

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 ± 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[®]) 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