



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Desenvolvimento de Microemulsões contendo Fotoprotetores Inorgânicos Nanoparticulados

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, Área de Tecnologia Farmacêutica.

Mestranda: Luciana Loffredo Surmann

Orientador: Prof. Dr. Eryvaldo Sócrates Tabosa do Egito

Natal
2008

LUCIANA LOFFREDO SURMANN

Desenvolvimento de Microemulsões contendo Fotoprotetores Inorgânicos Nanoparticulados

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, Área de Tecnologia Farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Eryvaldo Sócrates Tabosa do Egito

Natal
2008

CATALOGAÇÃO NA FONTE

S961d

Surmann, Luciana Loffredo.

Desenvolvimento de microemulsões contendo fotoprotetores inorgânicos nanoparticulador / Luciana Loffredo Surmann. __ Natal. __ RN, 2008.

83 p. : il.

Orientador: Prof. Dr. Eryvaldo Sócrates Tabosa do Egito.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

1. Radiação Solar - Dissertação. 2. Fotoprotetores - Dissertação
3. Óxido de Zinco- Dissertação. 4. Dióxido de Titânio -
Dissertação. I. Egito, Eryvaldo Sócrates Tabosa do. II. Título.

RN-UF/BS-CCS

CDU: 615.015.1(043.3)

**“A vida não é um corredor reto e tranqüilo que
nós percorremos livres e sem empecilhos,
mas um labirinto de passagens,
pelas quais nós devemos procurar nosso caminho,
perdidos e confusos, de vez em quando presos em becos sem saída.**

**Porém, se tivermos fé,
uma porta sempre será aberta para nós,
não talvez aquela sobre a qual
nós mesmos nunca pensamos,
mas aquela que definitivamente
se revelará boa para nós”.**

A. J. Cronin

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho

À minha filha, Lia, nascida durante a realização deste estudo, que sem querer, e com graça, inocência e um amor incondicional, me ensinou a ter força e motivação para superar as dificuldades que apareceram em nosso caminho.

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, aos professores e funcionários do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, pela valiosa contribuição à minha formação acadêmica.

À Scheyla e Leonardo, pela dedicação intensa às atividades de laboratório, pela vontade de aprender e capacidade para superar obstáculos.

À Profa. Dra. Ivonete Batista de Araújo, acadêmicos e amigos do Laboratório de Sistemas Dispersos – LASID, que tão calorosamente me acolheram e que muito contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Anselmo Gomes de Oliveira, ao Arnóbio Antônio da Silva Júnior e aos acadêmicos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara - UNESP, pela pronta disposição do laboratório e inestimável suporte prestado para a realização desta pesquisa.

Aos professores e acadêmicos do Laboratório de Materiais Cerâmicos do Departamento de Física da UFRN e também do Laboratório de Pesquisa em Petróleo do Departamento de Química da UFRN, pela prontidão em disponibilizar os equipamentos e análises indispensáveis para a conclusão deste estudo.

Aos meus pais, Francisco e Leonor, não somente pelo apoio recebido em sua forma íntegra durante a realização deste trabalho, mas especialmente pela educação e amor recebidos ao longo de minha vida.

À Cláudia, Lília e Maria, companheiras de todas as horas, irmãs.

À Mariana e Francisquinho, que irradiam luz e alegria por onde passam.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao meu orientador, Sócrates, que com seus conhecimentos, experiência, jovialidade e amizade, contribuiu de maneira ímpar para a concretização deste trabalho, permitindo que este projeto, e porque não dizer sonho, se torne realidade. Saiba que tenho profundo respeito e admiração por você.

SUMÁRIO

1. Introdução	12
2. Revisão da Literatura	14
2.1 Radiação Solar	14
2.2 Agentes Fotoprotetores Inorgânicos	14
2.3 Sistemas Emulsionados	17
2.4 Diagrama de Fases	19
2.5 Tensoativos Não-Iônicos Derivados do Sorbitano	20
2.6 Testes de Estabilidade para Emulsões	21
3. Objetivos	22
3.1 Objetivo geral	22
3.2 Objetivos específicos	22
Capítulo 1	23
Pseudo Ternary Diagram as a Key to Identify Microemulsions Gel-Like for Inorganic Sunscreen Formulations	
Capítulo 2	39
Mecanismos de Agitação Mecânica Direta e de Sonicação Ultrassônica para a Obtenção de Microemulsões	
Capítulo 3	57
Desenvolvimento e Caracterização de Microemulsões Contendo Fotoprotetores Inorgânicos Nanoparticulados	
Capítulo 4	75
Uso do Diagrama Pseudo Ternário como Ferramenta Inicial para o Desenvolvimento de Microemulsões Fotoprotetoras Contendo Óxido de Zinco Nanoparticulado	
Capítulo 5	77
Neoplasias Malignas de Pele e Incidência UV Segundo Regiões do Brasil	
4. Conclusões	80
5. Referências	81

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Curva de atenuação da luz entre macro e micropartículas de ZnO	16
Figura 2. Curva de atenuação da luz entre macro e micropartículas de TiO ₂	16
Figura 3. Representação de diagrama ternário composto por A, B e C (0-100%)	20
Figura 4. Representação da síntese de ésteres de sorbitano	21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
A/O	Emulsões de caráter externo oleoso
CTFA	Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association
EHL	Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo
FDA	Food and Drug Administration
FPS	Fator de Proteção Solar
IC	Índice de Cremagem
IV	Infravermelho
O/A	Emulsões de caráter externo aquoso
TiO ₂	Dióxido de Titânio
USP	The United States Pharmacopeia
UV	Ultravioleta
ZnO	Óxido de Zinco

RESUMO

Os agentes fotoprotetores inorgânicos, representados principalmente pelo óxido de zinco e dióxido de titânio microfinos, têm mostrado grande potencial de proteção contra amplo espectro de radiação UV. O objetivo deste trabalho consiste no desenvolvimento, caracterização e estudo de estabilidade a curto termo de microemulsões contendo agentes fotoprotetores inorgânicos. As microemulsões identificadas pelo diagrama de fases e adicionadas dos ativos fotoprotetores foram elaboradas a partir de dois métodos diferentes e submetidas ao teste de centrifugação e ciclos gelo-degelo, sendo posteriormente caracterizadas pela avaliação macroscópica, teste de diluição, condutividade elétrica, pH, granulometria e determinação de potencial zeta. Este estudo evidencia a influência da adição dos óxidos metálicos na estruturação micelar e distribuição de tamanho de partículas das microemulsões.

Palavras-chave: microemulsão, diagrama de fases, óxido de zinco, dióxido de titânio

ABSTRACT

The inorganic actives, represented mainly by microfine zinc oxide and titanium dioxide, have shown great potential to protect against large UV spectrum. The aim of this study is the development, characterization and analysis of stability in the short term of microemulsions containing inorganic fotoprotection agents. The microemulsions identified by the phases diagram containing the metallic oxides were produced by two different methods and subjected to the centrifugation test and thermal stress cycles, and subsequently characterized by macroscopic evaluation, test dilution, electrical conductivity, pH, particle size, and zeta potential. This study highlights the influence of the metal oxides addition in the structure and distribution of micelles in the microemulsions.

Keywords: microemulsion, phases diagram, zinc oxide, titan dioxide

Capítulo 5

Publicado nos Anais do Congresso de Ciências da Saúde da Universidade de Araraquara, havendo recebido o Prêmio Especial de Melhor Trabalho.

Neoplasias Malignas de Pele e Incidência UV Segundo Regiões do Brasil

Loffredo, L.¹; Loffredo, M. C.M.²; Egito, E. S. T.¹

¹Faculdade de Farmácia - UFRN

²Faculdade de Engenharia Mecânica - UNICAMP

Atualmente muito se tem discutido nos campos farmacêutico e dermocosmético sobre os riscos da exposição à radiação ultravioleta (UV), visto que esta faixa de espectro representa o maior poder energético da emissão solar, capaz de penetrar e permanecer quase totalmente retida nas primeiras camadas celulares do tecido epidérmico. A exposição à radiação ultravioleta (UV) proveniente do Sol é considerada a principal causa de neoplasias malignas de pele, dos tipos melanoma e não-melanoma. O Índice Ultravioleta (IUV) é uma medida da intensidade do espectro UV incidente na superfície terrestre, sendo classificado, segundo a OMS, em cinco categorias: baixa, moderada, alta, muita alta e extrema. Este trabalho tem por objetivo fazer uma análise da incidência de neoplasias malignas de pele segundo as regiões do Brasil no período de 2000 a 2007 e Índice Ultravioleta médio calculado para o território nacional. A análise dos dados de neoplasias de pele no período de 2000 a 2007 foi feita pelo estudo dos arquivos do Banco de Dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS) disponíveis *online*. Os dados de incidência UV no Brasil, representados pelo cálculo do IUV, foram coletados do Centro de Pesquisas Meteorológicas e Climáticas Aplicadas à Agricultura da UNICAMP (CEPAGRI) disponíveis *online*. Maiores incidências de neoplasias malignas de pele e, entre elas, de melanoma, foram observadas nas regiões Sul e Sudeste, que apresentam IUV inferior às demais regiões. Sendo a faixa de espectro UV considerada a principal causa de neoplasias malignas de pele, poderia-se explicar este fato por se tratar de regiões com avançado sistema de coleta de dados e informação, além de melhor qualidade de diagnóstico. Deve-se considerar, também, o grande contingente de imigração italiana e alemã, cujas tonalidades de pele estão relacionadas ao aumento da taxa de morbidade. Por outro lado, as menores incidências nas regiões Norte, Nordeste e Centro Oeste podem ser explicadas pela subnotificação dos casos. Como conclusão, regiões com menores taxas concorrem com maior exposição UV, importante fator de risco para neoplasias malignas de pele,

reforçando a necessidade de melhoria na qualidade dos dados e também de informação quanto à proteção solar.

4. CONCLUSOES

O estudo do diagrama de fases se mostrou uma técnica útil para a identificação das diferentes regiões geradas, bem como os limites de máximas e mínimas concentrações dos componentes para obtenção de diferentes estruturas dispersas. As microemulsões e microemulsões-gel evidenciadas a partir de tais diagramas se destacam primeiramente por serem compostas por tensoativos não iônicos com baixo potencial de toxicidade cutânea, e também por oferecerem condições ideais para a incorporação de partículas de óxido de zinco ou dióxido de titânio nanoparticulados como agentes fotoprotetores. Paralelamente, a comparação entre os métodos de emulsificação por sonicação e por ultrassom aponta a maior eficiência da primeira técnica para a obtenção de formulações micro e nanoestruturadas. Desta forma, justifica-se o estudo científico e tecnológico destes sistemas como meio de obtenção de microemulsões fotoprotetoras estáveis.

Os sistemas desenvolvidos neste estudo são termodinamicamente estáveis, opticamente transparentes e constituem uma mistura de líquidos imiscíveis estabilizados pela combinação de tensoativo e co-tensoativo, sendo, portanto, caracterizados como microemulsões, consideradas formulações ideais para a veiculação de agentes fotoprotetores inorgânicos. Alterações na formulação base foram detectadas entre a incorporação de ZnO e TiO₂ micronizados.

5. REFERÊNCIAS

1. Dransfield GP. Inorganic sunscreens. *Radiat Prot Dosim.* 2000;91(1-3):271-3.
2. Moseley H, Cameron H, MacLeod T, Clark C, Dawe R, Ferguson J. New sunscreens confer improved protection for photosensitive patients in the blue light region. *Brit J Dermatol.* 2001 Nov;145(5):789-94.
3. Holubar K, Schmidt C. Historical, anthropological, and biological aspects of sun and the skin. *Clin Dermatol.* 1998 Jan-Feb;16(1):19-22.
4. Salvador A, Chisvert A. Sunscreen analysis: A critical survey on UV filters determination. *Anal Chim Acta.* 2005;537(1-2):1-14.
5. Clin D, DeBuys HV, Levy SB, Murray JC, Madey DL, Pinnell SR. Modern approaches to photoprotection. *Dermatol Clin.* 2000 Oct;18(4):577.
6. Wolf R, Wolf D, Morganti P, Ruocco V. Sunscreens. *Clin Dermatol.* 2001 Jul-Aug;19(4):452-9.
7. Prista NL, Alves AC, Morgado R. Formas Farmacêuticas Obtidas por Dispersão Mecânica. *Tecnologia Farmacêutica.* 5 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 1995. p. 599-623.
8. Lieberman HA, Rieger MM, Banker GS. Pharmaceutical dosage forms-dispersed systems. 1 ed. New York; 1988. p. 49-90; 210-12.
9. Tenjarla S. Microemulsions: An overview and pharmaceutical applications. *Crit Rev Ther Drug.* 1999;16(5):461-521.
10. Langevin D. Recent Advances in the Physics of Microemulsions. *Phys Scripta.* 1986;T13:252-8.
11. Aboofazeli R, Patel N, Thomas M, Lawrence MJ. Investigations into the formation and characterization of Phospholipid Microemulsions .4. Pseudo-Ternary Phase-Diagrams of Systems Containing Water-Lecithin-Alcohol and Oil - the Influence of Oil. *Int J Pharm.* 1995 Oct;125(1):107-16.
12. Ansel HC. Suspensões orais, emulsões e géis. *Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos.* 6 ed. São Paulo; 2000. p. 197-216.
13. Lawrence MJ, Rees GD. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. *Adv Drug Deliver Rev.* 2000 Dec;45(1):89-121.
14. Mackay RA. Use of Triangular Diagrams in the Study of Emulsions. In: Becher P, editor. *Encyclopedia of Emulsion Technology.* 3 ed. New York; 1983. p. 223-37.

15. Kabir ME, Saha MC, Jeelani S. Effect of ultrasound sonication in carbon nanofibers/polyurethane foam composite. *Mat Sci Eng A-Struct* 2007 [citado 12/02/2007]; Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TXD-4MVF4XY-B/2/31083eae3bf6612221067440fda5a7af>
16. Aikens P. Nanomateriais proporcionam proteção solar de amplo espectro. *Cosmet Toiletries* (Ed. Português). 2006;18:60-70.
17. Diffey BL, Tanner PR, Matts PJ, Nash JF. In vitro assessment of the broad-spectrum ultraviolet protection of sunscreen products. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(6):1024-35.
18. Mitchnick MA, Fairhurst D, Pinnell SR. Microfine zinc oxide (Z-Cote) as a photostable UVA/UVB sunblock agent. *J Am Acad Dermatol* 1999 Jan;40(1):85-90.
19. Pinnell SR, Fairhurst D, Gillies R, Mitchnick MA, Kollias N. Microfine zinc oxide is a superior sunscreen ingredient to microfine titanium dioxide. *Dermatol Surg*. 2000 Apr;26(4):309-13.
20. Dunford R, Salinaro A, Cai LZ, Serpone N, Horikoshi S, Hidaka H, et al. Chemical oxidation and DNA damage catalysed by inorganic sunscreen ingredients. *Febs Lett*. 1997 Nov;418(1-2):87-90.
21. Serpone N, Salinaro A, Emeline AV, Horikoshi S, Hidaka H, Zhao JC. An in vitro systematic spectroscopic examination of the photostabilities of a random set of commercial sunscreen lotions and their chemical UVB/UVA active agents. *Photochem Photobiol Sci*. 2002 Dec;1(12):970-81.
22. Mitchnick MA, Fairhurst D, Pinnell SR. Microfine zinc oxide (Z-Cote) as a photostable UVA/UVB sunblock agent. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Jan;40(1):85-90.
23. Fairhurst D, Mitchnick M, Kollias N, Gillies R, Pinnell S. Microfine zinc oxide (Z-cote) and microfine titanium dioxide - A critical comparison of their use as physical sunscreen actives. *J Invest Dermatol*. 1999 Apr;112(4):612-.
24. Serpone N, Dondi D, Albini A. Inorganic and organic UV filters: Their role and efficacy in sunscreens and suncare products. *Inorg Chim Acta*. 2007;360(3):794-802.
25. Gamer AO, Leibold E, van Ravenzwaay B. The in vitro absorption of microfine zinc oxide and titanium dioxide through porcine skin. *Toxicol In Vitro*. 2006 Apr;20(3):301-7.
26. Florence AT AD. *Princípios Físico-Químicos em Farmácia*ed. São Paulo; 2003.
27. Warisnoicharoen W, Lansley AB, Lawrence MJ. Nonionic oil-in-water microemulsions: the effect of oil type on phase behaviour. *Int J Pharm*. 2000;198(1):7-27.

28. Baker RC, Florence AT, Tadros TF, Wood RM. Investigations into the Formation and Characterization of Microemulsions. Phase Diagrams of the Ternary-System Water Sodium Alkyl Benzene Sulfonate Hexanol and the Quaternary System Water Xylene Sodium Alkyl Benzene Sulfonate Hexanol. *J. Colloid Interface Sci.* 1984;100(2):331-31.
29. The United States Pharmacopeia. 27 ed. Rockville: United Pharmacopeial Convention; 2004.
30. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. ANVISA. Guia de Estabilidade. Séries Temáticas; 2007. [citado 06/03/2007]; Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/series/cosmeticos.pdf>
31. Ferrari M, Monteiro LCL, Netz DJA, Rocha-Filho PA. Identifying Cosmetic Forms and Crystalline Phases from Ternary Diagram. *Cosmet Toiletries.* 2003;118(8):61-70.
32. Willmann H, Walde P, Luisi L, Gazzaniga AF. Lecithin organogels as matrix for transdermal transport of drugs. *J. Pharm. Sci.* . 1992;81:871-4.