

# Desenvolvimento de Sistemas Microemulsionados: Caracterização Físico-Química

## Autores

---

Paula Souza Prestes

## Orientador

---

Gislaine Ricci Leonardi

## Apoio Financeiro

---

Fapic

## 1. Introdução

---

A aplicação de formulações com cristais líquidos tem sido alvo de crescente interesse pelas indústrias cosmética e farmacêutica, dado às inúmeras vantagens que essas formulações oferecem, como o aumento da solubilidade e da estabilidade de fármacos, possibilidade de incorporação de fármacos hidrofílicos ou lipofílicos, capacidade de agir como sistemas reservatórios e diminuição da toxicidade de fármacos (BRINON *et al.*, 1999).

Os cristais líquidos são conhecidos desde 1889, quando Lehmann descreveu um estado intermediário na transformação térmica a partir do estado sólido para o líquido. Em 1922, G. Friedel usou o termo “estado mesomórfico” (mesos: intermediário, morphé: forma) para definir este quarto estado da matéria, com isso os cristais líquidos são também denominados como fases mesomórficas, mesomórficas cristalinas ou para cristalinas. Apresentam, portanto propriedades e características de sólidos e líquidos (MORAIS, 2006).

Esta fase intermediária apresenta propriedades de sólidos e líquidos, possui ordem estrutural, rigidez e ligações definidas como os sólidos; mobilidade, regiões desordenadas e fluidas como os líquidos, ou seja, esta mesofase tem propriedades mecânicas típicas do estado líquido (fluidez e tensão superficial), mas também possui uma certa ordem molecular, e dessa forma constitui uma fase fluida ordenada ou cristal líquido. Essa fase mesomórfica ainda exhibe propriedades ópticas típicas do estado cristalino, que são a anisotropia (direção óptica), a birrefringência (MORAIS, 2006) e o dicromismo (FERRARI *et al.*, 2004).

Pode-se dizer que os cristais líquidos são divididos em duas principais classes: os termotrópicos e os liotrópicos. Os termotrópicos são formados pela influência da temperatura, são pouco estáveis e são substâncias orgânicas com estrutura molecular simbolizada pelos ésteres colestéricos. São classificados como nemáticos ou colestéricos. Os nemáticos têm estruturas como linhas e suas moléculas mantêm arranjo paralelo quando observados ao microscópio, já os esmétricos têm estrutura estratificada, com as moléculas arranjadas em camadas e seus eixos longos dispostos paralelos uns aos outros (FERRARI *et al.*, 2004; MORAIS, 2006).

A classe liotrópica é a qual predomina em produtos cosméticos, ela depende da concentração de um material, um solvente, que exerça um papel ativo na estrutura destes cristais líquidos, é uma

parte integrante da estrutura cristalina líquida e não apenas um simples veículo (FORMARIZ *et. al.*, 2005). Dentre as mesofases liotrópicas observadas, as mais importantes são a lamelar (“neat phase”), a hexagonal (“middle phase”) e a cúbica (“cubic phase”) (FORMARIZ *et. al.*, 2005; MORAIS, 2006).

Os cristais líquidos são observados e caracterizados através de sua isotropia óptica. Sob um plano de luz polarizada, a amostra é classificada como anisotrópica se for capaz de desviar o plano de luz incidente e isotrópica se não desviar a luz. Cristais líquidos lamelares e hexagonais são anisotrópicos, enquanto as cúbicas são isotrópicas (FORMARIZ *et. al.*, 2005; MORAIS, 2006).

Reologia é a ciência que estuda as propriedades de escoamento (fluxo) e de deformação da matéria sobre a ação de forças ou tensões. Viscosidade pode ser entendida como a resistência interna que um fluido apresenta resultante da aplicação de força que causa deformação temporária ou permanente da matéria, ou simplesmente a resistência do fluido frente ao fluxo ou movimento, quanto maior a viscosidade, maior a resistência (LEONARDI & MAIA CAMPOS, 2001; TONZAR, 2006).

A partir da reologia os materiais podem ser classificados como fluidos Newtonianos (viscosidade constante independente da velocidade de cisalhamento aplicada) e não-Newtonianos (não tem relação proporcional direta entre a taxa e tensão de cisalhamento) (ALMEIDA & BAHIA, 2003).

A reologia tem sido assunto de extrema importância para a área farmacêutica uma vez que devem ser mantidas as características reológicas (como a consistência) dos produtos de lote para lote, assegurando a qualidade tecnológica do produto acabado e durante o tempo que permanecem em prateleira (LEONARDI & MAIA CAMPOS, 2001).

## 2. Objetivos

---

O presente trabalho teve por objetivos o desenvolvimento e avaliação do comportamento reológico de sistemas nanoestruturados com cristais líquidos.

## 3. Desenvolvimento

---

### 3.1 Preparação das formulações

As formulações foram desenvolvidas através da construção de diagramas ternários, utilizando-se o método da titulação aquosa. Foram construídos 5 sistemas, conforme descrito na Tabela 1.

**Tabela 1.** Composição dos diagramas ternários.

Diagrama	Composição
Sistema 1 (S1)	Silicone fluido de copolímero glicol, Poliéter funcional silixano, Água destilada

Sistema 2 (S2)	Silicone fluido de copolímero glicol, Trilauril- 4 Fosfato, Água destilada
Sistema 3 (S3)	Silicone fluido de copolímero glicol, Polisorbato 80, Água destilada
Sistema 4 (S4)	Adipato de Diisopropila, Poliéter funcional silixano, Água destilada
Sistema 5 (S5)	Adipato de Diisopropila, Silicone fluido de copolímero glicol, Água destilada

## 3.2. CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DOS SISTEMAS

### 3.2.1. Determinação da densidade relativa

A densidade relativa foi realizada para os 5 sistemas e determinada pelo método do picnômetro e realizada em triplicata. Primeiramente pesou-se o picnômetro vazio, logo após pesou-se o mesmo com água destilada e depois com a amostra. A partir de então foi feito o cálculo da densidade da água e da densidade da amostra para, em seguida, fazer-se o cálculo da densidade relativa através da equação (RESENDE, 2004):

$$\frac{\text{massa}_{\text{amostra}} - \text{massa}_{\text{pic}}}{V_{\text{pic}}}$$

$$V_{\text{pic}}$$

$$d_{\text{relativa}} = \frac{\text{massa}_{\text{amostra}} - \text{massa}_{\text{pic}}}{\text{massa}_{\text{água}} - \text{massa}_{\text{pic}}}$$

$$\frac{\text{massa}_{\text{água}} - \text{massa}_{\text{pic}}}{V_{\text{pic}}}$$

$$V_{\text{pic}}$$

### 3.2.2. Determinação da condutividade

Após 24 horas da manipulação, utilizando-se condutivímetro (Digimed – DM-31) aferido com solução padrão de KCl 0,1N, determinou-se a condutividade elétrica dos 5 sistemas. Este teste foi realizado em triplicata, mantendo-se o ar refrigerador constante a 25°C (MORAIS, 2006).

### 3.2.3. Microscopia de luz polarizada

Uma pequena quantidade das formulações desenvolvidas foi colocada sobre uma lâmina de vidro, cobrindo-a com uma lamínula, e em seguida submetidas à análise microscópica (Microscópio luz polarizada - TYPE 102M – Motic). Foi avaliada a homogeneidade da dispersão e, com auxílio de polarização, observada a presença de área de anisotropia. A análise foi realizada a temperatura ambiente (25 ± 2 °C). A microscopia foi realizada para os 5 sistemas, mas somente as formulações com indicação de presença de anisotropia foram selecionadas para continuação dos estudos.

### 3.2.4. Comportamento reológico

Para esta análise foi utilizado um viscosímetro rotacional tipo cone placa (DVII + VISCOMETER – Brookfield), operando o *software Wingather V2.5*. As análises foram realizadas utilizando spindle CP52, à temperatura ambiente ( $25 \pm 2$  °C).

Os valores da viscosidade e índice de fluxo foram obtidos a partir do *software Wingather V2.5*, enquanto os valores da área de histerese foram obtidos a partir do *software Microcal Origin Untitled – ORIGIN 5.0*, indicando os resultados após serem inseridos os valores de *Shear Stress* e *Shear Rate*. O estudo foi realizado para as formulações selecionadas a partir da microscopia de luz polarizada.

## 4. Resultados

### 4.1. Formulações selecionadas

Para a seleção da formulação utilizou-se como critério a obtenção de uma formulação que apresentasse um mínimo de viscosidade para a aplicação tópica. Logo, foram escolhidas formulações que apresentassem altas concentrações de tensoativo até porque era nosso objetivo trabalhar com sistemas nanoestruturados.

Assim, foram escolhidas 3 formulações de cada sistema (n=5). Foram mantidos constantes 60% de tensoativo e variou-se as concentrações de fase aquosa e fase oleosa (Tabela 2).

**Tabela 2.** Formulações preparadas com concentração fixa de tensoativo e variações nas proporções de fase aquosa e oleosa.

Fórmulas (%)	F1	F2	F3
Água	30,0	20,0	10,0
Óleo	10,0	20,0	30,0
Tensoativo	60,0	60,0	60,0

### 4.2. Determinação da densidade relativa

Verificou-se que não houve diferença significativa entre os resultados das densidades de cada sistema. O sistema S3 foi o qual apresentou os maiores resultados de densidade, podendo ser explicado possivelmente pelas características e propriedades do tensoativo utilizado. Este tensoativo é o monooleato de polioxietileno sorbitano (Tween 80<sup>®</sup>) que é composto por uma mistura de ésteres parciais de sorbitol e dos respectivos mono e dianidros com ácido oléico.

### 4.3. Determinação da condutividade

Com o estudo da condutividade foi possível observar, que com o aumento da concentração de

água, o resultado da condutividade também aumentava, podendo confirmar o princípio de que quanto maior a quantidade de água, maior será o resultado da condutividade devido à maior transferência de elétrons (MORAIS, 2006).

Obtidos os resultados de densidade e condutividade dos 5 sistemas verificou-se que nenhum deles apresentou valores discrepantes para que fosse necessária sua exclusão do estudo.

#### **4.4. Microscopia de luz polarizada**

Após os 5 sistemas serem analisados com o microscópio de luz polarizada, pôde-se verificar que apenas os sistemas S1 e S4 apresentaram fases líquidas cristalinas em sua estrutura. Dentre as 3 formulações estudadas ( $F_1$ ,  $F_2$  e  $F_3$ ) nos sistemas S1 e S4, a  $F_1$  (dos dois sistemas) foi a que apresentou melhor estabilidade macroscópica, ou seja, não ocorreu alterações em suas características organolépticas (cor, odor, viscosidade aparente) durante o tempo de estudo, permanecendo translúcida e com viscosidade adequada para aplicação.

#### **4.5. Comportamento reológico**

As velocidades utilizadas para o sistema S1 foram variadas de 4,0 a 20 rpm (rotação por minuto), sendo este intervalo 4,0; 5,0; 8,0; 10; 15 e 20 rpm, mantendo a rotação por 30 segundos em cada rpm. Este intervalo foi utilizado para o tempo de subida e para o tempo de descida.

Para o sistema S4 as velocidades foram variadas de 0,5 a 1,5 rpm, sendo o intervalo compreendido de 0,5; 0,8; 1,0 e 1,5 rpm para o tempo de subida e descida.

A formulação selecionada foi a  $F_1$  dos sistemas S1 e S4. O teste foi realizado no tempo  $T=24$  (24 horas após manipulação) e  $T=15$  (quinze dias após a manipulação), conforme Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos – ANVISA (2004).

Todos os reogramas indicaram que as amostras analisadas apresentaram comportamento não-Newtoniano pseudoplástico com área de histerese sendo confirmado este dado após ser calculado o valor do índice de fluxo, sendo que todos resultaram em um valor  $n < 1$ .

Este comportamento é adequado para produtos com indicação tópica, pois após a aplicação da tensão a emulsão apresenta facilidade para fluir, refletindo bom espalhamento durante a aplicação e formação de filme uniforme na pele (MORAIS, 2006).

### **5. Considerações Finais**

---

Diante dos resultados foi possível observar que a formulação constituída de 10% de silicone fluido de copolímero glicol, 60% de poliéter funcional silixano e 30% de água destilada (S1) e a constituída de 10% de adipato de diisopropila, 60% de poliéter funcional silixano e 30% de água destilada (S4) apresentaram cristais líquidos em sua estrutura, possuíram viscosidade adequada para aplicação tópica e comportamento reológico não-Newtoniano pseudoplástico com área de histerese.

## Referências Bibliográficas

---

ALMEIDA, I.F.; BAHIA, M.F. **Reologia: Interesse e Aplicação na Área Cosmético-Farmacêutica**. v.15, n.03, p.96-100, mai/jun 2003.

BRASIL – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. 1.ed. Brasília: ANVISA, 2004, 52p.

BRINON, L.; GEIGER, S.; ALARD, V.; DOUCET, J.; TRANCHANT, J.F.; COUARRAZE, G. Percutaneous absorption of sunscreens from liquid crystalline phases. **J. Control. Rel.**, 60, p.67-76, 1999.

FERRARI, C.; SILVEIRA, F.R.X.; BELTRAMI-JUNIOR, L.M. **Uso de cristais líquidos em cosméticos**. 2004. 94p. Monografia (Pós-Graduação) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba, Piracicaba, 2004.

FORMARIZ, T.P.; URBAN, M.C.C.; SILVA-JÚNIOR, A. A.; GREMIÃO, M.P.D.; OLIVEIRA, A. G. O. Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 41, n. 3, p. 301-313, 2005.

LEONARDI, G.R.; MAIA CAMPOS, P.M.B.G. Estabilidades de formulações cosméticas. **Int. J. Pharm. Compound. Ed. Brasileira**. v.03, n.04, 2001, p.154-156.

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

RESENDE, K.X. **Obtenção e caracterização de Sistemas Microemulsionados não-iônicos e estudo da atividade antibiótica *in vitro* de Eritromicina Base nesse sistema**. 2004. 103p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2004.

TONZAR, A.C. Medições de viscosidade e reologia em cosméticos. **Cosmetics & Toiletries (Edição em Português)**, v.18, n.03, p.56-58, 2006.

## Anexos

**Tabela 1.** Composição dos diagramas ternários.

Diagrama	Composição
Sistema 1 (S1)	Silicone fluido de copolímero glicol, Poliéter funcional silixano, Água destilada
Sistema 2 (S2)	Silicone fluido de copolímero glicol, Trilauril-4 Fosfato, Água destilada
Sistema 3 (S3)	Silicone fluido de copolímero glicol, Polisorbato 80, Água destilada
Sistema 4 (S4)	Adipato de Diisopropila, Poliéter funcional silixano, Água destilada
Sistema 5 (S5)	Adipato de Diisopropila, Silicone fluido de copolímero glicol, Água destilada

**Tabela 2.** Formulações preparadas com concentração fixa de tensoativo e variações nas proporções de fase aquosa e oleosa.

Fórmulas (%)			
	F1	F2	F3
Água	30,0	20,0	10,0
Óleo	10,0	20,0	30,0
Tensoativo	60,0	60,0	60,0