

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

Alice Haddad do Prado

**Desenvolvimento e caracterização de sistemas líquido cristalinos
para incorporação de *p*-metoxicinamato de octila**

Araraquara
2013

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

**Desenvolvimento e caracterização de sistemas líquido cristalinos
para incorporação de *p*-metoxycinamato de octila**

Alice Haddad do Prado

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica, da
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara,
da Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho” - UNESP para obtenção do grau de
Farmacêutica-Bioquímica.

Orientador: Prof. Dr. Marlus Chorilli

Co-orientadora: Profa. Dra. Rosângela Gonçalves Peccinini

Araraquara
2013

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Silvia e Alfêu, pela educação que me permitiram ter, pelos ensinamentos, conselhos e amor.

Aos meus irmãos, Ariane, Vitor e Luiza, pelo carinho e apoio.

E ao meu orientador, Prof. Dr. Marlus Chorilli, pela atenção e dedicação.

AGRADECIMENTOS

Aos meus irmãos, Ariane, Vitor e Luiza, por tudo que me permitiram vivenciar, que estiveram comigo em todos os momentos, que me aguentaram, ajudaram e incentivaram a ir atrás dos meus sonhos, principalmente o de estudar na Unesp. Obrigada pelo amor, pelas alegrias e pelo apoio.

À minha mãe, Silvinha Haddad, por me ensinar o certo e o errado e por me deixar livre para fazer minhas próprias escolhas e aprender com isso. Obrigada pela paciência, pelo amor e por ser o exemplo de que devemos abraçar nosso talento e seguir nossos sonhos.

Ao meu pai, Alfêu Prado, por me mostrar que não importa o que fazemos contanto que nos faça bem e que não importa o que temos se estamos em paz com quem vivemos. Obrigada por sempre me acolher, me mimar e me mostrar o caminho certo.

Ao meu tio, Beto Haddad, por sempre me apoiar e me dar coragem, por puxar minha orelha e ao mesmo tempo me fazer sentir a mais linda das lindas. Obrigada por me incentivar sempre.

À Profa. Dra. Rosângela Peccinini por estar ao meu lado desde o início da graduação, me confortando, me dando conselhos e me ajudando sempre. Obrigada pelos ensinamentos, pelo carinho e atenção e pelo exemplo de pessoa e profissional.

Ao Prof. Dr. Marlus Chorilli por acreditar no meu potencial, por me acolher e me guiar, por me tranquilizar nos momentos de tensão, por estar sempre presente e ser o melhor orientador que poderia ter. Obrigada pelo aprendizado e oportunidade.

À Giovana Calixto, à Jéssica Bernegossi, à Roberta Rigon e à Maíra Gonçalves por toda a atenção e amizade. Esse trabalho não seria possível sem a ajuda de vocês. Obrigada por tudo que me ensinaram, pela paciência e pelas risadas.

À todos os meus amigos, principalmente ao Hermano Bellato por estar comigo desde o começo me apoiando sempre, à Bárbara Kapp por me mostrar que é possível conquistar e se aproximar de quem se quer fazendo crescer um grande sentimento de amizade, carinho e companheirismo, à Adriana Ichimura, Mariana Ueda e Natália Salomão por me receberem de braços abertos em suas vidas e me

darem muitas alegrias e força para continuar. Obrigada pelo carinho, amor e amizade.

À República Intrometeu pela amizade, carinho e acolhimento nas horas boas e ruins, por se tornarem minha segunda família, por se preocuparem e cuidarem de mim, por serem os melhores. Obrigada pelas conversas, pelas risadas, pelo incentivo e pela paciência.

Ao meu namorado, Victor Valerio, por me ajudar quando mais precisei, por me tornar uma pessoa melhor, por confiar, por me ouvir, por me dar forças e por me ensinar tanto sobre a vida e as pessoas. Obrigada pela compreensão, pelo respeito e pelo amor.

Aos professores e funcionários da Faculdade de Ciências Farmacêuticas pela atenção, pelos ensinamentos, pelo auxílio e simpatia.

Às gestões 59^a, 60^a e 61^a da Jornada Farmacêutica da Unesp por me proporcionarem momentos inesquecíveis de trabalho em equipe, de amizade e de responsabilidade. Obrigada pelo crescimento pessoal e profissional.

Ao Prof. Dr. Marcos Corrêa por ter me acompanhado e me ensinado tudo que sei sobre Cosmetologia. Obrigada pelo aprendizado, pelas conversas, conselhos e por aceitar participar da minha banca de defesa.

À Dra. Kelly Pestana pela ajuda, pela amizade e pela atenção. Obrigada por estar sempre ali quando preciso e também por aceitar fazer parte da minha banca de defesa.

E à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP pelo apoio financeiro para o desenvolvimento deste trabalho (2013/00485-4).

RESUMO

A exposição da pele humana à luz solar pode causar danos como eritema, câncer e envelhecimento precoce. Uma das maneiras de proteger a pele e, conseqüentemente, diminuir esses efeitos, é a utilização de filtros solares, como o *p*-metoxicinamato de octila (OMC), filtro solar orgânico. Porém, para a ação do filtro solar, é extremamente importante sua permanência nas camadas mais externas da epiderme, de forma a evitar efeitos sistêmicos. Sistemas de liberação baseados em nanotecnologia, dentre eles os sistemas líquido-cristalinos (SLC), são capazes de aumentar a retenção do composto nas camadas mais externas da pele, possibilitando maior proteção contra os raios ultravioleta (UV). O presente trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de um sistema nanoestruturado constituído por silicones contendo OMC para posterior avaliação da permeação e retenção cutânea deste composto em modelo *in vitro*. Foram desenvolvidos sistemas constituídos por Procetyl® AWS - álcool cetílico etoxilado propoxilado (tensoativo - T), silicone fluido de copolímero glicol - DC® 193 (fase oleosa - O) e dispersão de policarbofil 0,5% como fase aquosa (A). Os sistemas foram caracterizados por microscopia de luz polarizada (MLP), reologia, análise de textura e bioadesão *in vitro*. Análises de MLP sugeriram a obtenção de sistemas líquido-cristalinos de fases cúbicas e hexagonais, sendo selecionadas para os demais ensaios de caracterização as formulações 22, 23, 24 e 25, constituídas de 50% A, 40% T e 10% O; 40% A, 40% T e 20% O; 30% A, 40% T e 30% O e 20% A, 40% T e 40% O, respectivamente. Os dados reológicos evidenciaram que a formulação 22 contendo 5% de OMC (22F) apresentou características elásticas, o que pode favorecer a aplicação cutânea. Os ensaios de perfil de textura mostraram que a incorporação do filtro solar no sistema pode favorecer a retenção da formulação na pele, em virtude da alta adesividade e a análise da bioadesão *in vitro* mostrou que a formulação 22F apresentou um aumento significativo comparado com as outras formulações. Os resultados sugerem que o sistema apresenta potencial para incorporação do OMC objetivando ação fotoprotetora.

ABSTRACT

The human skin exposure to sunlight can cause damage such as erythema, cancer and premature aging. One of the ways to protect the skin and, consequently, decrease these effects, is use sunscreen, as the octyl methoxycinnamate (OMC), a organic sunscreen. For the sunscreen real action, it is extremely important their permanence in the outer layers of the epidermis, in order to avoid systemic effects. Drug delivery systems based on nanotechnology, including liquid-crystalline systems, are able to increase the retention of the compound in the outer layers of the skin, providing greater protection against ultraviolet (UV) rays. This work aims the development of nanostructured systems consisting of silicones with OMC for subsequent evaluation of permeation and cutaneous retention of this compound *in vitro*. Systems have been developed consisting of Procetyl AWS ® - propoxylated cetyl alcohol ethoxylate (surfactant - T), silicone glycol copolymer fluid - DC 193 ® (oil phase - O) and 0.5% polycarbophil dispersion as the aqueous phase (A). The systems were characterized by polarized light microscopy (MLP), rheology, texture analysis and *in vitro* bioadhesion. Analyses of systems by MLP suggests obtaining liquid crystalline cubic and hexagonal phases, were selected for characterization tests the formulations 22, 23, 24 and 25 consisted of 50% A, 40% T and 10% O; 40 % A, 40% T and 20% O, 30% A, 40% T and 30% O and 20% A, 40% T and 40% O, respectively. The rheological data showed that the formulation 22, containing 5% of OMC, had elastic properties which may improve dermal application. The texture profile testing showed that the incorporation of sunscreen in the system can favor the retention of the formulation in the skin, due to the high adhesiveness and the bioadhesion *in vitro* showed that the formulation 22F had a significant increase compared to other formulations. The results suggest that the system has a potential for incorporation OMC aiming photoprotective action.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura molecular do p-metoxicinamato de octila (KIKUCHI e YAGI, 2011).	14
Figura 2. Diagrama ternário e caracterização dos sistemas.....	25
Figura 3. Diagrama ternário e formulações com estruturas estriadas.	27
Figura 4. Diagrama ternário e seleção das formulações.	28
Figura 5. Microscopia de luz polarizada (formulação 22) mostrando campo escuro.	29
Figura 6. Microscopia de luz polarizada (formulação 23) contendo estrias.	30
Figura 7. Microscopia de luz polarizada (formulação 24) mostrando campo escuro.	30
Figura 8. Microscopia de luz polarizada (formulação 25) mostrando campo escuro.	30
Figura 9. Microscopia de luz polarizada (formulação 27) contendo estrias.	31
Figura 10. Reograma das formulações 22, 23, 24 e 25.....	14
Figura 11. Reograma das formulações 22 e 22F.	35
Figura 12. Reograma das formulações 23 e 23F.	35
Figura 13. Reograma das formulações 24 e 24F.	36
Figura 14. Reograma das formulações 25 e 25F.	36
Figura 15. Variação do módulo de armazenagem G' e de perda G'' em função da frequência para 22 e 22F.	14
Figura 16. Variação do módulo de armazenagem G' e de perda G'' em função da frequência para 23 e 23F.	38
Figura 17. Variação do módulo de armazenagem G' e de perda G'' em função da frequência para 24 e 24F.	39
Figura 18. Variação do módulo de armazenagem G' e de perda G'' em função da frequência para 25 e 25F.	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Seleção das formulações.....	21
Tabela 2. Comportamento de fluxo (n) das formulações.	33
Tabela 3. Análise de perfil de textura.....	41
Tabela 4. Trabalho da força bioadesiva (mN) das formulações.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A - Fase aquosa

DNA - ácido desoxirribonucleico

G' - Módulo de armazenagem

G'' - Módulo de perda

IUV - Índice de radiação ultravioleta

MLP - Microscopia de luz polarizada

O - Fase oleosa

OMC - Metoxicinamato de octila

PLGA - Poli-lactídeo-co-glicolídeo

SLT - Sistema líquido transparente

SLTr - Sistema líquido translúcido

SVT - Sistema viscoso transparente

SVTr - Sistema viscoso translúcido

T - Tensoativo

TPA - Análise de textura

UV - Ultravioleta

LISTA DE SÍMBOLOS

n	Comportamento de fluxo
k	Índice de consistência
®	Marca Registrada
τ	Taxa de cisalhamento
γ	Tensão de cisalhamento

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVO.....	19
3. METODOLOGIA.....	19
3.1 Materiais.....	19
3.2 Equipamentos	19
3.3 Métodos.....	20
3.3.1 Preparação das formulações.....	20
3.3.2 Análise estrutural das formulações	21
3.3.2.1 Microscopia de luz polarizada	21
3.3.2.2 Determinação do comportamento reológico.....	21
3.3.2.3 Avaliação do perfil de textura (TPA).....	22
3.3.2.4 Análise de Bioadesão <i>in vitro</i>	23
3.3.2.5 Análise estatística	23
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	24
4.1 Construção do diagrama ternário	24
4.2 Microscopia de luz polarizada (MLP)	26
4.3 Comportamento reológico	31
4.4 Análise de perfil de textura (TPA).....	40
4.5 Análise da bioadesão <i>in vitro</i>	41
5. CONCLUSÃO.....	43
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44

1. INTRODUÇÃO

A luz solar é composta por um espectro contínuo de radiação eletromagnética que está dividido em três regiões de comprimentos de onda principais: ultravioleta, visível e infravermelho. A radiação ultravioleta (UV), definida pelos comprimentos de onda de 200-400 nm, é dividida nos grupos: UVA (320-400 nm), UVB (280-320 nm) e UVC (200-280 nm). Os raios UVC são bloqueados pela camada de ozônio, enquanto que os raios UVA e UVB atingem a superfície da Terra em quantidades suficientes para causar consequências para a pele e os olhos (MATSUMURA e ANANTHASWAMY, 2004).

A exposição excessiva à radiação UV é um importante fator de risco para queimaduras e para o desenvolvimento de câncer de pele (SHI *et al.*, 2012). Além disso, pode causar eritemas, doenças oculares, alterações no DNA, envelhecimento precoce da pele e imunossupressão. Os raios solares UVB são limitados a camadas superiores da pele e principalmente relacionados a eritemas e queimaduras. Enquanto que os raios UVA atingem camadas mais profundas da pele e são capazes de danificar o DNA, geralmente pela produção de espécies reativas de oxigênio (KOCKLER *et al.*, 2012; DEBUYS *et al.*, 2000).

Mais de 95% da energia solar UV incidente na pele deriva de raios solares UVA, destes, 50% podem penetrar camadas mais profundas da pele. Estima-se que entre 1900 e 2100, as temperaturas globais poderão sofrer aumentos entre 1,1°C e 6,4°C acarretando na diminuição da umidade relativa do ar. Sob estas condições, a incidência da radiação UV poderá aumentar entre 1 e 5% em 10 anos (LLAMAS-VELASCO e GARCÍA-DÍEZ, 2010; PACHAURI e REISINGER, 2007; REYES e VITALE, 2013). Além disso, estima-se que até 60 mil pessoas por ano no mundo morrem devido ao excesso de exposição ao sol e, principalmente, devido ao câncer

de pele. O melanoma maligno conta com 48 mil dessas mortes. Na França, a incidência de melanoma duplica a cada 10 anos (DÉVÉHAT *et al.*, 2013; JONES *et al.*, 2012).

A irradiação UV aguda induz lesões no DNA que podem levar a mutações se não forem reparadas. Para isso, as células são equipadas de mecanismos de reparação de DNA. Já a exposição crônica promove a deterioração progressiva da estrutura e função cutânea, através de recorrentes lesões agudas e inflamatórias que podem levar ao desenvolvimento de câncer de pele (MATSUMURA e ANANTHASWAMY, 2004).

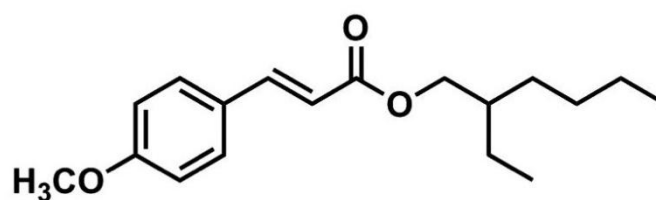
Apesar da exposição à radiação solar em excesso causar danos à saúde, pequenas quantidades são essenciais para a produção de vitamina D. Portanto, para conscientizar e alertar a população ao que diz respeito à exposição solar diária foram estabelecidas recomendações pela Organização Mundial da Saúde através do índice de radiação UV (IUV), calculado a partir dos níveis de ozônio na atmosfera. O IUV é classificado como baixo, médio, alto ou extremo e representa o valor de exposição máximo diário referente ao horário de maior incidência de radiação UV, ou seja, ao meio dia (CORREA, 2003; OMS, 2013).

A RDC nº 30 de 01 de junho de 2012 define protetor solar como qualquer preparação cosmética destinada a aplicação na pele e lábios, com a finalidade exclusiva ou principal de protegê-la contra a radiação UVB e UVA, absorvendo, dispersando ou refletindo a radiação (ANVISA, 2012). Para exercerem tal ação, os protetores solares apresentam na sua composição uma grande variedade de filtros solares.

Existem dois tipos básicos de filtros UV utilizados como ingrediente ativo em produtos de proteção solar: filtros orgânicos, ou químicos, que dependendo da sua

estrutura química são capazes de absorver a radiação UV de comprimentos de onda específicos, e filtros inorgânicos, ou físicos, que podem absorver e dispersar a radiação UV. Ambos são amplamente utilizados a fim de evitar queimaduras solares, envelhecimento e câncer de pele (DRAELOS, 2006; SHI *et al.*, 2012).

O *p*-metoxicinamato de octila (OMC – Figura 1) - cinamato mais utilizado globalmente - é um filtro UVB orgânico desenvolvido na década de 1950, derivado de ácido cinâmico com um grupamento metoxi na posição para e esterificado com 2-etil-hexanol, seu nome químico é 2-etil-hexil-3-(4-metoxifenil)-2-propeonato de etilo. Está presente em vários produtos cosméticos e, em virtude de sua característica de lipossolubilidade, é incluído principalmente nos produtos que necessitam de resistência à água. No Brasil, Japão e Europa o valor máximo permitido para incorporação é de 10% e nos Estados Unidos é de 7,5% (CHISVERT; PASCUAL-MART; SALVADOR, 2011; JIMÉNEZ *et al.*, 2004; ZAMBON, 2011).



OMC

Figura 1. Estrutura molecular do *p*-metoxicinamato de octila (KIKUCHI e YAGI, 2011).

O OMC é um líquido oleoso, transparente, ligeiramente amarelo, inodoro e solúvel em etanol, propilenoglicol e óleo mineral. O seu peso molecular é 290,4 e ponto de ebulição está na gama de 185 ° C-195 ° C. A sua densidade é de 1,01 g/cm³. O coeficiente de partição octanol-água é 5,96, indicando que tem elevada solubilidade lipídica (MONTEIRO *et al.*, 2012).

O OMC apresenta absorção máxima no comprimento de onda de 311 nm. Porém, tem sido relatada sua degradação pela luz solar e consequente transformação no isômero CIS, cujo pico de absorção é mais baixo (265nm), o que diminui sua eficácia. Por isto, é geralmente associado a filtros com espectro mais amplo, quando se deseja maior proteção (CABRAL; PEREIRA; PARTATA, 2011; KULLAVANIJAYA e LIM, 2005). Estudos feitos por Dévéhat *et al.* (2013) sobre a atividade fotoprotetora do OMC apresentaram resultados de absorvidade da luz solar no intervalo de $5.200 - 9.100 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ considerando que a seleção de filtros UV foi realizada por um coeficiente de extinção molar (ϵ) superior a $10.000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Um filtro solar ideal deve absorver a radiação UV em um amplo espectro e, fisicamente, cobrir e aderir bem à pele, bem como resistir à remoção pela água. Além disso, para ser eficaz, deve permanecer na camada mais externa da pele com permeação mínima para a circulação sistêmica (JIMÉNEZ *et al.*, 2004).

Um dos grandes problemas atualmente enfrentados, não somente pelo OMC, mas também por outros filtros orgânicos, é a questão da segurança de tais substâncias. Alguns estudos têm detectado OMC em amostras de sangue, urina e leite após sua aplicação tópica, o que indica que os seres humanos são sistematicamente expostos a este composto (JANJUA *et al.*, 2004; SCHLUMPF *et al.*, 2008). Como exemplo, Axelstad *et al.* (2010) realizaram um estudo com a aplicação de OMC em ratas durante a gestação e lactação e observaram a desregulação endócrina nos filhotes com diminuição dos hormônios tiroxina (T4) e testosterona, o que indica que houve absorção sistêmica deste filtro. Por sua vez, Ozáez *et al.* (2013) realizaram um estudo sobre o efeito da exposição em insetos onde o OMC estimulou a transcrição do gene do receptor de ecdisona *in vivo* após a

exposição por 24 horas, proporcionando um forte apoio para um possível efeito perturbador sobre a via hormonal em animais invertebrados.

Sabe-se que o desempenho de uma formulação de filtro solar depende não só das propriedades físico-químicas dos filtros, mas também do veículo utilizado. Assim, com o objetivo de aumentar a retenção do filtro solar na pele, diversos estudos que envolvem o desenvolvimento de carreadores mais adequadas para incorporação dos filtros têm sido realizados. Dentre estes carreadores, os sistemas nanoestruturados tem atraído atenção significativa, uma vez que podem apresentar vantagens em termos de retenção na pele e ausência de penetração através da camada epidérmica (SHI *et al.*, 2012).

Alguns estudos têm abordado a incorporação de fotoprotetores em sistemas nanoestruturados. Brinon *et al.* (1999) observaram que a difusão de OMC incorporado em sistemas lamelares foi fortemente dependente da estrutura do cristal líquido e das propriedades físico-químicas do soluto. Já Jiménez *et al.* (2004) realizaram estudos incorporando OMC em nanocápsulas e emulsões simples. Os autores observaram aumento da retenção cutânea e diminuição da liberação e da penetração na pele para o OMC nanoencapsulado.

Perugini *et al.* (2002) estudaram a influência do encapsulamento do OMC em nanopartículas de PLGA (poli-lactídeo-co-glicolídeo) na decomposição pela luz solar e observaram redução da fotodegradação. Por sua vez, Alvarez-Roman *et al.* (2001) realizaram um estudo com OMC incorporado em nanocápsulas biodegradáveis e gel convencional e observaram melhor proteção aos raios UV e melhor capacidade de inibição do eritema induzido para o OMC em nanocápsulas.

Os sistemas líquido-cristalinos (SLC) apresentam propriedades mecânicas semelhantes aos líquidos, caracterizando sua fluidez, e propriedades ópticas,

elétricas e magnéticas semelhantes aos sólidos, o que caracteriza sua estrutura, orientação e/ou posição. Apresentam, portanto, um estado intermediário entre sólidos e líquidos, e por essa razão, são também chamados de mesofases, sendo formados espontaneamente na interface do óleo e da água (BEVACQUA *et al.*, 1991). São divididos em duas classes: termotrópicos, nos quais a temperatura é o parâmetro fundamental, e os liotrópicos, formados após a adição de um solvente (MÜLLER-GOYMANN, 2004; BECHTOLD, 2005; LAGERWALL e SCALIA, 2012).

Cristais líquidos liotrópicos podem ser proporcionados por certos tensoativos em água, a uma dada temperatura e concentração. À medida que a concentração do tensoativo é aumentada pode-se obter diferentes formas de SLC, sendo elas: lamelar, hexagonal e cúbicas (GABBOUN *et al.*, 2001).

A forma líquido-cristalina mais comumente encontrada em cosméticos é a liotrópica, que assume um arranjo estrutural designado como lamelar, responsável pela estabilização da formulação através do aumento da viscosidade (KLEIN, 2002). Mesofases liotrópicas contêm, no mínimo, dois componentes: o componente orgânico, por exemplo, tensoativo e seu solvente. A adição de um solvente, tal como a água, irá hidratar seletivamente a porção hidrofílica das moléculas de tensoativo, evitando as regiões hidrofóbicas (HYDE, 2001).

Sabe-se que SLC liotrópicos podem fornecer matrizes para a liberação sustentada de princípios ativos. O perfil de liberação do princípio ativo a partir da matriz é influenciado tanto pelos fatores relacionados com a substância, tais como a constante de difusão, solubilidade e coeficiente de partição quanto pelos fatores relacionados à matriz, tais como a geometria, a porosidade e a dimensão (DRUMMOND e FONG, 2000).

Os SLC possuem aplicações que atendem a atual expectativa de formulação para uso tópico (SANTOS, 2006). A sua utilização em cosméticos apresenta vantagens como o aumento da estabilidade e solubilidade, incorporação e liberação controlada de ativos, pois os cristais líquidos protegem as substâncias ativas sensíveis contra a degradação térmica ou fotodegradação e promovem aumento da retenção de água no estrato córneo proporcionando aumento na hidratação cutânea (BEVACQUA *et al.*, 1991; MORAIS, 2007).

Medidas de reologia são utilizadas a fim de determinar a viscosidade dinâmica dos SLC, obtendo-se como resultado a curva de viscosidade em relação ao fluxo e à viscoelasticidade, por meio dos parâmetros módulo de armazenagem (G') e módulo de perda (G''), obtendo-se, neste caso, informação sobre a estruturação das amostras (SCHRAMM, 2002).

A reologia adquiriu posição permanente nos testes de estabilidade, uma vez que as características reológicas são propriedades importantes a serem consideradas na fabricação, estocagem e aplicação de produtos de uso tópico, interferindo na forma de utilização do produto, na adesão ao tratamento e, também, na aceitação do produto pelo consumidor (ISAAC, 2008).

A escolha final de uma formulação para avaliação clínica envolve um compromisso entre as características viscoelásticas e propriedades de textura aceitáveis, por exemplo, para a facilidade de aplicação do produto. Formulações projetadas para longa permanência na pele são submetidas a uma série de esforços devido a atividades diárias realizadas. Os efeitos de tais tensões em relação às propriedades reológicas devem ser avaliados para a previsão do desempenho clínico de cada formulação. Além disso, as análises do perfil de textura proporcionam informações sobre as propriedades mecânicas, tais como a dureza,

resistência contra a compressão e adesão, tornando as duas técnicas complementares (CARVALHO *et al.*, 2012; JONES *et al.*, 1998).

Informações sobre o fluxo, propriedades viscoelásticas e bioadesivas de formulações dérmicas tornam-se cada vez mais importantes, tendo em vista o crescimento de produtos tópicos no mercado farmacêutico, como os protetores solares que, por sua vez, devem apresentar um comportamento pseudoplástico produzindo uma película protetora sobre a superfície da pele (CARVALHO, 2012).

2. OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi desenvolver e caracterizar sistemas líquido-cristalinos para incorporação de *p*-metoxicinamato de octila.

3. METODOLOGIA

3.1 Materiais

- Água deionizada em sistema Milli Q com condutividade $18,2\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$;
- Álcool cetílico etoxilado propoxilado – Procetyl® AWS;
- Metoxicinamato de octila – OMC (Deg);
- Polycarbophil – NOVEON® AA-1 (Lubrizol);
- Silicone fluído de copolímero glicol – DC® 193 (Dow Corning®);
- Trietanolamina;

3.2 Equipamentos

- Analisador de textura TA-XTplus - Stable Micro Systems®;
- Balança Analítica – Shimadzu®;

- Lavadora Ultrassônica - Unique[®];
- Microscópio de luz polarizada Olympus BX41 com Câmara acoplada QColor3 Olympus America INC;
- Peagômetro – Gehaka[®];
- Reômetro (Intruments Rheometers AR 2000 TA, modelo AR 2000);
- Sistema de purificação de água Millipore[®], Milli-Q Plus.

3.3 Métodos

3.3.1 Preparação das formulações

A preparação da dispersão de policarbofil foi feita dispersando o Polycarbophil (NOVEON[®] AA-1) em água após pesagem em balança analítica e posterior agitação durante 15 minutos. O pH 7,0 foi alcançado com o auxílio de trietanolamina.

Para a preparação dos sistemas, os componentes foram pesados em balança analítica. A dispersão de policarbofil 0,5% (fase aquosa) foi pesada em um gral e o silicone fluido de copolímero glicol - DC[®] 193 (fase oleosa) misturado com o Procetyl[®] AWS - álcool cetílico etoxilado propoxilado (tensoativo). Posteriormente, a mistura de silicone e tensoativo foi acrescentada lentamente à dispersão aquosa polimérica, sendo homogeneizada com um pistilo. O filtro solar *p*-metoxicinamato de octila (OMC) foi adicionado na concentração de 5% na fase oleosa.

Os sistemas foram transferidos para frascos transparentes e foi realizada a caracterização visual em sistemas líquidos ou viscosos e sistemas transparentes ou translúcidos, sendo as formulações observadas contra fundo escuro. Para obtenção dos diagramas ternários foram utilizadas proporções de tensoativo/óleo na faixa de 1:9 até 9:1.

3.3.2 Análise estrutural das formulações

3.3.2.1 Microscopia de luz polarizada

As análises foram realizadas colocando-se pequena quantidade da formulação sobre uma lâmina de vidro coberta com uma lamínula, as quais foram analisadas com um microscópio de luz polarizada Jenamed, Carl Zeiss, avaliando-se a homogeneidade das dispersões, observando a presença de anisotropia (indicativo de presença de cristais líquidos). O aumento utilizado foi de 20 vezes (CHORILLI *et al.*, 2009).

Após o desenvolvimento das formulações e análise dos resultados de microscopia de luz polarizada algumas amostras foram selecionadas, sendo mantida a concentração de 40% de Procetyl® AWS. A Tabela 1 apresenta as formulações selecionadas e suas respectivas proporções de tensoativo, óleo e água.

Tabela 1. Seleção das formulações.

Formulações	Tensoativo (%)	Óleo (%)	Água (%)
22	40	10	50
23	40	20	40
24	40	30	30
25	40	40	20

A estas formulações, adicionou-se 5% de OMC na fase oleosa, obtendo-se as formulações 22F, 23F, 24F e 25F.

3.3.2.2 Determinação do comportamento reológico

Para a caracterização reológica dos sistemas foram realizadas a análise reológica contínua e a análise reológica oscilatória, utilizando o reômetro

Instruments Rheometers AR 2000 TA, com geometria placa cone com 40 mm de diâmetro, 2 graus de ângulo, gap de 52 μm e à temperatura de $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Para o estudo reológico contínuo, uma pequena amostra dos sistemas foi colocada, cuidadosamente, na placa inferior do reômetro, e esperou-se o tempo de repouso de 3 minutos para o início da análise. A taxa de cisalhamento utilizada foi de 0 a 100 s^{-1} para a curva ascendente e de 100 a 0 s^{-1} para a curva descendente, durante 120 segundos cada curva. O teste foi realizado em triplicata.

Para a realização do estudo oscilatório, primeiramente, colocou-se o reômetro no modo *amplitude sweep* para a realização do teste de varredura de tensão para determinação da tensão da região viscoelástica. Para esse teste foi utilizada uma faixa de tensão de cisalhamento de 0 a 50 Pa e frequência de 0,6283 rad/s. Após a determinação da tensão de 1 Pa da região viscoelástica, colocou-se o reômetro no modo *frequency sweep* para realização do teste de varredura de frequência para determinação do módulo de armazenagem ou elástico (G') e módulo de perda ou viscoso (G''). Para esse teste foi utilizada a faixa de frequência de 0,6283 a 62,831 rad/s, à tensão de 1 Pa. Os testes foram realizados em triplicata.

3.3.2.3 Avaliação do perfil de textura (TPA)

O perfil de textura dos sistemas selecionados foi analisado utilizando um analisador de textura TAXT plus (Stable Micro Systems, Inglaterra), a partir do qual foi possível extrair propriedades mecânicas, tais como a dureza, compressibilidade e adesividade. Para a realização do teste, 7,5g das formulações foram colocados em tubos de centrífuga cônicos de 50 mL (Falcon[®], BD, Franklin Lakes, EUA) e centrifugados a 4000 rotações por minuto, durante 10 minutos, para eliminar as bolhas de ar e tornar a sua superfície lisa. Em seguida, os tubos foram colocados

embaixo da sonda analítica (10 mm de diâmetro) do analisador de textura, que foi programada para comprimir a amostra à velocidade de 0,5 mm/s até a profundidade pré-definida (10 mm) e retornar para a superfície da amostra na mesma velocidade. Após 5 segundos de repouso, uma segunda compressão iniciou-se, nas mesmas condições. Todas as análises foram realizadas em triplicatas, à temperatura de $32 \pm 0,5$ °C (CALIXTO, 2013).

3.3.2.4 Análise de Bioadesão *in vitro*

Um analisador de textura TAXTplus foi utilizado, empregando como membrana pele de orelha de porco. Com os resultados obtidos, uma curva força x distância foi construída, na qual foram obtidos valores da força de separação, do tempo de contato, do pico da força, do trabalho de tração e da deformação do sistema até a ruptura. Os ensaios serão realizados em triplicata (KOFII *et al.*, 2006).

3.3.2.5 Análise estatística

A análise estatística dos resultados foi desenvolvida com utilização dos programas SigmaPlot e Origin. Foram realizados testes para determinar o tipo de distribuição dos dados e a homogeneidade das variâncias e em seguida, foram empregados testes não paramétricos (como Kruskal-Wallis) ou paramétricos (análise e variância seguida do teste de Tukey) para análise dos resultados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Construção do diagrama ternário

O diagrama ternário é um diagrama de fases representado por um triângulo equilátero no qual seus lados equivalem às fases oleosa, aquosa e tensoativo. Os vértices do triângulo representam 0% e 100% da proporção de sua respectiva fase.

A variação da composição de três componentes permite uma ampla variedade de formulações que diferem no seu comportamento físico-químico. Portanto, a construção do diagrama ternário é uma excelente ferramenta que proporciona uma visão geral indicando onde podem ocorrer as transições de fase líquido-cristalinas, assim como a formação de emulsão e microemulsões (CARVALHO, 2012).

Foi construído um diagrama com 36 pontos ilustrado na Figura 2, os quais foram caracterizados visualmente levando em consideração a fluidez e a translucidez dos sistemas, esta representada pela capacidade de visualização de um fundo escuro através do frasco contendo a formulação.

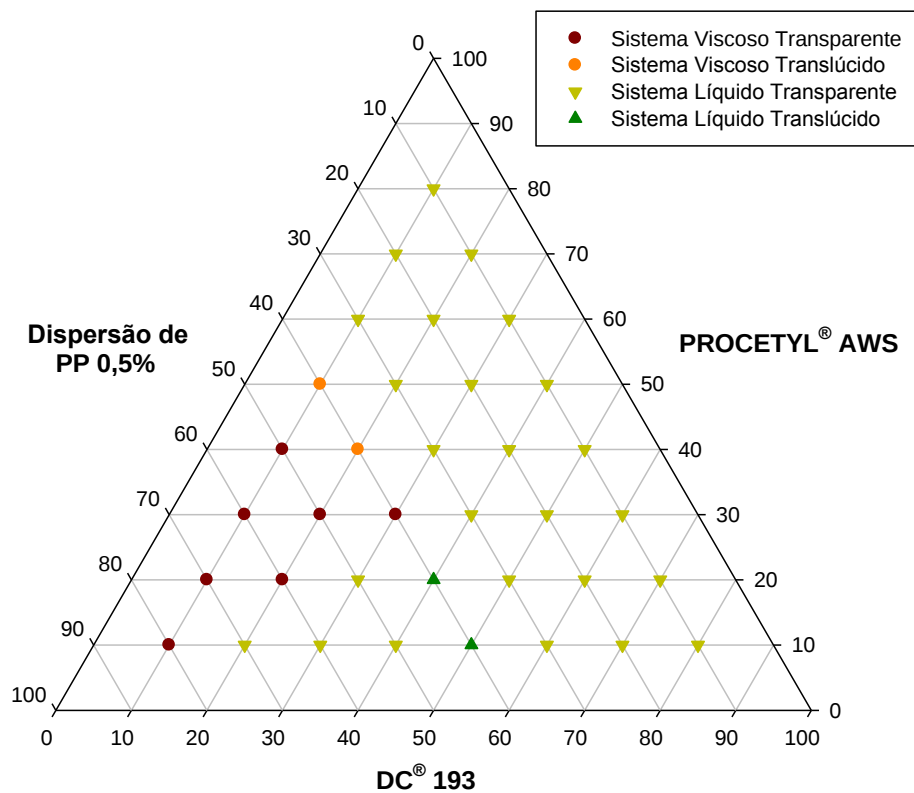


Figura 2. Diagrama ternário e caracterização dos sistemas.

Dessa forma, os sistemas foram classificados em Sistema Viscoso Transparente (SVT), Sistema Viscoso Translúcido (SVTr), Sistema Líquido Transparente (SLT) e Sistema Líquido Translúcido (SLTr).

O SVT não apresentou fluidez ao ser vertido e foi possível visualizar perfeitamente o fundo escuro. O SVTr também não apresentou fluidez ao ser vertido e foi possível visualizar o fundo escuro, porém com leve distorção da imagem. O SLT apresentou fluidez ao ser vertido e foi possível visualizar perfeitamente o fundo escuro e, por fim, o SLTr também apresentou fluidez ao ser vertido e foi possível visualizar o fundo escuro, porém com leve distorção da imagem.

4.2 Microscopia de luz polarizada (MLP)

A MLP classifica os sistemas em anisotrópicos e isotrópicos. Os cristais líquidos anisotrópicos são capazes de desviar a luz sob um plano de luz polarizada e podem ser denominados como cristal líquido de fase hexagonal ou de fase lamelar, enquanto que cristais líquidos opticamente isotrópicos, que não são capazes de desviar a luz nas mesmas condições, são denominados como cristal líquido de fase cúbica (HYDE, 2001). No caso, os sistemas anisotrópicos podem apresentar, em sua fotomicrografia, estruturas estriadas que condizem com a formação de cristais líquidos de fase hexagonal ou podem apresentar estruturas em cruz de malta indicando presença de cristais líquidos de fase lamelar. Já os sistemas isotrópicos apresentam em sua fotomicrografia um campo escuro e indicam a formação de fase cúbica ou microemulsão (CHORILLI *et al.*, 2009).

Além disso, as três fases podem ser diferenciadas pela sua viscosidade, da seguinte forma: a fase lamelar é representada pela baixa viscosidade quando comparada com a fase hexagonal, que se assemelha a um gel, enquanto que a fase cúbica é responsável pelo maior grau de viscosidade entre elas (FORMARIZ *et al.*, 2005; GABBOUN *et al.*, 2001).

Todas as 36 formulações foram analisadas por MLP e construiu-se o diagrama da Figura 3, o qual mostra que todas as formulações apresentaram campo escuro, com exceção das formulações 23 e 27, que apresentaram estruturas estriadas.

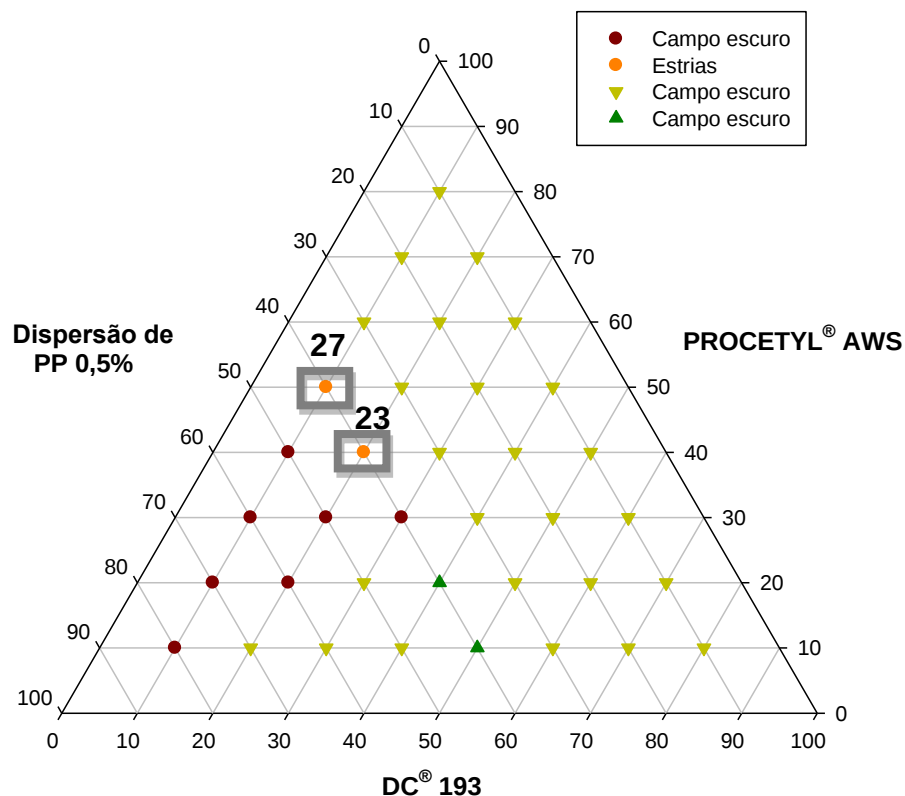


Figura 3. Diagrama ternário e formulações com estruturas estriadas.

Desta forma, observa-se a formação de SLC liotrópicos de fase hexagonal na faixa de 40-50% de tensoativo, uma vez que ocorreu a transição de sistema viscoso isotrópico para sistema viscoso anisotrópico, com formação de estruturas líquido-cristalinas estriadas.

Portanto, foram escolhidas as formulações 22, 23, 24 e 25, destacadas na Figura 4, para caracterização físico-química dos diferentes sistemas formados por Procetyl® AWS, Policarbofil e DC®193. A constituição das formulações é a seguinte: F22: 50% A, 40% T e 10% O; F23: 40% A, 40% T e 20% O; F24: 30% A, 40% T e 30% O e F25: 20% A, 40% T e 40% O.

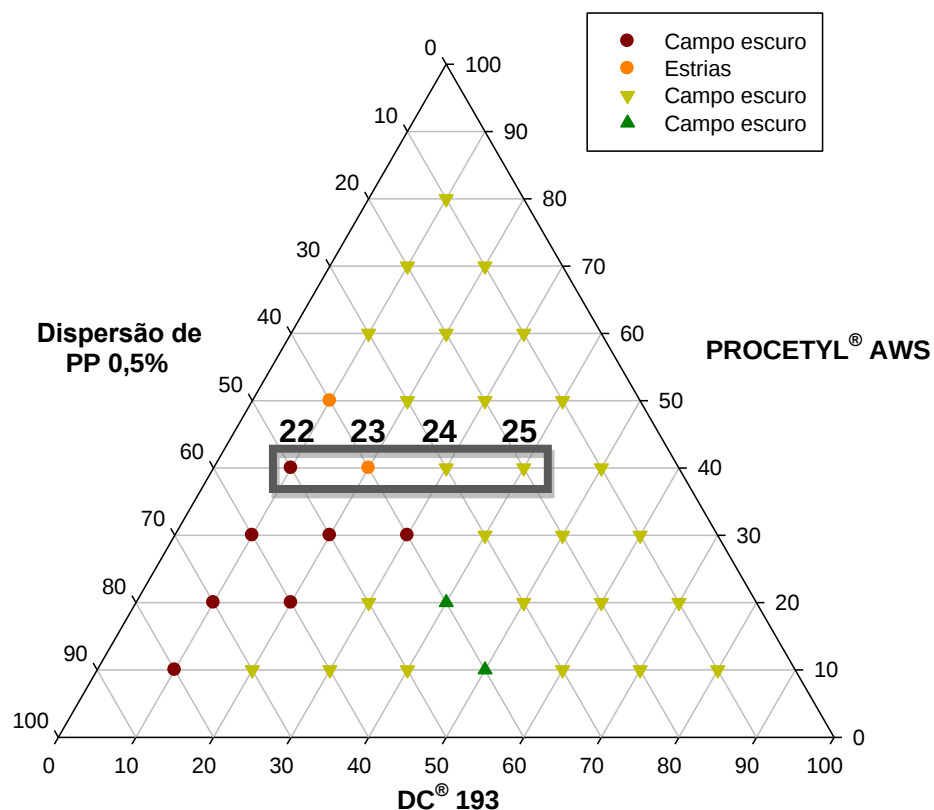


Figura 4. Diagrama ternário e seleção das formulações.

Primeiramente, o desenvolvimento das formulações utilizando diferentes proporções de tensoativo visou a obtenção de sistemas nanoestruturados para melhor eficácia do ativo incorporado. Porém, sabe-se que altas concentrações de tensoativos em formulações tópicas podem ocasionar efeitos indesejáveis, principalmente irritação cutânea (CHORILLI, 2007). Assim, procurou-se utilizar um tensoativo com baixo potencial irritante. Os tensoativos não iônicos, como o Procetyl® AWS, apresentam concentração micelar geralmente menor que de tensoativos ionicamente carregados, por isso são menos irritantes e mais tolerados (MALMSTEN, 2002). As formulações foram selecionadas para caracterização fixando-se em 40% a concentração de tensoativo, pois foi a menor concentração de

tensoativo que possibilitou a obtenção de regiões com diferentes características, como cristais líquidos e microemulsões.

Além disso, procurou-se utilizar na formulação moléculas de silicone, por serem muito utilizados na cosmetologia, uma vez que apresentam vantagens como sensação de sedosidade sem ocasionar aparência oleosa, além de auxiliar na espalhabilidade da formulação, garantindo melhor homogeneidade dos componentes presentes e, conseqüentemente, um bom sensorial (DONOLATO *et al.*, 2001).

Por sua vez, a utilização do policarbofil, um polímero com elevado peso molecular, é interessante por apresentar excelentes propriedades bioadesivas, sendo importante para manter uma longa permanência da formulação no local de ação. Por ser derivado do ácido poliacrílico, o policarbofil é insolúvel em água, mas forma um hidrogel viscoso quando hidratado (WOODLEY, 2001).

As fotomicrografias com aumento de 20 vezes das formulações estão ilustradas nas Figuras 5 a 9.

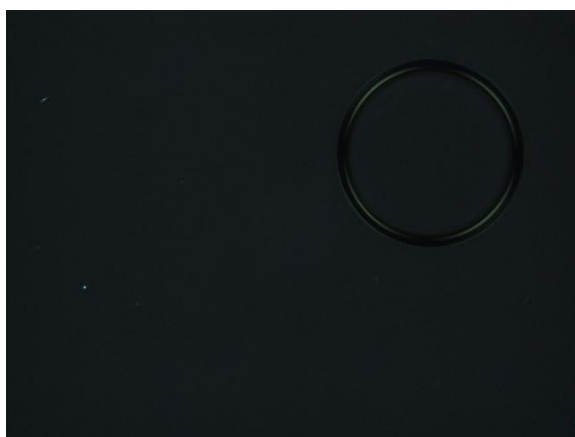


Figura 5. Microscopia de luz polarizada (formulação 22) mostrando campo escuro.

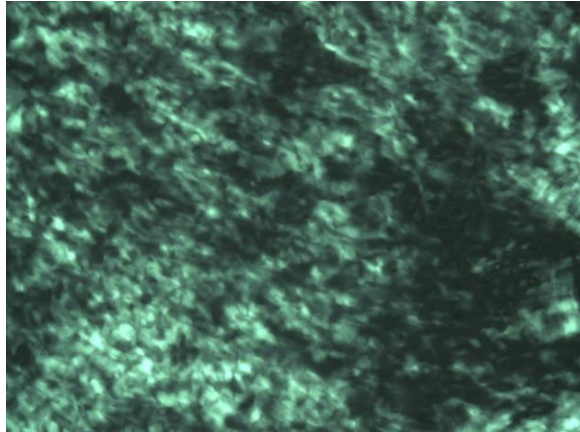


Figura 6. Microscopia de luz polarizada (formulação 23) contendo estrias.



Figura 7. Microscopia de luz polarizada (formulação 24) mostrando campo escuro.

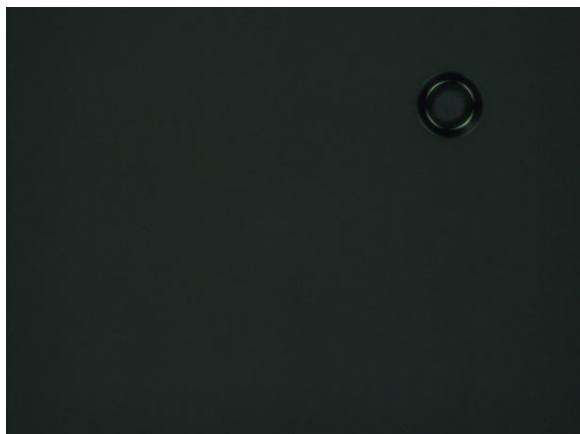


Figura 8. Microscopia de luz polarizada (formulação 25) mostrando campo escuro.

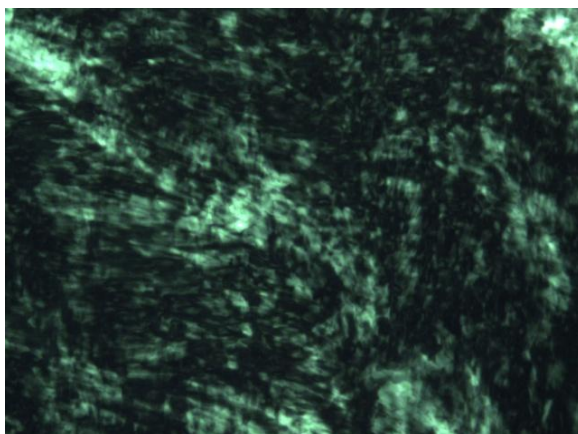


Figura 9. Microscopia de luz polarizada (formulação 27) contendo estrias.

Verifica-se que as formulações 22, 24 e 25, apresentadas nas Figuras 5, 7 e 8, respectivamente, são isotrópicas, ou seja, sob o plano de luz polarizada não desviaram a luz. As formulações 24 e 25, caracterizadas como SLT, sugerem a formação de sistema microemulsionado, uma vez que a viscosidade aparente da mesofase líquido-cristalina cúbica é extremamente elevada (GABBOUN *et al.*, 2001; HYDE, 2001).

As fotomicrografias das formulações 23 e 27, apresentadas nas Figuras 6 e 9, respectivamente, revelaram estruturas em forma de estrias, sendo característica de mesofase líquido-cristalina hexagonal (CALIXTO, 2013).

4.3 Comportamento reológico

Os ensaios reológicos rotativos permitem a análise do fluxo da amostra através de um gráfico chamado curva de fluxo. Este é representado por duas curvas, uma ascendente (ida) que indica o comportamento de fluxo do material quando se aumenta a taxa de cisalhamento sobre ele, e uma curva descendente (volta), que indica este comportamento quando se diminui a taxa de cisalhamento. Além disso,

permitem a análise da tixotropia, da área de histerese e a determinação do limite de escoamento (ISAAC *et al.*, 2008).

A curva ascendente nos dá a classificação do comportamento de fluxo em newtoniano, dado por uma reta que passa pela origem, ou não newtoniano que pode ser classificado como pseudoplástico, dilatante ou plástico. Um fluxo newtoniano refere-se a uma viscosidade constante, enquanto que um fluxo não newtoniano apresenta viscosidade não constante, sendo esta, afetada por mudanças na taxa de cisalhamento. Já a curva descendente nos informa se o material tem um comportamento tixotrópico ou reopético (SCHRAMM, 2006). Essa última denominação diz respeito à capacidade de se reestruturar, ou seja, recuperar sua estrutura inicial quando a taxa de cisalhamento for diminuída (ISAAC *et al.*, 2008).

A utilização da Equação 1 abaixo permite caracterizar, a partir dos reogramas, o comportamento de fluxo, dado por n .

$$\tau = k \cdot \dot{\gamma}^n \quad (\text{Equação 1})$$

onde τ é a taxa de cisalhamento, k é o índice de consistência, $\dot{\gamma}$ é a tensão de cisalhamento e o n é o comportamento de fluxo. O valor de $n=1$ representa um fluido newtoniano, $n>1$ representa um fluido dilatante e $n<1$ representa um fluido pseudoplástico (CHEN e DAI, 1984).

A Tabela 2 apresenta o comportamento de fluxo (n) das formulações, acrescidas ou não de OMC.

Tabela 2. Comportamento de fluxo (n) das formulações.

Amostra	n
22	0,904 ± 0,005
22F	0,067 ± 0,019
23	0,705 ± 0,010
23F	0,766 ± 0,014
24	0,987 ± 0,001
24F	0,523 ± 0,454
25	0,984 ± 0,002
25F	0,988 ± 0,002

As curvas de fluxo das formulações 22, 23, 24 e 25 estão ilustradas na Figura 10. Segundo a análise da curva ascendente, aparentemente, as formulações apresentam comportamento newtoniano, porém, segundo a Equação 1 (Tabela 2) todas as formulações apresentam comportamento não newtoniano e pseudoplástico.

Portanto, as formulações 24, 25 e 25F se aproximam bastante de um comportamento newtoniano, este encontrado em microemulsões por não apresentarem nenhum tipo de estrutura organizada que possa ser influenciada pela tensão de cisalhamento (LONGO, 2006). Além disso, a Figura 10 mostra que a viscosidade destas formulações foi bem menor quando comparada com as outras.

Já a pseudoplasticidade pode ser explicada pela formação da estrutura líquido-cristalina, a qual causa maior resistência ao fluxo do que as microemulsões, que são sistemas coloidais. Esse comportamento é adequado para formulações tópicas uma vez que, após a aplicação da tensão, apresenta facilidade para fluir refletindo bom espalhamento e formação de um filme uniforme na pele. Isso se dá devido ao desentrelaçamento das cadeias poliméricas e subsequente afinamento do

fluxo que ocorrerá durante a aplicação do produto na pele, facilitando assim a sua utilização (CALIXTO, 2013; CARVALHO, 2009; GAO *et al.*, 2003).

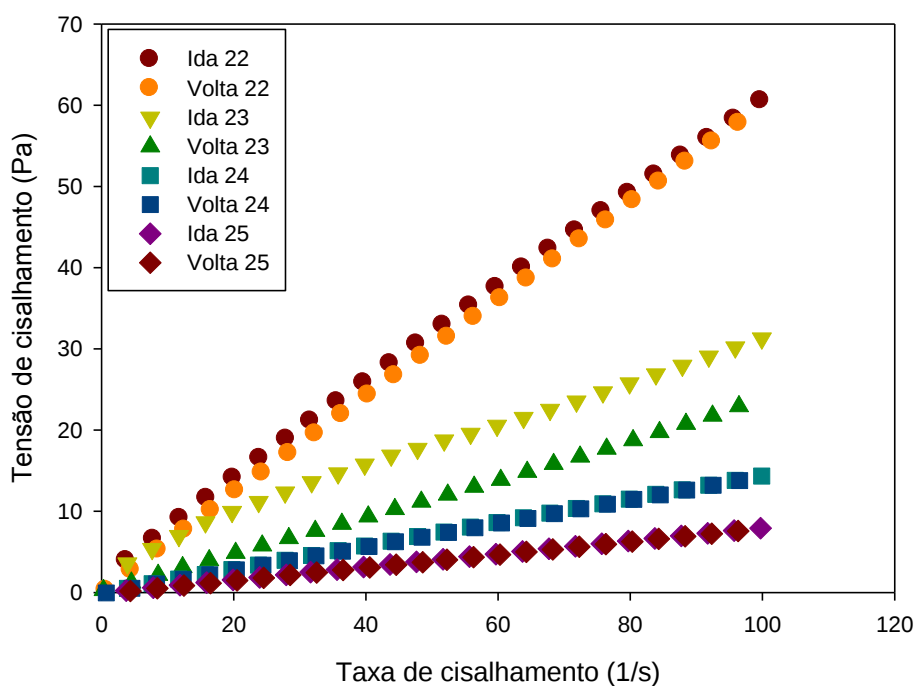


Figura 10. Reograma das formulações 22, 23, 24 e 25.

Por sua vez, a curva descendente pode se sobrepor à curva ascendente mostrando que o material se recupera rapidamente, classificando-o como tixotrópico tempo independente (FRESNO *et al.*, 2002). As formulações 22, 24 e 25 apresentam esse comportamento uma vez que sua estrutura inicial é recuperada na curva descendente (volta), essa característica é importante por evitar que o produto escorra após ser aplicado na pele.

As Figuras 11, 12, 13, e 14 ilustram as formulações 22F, 23F, 24F e 25F.

A Figura 11 mostra que a viscosidade da formulação 22F aumentou significativamente quando comparada com a formulação 22. Dessa forma, sugere-se que a incorporação do filtro solar nas proporções de 50% de A, 40% de T e 10% de O influencia aumentando a viscosidade da formulação.

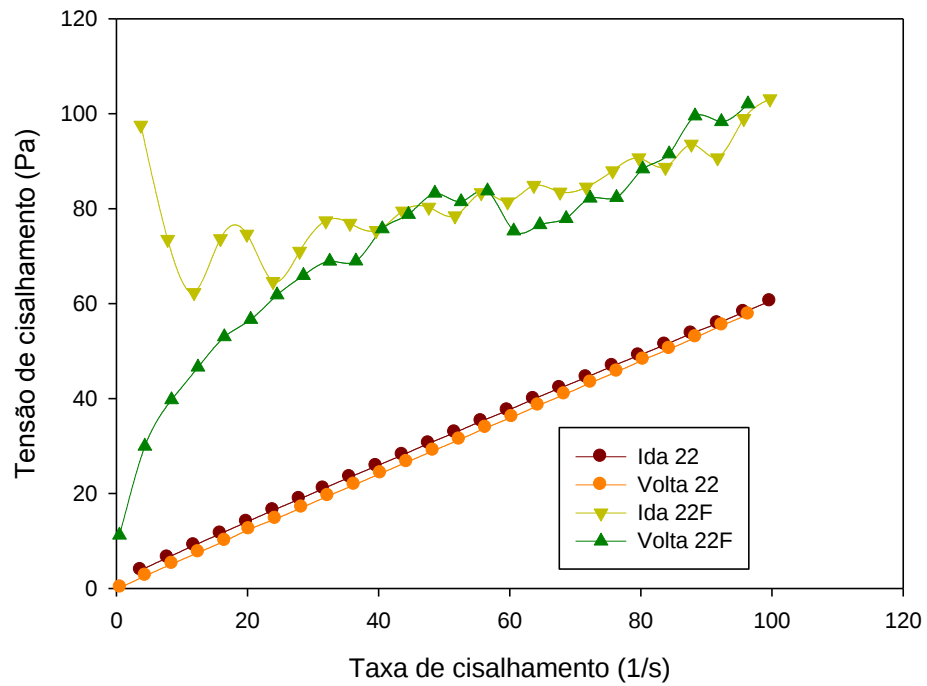


Figura 11. Reograma das formulações 22 e 22F.

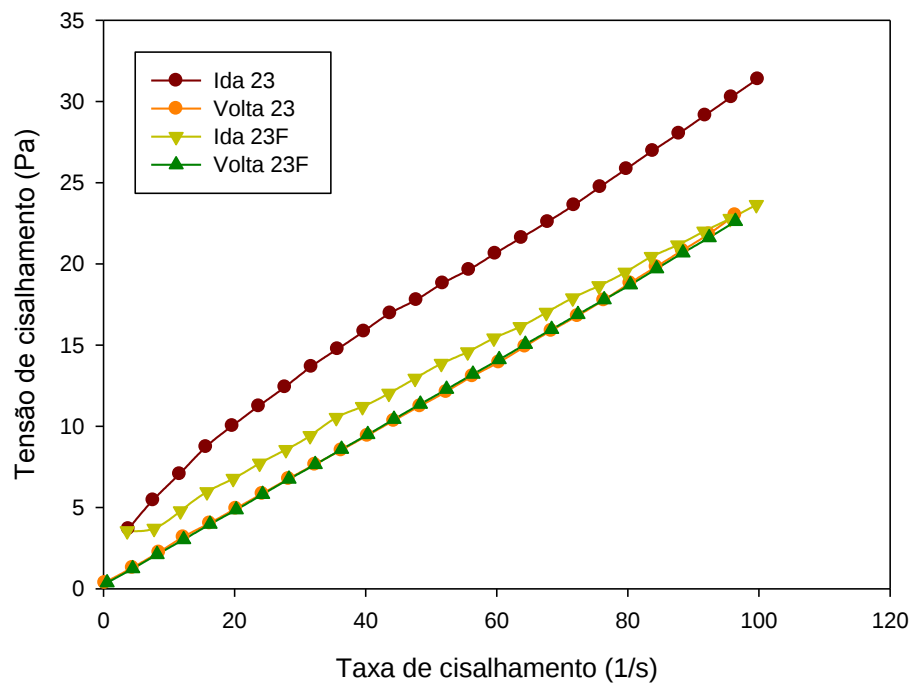


Figura 12. Reograma das formulações 23 e 23F.

Nas Figuras 12, 13 e 14 os reogramas mostram que a incorporação do filtro solar nas formulações pode tornar mais fácil a aplicação na pele uma vez que precisará de menos tensão de cisalhamento para começar a fluir. Além disso, o OMC aumentou a viscosidade do sistema nas Figuras 13 e 14.

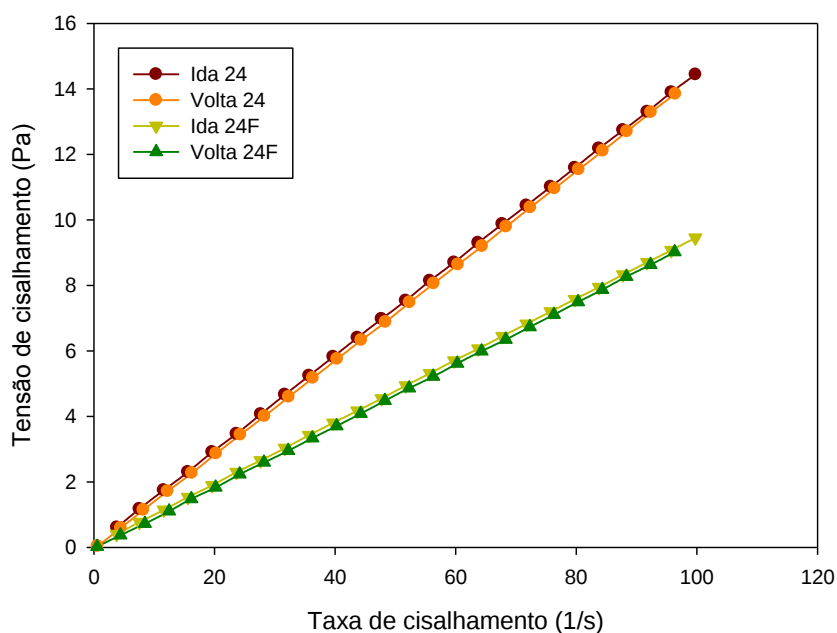


Figura 13. Reograma das formulações 24 e 24F.

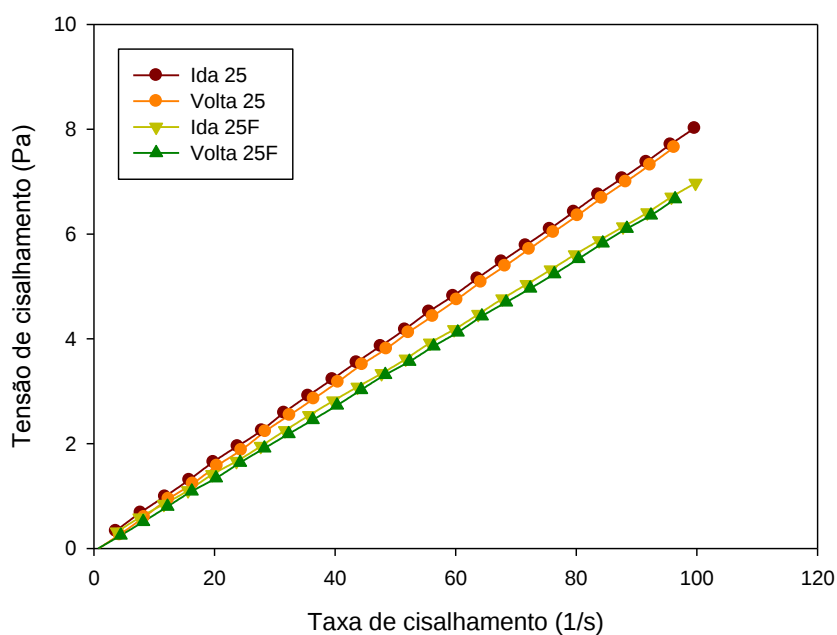


Figura 14. Reograma das formulações 25 e 25F.

A partir dos ensaios oscilatórios pode-se analisar a deformação e a recuperação da amostra e a susceptibilidade mecânica após serem aplicadas tensões de cisalhamento. A amostra é submetida a uma tensão de cisalhamento utilizando frequências variáveis, com isso obtém-se informações sobre a viscoelasticidade da amostra (ISSAC *et al.*, 2008).

O módulo de armazenamento (G') é uma medida da energia acumulada e representa o componente sólido de um material viscoelástico, sendo que este valor é alto quando a formulação tem característica elástica ou altamente estruturada. Já o módulo de perda é uma medida da energia dissipada e representa o componente líquido do mesmo material (CARVALHO *et al.*, 2012).

De acordo com os gráficos representados nas Figuras 15, 16, 17 e 18, somente a formulação 22F apresentou módulo de armazenamento (G') superior ao de perda (G''), assemelhando-se, desse modo, ao comportamento de dispersões poliméricas como o policarbofil, que se caracterizam como formulações elásticas. Já o restante das formulações apresentaram os valores do módulo de perda (G'') superiores ao módulo de armazenamento (G'), em toda a faixa de frequência estudada. Esse resultado indica um comportamento predominantemente viscoso, característico de sistemas pouco organizados. Além disso, a elasticidade do sistema indica que o polímero contribui para a formação de uma rede estrutural mais forte, facilitando a sua incorporação no sistema. Os resultados revelam que o aumento da proporção de fase aquosa no sistema aumentou o caráter elástico, isso pode ser explicado pela formação de cristal líquido em fase cúbica, sendo a mais viscosa das fases quando comparada com a hexagonal e a lamelar (CALIXTO, 2013).

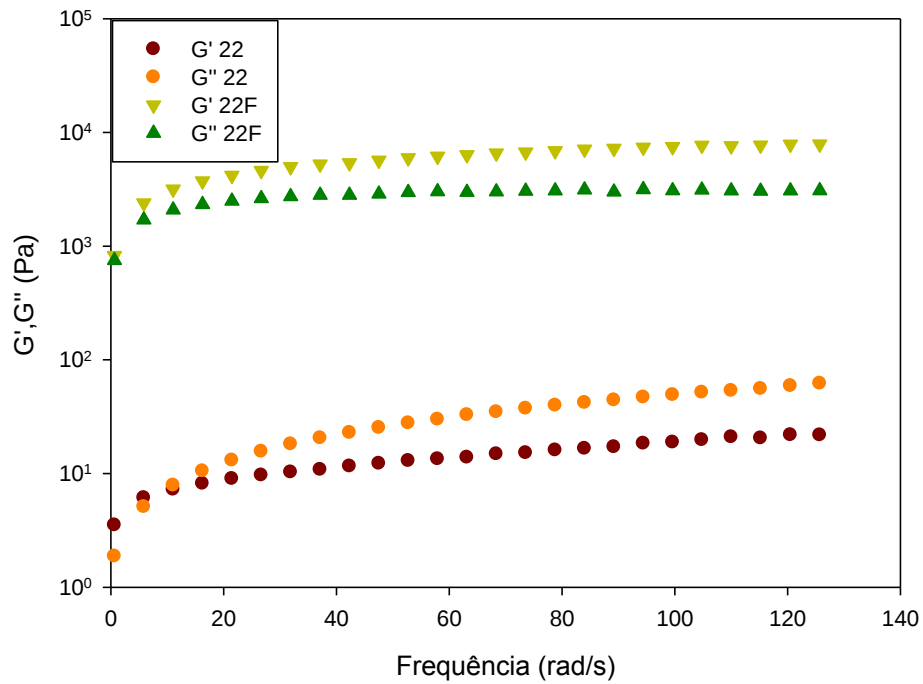


Figura 15. Variação do módulo de armazenagem G' e de perda G'' em função da frequência para 22 e 22F.

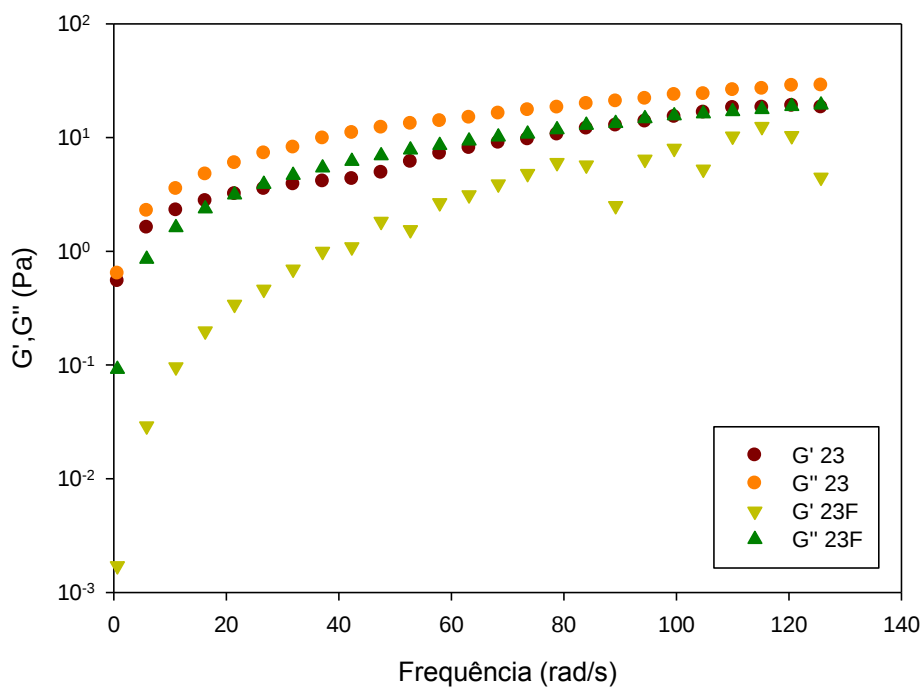


Figura 16. Variação do módulo de armazenagem G' e de perda G'' em função da frequência para 23 e 23F.

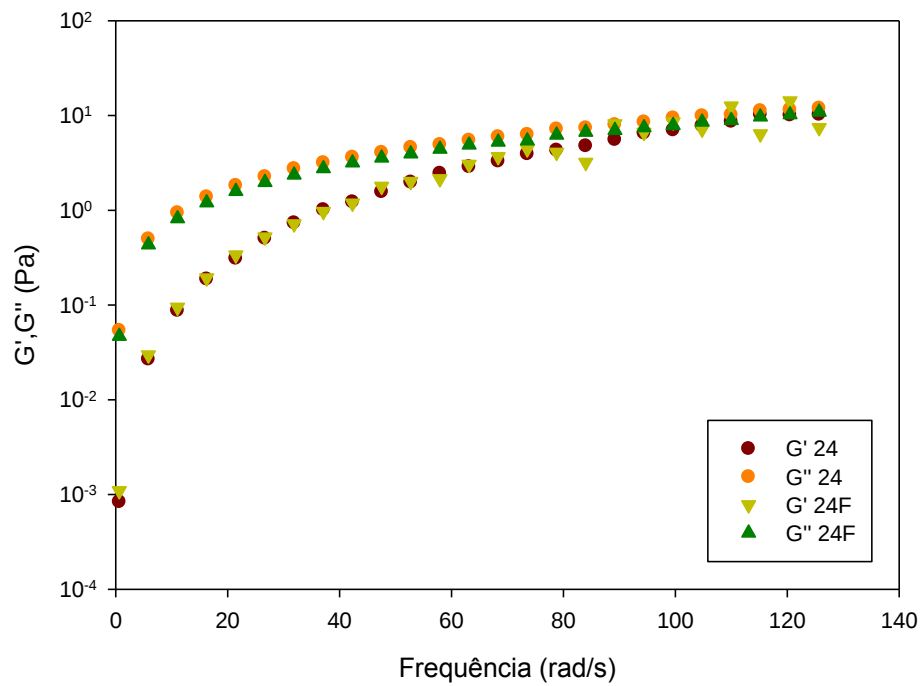


Figura 17. Variação do módulo de armazenagem G' e de perda G'' em função da frequência para 24 e 24F.

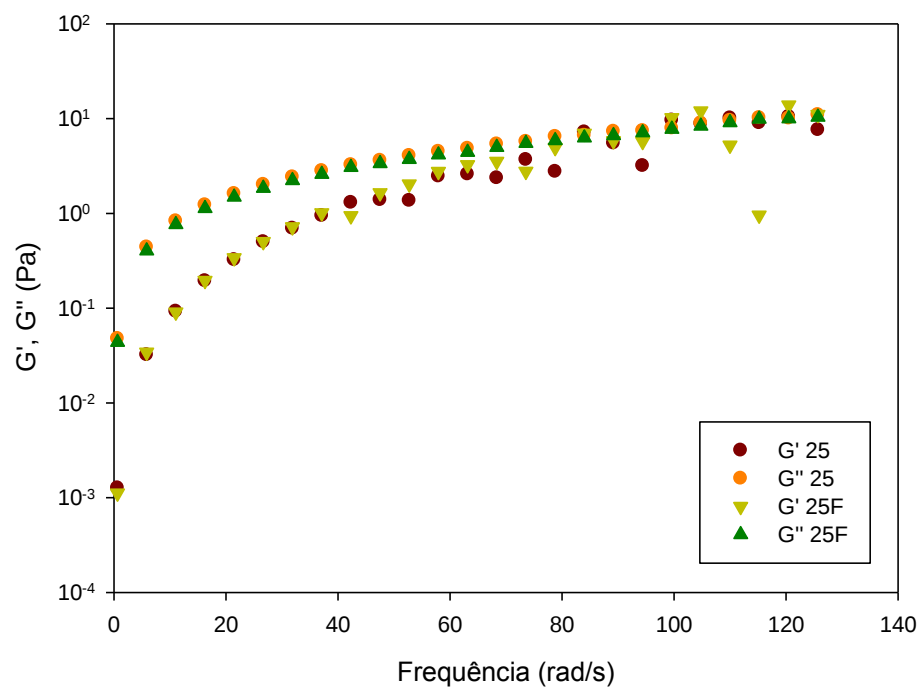


Figura 18. Variação do módulo de armazenagem G' e de perda G'' em função da frequência para 25 e 25F.

4.4 Análise de perfil de textura (TPA)

A análise do perfil de textura revela características mecânicas da formulação tais como compressibilidade, dureza, adesão e coesão. Sabe-se que a dureza é a resistência máxima à deformação compressional, e a compressibilidade é o trabalho necessário para comprimir a formulação. Portanto, dureza e compressibilidade mostram, respectivamente, a facilidade de aplicação e a facilidade de espalhamento da formulação sobre a pele. A adesividade se refere ao trabalho necessário para superar as ligações entre a formulação e a sonda do equipamento. Contudo, esse parâmetro pode envolver a quebra de ligações coesivas dentro da formulação. Desta forma, pode estar relacionado com a coesão da amostra. Logo, esses parâmetros se relacionam com a adesão da formulação pelo substrato biológico e, por conseguinte, com o maior tempo de retenção da formulação no local de aplicação, sendo uma informação útil para aplicação pretendida (CALIXTO, 2013; CARVALHO *et al.*, 2012; JONES *et al.*, 1998).

A Tabela 3 mostra que a dureza, compressibilidade e adesividade apresentaram diferença estatística entre as formulações 22 e 22F, porém a coesão não foi significativa sendo, portanto, igual antes e depois da incorporação do filtro solar. Desta forma, esses resultados podem ser explicados pela influência do polímero na viscosidade indicando uma maior organização do sistema, conforme observado nos ensaios oscilatórios sobre a viscoelasticidade (CALIXTO, 2013). Além disso, sugere-se que o OMC tenha influenciado na organização estrutural dos sistemas, uma vez que os ensaios reológicos demonstraram que esse filtro solar, em certas condições, é capaz de aumentar a viscosidade do sistema, o que pode favorecer a retenção da formulação no local de aplicação.

Tabela 3. Análise de perfil de textura.

Amostra	Dureza (N)	Compressibilidade (N.s)	Adesividade (N.s)	Coesão
22	0,002 ± 0,001	0,085 ± 0,055	0,001 ± 0	0,829 ± 0,239
22F	0,306 ± 0,014	1,972 ± 0,266	0,013 ± 0	0,690 ± 0,086

Amostras com baixa viscosidade não podem ser analisadas, pois é necessário que a amostra apresente resistência à entrada da sonda (CARVALHO et al., 2012). Por esse motivo as formulações 23, 24 e 25 não puderam ser analisadas.

4.5 Análise da bioadesão *in vitro*

Os estudos *in vitro* são muito valiosos na avaliação do comportamento de formulações de uso tópico com obtenção de dados que possibilitam o entendimento sobre a aplicação na pele, liberação do princípio ativo, retenção e absorção cutânea (ZAMBON, 2011). A pele de orelha de porco é muito utilizada em estudos de *in vitro*, uma vez que mimetiza a pele humana.

A bioadesão se refere à capacidade da formulação de aderir aos tecidos biológicos. A utilização de sistemas bioadesivos apresenta vantagens como maior retenção na pele, intensificação do contato com o tecido epitelial, diminuição da frequência de aplicação e melhor aceitação pelo paciente (CARVALHO et al., 2012).

Os materiais adesivos incorporados nas formulações farmacêuticas podem ser moléculas hidrofílicas de origem natural ou sintética, contendo numerosas funções orgânicas capazes de ligar-se quimicamente à superfície biológica (CALIXTO, 2013). Estas moléculas podem ser polímeros catiônicos, aniônicos e não iônicos. O policarbofil, polímero sintético carregado negativamente e derivado do ácido poliacrílico tem comportamento adesivo devido a processos físico-químicos

como interações hidrofóbicas, ligações de hidrogênio e de van der Waals, que são controladas pelo pH e composição iônica (WOODLEY, 2001).

Na tabela 4 encontram-se os valores de bioadesão de cada formulação com e sem o filtro solar. A partir da análise pode-se observar que a formulação 22 apresenta um valor de bioadesão maior que as outras, comprovando a influência do polímero, o qual foi incorporado em maior quantidade de água que os outros sistemas, formando um hidrogel com excelentes propriedades adesivas.

Tabela 4. Trabalho da força bioadesiva (mN) das formulações.

Sistemas	Trabalho da força bioadesiva (mN)
22	28,0 ± 2,64
22F	679,3 ± 95,01
23	6,33 ± 2,51
23F	3,67 ± 1,53
24	4,67 ± 1,15
24F	4,67 ± 1,15
25	4,67 ± 0,57
25F	4,67 ± 2,51

Porém, somente a formulação 22F apresentou diferença estatística quando comparada às outras formulações, no caso a bioadesão foi bastante elevada sugerindo que o filtro solar OMC influencia aumentando a bioadesão. Isso pode ser explicado pelas propriedades reológicas dos sistemas líquido-cristalinos, ou seja, o aumento da sua viscosidade e sua característica elástica contribuiu com o aumento do tempo de permanência da formulação na membrana empregada no teste (CALIXTO, 2013).

5. CONCLUSÃO

As análises de microscopia de luz polarizada evidenciaram a presença de estrias, indicativas de fase hexagonal, nas formulações 23 e 27. Entretanto, são necessários testes mais conclusivos para afirmar a presença de tais estruturas, como o ensaio de espalhamento de raios-X a baixo ângulo (SAXS).

Os ensaios reológicos evidenciaram que a incorporação do OMC nas formulações 23, 24 e 25 pode facilitar a aplicação do produto na pele, pois tais formulações precisaram de menor tensão de cisalhamento para fluir quando comparadas com as formulações sem o filtro solar. Os ensaios oscilatórios evidenciaram que apenas a formulação 22F apresentou propriedade elástica.

Os ensaios de perfil de textura evidenciaram que a incorporação do filtro solar no sistema pode favorecer a retenção da formulação 22 na pele, uma vez que aumentou a adesividade. Além disso, a incorporação do filtro promoveu aumento nos valores de dureza e compressibilidade.

A análise da bioadesão apresentou a formulação 22F como a mais bioadesiva, com resultados significantes quando comparadas com as outras formulações, o que sugere maior retenção na pele.

A partir da análise dos resultados pode-se concluir que o sistema desenvolvido é promissor para incorporação do filtro solar OMC uma vez que houve a formação de cristais líquidos de fase hexagonal e cúbica bem como a obtenção de resultados satisfatórios que podem indicar um aumento do tempo de permanência na pele além de maior facilidade de aplicação e espalhamento do produto.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVAREZ-ROMÁN, R.; BARRÉ, G.; GUY, R. H.; FESSI, H. Biodegradable polymer nanocapsules containing a sunscreen agent: preparation and photoprotection. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 52, n. 2, p. 191-195, set. 2001.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. **Diário Oficial da União. Resolução - RDC Nº 30, DE 1 DE JUNHO DE 2012.**

Disponível em:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0030_01_06_2012.pdf

Acesso em: 3 de nov. 2012.

AXELSTAD, M.; BOBERG, J.; HOUGAARD, K. S.; CHRISTIANSEN, S.; JACOBSEN, P. R.; MANDRUP, K. R.; NELLEMAN, C. Effects of pre- and postnatal exposure to the UV-filter Octyl Methoxycinnamate (OMC) on the reproductive, auditory and neurological development of rat offspring. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 250, p. 278-290, 2010.

BECHTOLD, I. H. Cristais líquidos: um sistema complexo de simples aplicação. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, São Paulo, v. 27, n. 3, p. 333 – 342, 2005.

BEVACQUA, A. J.; LAHANAS, K. M.; COHEN, I. D.; CIOCA, G.; LAUDER, E. Liquid crystals in multiple emulsions. **Cosmetics and toiletries**, v. 106, n. 5, p. 53-56, 1991.

BRINON, L.; GEIGER, S.; ALARD, V.; DOUCET, J.; TRANCHANT, J.; COUARRAZE, G. Percutaneous absorption of sunscreens from liquid Crystalline phases. **Journal of Controlled Release**, v. 60, p. 67-76, 1999.

CABRAL, L. D. S.; PEREIRA, S. O.; PARTATA, A. K. Filtros solares e fotoprotetores mais utilizados nas formulações no Brasil. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v. 4, n. 3, jul. 2011.

CALIXTO, G. M. F. **Desenvolvimento e caracterização de sistemas nanoestruturados bioadesivos contendo peptídeo análogo à adesina do *Streptococcus mutans***. 2013. 105p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2013.

CARVALHO, F. C.; CALIXTO, G.; HATAKEYAMA I. N.; LUZ, G. M.; GREMIÃO M. P.; CHORILLI, M. Rheological, mechanical, and bioadhesive behavior of

hydrogels to optimize skin delivery systems. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, p. 1-8, dec. 2012.

CARVALHO, F. C. **Desenvolvimento e caracterização de sistemas nanoestruturados para potencial administração nasal de zidovudina**. Araraquara, 2009. 143 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Araraquara, 2009.

CHEN, Z. Q.; DAI, Z. G. **Colloid Chemistry**. Higher Education Press, Beijing, Chine, 1984.

CHISVERT, A.; PASCUAL-MART, M. C.; SALVADOR, A. Determination of the UV filters worldwide authorised in sunscreens by high-performance liquid chromatography Use of cyclodextrins as mobile phase modifier. **Journal of Chromatography A**, v. 921, p. 207-215, 2001.

CHORILLI, M.; PRESTES, P. S.; RIGON, R. B.; LEONARDI, G. R.; CHIAVACCI, L. A.; SCARPA, M. V. Desenvolvimento de sistemas líquido-cristalinos empregando silicone fluido de co-polímero glicol e poliéter funcional siloxano. **Química Nova**, v. 32, n. 4, p. 1036-1040, 2009.

CORREA, M. P. **Índice ultravioleta: avaliações e aplicações**. 2003. 217f. Tese (Doutorado em Ciências Atmosféricas) Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, 2003.

DEBUYS, H. V.; LEVY, S. B.; MURRAY, J. C.; MADEY, D. L.; PINNELL, S. R. Modern Approaches To Photoprotection. **Dermatologic Clinics**, v. 18, n. 4, p. 577-590, out. 2000.

DÉVÉHAT, F. L.; LEGOUINA, B.; COUTEAUB, C.; BOUSTIEA, J.; COIFFARDB, L. Lichenic extracts and metabolites as UV filters. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 120, p. 17-28, 2013.

DONOLATO, C. A.; GOMES, A. L.; DIAS, T. C. S. Silicones em soluções inovadoras para os cuidados com a pele. In: Congresso Brasileiro de Cosmetologia, 15, 2001, São Paulo – SP. **Anais**. São Paulo: Associação Brasileira de Cosmetologia, 2001, p.1-9.

DRAELOS, Z. D. Compliance and Sunscreens. **Dermatologic Clinics**, v. 24, p. 101-104, 2006.

DRUMMOND, C. J.; FONG, C. Surfactant self-assembly objects as novel drug delivery vehicles. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v. 4, p. 449-456, 2000.

FORMARIZ, T. P.; URBAN, M. C. C.; JÚNIOR, A. A. S.; GREMIÃO, M. P. D.; OLIVEIRA, A. G. Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 3, 2005.

FRESNO, M. J.; RAMÍREZ, A. D.; JIMÉNEZ, M. M. Systematic study of the flow behavior and mechanical properties of Carbopol[®] Ultrez[™] 10 hydroalcoholic gels. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, v. 54, p. 329-335, 2002.

GABBOUN, N. H.; NAJIB, N. M.; IBRAHIM, H. G.; ASSAF, S. Release of salicylic acid and diclofenac acid salts from isotropic and anisotropic nonionic surfactant sustems across rat skin. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 212, p. 73-80, 2001.

GAO, T.; TIEN, J-M.; CHOI, Y-H. Sunscreen formulas with multilayer lamella structure. **Cosmetics & Toiletries**, v. 118, n. 10, p. 41-52, 2003.

HYDE, S.T. Identification of lyotropic liquid crystalline mesophases. **Handbook of Applied Surface and Colloid Chemistry**, cap. 16, p. 299-332, 2001.

ISAAC, V. L. B.; CEFALI, L. C.; CHIARI, B. G.; OLIVEIRA, C. C. L. G.; SALGADO, H. R. N.; CORRÊA, M. A. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 29, n. 1, p. 81-96, 2008.

JANJUA, N.R.; MOGENSEN, B.; ANDERSSON, A. M.; PETERSEN, J. H.; HENRIKSEN, M.; SKAKKEBAEK, N. E.; WULF, H. C. Systemic absorption of the sunscreens benzophenone-3, octyl-methoxycinnamate, and 3-(4-methyl-benzylidene) camphor after wholebody topical application and reproductive hormone levels in humans. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 123, p. 57-61, 2004.

JIMÉNEZ, M. M.; PELLETIER, J.; BOBIN, M. F.; MARTINI, M. C. Influence of encapsulation on the in vitro percutaneous absorbtion of octyl methoxycinnamate. **Internacional Journal of Pharmaceutics**, v. 272, n. 1-2, p. 45-55, 2004.

JONES, D. S.; WOOLFSON, A. D.; BROWN, A. F. Viscoelastic Properties of Bioadhesive, Chlorhexidine-Containing Semi-Solids for Topical Application to the Oropharynx. **Pharmaceutical Research**, v. 15, n. 7, 1998.

JONES, S. E.; SARAIYA, M.; MIYAMOTO, J.; BERKOWITZ, Z. Trends in sunscreen use among U.S. High School Students: 1999-2009. **Journal of Adolescent Health**, v. 50, p. 304-307, 2012.

KIKUCHI, A.; YAGI, M. Direct observation of the intermolecular triplet-triplet energy transfer from UV-A absorber 4-tert-butyl-40-methoxydibenzoylmethane to UV-B absorber octyl methoxycinnamate. **Chemical Physics Letters**, v. 513, p. 63-66, 2011.

KLEIN, K. Liquid crystals and emulsions: a wonderful marriage. **Skin Barrier: Chemistry of Delivery Systems**, cap. 26, p. 265-269, New York, 2002.

KOCKLER, J.; OELGEMÖLLER, M.; ROBERTSON, S.; GLASS, B.D. Photostability of sunscreens. **Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews**, v. 13, n. 1, p. 91-110, mar. 2012.

KOFFI, A.A.; AGNELY, F.; PONCHEL, G.; GROSSIORD, J.L. **Modulation of the rheological and mucoadhesive properties of thermosensitive poloxamer-based hydrogels intended for the rectal administration of quinine**. European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 27, p. 328-335, 2006.

KULLAVANIJAYA, P.; LIM, H. W. Photoprotection. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 52, n. 6, p. 937-958, jun. 2005.

LAGERWALL, J. P. F.; SCALIA, G. A new era for liquid crystal research: Applications of liquid crystal in softmatter nano-, bio- and microtechnology. **Current Applied Physics**, v. 12, n. 6, p. 1387-1412, nov. 2012.

LLAMAS-VELASCO, M.; GARCÍA-DÍEZ, A. Climatic change and skin: diagnostic and therapeutic challenges. **Actas Dermosifiliogr**, v. 101, n. 5, p. 401-410, 2010.

LONGO, D. P. Obtenção, caracterização e estudos de liberação *in vitro* e permeação *in vitro* de sistemas microestruturados contendo cafeína. 2006. 130f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual

Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, 2006.

MALMSTEN, M. Surfactants and polymers in drug delivery. **Drugs and the Pharmaceutical Sciences**. New York: Marcel Dekker, 2002, 348p.

MATSUMURA, Y.; ANANTHASWAMY, H. N. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 195, p. 298-308, 2004.

MONTEIRO, M. S. S. B.; OZZETTI, R. A.; VERGNANINI, A. L.; BRITO-GITIRANA, L.; VOLPATO, N. M.; FREITAS, Z. M. F.; RICCI-JÚNIOR, E.; SANTOS, E. P. Evaluation of octyl p-methoxycinnamate included in liposomes and cyclodextrins in anti-solar preparations: preparations, characterizations and in vitro penetration studies. **Internacional Journal of Nanomedicine**, v.7, p.3045-3058, 2012.

MORAIS, G.G. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de emulsões O/A com cristais líquidos acrescidas de xantina para tratamento da hidrolipodistrofia ginóide (celulite)**. 2006. 158f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

MÜLLER-GOYMANN, C. C. Physicochemical characterization of colloidal drug delivery systems such as reverse micelles, vesicles, liquid crystals and nanoparticles for topical administration. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 58, p. 343-356, 2004.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Ultraviolet radiation**. Disponível em: <http://www.who.int/uv/en/> Acesso em: 5 de agosto de 2013.

OZAÉZ et al. **Ciência do total ambiente**. v. 456-457, p. 120-126, jul. 2013.

PACHAURI, R. K.; REISINGER, A. Cambio climático 2007: Informe de síntesis. **S. Sea** (Ed.), Contribución de los Grupos de trabajo I, II y III al Cuarto Informe de evaluación del Grupo Intergubernamental de Expertos sobre el Cambio Climático, Cambridge University Press, Cambridge, UK, p. 43–97, 2007.

PERUGINI, P.; SIMEONI, S.; SCALIA, S.; GENTA, I.; MODENA, T.; CONTI, B.; PAVANETTO, F. Effect of nanoparticle encapsulation on the photostability of the sunscreen agent, 2-ethylhexyl-p-methoxycinnamate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 246, n. 1-2, p. 37-45, out. 2002.

REYES, E.; VITALE, M. A. Avances en fotoprotección. Mecanismos moleculares implicados. **Piel**, v. 28, n. 4, p. 235-247, 2013.

SANTOS, O. D. H. **Desenvolvimento e avaliação das propriedades físico-químicas e atividade cosmética in vivo de emulsões de óleo de *Calendula Offinalis* com cristais líquidos**. 2006. 147f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2006.

SCHLUMPF, M.; KYPKE, K.; VÖKT, C. C.; BIRCHLER, M.; DURRER, S.; FAASS, O.; EHNES, C.; FUETSCH, M.; GAILLE, C.; HENSELER, M.; HOFKAMP, L.; MAERKEL, K.; REOLON, S.; ZENKER, A.; TIMMS, B.; TRESGUERRES, J. A. F.; LICHTENSTEIGER, W. Endocrine active UV filters: developmental toxicity and exposure through breast milk. **Chimia Internacional Journal for Chemistry**, v. 62, n. 5, p. 345-351, mai. 2008.

SCHRAMM, G. A practical approach to rheology and rheometry. **Karlsruhe: ThermoHaake**, v. 3, p. 291, 2002.

SCHRAMM, G. **Reologia e Reometria: Fundamentos Teóricos e Práticos**. 2 ed. São Paulo: Artliber, 2006.

SHI, L.; SHAN, J.; JU, Y.; AIKENS, P.; PRUD'HOMME, R. K. Nanoparticles as delivery vehicles for sunscreen agents. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 396, p. 122-129, 2012.

WOODLEY, J. Bioadhesion, new possibilities for drug administration. **Clinical Pharmacokinet**, v. 40, n. 2, p. 77-84, 2001.

ZAMBON, A. P. L. B. **Influência da associação de filtros solares sobre a estabilidade, liberação, permeação e retenção cutânea do p-metoxicinamato de octila em formulações fotoprotetoras**. 2011. 102f. Tese (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara. 2011.