

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES MULTIFUNCIONAIS LÍQUIDO  
CRISTALINAS CONTENDO NANOPARTÍCULAS DE DIÓXIDO DE TITÂNIO E  
ALFA-TOCOFEROL**

PATRÍCIA HIGA NAKAZONE

ARARAQUARA

2012

PATRÍCIA HIGA NAKAZONE

**DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES MULTIFUNCIONAIS LÍQUIDO  
CRISTALINAS CONTENDO NANOPARTÍCULAS DE DIÓXIDO DE TITÂNIO E  
ALFA-TOCOFEROL**

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: Profa. Dra. Leila Aparecida Chiavacci

Co – orientadora: Dra. Renata Cristina Kiatkoski Kaminski

ARARAQUARA

2012

Dedico este trabalho aos meus pais, meus irmãos e amigos,  
pelo apoio, carinho e compreensão.

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer a todos que contribuíram de alguma forma na realização e desenvolvimento deste trabalho.

À Profa. Dra. Leila Aparecida Chiavacci pela oportunidade, confiança, compreensão e auxílio quando precisei.

À Eloísa Berbel Manaia por toda a dedicação e paciência ao me ajudar em minhas análises e projeto.

À Dra. Renata Cristina Kiatkoski Kaminski e Marina Paiva Abuçafy pelo auxílio nas análises feitas com o reômetro.

À Hilza pela ajuda e presença no laboratório de cosmetologia nos momentos em que precisei.

À Profa. Dra. Vera Lucia Borges Isaac e Prof. Dr. Marcos Antônio Corrêa por permitir o uso do laboratório de cosmetologia para o preparo das formulações.

Ao Prof.Dr. João Aristeu da Rosa por permitir a utilização do microscópio de luz polarizada.

Às minhas amigas por compartilharmos momentos únicos e intensos vividos durante esses 5 anos em Araraquara. Obrigada pela amizade e apoio.

À Deus por todas as oportunidades dadas.

## SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	4
RESUMO.....	5
LISTA DE ILUSTRAÇÕES .....	6
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	8
1. INTRODUÇÃO.....	12
2. JUSTIFICATIVA.....	20
3. OBJETIVO .....	20
4. MATERIAIS E MÉTODOS .....	21
4.1. MATERIAIS .....	21
4.2. EQUIPAMENTOS PARA CARACTERIZAÇÃO .....	21
4.3. MÉTODOS .....	23
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	26
5.1. DIAGRAMA DE FASES.....	26
5.2. FORMULAÇÕES SELECIONADAS .....	30
5.3. CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA .....	30
5.3.1. MICROSCOPIA DE LUZ POLARIZADA .....	30
5.3.2. MEDIDAS DO POTENCIAL ZETA .....	38
5.3.3. COMPORTAMENTO REOLÓGICO .....	40
5.3.4. ESPALHAMENTO DE RAIO-X A BAIXO ÂNGULO .....	42
6. CONCLUSÃO .....	44
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46
8. ANEXOS.....	52

## RESUMO

A destruição da camada de ozônio resulta em um preocupante aumento na incidência de radiação ultravioleta (UV) na superfície da Terra, radiação esta, responsável pela ocorrência de danos na pele e pelo aparecimento do câncer de pele, tipo mais comum de câncer. Assim, neste trabalho foram desenvolvidos sistemas líquido-cristalinos multifuncionais contendo nanopartículas de dióxido de titânio, cuja propriedade fotoprotetora é bem conhecida, e alfa-tocoferol, um composto com ação antioxidante. Com isso, pretendeu-se desenvolver uma formulação que atue como protetor solar inorgânico, bloqueando a radiação UV e impedindo sua penetração que pode causar sérios danos à pele, além de conter o alfa-tocoferol que interage com os radicais livres, diminuindo os danos causados por estes. Para tanto, inicialmente foram preparadas formulações baseadas em dois diagramas de fases, as amostras que apresentaram separação de fase foram excluídas do trabalho, e as outras foram submetidas à análise de microscopia de luz polarizadas. Através da microscopia de luz polarizada foi possível concluir que a estrutura líquido-cristalina é mantida com a incorporação dos ativos no sistema, o que posteriormente foi confirmado com a análise por SAXS. A análise do potencial zeta permitiu verificar que na faixa de pH entre 5 e 7, indicada para produtos de uso tópico, é possível evitar aglomeração das partículas, e com isso obter um visual transparente do produto. A avaliação do comportamento possibilitou concluir que todas as amostras apresentaram uma consistência ideal para aplicação do produto na pele.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Estrutura química do alfa- tocoferol (FUKUZAWA et al., 2003).....	16
Figura 2. Estrutura química do acetato de tocoferol (FUKUZAWA et al., 2003).....	16
Figura 3. Estrutura química do succinato de tocoferol (FUKUZAWA et al., 2003). ....	16
Figura 4. Diagrama de fases de um sistema $S_1$ constituído por Cetareth-20 (tensoativo), água (fase aquosa) e palmitato de isopropila (fase oleosa).....	27
Figura 5. Diagrama de fases de um sistema $S_2$ constituído por Ceteth-10 (tensoativo), água (fase aquosa) e palmitato de isopropila (fase oleosa).....	28
Figura 6. Fotomicrografias de microscopia de luz polarizada das formulações $F_5$ , $F_{21}$ e $F_{26}$ do sistema $S_1$ ; e $F_1$ e $F_2$ do sistema $S_2$ . ....	31
Figura 7. Fotomicrografias de microscopia de luz polarizadas das formulações $F_5$ , $F_{21}$ e $F_{26}$ do sistema $S_1$ e das formulações $F_1$ e $F_2$ do sistema $S_2$ com incorporação de diferentes percentagens de $TiO_2$ . ....	34
Figura 8. Fotomicrografia de luz polarizada das formulações $F_5$ , $F_{21}$ e $F_{26}$ do sistema $S_1$ ; e $F_1$ e $F_2$ do Sistema $S_2$ com incorporação de alfa- tocoferol. ....	36
Figura 9. Fotomicrografias de microscopia de luz polarizada das formulações $F_5$ , $F_{21}$ e $F_{26}$ do sistema $S_1$ ; e $F_1$ e $F_2$ do Sistema $S_2$ com incorporação de 30% de $TiO_2$ e 1% de alfa- tocoferol. ....	38
Figura 10. Comportamento das formulações de nanopartículas de dióxido de titânio em relação à variação de pH. ....	39
Figura 11. Gráfico que representa a variação da viscosidade de $S_2F_1Ti_{30\%}At$ em relação à taxa de cisalhamento. ....	40

Figura 12. Gráfico que representa a variação da viscosidade de $S_2F_2Ti_{30\%}At$ em relação à taxa de cisalhamento. ....	41
Figura 13. Gráfico que representa a variação da viscosidade de $S_1F_5Ti_{30\%}At$ em relação à taxa de cisalhamento. ....	41
Figura 14. Gráfico da avaliação estrutural da amostra $S_2A_1Ti_{30\%}At$ por SAXS. ....	43

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Cetareth20 – álcool cetoestearílico 20 etoxilado

Ceteth10 – polioxietileno (10) cetil éter

DNA – ácido desoxirribonucleico

EHL – equilíbrio hidrofílico lipofílico

S<sub>2</sub>F<sub>1</sub> – formulação constituída por 80% de água destilada, 10% de óleo e 10% de tensoativo

S<sub>2</sub>F<sub>2</sub> – formulação constituída por 70% de água destilada, 20% de óleo e 10% de tensoativo

S<sub>1</sub>F<sub>5</sub> – formulação constituída por 40% de água destilada, 50% de óleo e 30% de tensoativo

S<sub>1</sub>F<sub>21</sub> – formulação constituída por 10% de água destilada, 60% de óleo e 30% de tensoativo

S<sub>1</sub>F<sub>26</sub> – formulação constituída por 10% de água destilada, 50% de óleo e 40% de tensoativo

S<sub>1</sub>F<sub>5</sub>Ti<sub>10%</sub> – formulação S<sub>1</sub>F<sub>5</sub> com incorporação de 10% de dióxido de titânio

S<sub>1</sub>F<sub>5</sub>Ti<sub>20%</sub> – formulação S<sub>1</sub>F<sub>5</sub> com incorporação de 20% de dióxido de titânio

S<sub>1</sub>F<sub>21</sub>Ti<sub>10%</sub> – formulação S<sub>1</sub>F<sub>21</sub> com incorporação de 10% de dióxido de titânio

S<sub>1</sub>F<sub>21</sub>Ti<sub>20%</sub> – formulação S<sub>1</sub>F<sub>21</sub> com incorporação de 20% de dióxido de titânio

S<sub>1</sub>F<sub>21</sub>Ti<sub>30%</sub> – formulação S<sub>1</sub>F<sub>21</sub> com incorporação de 30% de dióxido de titânio

S<sub>1</sub>F<sub>26</sub>Ti<sub>10%</sub> – formulação S<sub>1</sub>F<sub>26</sub> com incorporação de 10% de dióxido de titânio

S<sub>1</sub>F<sub>26</sub>Ti<sub>20%</sub> – formulação S<sub>1</sub>F<sub>26</sub> com incorporação de 20% de dióxido de titânio

S<sub>1</sub>F<sub>26</sub>Ti<sub>30%</sub> – formulação S<sub>1</sub>F<sub>26</sub> com incorporação de 30% de dióxido de titânio

S<sub>2</sub>F<sub>1</sub>Ti<sub>10%</sub> – formulação S<sub>2</sub>F<sub>1</sub> com incorporação de 10% de dióxido de titânio

S<sub>2</sub>F<sub>1</sub>Ti<sub>20%</sub> – formulação S<sub>2</sub>F<sub>1</sub> com incorporação de 20% de dióxido de titânio

S<sub>2</sub>F<sub>1</sub>Ti<sub>30%</sub> – formulação S<sub>2</sub>F<sub>1</sub> com incorporação de 30% de dióxido de titânio

S<sub>2</sub>F<sub>2</sub>Ti<sub>10%</sub> – formulação S<sub>2</sub>F<sub>2</sub> com incorporação de 10% de dióxido de titânio

S<sub>2</sub>F<sub>2</sub>Ti<sub>20%</sub> – formulação S<sub>2</sub>F<sub>1</sub> com incorporação de 20% de dióxido de titânio

S<sub>2</sub>F<sub>2</sub>Ti<sub>30%</sub> – formulação S<sub>2</sub>F<sub>2</sub> com incorporação de 30% de dióxido de titânio

S<sub>1</sub>F<sub>5</sub>At – formulação S<sub>1</sub>F<sub>5</sub> com incorporação de 1% de alfa- tocoferol

S<sub>1</sub>F<sub>21</sub>At – formulação S<sub>1</sub>F<sub>21</sub> com incorporação de 1% de alfa- tocoferol

S<sub>1</sub>F<sub>26</sub>At – formulação S<sub>1</sub>F<sub>26</sub> com incorporação de 1% de alfa- tocoferol

S<sub>2</sub>F<sub>1</sub>At – formulação S<sub>2</sub>F<sub>1</sub> com incorporação de 1% de alfa- tocoferol

S<sub>2</sub>F<sub>2</sub>At – formulação S<sub>2</sub>F<sub>2</sub> com incorporação de 1% de alfa- tocoferol

S<sub>1</sub>F<sub>5</sub>Ti<sub>10%</sub>At – formulação S<sub>1</sub>F<sub>5</sub> com incorporação de 10% de dióxido de titânio e 1% de alfa- tocoferol

S<sub>1</sub>F<sub>21</sub>Ti<sub>10%</sub>At – formulação S<sub>1</sub>F<sub>21</sub> com incorporação de 10% de dióxido de titânio e 1% de alfa- tocoferol

S<sub>1</sub>F<sub>26</sub>Ti<sub>10%</sub>At – formulação S<sub>1</sub>F<sub>26</sub> com incorporação de 10% de dióxido de titânio e 1% de alfa- tocoferol

S<sub>2</sub>F<sub>1</sub>Ti<sub>10%</sub>At – formulação S<sub>2</sub>F<sub>1</sub> com incorporação de 10% de dióxido de titânio e 1% de alfa- tocoferol

$S_2F_2Ti_{10\%}At$  – formulação  $S_2F_2$  com incorporação de 10% de dióxido de titânio e 1% de alfa- tocoferol

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

$HNO_3$  – Ácido nítrico

$NaNO_3$  – Nitrato de sódio

$NaOH$  – Hidróxido de sódio

P – razão entre ácido paratolueno e titânio ( $PTSH/Ti$ )

PABA – ácido para-aminobenzóico

pH – potencial hidrogênico

PTSH – ácido paratolueno sulfônico

$S_1$  – Sistema constituído por Cetareth-20 (tensoativo), água destilada (fase aquosa) e palmitato de isopropila (fase oleosa)

$S_2$  – Sistema constituído por Ceteth-10 (tensoativo), água destilada (fase aquosa) e palmitato de isopropila (fase oleosa)

SAXS – Espalhamento de raios-X a ângulo baixo

SF – separação de fases

SLO – sistema líquido opaco

SLT – sistema líquido transparente

ST – sistema semi- transparente

SVO – sistema viscoso opaco

SVT – sistema viscoso transparente

TiO<sub>2</sub> – dióxido de titânio

UV – ultravioleta

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA

A radiação solar é composta por radiações eletromagnéticas não ionizantes, que podem ser classificadas 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, 1997; MATSUMARA e ANANTHASWAMY, 2004). A radiação ultravioleta é a mais preocupante, pois é capaz de gerar uma série de efeitos adversos à pele humana (FARMER e NAYLOR, 1997). O comprimento de onda da radiação está relacionado com a capacidade de penetração da mesma, assim, quanto menor o comprimento de onda, menor é a capacidade de penetração da radiação na pele, porém o poder de induzir reações fotoquímicas é maior (OSTERWALDER et al., 2000)

A radiação solar pode ser dividida em UVA, UVB e UVC. Cerca de 95% da radiação que atinge a superfície terrestre é do tipo UVA (320-400 nm)(RUVOLO JUNIOR, 1997; WANG et al., 2001), sendo responsável pelo fotoenvelhecimento, doenças relacionadas à fotossensibilidade e eritemas leves. Porém, o efeito mais prejudicial está relacionado à indução do aparecimento do câncer de modo indireto. A radiação UVA não é absorvida diretamente pelo DNA, mas pode induzir a formação de radicais livres por meio de reações fotossensíveis (WANG et al., 2001). A radiação UVB (280 – 320 nm), que constitui aproximadamente 5% da radiação (RUVOLO JUNIOR, 1997), apresenta um menor comprimento de onda quando comparada a UVA, e com isso, possui uma capacidade menor de penetração na pele (MENDONÇA, 1996). As manchas (MENDONÇA, 1996), queimaduras (MATSUMARA e ANANTHASWAMY, 2004; MENDONÇA, 1996), eritemas

(MATSUMARA e ANANTHASWAMY, 2004), imunossupressão (STREILEIN et al., 1994) e câncer de pele (MATSUMARA e ANANTHASWAMY, 2004; MENDONÇA, 1996) são os danos gerados pela sua elevada energia. Ao contrário 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), que é câncer mais frequente no Brasil, correspondendo 25 % dos tumores malignos (Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer, 2010). A radiação UVC (100 - 280 nm) possui elevada energia e apresenta efeitos carcinogênicos e mutagênicos ao homem (MENDONÇA, 1996). No entanto, relatos científicos apresentados até o momento consideram que essa radiação não alcança a superfície da Terra em quantidade significativa, pois é bloqueada pela camada de ozônio, assim como parte da radiação UVB (ROY et al., 1996). Porém, com a redução progressiva desta camada, há um conseqüente aumento na 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 (ANONIOU et al., 2008).

## 1.2. PROTETORES SOLAR

Os fotoprotetores podem ser classificados em orgânicos e inorgânicos, de acordo com o seu mecanismo de proteção. Os protetores orgânicos são formados por moléculas contendo anéis aromáticos conjugadas com um grupo *para* elétron doador e um grupo *orto* elétron acceptor (Enciclopédia de absorvedores de UV para produtos com filtro solar, 1995). Eles absorvem radiação UV incidente, de alta intensidade e convertem em radiações de menor energia e maior comprimento de onda, o excesso de energia, então, é reemitido na forma de calor, luz, ou é usado em reação fotoquímica como a isomerização (ANONIOU et al., 2008; Enciclopédia

de absorvedores de UV para produtos com filtro solar, 1995) Exemplos desses componentes são ácido  $p$ -aminobenzóico (PABA), salicilatos, cinamatos, benzofenonas, avobenzona, octinoxato, antranilatos. Dentre os protetores inorgânicos os mais utilizados são o dióxido de titânio e óxido de zinco, que atuam como barreiras físicas na absorção, na reflexão e no espalhamento da radiação UV. Esses compostos são semicondutores e a absorção da radiação UV permite que os elétrons excitados da banda de valência migrem para a banda de condução, liberando energia como comprimento de onda maior na forma de energia térmica ou radiação com comprimento de onda na região do infravermelho (LOWE, 1997).

No entanto, os protetores orgânicos apresentam algumas desvantagens em relação aos inorgânicos em função das características químicas e físico-químicas de suas moléculas. Por exemplo, o PABA tem demonstrado ser carcinogênico em estudos fotoquímicos e citotóxicos realizados *in vitro* e pode causar alergia (GASPARRO et al., 1998). O octinoxato tem sua capacidade de absorção UV reduzida com a exposição ao sol. Estudos mostraram que se as benzofenonas penetrarem na pele são capazes de gerar espécies reativas de oxigênio (MOLONEY et al., 2002), além de poderem causar dermatite, enquanto que a avobenzona não apresenta fotoestabilidade (BENSON, 2000).

Nos últimos anos os protetores solares inorgânicos vêm sendo utilizados com maior frequência, por serem fotoestáveis; seguros, não penetram no estrato córneo e não causam danos às células da epiderme; e pela sua efetividade ao bloquear a radiação UV (ANONIOU et al., 2008; GASPARRO et al., 1998). O problema destes filtros é sua aparência esbranquiçada, devido ao seu mecanismo de reflexão da luz o que resulta em um visual não aceito pela maioria da população. Esse problema pode ser resolvido com a diminuição do tamanho das partículas a valores que

continuem apresentando a propriedade fotoprotetora, mas que mantenha a transparência desejável da formulação (FAIRHURST, 1997). A obtenção de protetores solares com essas características, entretanto, nem sempre é fácil, uma vez que torna-se necessário o controle dos processos de agregação das nanopartículas dispersas em formulações cosméticas muitas vezes complexas, formadas por um grande número de componentes.

Embora os fotoprotetores sejam fundamentais para evitar danos à saúde da pele, sua atividade depende da quantidade em que são aplicados (STOKES e DIFFEY, 1997), da sua resistência ao suor e da manutenção de sua atividade durante todo o tempo de exposição ao sol (HANSON et al., 2006).

### **1.3. VITAMINA E COMO ANTIOXIDANTE**

Os antioxidantes são substâncias capazes de inibir ou retardar a oxidação, diminuindo os danos gerados pelos radicais livres (SIES, 1993), compostos que estão relacionados aos danos cutâneos, envelhecimento precoce, desordens inflamatórias e cânceres de pele (VERTUANI et al., 2003).

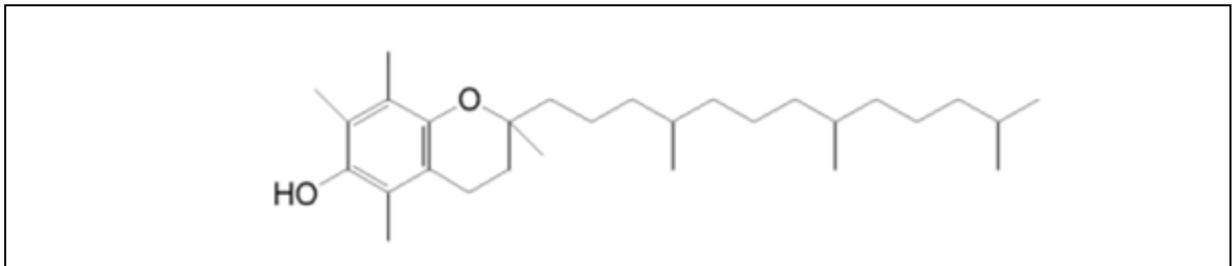
Essas substâncias apresentam diferentes mecanismos de proteção. Elas podem impedir a formação de radicais livres através da inibição das reações em cadeia com o ferro e o cobre; podem interagir com os radicais livres e impedir a ação deles sobre outros compostos, como lipídeos, aminoácidos de proteínas, bases de DNA e dupla ligação de ácidos graxos poliinsaturado; e podem reparar os danos causados pelos radicais livres (SIES, 1993).

Geralmente os protetores solares apresentam em sua formulação substâncias antioxidantes, garantindo uma maior segurança aos consumidores, pois ao contrário dos filtros solares, os antioxidantes atuam em camadas mais profundas da pele e

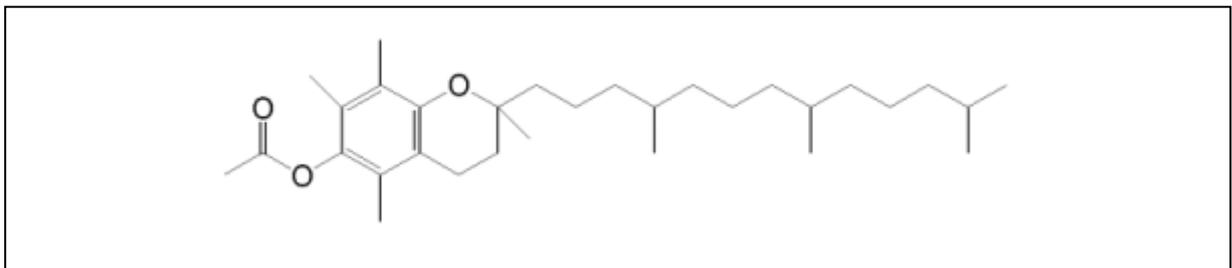
por isso são mais difíceis de serem removidos ou degradados. No entanto, a maioria dos antioxidantes não é estável por um grande período de tempo (PINNELL, 2003).

Um dos antioxidantes comumente utilizados na produção de protetores solares é o alfa- tocoferol, também conhecido como vitamina E, que atua pelo mecanismo de “sequestrar” radicais livres. No entanto, devido à sua fotoinstabilidade o alfa- tocoferol é aplicado na forma de acetato de alfa- tocoferol (GASPAR e CAMPOS, 2002; ALBERTS et al., 1996) ou succinato de alfa- tocoferol (ALBERTS et al., 1996). Esses derivados protegem o grupo hidroxila, responsável pela atividade antioxidante, e devem penetrar na epiderme e ser hidrolisado pelas esterases liberando o tocoferol para atuar como antioxidante (GASPAR e CAMPOS, 2002).

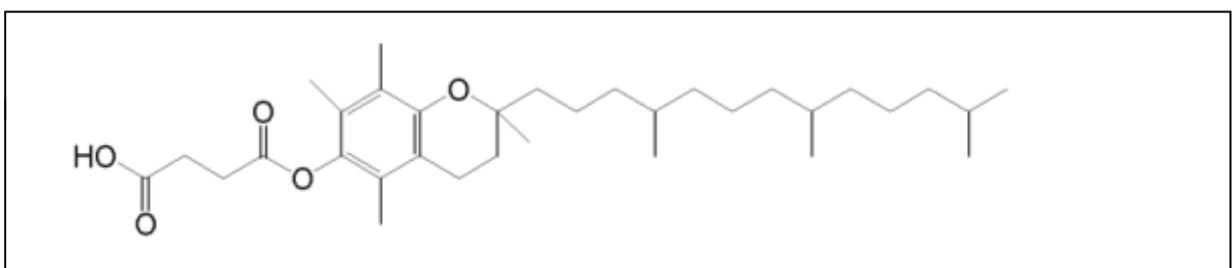
As figuras 1, 2 e 3 apresentam as estruturas químicas desses compostos, permitindo observar a diferença estrutural entre o alfa- tocoferol e seus derivados.



**Figura 1.** Estrutura química do alfa- tocoferol (FUKUZAWA et al., 2003).



**Figura 2.** Estrutura química do acetato de tocoferol (FUKUZAWA et al., 2003).



**Figura 3.** Estrutura química do succinato de tocoferol (FUKUZAWA et al., 2003).

Segundo a literatura, o nível de vitamina E natural da pele é reduzido com a exposição à radiação UV (PARCKER, 1991), tornando-se, portanto, fundamental a fotoproteção para evitar reduções drásticas, além da suplementação do antioxidante durante o tempo de exposição ao sol.

#### **1.4. CRISTAL LÍQUIDO**

Os cristais líquidos foram determinados e definidos como um estado intermediário entre o estado sólido e o estado líquido por Lehmann, em 1889. G. Friedel os denominou como “estados mesomórfico”, em 1922 (TYLE, 1989; SANTOS et al., 2005). Esses compostos apresentam propriedades características do estado sólido, como ordem estrutural, rigidez e ligações definidas; e do estado líquido como mobilidade, regiões desordenadas e fluidas.

Estes sistemas são classificados em termotrópicos e liotrópicos.

- Os termotrópicos são aqueles que são formados pela variação da temperatura, sendo esta a energia disponível para as moléculas se organizarem. São cristais líquidos pouco estáveis, e podem ser subdivididos em dois grupos: os nemáticos em que suas moléculas estão arranjadas paralelamente, e os esméticos que apresentam suas moléculas organizadas de forma estratificada, em forma de camadas (TYLE, 1989).
- Os liotrópicos são formados quando compostos anfifílicos, como tensoativos, que apresentam na mesma molécula um grupo hidrofílico (polar) e outro hidrofóbico (apolar), são tratados com solvente polar, geralmente, água (TYLE, 1989). Estes ainda possuem propriedades características do estado cristalino, como anisotropia, birrefringência (MORAIS, 2006) e dicromismo (FERRARI et al., 2004). As fases anisotrópicas mais comumente encontradas

são: hexagonal, lamelar e cúbica (TYLE, 1989). Essa classe tem o uso predominante na fabricação de produtos cosméticos.

Das técnicas de caracterização físico-químicas a mais utilizada para a identificação das fases mesomórficas é a microscopia de luz polarizada (TYLE, 1989), devido a sua propriedade de birrefringência (BEVACQUA et al., 1991).

Baseado no desvio do plano de luz incidente os cristais líquidos podem ser classificados em: anisotrópicos, quando apresentam a capacidade de desviar o plano de luz incidente, como é o caso de sistemas com arranjos hexagonais e lamelares, e isotrópicos, quando não apresentam essa capacidade, como é o caso de composto com arranjos cúbicos, podendo ser detectado por outras técnicas, como Espalhamento de Raios-X a baixo Ângulo (SAXS). A fase hexagonal é caracterizada por seus agregados de tensoativos estarem na forma de cilindros, possibilitando a observação de estrias no microscópio de luz polarizada. A fase lamelar apresenta uma estrutura em lamelas permitindo a visualização de “cruz de malta” no microscópio. (RESENDE, 2004).

Os cristais líquidos utilizados na área de cosméticos podem apresentar uma série de vantagens como a capacidade de modificar propriedades de solubilidade do fármaco e a estrutura do estrato córneo facilitando a difusão do ativo através da pele; permitem uma liberação controlada de fármacos, diminuindo a toxicidade e prolongando a sua ação; evitam a foto/termodegradação de ativos sensíveis (BEVACQUA et al., 1991); além de proporcionar uma hidratação à pele (FERRARI, 2002). Muitas dessas propriedades citadas estão relacionadas à sua estrutura ordenada do sistema, como é o caso da liberação controlada de ativos que devido a essa estrutura promove um transporte interfacial reduzido do ativo no sistema

(TYLE, 1989). Ou no caso da hidratação da pele, em que essa estrutura permite a retenção de água no estrato córneo. (IWAI et al., 1998; NESSEEM, 2001).

## **2. JUSTIFICATIVA**

Com o aumento da incidência da radiação UV na superfície terrestre, há um consequente aumento nos danos causado por esta, principalmente um aumento na incidência do câncer de pele, o que é extremamente preocupante. Com isso, o nosso trabalho visa desenvolver uma formulação segura, que atue simultaneamente na fotoproteção e na prevenção do câncer de pele. Visando alcançar esse objetivo serão utilizadas nanopartículas de dióxido de titânio cuja superfície foi modificada por ácido paratolueno sulfônico (KAMINSKI et. al., 2010) incorporadas a sistemas líquido-cristalinos, com a finalidade de formular um protetor solar inorgânico (mais seguro e eficiente) com aparência aceitável. Os sistemas líquido-cristalinos foram escolhidos por serem conhecidamente capazes de estabilizar compostos antioxidantes e de controlar sua liberação, além de promover a hidratação da pele e permitir a difusão e proteção do ativo.

## **3. OBJETIVO**

Esse trabalho teve como objetivo desenvolver formulações multifuncionais a base de nanopartículas de dióxido de titânio que atuem futuramente como protetores solares e como sistemas de proteção e liberação controlada do antioxidante alfa-tocoferol, com a finalidade de prevenir o câncer de pele e outros danos causados pela radiação UV.

## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1. MATERIAIS**

#### Reagentes:

- Água destilada;
- Palmitato de isopropila;
- Brij-56;
- Álcool cetosteárico etoxilado 20 (Ceteareth-20);
- Monoestearato de Glicerila;
- Dióxido de Titânio;
- Acetato de tocoferol;
- Trietanolamina;

#### Utensílios:

- Béqueres;
- Termômetro;
- Baguetas;
- Pipeta;
- Pera;
- Balança;
- Espátulas.

### **4.2. EQUIPAMENTOS PARA CARACTERIZAÇÃO**

- Microscópio de Luz Polarizada, Jenamed 2, Carl Zeiss – Jena;
- Reômetro, Carri Med, modelo CSL100;
- SAXS1;

- ZetaSizer Nano ZS Zen3600.

### **4.3. MÉTODOS**

#### **4.3.1. Preparo das formulações**

Para a obtenção dos cristais líquidos foram construídos diagramas de fases com tensoativos não iônicos. Os tensoativos utilizados foram Cetareth 20 e Ceteth10.

As amostras foram preparadas através da mistura em diferentes proporções de água, óleo e tensoativo, como descrita nos diagramas de fases. As matérias primas foram pesadas e colocadas em béqueres distintos de modo que a fase aquosa e oleosa estivessem separadas. Os béqueres foram aquecidos a 75°C em banho-maria. Posteriormente, a fase aquosa foi vertida à oleosa, e homogeneizou-se a mistura até o esfriamento.

#### **4.3.2. Análise microscópica de luz polarizada**

Uma pequena quantidade das formulações foi colocada sobre uma lâmina de vidro e coberta por uma lamínula, e em seguida, analisada em microscópio de luz polarizada. A análise permitiu a verificação da presença ou ausência de cristais líquidos nas amostras.

#### **4.3.3. Seleção das formulações**

As formulações que foram selecionadas são aquelas que foram possíveis observar através da microscopia de luz polarizada uma estrutura de cristais líquidos; e estabilidade macroscópica.

#### **4.3.4. Síntese de nanopartículas de dióxido de titânio**

As nanopartículas de dióxido de titânio foram obtidas através da seguinte mistura: O ácido paratolueno sulfônico (PTSH) foi misturado com água. Enquanto,

que na câmara seca o isopropóxido de titânio foi misturado com isopropanol. Após a realização dessas misturas, a solução formada pelo isopropóxido de titânio e isopropanol foi vertida a aquela formada por PTSH e água. Ao atingir a solubilização, a solução foi encaminhada para a estufa a 60 °C por no mínimo 16 horas.

Após esse período, o produto retirado da estufa apresentou um aspecto branco e maciço, sendo necessário triturar em cadinho com auxílio de um pistilo para a incorporação do dióxido de titânio nas formulações.

#### **4.3.5. Incorporação de dióxido de titânio e alfa-tocoferol nas amostras**

Foram incorporadas nas formulações selecionadas nas porcentagens de 10%, 20% e 30% de dióxido de titânio; e 1% de alfa- tocoferol. A neutralização do pH foi realizada com trietanolamina, e agitação manual.

#### **4.3.6. Avaliação do potencial zeta**

As formulações de xerogeis selecionadas para a avaliação do potencial zeta da dispersão das nanopartículas de dióxido de titânio apresentavam duas razões de hidrólise diferentes ( $H_1$  e  $H_{2,3}$ ) e cada uma com razões de P ( $P_{2H_{2,3}}$ ,  $P_{0,1H_{2,3}}$ ,  $P_{0,05H_1}$  e  $P_{0,5H_1}$ ). O experimento foi realizado em triplicata com auxílio do equipamento ZetaSizer Nano ZS Zen3600 (Malvern Instruments) por titulação ácido-básica, as dispersões dos xerogeis foram preparadas na concentração de 320 µg/mL, e colocadas em banho de ultrassom por 5 minutos, e em seguida introduzidas a célula de leitura do equipamento. Como eletrólito inerte foi utilizada uma solução de  $\text{NaNO}_3$  0,05mM. A titulação ácido-básica foi ajustada com soluções de  $\text{HNO}_3$  e  $\text{NaOH}$  a 0,25M em uma faixa de pH entre 2-12.

#### **4.3.7. Avaliação do comportamento reológico**

A reologia foi realizada utilizando um reômetro com um sensor de geometria placa-placa Plate SST ST de 40 mm de diâmetro. As análises das formulações foram determinadas em uma temperatura de 32°C para simular a temperatura corporal da pele.

Para este teste uma quantidade de amostra suficiente para cobrir o sistema foi colocada no aparelho, sendo o seu excesso removido com uma espátula.

Os dados da análise foram obtidos através do software Rheology Advantage Instrument Control AR.

#### **4.3.8. Avaliação do espalhamento de raios-X a baixo ângulo**

A avaliação do espalhamento de raios-X a baixo ângulo das amostras com dióxido de titânio e alfa-tocoferol foi feita no Laboratório Nacional de Luz Sincrotron (LNLS- Brasil). A linha utilizada para a leitura foi SAXS1 que é constituída por um monocromador, um detector vertical, e um analisador multicanal que detecta a intensidade do espalhamento  $I(q)$ , em função do vetor de espalhamento  $q$ . O espalhamento das micas e do ar foram subtraídos da intensidade total espalhada da amostra.

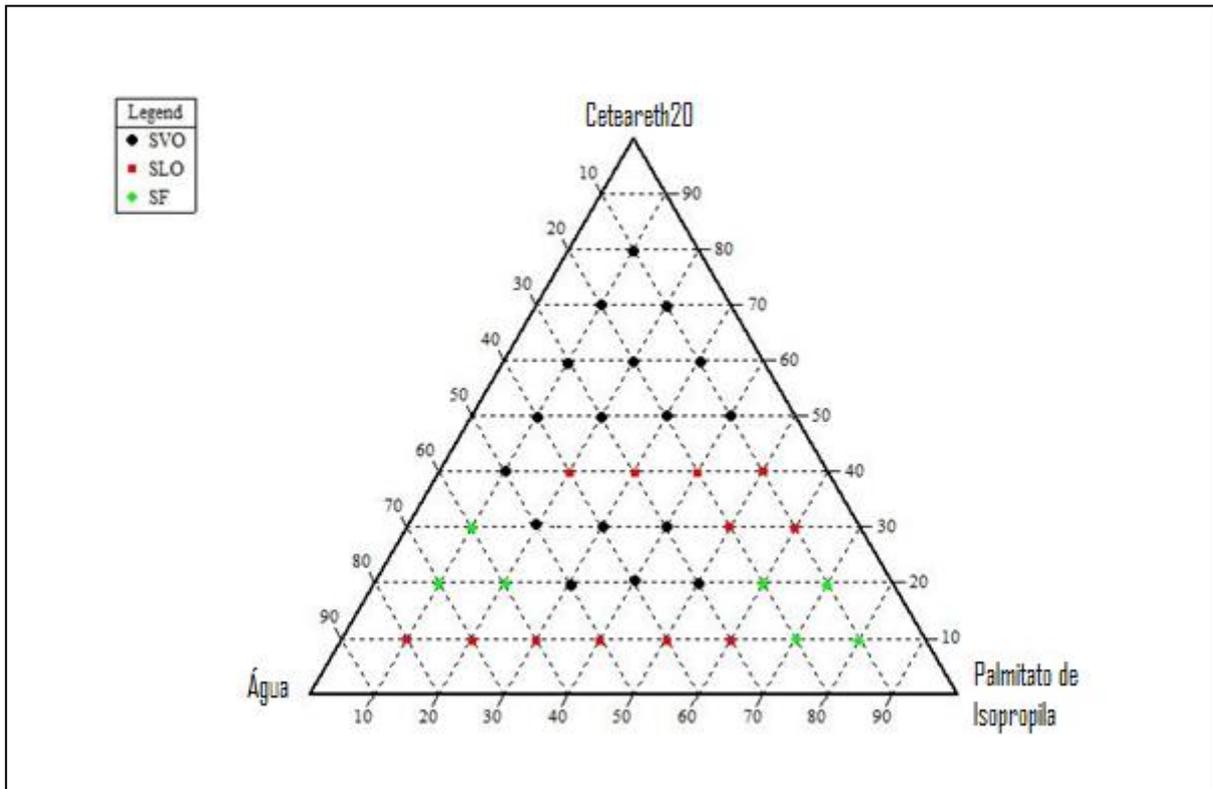
## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. Diagrama de fases

Os diagramas de fases são utilizados para auxiliar o preparo de formulações constituídas por 3 componentes: a fase aquosa, a fase oleosa e o tensoativo. Os diagramas são representados na forma de triângulos equiláteros, em que em cada vértice da base contém 100% de cada fase, sendo a fase aquosa correspondente ao vértice esquerdo; a oleosa o direito; e o tensoativo está localizado no ápice do triângulo. Assim, a formulação é estabelecida, através do encontro de cada projeção de porcentagem de cada constituinte.

Após o preparo dos 36 pontos do diagrama de fase, as formulações foram classificadas baseadas em seus aspectos visuais como sistema líquido transparente (SLT), sistema viscoso transparente (SVT), sistema semi-transparente (ST), sistema líquido opaco (SLO), sistema viscoso opaco (SVO), sistema semi transparente (SST) e separação de fases (SF).

A Figura 4 apresenta o diagrama de fases do Sistema Cetareth20 – água – palmitato de isopropila. Este diagrama é caracterizado apenas por três tipos de sistemas: SLO, SF e SVO.



**Figura 4.** Diagrama de fases de um sistema  $S_1$  constituído por Cetareth-20 (tensoativo), água (fase aquosa) e palmitato de isopropila (fase oleosa).

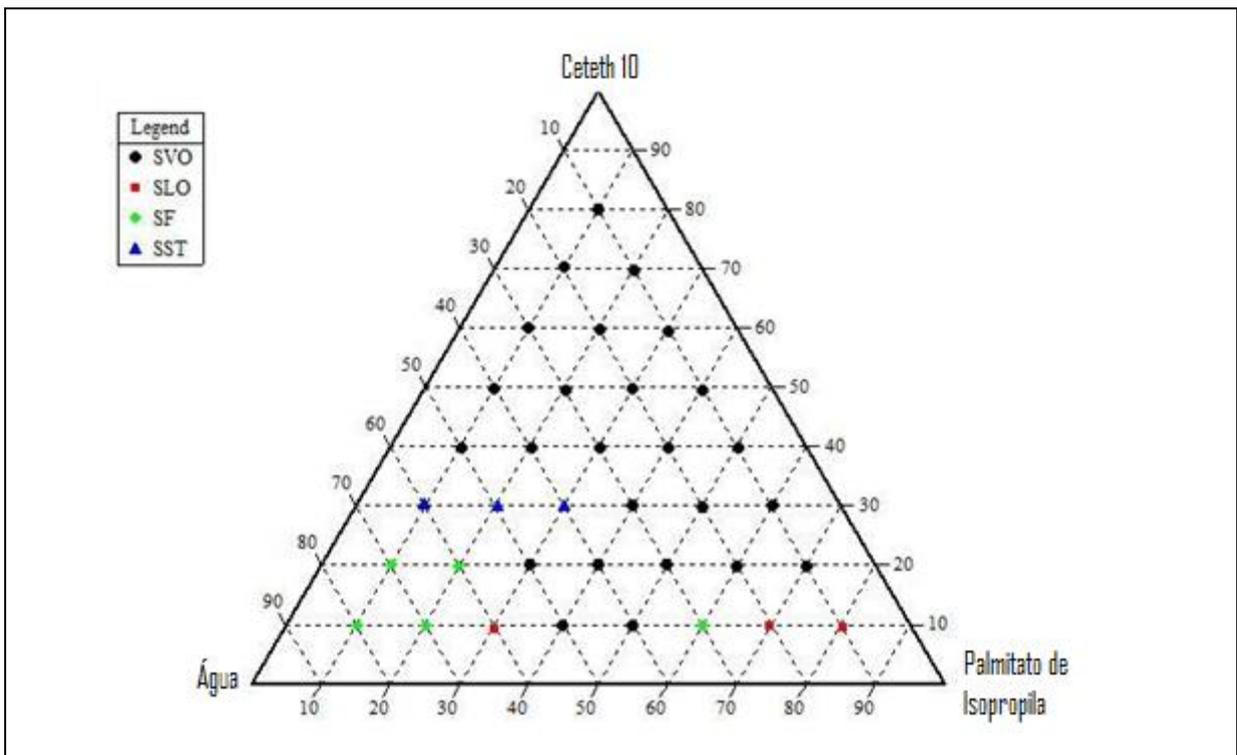
Nota-se SLO com elevadas concentrações da fase aquosa (>30%) e baixa concentrações de tensoativo (<10%) e fase oleosa (<20%). Esse comportamento pode ser explicado pelo EHL do tensoativo ser de 15,2, ou seja, apresenta uma grande afinidade pela fase aquosa. Assim, quando se tem concentrações como as citadas, o aspecto predominante é líquido devido à elevada quantidade de água, e o que permite a formação de uma única fase pela afinidade polar do tensoativo.

Já a SF é observada em duas regiões do diagrama: Uma quando há uma baixa concentração de tensoativo e elevada concentração da fase oleosa em relação à aquosa; e outra quando há elevada concentração da fase aquosa (>60%), baixa concentração da fase oleosa (<20%) e uma quantidade significativa de tensoativo (20-30%). Esse tipo de comportamento demonstra que deve haver um mínimo de equilíbrio entre as fases aquosa e oleosa para que não ocorra separação, ou seja, a quantidade de água não pode ser tão superior à oleosa.

A formação de SVO foi observada em três regiões: Uma em que porcentagens da fase aquosa é 30% a 50%, e tensoativo de 20%; outra em que a quantidade aquosa é de 30 a 40%, e tensoativo de 30%; e outra em que há elevada concentração de tensoativo é superior a 40%. A viscosidade presente no sistema é dada pela grande quantidade de tensoativo nas amostras.

O aspecto opaco adquirido por todas as formulações pode ser explicado pelo tensoativo apresentar esse aspecto em temperatura ambiente.

A Figura 5 apresenta o diagrama de fases do Sistema Ceteth10 – água – palmitato de isopropila. Este diagrama é caracterizado por quatro sistemas: SVO, SLO, SF e SST.



**Figura 5.** Diagrama de fases de um sistema  $S_2$  constituído por Ceteth-10 (tensoativo), água (fase aquosa) e palmitato de isopropila (fase oleosa).

O SLO ocorre em amostras que apresentam elevada concentração de fase aquosa (80 e 70%), e baixa concentração de tensoativo (10%) e fase oleosa (10 e 20%). Esse comportamento pode ser explicado pelo EHL do ceteth-10 que é de

12,9; o que demonstra uma afinidade pela água maior do que pela fase graxa, refletindo em amostras líquidas pelo alto teor aquoso, e uma fase única devido à afinidade do tensoativo pela água.

Algumas formulações após semanas demonstraram mudança no tipo de sistema, como os pontos 2, 4 e 5, que apresentaram separação de fase.

A SF ocorre em formulações que contem baixa concentração da fase aquosa e tensoativo, e elevada concentração da fase oleosa. Como o tensoativo apresenta uma afinidade maior pela água, a cadeia apolar da molécula não é grande o suficiente para manter o sistema em uma única fase, resultando em uma separação de fase.

O SVO é predominante no diagrama como pode ser observado na Figura 5. É possível observar a formação deste sistema a partir de 30% de tensoativo que é responsável pela viscosidade das amostras; e no caso de um sistema em que há certo equilíbrio entre as duas fases, aquosa e oleosa, e baixa concentração de tensoativo. Em formulações que apresentam 20% de tensoativo também foram possível observar este tipo de comportamento, com exceção dos pontos em que há baixo teor aquoso na formulação.

Os pontos 4, 5 e 11 também apresentaram uma alteração do seu aspecto de sólido para líquido, provavelmente por causa da temperatura ambiente.

O SST foi observado em formulações com 30% de tensoativo em sua composição, baixo teor aquoso (<30%) e elevado teor graxo (>40%). Porém, a opacidade foi obtida com o tempo.

A opacidade encontrada nas amostras pode ser explicada pelo tensoativo apresentar este aspecto em temperatura ambiente. Esta opacidade é apresentada

somente nos produtos, quando estes são aplicadas na pele o aspecto é transparente.

Ao comparar o diagrama desses dois sistemas foi possível notar uma semelhança nos aspectos visuais de alguns pontos devido aos valores de EHL dos tensoativos utilizados serem próximos. Baseado somente nos aspectos apresentados pelas formulações desses sistemas, e tendo em vista que o produto é de uso tópico, seria interessante trabalhar com SLO por conter baixa concentração de tensoativo que geralmente causa irritação à pele; e SVO por fornecer certa consistência à formulação, permitindo a sua aplicação.

## **5.2. Formulações selecionadas**

As formulações macroscopicamente estáveis foram escolhidas para a análise microscópica de luz polarizada para posterior incorporação de dióxido de titânio e alfa- tocoferol, e por fim, realização da análise reológica e SAXS.

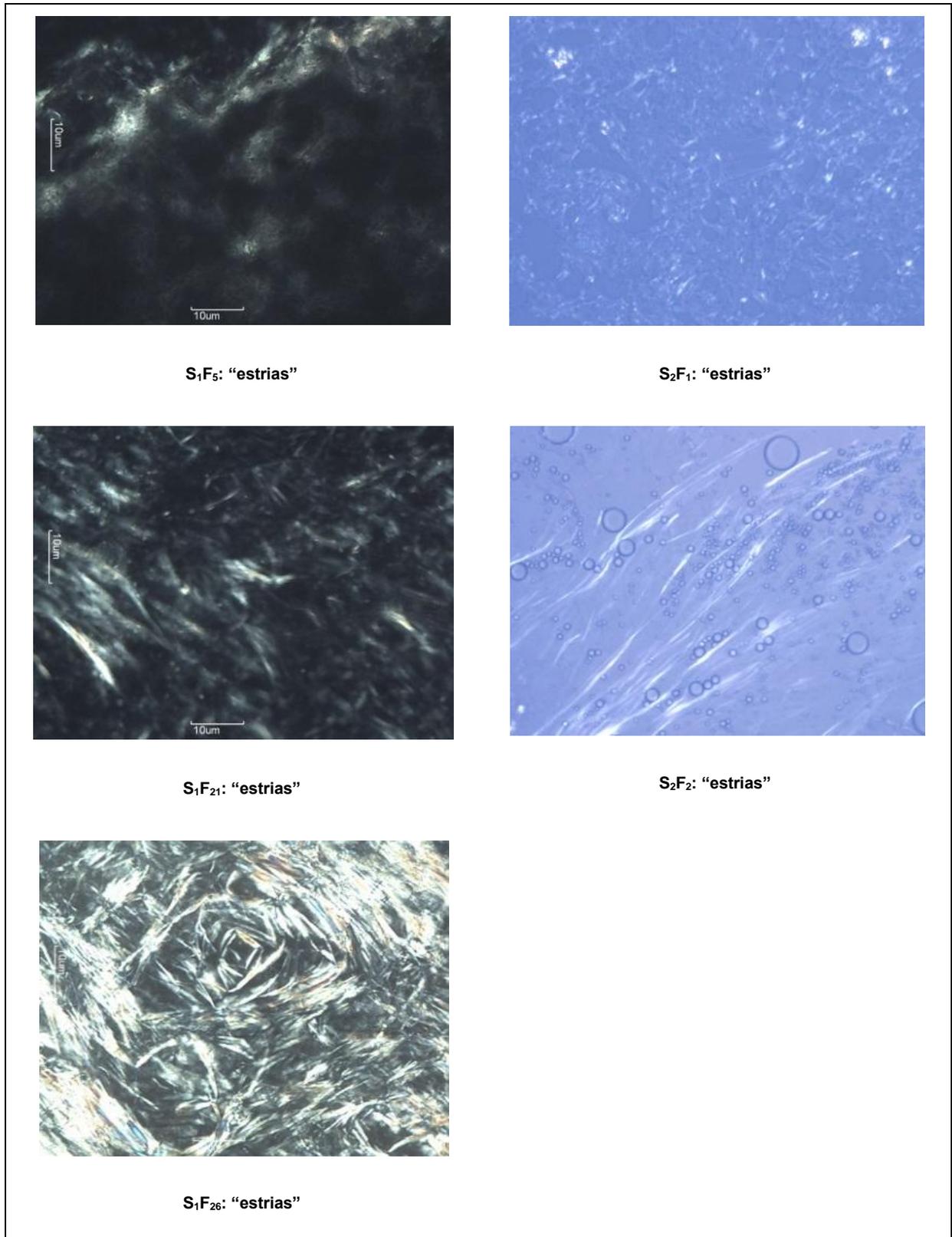
## **5.3. Caracterização Físico-química**

### **5.3.1. Microscopia de luz polarizada**

As análises microscópicas foram realizadas possibilitando observar a formação de fases líquido-cristalinas nos sistemas Cetareth20 – água – palmitato de isopropila (S<sub>1</sub>) e Ceteth10 – água – palmitato de isopropila (S<sub>2</sub>), evidenciado pela presença de “estrias” e “cruz de malta”, característica da fase hexagonal e lamelar, respectivamente.

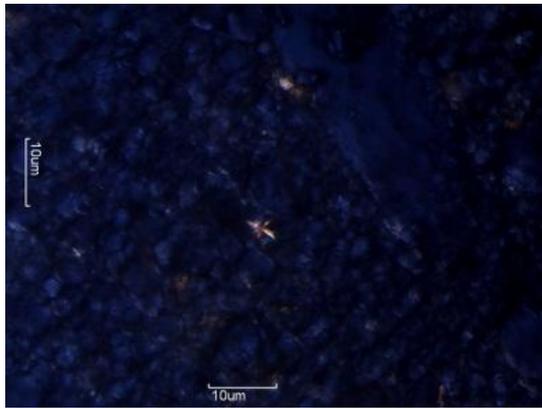
A microscopia de luz polarizada também foi utilizada para avaliar as possíveis modificações nas estruturas líquido-cristalinas das amostras após a incorporação de nanopartículas de dióxido de titânio e alfa- tocoferol.

A Figura 6 apresenta fotomicrografias da microscopia de luz polarizadas das amostras sem ativo.

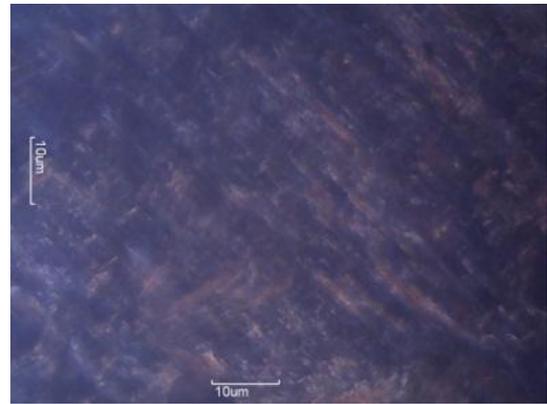


**Figura 6.** Fotomicrografias de microscopia de luz polarizada das formulações F<sub>5</sub>, F<sub>21</sub> e F<sub>26</sub> do sistema S<sub>1</sub>; e F<sub>1</sub> e F<sub>2</sub> do sistema S<sub>2</sub>.

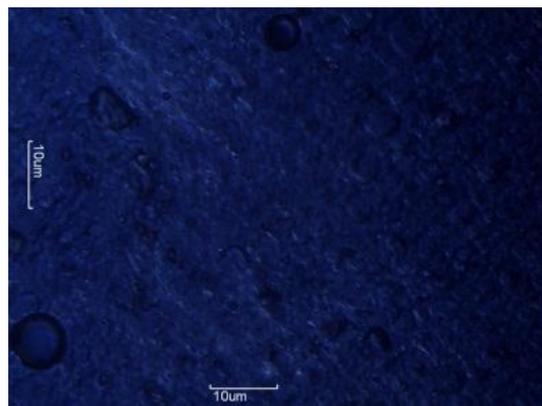
A Figura 7 apresenta as fotomicrografias dos sistemas  $S_1$  e  $S_2$  com diferentes concentrações de dióxido de titânio.



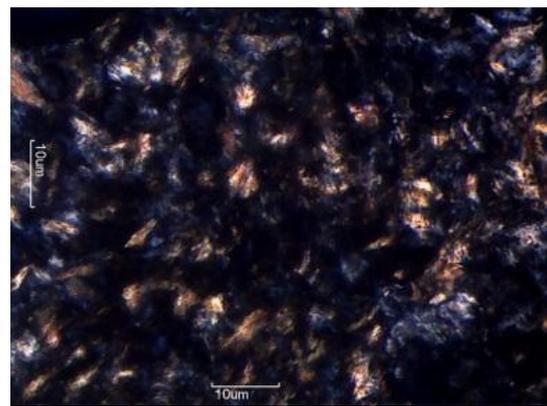
$S_1F_5Ti_{10\%}$ : "estrias"



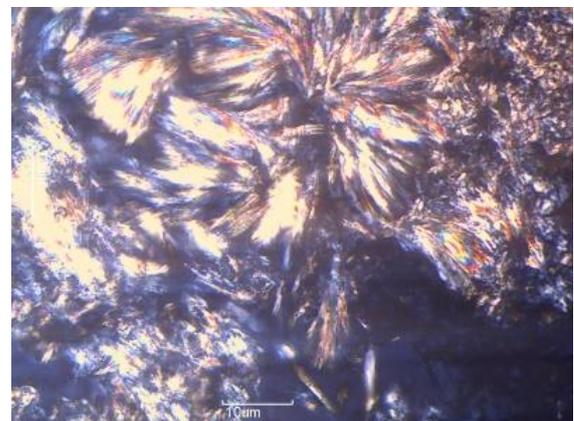
$S_1F_{21}Ti_{10\%}$ : "estrias"



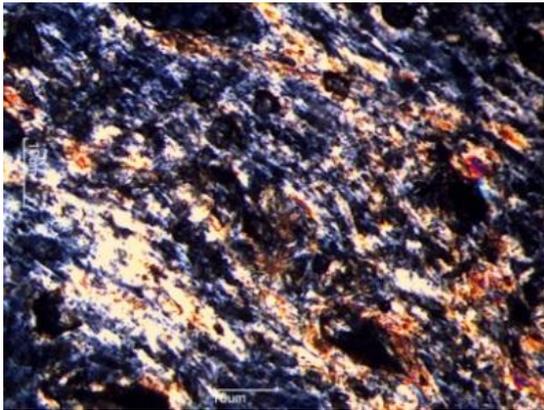
$S_1F_5Ti_{20\%}$ : "estrias"



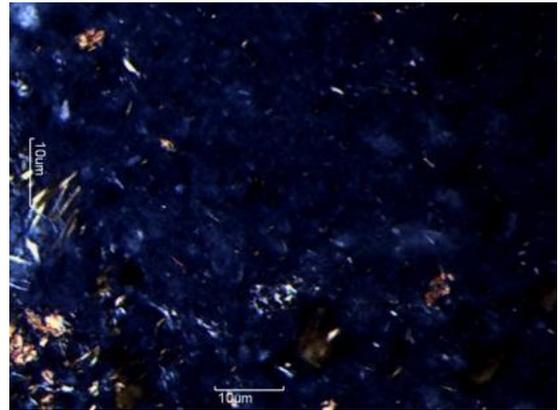
$S_1F_{21}Ti_{20\%}$ : "estrias"



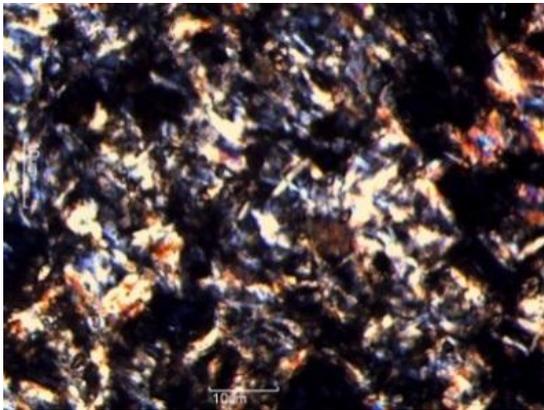
$S_1F_{21}Ti_{30\%}$ : "estrias"



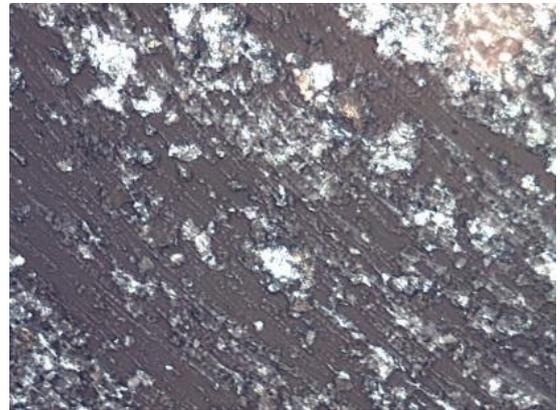
$S_1F_{26}Ti_{10\%}$ : "estrias"



$S_2F_1Ti_{10\%}$ : "estrias"



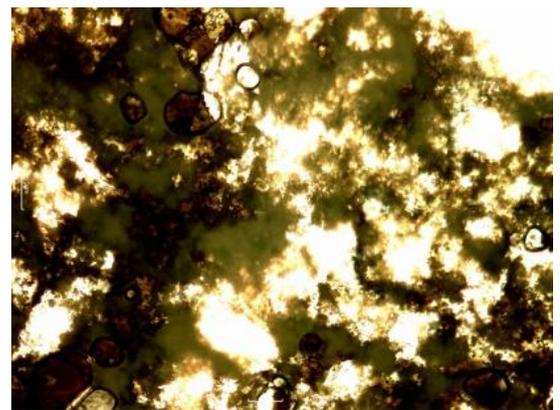
$S_1F_{26}Ti_{20\%}$ : "estrias"



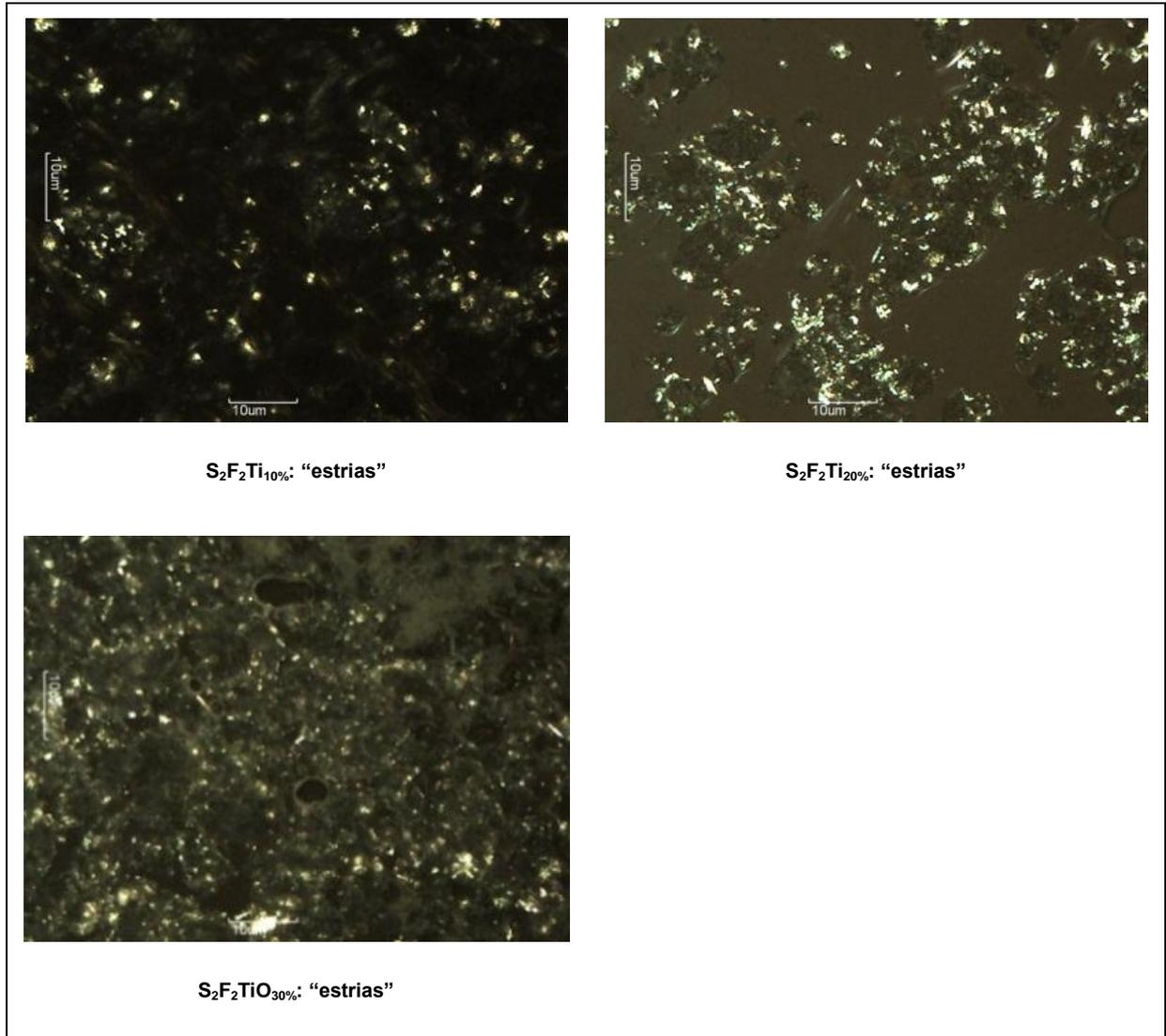
$S_2F_1Ti_{20\%}$ : "estrias"



$S_1F_{26}Ti_{30\%}$ : "estrias"



$S_2F_1Ti_{30\%}$ : "estrias"



**Figura 7.** Fotomicrografias de microscopia de luz polarizadas das formulações  $F_5$ ,  $F_{21}$  e  $F_{26}$  do sistema  $S_1$  e das formulações  $F_1$  e  $F_2$  do sistema  $S_2$  com incorporação de diferentes porcentagens de  $TiO_2$ .

Após uma análise comparativa entre as figuras 6 e 7, observamos que algumas formulações apresentaram modificações em relação a sua estrutura líquido-cristalina com a incorporação de dióxido de titânio.

A formulação  $S_1F_5$  (caracterizada com estrias) após a adição de 10% de dióxido de titânio apresentou a formação de "cruz de malta", além das estrias, caracterizando as fases lamelares e hexagonais respectivamente. Enquanto, que com a incorporação de 20% de dióxido de titânio não houve mudanças de estruturas significativas.

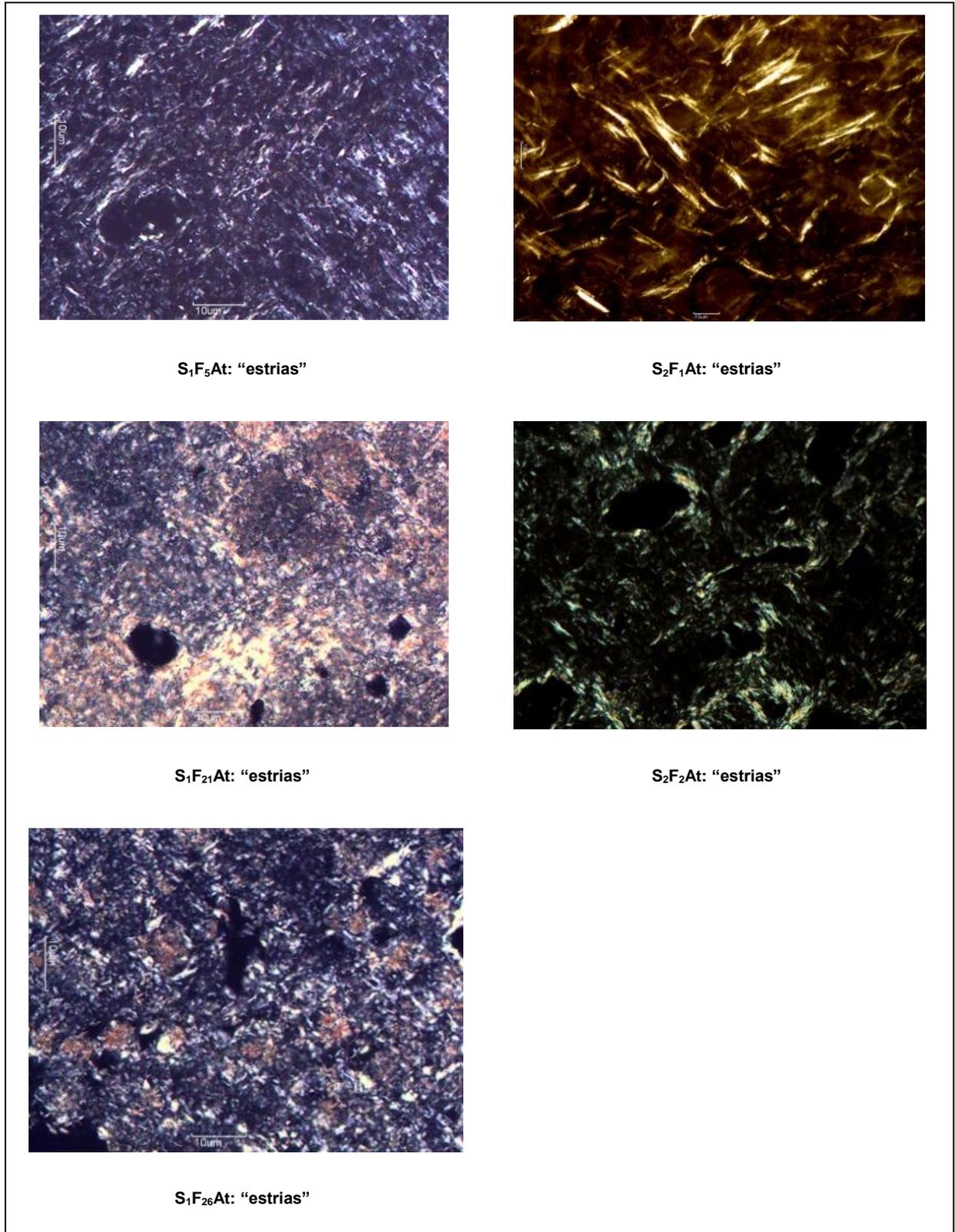
A formulação S<sub>1</sub>F<sub>21</sub> não apresentou modificações significativas em relação à estrutura líquido-cristalina. As amostras com variadas porcentagens do dióxido de titânio apresentaram estrias, porém com aspectos menos definidos do que a amostra sem ativo. E essa indefinição na estrutura foi proporcional a quantidade de dióxido de titânio presente na amostra, possivelmente o TiO<sub>2</sub> esteja impedindo fisicamente a visualização clara das estrias.

A formulação S<sub>1</sub>F<sub>26</sub> também não apresentou modificações significativas em relação à estrutura microscópica. As amostras com variadas porcentagens do dióxido de titânio apresentaram estrias, porém com uma definição menor do que a amostra sem ativo. No entanto, as estrias estão mais definidas na amostra que contém 30% de dióxido de titânio do que naquelas com porcentagens inferiores do ativo. Neste caso, o TiO<sub>2</sub> auxiliou na estruturação da fase hexagonal do sistema.

A formulação S<sub>2</sub>F<sub>1</sub> não apresentou modificações significativas em sua estrutura líquido-cristalina. As amostras com e sem dióxido de titânio eram constituídas pela fase hexagonal com uma pequena quantidade de estrias definidas.

A formulação S<sub>2</sub>F<sub>2</sub> não apresentou modificações significativas em relação à estrutura líquido-cristalina, mas as amostras com dióxido de titânio possuem estrias mais definidas do que as sem ativo. Este pode estar interagindo positivamente na interface tensoativo – óleo – água conferindo maior estabilidade nas estruturas formadas.

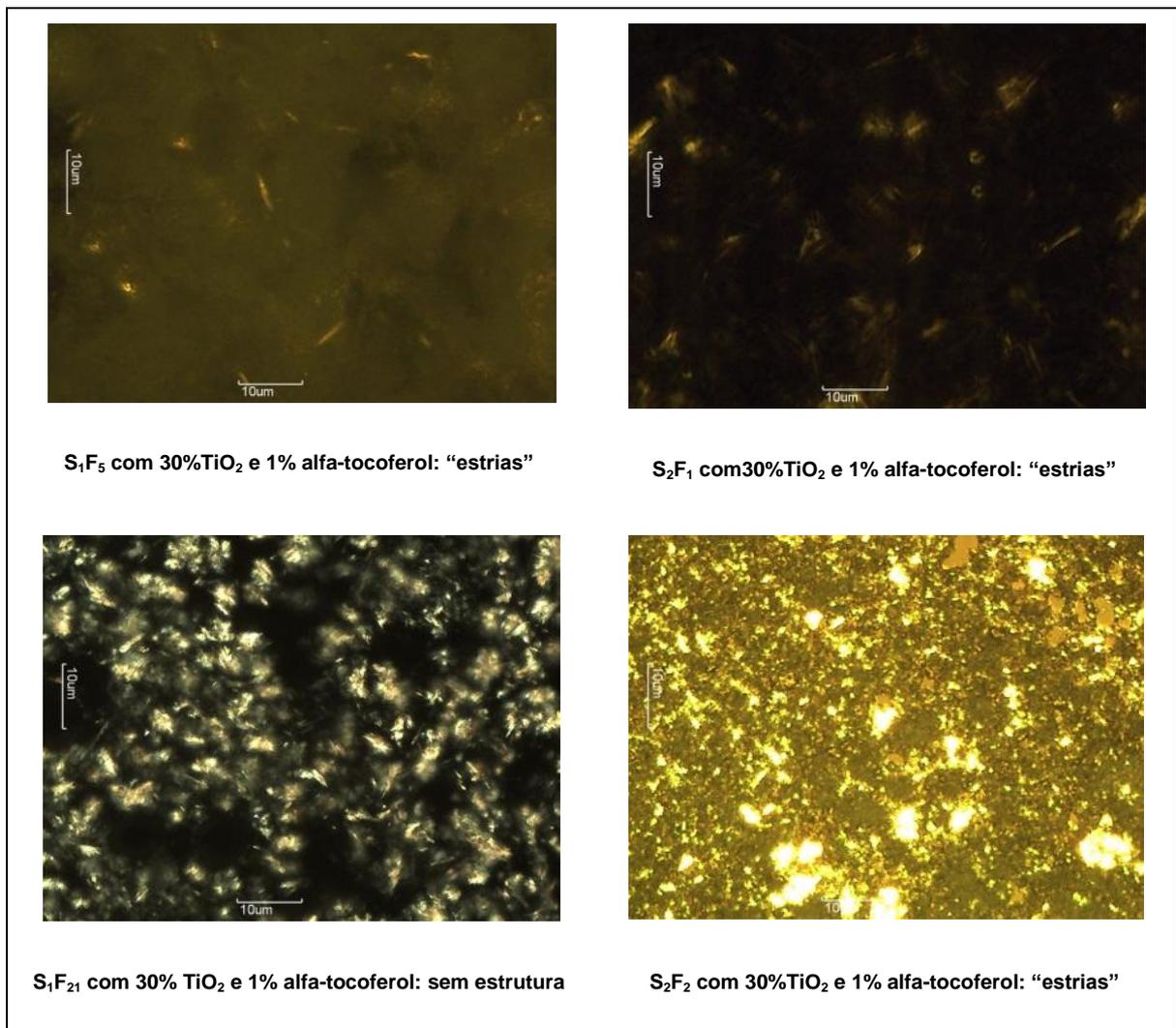
A Figura 8 apresenta fotomicrografias de microscopia de luz polarizada das formulações com 1% de alfa- tocoferol.

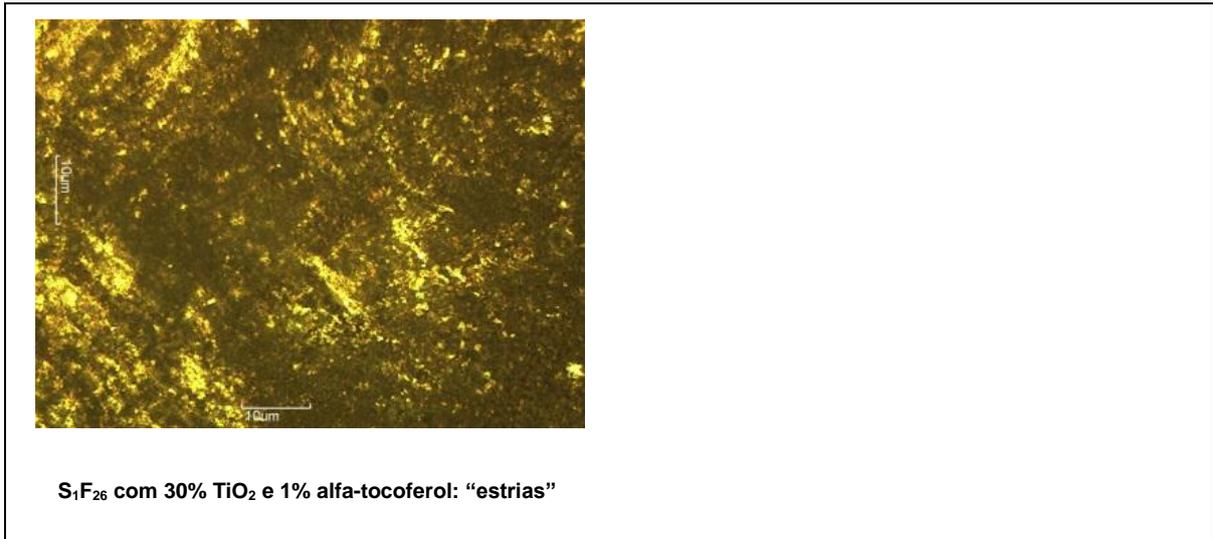


**Figura 8.** Fotomicrografia de luz polarizada das formulações F<sub>5</sub>, F<sub>21</sub> e F<sub>26</sub> do sistema S<sub>1</sub>; e F<sub>1</sub> e F<sub>2</sub> do Sistema S<sub>2</sub> com incorporação de alfa- tocoferol.

De acordo com as figuras 6 e 8, observamos que não houve mudança significativa em relação à fase líquido-cristalina presente nas amostras com e sem alfa-tocoferol.

A Figura 9 apresenta fotomicrografias da microscopia de luz polarizadas das amostras com dióxido de titânio e alfa- tocoferol.





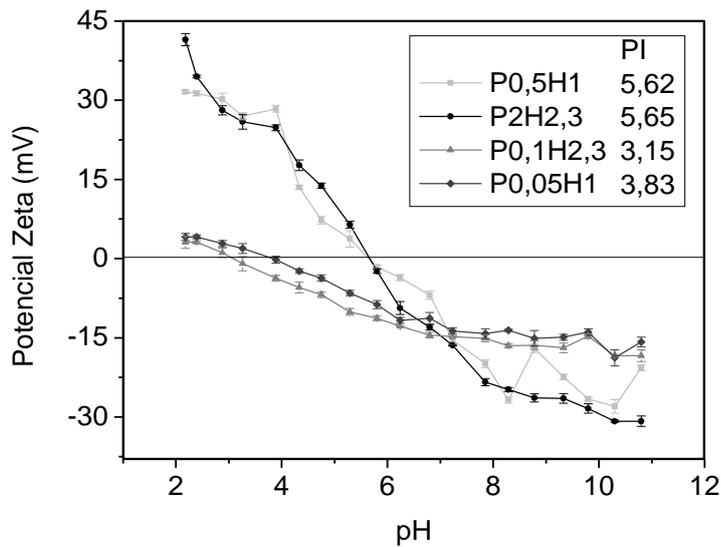
**Figura 9.** Fotomicrografias de microscopia de luz polarizada das formulações F<sub>5</sub>, F<sub>21</sub> e F<sub>26</sub> do sistema S<sub>1</sub>; e F<sub>1</sub> e F<sub>2</sub> do Sistema S<sub>2</sub> com incorporação de 30% de TiO<sub>2</sub> e 1% de alfa- tocoferol.

Todas as formulações apresentaram estruturas líquido-cristalinas com a incorporação de 30% de dióxido de titânio e alfa- tocoferol simultaneamente, embora ocorresse uma desestruturação do sistema notória. Exceto a formulação S<sub>1</sub>F<sub>21</sub> que apresentou uma dificuldade na visualização, possivelmente, devido ao TiO<sub>2</sub> incorporado.

Após a análise microscópica de luz polarizada as amostras S<sub>1</sub>F<sub>5</sub>, S<sub>2</sub>F<sub>1</sub> e S<sub>2</sub>F<sub>2</sub> foram escolhidas para dar seguimento ao trabalho.

### 5.3.2. Medidas do potencial zeta

A Figura 10 mostra o gráfico que representa o comportamento do potencial zeta da dispersão de nanopartículas de dióxido de titânio das formulações de xerogéis em relação à variação de pH, e seus respectivos valores de ponto isoelétrico.



**Figura 10.** Comportamento das formulações de nanopartículas de dióxido de titânio em relação à variação de pH.

Através da análise da Figura 10, foi observado que o PTSH é responsável pela variação do potencial zeta, pois as cargas eletrônicas de alta densidade da superfície das nanopartículas são provenientes deste ácido. Isso foi possível concluir através da comparação das amostras de mesma razão  $H_2O/Ti$  (H), em que as formulações que apresentaram maior variação do potencial zeta foram aquelas que possuíam uma maior razão de PTSH/ Ti (P). Além do mais, foi evidenciado que o PTSH é capaz de modificar a superfície das nanopartículas, através da observação de uma relação diretamente proporcional entre os pontos isoeletrônicos das amostras com as razões de PTSH/Ti (P).

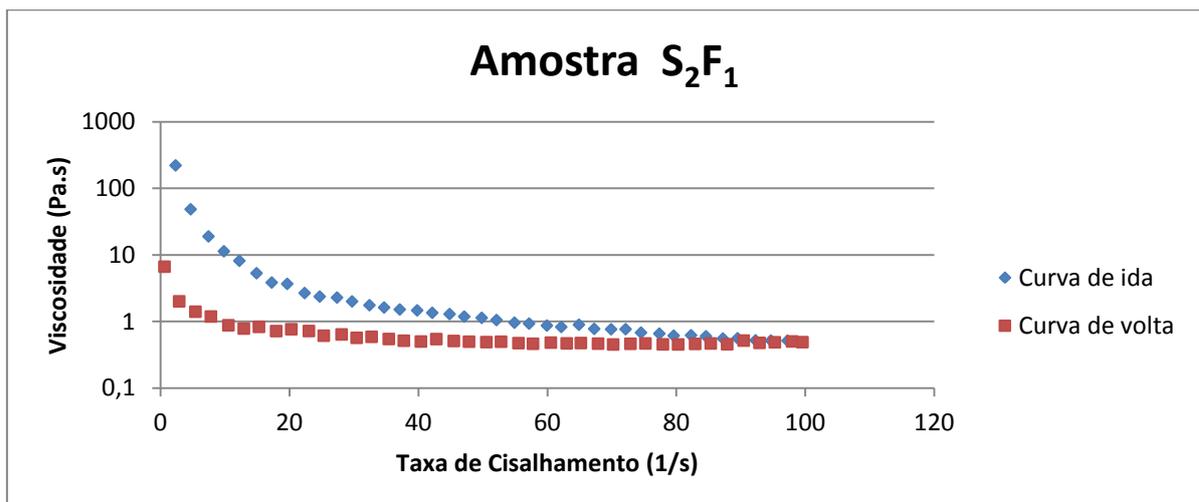
Na Figura 10, também é observado que o potencial zeta da dispersão de nanopartículas de dióxido de titânio varia de valores extremamente negativos e positivos numa faixa de pH entre 5 a 7. Esses valores mostram que as forças eletrostáticas predominantes são repulsivas, inibindo o processo de aglomeração das nanopartículas.

Para formulações de uso tópico é importante que o pH destas se encontre próximo a neutralidade (5 a 7), afim evitar irritações na pele. As formulações de xerogeis de nanopartículas de dióxido de titânio avaliadas apresentaram valores de potencial zeta altamente positivos e altamente negativos, próximos ao pH neutro, permitindo assim, o seu uso tópico. Além do mais, a predominância de forças repulsivas evitou a aglomeração de partículas, e assim, permitiu a obtenção de um produto com o visual transparente desejado.

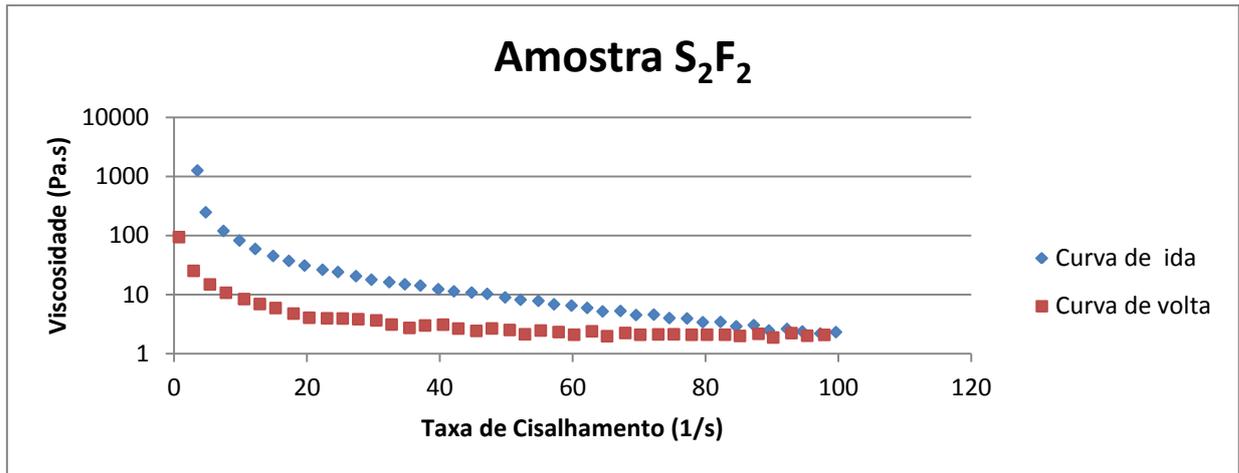
### 5.3.3. Comportamento reológico

As análises foram realizadas em duplicata na temperatura de 32°C para simular a temperatura corporal da pele e outros parâmetros foram estabelecidos através do software Rheology Advantage Instrument Control AR. Baseado nos dados emitidos pelo software foi possível avaliar o comportamento reológico pelos gráficos traçados.

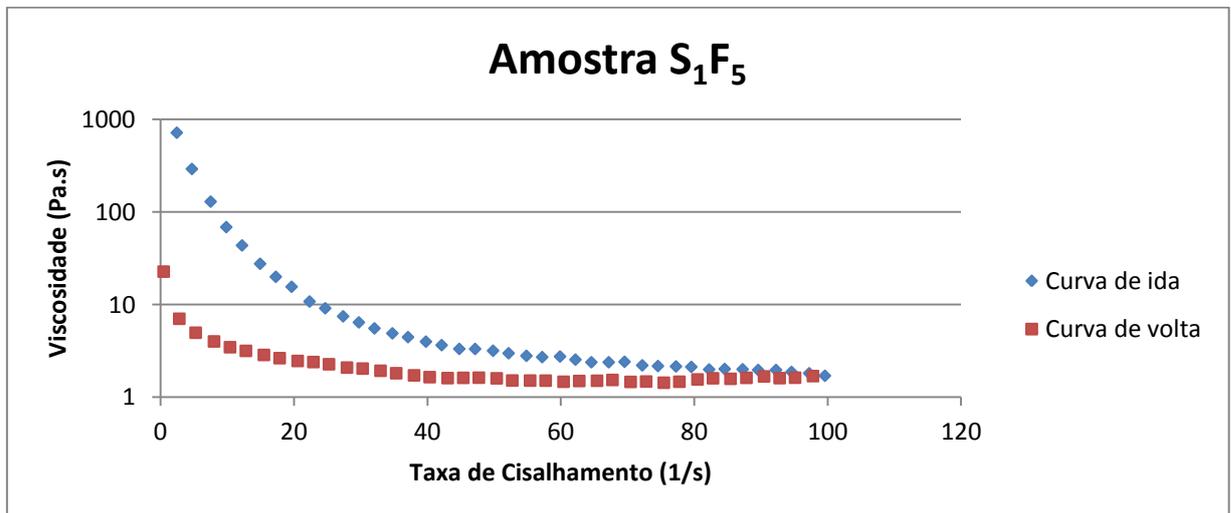
As figuras 11, 12, e 13 apresentam o gráfico da viscosidade das amostras em relação à taxa de cisalhamento.



**Figura 11.** Gráfico que representa a variação da viscosidade de S<sub>2</sub>F<sub>1</sub>Ti<sub>30%</sub>At em relação à taxa de cisalhamento.



**Figura 12.** Gráfico que representa a variação da viscosidade de S<sub>2</sub>F<sub>2</sub>Ti<sub>30%</sub>At em relação à taxa de cisalhamento.



**Figura 13.** Gráfico que representa a variação da viscosidade de S<sub>1</sub>F<sub>5</sub>Ti<sub>30%</sub>At em relação à taxa de cisalhamento.

Podemos observar através da representação gráfica das figuras 11, 12 e 13, que as amostras S<sub>2</sub>F<sub>1</sub>Ti<sub>30%</sub>At, S<sub>2</sub>F<sub>2</sub>Ti<sub>30%</sub>At e S<sub>1</sub>F<sub>5</sub>Ti<sub>30%</sub>At apresentam características pseudoplásticas com limite de escoamento, por ter sua viscosidade reduzida com o aumento da taxa de cisalhamento. Esse comportamento pode ser explicado pela tensão de cisalhamento inicial ser maior do que a necessária para manter o fluxo, pois parte da energia é utilizada para organizar as moléculas do meio.

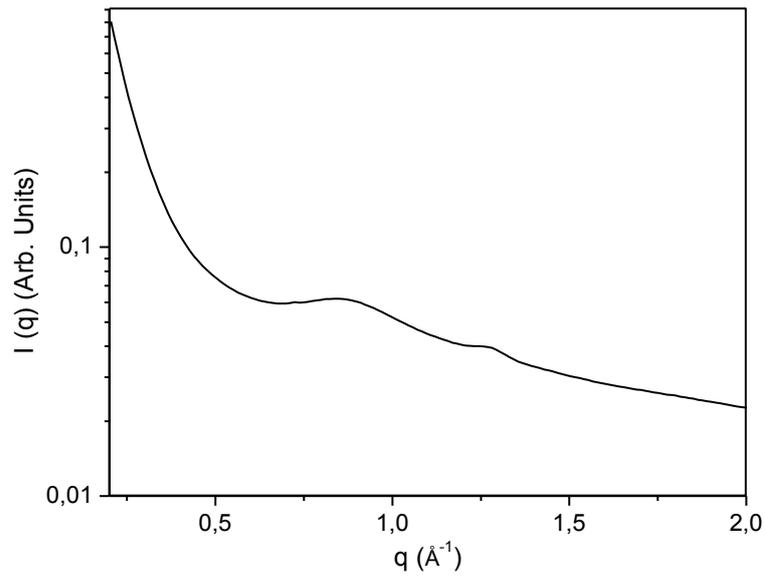
Ao comparar os comportamentos das formulações, observamos que todas as amostras analisadas apresentaram características pseudoplásticas. No entanto, as

curvas de ida e a de volta não coincidem, demonstrando que ocorreu uma desestruturação do sistema devido à tensão inicial aplicada, e possivelmente, pela repulsão ocasionada pelas cargas negativas que se encontram na superfície das nanopartículas de dióxido de titânio das amostras. Esse comportamento pseudoplástico é o mais indicado para produtos de uso tópico para que depois de aplicar uma tensão na formulação, esta tenha facilidade em fluir, permitindo assim, um espalhamento adequado deste na pele no momento da aplicação (GAO et al., 2003). Além de permitir que depois de um tempo a viscosidade retorne aproximadamente ao que era antes para se fixar na pele.

#### **5.3.4. Espalhamento de raios-X a baixo ângulo**

As formulações em que foram pretendidas leituras de SAXS das seguintes amostras  $S_1F_5Ti_{30\%}At$ ,  $S_2F_1Ti_{30\%}At$  e  $S_2F_2Ti_{30\%}At$ . No entanto, somente foi possível analisar a formulação  $S_2F_1Ti_{30\%}At$ , pois as outras duas apresentaram um espalhamento de toda radiação devido ao aspecto opaco, impossibilitando a detecção.

A figura 14 apresenta a curva da intensidade de espalhamento em função do vetor de espalhamento  $q$ .



**Figura 14.** Gráfico da avaliação estrutural da amostra  $S_2A_1Ti_{30\%}At$  por SAXS.

Através do gráfico representado na figura acima foi possível observar a formação de 2 picos, embora pouco evidentes, demonstrando que apesar da formulação apresentar uma estrutura, esta não é muito bem definida. A leitura por SAXS é compatível com a análise realizada pela microscopia de luz polarizada, indicando a presença de uma estrutura líquido-cristalina, embora não seja possível definir a fase mesomórfica.

## 6. CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos e apresentados podemos concluir que:

- As formulações preparadas baseadas no diagrama de fase que apresentaram estabilidade macroscópica e que formaram cristais líquidos hexagonais foram os pontos 5, 21 e 26 do sistema 1, constituído por Cetareth20 – água destilada – palmitato de isopropila; e os pontos 1 e 2 do sistema 2, formado por Ceteth10 – água destilada – palmitato de isopropila. Através da análise microscópica de luz polarizada foi possível verificar que com a incorporação dos ativos, nanopartículas de dióxido de titânio e alfa-tocoferol, há uma desestruturação no sistema, o que pode ser confirmado pela análise por SAXS.
- A análise do potencial zeta das dispersões de nanopartícula de dióxido de titânio de superfície modificada em relação ao pH, permitiu verificar que os valores eram altamente negativo ou positivo na faixa de pH de 5 a 7, o que resulta na inibição do processo de aglomeração das nanopartículas, e assim, a obtenção de um produto com visual transparente, devido as forças eletrostáticas repulsivas.
- Embora as amostras  $S_1F_{21}Ti_{30\%}At$  e  $S_1F_{26}Ti_{30\%}At$  tenham apresentado uma estabilidade macroscópica, não foi possível analisá-las pela reologia devido a elevada viscosidade.
- As amostras  $S_1F_5Ti_{30\%}At$ ,  $S_2F_1Ti_{30\%}At$  e  $S_2F_2Ti_{30\%}At$  apresentaram características pseudoplásticas em relação ao comportamento reológico, demonstrando que a viscosidade diminui com o aumento da taxa de

cisalhamento, porém as curvas de ida e volta não coincidem, o que pode ser explicado pelo estresse causado pela tensão aplicada, e possivelmente, pelas cargas negativas que se encontram na superfície das nanopartículas. Esse comportamento é desejado para formulações de uso tópico para que se tenha um espalhamento adequado do produto após a aplicação.

- Desse modo, obtemos formulações a base de nanopartícula de dióxido de titânio que futuramente poderão atuar como protetores solares, que apresentam um aspecto transparente e consistência adequada para aplicação. Além de conter alfa-tocoferol como antioxidante, prevenindo o câncer de pele.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- ALBERTS, D. S.; GOLDMAN, R.; XU, M. J.; DORR, R. T.; QUINN, J.; WELCH, K.; GUILLEN-RODRIGUEZ J.; AICKIN, M.; PENG Y. M.; LOESCHER L.; GENSLER H. Disposition and metabolism of topically administered alpha-tocopherol acetate: a common ingredient of commercially available sunscreens and cosmetics. **Nutr Cancer**, Vol. 26, n.2, p.193-201, 1996.
- 2- ALMEIDA I. F.; BAHIA, M. F. Reologia: interesses e aplicações na área cosmético farmacêutica. **Cosmetics & Toiletries**, Vol. 15, n. 3, p. 96-100, 2003.
- 3- ANONIOU, C.; KOSMADAKI, M. G.; STRATIGOS, A. J.; KATSAMBAS, A. D. Sunscreens – what’s important to know. **J Eur Acad Dermatol Venereol**. Vol. 22, n. 9, p. 1110–1119, 2008.
- 4- BENSON, H. A. Assessment and clinical implications of absorption of sunscreens across skin. **Am J Clin Dermatol**, Vol. 1, n. 4, p. 217–224, 2000.
- 5- BEVACQUA, A. J.; LAHANAS, K. M.; COHEN, I. D.; CIOCA, G. Liquid Crystals in Multiple Emulsions. **Cosmetics and Toiletries**, Vol. 106, n. 5, p. 53–56, 1991.
- 6- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Tipos de câncer: pele melanoma**, 2010. Disponível em: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele\\_melanoma](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma). Acesso em: 20 dezembro 2010.

- 7- DELGADO A. V., GONZÁLEZ-CABALLERO F., HUNTER R. J., KOOPAL L. K., LYKLEMA J. Measurement and interpretation of electrokinetic phenomena. *Journal of Colloid and Interface Science*. Vol. 309, n.2, p.194–224, 2007.
- 8- Enciclopédia de absorvedores de uv para produtos com filtro solar, **Cosmetics & Toiletries**, Vol. 7, p. 47–58, 1995.
- 9- ESTEVE, M. Envelhecimento cutâneo. **Cosmetics and Toiletries**, Vol. 6, n. 2, p. 48, 1994.
- 10-FAIRHURST, D. Surface coating and the optimization of microfine oxides in sunscreen formulations. **Cosmetics & Toiletries**, Vol. 112, p. 81-88, 1997.
- 11-FERRARI, M. 2002. Desenvolvimento e avaliação da eficácia fotoprotetora de emulsões múltiplas contendo metoxicinamato de etilexila e óleo de andiroba (*Carapa guyanensis*). Ribeirão Preto, 142p. **Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.**
- 12-FUKUZAWA, K., KOGURE, K., MORITA, M., HAMA, S., MANABE, S., TOKUMURA, A. Enhancement of nitric oxide and superoxide generations by alpha- tocopheryl succinate and its apoptotic and anticancer effects. **Biochemistry**, Vol. 69, n. 1, p. 64–73, 2004.
- 13-GASPAR, L. R.; CAMPOS, P. M. Evaluation of the protective effect of alpha-tocopherol acetate in a sunscreen, preventing erythema and transepidermal waterloss. **Posters of the 22<sup>nd</sup> IFSCC Congress**, p.23-26, 2002.
- 14-GASPARRO, F. P.; MITCHNICK M.; NASH J. F. A review of sunscreen safety and efficacy. **Photochem Photobiol**, Vol.68, n. 3, p. 243–256, 1998.

- 15-HANSON, K. M.; GRATTON, E.; BARDEEN, C. J. Sunscreen enhancement of UV-induced reactive oxygen species in the skin. **Free Radic Biol Med.**, Vol. 41, p. 1205-1212, 2006.
- 16-HUNTER R. J. *Introduction to modern colloid science*. Oxford, **Oxford Science Publications**, p. 249-253, 1993.
- 17-IWAI H.; FUKASAWA J.; SUZUKI T. A liquid crystal application in skin care cosmetics. **International Journal of Cosmetics Science**, Vol. 20, n. 2, p. 87-102, 1998.
- 18-JIANG J.; OBERDÖRSTER G.; BISWAS P. Characterization of size, surface charge, and agglomeration state of nanoparticle dispersions for toxicological studies. **Journal of Nanoparticle Research**, Vol. 11, n.1, p. 77-89, 2009.
- 19-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.**, Vol. 114, n. 3, p. 1416-1423, 2010.
- 20-KAMINSKI, R. C. K.; PULCINELLI, S. H.; SANTILLI, C. V.; MENEAU, F.; BLANCHANDIN, S.; BRIOIS, V. Thermo-reversible sol-gel transition of TiO<sub>2</sub> nanoparticles with surface modified by p-toluene sulfonic acid. **J Eur Cer Soc**, Vol. 30, n.2, p. 193-198, 2010.
- 21-LOWE, N. J. et al. Sunscreens suns: development evaluation and regulatory aspects. p. 792, 1997.
- 22-MATSUMARA, Y.; ANANTHASWAMY, H. N. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. **Toxicol Appl Pharmacol**, Vol.195, n.3, p.298–308, 2004.

- 23-MENDONÇA, V. L. M. Proteção Solar X Fator de Proteção. **Revista Racine**, São Paulo, p. 5-14,1996.
- 24-MOLONEY, F. J.; COLLINS, S.; MURPHY, G. M. Sunscreens: safety, efficacy and appropriate use. **Am J Clin Dermatol.**, Vol. 3, n. 3, p. 185–191, 2002.
- 25-NAYLOR, M. F.; FARMER, K. C. The case for sunscreens. A review of their use in preventing actinic damage and neoplasia. **Arch Dermatol.** Vol. 133, n. 9, p. 1146-1154, 1997.
- 26-NESSEEM D. I. Formulation and evaluation of itraconazole via liquid crystal for topical delivery system. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, Vol. 26, n. 3, p. 386-399, 2001.
- 27-OLIVEIRA E. G. L. Processos oxidativos avançados: o papel do surfactante na aceleração da fotodegradação. 2011. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Vale do São Francisco, Campus Juazeiro, Bahia, 2011.
- 28-OSTERWALDER, U. et al. Novo protetor UVA. **Cosmetics and Toiletries**, Vol. 12, p. 52-59, 2000.
- 29-PARCKER, L. Protective effects of vitamin E acetate against UVA/UVB radiation. University of California, 1991.
- 30-PINNELL, S. R.; Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. **J Am Acad Dermatol**, Vol. 48, n. 1, p. 1–19, 2003.
- 31-RESENDE, K. X. Obtenção e caracterização física de sistemas microemulsionados não-iônicos e estudo da atividade antibiótica *in vitro* de eritromicina base nesses sistemas. 2004. Dissertação (Mestrado), Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2004.

- 32-ROY, C. R.; GIES, H. P.; TOOMEY, S. The solar UV radiation environment measurement techniques and results. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, Vol. 13, p. 21-27, 1995.
- 33-RUVOLO JUNIOR, E. C. Fator de proteção solar – Comparação por determinação por testes em humanos (in vivo). **Cosméticos On Line**, Vol. 19, n. 105, p. 37-46, 1997.
- 34-SCHAUDER, S.; IPPEN, H. Contact and photocontact sensitivity to sunscreens. Review of a 15-year experience and of the literature. **Contact Dermatitis**, Vol. 37, n. 5, p. 221–232, 1997.
- 35-SIES, H. Strategies of antioxidant defence. Review. **European Journal of Biochemistry**, Vol. 215, n.2, p. 213- 219, 1993.
- 36-STOKES, R.; DIFFEY, B. How well are sunscreen users protected? **Photodermatol Photoimmunol Photomed**, Vol. 13, n. 5-6, p. 186-188, 1997.
- 37-STREILEIN, J. W. ; TAYLOR, J. R. ; VINCEK, V. ; KURIMOTO, I. ; SHIMIZU, T. ; TIE, C. ; GOLOMB, C. Immune surveillance and sunlight induced skin cancer. **Immunology Today**, Vol. 15, p. 174-179, 1994.
- 38-TAYLOR, C. R.; STERN, R. S.; LEYDEN, J. J; GILCHREST, B. A. Photoaging/photodamage and photoprotection. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Vol. 22, n. 1, p. 1-15, 1990.
- 39-TONZAR, A.C. Medições de viscosidade e reologia em cosméticos. **Cosmetics & Toiletries**, Vol. 18, n. 03, p. 56-58, 2006.
- 40-TYLE, P. Liquid Crystal and their applications in drug delivery. **Controlled release of drugs: polymers and aggregate systems**. New York, VCH, cap. 4, p. 125-162, 1989.

- 41-VERTUANI, S., ZIOSI, P., SOLAROLI, N., BUZZONI, V., CARLI, M., LUCCHI, E., VALGIMIGLI, L., BARATTO, G., MANFREDINI, L. Determination of antioxidant efficacy of cosmetic formulations by non-invasive measurement. **Skin Res Technol**, Vol. 9, n.3, p. 245–253, 2003.
- 42-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.

## 8. ANEXO

### 8.1. MEDIDA DO POTENCIAL ZETA

Coloides são misturas heterogêneas constituída por uma fase dispersante e dispersa, que é formada por partículas com tamanho entre 1 a 100 nm. A fase dispersa deve estar distribuída de modo uniforme.

A estabilidade desse sistema é determinada pela interação entre as partículas dispersas, que podem ser resultados da agregação, e posteriormente, sedimentação desses agregados. Essa sedimentação pode levar a coagulação, ocorrendo por fim a separação de fases, devido ao aumento da densidade da fase dispersa. A aglomeração pode ser classificada de acordo com as forças de ligação, sendo que quando são fracas (força de van der waals) são denominadas aglomeração; e fortes como agregação (OLIVEIRA, 2011).

Esses processos são resultantes da interação eletrostática entre as cargas da superfície das partículas dispersa, que são originárias a partir da ionização de determinados grupos químicos, perda de íons e adsorção de espécie carregada; e íons do meio (OLIVEIRA, 2011).

A distribuição de cargas da superfície da partícula dispersa altera a distribuição dos íons no meio, formando assim, a dupla camada elétrica entre a partícula e o meio circundante, devido à atração de contra-íons. O potencial zeta, então, é definido como a diferença de potencial entre a superfície das partículas (camada interna á dupla camada elétrica) e o meio da solução dispersante (camada externa à dupla camada elétrica) (DELGADO et al. 2005).

Esse potencial é responsável por avaliar experimentalmente a estabilidade de sistemas coloidais. Assim, quanto mais extremos os valores do potencial, mais

estáveis são, pois as partículas se repelem umas das outras superando a tendência de agregação (HUNTER, 1993; EVERETT, 1994).

O processo de aglomeração pode criar problemas, pois pode alterar as propriedades da substância, além de alterar a estabilidade. Assim, existem diversas técnicas para minimizar ou evitar a aglomeração, com a adição de solventes ou dispersantes, uso de ultrassom e agitações (JIANG et al. 2008).

## 8.2. REOLOGIA

A reologia estuda as propriedades de escoamento (fluxo) e de deformação de matérias que foram submetidas a uma força ou tensão, sob determinadas condições termodinâmicas em um período de tempo (ALMEIDA & BAHIA, 2003; TONZAR, 2006).

A viscosidade é a resistência interna ao fluxo que a substância apresenta, devido a uma tensão aplicada, o que gera uma deformação temporária ou permanente na matéria. Assim, a substância terá maior resistência ao fluxo, quando apresentar maior viscosidade (TONZAR, 2006).

A lei de Newton da viscosidade determina que a relação entre a tensão de cisalhamento, que é a Força de cisalhamento  $\times$  Área, e a taxa de cisalhamento é definida por uma relação linear, pois a velocidade do fluxo e a tensão aplicada são diretamente proporcionais. Os fluidos que apresentam esse comportamento são denominados fluidos newtonianos, estes são caracterizados pela sua viscosidade constante ser independente da velocidade de cisalhamento aplicada (TONZAR, 2006). No entanto, a maioria dos materiais não apresenta uma proporcionalidade direta entre a tensão de cisalhamento e a taxa de cisalhamento. O escoamento

destes pode ocorrer ou não, com a aplicação de uma pressão mínima, porém a velocidade não tem relação com aumento da tensão ou da agitação que gera o escoamento. Assim, com o aumento da temperatura, há uma redução na viscosidade. Esses materiais que apresentam essa forma de comportamento são denominados não-newtonianos (TONZAR, 2006).

De acordo com o tipo de escoamento os fluidos podem ser classificados em:

- Pseudoplásticos: São materiais que apresentam uma redução de resistência ao escoamento com o aumento na taxa de cisalhamento (ALMEIDA & BAHIA, 2003; TONZAR, 2006), pois em repouso as moléculas dessas substâncias se encontram desordenadas, e quando é aplicada uma tensão de cisalhamento elas tendem a se ordenar na direção em que esta é aplicada.
- Plásticos: Esses materiais necessitam de uma tensão de cisalhamento mínima para escoar, tendo uma relação linear entre a taxa de deformação e a tensão de cisalhamento (ALMEIDA & BAHIA, 2003).
- Dilatantes: São materiais que tem sua viscosidade aumentada com o aumento da taxa de cisalhamento, devido ao aumento do volume interpartículas que é aumentado com a agitação, no entanto, o líquido intersticial é insuficiente para assegurar a lubrificação entre essas partículas, o que gera um aumento na resistência ao escoamento (ALMEIDA & BAHIA, 2003).

### 8.3. ESPALHAMENTO DE RAIOS-X A BAIXO ÂNGULO

A técnica de espalhamento de raios-x a baixo ângulo consiste na utilização de raios de alta energia que interagem com os elétrons fornecendo informações sobre a organização da amostra, como tamanho, forma, quantidade e arranjo dos objetos

espalhadores. Essas informações são obtidas a partir da amplitude da onda, que é dada pela distribuição espacial dos átomos da amostra; e pelas fases que compõem os diferentes comprimentos de ondas, que depende da localização relativa dos átomos na estrutura (PEREIRA, 2004).

O material pode apresentar uma organização a nível atômico em que os perfis de difração são bem definidos, ou pode ter uma organização menor em que o espalhamento é menos intenso e difuso, tendo uma ampla faixa angular (PEREIRA, 2004).

A estrutura líquida cristalina liotrópica é determinada pelas posições relativas dos picos de difração do SAXS. Para estrutura hexagonal as posições devem apresentar esta relação:  $1:\sqrt{3}:\sqrt{2}:\sqrt{7}$  ... Enquanto que para a estrutura lamelar as posições devem apresentar a relação de 1:2:3... (HAHN, 1983).

A distância entre duas camadas adjacentes da estrutura lamelar e a distância entre as linhas adjacentes do cilindro da estrutura hexagonal são determinadas a partir da posição do primeiro pico de difração ( $q$ ), baseado nas fórmulas:

$$d = 2\pi / q$$