



18º Congresso de Iniciação Científica

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE SISTEMAS
LÍQUIDO-CRISTALINOS**

Autor(es)

SILAS ARANDAS MONTEIRO E SILVA

Orientador(es)

ANDRÉA CRISTINA DE LIMA, GISLAINE RICCI LEONARDI

Apoio Financeiro

PIBIC/CNPQ

1. Introdução

Estudos biotecnológicos vêm proporcionando o desenvolvimento de uma nova forma promissora de sistema de liberação: os sistemas líquido-cristalinos (SLCs), os quais têm sido utilizados para aumentar a solubilidade e a biodisponibilidade de princípios ativos hidrofílicos e lipofílicos, bem como para permitir a liberação prolongada destes (DJEKIC; PRIMORAC, 2008).

De acordo com Muller-Goymann (2004), os SLCs podem ser concebidos como sistemas emulsionados que combinam propriedades do estado líquido e sólido, sendo que o líquido está associado com a fluidez e o sólido com a estrutura cristalina representado por um intermediário chamado de mesofase, cujas moléculas são conhecidas por mesógenos. As mesofases são obtidas através da incorporação de um solvente (liotropia) ou pela temperatura (termotropia). Os cristais líquidos liotrópicos procedem dos mesógenos por solvatação ou hidratação, resultando em figuras geométricas diferentes, como cones ou cilindros, que se arranjam por regiões apolares e polares alternadas (NESSEEM, 2001; MULLER-GOYMANN, 2004; BECHTOLD, 2005).

O tamanho extremamente reduzido das partículas dos SLCs (escala micrométrica e nanométrica) ocasionam uma área de maior contato entre as mesmas (SHAFIQ-UN-NABI *et al.*, 2007; MÜLLER-GOYMANN, 2004) e pode ajudar na restauração do filme lipídico epitelial e aumentar o efeito hidratante da pele aos cosméticos com tais características (MÜLLER-GOYMANN, 2004; SONEVILLE-AUBRUN *et al.*, 2004). Logo, SLCs podem se apresentar na forma de microemulsões que são concebidas como sistemas dispersos de água em óleo (A/O) ou óleo em água (O/A) (SONEVILLE-AUBRUN *et al.*, 2004), termodinamicamente estáveis, líquidas isotrópicas (DJEKIC; PRIMORAC, 2008; KOMMURU *et al.*, 2001), translúcidas (DJEKIC; PRIMORAC, 2008). A dispersão de óleo e água é estabilizada por um filme interfacial de moléculas de tensoativo, que pode ainda conter um co-tensoativo. Este tipo de emulsão se forma espontaneamente e suas partículas da fase interna apresentam tamanho menor que 100nm (SHAKEEL *et al.*, 2008).

Estudos conduzidos por Soneville-Aubrun *et al.*, 2004 identificaram duas fontes potenciais responsáveis pela instabilidade desse sistema. Um deles é causado pela natureza da fase oleosa e a outra é oriunda da adição de polímeros para aumentar a viscosidade dos SLCs. Porém, o problema principal na produção dos SLCs tem sido a instabilidade física que aparece com a separação das fases devido às densidades diferentes (aspecto cremoso), floculação (agregação entre as partículas), coalescência (fusão das partículas separadas).

A escolha do tensoativo é fator decisivo no desenvolvimento dos SLCs, pois este é capaz de reduzir a tensão interfacial para valores baixíssimos para auxiliar no processo de dispersão durante a preparação do sistema. Dessa forma, o tensoativo contribui para a

formação de um filme flexível que pode se deformar facilmente em volta da partícula e apresentar um caráter lipofílico apropriado provendo a curvatura correta na região interfacial para o tipo desejado de SLC O/A, A/O ou bicontínuo, onde a concentração de óleo e água se apresenta semelhante (SHAFIQ-UN-NABI *et al.*, 2007). Os tensoativos mais empregados nos produtos de uso tópico são não-iônicos, pois ocasionam menor irritabilidade da pele. A presença de um co-tensoativo, muitas vezes, se faz necessário para o desenvolvimento dos sistemas (SONEVILLE-AUBRUN *et al.*, 2004).

De acordo com Shafiq-un-Nabi e colaboradores (2007), Kommuru e colaboradores (2001), a adição do co-tensoativo conduz no aumento da penetração da fase oleosa na região hidrofóbica dos monômeros dos tensoativos, a fim de diminuir ainda mais a tensão interfacial entre as interfaces das moléculas de água e óleo. Como resultado, obtém-se a formação de curvaturas diferentes do filme interfacial ao redor das partículas oleosas, que é requisito para o desenvolvimento do SLC.

2. Objetivos

Desenvolver formulações que representem Sistemas Líquido-Cristalinos (SLCs), investigar a manutenção de Cristais Líquidos nestes sistemas, bem como realizar a caracterização físico-química dos mesmos.

3. Desenvolvimento

Empregando-se o diagrama pseudoternário, foram desenvolvidos dez Sistemas emulsionados visando a obtenção de formulações descritas como sistemas líquido-cristalinos. Para o preparo destas formulações utilizou-se a técnica de titulação aquosa, de tal forma a se obter 2 mL em volume total para cada formulação (CHORILLI *et al.*, 2009).

Teste de Caracterização Visual Macroscópico Preliminar das Formulações

A análise macroscópica visual das formulações obtidas de cada sistema emulsionado elaborado foi realizada no tempo T24h após o preparo das formulações. Desta forma 24 horas após o preparo das formulações, estas foram classificadas como: Translúcidas; Gel, Turvo; Pastosa; Líquida Leitosa; Separação de Fases e Cremosa. Somente as formulações de aspecto visual considerado como translúcidas foram selecionadas para prosseguirem com os ensaios de investigação de Cristais Líquidos (CHORILLI *et al.*, 2009).

Teste de Microscopia de Luz Polarizada (Investigação de Cristais Líquidos) e Caracterização Físico-Química

Uma pequena amostra das formulações de aspecto visual translúcido dos sistemas selecionados foi colocada sobre lâminas microscópicas de vidro sendo posteriormente cobertas por lamínulas. Em seguida as mesmas foram analisadas no microscópio de luz polarizada (Microscópio de luz polarizada – TYPE 102M – Motic). As análises em microscopia de luz polarizada ocorreram em temperatura ambiente (25 ± 2 °C) nos tempo descritos como T7 e T30 dias após o preparo destas formulações (CHORILLI *et al.*, 2009).

A caracterização físico-química das formulações identificadas como sistema líquido cristalinos foi realizada considerando os parâmetros descritos como pH e condutividade elétrica (CHORILLI *et al.*, 2009).

Para a análise de pH, uma amostra referente a 0,5 gramas da formulação foi coletada e diluída a 9,5 gramas de água recém-destilada, obtendo-se uma solução 5% da formulação em análise (CHORILLI *et al.*, 2009; ANVISA, 2007).

As medidas da condutividade elétrica das formulações descritas como Sistemas Líquidos Cristalinos foram executadas em triplicata, a temperatura ambiente ($25^\circ\text{C} \pm 2$), adicionando diretamente o eletrodo (Célula) na amostra da formulação (CHORILLI *et al.*, 2009).

4. Resultado e Discussão

Pôde-se obter, para cada Sistema proposto, 36 formulações. Estas formulações referentes aos dez sistemas foram demarcadas por pontos representativos contidos no interior do triângulo equilátero referente ao diagrama pseudoternário (Figura 1). Nesta mesma figura podem-se identificar as 36 formulações obtidas para cada sistema, estando estas representadas por símbolos que descrevem representativamente o aspecto visual macroscópico demonstrado pela formulação preparada após o tempo descrito como T24h (tempo vinte e quatro horas após a preparação da formulação). Assim como pode ser evidenciado nas legendas dos diagramas pseudoternários, os símbolos inseridos na forma de losango preenchidos referem-se à formulações que representam Sistemas Líquido-Cristalinos translúcidos e portanto, são formulações procedentes à análises posteriores. Os diagramas pseudoternários

apresentados na Figura 1 demonstram que para os dez Sistemas propostos, formulações translúcidas foram obtidas no T24h somente com elevadas concentrações de Tensoativos. Tais achados contribuem com os resultados experimentais de Gursoy e Benita (2004) e de Kommuru e colaboradores (2001) que também descrevem a obtenção de sistemas translúcidos com a empregabilidade de tensoativos em elevadas concentrações. Ainda em concordância com os trabalhos apresentados por Kommuru e colaboradores (2001), a empregabilidade de mistura de tensoativos, tal como nos representa a mistura de monooleato de sorbitano (Span80®) e Monooleato de Sorbitano polioxietileno 20 (Tween®) na proporção 1:3, favorece a diminuição de tensão superficial das fases do sistema, o que favorece a formação de Sistemas Translúcidos que podem ser possivelmente sistemas concebidos como SLCs. Assim como nos sugere Soneville-Aubrun, Simmonet, L'alloret (2004) diferenças de afinidade do tensoativo e portanto seu Equilíbrio Hidrofílico e Hidrofóbico (EHL), pode determinar a capacidade do tensoativo em diminuir tensão superficial de um sistemas constituído de duas fases imiscíveis, evidenciando que todos os agentes surfactantes empregados na composição dos dez sistemas propostos foram capazes de fornecer formulações líquidas translúcidas.

Considerando a análise microscópica, pôde-se observar, que todas as formulações classificadas como translúcidas, em todos os tempos de análises considerados – T7 e T30, demonstraram a formação e manutenção de cristais líquidos (CLs). Estes cristais apresentaram estruturas lamelares, descritas como “Cruzes de Malta”. Assim como nos evidencia Engels e Rybinski (1998), Formariz e colaboradores (2005), a presença de estruturas líquido cristalinas num sistema (formulação) pode contribuir sobre muitos aspectos. Dentre os principais destacam-se a melhora da estabilidade físico-química do sistema, o aspecto visual, uma vez que CLs exibem um propriedade concebida como termocromismo; a proteção à foto e termodegradação quando substâncias ativas são efetivamente incorporadas em matrizes de CLs; o aumento da capacidade de retenção de água no estrato córneo proporcionando aumento na hidratação cutânea (CHORILLI *et al.*, 2003; SANTOS *et al.*, 2005). A estrutura líquido cristalina do tipo lamelar ainda está relacionada com a obtenção de produtos de aplicação tópica com características reológicas superiores, que estão envolvidas com a qualidade sensorial inerente ao processo de espalhabilidade sobre a pele. Estudos ainda relatam que sistemas líquido-cristalinos com estruturas lamelares demonstram favorecer a estabilidade do sistema emulsionado, uma vez que a formação de cristais líquidos na interface das fases aquosas e oleosas dificulta o processo de coalescência entre as partículas dispersas no meio dispersante.

Quanto aos parâmetros físico-químicos descreve-se que os valores coletados em triplicatas para cada formulação foram utilizados para obtenção de um valor médio.

Observa-se que os valores médio do parâmetro pH são condizentes aos valores destinados à formulações de uso tópico, uma vez que descreve-se valores pertencentes a faixa de pH correspondente à 4 – 6. Estes valores de pH se aproximam aos valores de pH pertencentes à pele humana, que é levemente ácido (4,6 – 5,8), o que a torna com propriedade antibacteriana e antifúngica inerente à este tecido biológico (LEONARDI; GASPARI; MAIA CAMPOS, 2002). Deve-se ainda considerar este parâmetro como essencial ao estudo de SLCs uma vez que o pH corresponde a uma medida muito significativa, pois alterações bruscas de seu valor ao longo do tempo, pode sugerir modificações químicas dos componentes presentes na formulação (CASTELI *et al.*, 2008).

Quanto ao parâmetro físico-químico descrito como condutividade, evidencia-se ausência de alterações bruscas em relação à este parâmetro entre valores referentes ao T7 e ao T30 referente à uma mesma formulação, sendo passível observar discreta redução da condutividade elétrica para maioria das formulações, o que é sugestivo a perda hídrica mínima destas formulações. Somente às formulações F1, condizente ao Sistema 8, e às formulações descritas como F1 e F2, pertencentes ao Sistema 10, apresentavam discreto aumento da condutividade elétrica do sistema, o que pode ser justificável se concebermos a possibilidade de liberação de íons nas formulações.

5. Considerações Finais

Conclui-se que foi possível desenvolver e garantir a obtenção de formulações que representam efetivamente SLCs empregando-se elevadas concentrações de tensoativos não iônicos, em combinação ou isoladamente, juntamente com diferentes fases aquosas e oleosas, sendo possível evidenciar a presença e manutenção de estruturas líquido-cristalinas (Cristais Líquidos) mesmo após 30 dias do preparo destas formulações.

Referências Bibliográficas

- ANVISA. *Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos: Uma Abordagem Sobre os Ensaios Físicos e Químicos*. Brasília: ANVISA, V.1, 52p. 2007.
- BECHTOLD, I. H. Liquid Crystals: A Complex System of Simple Application. *Revista Brasileira de Ensino de Física.*, Vol. 27, nº 2, p. 333-342 2005.

- CASTELI, V. C. *et al.* Desenvolvimento e Estudos de Estabilidade Preliminares de Emulsões O/A Contendo Cetoconazol 2,0%. *Acta Scientifc of Health Science*. Vol. 30, nº2, p. 121-128, 2008.
- CHORILLI, M. *et al.* Desenvolvimento de sistemas líquido-cristalinos empregando silicone fluido de co-polímero glicol e poliéter funcional siloxano. *Química Nova*. Vol. 32, nº 4, p. 1036-1040, 2009.
- DJEKIC, L.; PRIMORAC, M. The influence of cosurfactants and oils on the formation of pharmaceutical microemulsions based on PEG-8 caprylic/capric glycerides. *International. Inter. Jour. of Pharm.* Vol. 352, nº 1-2, p.231-239,2004.
- ENGELS, T.; RYBINSKI, W. V. Liquid Crystalline Surfactant Phases in Chemical Applications. *Journal of Materials and Chemistry*. Vol. 8, nº6, p.1313-1320, 1998.
- FORMARIZ, T. P. *et al.* Microemulsões e Fases Líquidas Cristalinas como Sistemas de Liberação de Fármacos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. p. 301-312. Vol. 41, nº 3, p. 53-58, 2005.
- GURSOY R; BENITA S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biom. & Pharm.* Vol. 58, 2004.
- KOMMURU, T. R. *et al.* Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) of coenzyme Q10: formulation development and bioavailability assessment. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 212, nº2, p. 233-246, 2001.
- LEONARDI, G. R.; GASPAR, L. R.; MAIA CAMPOS, P. M. B. G. Estudo da variação do pH da pele humana exposta à formulação cosmética acrescida ou não das vitaminas A, E ou de ceramida, por metodologia não invasiva. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. Vol. 77, nº 5, p. 563-569, 2002.
- MULLER-GOYMANN, C.C. Physicochemical Characterization of Colloid Drug Delivery Systems such as Reserve Micelles, Vesicles, Liquid Crystals and Nanoparticles for Topical Administration. *Eur. Jour. of Pharm.s and Biopharm.*, Vol. 58, 2004.
- NESSEEM, D. I. Formulation and Evaluation of Itraconazole Via Liquid Crystal for Topical Delivery System. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. Vol. 26, nº 3, p.387-399, out, 2001.
- SANTOS, O. D. H. *et al.* Attainment of Emulsions with Liquid Crystal from Marigold Oil Using the Required HLB Method. *Journal of Dispersion Science and Technology*. Vol. 26, p.243-249, 2005.
- SHAFIQ-UN-NABI, S. *et al.* Formulation development and optimization using nanoemulsion technique: a technical note. *AAPS PharmSciTech*. Vol.8, nº2, p.E1-E6, 2007.
- SHAKEEL, F. *et al.* Skin permeation mechanism and bioavailability enhancement of celecoxib from transdermally applied nanoemulsion. *Journal of Nanobiotechnology*. Vol. 6, nº8, 2008.
- SONNEVILLE-AUBRUN, O; SIMONNET, J. T.; L'ALLORET, F. Nanoemulsions: a New Vehicle for SkinCare Products. *Advances in Colloid and Interface Science*. Vol. 108-109, p. 145-149, 2004.

Anexos

Tabela 1 - Constituição empregada no desenvolvimento dos dez sistemas propostos.

SISTEMA	FASE AQUOSA	FASE OLEOSA	TENSIOATIVO
SISTEMA 1	Extrato Glicólico de Guaiacum	Óleo Vegetal de Castanha-do-Pará	Monoleato de sorbitano (Span 80 [®]) e Monoaurato de Sorbitan Estilado 20 EO (Tween 20 [®]) na proporção 1:3.
SISTEMA 2	Extrato Glicólico de Guaiacum	Óleo Vegetal de Castanha-do-Pará	. Polietilenoglicol 5 - PEG - 5 (Ceteth - 20) (Proceyl AWS [®]).
SISTEMA 3	Extrato Glicólico de Guaiacum	Óleo Vegetal de Castanha-do-Pará	Polietilenoglicol 5 - PEG - 5 (Ceteth - 20) (Proceyl AWS [®]) e Monoaurato de Sorbitan Estilado 20 EO (Tween 20 [®]) na proporção 1:3.
SISTEMA 4	Extrato Glicólico de Guaiacum	Óleo Vegetal de Castanha-do-Pará	Polietilenoglicol 5 - PEG - 5 (Ceteth - 20) (Proceyl AWS [®]) e Monoleato de sorbitano (Span 80 [®]) na proporção 1:3.
SISTEMA 5	Extrato Glicólico de Guaiacum	Óleo Vegetal de Castanha-do-Pará	Monoaurato de Sorbitan Estilado 20 EO (Tween 20 [®]).
SISTEMA 6	Extrato Glicólico de Guaiacum e Água Destilada	Óleo Vegetal de Castanha-do-Pará	Monoleato de sorbitano (Span 80 [®]) e Monoaurato de Sorbitan Estilado 20 EO (Tween 20 [®]) na proporção 1:3.
SISTEMA 7	Água Destilada	Óleo Vegetal de Maracujá	Monoleato de sorbitano (Span 80 [®]) e Monoaurato de Sorbitan Estilado 20 EO (Tween 20 [®]) na proporção 1:3.
SISTEMA 8	Água Destilada	Óleo Vegetal de Maracujá	Polietilenoglicol 5 - PEG - 5 (Ceteth - 20) (Proceyl AWS [®]).
SISTEMA 9	Extrato Glicólico de Kivi	Óleo de Pequi	Monoleato de sorbitano (span 80 [®]) e monoaurato de Sorbitan Estilado 20 EO (Tween 20 [®]) na proporção 1:3.
SISTEMA 10	Extrato Glicólico de Hiera	Óleo Vegetal de Maracujá	Monoleato de sorbitano (span 80 [®]) e Monoaurato de Sorbitan Estilado 20 EO (Tween 20 [®]) na proporção 1:3.

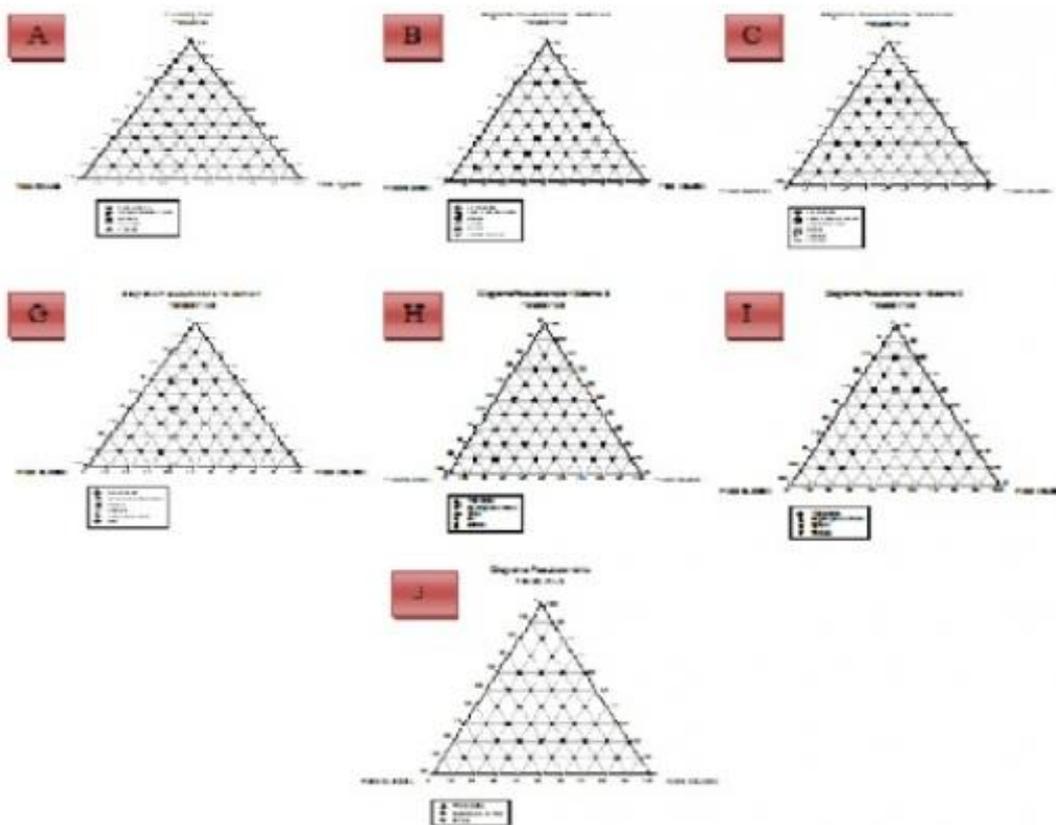


Figura 1 - Diagrama Pseudoternario referente ao: A) Sistema 1; B) Sistema 2; C) Sistema 3; D) Sistema 4; E) Sistema 5; F) Sistema 6; G) Sistema 7; H) Sistema 8; I) Sistema 9; J) Sistema 10. Cada símbolo no diagrama representa uma das 36 formulações obtidas, bem como sinaliza (legenda) seu aspecto visual macroscópico no T24h.