



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE FARMÁCIA**

ALEXSANDRA CONCEIÇÃO APOLINÁRIO

**USO DA FERRAMENTA DE PLANEJAMENTO FATORIAL NA OBTENÇÃO DE
EMULSÕES NÃO IÔNICAS FOTOPROTETORAS**

CAMPINA GRANDE-PB

2011

ALEXSANDRA CONCEIÇÃO APOLINÁRIO

**USO DA FERRAMENTA DE PLANEJAMENTO FATORIAL NA OBTENÇÃO DE
EMULSÕES NÃO IÔNICAS FOTOPROTETORAS**

Monografia apresentada ao Curso de Graduação de Farmácia com formação Generalista da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do grau de bacharel.

ORIENTADOR: PROFESSOR Dr. JOSÉ ALEXSANDRO DA SILVA

CAMPINA GRANDE-PB

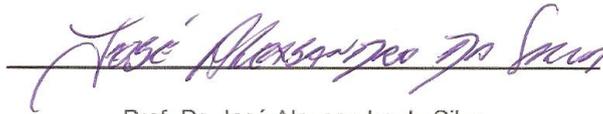
201

ALEXSANDRA CONCEIÇÃO APOLINÁRIO

**USO DA FERRAMENTA DE PLANEJAMENTO FATORIAL NA OBTENÇÃO DE EMULSÕES
NÃO IÔNICAS FOTOPROTETORAS**

Aprovado em 15/06/ 2011

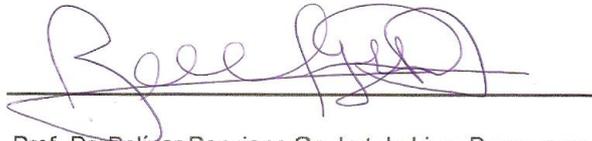
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. José Alexandre da Silva

Departamento de Farmácia/CCBS/UEPB

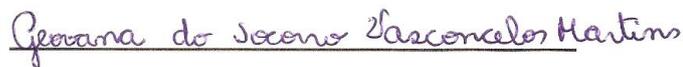
(Orientador)



Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno

Departamento de Farmácia/CCBS/UEPB

(Examinador)



Profª. Msc. Geovana do Socorro Vasconcelos Martins

Departamento de Química/ CCT/ UEPB

(Examinadora)

DEDICATÓRIA

“Antes de tudo e de todos a meus pais:

Francisco de Assis Apolinário, meu exemplo de amor à família, de zelo ao trabalho e de esforço para fazer sempre o melhor para me fazer feliz, para que nunca me faltasse nada, para que eu me tornasse uma mulher feita de amor e conquistas. Um homem digno e honrado...

Maria da Conceição Apolinário, meu espelho de ser humano que sempre foi o aconchego do lar, minha amiga, minha conselheira, que sempre esteve a meu lado, que me ajudou a ser uma mulher guiada pelo bem e pelos desejos mais profundos. Sem vocês eu não teria chegado aqui. Vocês são meu orgulho, minha garra, meu amor, minha vitória, minha sabedoria, meu incentivo, enfim, são a base de minha vida. Não tenho palavras nem tenho dias de vida suficientes para agradecer a vocês tudo que fizeram e fazem por mim, toda dedicação e renúncia para realizar meus sonhos, por terem me protegido com tanto amor.”

A minha “tia Sílvia” e minha “prima Shirley” que ao lado da minha mãe sempre participaram da minha formação como mulher e como profissional.

A Clésia Oliveira Pachú, que foi uma amiga muito especial. Obrigada...

A Ana Cláudia Dantas de Medeiros, meu exemplo na universidade de **grandeza pessoal e profissional**, a quem confiei sempre às opiniões que precisei na vida acadêmica. Obrigada...

A José Alexsandro da Silva, a quem posso chamar de **DIAMANTE**: pedra resistente , a mais resistente da natureza, dura, mas que encanta, que brilha, que é valiosa, é uma jóia rara e portanto especial. Obrigada...

AGRADECIMENTOS

Agradecer a Deus é uma redundância, a Ele pertence todas as coisas...só a Ele à honra!

A universidade Estadual da Paraíba, exemplo de instituição séria e comprometida com a formação superior

Ao Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Ao meu amado Departamento de Farmácia

A todos os professores do curso de farmácia, em especial aqueles que me orientaram em trabalhos acadêmicos: Maria do Socorro Ramos de Queiroz, Clésia Oliveira Pachú, Francisco Ramos de Brito, Ivan Coelho Dantas; Josimar dos santos Medeiros, Zilka Nanes.

A professora Vanda, de quem fui monitora, a quem admiro a serenidade e firmeza nos atos.

A Zilka, minha amiga, alguém que é especial pela verdade de seu coração, a quem confio os melhores assuntos da vida: os do coração

A professora Letícia Mayer, uma mulher extraordinária repleta de bons sentimentos e que faz o bem sem olhar a quem.

A Josimar, um ícone profissional e especialmente um exemplo de bom senso e atitudes justas... a quem admiro imensamente

A professora Rose pela disponibilidade sempre que precisei, um exemplo de humildade, serenidade e competência

A Professora Rossana que sempre se preocupou comigo, sempre demonstrou atenção e apreço a mim;

Ao professor Thúlio que conquista a todos pela bondade de coração.

Ao professor Bolívar, pelas parcerias acadêmicas, presença marcante e ao mesmo tempo mansa e humilde.!

Ao professor Délcio pela generosidade, simpatia e disponibilidade em ajudar

A professora Geovana por ter aceito meu convite e pelo apoio de sempre.

A secretaria Paizinha, pela amizade e carinho, conselhos, incentivo, solidariedade etc etc etc...

A secretária Dilma Alcântara, pela amizade e carinho, pelas conversas, risadas...

Ao funcionários, seu Aluizio 1 e 2, seu Adalberto e seu Maurício pela solicitude de sempre, pelo respeito, por poder contar sempre com vocês, pela sinceridade e carinho com que sempre me trataram...Pessoas que fazem parte da evolução da UEPB

As técnicas de laboratório Maria, Lourdinha, Dona Eunice, Fátima, Fabiana, seu Josuer pela solidariedade sempre que precisei, pelo carinho, palavras de apoio... Pessoas que também fazem parte da evolução da UEPB

A Didida, pelo carinho

A Roberto da Farmácia -Escola, pessoa que marca por sua generosidade, boa vontade e bom humor...

A Euclides do LAC que marca pela educação, generosidade e gentileza...

A Graça do LAC, um ícone de responsabilidade, compromisso e pontualidade,

A Mariquinha, Jô e Clebson do LAC e Zefinha da Farmácia -Escola que sempre foram simpáticos e cordiais, que sempre estiveram presentes nos meus anseios na jornada acadêmica.

A George do Lac, um exemplo de homem digno, competente e inteligente

A Lidiane Correia Pinto do Certibio pela amizade, por tanto me ouvir quando precisei e especialmente pelo exemplo de simplicidade diante de tanta competência

A minha amiga Michelle da Farmácia escola, com quem tanto conversei sobre os melhores assuntos da vida: *os do coração...*

A seu Cláudio do departamento de biologia que foi alguém com quem contei nas diversas situações em que precisei

A Geramano Veras do Departamento de Química pelo apoio sempre que precisei, de modo solícito, cordial e educado..

Ao lapeca pelo espaço concedido

Aos técnicos do departamento de química, Antonio, Ricardo, Gilson e ao químico Franscisco pela ajuda nos meus trabalhos acadêmicos, simpatia e acima de tudo pela boa vontade em me ajudar

Ao nupea, pelo espaço concedido na pessoa da professora Vanúzia

Aos funcionarios da biblioteca central

A Laércio e seu Edmundo da Xerox, pessoas inesquecíveis, amados!!

Aos meus colegas de turma, em especial minhas grandes amigas e confidentes do coração Lorena e Marília, com quem sempre contei, que tanto me deram forças em momentos difíceis e aos meninos mais lindos do mundo: Adailton, Augusto, Daniel e Gustavo, meus parceiros, meus irmãos.

A Minha amiga de bancada e de vida Sallett, alguém que me é modelo de competência e simplicidade ímpares, que muito me ensinou.

A todos do 5º período e do 9º período, meus lindinhos que guardo no coração....Aos meninos do 7º período...

A Amanda minha colega na jornada acadêmica com quem descobri ter muito em comum.

A Cinthya , exemplo de tranquilidade e paciência.

A Bruno Samid, garoto de ouro, coração bom e alegria verdadeira que contagia, que foi quem me ajudou nos momentos difíceis e conturbados de minha vida acadêmica, com palavras e ações.

A Diego, companheiro de IC, que tem uma inteligência mansa e sutil que me agrada pela humildade.

A Felipe pela disponibilidade de sempre em ajudar, sempre sendo gentil e solícito, xodó do departamento de farmácia

A Dayanne pela boa vontade de procurar contribuir com meus trabalhos, alguém que em pouco tempo teve tanta vontade de ajudar que me aliviou em muito as sobrecargas, minha bonequinha linda...

As turmas das quais fui monitora

Ao meu amigo e irmão Diego que muito me ajudou quando tanto precisei, sem pedir nada em troca, amizade verdadeira e rara que tenho o privilegio de ter e levar por toda vida!

“Eu que busquei respostas antes que me fizessem perguntas, que imaginei chegar a todos os lugares onde já fui antes mesmo de conhecê-los, que procurei calor antes do frio e sombra antes do calor, que quis dançar antes da música começar a tocar porque sabia que ela ia tocar tão logo eu dançasse. Eu que doei antes que me pedissem e que aceitei antes que me oferecessem, eu que senti o perfume da flor quando vi a semente, que gritei gol só de ver meu time entrar em campo, que vi o raio do sol quando era noite e o brilho das estrelas quando era dia. Eu que quando criança tive que ter a maturidade de um adulto e vivenciar situações feitas pra gente grande e hoje como adulta sinto a impaciência de meu pulso de mulher que paradoxalmente me enche com a compreensão de uma esposa e a dedicação de uma mãe que ainda não sou. Pois é, eu que sempre boto o carro na frente dos bois cheguei até aqui trazida por amor e paixão, que me deixaram acordar cedo na chuva e no frio do brejo sem reclamar, renunciar desejos de menina e de mulher sem me angustiar, me calar quando queria falar, segurar o gênio, mas nunca o sorriso, esperar por algo que nem sabia se realmente existia. Ah! Eu amo e sou apaixonada por tudo que vida me deu. A trajetória foi repleta de circunstâncias, posso dizer que nunca tive sorte porque preferi o trabalho árduo, mente, vistas e pernas cansadas que podiam até não me dá o que buscava, mas me traziam a sensação que tinha feito o que pude fazer, dado meu melhor e isso sempre foi mais gostoso do que a ilusão da sorte...Mas em toda trajetória há tristezas e na minha não foi diferente elas estiveram presentes e posso parafrasear Arthur Schopenhauer e dizer que a ousadia depois da prudência foi condição especial da minha felicidade, mas também me fez pagar preços altos: de um lado a audácia advinda da ousadia que me impulsionava a querer voar sempre alto, a querer agir, mas de outro lado a renúncia advinda da prudência para ficar onde sempre estive, para esperar por quem estava ao meu lado em qualquer lugar ou momento, fosse quem fosse. Mas as alegrias sempre foram maiores: nunca usei as ferramentas que tive para montar um castelo suntuoso e me abrigar em busca de proteção e conforto, porque preferi me abrigar nos corações e não nos concretos...Pois é... eu que sempre botei o carro na frente dos bois, cheguei aqui...Pronta? Não sei. Só sei que sou assim, uma menina que pensa com a sabedoria de uma mulher e uma mulher que sente com a pureza de uma menina... sou assim com virtudes e defeitos como qualquer ser humano, disposta a me corrigir, a melhorar, mas o mais importante, estou certa de uma coisa: quando não pude semear o bem porque faltava um solo fértil, o mal não semeiei...”

*“Seja princesa, ou seja, lavadeira
Pra ir mais alto vai ter que suar”*

Acioli Neto

RESUMO

O desenvolvimento farmacotécnico de protetores solares engloba diversas vertentes no campo das Ciências Farmacêuticas, tais como: descoberta de novos compostos com ação fotoprotetora, avaliação qualitativa do sinergismo entre diferentes filtros na elevação do fator de proteção solar, elaboração de veículos com características biofarmacêuticas e comercialmente favoráveis, testes de verificação da permeação das substâncias ativas através da pele, entre outros. Este trabalho objetivou através da ferramenta de planejamento fatorial desenvolver emulsões fotoprotetoras e avaliar parâmetros físico químicos de estabilidade bem como determinar o fator de proteção solar das mesmas. O planejamento foi do tipo 2^3 e teve como variáveis de entrada a concentração e o tipo de base autoemulsionante bem como o tipo de emoliente e como variáveis resposta: pH, condutividade, tamanho de gotículas, espalhabilidade, além de ter sido determinado o fator de proteção solar. Verificou-se que o modelo utilizado mostrou-se útil à otimização da farmacotécnica empregada no desenvolvimento dos fotoprotetores, uma vez que análise estatística revelou influência significativa de certos fatores sobre alguns dos parâmetros físicoquímicos estudados. Diante disto, pode-se inferir que no contexto atual das Ciências Farmacêuticas, especialmente no que diz respeito ao desenvolvimento farmacotécnico de produtos, a ferramenta de planejamento fatorial oferece um caminho rápido, organizado e com respaldo estatístico, o qual permite a correção de empecilhos comuns à formulação de fotoprotetores solares.

Palavras-chave: Fotoprotetor solar; Planejamento fatorial; Estabilidade físico-química de semissólidos

ABSTRACT

Technical development of sunscreens encompasses various aspects in the field of pharmaceutical sciences, such as: discovery of new compounds with qualitative and quantitative photoprotective action, assessment of synergism between different filters in the elevation of the sun protection factor, preparing vehicles with biopharmaceutical characteristics and commercially advantageous, verification tests of the permeation of active substances through the skin, among others. This work was through factorial development planning tool for photoprotective emulsions and evaluate physical and chemical parameters of stability as well as determine the sun protection factor. The planning was the type 2³ and took as input variables and the concentration of base type autoemulsifying as well as the type of emollient and as variables: pH, conductivity, droplet size, dispersibility, determined the sun protection factor. The model proved useful for optimization of pharmaceuticals employed in development of photoprotectors, since statistical analysis showed significant influence of certain factors on some of the physicochemical parameters studied. Before this, one can infer that in the current context of pharmaceutical sciences, especially the development-technical products, the planning tool provides a fast path factorial, organized and with statistical support, which allows correction of common obstacles to developing solar photoprotectors.

Keywords: Solar sunscreens, Factorial design, Physicochemical stability of semisolid

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ação de filtro solar químico estável: neste caso a molécula recupera a configuração eletrônica original e conseqüentemente a capacidade fotoprotetora	21
Figura 2 - Ação de filtro solar químico instável: neste caso a molécula não recupera a configuração eletrônica original e conseqüentemente a capacidade fotoprotetora é cessada	22
Figura 3 - Mecanismo de ação dos filtros solares físicos: neste caso a camada do filtro promove a reflexão dos raios UVA e UVB	23
Figura 4 - Representação esquemática dos tipos de emulsões conforme a fases dispersa	27
Figura 5 - Ação dos tensoativos na interface óleo/água	28
Figura 6 - Possíveis instabilidades físicas das emulsões.....	29
Figura 7 - Sequência de testes realizados para determinação da estabilidade das emulsões fotoprotetoras	39
Figura 8 - Não separação de fases após a centrifugação.....	40
Figura 9 - Valores observados versus valores previstos.....	45
Figura 10 - Valores observados versus valores previstos para condutividade.....	47
Figura 11 - Fenômeno de cremagem em formulação F1 Erro! Indicador não definido.	
Figura 12 - Fenômeno de coalescência em formulação F2. Erro! Indicador não definido.	
Figura 13 - Espalhabilidade das formulações fotoprotetoras	48
Figura 14 – Medida do FPS das formulações.	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Relação entre o efeito eritematogênico e a intensidade da radiação em cada comprimento de onda	25
Tabela 2 - Planejamento fatorial 2^3 empregado no desenvolvimento das formulações. ...	34
Tabela 3 - Especificações das formulações desenvolvidas sob o planejamento fatorial...	34
Tabela 4 - Composição quali-quantitativa do fotoprotetor solar FPS estimado médio.	35
Tabela 5 – Medida de pH das formulações	43
Tabela 6 – Aferição da condutividade ($\mu\text{S cm}^{-1}$) das formulações.....	44
Tabela 7 - Análise de variância para variável resposta condutividade	44
Tabela 8 - Tamanho de gotículas das formulações.....	46
Tabela 9 - Análise de variância para variável resposta tamanho de gotículas	46

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

O/A – Óleo em água

SBD- Sociedade Brasileira de Dermatologia

INCA- Instituto Nacional de Combate ao Câncer

RDC- Resolução da Diretoria Colegiada

UV- Ultravioleta

PABA- Ácido paraaminobenzóico

FPS- Fator de Proteção Solar

FC - fator de correção

EE- efeito eritemogênico

FDA- Food and drug administration

DIN- Deutsches Institut fur Normung

SAA- Standards Association of Austrália

COLIPA- European Cosmetics Trade Association

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A/O- Água em óleo

A/O/A- Água em óleo em água

O/A/O- Óleo em água em óleo

EHL- Equilíbrio hidrófilolipófilo

pH- potencial hidrogeniônico

CV- Coeficiente de variação

IM- Intensamente modificada

M- Modificada

LM- Levemente modificada

N- Normal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVOS	18
2.1	OBJETIVO GERAL	18
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3	REFERENCIAL TEÓRICO	19
3.1	FOTOPROTETORES SOLARES	19
3.1.1	Classificação dos Filtros solares	20
3.1.2	Determinação do fator de proteção solar (FPS)	23
3.1.3	Veículos para incorporação de fotoprotetores	25
3.2	EMULSÕES	26
3.2.1	Emulsificação: tensoativos e EHL	27
3.2.2	Estabilidade dos sistemas emulsionados	29
3.2.3	Ensaio de estabilidade de emulsões	30
3.2.4	Influência dos agentes emulsionantes e emolientes em emulsões fotoprotetoras	31
4	METODOLOGIA	33
4.1	CONTEXTUALIZAÇÃO DO TRABALHO	33
4.2	MATERIAIS	33
4.2.1	Equipamentos	33
4.2.2	Reagentes	33
4.3	PLANEJAMENTO FATORIAL E DESENVOLVIMENTO DAS FORMULAÇÕES	34
4.4	AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DAS FORMULAÇÕES	36
4.4.1	Análise macroscópica	36
4.4.2	Estabilidade preliminar	36
4.4.3	Caracterização físico-química	36
4.5	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FOTOPROTETORA	38
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
5.1	ANÁLISE MACROSCÓPICA	40

6.2 Estabilidade preliminar.....	41
6.2.1 Centrifugação.....	41
5.3 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA.....	42
5.3.1 pH.....	42
5.3.2 Condutividade	43
5.3.3 Tamanho de gotículas.....	45
5.3.4 Espalhabilidade.....	47
5.3.5 Fator de proteção solar	48
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
REFERÊNCIAS	52

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento farmacotécnico de protetores solares engloba diversas vertentes no campo das ciências farmacêuticas, tais como: descoberta de novos compostos com ação fotoprotetora, avaliação quali-quantitativa do sinergismo entre diferentes filtros na elevação do fator de proteção solar, elaboração de veículos com características biofarmacêuticas e comercialmente favoráveis, testes de verificação da permeação das substâncias ativas através da pele, entre outros (DAL' BELO, 2008; MOTA et al., 2008; PEREIRA, 2008; VELASCO et al., 2008; SURMAN et al., 2009). O farmacêutico deve atentar que o desenvolvimento de fotoprotetores eficazes não envolvem apenas aspectos relativos aos tipos e quantidades de filtros solares, uma vez que a elaboração de uma formulação estável do ponto de vista físico-químico, com características cosméticas favoráveis especialmente no que diz respeito ao aspecto do sensorial é essencial a aceitação do produto final.

Quando se trata dos sistemas para veiculação dos ativos protetores, as emulsões constituem-se nos veículos mais comuns para filtros solares, tanto na forma de cremes como também de loções (FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007; PROENÇA et al., 2009). Veículos oleosos e emulsões O/A aumentam a proteção contra a ação da luz formando uma película de revestimento com propriedade emoliente, hidratando a pele, criando um obstáculo à penetração luminosa (FLOYD et al., 1997). No entanto, diversos entraves permeiam o processo de obtenção de emulsões com características cosméticas favoráveis. Asseverando essa afirmação, no que diz respeito às emulsões como veículos cosméticos e farmacêuticos, diversas pesquisas descrevem seu caráter termodinamicamente instável, o que resulta em um tempo de vida prateleira limitado. A instabilidade destas formulações farmacêuticas pode ser detectada em alguns casos por uma mudança na aparência física, como alterações na cor, odor e na textura, enquanto em outros casos, podem ocorrer alterações químicas que não são evidentes e que só podem ser verificadas por análises químicas (BABY et al., 2008; PIANOVSKI et al., 2008; VELASCO et al., 2008; LANGE, HEBERLE; MILAO, 2009; PRESTES et al., 2009).

Os componentes de uma emulsão, especialmente se essa formulação tiver finalidade fotoprotetora, são fundamentais no que diz respeito à estabilidade e eficácia do produto (FRANGE; GARCIA, 2009). Os fotoprotetores apresentam peculiaridades

inerentes ao seu uso como a necessidade de formar uma película protetora na pele e não permear para circulação sistêmica, não ser removido pela água, apresentar uma espalhabilidade que agrade ao consumidor, ser de preferência insípida, inodora e incolor, ser compatível com formulações cosméticas e é claro deve proteger a pele da radiação. Alguns componentes como os agentes emulsificantes, os emolientes e umectantes exercem papel farmacotécnico primordial para garantir algumas dessas propriedades (MILESI; GUTERRES, 2002; RIBEIRO, 2004; COELHO, 2005; CHORILLI; CAMPOS; BOLFARINI, 2009).

Nesse sentido ao formular um protetor solar, deve-se estar atento aos aspectos de apelo biofarmacotécnico, cosmético e econômico de modo a racionalizar o qualitativo e quantitativo bem como desenvolver veículos estáveis e com características adequadas do ponto vista técnico e legal (BORGHETTI; KNORST, 2006; ANGELI, 2007; SURMAN et al., 2009).

Diante do exposto, o presente trabalho objetiva desenvolver e avaliar a estabilidade de emulsões fotoprotetoras segundo planejamento fatorial, de modo a obter-se uma formulação com a maior capacidade possível de proteção solar e adequada estabilidade.

OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Desenvolver e caracterizar do ponto de vista físico-químico emulsões fotoprotetoras obtidas por meio da ferramenta de planejamento fatorial.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Elaborar emulsões fotoprotetoras com diferentes composições em relação as variáveis de entrada tipo e concentração de base autoemulsionante e tipo de emoliente;
- Avaliar a interação entre as variáveis de entrada e resposta segundo o modelo estatístico da matriz fatorial.
- Caracterizar as emulsões segundo parâmetros organolépticos, físico-químicos, de estabilidade e de eficácia de fotoproteção;

REFERENCIAL TEÓRICO

3.3 FOTOPROTETORES SOLARES

Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 47, de 16 de março de 2006, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), filtros solares são substâncias que, quando adicionadas aos produtos para proteção solar, têm a finalidade de filtrar certos raios ultravioletas, visando proteger a pele de efeitos danosos causados por essa radiação. No Brasil, os fotoprotetores enquadram-se na categoria de cosméticos, com *grau de risco 2*, conforme RDC nº 211, pois são produtos com indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados quanto ao modo e restrições de uso (BRASIL, 2005; BRASIL, 2006). Esse controle legal e técnico direcionado aos protetores solar é fundamentalmente importante à medida que nas duas últimas décadas seu uso vem sendo extensamente propagado diante do fato de que em vários países, dados epidemiológicos mostram aumento das neoplasias cutâneas, particularmente dos tumores epidérmicos, o que é atribuído, entre outros fatores, ao aumento da exposição da população a radiação solar sem proteção (ANGELI, 2007).

O espectro eletromagnético da radiação solar pode ser dividido em duas regiões de acordo com a capacidade de ionização atômica: radiação ionizante e radiação não-ionizante. A radiação ionizante é subdividida em raios-X e raios gama, enquanto a radiação não ionizante compreende a ultravioleta (UV), com comprimento de onda entre 100 e 400 nm, a luz visível, de 400 a 700 nm e a infravermelha, de 800 a 1700 nm. A radiação UV é a principal responsável pelos fotodanos cutâneos bem como por alterações mutagênicas, imunossupressoras e carcinogênicas. Na prática, é comum separar a radiação UV em três partes: UVC (100-280 nm), UVB (280-320 nm) e UVA (320-400 nm) (ARAÚJO; SOUZA, 2008; NASCIMENTO et al., 2009). A primeira é responsável pela pigmentação cutânea imediata, pois provoca a fotoxidação da leucomelanina, presente nas células das camadas externas da epiderme, levando ao bronzeamento. A radiação UVB é a maior responsável pelo aparecimento de eritemas e queimaduras. O eritema causado por UVB ocorre em duas fases distintas: uma imediatamente após o início à exposição e outra após 3 ou 4 horas, a qual atinge o máximo entre 12 a 24 horas e diminui após 72 horas (DAL'BELO, 2008). Os raios UVA são responsáveis pelo

envelhecimento precoce, doenças fotossensibilizantes e também contribuem para o desenvolvimento do câncer de pele, devido a sua penetração mais profunda na pele, chegando a atingir a derme e provocar alterações das fibras colágenas, elásticas e formação de radicais livres (FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007; NASCIMENTO et al., 2009).

Apesar de ser uma preocupação atual, a utilização de produtos com objetivo de promover a fotoproteção remete ao século passado. Em 1928, nos Estados Unidos, registrou-se o primeiro uso documentado do filtro solar, uma emulsão composta de salicilato e cinamato de benzil. Na década de 1930, o químico australiano H.A. Milton Blake formulou um agente protetor contendo 10% de salol. Em 1935, surgiram, nos EUA, loções protetoras com compostos de ácido oléico, quinino e bisulfato de quinino. Em 1936, surgiu o primeiro filtro solar produzido em escala comercial pela L'Oréal®. Na década de 1940, os dermatologistas começaram a prescrever o ácido paraaminobenzóico -PABA na forma de creme em solução aquosa ou em álcool, sendo patenteado em 1943. Continuaram a serem prescritos na década de 1950 e 1960, quando a alergia ao PABA mostrou-se muito freqüente e na década de 1970 os filtros começaram a trazer em seus rótulos a inscrição "sem PABA". Ao longo das décadas os estudos continuaram e em 1990, a indústria disponibilizou no mercado produtos com proteção UVA/UVB (SUSANA, 2008).

Assim os protetores solares compõem uma classe especial de produtos voltados para os cuidados pessoais que contêm ingredientes ativos capazes de absorver, refletir e dispersar a radiação UV.

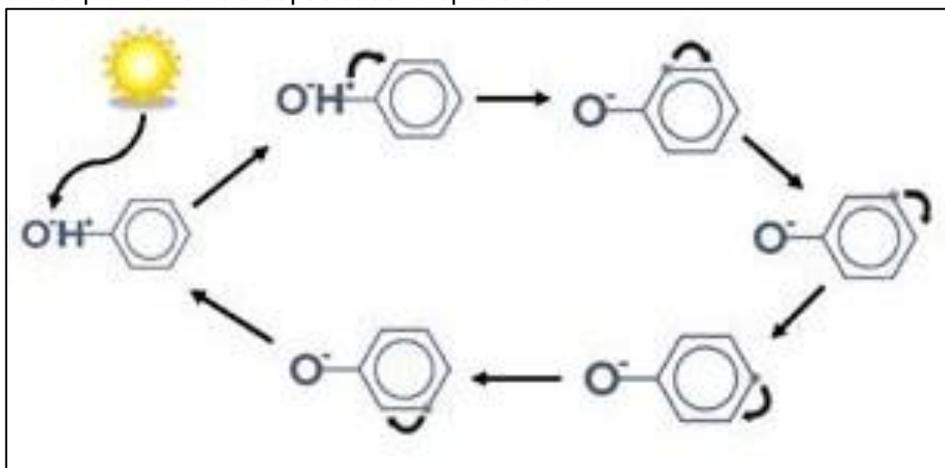
3.3.1 Classificação dos Filtros solares

Existem duas classes de filtros solares: orgânicos e inorgânicos, classificados rotineira e respectivamente como filtros de efeito químico (filtros químicos) e filtros de efeito físico (filtros físicos). Geralmente, os compostos orgânicos protegem a pele pela absorção da radiação e os inorgânicos, pela reflexão da radiação. Existem no mercado, atualmente, filtros orgânicos que além de absorver, refletem a radiação UV (FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007).

Os filtros orgânicos podem ser estáveis e instáveis, no geral apresentam um grupo doador de elétrons, como uma amina ou um grupo metoxila, na posição orto ou para do anel aromático. A maioria dos ingredientes (com a exceção do avobenzona) não sofre

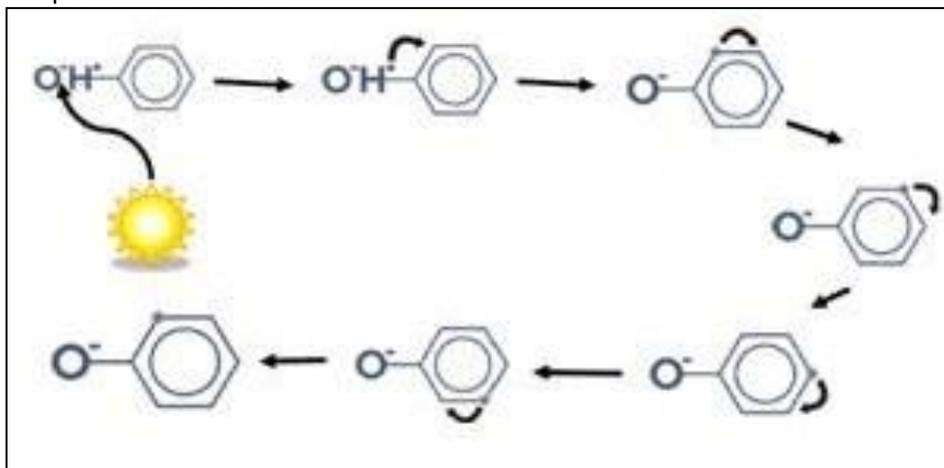
uma modificação química significativa, permitindo reter o potencial de absorção de UV sem uma fotodegradação significativa, sendo assim denominados de filtros estáveis. Estes ao absorver a radiação UV têm os elétrons situados no orbital p-Homo (orbital molecular preenchido de mais alta energia) são excitados para orbital p-Lumo (orbital molecular vazio de mais baixa energia). Os ingredientes ativos agem como cromóforos, absorvendo a radiação UV e passando do estado estável para estado excitado, depois volta para o estado fundamental, liberando energia em forma de calor. Ao voltar para o estado fundamental, recupera a capacidade de absorver a radiação UV repetidamente (fotoestabilidade). A eficácia da absorção dos cromóforos está diretamente relacionada com sua estrutura química. Quanto maior o número de cadeias duplas conjugadas, maior a proteção (GONTIJO et al., 2009). As Figuras 1 e 2 retratam o mecanismo geral de ação dos filtros químicos estáveis e instáveis respectivamente.

Figura 1 - Ação de filtro solar químico estável: neste caso a molécula recupera a configuração eletrônica original e consequentemente a capacidade fotoprotetora



Fonte: http://www.ativosdermatologicos.com.br/site/arquivos/5seminario/Palestra_Daltomare.pdf Acesso: 07, Jan. 2011.

Figura 2 - Ação de filtro solar químico instável: neste caso a molécula não recupera a configuração eletrônica original e conseqüentemente a capacidade fotoprotetora é cessada



Fonte: http://www.ativosdermatologicos.com.br/site/arquivos/5seminario/Palestra_Daltomare.pdf Acesso: 07, Jan. 2011

Os filtros solares inorgânicos são representados por dois óxidos, óxido de zinco (ZnO) e dióxido de titânio (TiO₂). Estes filtros solares representam a forma mais segura e eficaz para proteger a pele, pois apresentam baixo potencial de irritação, sendo inclusive, os filtros solares recomendados no preparo de fotoprotetores para uso infantil e pessoas com peles sensíveis (FLOR et al., 2007). Estes oferecem barreira física, refletindo e dispersando a radiação UVA e UVB (FIGURA 3). No passado eram utilizados na sua forma bruta que resultavam produtos opacos na pele, não sendo cosmeticamente aceitáveis. Com o desenvolvimento de tecnologias de micronização (diminuição do tamanho das partículas) passaram a ser transparentes na pele, sendo ideal a sua associação com os filtros químicos (MOTA et al., 2003).

Além de absorver a radiação ultravioleta incidente, um produto para proteção solar deve ainda ser estável na pele humana e ao calor, e ser fotoestável sob a luz do sol para permitir proteção durante várias horas, evitando contato com produtos de degradação. Paralelamente, os filtros solares não devem ser irritantes, sensibilizantes ou fototóxicos. Eles devem recobrir e proteger a superfície da pele, mas não devem penetrá-la, para que não se tenha uma exposição sistêmica a essas substâncias. Os filtros solares não devem ser tóxicos, já que são absorvidos traços deste através da pele ou ingeridos após a aplicação nos lábios.

Figura 3 - Mecanismo de ação dos filtros solares físicos: neste caso a camada do filtro promove a reflexão dos raios UVA e UVB



Fonte: <http://revistaescola.abril.com.br/ciencias/fundamentos/quimica-como-funciona-protetor-solar-450802.shtml>. Acesso: 07, Jan. 2011.

3.3.2 Determinação do fator de proteção solar (FPS)

A determinação do FPS é uma técnica que comprova a eficácia dos filtros solares para a porção UVB do espectro eletromagnético. Como o UVB é o responsável por causar eritema na pele, um filtro bastante eficaz é aquele que é capaz de proteger a pele exposta contra a queimadura solar. O FPS é definido como sendo a dose mínima eritematosa na pele protegida dividida pela dose mínima eritematosa na pele não protegida, a dose mínima eritematosa por sua vez, é definida como a dose mínima de radiação ultravioleta requerida para produzir a primeira reação eritematosa perceptível com bordas claramente definidas, observadas entre 16 e 24 horas após a exposição à radiação ultravioleta (BRASIL, 2002).

Para a determinação do FPS de formulações os testes *in vivo* são considerados mais realistas, no entanto não há uma padronização destes ensaios, havendo metodologias propostas por organizações particulares ou governamentais tais como a *Food and Drug Administration (FDA)* nos Estados Unidos, o *Deutsches Institut für Normung (DIN)* na Alemanha Ocidental e a “*Standards Association of Austrália*” (SAA) na Austrália. Outros países tais como o Japão, através do *Japan Cosmetic Industry Association*, o Canadá, através do *Canadian Health Protection Branch* e os países

membros da Comunidade Econômica Européia estão também discutindo as metodologias apropriadas dos testes para os protetores solares, como o *European Cosmetics Trade Association* (Colipa). No Brasil, a ANVISA determina que seja utilizada ou a metodologia do FDA ou a norma COLIPA conforme RDC nº 237/02. De modo geral os testes em seres humanos apresentam certas dificuldades tais como: planejamento, tempo e voluntários. Torna-se, também, muito problemático para determinação de FPS de alto valor (NASCIMENTO et al., 2009). Por isso e também pela comodidade para um controle rotineiro por parte das indústrias, os métodos *in vitro* são uma opção mais prática em relação aos testes *in vivo*. Os métodos *in vitro* mais usados e de maior confiabilidade são baseados sobre técnicas de análises espectrofotométricas envolvendo medidas de transmissão ótica na região ultravioleta (ALVES; AEGERTER, 1991; RIBEIRO, 2004). O método desenvolvido por Mansur e colaboradores demonstrou ser eficaz e rápido, além de apresentarem uma boa correlação com os resultados *in vivo*, já tendo sido utilizado em outros trabalhos. Por este método, mede-se a absorvância de uma solução da formulação em vários comprimentos de onda UVB (290, 295, 300, 305, 310, 315 e 320nm) e utiliza-se a Equação 01 para o cálculo (MANSUR; BREDEK; MANSUR, 1986).

$$FPS = FC \cdot \sum_{290}^{320} EE(\lambda) \cdot 2 \cdot I(\lambda) \cdot Abs(\lambda) \quad (1)$$

Onde:

FC = fator de correção igual a 10

EE (λ) = efeito eritemogênico da radiação de comprimento de onda (λ) nm.

I (λ) = intensidade da radiação solar no comprimento de onda (λ) nm

abs (λ) = leitura espectrofotométrica da absorvância da solução do filtro solar no comprimento de onda (λ) nm.

Os valores de EE (λ) x I (λ) já haviam sido calculados anteriormente por SAYRE et al (1979), partindo do princípio que o FPS é o inverso da transmitância e levando em consideração ponderações obtidas pela normalização da curva eritemogênica solar. A Tabela 1 descreve os valores e os preparos das soluções para análise variam na literatura, no geral a diluição é feita em etanol para uma concentração final para leitura espectrofotométrica foi de 0,2 $\mu\text{L mL}^{-1}$ (RIBEIRO, 2004; DUTRA et al., 2004).

Tabela 1 - Relação entre o efeito eritematogênico e a intensidade da radiação em cada comprimento de onda

Comprimento de onda λ (nm)	EE x I
290	0.0150
300	0.2874
310	0.1864
320	0.0180
290	0.0150
300	0.2874
310	0.1864
295	0.0817
305	0.0839
315	0.3278

Fonte: Mansur, (1986)

Para determinação da proteção UVA, não existem métodos padronizados aceitos para a medida da proteção UVA. A ANVISA apenas indica que a quantificação da proteção UVA deverá ser realizada através de métodos reconhecidos devidamente validados, uma bastante difundida é a da COLIPA (BRASIL, 2002; FAGEON et al., 2009).

3.3.3 Veículos para incorporação de fotoprotetores

Os veículos para incorporação de fotoprotetores podem ser óleos, mousses, aerossóis, pomadas, *sticks* e principalmente géis, géis-cremes e emulsões (cremes ou loções). Atualmente levando-se em consideração estudos que comprovam a permeação dos filtros para circulação, formas como ciclodextrinas e lipossomas têm se apresentado como alternativas tecnologicamente eficientes para evitar esta penetração, uma vez que

muito pouco se sabe sobre a toxicidade crônica dos filtros solares e a sensibilização por fotocontato é muito comum (CHORILLI et al., 2006; MOTA et al., 2008).

Cada fórmula apresenta suas vantagens e desvantagens cabendo ao formulador uma escolha racional o que está relacionado, sobretudo a aceitação do consumidor e a qualidade cosmética de formulação. Chorilli *et al.* (2006) retratam que o aerossol em geral é oleoso e produz uma película razoavelmente uniforme e fina quando aplicado sobre a pele. As pomadas podem ser constituídas por substâncias não-miscíveis em água, como a vaselina, ou miscíveis, como polietilenoglicol. Devido à dificuldade de espalhabilidade e remoção das pomadas constituídas por substâncias não miscíveis em água, oferecem repelência à água, mas não são muito aceitáveis cosmeticamente. Os géis oleosos possuem as mesmas características de um óleo, porém deixam um filme mais denso sobre a pele e possibilitam repelência à água. Os géis aquosos são fáceis de aplicar, deixam um filme seco e transparente sobre a pele; entretanto não possibilitam a obtenção de altos valores de FPS e repelência à água. Os géis alcoólicos são fáceis de aplicar, deixam um filme seco e transparente sobre a pele e permitem FPS mais altos que os géis aquosos; todavia, podem ocasionar desidratação do tecido cutâneo.

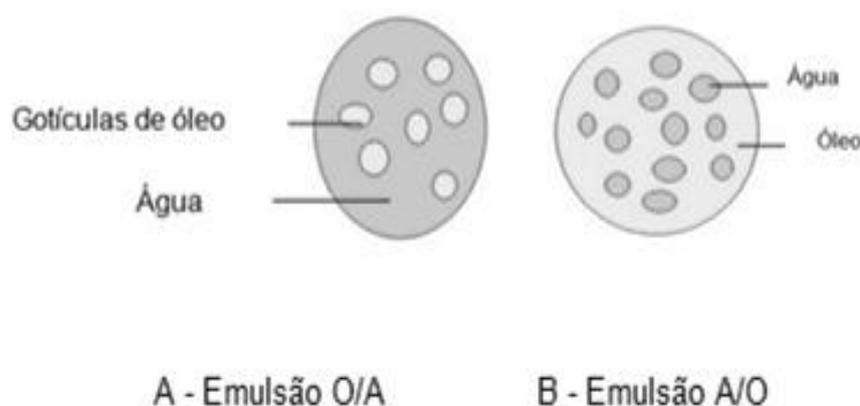
As emulsões constituem-se nos veículos mais comuns para filtros solares, tanto na forma de cremes como também de loções. Assim, as emulsões óleo em água (O/A) constituem os sistemas mais empregados por serem sensorialmente mais agradáveis ao usuário. As emulsões água/óleo (A/O), que contêm apenas filtros solares lipossolúveis, tornam o produto mais oleoso e pouco lavável, fazendo com que este permaneça por mais tempo protegendo o local aplicado (CHORILLI et al., 2006) Além disso, as emulsões são relativamente baratas, principalmente quando comparadas às formulações à base de óleos. Deste modo, as emulsões são formas cosméticas adequadas para veicular filtros solares devido à sua versatilidade, elegância cosmética e baixo custo (SCHUELLER; ROMANOSWSKI, 2000; FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007).

3.4 EMULSÕES

As preparações semissólidas constituem uma significativa proporção das formas farmacêutica presentes no mercado, pois servem como carreadores para fármacos que

são liberados topicamente através da pele. Devido a seu comportamento reológico peculiar, estas formas podem aderir à superfície da pele por um período de tempo suficientemente longo, propiciando um prolongamento da liberação do fármaco no sítio de aplicação. Além disso, são facilmente aplicáveis e versáteis, pois proporcionam a liberação tópica de uma grande variedade de moléculas de fármacos (GUPTA; GARG, 2002). São sistemas heterogêneos, termodinamicamente instáveis, formados pela associação de substâncias lipofílicas com hidrofílicas através dos agentes de tensão superficial, onde uma das fases fica descontínua e dispersa em gotículas, envolvidas pelos agentes tensoativos emulsificantes, responsáveis pela estabilidade física e a manutenção da dispersão entre essas fases (GENNARO et al., 2004; ANSEL et al., 2007). De acordo com a hidrofília ou lipofilia da fase dispersante, estes sistemas classificam-se em óleo em água (O/A) ou água em óleo (A/O) (MORRISON; ROSS, 2002) conforme evidencia a Figura 4. É também possível preparar emulsões múltiplas do tipo A/O/A (água em o ou O/A/O (CHORILLI et al., 2009; KRAMBECK, 2009).

Figura 4 - Representação esquemática dos tipos de emulsões conforme a fases dispersa



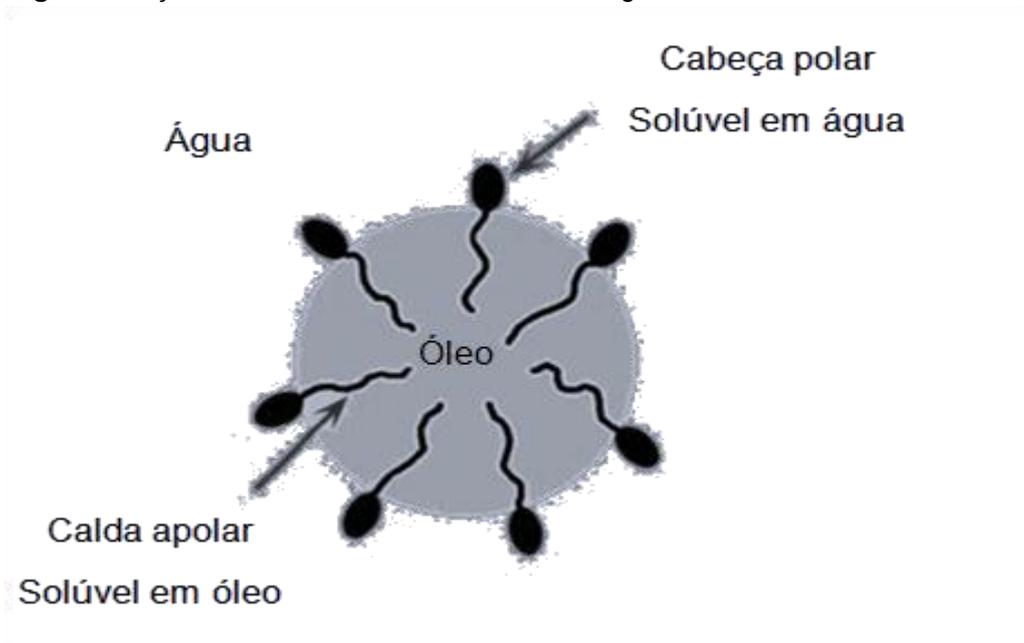
Fonte: Figura adaptada de <<http://www.pharmpedia.com/Emulsions>>. Acesso: 07, Jan. 2011.

3.4.1 Emulsificação: tensoativos e EHL

Na formulação de emulsão é necessária a adição de um agente emulsionante capaz de reduzir a tensão interfacial das gotículas, pode reduzir a coalescência das gotículas a níveis insignificantes, reduzindo a instabilidade termodinâmica das emulsões que podem

permanecer estáveis por longos períodos, (GENNARO et al., 2004). Os agentes emulsionantes são substâncias anfifílicas (FIGURA 5) caracterizadas por apresentarem duas regiões distintas em sua estrutura química, chamadas de região hidrofílica, que pode ser aniônica, catiônica ou não-iônica, e região hidrofóbica, que são cadeias hidrocarbônicas saturadas ou insaturadas, anéis aromáticos ou heterocíclicos tornando a molécula capaz de ligar-se tanto à fase aquosa quanto à fase oleosa para formar e estabilizar a emulsão (FLORENCE; ATTWOOD, 2003; SOUZA, 2007). O equilíbrio entre a hidrofília e lipofilia na molécula de tensoativo, por sua vez, deve ser suficientemente adequado para evitar que este se solubilize completamente em apenas uma das fases do sistema inviabilizando assim a formação do filme interfacial e a estabilização da emulsão (SOUSA, 2007). Dentre as de origem sintética, que são as atualmente mais utilizadas, há uma grande variedade de substâncias classificadas em três grandes grupos: aniônicos, catiônicos e não-iônicos.

Figura 5 - Ação dos tensoativos na interface óleo/água



Fonte: Figura adaptada de <http://sparror.cubecinema.com>> Acesso: 07, Jan. 2011.

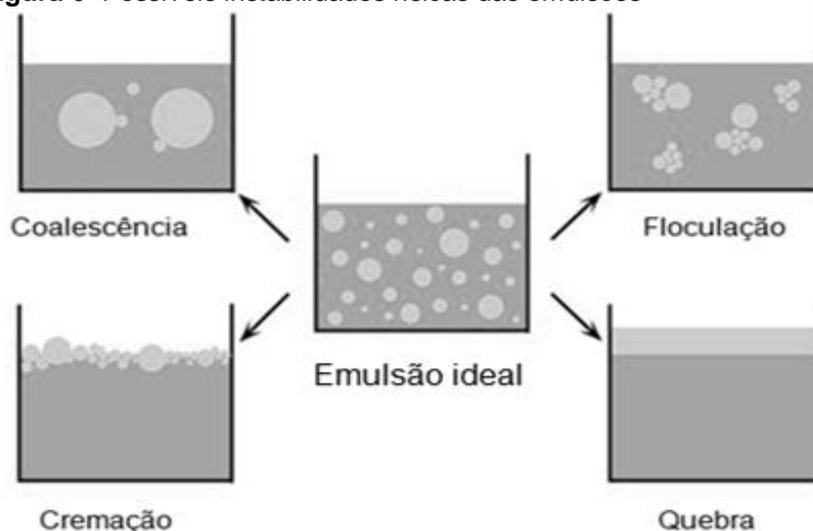
A escolha dos agentes emulsionantes para o preparo de emulsão foi realizada durante muito tempo por métodos empíricos e experimentais. Hoje o emprego destes excipientes é racionalizado pelo uso do sistema de equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL), termo

introduzido por Griffin em 1948 quando ele classificou as propriedades hidrofílicas – lipofílicas dos emulsionantes segundo uma escala numérica de 1 a 50, onde o valor de EHL aumenta conforme a hidrofília da substância (MACEDO, 2006). Assim, a proporção entre os grupos hidrofílicos e hidrofóbicos determina o comportamento do tensoativo no processo de emulsificação além de auxiliar na determinação da proporção correta da mistura dos tensoativos para a emulsificação, através do emprego de fórmulas matemáticas para determinação do valor de EHL exigido pela formulação ou da mistura dos mesmos (MORAIS, 2006).

3.4.2 Estabilidade dos sistemas emulsionados

A instabilidade física de um sistema disperso, em particular, das emulsões, é causada pela separação de fases, promovendo mudança considerável na aparência, na consistência, na dispensabilidade e no desempenho do produto. Este tipo de instabilidade pode apresentar-se sob vários mecanismos, tais como, a cremação, a sedimentação, a floculação ou a coalescência (FIGURA 6).

Figura 6- Possíveis instabilidades físicas das emulsões



Fonte: Figura adaptada de <<http://sparror.cubecinema.com>> . Acesso: 07, Jan. 2011

A floculação pode ser definida como agregação reversível das gotículas da fase interna. A cremação ou cremagem é a agregação dos flóculos previamente originados

passando a constituir uma camada disposta á superfície ou no fundo da emulsão. Já a coalescência é um processo de aproximação de gotículas para formar gotículas maiores, sendo irreversível e culminando com a separação total das fases (VERÍSSIMO, 2007).

As técnicas de envelhecimento utilizadas para avaliar a estabilidade destes produtos, muitas vezes, têm que ser adaptadas ao tipo de amostra para que possa ser detectada qualquer instabilidade e/ou alterações nas propriedades da preparação (KRAMBECK, 2009). Pelo perfil de estabilidade de um produto é possível avaliar seu desempenho, segurança e eficácia, além de sua aceitação pelo consumidor.

As variações de temperatura são os principais parâmetros utilizados para induzir rápidas alterações químicas e físicas nas formulações, que são avaliadas pela quantificação do princípio ativo e pelo comportamento reológico do sistema estudado no decorrer dos ensaios de estabilidade (GUARATINI; GIANETI; CAMPOS, 2006).

3.4.3 Ensaios de estabilidade de emulsões

Os estudos de estabilidade acelerada utilizando temperaturas extremas, o doseamento do ativo e a determinação dos parâmetros reológicos são os estudos de estabilidade mais utilizados para emulsões, pois possibilitam a caracterização de uma formulação em períodos de tempo curtos (DI MAMBRO; BORIN; FONSECA, 2003; TADROS et al., 2004). No entanto, são também importantes os testes de estabilidade preliminar. Baby *et al.* (2008) e Velasco et al. (2008) executaram como testes de estabilidade preliminar em emulsões centrifugação e estresse térmico realizado em banho-maria termostatzado, no intervalo de temperatura controlada, já Pianovski et al. (2008), Lima et al. (2008), acrescentaram ainda a estes o ciclo gela-degela, onde as formulações foram submetidas a ciclos de 24 horas em estufa e 24 horas em geladeira totalizando 6 ciclos em 12 dias.

A centrifugação permite verificar a estabilidade, possibilitando observar a separação de fases da dispersão, avaliando a coalescência ou a cremação podendo assim prever e a formulação irá separar-se em função do tempo além de avaliar estabilidades físico-químicas das formulações. Já o teste do estresse térmico emprega

temperatura como condição de estresse sobre a formulação possibilitando antever possíveis alterações que poderão ocorrer.

Mendonça et al. (2009) realizou o teste de estabilidade acelerada em emulsões acondicionadas em frascos plásticos de poliestireno submetidas a condições variadas de temperatura as quais foram avaliadas a intervalos de tempo pré-determinados: 1, 15, 30, 60 e 90 dias. Os estudos de estabilidades acelerada em emulsões podem ser realizados após os testes preliminares para formulações consideradas estáveis nestes testes. Este teste utiliza condições como variações de tempo e temperatura para acelerar o envelhecimento dos produtos (MORAIS, 2006).

Sabendo-se que à medida que as emulsões se tornam instáveis, suas características físico-químicas variam. Para verificar tais variações pode-se determinar o valor do pH (potencial hidrogeniônico), viscosidade, espalhabilidade, densidade, condutividade elétrica, umidade, tamanho da partícula, entre outros (BRASIL, 2004). Também importante é verificar a *avaliação visual*, as amostras devem ser observadas visualmente quanto às alterações do tipo cor, separação de fases e homogeneidade.

3.4.4 Influência dos agentes emulsionantes e emolientes em emulsões fotoprotetoras

Os emolientes e os agentes emulsionantes influenciam diretamente os aspectos sensoriais das emulsões e conseqüentemente a adesão ao uso dos fotoprotetores solares. Os emulsionantes são frequentemente o único fator que controlam a reologia das emulsões como também controlam a resistência à água do produto. Aspectos como espalhabilidade da formulação e retenção da mesma na pele são determinados pelos tipos e quantidades destes produtos.

A estabilidade das emulsões depende intrinsecamente da interação interfásica estabelecida pelo agente emulsionante, composto anfifílico, entre as fases imiscíveis que as constituem. A escolha, proporção e a característica do tensoativo a ser utilizado na preparação da emulsão almejada, são previstas por meio da verificação dos valores do EHL das substâncias envolvidas, o que permite predizer o tipo de comportamento esperado do composto frente a substâncias polares ou apolares.

Um estudo de Santoro (2005) com diferentes emolientes usados em emulsões apontou diferenças no perfil de estabilidade das mesmas à medida que os tipos de emolientes eram alterados. Já ao aumentar a quantidade de emulsificante não iônico, no mesmo estudo obtiveram-se emulsões mais estáveis. Além do aspecto sensorial, Coelho (2005) avaliou a influência de cinco emolientes na eficácia de fotoprotetores solares e verificou diferenças *in vitro* no FPS das formulações obtidas, isto é justificado pelo fato de que estes são solubilizantes e assim podem assegurar a estabilidade do perfil espectrofotométrico dos filtros solares.

As características de espalhabilidade sobre a pele de uma emulsão fotoprotetora são importantes, tanto do ponto de vista sensorial como de eficácia. Uma emulsão fotoprotetora deve propiciar a sensação correta e esperada pelo consumidor, além de ter espalhabilidade adequada para garantir o Fator de Proteção Solar (FPS) nominal (FRANCISCO et al., 2001). Usando diferentes emolientes é possível a obtenção de emulsões com características sensoriais diferenciadas em relação à espalhabilidade (PEREIRA et al., 2001, SILVA et al., 2004; ISAAC et al., 2008).

METODOLOGIA

3.5 CONTEXTUALIZAÇÃO DO TRABALHO

O trabalho foi realizado no laboratório de Desenvolvimento Farmacotécnico, localizado na Farmácia Escola da Universidade Estadual da Paraíba e englobou atividades do grupo de pesquisa de Sistemas de Liberação de Fármacos e Biofarmácia. Inicialmente foram elaboradas formulações de fotoprotetores solares a partir da matriz de planejamento fatorial 2^3 , os quais foram em seguida submetidos a análises de parâmetros organolépticos e físico-químicos importantes à avaliação da estabilidade e aceitação do produto final. Todas as emulsões foram também avaliadas quanto à eficácia fotoprotetora a partir da leitura em espectrofotômetro.

3.6 MATERIAIS

3.6.1 Equipamentos

Balança semianalítica Bel engineering®; agitador Mecânico Tecnal®; Phmetro HI 2221®; espectrofotômetro de UV-Visível UVmini-1240 Shimadzu®; condutivímetro modelo de bancada; agitador magnético OP-95®; videomicroscópio modelo 3D digital Hirox Hi-Scope®

3.6.2 Reagentes

Etanol (Sigma); Polawax, Cosmowax, Glicerina; Oleato de decila0 Miristato de isopropila, Nipazol, Nipagim, EDTA, BHT, Octilmetoxinamato, Benzofenona-3, Ulvinul A, Silicone DC 9040, Silicone DC 245, Propilenoglicol. Todos os insumos foram de grau farmacêutico adquiridos do fornecedor Via Farma.

3.7 PLANEJAMENTO FATORIAL E DESENVOLVIMENTO DAS FORMULAÇÕES

Tabela 2 - Planejamento fatorial 2^3 empregado no desenvolvimento das formulações.

Fatores	Menor Nível (-)	Maior Nível (+)
Tipo de base autoemulsionante	Polawax	Cosmowax
Tipo de emoliente	Miristato de isopropila	Oleato de decila
Concentração da base	10%	12%

Fonte: Elaborado pelo Autor

As emulsões fotoprotetoras foram elaboradas a partir de um planejamento fatorial 2^3 , ou seja, de dois níveis e três fatores segundo demonstrado na tabela 2, tendo sido desenvolvidas aleatoriamente 08 formulações, conforme a tabela 3 exhibe.

Tabela 3 - Especificações das formulações desenvolvidas sob o planejamento fatorial.

Formulações	Combinações		
1	-1	-1	-1
2	+1	-1	-1
3	-1	+1	-1
4	+1	+1	-1
5	-1	-1	+1
6	+1	-1	+1
7	-1	+1	+1
8	+1	+1	+1

Fonte: Elaborado pelo Autor

Na Tabela 4 está disposta a composição geral das formulações. As emulsões foram elaboradas pela técnica usual de inversão de fases por meio da qual as fases foram aquecidas separadamente e em seguida a fase aquosa foi vertida lentamente sob a fase oleosa ambas a 70°C sob agitação mecânica constante a qual foi mantida até atingida a temperatura ambiente. Os silicones foram acrescentados apenas a 40°C devido ao caráter termossensível dos mesmos.

Tabela 4 - Composição qualitativa do fotoprotetor solar FPS estimado médio.

COMPONENTES*		F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
1.Polawax	Base	10,0	-	10,0	-	12,0	-	12,0	-
1.Cosmowax	Base	-	10,0	-	10,0	-	12,0	-	12,0
1.Miristato de isopropila	<i>Emoliente</i>	7,0	7,0	-	-	7,0	7,0	-	-
1.Oleato de decila	<i>Emoliente</i>	-	-	7,0	7,0	-	-	7,0	7,0
1.BHT	<i>Antioxidante</i>	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
1.Octilmetoxinamato	<i>Filtro solar UVB</i>	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
1.Benzofenona	<i>Filtro solar UVA</i>	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
1.Uvinul A	<i>Filtro solar UVA</i>	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
1.Nipazol	<i>Conservante</i>	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
2.Nipagim	<i>Conservante</i>	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
2.EDTA	<i>Quelante</i>	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
2.Glicerina	<i>Umectante</i>	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
3.Silicone DC 9040	<i>Emoliente</i>	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
3.Silicone DC 245	<i>Emoliente</i>	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0

Fonte: Elaborada pelo Autor

* O número à esquerda designa a fase da emulsão: (1) oleosa; (2) aquosa; (3) fase acrescentada a 40°C

3.8 AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DAS FORMULAÇÕES

3.8.1 Análise macroscópica

Segundo metodologia usada por Prestes et al. (2009) e Boock (2007), as características organolépticas observadas foram *cor, odor, coalescência espontânea das fases, floculação, separação de fases* por observação visual 24 horas após a manipulação.

3.8.2 Estabilidade preliminar

3.8.2.1 Centrifugação

Uma alíquota de 5,0 g da formulação foram distribuídos em tubos cônicos e foram centrifugados e submetidos a ciclos de 1000, 2500 e 3500 rpm (70, 440 e 863 g, respectivamente) durante quinze minutos em cada rotação, à temperatura ambiente (PIANOVSKI et al., 2008 e VELASCO et al., 2008). Após o teste as formulações foram classificadas de acordo com as indicações abaixo:

- I. (IM) para intensamente modificada;
- II. (M) para modificada;
- III. (LM) para levemente modificada;
- IV. (N) para normal, sem alteração quanto ao aspecto (Brasil, 2004).

3.8.3 Caracterização físico-química

3.8.3.1 pH

Segundo preconizado pela ANVISA, o pH foi determinado em uma solução 1:10 em água recentemente destilada à temperatura ambiente (25,0 + 2,0 °C). O teste foi realizado em duplicata para cada formulação, tendo sido utilizado um pHmetro devidamente calibrado.

3.8.3.2 Condutividade

Segundo Pianovski (2008) e Casteli et al., (2008), o condutivímetro foi aferido com uma solução padrão de KCl 0,1 N, foi avaliada a condutividade elétrica das emulsões à temperatura de 25 °C inserindo o eletrodo diretamente na amostra.

3.8.3.3 Tamanho das gotículas

O tamanho das gotículas foi avaliado segundo Coelho (2005), assim a amostra foi diluída em uma solução de propilenoglicol em água (50:50), na proporção de uma parte da amostra para vinte parte da referida solução. Esta foi posta em uma lâmina e observada em videomicroscópio com aumento definido de 700 X, o qual foi escolhido após ter sido feita a análise piloto de lâminas em diferentes aumentos e ter sido detectado que este foi o que ofereceu melhor campo visual. Foram feitas leituras 100 gotículas em triplicata para cada formulação.

3.8.3.4 Espalhabilidade

A espalhabilidade foi realizada conforme Lange et al (2009). Uma placa-molde circular de vidro (diâmetro = 20 cm; espessura = 0,3 cm), com orifício central de 1,2 cm de diâmetro, foi colocada sobre uma placa suporte de vidro (20 cm x 20 cm). Sob essa placa foi posicionada uma folha de papel milimetrado. Aproximadamente 0,5 g da amostra foi introduzido no orifício da placa e a superfície foi nivelada com espátula, a placa-molde foi então cuidadosamente retirada. Sobre a amostra foi colocada uma placa de vidro de peso pré-determinado. Depois de um minuto, foi calculada a superfície abrangida, através da medição do diâmetro em duas posições opostas, com auxílio da escala do papel milimetrado e com posterior cálculo do diâmetro médio. Este procedimento foi repetido acrescentando-se novas placas, em intervalos de um minuto, registrando-se a cada

determinação a superfície abrangida pela amostra e o peso da placa adicionada. A espalhabilidade (E_i), determinada a 24 ± 2 °C foi calculada através da equação descrita na fórmula 02:

$$E_i = d^2 \cdot \pi / 4 \quad (2)$$

Onde:

E_i = espalhabilidade da amostra para peso i (mm^2);

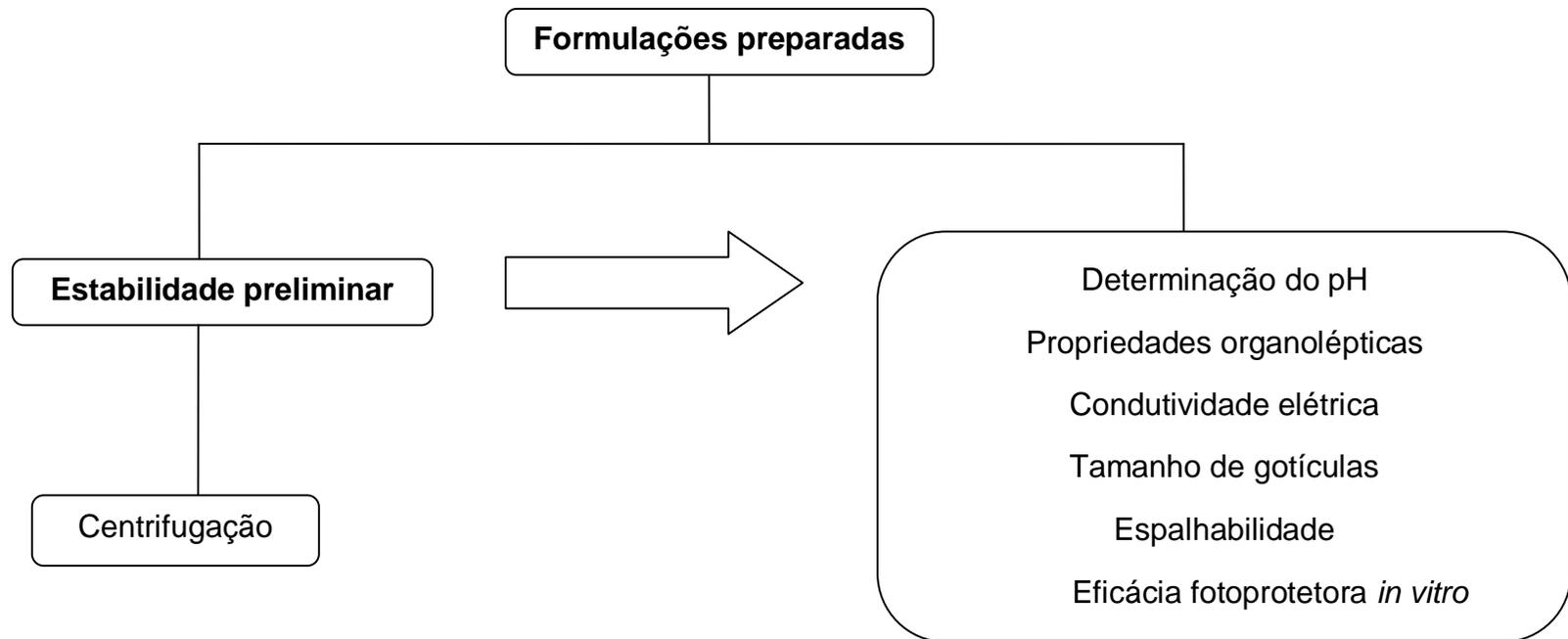
d = diâmetro médio (mm).

3.9 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FOTOPROTETORA

A atividade fotoprotetora das formulações foi avaliada a partir do método *in vitro* baseado em técnicas de análises espectrofotométricas envolvendo medidas de transmissão ótica na região ultravioleta conforme adaptações de Coelho (2005) e Sousa (2008) seguindo a técnica de Mansur (1984). As formulações foram diluídas até obtenção da concentração final de $0,2 \mu\text{g} / \text{mL}$. As leituras foram realizadas em duplicata no espectrofotômetro.

A Figura 7 expõe a sequência de testes realizados para determinação da estabilidade das emulsões .

Figura 7 - Sequência de testes realizados para determinação da estabilidade das emulsões fotoprotetoras



Fonte: Elaborado pelo Autor

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todas as formulações F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7 e F8 foram feitas em duplicatas e aleatoriamente sendo que foram elaboradas inicialmente oito (Lote 1) e posteriormente as outras oito (Lote 2), seguindo as condições do planejamento fatorial, totalizando assim 16 formulações.

3.10 ANÁLISE MACROSCÓPICA

As emulsões constituem de longe o melhor veículo para os filtros solares. Sendo constituídas de componentes tanto apolares (lipossolúveis) quanto polares (hidrossolúveis), podem carregar em sua estrutura tanto filtros hidrossolúveis quanto lipossolúveis, no entanto sendo sistemas dispersos são susceptíveis à instabilidade física (FLOR et al., 2007). As características organolépticas determinam os parâmetros de aceitação do produto pelo consumidor, ou seja, essas análises macroscópicas têm como objetivo garantir que possíveis alterações que possam ocorrer no produto não serão perceptíveis pelos sentidos e não trarão qualquer perda de benefício ou segurança do produto (BONTORIM, 2009).

A análise visual das formulações 24 horas após a manipulação revelou ausência de *coalescência espontânea das fases, floculação* ou qualquer sinal de *separação de fases*. As mesmas apresentaram cor amarela de intensidade clara a qual é característica da benzofenona-3, característica esta indesejável aos produtos cosméticos (BERBICZ et al., 2011). O odor variou de acordo com o emoliente utilizado, as formulações F1, F2, F5 e F6 manipuladas com miristato de isopropila apresentaram o odor característico desse emoliente e para as F3, F4, F7 e F8 manipuladas com oleato de decila, o odor foi característico desse último.

Apesar de ter um caráter subjetivo, alguns trabalhos denotam a importância da análise macroscópica no sentido de direcionar a farmacotécnica de obtenção bem como os estudos de caracterização posteriores (PIANOVSKI et al., 2008). Lima et al (2009), por exemplo, ao avaliar a estabilidade física de emulsões óleo em água (O/A) contendo óleo de babaçu, observou que as emulsões macroscopicamente mais estáveis, foram

manipuladas pelo método indireto (dispersão do polímero na fase oleosa), sendo então utilizado este procedimento para produção de todas as emulsões desta pesquisa.

6.2 Estabilidade preliminar

6.2.1 Centrifugação

Todas as formulações apresentaram-se estáveis após o teste de centrifugação, não apresentando alteração (Figura 8). Este ensaio preliminar é amplamente utilizado nos estudos de pré-formulação de formulações em veículos emulsionados e visa avaliar a ocorrência ou não de separação de fases, o que possibilita identificar as formulações aptas para o prosseguimento dos testes de caracterização das mesmas (PRESTES et al., 2009). Como afirma Bontorim (2009), o teste de centrifugação produz estresse na amostra, simulando um aumento na força de gravidade, aumentando a mobilidade das partículas e antecipando possíveis instabilidades. Estas poderão ser observadas na forma de precipitação, separação de fases, coalescência entre outras. Esse teste é uma ferramenta que permite avaliar, em curto espaço de tempo, possíveis instabilidades físico-químicas da formulação.

Figura 8 - Não separação de fases após a centrifugação



Fonte: Elaborado pelo autor.

3.3 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA

3.3.1 pH

A análise do pH de formulações semissólidas de uso externo é um parâmetro fundamental em sua caracterização sob vários aspectos. Segundo o Guia de Estabilidade de produtos Cosméticos da ANVISA, devem-se compatibilizar três diferentes aspectos relacionados ao valor de pH: estabilidade dos ingredientes da formulação, eficácia e segurança do produto. Nesse trabalho, o direcionamento para determinação desse parâmetro foi verificar a compatibilidade entre o pH da formulação com o da pele de modo a prever possível irritação, bem como observar a influência da composição qualiquantitativa em seu valor.

Todas as formulações apresentaram um pH ácido (TABELA 5). Estes valores merecem uma atenção especial para otimização do processo farmacotécnico já que como foi mencionado antes, tal parâmetro deve ser biocompatível com a pele. Nesse sentido, há certa divergência na literatura científica, Leonardi et al. (2002) afirmam que o manto ácido da pele apresenta pH entre 4,5 e 5,8, já Volochtchuk et al. (2000) chamam atenção para o fato de os valores de pH dependem da área do corpo aferida, variando de 4,2 a 5,9 prevalecendo valores maiores em áreas como axila, região genitoanal e interdigital. Em seu estudo Borghetti et al. (2006) encontraram valores de pH baixo, entre 3,6 e 3,8 para fotoprotetores que continham octilmetoxinamato. No entanto, segundo Baby (2008) o valor de pH fisiológico (**6,0 a 7,2**). Diante de tais informações nota-se que a correção deste pH para um valor um pouco maior com um agente como uma base fraca seria um artifício farmacotécnico.

Tabela 5 – Medida de pH das formulações

Formulação	$\bar{X} \pm DP^*$
F1	4,69 ± 0,42
F2	4,58 ± 0,007
F3	4,51 ± 0,169
F4	4,56 ± 0,035
F5	4,67 ± 0,378
F6	4,67 ± 0,031
F7	4,37 ± 0,015
F8	4,79 ± 0,226

Fonte: Elaborado pelo Autor

* \bar{X} = média, DP = Desvio Padrão

Em relação ao modelo estatístico utilizado, a análise de variância (Anova) no programa Statistica® versão 9.0 para os valores de pH acima, indicou que não há diferença estatística entre formulações, exibindo $p > 0,05$. Isto infere que os fatores em diferentes níveis dispostos no planejamento fatorial não interferem neste parâmetro físico-químico.

3.3.2 Condutividade

A medida de condutividade trata-se de um parâmetro utilizado para a medida da passagem da corrente elétrica, no meio avaliado, empregando-se condutímetros. Alteração na condutividade elétrica de sistemas dispersos pode ser indicativo de instabilidades. O aumento da condutividade pode estar relacionado com a coalescência; enquanto a diminuição, com a agregação (BRASIL, 2004).

Os valores de condutividade estão dispostos na Tabela 6 e a Tabela 7 apresenta os valores da análise de variância para esta variável resposta.

Tabela 6 – Aferição da condutividade ($\mu\text{S cm}^{-1}$) das formulações.

Formulação	$\bar{X} \pm \text{DP}^*$
F1	42,165 \pm 3,933
F2	27,775 \pm 5,330
F3	44,030 \pm 4,790
F4	29,755 \pm 4,060
F5	40,502 \pm 8,630
F6	29,000 \pm 3,870
F7	44,280 \pm 2,020
F8	27,385 \pm 3,460

Fonte: Elaborado pelo Autor

* \bar{X} = média, DP = Desvio Padrão

Tabela 7 - Análise de variância para variável resposta condutividade

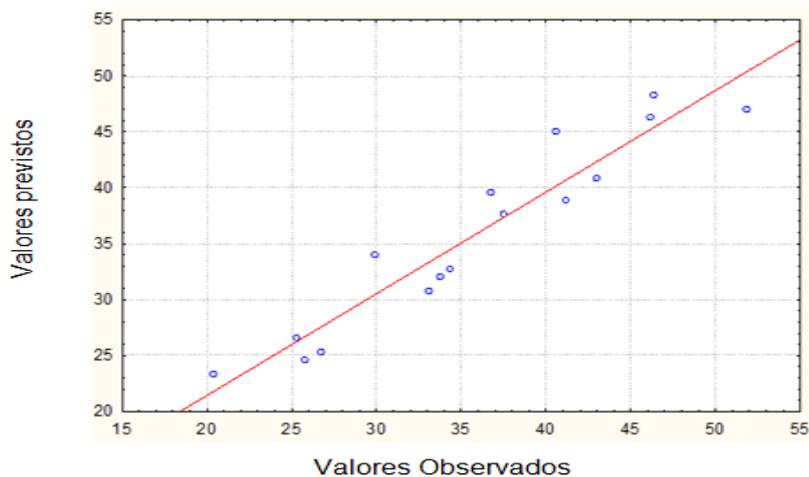
	Soma Quadrática	Graus de liberdade	Média quadrática	Teste F	p
(1) Base	814,532	1	814,532	22,67291	0,001424
(2) Emoliente	6,401	1	6,401	0,17817	0,684064
(3) Concentração da base	15,563	1	15,563	0,43320	0,528902
1 by 2	5,905	1	5,9049	0,16437	0,695794
1 by 3	5,359	1	5,359	0,14918	0,709393
2 by 3	26,266	1	26,266	0,73112	0,417392
1*2*3	0,766	1	0,766	0,02131	0,887545
Error	287,403	8	35,925		
Total SS	1162,194	15			

Fonte: Elaborado pelo Autor

A análise dos dados no *software* Statistica[®] versão 9,0 indicam que o modelo mostra-se útil à otimização da farmacotécnica de produção dos fotoprotetores, uma vez que há significância estatística (95 % de confiança) em relação o fator tipo de base. Tal

dato denota que o modelo pode ser usado para fins preditivos, como se pode observar na Figura 9, na qual estão dispostos os valores observados versus os valores previstos para condutividade.

Figura 9 - Valores observados versus valores previstos



Fonte: Elaborado pelo Autor

Os valores de condutividade de uma formulação estão relacionados à fase contínua desta, sendo que maior quantidade de água como fase externa (contínua) remetem a uma maior condutividade (SOTIRO, 2007). Desse modo os resultados com o respectivo embasamento estatístico sugerem que a base polawax® favorece uma maior quantidade de água na fase externa em detrimento a cosmowax®.

3.3.3 Tamanho de gotículas

As gotículas formadas da emulsão variam em tamanho, gerando uma distribuição de tamanhos de gotas. O tamanho de gota interfere diretamente nas propriedades da emulsão, alterando a viscosidade assim como a sua estabilidade, sabe-se que a redução na dimensão das gotículas da fase dispersa diminui a força motriz para sobrenadar ou precipitar a emulsão. A Tabela 8 traz os valores médios para este parâmetro nas formulações produzidas.

Tabela 8 - Tamanho de gotículas das formulações.

Formulação	$\bar{X} \pm DP^*$
F1	5,91 \pm 2,02
F2	5,32 \pm 5,35
F3	4,795 \pm 4,8
F4	4,64 \pm 4,64
F5	4,86 \pm 4,86
F6	5,18 \pm 5,20
F7	4,65 \pm 4,65
F8	5,11 \pm 5,11

Fonte: Elaborado pelo Autor

* \bar{X} = média, DP = Desvio Padrão

Novamente a análise estatística dos dados no software Statistica[®] versão 9,0 revelou que o modelo empregado pode ser utilizado para otimizar o produto final. A Tabela 9 expõe que fator tipo de emoliente foi o que mais influenciou o tamanho das gotículas com 95 % de confiança.

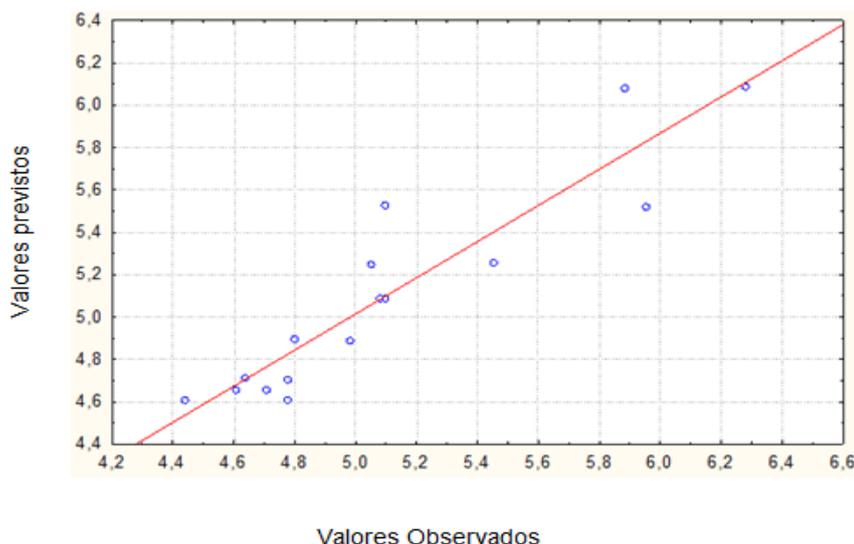
Tabela 9 - Análise de variância para variável resposta tamanho de gotículas

	Soma Quadrática	Graus de liberdade	Média quadrática	Teste F	<i>p</i>
(1) Base	0,000101	1	0,000101	0,00115	0,973936
(2) Emoliente	1,126621	1	1,126621	12,73146	0,009120
(3) Concentração da base	0,640471	1	0,640471	7,23768	0,031072
1 by 2	0,006477	1	0,006477	0,07320	0,794541
1 by 3	0,823814	1	0,823814	9,30956	0,018553
2 by 3	0,901599	1	0,901599	10,18858	0,015235
1*2*3	0,086550	1	0,086550	0,97806	0,355623
Error	0,619438	7	0,088491		
Total SS	4,233577	15			

Fonte: Elaborado pelo Autor

O modelo mostra-se então com valor preditivo para o parâmetro de tamanho de gotículas como está demonstrado na Figura 10, onde se observa uma pequena dispersão entre estes.

Figura 10 - Valores observados versus valores previstos para condutividade



Fonte: Elaborado pelo Autor

Os dados obtidos estão de acordo com o que asseveram outros autores sobre o tema. Smola et al. (2006) afirmam que a quantidade de surfactante é muito importante, sendo que quanto maior a concentração de surfactante, menores as gotas que podem ser obtida e isto aumenta a estabilidade da emulsão, reduzindo a coalescência (OLIVEIRA, 2010). Já o tipo de emoliente também influenciou o tamanho de gotículas, tendo em vista que o uso do oleato de decila resultou em gotículas menores.

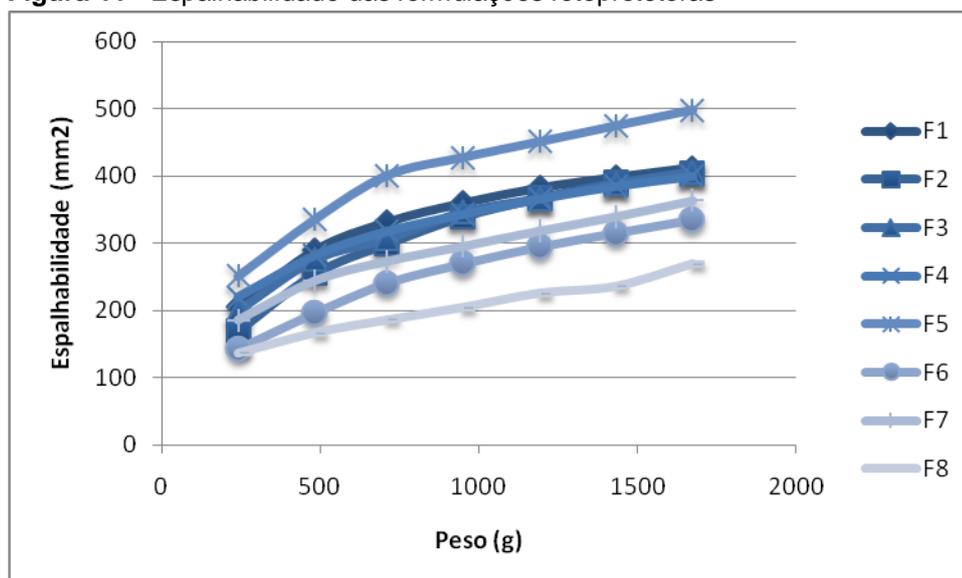
Outros aspectos também devem ser levados em consideração no que diz respeito a este parâmetro de estabilidade de emulsões, tais como aqueles relacionados à agitação do sistema os quais envolvem a intensidade e duração desta além do tipo de agitador (BAHL; SAH., 2000).

3.3.4 Espalhabilidade

No desenvolvimento de formulações semissólidas a determinação da espalhabilidade é uma análise importante a ser empregada e tem por objetivo avaliar a expansão de uma formulação semissólida sobre uma superfície após determinado período de tempo, relacionando com a aplicação desta no local desejado (GARG et al., 2002). Sendo assim, os produtos contendo filtros solares devem propiciar fácil espalhamento sobre a pele para garantir o FPS nominal (BORGHETTI et al., 2006).

Os valores de espalhabilidade estão dispostos na Figura 10. O teste de Tukey calculado no suplemento Action[®] no Microsoft Excel 2007[®] demonstrou que não houve diferença estatística significativa entre os valores de espalhabilidade das formulações, ou seja, o modelo não pode ser usado para otimizar tal parâmetro nas formulações desenvolvidas, já que $p > 0,05$.

Figura 11 - Espalhabilidade das formulações fotoprotetoras



Fonte: Elaborado pelo Autor

3.3.5 Fator de proteção solar

A determinação do fator de proteção solar foi realizada embora os filtros solares da formulação não estejam como variáveis na matriz do planejamento fatorial parâmetro. Tal determinação é importante, uma vez que existem substâncias que, embora destituídas de efeito fotoprotetor, determinam o aumento da performance das formulações

contendo filtros solares. Estas substâncias desempenham diversos papéis na formulação, como por exemplo, a de agentes formadores de filmes (filmógenos), capazes de torná-las altamente resistentes à lavagem com água, pois possuem baixa tensão superficial, conferindo as propriedades de formador de filme. Os agentes de emoliência também podem contribuir com o aumento da eficácia da formulação fotoprotetora por aumentarem sua lipofilicidade, determinando uma melhor deposição dos filtros solares na pele e conferindo uma maior resistência à água (RIBEIRO, 2004).

A Tabela 10 expõe os valores de FPS para cada formulação a análise de variância realizada no Microsoft Excel 2007[®], revelou que não há diferença estatística entre os valores de FPS determinados.

Figura 12 – Medida do FPS das formulações.

Formulação	$\bar{X} \pm DP^*$
F1	17,50 \pm 0,5
F2	19,79 \pm 3,34
F3	19,33 \pm 0,32
F4	18,48 \pm 0,52
F5	18,52 \pm 0,14
F6	19,48 \pm 0,8
F7	17,55 \pm 0,3
F8	19,83 \pm 0,65

Fonte: Elaborado pelo Autor

Levando-se em consideração que todas as formulações foram manipuladas sob o mesmo critério qualitativo de filtros solares tal dado é importante porque infere a capacidade fotoprotetora de todas as formulações foi mantida, o que é um dos enfoques mais abordados. Segundo Ribeiro (2004), atualmente para assegurar a estabilidade do filtro e, conseqüentemente, a eficácia do produto final, é indispensável que este filtro esteja incorporado num veículo adequado. Alguns veículos podem ser usados para obter

as características físico-químicas desejadas do produto, para melhorar a aparência ou ainda para melhorar a sensação do produto quando aplicado na pele.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo permitiu avaliar características físico-químicas dos diferentes fotoprotetores solares manipulados e remetê-las à composição qualitativa destes, de modo a direcionar a uma otimização farmacotécnica. Neste sentido a ferramenta de planejamento fatorial ofereceu um caminho rápido, organizado e com respaldo estatístico que permite a correção de empecilhos comuns à formulação de fotoprotetores solares. Assim alguns parâmetros podem ser avaliados e modificados a partir dos dados obtidos:

- Uma correção do pH no sentido de elevá-lo pode garantir melhor estabilidade da formulação, já que é tendência demonstrada em diversos estudos uma redução dos valores de pH devido a oxidação das bases tornando a formulação instável e incompatível ao uso na pele
- Uma avaliação do EHL das bases deve ser feita de modo a compreender a influência deste fator na condutividade
- Apesar de não ter sido revelada diferença entre os valores de espalhabilidade se faz importante estabelecer algum critério que indique até que ponto os valores são adequados aos tipos de formulação
- Os valores de FPS determinados dentro da faixa esperada diante da formulação qualitativa asseveram a confiabilidade do método *in vitro* de Mansur

REFERÊNCIAS

ALVES, L.M.; AEGERTER M.A; HATA. K. Determinação *in vitro* do fator de proteção solar (FPS) de modeladores solares. **An Bras Dermatol.**, Rio de Janeiro, v.66, n. 6, p. 313 - 319, 1991.

ANGELI, V.W. **Desenvolvimento e caracterização de formulações fotoprotetoras contendo nanocápsulas**. 2007.110 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Farmácia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rio Grande do Sul, 2007.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; Jr. ALLEN, L. V. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

ARAUJO, T. S.; SOUZA, S. O. Protetores solares e os efeitos da radiação ultravioleta. **SCIENTIA PLENA**, v.4, n.11, p.1-8, 2008

BABY, A.R. et al. Estabilidade e estudo de penetração cutânea *in vitro* da rutina veiculada em uma emulsão cosmética através de um modelo de biomembrana alternativo. **Revista Bras. Ciênc. Farm.**, São Paulo, v. 44, n. 02, p. 233-48, 2008.

BAHL, Y.; SAH, H. Dynamic changes in size distribution of emulsion droplets during ethyl acetate –based microencapsulation process. **AAPS Pharm. Sci. Tech.**, v. 1, n. 1, 2000. Disponível em: <http://www.pharmascitech.com>. Acesso em 05 Jun 2011.

BERBICZ, F.;NOGUEIRA,A.C.; NETO,A.M.; NATALI, M.R.M.;BAESSO,M.L.;MATIOLI, G. Use of photoacoustic spectroscopy in the characterization of inclusion complexes of benzophenone-3-hydroxypropyl- β -cyclodextrin and ex-vivo evaluation of the percutaneous penetration of sunscreen. **Eur J Pharm Biopharm** ., no prelo.

BONTORIM, G. **ESTUDO DE ESTABILIDADE DE EMULSÃO COSMÉTICA UTILIZANDO REOLOGIA E TÉCNICAS CONVENCIONAIS DE ANÁLISE**. 2009.74f. Dissertação (Mestrado em Química).Universidade Federal do Paraná.Curitiba, 2009.

BOOCK, K.P. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de emulsões contendo cristais líquidos e ativos hidratantes à base de manteiga de cupuaçu**

(Theobroma grandiflorum) ou cacau (Theobroma cacao). 2007. 112f. Dissertação (Mestrado em Ciências farmacêuticas). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. São Paulo, 2007.

BORGHETTI, G. S.; KNORST, M. T. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de loções O/A contendo filtros solares. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v. 42, n. 4, dez. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos.** Brasília, 2004

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC nº 47, de 16 de março de 2006. Lista de filtros ultravioletas permitidos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Disponível em: <<http://elegis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=21264&word>>. Acesso em 07 jan. de 2011.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância. Resolução-RDC nº 237, de 22 de agosto de 2002. Regulamento técnico sobre protetores solares em cosméticos. Disponível em: <<http://elegis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=18298&word>> Acesso em 07 jan. de 2011.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Resolução-RDC nº 211, de 14 de julho de 2005. Ficam estabelecidas a Definição e a Classificação de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, conforme Anexos I e II desta Resolução. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=17882&word>> Acesso em 07 jan. de 2011.

CASTELI, V.C. et al. Desenvolvimento e estudos de estabilidade preliminares de emulsões O/A contendo Cetoconazol 2,0%. **Acta Sci Health Sci.** v. 30, n. 2, p. 121-128, 2008.

CHORILLI, M.; et al. Desenvolvimento e estudos preliminares de estabilidade de formulações foto-protetoras contendo Granlux GAI-45 TS. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada* 2006; 27: 237-246.

_____; CAMPOS, G. R. & BOLFARINI, P.M.L. Desenvolvimento e Estudo da Estabilidade Físico-Química de Emulsões Múltiplas A/O/A E O/A/O Acrescidas de Filtros Químicos e Manteiga de Karité. **Lat. Am. J. Pharm**, v. 28, n. 6, p. 936-940, 2009.

COELHO, L.C.S. **Protetor solar: desenvolvimento farmacotécnico e avaliação da eficácia e segurança**. 2005. 110f. Dissertação (Mestrado em Ciências farmacêuticas). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. São Paulo, 2005.

DAL'BELO, S.E. **Avaliação da eficácia fotoprotetora, penetração cutânea e segurança de formulações cosméticas contendo extratos de chá verde e 'Ginkgo biloba'**. 2008. 192f. Tese (Doutorado em Ciências farmacêuticas). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. São Paulo, 2008.

DI MAMBRO, V.M.; BORIN, M.F.; FONSECA, M.J. Topical formulation with superoxide dismutase: influence of formulation composition on physical stability and enzymatic activity. **J Pharm Biomed Anal.**, v. 32, n.1 p. 97-105, 2003.

DUTRA, E.A; et al. Determination of sun protection factor (SPF) of sunscreens by ultraviolet spectrophotometry. **Braz J Pharma Sci.**, v. 40, p:381-5, 2004.

FAGEON, L. et al. Importance of sunscreen products spreading protocol and substrate roughness fo *in vitro* sun protection factor assessment. **International Journal of Cosmetic Science**, vol.31, pp.405–41, 2009

FRANCISCO C, et al. Análise sensorial de uma preparação cosmética emulsionada com filtro solar e vitamina E. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE COSMETOLOGIA. 15. 2001. São Paulo, SP. Anais do 15º Congresso Brasileiro de Cosmetologia; 2001, São Paulo Associação Brasileira de Cosmetologia; 2001. p.525-3

FLOR, J.; DAVOLOS. M.R.; CORREA. M.A. Protetores Solares. **Quím. Nova**, São Paulo, v.30, n.1, p. 153-158, 2007.

FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. **Princípios Físico-Químicos em Farmácia**. Editora da Universidade de São Paulo: São Paulo, 732p, 2003.

FLOYD, D.T. et al. Formulation of Sun Protection Emulsions with Enhanced SPF Response. **Cosmetics and Toiletries Magazine**, v. 112, p. 55-64, 1997

FRANGE, R. C. C; GARCIA, M. T. J. Desenvolvimento de emulsões óleo de oliva/água: avaliação da estabilidade física. **Rev. Ciênc. Farm. Básica apl.**, São Paulo, v.30, n.3, p.263-271, 2009.

GARG, S et al. Spreading of semisolid formulations: an update. **Pharm. Technol.** 26: 84-105, 2002

GENNARO, A. R. **Remington: a ciência e a prática da farmácia.** 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 2208p.

GONTIJO, G. T.; PUGLIESI, M. C. C.; ARAÚJO F. M. Fotoproteção. **Surgical & Cosmetic Dermatology.** v.1, n.4, 2009.

GUARATINI, T.; GIANET, M.D.; CAMPOS, P.M. Stability of cosmetic formulations containing ésteres of Vitamins E and A chemical and physical aspects. **Int J Pharm.**, v.327, n.1-2, p. 12-60, 2006.

GUPTA, P.; GARG, S. Recent Advances in semisolid Dosage Forms for Dermatological Application. **Pharmaceutical Technology**, v.26, p.144-62, 2002.

INSTITUTO NACIONAL DE COMBATE AO CÂNCER. **Brasil terá quase meio milhão de novos casos de câncer em 2010.** Disponível em: http://www.inca.gov.br/releases/press_release_view.asp?ID=2282. Acesso em: 07 jan 2011.

ISAAC, V.L.B. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 29, n.1, p. 81-96, 2008

KRAMBECK, K. **Emulsões para uso externo.** 2009. 96 f. Dissertação (Mestrado de Tecnologia Farmacêutica). Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto. Portugal, 2009

LANGE, M. K.; HEBERLE, G.; MILAO, D. Avaliação da estabilidade e atividade antioxidante de uma emulsão base não-iônica contendo resveratrol. **Braz. J. Pharm. Sci.**, São Paulo, v. 45, n. 1, 2009.

LEONARDI, G.R.; et al. 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. **An. Bras. Dermatol.** Rio de Janeiro, v. 77, n. 5, p. 563-569, 2002.

MACEDO, J. P. F. et al. Micro-emultocrit technique: A valuable tool for determination of critical HLB value of emulsions. **AAPS PharmSciTech.**, v. 7, p. E1-E7, 2006.

MANSUR J.S. *et al.* Determinação do fator de proteção solar por espectrofotometria. **An. Bras. Dermatol.**, v.61, n.4, p. 121-124, 1986

_____. **Determinação do fator de proteção solar dos bronzeadores e filtros solares brasileiros em seres humanos e por espectrofotometria.** 1984. 148 f. Rio de Janeiro, 1984. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Rio de Janeiro. 1984.

MENDONÇA, C.C. *et al.* Emulsões O/A contendo Cetoconazol 2,0%: avaliação da estabilidade acelerada e estudos de liberação *in vitro*. **Rev. Ciên. Farm. Básica Apl.**, São Paulo, v.30, n.1, p: 26-37, 2009.

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. 158f. Dissertação (Mestrado em Ciências farmacêuticas). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

MORRISON, I. D.; ROSS, S. **Emulsions: Colloidal dispersions – Suspensions, Emulsions and Foams.** New York: John Wiley & Sons Ltda, p.420-455. 2002

MOTA, A.C.V. *et al.* Estudo de liberação *in vitro* do filtro solar *p*-metoxicinamato de octila incluso em lipossoma e β -ciclodextrina. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 29, n.3, p. 285-289, 2008.

MOTA, E.D.; PAES, M.,T.,C., SERRANO, S.,C. El sol y los filtros solares. **Medifam**, v.13, n.3, p.159-165, 2003.

NASCIMENTO, C. S. *et al.* Incremento do FPS em formulação de protetor solar utilizando extratos de própolis verde e vermelha. **Rev. Bras. Farm**, São Paulo, v. 90, n.4, p.334-339, 2009.

OLIVEIRA, A. G. **Caracterização da distribuição do tamanho de gotas em Emulsões Água e Óleo utilizando diferentes técnicas de medição.** 2010. 125 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Mecânica). Instituto de Engenharia Mecânica. Universidade Federal de Itajubá. Itajubá, 2010

PEREIRA, G. G. **Obtenção de nanoemulsões O/A à base de óleo de semente de uva e oliva aditivadas de metoxicinamato de octila e estudo do potencial antioxidante e**

fotoprotetor das emulsões. 2008. 138 f. Dissertação (Mestrado em Ciências farmacêuticas). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. São Paulo. 2008.

PIANOVSKI, A. R. et al. Uso do óleo de pequi (*Caryocar brasiliense*) em emulsões cosméticas: desenvolvimento e avaliação da estabilidade física. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.** v. 44, n. 2, p. 249-259, 2008.

PRESTES, P.S. et al. Avaliação da estabilidade físico-química de emulsão acrescida de uréia dispersada não, em propilenoglicol. **Rev. Ciên. Farm. Básica Apl.**, São Paulo, v.30, n.1, p.38-44, 2009.

PEREIRA, C.S.C. et al. **Análise sensorial de creme para rejuvenescimento facial contendo AHA/BHA e filtros solares.** Anais 15^o Congresso Brasileiro de Cosmetologia; 2001 jul 24-6, São Paulo, SP: São Paulo, 2001. p.429-45

PROENÇA, K..S. et al. Avaliação da estabilidade de emulsões O/A com fotoprotetores. **Rev. Bras. Farm.**, Rio de Janeiro, v.90, n.2, p.132-136, 2009.

RIBEIRO, R.P. **Desenvolvimento e validação da metodologia de análise do teor de filtros solares e determinação do fps *in vitro* em formulações fotoprotetoras comerciais.** 2004.104f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2004.

SMOLA, M. et al. **Influence of the emulsification processes on the size of the droplets and on the stability of the emulsified systems.** In: XIVth International Workshop on Bioencapsulation, Lausanne, 14., 2006, Lausanne. Resumos. Acesso: 07, Jan. 2010

TADROS, T. et al. Formation and stability of nano-emulsions. **Adv Colloid Interface Sci.**, v.108/109, p. 303-18, 2004.

VELASCO, M.V.R. et al. Associação da rutina com *p*-metoxicinamato de octila e benzofenona-3: avaliação *in vitro* da eficácia fotoprotetora por espectrofotometria de refletância. **Lat. Am. J. Pharm.**, v.27, n.1, p.23-27, 2008.

VERÍSSIMO, L. M. **Desenvolvimento de sistemas farmacêuticos emulsionados para veiculação galênica.** 2007. 66f. Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia

Molecular). Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, 2007.

VOLOCHTCHUK, O. M. et al. Variações do pH dos sabonetes e indicações para sua utilização na pele normal e na pele doente. **An. Bras. Dermatol.** v. 75, n. 6, p.697-703, 2000.