov.br/programas\\_01.php?cod=5849116](http://www.fcecon.am.gov.br/programas_01.php?cod=5849116). Acesso: em 25 set. 2013.

ANTONIOU, C. ; KOSMADAKI, M. G. ; STRATIGOS, A. J. ; KATSAMBAS, A. D. Sunscreens – what’s important to know. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, v.22, n.9, p.1110-1118, 2008.

AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p.57-73.

BRASIL. Ministério da Ciência e Tecnologia. **Efeitos da radiação UV sobre a pele**,2010. Disponível em: [http://satelite.cptec.inpe.br/uv/R-UV\\_e\\_pele.html#Canceres](http://satelite.cptec.inpe.br/uv/R-UV_e_pele.html#Canceres). Acesso em: 24 fev. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Radiação solar**,2010.Disponível em: [http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=21](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=21). Acesso em: 24 fev. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Tipos de câncer: pelemelanoma**,2010. Disponível em: [http://www2.inca.gov.br/wps/connect/tiposdecancer/site/home/pele\\_melanoma](http://www2.inca.gov.br/wps/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma). Acesso em: 25 abril.2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria n. 2.466, de 31 de Agosto de 2010. **Diário Oficial da União**, Brasília 06 set. 2010 Seção I, p. 42.

BRINKER, C. J.; SCHERER, G. W. **Sol-gel science - the physics and chemistry of sol-gel processing**. San Diego: Academic Press, 1990.

BRULS, W. A.; SLAPER, H.; VAN DER LEUN, J. C. et al. Transmission of human epidermis and stratum corneum as a function of thickness in the ultraviolet and visible wavelengths. **PhotochemPhotobiol.**, Vol. 40, p. 485–494, 1984.

BUREIKO, A; TRYBALA, A; HUANG, J; KOVALCHUK, N; STAROV, V. et al Bulk and surface rheology of Aculyn™ 22 and Aculyn™ 33 polymeric solutions and kinetics of foam drainage, **Colloids and Surfaces A: Physicochem, Eng. Aspects**, Vol. 31, p 236-242, 2013.

CHOI, Y. G.; LEE, J. H.; BAE, I. H.; AH, Y. C.; KI, H. M.; BAE, J. H.; PARK, Y. H.; LEE, K. C.; LIM, K. M. Titanium dioxide inclusion in backing reduce the photoallergenicity of ketoprofen transdermal patch. **ArchToxicol**, v. 85, p. 219-226, 2011.

CORRÊA, M. N; CAMARGO, B. F; IGNÁCIO, F. R; LEONARDI, R. G. Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos. **Farm.Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Vol.41, jan/mar., 2005.

DUALE, N.; OLSEN, A. K.; CHRISTENSEN, T.; BUTT, S. T.; BRUNBORG, G. Octylmethoxycinnamate modulates gene expression and prevents

cyclobutanepyrimidine dimer formation but not oxidative DNA damage in UV-exposed human cell lines. **ToxicolSci**, v. 114, p. 272-284, 2010.

FARMER, K. C.; NAYLOR, M. F. Sun exposure, sunscreens and skin cancer prevention: a year-round concern. **Ann. Pharmacother.**, Vol. 30, p. 662-673, 1996.

FLOR, J.; DAVOLOS, M.R.; CORREA, M. A. Protetores solares. **Quim. Nova**, v. 30, p. 153–158, 2007.

FUJITA, K.; HORIE, M.; KATO, H.; ENDOH, S.; SUZUKI, M.; NAKAMURA, A.; MIYAUCHI, A.; YAMAMOTO, K.; KINUGASA, S.; NISHIO, K.; YOSHIDA, Y.; IWAHASHI, H.; NAKANISHI, J. Effects of ultrafine TiO<sub>2</sub> particles on gene expression profile in human keratinocytes without illumination: Involvement of extracellular matrix and cell adhesion. **ToxicolLett**, v. 191, p. 109–117, 2009.

GASPARRO, F. P.; MITCHNICK M.; NASH J. F. A review of sunscreen safety and efficacy. **PhotochemPhotobiol.**, Vol. 68, p. 243–256, 1998.

JAIN, S. K.; JAIN, N. K. Multiparticulate carriers for sun-screening agents. **Int J CosmetSci**, v. 32, p. 89-98, 2010.

JIANG, J.; OBERDÖRSTER, G.; BISWAS, P. Characterization of size, surface charge, and agglomeration state of nanoparticle dispersions for toxicological studies. **JNanopart Res**, v. 11, p. 77-89, 2009.

JIN, C. Y.; ZHU, B. S.; WANG, X. F.; LU, Q. H. Cytotoxicity of titanium dioxide nanoparticles in mouse fibroblast cells. **Chem Res Toxicol**, v. 21, p. 1871–1877, 2008.

KAMINSKI, R. C. K.; PULCINELLI, S. H.; JUDEINSTEIN, P.; MENEAU, F.; BRIOIS, V.; SANTILLI, C. V. Thermo-reversible sol-gel transition of surface modified titanium poly oxo building blocks. **J. Phys. Chem. C**, v. 114, p. 1416-1423, 2010.

KATTEN MUCHIN ROSENMAN LLP. **Patch for reducing exposure of skin to ultraviolet radiation**. US2007/0269496A1, 22 nov. 2007.

KISS, B.; BÍRÓ, T.; CZIFRA, G.; TÓTH, B.; KERTÉSZ, Z.; SZIKSZAI, Z. KISS, A. Z.; JUHÁSZL, I.; ZOUBOULIS, C. C.; HUNYADI, J. Investigation of micronized titanium dioxide penetration in human skin xenografts and its effect on cellular functions of human skin-derived cells. **ExpDermatol**, v. 17, p. 659-667, 2008.

KLUG, H. L. P.; TOOZE, J. A.; CHERRY, C. G. ; ANVER, M. R.; NOONAN, F. P.; FEARS, T. R.; TUCKER, M. A.; FABO, E. C.; MERLINO, G. Sunscreen



prevention of melanoma in man and mouse. **Pigment Cell Melanoma Res**, v. 23, p. 835-837, 2010.

LEFFELL, D. J.; BRASH, D. E. Sunlight and skin cancer. **Sci.Am.**, p.52-59, 1996.

LEONARDI, G.R.; MAIA CAMPOS, P.M.B.G. Estabilidades de formulações cosméticas. **Int. J. Pharm. Compound.**, v.3, n.4, 2001. p.154-156.

LOWE, N. J. et al. Sunscreens suns: development evaluation and regulatory aspects. p. 792, 1997.

MANAIA, E. B.; KAMINSKI, R. C. K.; CORREA, M. A.; CHIAVACCI, L. A. Inorganic UV filters. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.**, v.49, n.2, Apr./June 2013

MATSUMARA, Y.; ANANTHASWAMY, H. N. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. **Toxicol.Appl.Pharmacol.**, Vol.195, p.298–308, 2004.

MENDONÇA, V. L. M. Proteção Solar X Fator de Proteção. **Revista Racine**, p. 5-14, 1996.

OSTERWALDER, U. et al. Novo protetor UVA. **Cosmetics and Toiletries**, Vol. 12, p. 52-59, 2000.

OTT, L. S.; FINKE, R. G. Transition-metal nanocluster stabilization for catalysis: a critical review of ranking methods and putative stabilizers. **CoordChem Rev**, v. 251, p. 1075-1100, 2007.

POPOV, A. P. ; PRIEZZHEV, A. V. ; LADEMANN, J. ; MYLLYLA, R. Monte Carlo calculations of UV protective properties of emulsions.

RUVOLO JUNIOR, E. C. Fator de proteção solar – Comparação por determinação por testes em humanos (in vivo). **CosméticosOnline**, Vol. 19, p. 37-46, 1997.

SADRIEH, N.; WOKOVICH, A. M.; GOPEE, N. V.; ZHENG, J.; HAINES, D. H.; PARMITER, D.; SIITONEN, P.; COZART, C. R.; PATRI, A. K.; MCNEIL, S. E.; HOWARD, P. C.; DOUB, W. H.; BUHSE, L. Lack of significant dermal penetration of titanium dioxide from sunscreen formulations containing nano- and submicron-size TiO<sub>2</sub> particles. **ToxicolSci**, v. 115, p. 156-166, 2010.

SÃO PAULO (Estado). Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. **Câncer de pele**, 2010. Disponível em: <http://www.icesp.org.br/Pacientes-e-Acompanhantes/Sobre-o-Câncer/Saiba-Mais/Câncer-de-Pele/>. Acesso: em 14 jun. 2013.

SAYES, C. M.; WAHI, R.; KURIAN, P. A.; LIU, Y.; WEST, J. L.; AUSMAN, K. D.; WARHEIT, D. B.; COLVIN, V. L. Correlating nanoscale titania structure with toxicity: a cytotoxicity and inflammatory response study with human dermal fibroblasts and human lung epithelial cells. **ToxicolSci**, v. 92, p. 174–185, 2006.

SCHRADER, A. et. al. Photochemical studies on trans-3-methylbutyl 4-methoxycinnamate. **Journal of the Society of Cosmetic Chemists**, Vol. 45, p. 53-52, 1994.

SEITE, S.; COLIGE, A.; VIVENOT, P. P.; MONTASTIER, C.; FOURTANIER, A.; LAPIÈRE, C.; NUSGENS B. A full-UV spectrum absorbing daily use cream protects human skin against biological changes occurring in photoaging. **PhotodermatoIPhotoimmunolPhotomed**, v. 16, p. 147-155, 2000.

SERPONE, N.; DONDI, D.; ALBINI, A. Inorganic and organic UV filters: Their role and efficacy in sunscreens and suncare products. **InorganicaChim Acta**, v. 360, p. 794–802, 2007.

SHUELLER, R. et. al. Introdução aos produtos fotoprotetores. **Cosmetics and Toiletries**, Vol. 12, p. 60-67, 2000

STEINER, D. Envelhecimento cutâneo. **CosmeticsandToiletries**, Vol. 14, p. 29-32, 1995.

TONZAR, A.C. Medições de viscosidade e reologia em cosméticos. **Cosmet. Toiletries**, v.18, n.3, p.56-58, 2006

STREILEIN, J. W. et al. Immune surveillance and sunlight induced skin cancer. **Immunology Today**, Vol. 15, p. 174-179, 1994.

WANG, S. K.; BALAGULA, I.; OSTERWALDER, U. Photoprotection: a review of the current and future technologies. **DermatoIther**, v. 23, p. 31-47, 2010.

WANG, S. Q.; SETLOW, R.; BERWICK, M.; POLSKY, D.; MARGHOOB, A. A.; KOPF, A. W.; BART, R. S. Ultraviolet A and melanoma: a review, **J. Am. Acad. Dermatol.**, Vol. 44, p. 837–846, 2001.

WENDLANDT, W. W. ; HECHT, H. G. **Diffuse reflectance**. New York: Interscience Publishers, 1966. p 298

Araraquara, \_\_\_\_\_ de janeiro de 2014

---

Marina Paiva Abuçafy (aluna)

De acordo:

---

Leila A. Chiavacci (orientadora)