



**CAMPUS I - CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**MYSRAYN YARGO DE FREITAS ARAÚJO REIS**

**Desenvolvimento e caracterização de  
microemulsão com óleo de babaçu (*Orbignya  
phalerata*) para uso tópico**

**CAMPINA GRANDE – PB**

**2014**

**MYSRAYN YARGO DE FREITAS ARAÚJO REIS**

**Desenvolvimento e caracterização de  
microemulsão com óleo de babaçu (*Orbignya  
phalerata*) para uso tópico**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Graduação em  
Farmácia da Universidade Estadual da  
Paraíba, em cumprimento à exigência para  
obtenção do grau de Bacharel em  
Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Karina Lidiane Alcântara Saraiva

CAMPINA GRANDE – PB

2014

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

R375d Reis, Mysrayn Yargo de Freitas Araújo.  
Desenvolvimento e caracterização de microemulsão com óleo de babaçu (*Orbignya phalerata*) para uso tópico [manuscrito] / Mysrayn Yargo de Freitas Araújo Reis. - 2014.  
44 p. : il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2014.

"Orientação: Profa. Dra. Karina Lidiane Alcântara Saraiva, Departamento de Biologia".

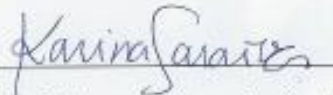
1. Fitoterapia. 2. Atividade antimicrobiana. 3. Atividade anti-inflamatória. 4. Microemulsão. I. Título.

21. ed. CDD 615.321

**Desenvolvimento e caracterização de microemulsão com óleo  
de babaçu (*Orbignya phalerata*) para uso tópico.**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Graduação em  
Farmácia da Universidade Estadual da  
Paraíba, em cumprimento à exigência para  
obtenção do grau de Bacharel em  
Farmácia.

Aprovada em 25/11/2014.



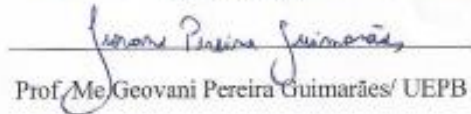
Profª Drª Karina Lidianne Alcântara Saraiva / UEPB

Orientadora



Profª Drª Rosemary Sousa Cunha Lima / UEPB

Examinadora



Prof/Me/Geovani Pereira Guimarães/ UEPB

Examinador

Dedico este trabalho à minha mãe e minha avó (*in memoriam*), por todo o amor, respeito, ensinamentos e educação que me tornaram ser quem sou hoje.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao meu Deus por “fazer-me deitar em pastos verdejantes e me guiar em águas tranquilas”, pois, nas horas de dúvida, dificuldades e aflições se fez presente e intercedeu nas minhas decisões. São essas as provas que acendem ainda mais a minha fé.

À minha mãe, minhas avós e a tia Maria, que embora não se fazem presentes em vida, sinto a presença de cada uma delas ao meu lado, iluminando meu caminho, dando-me força para continuar a minha missão. Foram vocês quem me ensinaram a dar os primeiros passos e muitas vezes renunciaram às suas vontades e anseios em prol dos meus. Sou eternamente grato pelo amor e educação que recebi, pelos princípios e valores que herdei. A falta que vocês fazem é indescritível, imensurável, e muitas vezes a saudade aperta o peito. Mas, saber que vocês estão ao lado do pai é o que me conforta. Essa vitória, sem via de dúvidas, é de vocês.

De modo geral, agradeço à toda minha família. Aos meus irmãos, Bia, Lucas e Candice, pela compreensão por minha ausência fraterna. Aos meus tios, Francisco José “Chiquinho”, Bernadete, Neves, Emília, pelo apoio estrutural e pela abertura em qualquer necessidade. De modo especial, à minha segunda família, ‘tia-mãe’ Socorro Machado, que não mediu esforços para enfrentar a seleção para esta universidade, ao meu ‘tio-pai’ Valdo e ‘irmão’ Jadson, por toda a preocupação e consideração. Saibam que, mesmo sem laços de sangue tenho vocês como minha família. Ter conhecido vocês foi um presente de Deus, e sou eternamente grato por ter vocês na minha vida e quero leva-los para sempre.

À minha querida orientadora, Prof.<sup>a</sup> Karina Saraiva, por acreditar no cumprimento dos meus deveres, sempre me orientando de forma excelente, tornando esse trabalho possível. Bem como, agradeço ao meu primeiro orientador, o Prof. José Alexandro pelos ensinamentos e por ter me proporcionado a iniciação à pesquisa.

Aos meus companheiros do Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos (LDCPF), principalmente à Dayanne, Gabriela, Camila, Natan, Yuri, João Paulo, Juliana e o Prof. Bolívar Damasceno, por tornar qualquer trabalho mais fácil. E em especial, à Ízola pela disponibilidade e palavras de incentivo de sempre e aos meus queridos amigos Geovani, Jamilly, Airlla, Danielle Rocha por sempre me instruir com paciência nas mais simples às mais complicadas tarefas,

compartilhando conselhos, dificuldades, risadas, incentivos durante todo esse tempo. Foram esses gestos atenciosos que me proporcionaram o gosto pela pesquisa.

À todos os meus colegas da turma Farmácia 2010.2, principalmente à Alinne, Cheila, Fernanda, Gabi, Maísa, Márcia, Thaís e Widson, pela maravilhosa convivência. E em especial à Dani e Rayane, por todo o companheirismo, seja nos momentos alegres ou de aborrecimentos, sou muito grato por essa amizade. Sei que a nossa caminhada está chegando ao fim, pois, estamos prestes a realizar um sonho construído com muita dedicação e esforço, mas guardarei cada um em meu coração e na certeza de que me pegarei rindo sozinho de alguma lembrança desses anos incríveis.

À todos os meus professores da graduação, pela paciência e amizade, contribuindo diretamente para a minha formação acadêmica. Bem como, ao Departamento de Farmácia e funcionários da UEPB pela presteza e atendimento sempre quando precisei.

Aos meus amigos de apartamento João, Wanderson e Taci pelos momentos de descontração.

Ao Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste (CETENE) e seus funcionários, pelo acesso e suporte através da infraestrutura necessária para o desenvolvimento desse trabalho.

No mais, agradeço a todos que contribuíram diretamente ou indiretamente para a realização desse trabalho.

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades,  
lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram  
conquistadas do que parecia impossível”.

(Charles Chaplin).



## RESUMO

A utilização de derivados vegetais nativos voltados para o desenvolvimento de fitoterápicos mostrou-se como forma de atender a demanda da indústria farmacêutica por matérias-primas e conseqüentemente valorizar o potencial dos recursos obtidos da flora brasileira. O óleo de babaçu (*Orbignya phalerata*) pode ser extraído a partir das amêndoas da palmeira de mesmo nome, e dentre as suas utilizações populares, se destaca a utilização como alternativa nos tratamentos de vulvovaginite e ferida cutânea. A aplicação desse óleo em novos sistemas de liberação, como as microemulsões (ME) torna-se promissor no sentido de otimizar os seus aspectos, como biodisponibilidade e eficácia terapêutica. O presente trabalho teve como finalidade incorporar o óleo de babaçu em ME do tipo óleo-em-água, visando a administração tópica, e ainda caracterizar a formulação quanto aos seus aspectos físico-químicos. A definição do EHL do óleo (8) foi feita como etapa inicial do estudo, prosseguindo com a construção de um diagrama de fases composto pela mistura de Span<sup>®</sup> 80 e Kolliphor<sup>®</sup> EL (6:4) como tensoativos, propilenoglicol e água (3:1) como fase aquosa e o próprio óleo de babaçu puro como fase oleosa. A partir da região de ME obtida, uma formulação foi selecionada para avaliação das suas características quanto ao pH, condutividade e índice de refração (IR), evidenciando-se ao final dessas, uma ME do tipo óleo-em-água. Além disso, a análise do tamanho de gotículas por espalhamento de luz dinâmico (DLS) e potencial zeta demonstrou que a formulação proposta se tratava de um carreador nanométrico estável.

**PALAVRAS-CHAVE:** Anti-inflamatório, Antimicrobiano, Fitoterápico, Microemulsão, Óleo de babaçu.

## ABSTRACT

The use of derivatives of native plants for to the development of herbal medicines showed up as a way to meet pharmaceutical industry demand for raw materials and consequently enhance the potential of the Brazilian flora resources. The babassu oil can be extracted from palm nuts of the same name, and among its popular uses highlights use as an alternative in the treatment of vulvovaginitis and skin wounds. The application of new oil delivery systems, such as microemulsions (ME) becomes promising to optimize aspects such as bioavailability and therapeutic efficacy. This study aimed to incorporate babassu oil into ME type oil-in-water, aiming topical administration, and further characterize the formulation regarding their physicochemical. The oil HLB definition was taken as the initial stage of the study, which continued to construction of a phase diagram composed of the mixture of Span<sup>®</sup> 80 and Kolliphor<sup>®</sup>EL (6:4) as surfactants, propylene glycol and water (3:1) as the aqueous phase and the pure babassu oil as oil phase. From the obtained ME region a formulation was selected for evaluation of their features as to pH, conductivity, refractive index (RI, evidencing a ME type oil-in-water. Moreover, the droplet size analysis by dynamic light scattering (DLS) and zeta potential showed the formulation as a stable nanometer carrier.

Keywords: Anti-inflammatory, Antimicrobial Activity, Babassu Oil, Herbal Medicine, Microemulsion.

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1</b> – Composição de ácidos graxos do óleo de babaçu (%) determinado por cromatografia líquida .....	20
<b>TABELA 2</b> – Composição das emulsões O/A para determinação do EHL do óleo de babaçu ( <i>Orbignya phalerata</i> ) .....	26
<b>TABELA 3</b> – Composição da ME-Óleo de babaçu selecionada .....	34
<b>TABELA 4</b> – Estudo da caracterização físico-química e visual da ME-Óleo de babaçu	35
<b>TABELA 5</b> – Análise das gotículas dispersas da ME-Óleo de babaçu .....	37

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1</b> – Palmeira e fruto do babaçu ( <i>Orbignya phalerata</i> ).....	17
<b>FIGURA 2</b> – Descasque do coco de babaçu por quebradeira .....	19
<b>FIGURA 3</b> – Classificação das microemulsões quanto à fase dispersa e dispersante ....	23
<b>FIGURA 4</b> – Aspecto visual das emulsões O/A de óleo de babaçu .....	30
<b>FIGURA 5</b> – Tamanho de gotículas em função do EHL .....	31
<b>FIGURA 6</b> – Transmitância em função do EHL .....	32
<b>FIGURA 7</b> – Diagrama de fases pseudoternário .....	33
<b>FIGURA 8</b> – Aspecto visual da ME-Óleo de babaçu .....	34

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**CETENE** – Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste  
**DFPT**– Diagrama de Fases Pseudoternário  
**DLS** – Dynamic Light Scattering (Espalhamento de Luz Dinâmica)  
**EHL** – Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo  
**ELL** – Emulsão Líquido Leitosa  
**ELO** – Emulsão Líquido Opaca  
**IAL** – Instituto Adolfo Lutz  
**IPD** – Índice de Polidispersão  
**IR** – Índice de Refração  
**IUPAC** – União Internacional de Química Pura e Aplicada  
**ME** –Microemulsão  
**MS** – Ministério de Saúde  
**pH** – Potencial Hidrogeniônico  
**SISTEMA A/O** – Sistema Água-em-Óleo  
**SISTEMA O/A** – Sistema Óleo-em-Água  
**SF** – Separação de Fases

## LISTA DE SÍMBOLOS

<b>°C</b> - Grau Celsius	<b>mL</b> – Mililitro
<b>cm</b> – Centímetro	<b>nm</b> –Nanômetro
<b>g</b> – Grama	<b>rpm</b> – Rotações por minuto
<b>KV</b> –Kilovolt	<b>W</b> –Watt
<b>µm</b> – Micrômetro	<b>ζmV</b> – Potencial Zeta
<b>mg</b> – Miligrama	
<b>min</b> - Minuto	
<b>µS</b> – MicroSiemens	
<b>µL</b> – Microlitro	

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	16
2.1	OBJETIVO GERAL .....	16
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	17
3.1	ÓLEO DE BABAÇU .....	17
3.1.1	Extração do óleo de babaçu .....	18
3.1.2	Composição química do óleo de babaçu .....	20
3.1.3	Atividades farmacológicas .....	20
3.2	MICROEMULSÕES .....	21
3.2.1	Equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL).....	23
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	25
4.1	MATERIAL .....	25
4.2	MÉTODOS.....	25
4.2.1	Obtenção do óleo de babaçu.....	25
4.2.2	Determinação do EHL do óleo de babaçu.....	25
4.2.3	Construção do Diagrama de Fases Pseudoternário (DFPT).....	27
4.2.4	Seleção da formulação .....	27
4.2.5	Caracterização da microemulsão .....	27
4.2.5.1	Determinação do pH.....	28
4.2.5.2	Condutividade elétrica .....	28
4.2.5.3	Índice de refração (IR).....	28
4.2.5.4	Tamanho de gotículas por Espalhamento de Luz Dinâmica (DLS) e Índice de Polidispersão (IPD).....	28
4.2.5.5	Potencial Zeta.....	29
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	30
5.1	DETERMINAÇÃO DO EHL DO ÓLEO DE BABAÇU .....	30
5.2	CONSTRUÇÃO DO DIAGRAMA DE FASES PSEUDOTERNÁRIO (DFPT)..	33
5.3	SELEÇÃO DA FORMULAÇÃO.....	34
5.4	CARACTERIZAÇÃO DA MICROEMULSÃO.....	34
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	38
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	39

## 1 INTRODUÇÃO

Desde 1886, inventários testemunhando a biodiversidade da flora brasileira destacam as plantas produtoras de frutos alimentares, resinas, óleos, gomas, aromas, e, principalmente, o potencial medicinal. Hoje sabe-se que o Brasil é um dos países que exprime tal biodiversidade em números que abrangem 40.000 espécies de plantas diferentes, representando cerca de 20% da flora mundial (KLEIN et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2012). O valor dessa variedade de plantas para a pesquisa farmacêutica é de grande relevância, pois muitas espécies nativas são consideradas uma fonte de substâncias biologicamente ativas (BARREIRO, 2009).

Dentre as espécies vegetais que compõem a flora brasileira, a palmeira babaçu (*Orbignya phalerata*) se destaca pelas suas propriedades biológicas comprovadas. Um dos principais produtos dessa planta são as amêndoas, das quais é extraído um óleo vegetal rico em ácido láurico, que inclusive já tem seu uso popular difundido por comunidades próximas às áreas dos babaçuais – locais de predomínio de palmeiras do babaçu – como alternativa no tratamento de enfermidades como vulvovaginites e feridas cutâneas (SOUZA et al., 2011).

Entretanto, o óleo *in natura* pode não apresentar propriedades que garantam uma permeação adequada na pele, não garantindo a sua eficácia terapêutica. O desenvolvimento de formulações que garantam uma penetração eficiente através da barreira do estrato córneo é fundamental, já que a forma farmacêutica tem importância na absorção do fármaco (SILVA, 2010). Além disso, o óleo puro quando submetido a condições ambientais variáveis pode levar ao surgimento de produtos de oxidação, gerando um quadro de estresse oxidativo no organismo, o qual está relacionado com o aparecimento de certas doenças como as cardiovasculares, o câncer e o envelhecimento precoce (ARAÚJO, 2004).

Uma das alternativas para solucionar essas limitações envolvendo o perfil de permeabilidade, bem como, a estabilidade dos componentes químicos que formam o óleo de babaçu seria a sua incorporação em uma microemulsão. Os sistemas microemulsionados oferecem como vantagem: estabilidade termodinâmica; capacidade de solubilização de solutos lipofílicos, hidrofílicos e anfifílicos; potencial para aumento de permeação, devido ao tamanho de gotículas reduzido e uma elevada concentração de tensoativos, que funcionam como promotores de permeação por desorganizar o estrato córneo (FANUN, 2012; SILVA, 2009).

Assim, o presente trabalho teve por finalidade desenvolver um sistema microemulsionado óleo-em-água contendo o óleo de babaçu para aplicação tópica, através da ferramenta do diagrama de fases pseudoternário. Bem como, a subsequente caracterização físico-química da microemulsão selecionada.



## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Desenvolver e caracterizar uma microemulsão óleo-em-água de aplicação tópica contendo o óleo de babaçu (*Orbignya phalerata*) como agente terapêutico.

### 2.2 Objetivos específicos

- Determinar o Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo (EHL) do óleo de babaçu;
- Desenvolver um diagrama de fases pseudo-ternário para obtenção dos sistemas microemulsionados;
- Selecionar um ponto de microemulsão mais apropriado a partir das regiões obtidas no diagrama formado;
- Caracterizar a microemulsão quanto aos seus aspectos físico-químicos.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 ÓLEO DE BABAÇU

O babaçu (*Orbignya phalerata*), também conhecido pelas denominações populares de coco-palmeira, coco-de-macaco, coco-pindoba, baguaçu, uauaçu, catolé, andaiá, andajá, indaia, pindoba, pindobassu (CARRAZZA et al., 2012), é uma palmeira nativa do Brasil de tronco único que pode chegar a 20 metros de altura (LIMA, et al. 2006), de onde parte uma coroa de folhas que se orientam em sentido oposto ao solo (Figura 1). Suas flores apresentam coloração creme-amarelada; seus frutos se caracterizam por possuir a forma oval e alongada, medindo cerca de 6 a 13 cm de comprimento podendo ser dividido em quatro partes principais: epicarpo, mesocarpo, endocarpo e amêndoas. (VINHAL, et al., 2014; SOUSA et al., 2014).

**Figura 1** – Palmeira e fruto do Babaçu (*Orbignya phalerata*)



(Fonte: <http://www.cerratinga.org.br/>, 2014)

Em relação à classificação botânica, a palmeira do babaçu pertence à família das palmáceas (Arecaceae), gênero *Orbignya*, que compreende cerca de 20 espécies nas Américas Central, do Norte e do Sul, podendo ser encontradas do sul do México ao Peru, Bolívia e Brasil (REIS, 2009). Entretanto, sua classificação já foi alvo de controvérsias, tendo em vista que, no ano de 1826 no Brasil, a espécie em estudo foi primeiramente descrita como *Attalea speciosa*, e somente em 1844 através de coleções botânicas na Bolívia, Matius a descreveu como *Orbignya phalerata* Mart., sendo o nome mais aceito atualmente (PINTAUD, 2008).

No Brasil, os babaçuais estão distribuídos ao sul da bacia amazônica, em um espaço intertransicional denominado Mata dos Cocais, principalmente entre os estados do Maranhão, Piauí e Tocantins, onde juntamente com a carnaúba (*Copernicia prunifera*) e o buriti (*Mauritia flexuosa*), representam os cocais de maior concentração da referida vegetação (FRANCO, 2010); dentre as espécies mais tipicamente encontradas se destacam: *Orbignya phalerata* Martius, *Orbignya oleifera*, *Orbignya teixeirana*, *Orbignya microcarpa* Martius (ANDERSON, BALLICK, 1988; TEXEIRA, 2008).

Da palmeira do babaçu extrai-se um óleo de coloração que varia entre o branco e amarelo e corresponde a cerca de 4% da massa total do fruto. (OLIVEIRA, NEVES, SILVA, 2013). Devido a sua vasta aplicabilidade, para fins alimentícios, fibra, na fabricação de combustíveis, material de construção etc. (FERREIRA et al., 2011), o babaçu representa um vegetal de provável potencial econômico, ainda assim, seu potencial continua inexplorado devido à falta de escala e estrutura produtiva (LIMA et al., 2007).

Em um estudo a cerca da relevância etnobotânica da utilização do babaçu conduzido por Rufino et al. (2008) no município de Buíque (PE), foi constatado que 31% dos informantes das comunidades em estudo empregavam o óleo de babaçu no preparo de alimentos e 30% utilizam o uso do “leite de coco” e da amêndoa *in natura*. Entretanto, o uso do óleo de babaçu para a alimentação é restrito às comunidades que dispõem desse bem para suas necessidades - como observado no referido estudo – pois, não concorrem em preço e qualidade nutricional com outros óleos, como o de soja, girassol e amendoim (SOLER, VITALI, MUTO, 2007).

Na produção de biodiesel, o óleo de babaçu se figura entre as plantas oleaginosas mais pesquisadas, acompanhado dos óleos de soja, girassol, mamona, milho pinhão-manso, dentre outros (SALLET, ALVIM, 2011). Segundo Lima et al. (2007), a predominância do ácido láurico como componente majoritário do óleo de babaçu é a característica que o impulsiona frente às pesquisas para a produção de óleo combustível.

### 3.1.1 Extração do óleo de babaçu

O óleo de babaçu é proveniente das amêndoas que compõe uma das partes formadoras do fruto, denominado coco de babaçu. A quantidade de amêndoa por coco varia conforme a espécie de babaçu, em uma média de 3 a 4 amêndoas por coco

(LORENZI, 2010). Após o coco chegar ao estágio de maturação, ele se desprende e cai no solo. A retirada da amêndoa do coco pode ser feita de maneira manual (Figura 2), mas que, segundo Soler, Vitali e Muto (2007), essa prática pode ocasionar a obtenção de amêndoas irregulares ou quebradiças, o que é prejudicial para a extração do óleo, uma vez que, amêndoas machucadas se tornam rançosas dentro de 24 a 48 horas. Em virtude disso, é necessário o desenvolvimento de equipamentos e técnicas adequadas que permitam a retirada das amêndoas sem danificá-las.

**Figura 2** - Descasque do coco de babaçu por quebradeira



(Fonte: <http://www.cerratinga.org.br/>, 2014)

O óleo de babaçu pode ser obtido através de um modelo extrativista artesanal, no qual após os processos de coleta e quebra do coco, as amêndoas são submetidas à moagem – através de um pilão, forrageira ou moinho – e em seguida são sujeitos ao cozimento para liberação de um líquido das amêndoas moídas, obtendo dessa forma, o óleo bruto. Outro método para obtenção do óleo consiste na prensagem da amêndoa. Após esses processos, o óleo deve ser decantado – para separação de impurezas e resíduos – e finalmente filtrado para a separação da borra (CARRAZZA et al., 2012).

Atualmente, as técnicas de referência para extração do óleo de babaçu se baseia na extração por solventes em aparato do tipo Soxhlet, com a utilização de éter de petróleo, em acordo com o protocolo analítico do Instituto Adolfo Lutz (IAL) ou n-hexano, como preconizado pela União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC). O processo de extração por solventes tem como principal vantagem o alto rendimento, que pode chegar a extrair 98% do óleo em comparação aos métodos de

prensagem em que o rendimento chega a uma quantia ínfima de 10 a 12%. (MACHADO, 2005).

### 3.1.2 Composição química de ácidos graxos do óleo de babaçu

O óleo de babaçu apresenta um elevado teor de ácidos graxos saturados de cadeia curta (80,32% a 87,80%). Dentre estes, o componente predominante do óleo de babaçu é representado pelo ácido láurico. Contudo, a porção de ácidos graxos insaturados varia de 10 a 26%. (SANTOS et al., 2013; VINHAL, 2014; REIPERT, RODRIGUES, MEIRELLES, 2011).

A Tabela 1 mostra o valor em porcentagem dos ácidos graxos encontrados no óleo de babaçu. De acordo com Santos et al. (2013), a quantificação do teor de ácidos graxos do óleo para a espécie *Orbignya phalerata* em diferentes locais, entraram em concordância com a literatura, especificamente para o ácido láurico, com uma variação compreendida entre 44,86 e 52,15%.

**Tabela 1** - Composição de ácidos graxos do óleo de babaçu (%) determinado por cromatografia líquida.

Ácido graxo	Nomenclatura	Composição (%)
<b>C 8:0</b>	Caprílico	2,6 – 7,3
<b>C 10:0</b>	Cáprico	1,2 – 7,6
<b>C 12:0</b>	Láurico	40,0 – 55,0
<b>C 14:0</b>	Mirístico	11,0 – 27,0
<b>C 16:0</b>	Palmítico	5,2 – 11,0
<b>C 18:0</b>	Estearico	1,8 – 7,4
<b>C 18:1</b>	Oléico	9,0 – 20,0
<b>C 18:2</b>	Linoléico	1,4 – 6,6

(Fonte:CODEX-STAN, 2009)

### 3.1.3 Atividades farmacológicas

As indicações populares do uso do babaçu compreendem o tratamento da obesidade, colite, artrite, leucemia, reumatismo, ulcerações, tumores e inflamações do útero e ovário (SANTOS, POZETTI, VARANDA, 2006). Um levantamento sobre as principais aplicações terapêuticas do óleo de babaçu em comunidades dos chamados

‘quebradores de coco babaçu’ foi realizado por Souza e colaboradores (2011), onde se constatou que o óleo era utilizado por via tópica em feridas na pele ou para o tratamento de vulvovaginites (oral/tópico).

Estudos mais recentes foram realizados comprovando o potencial efeito do óleo de babaçu incorporado em nanopartículas na profilaxia e tratamento da hiperplasia prostática benigna (SOUSA et al., 2013). Além disso, de acordo com Barbosa et al. (2012), a utilização do óleo refinado ocasionou diminuição da isquemia quando esta era induzida por vazamento macromolecular em vênulas pós-capilares de hamsters.

Em relação ao mesocarpo da planta, pode-se citar outros diferentes efeitos terapêuticos, tais como: atividade anti-inflamatória (MARTINS, et al., 2006; NASCIMENTO, et al. 2005), atividade antitumoral (FORTES et al., 2009), atividade cicatrizante (AMORIM et al., 2006) e atividade antimicrobiana (CAETANO et al., 2002).

### 3.2 MICROEMULSÕES

O desenvolvimento de nanocarreadores que aprimorem a eficácia terapêutica da forma farmacêutica, seja pela capacidade de aumentar a solubilidade do fármaco, favorecer a interação com sistemas biológicos, proteger o fármaco da biotransformação e redução de efeitos colaterais, tem-se mostrado bastante promissor como nova alternativa para veiculação de fármacos (FORMARIZ et al., 2005). Nanocarreadores são materiais ou dispositivos (abaixo de 1 $\mu$ m) compostos por diferentes materiais biodegradáveis como polímeros sintéticos ou naturais, lipídios ou fosfolipídeos e até mesmo compostos organometálicos (RAWAT, et al., 2006).

Segundo Damasceno e colaboradores (2011), o termo microemulsão (ME) foi primeiramente utilizado por Hoar e Schulman, na qual, utilizaram para definir um sistema transparente obtido pela titulação de uma emulsão com um álcool de cadeia média. Atualmente, descrevem-se ME como sendo uma dispersão de uma fase aquosa e outra oleosa estabilizada pela mistura de um tensoativo e um cotensoativo, onde tal sistema se apresenta como sendo isotropicamente translúcido e termodinamicamente estável (OKUR et al., 2011).

Dentre os nanocarreadores alvo de pesquisas farmacêuticas, as microemulsões são citadas como prováveis sistemas de potencialização para a atividade tópica (NEMEN, SENNA-LEMOS, 2011). Segundo Grampurohit et al. (2011) retomou que a

atribuição de tal melhora da atividade tópica é devido a uma solubilidade mais elevada do fármaco na microemulsão, gerando um aumento do gradiente de concentração, fazendo com que a absorção de fármacos neste sistema seja maior frente às formas mais convencionais também destinadas à aplicação tópica.

Apesar de algumas similaridades quanto às características visuais em determinadas condições, muito se tem confundido os conceitos de microemulsão e nanoemulsão. A principal diferença entre esses dois sistemas reside no fato de que as nanoemulsões são termodinamicamente instáveis – ou também categorizadas como metaestáveis, pelo fato de serem estáveis por um longo período de tempo – já as microemulsões são termodinamicamente estáveis (BRUXEL et al., 2012; FERNANDEZ et al., 2004). Em contrapartida, segundo McClements (2012), uma ME pode tornar-se instável sob determinadas condições, como quando algum de seus componentes sofre alterações químicas ou se as condições ambientais em que a microemulsão é exposta são alteradas.

Além de compor um sistema termodinamicamente estável, outra característica inerente à ME é o seu tamanho de gotículas reduzido, na ordem de 10 a 140 nm. Além disso, o fato de ser um sistema isotropicamente translúcido se dá devido a esse diminuto diâmetro das gotículas - menor que  $\frac{1}{4}$  do comprimento de onda da luz – fazendo com que pouco disperse a luz incidente (MUZAFFAR, SINGH, CHAUHAN, 2013).

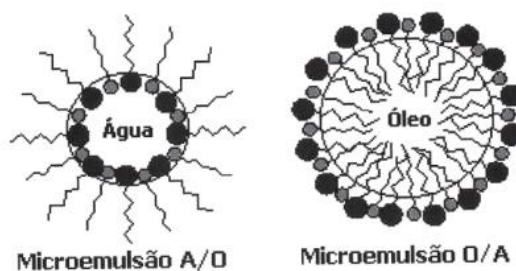
Tensoativo – ou surfactante – é uma substância de caráter anfifílico utilizado para reduzir a tensão interfacial entre dois líquidos imiscíveis, ou seja, facilita a fragmentação dos glóbulos maiores em glóbulos menores, o que diminui a tendência a dessas gotículas se agregarem (ANSEL, ALLEN, POPOVICH, 2013). Para se construir um sistema microemulsionado que apresente uma boa estabilidade é necessária utilização de concentrações elevadas de tensoativos, o que pode acarretar um efeito negativo na formulação, visto que, a depender do tipo de tensoativo, esse pode produzir respostas orgânicas em relação à irritabilidade e carcinogenicidade, principalmente os tensoativos sulfatados (tensoativo aniônico) (FARIA, et al., 2012).

Uma das ferramentas mais utilizadas para a obtenção de sistemas microemulsionados é o diagrama de fases pseudoternário (DFPT), que consiste em uma representação gráfica composta pelas três fases que formam uma ME: fase aquosa, fase oleosa e tensoativo(s) e, às vezes, um cotensoativo. Seu principal objetivo é caracterizar o domínio de regiões de ME, tendo como vantagem a escolha da região cuja viscosidade

– dentre outras características – são mais apropriadas para a incorporação do fármaco (DAMASCENO, et al., 2011).

Tendo em vista a fase dispersa e dispersante, uma ME pode ser classificada em óleo-em-água (O/A), quando gotículas do óleo estão dispersas em uma fase aquosa formando micelas normais ou água-em-óleo (A/O), quando de modo inverso, gotículas de água estão dispersas em uma fase oleosa formando micelas reversas, como demonstra a Figura 3 (SILVEIRA et al., 2013). Tomando-se como exemplo o processo de formação de uma ME do tipo O/A, as moléculas do óleo são pouco estabilizadas na fase dispersante (aquosa) e começam a interagir com as moléculas de tensoativos e cotensoativos que formam as micelas. Sendo essa migração do óleo um processo termodinamicamente espontâneo (DALTIM, 2011). Além dessa classificação citada anteriormente, Fanun (2009) elucida que uma ME pode adotar outras configurações mais estruturadas, como microemulsões bicontínuas e cristais líquidos.

**Figura 3** – Classificação das microemulsões quanto às fases dispersa e dispersante.



(Fonte: OLIVEIRA et al., 2004).

### 3.2.1 Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo (EHL)

A orientação para que ocorra a migração de moléculas da fase aquosa ou da fase oleosa para dentro das gotículas (sistemas A/O ou O/A) é dependente das propriedades físico-químicas dos tensoativos que compõe a ME, o que é elucidado pelo seu equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL) (OLIVEIRA, et al., 2006). Em virtude disso, derivou-se a regra de Bancroft, onde tensoativos mais hidrossolúveis tendem a formar emulsões do tipo O/A mais estáveis, e contrariamente, emulsões do tipo A/O são formadas com a utilização de tensoativos mais lipossolúveis.

Em 1949, Griffin foi um dos pioneiros a conduzir esses estudos – inclusive introduzindo o termo EHL - através de modificações da regra de Bancroft, onde em



publicações posteriores propôs uma fórmula para calcular o valor de EHL de tensoativos não iônicos, tornando a regra mais quantitativa e funcional (DALVIN, 2011). Além disso, ele criou um método convencional de determinar o valor requerido de EHL para óleos através da produção de emulsões utilizando como tensoativos uma mistura de Span<sup>®</sup> 80 e Tween<sup>®</sup> 20 em diferentes proporções – obtendo uma faixa de EHL - onde o valor de EHL requerido para o óleo era baseado nas características de separação das emulsões (SCHMIDTS et al., 2012).

Outra metodologia foi criada por Pasquali, onde a obtenção de valores de EHL é conseguida através da sua correlação com constantes dielétricas. O autor obteve uma equação para calcular o EHL de ésteres de ácidos graxos, por meio do peso molecular dos mesmos (Equação 1) (PASQUALI, SACCO, BREGNI, 2009; SCHMIDTS et al., 2012).

$$EHL_{monoester} = \frac{(Mr_{monoester} - Mr_{ácido}) \cdot 20}{Mr_{monoester}} \quad (\text{Equação 1})$$

Legenda:  $Mr_{monoester}$  = massa molecular relativa do monoester;  $Mr_{ácido}$  = massa molecular relativa do ácido.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 MATERIAL

Fase oleosa: Óleo de Babaçu (*Orbignya phalerata*) extraído a partir das amêndoas do babaçu coletadas na região do Araripe, localizada no Ceará.

Fase aquosa: Água deionizada; Propilenoglicol (Neon<sup>®</sup> Comercial Ltda, São Paulo, Brasil).

Tensoativos: Span<sup>®</sup> 80 (Monooleato de sorbitano, Sigma Alderich, USA); Kolliphor<sup>®</sup> EL (Polyoxy-35-castor oil, BASF, Brasil); Tween<sup>®</sup> 80 (Polissorbato 80, Vetec, Brasil).

### 4.2 MÉTODOS

#### 4.2.1 Obtenção do óleo de Babaçu

O óleo de babaçu foi obtido através da extração tradicional, onde as amêndoas do babaçu, após a secagem, foram descascadas e trituradas em moinho de pedra. Em seguida, submetidas ao cozimento, obtendo assim, o óleo bruto. Posteriormente o óleo bruto foi separado das impurezas e resíduos e filtrado.

#### 4.2.2 Determinação do EHL do óleo de Babaçu

Foram desenvolvidas uma série de 11 emulsões a partir da mistura dos tensoativos Span<sup>®</sup> 80 e Tween<sup>®</sup> 80 (2%), água deionizada (93%) e óleo (5%). A composição de cada formulação está descrita na Tabela 2.

O valor de EHL para cada emulsão foi mensurado de acordo com a equação de Griffin (1949) (Equação 2) para que fosse compreendida uma faixa de EHL que variasse de 4,5 a 16,5 com a conseqüente variação nas proporções individuais dos dois tensoativos utilizados.

$$\text{EHL} = \frac{(\text{Wtw} \times \text{EHLtw}) + (\text{Wsp} \times \text{EHLsp})}{(\text{Wtw} + \text{Wsp})} \quad (\text{Equação 2})$$

Legenda: Wtw= Quantidade (peso) de Tween® 80 utilizado; Wsp= quantidade (peso) de Span® 80 utilizado; EHLtw e EHLsp= valores de EHL do Tween® 80 e Span® 80, respectivamente. EHL= valor final do EHL do sistema composto por Tween® 80 e Span® 80.

**Tabela 2** - Composição das emulsões O/A para determinação do EHL do óleo de babaçu (*Orbignyaphalerata*).

Emulsão	Span® 80(g)	Tween® 80(g)	Óleo de Babaçu (g)	Água(mL)	EHL da mistura
1	0,582	0,018	1,5	27,9	4,5
2	0,504	0,096	1,5	27,9	6
3	0,390	0,210	1,5	27,9	8
4	0,270	0,330	1,5	27,9	10
5	0,168	0,432	1,5	27,9	12
6	0,054	0,546	1,5	27,9	14
7	-	0,600	1,5	27,9	15

(Fonte: Dados da pesquisa)

As emulsões foram preparadas através do método de inversão de fases, onde a fase aquosa - composta por água deionizada e Tween® 80 - foi aquecida separadamente da fase oleosa – composta pelo óleo de babaçu e Span® 80 - em banho-maria à 75°C e posteriormente misturadas sob agitação em homogeneizador Ultra-Turrax (9.000 rpm/5 minutos) à temperatura ambiente (XAVIER JÚNIOR, 2012). Decorridas 24 horas de preparo, as emulsões foram caracterizadas quanto aos seus aspectos físico-químicos, como estabilidade relacionada à turbidez e tamanho de gotículas.

Para a análise turbidimétrica, 0,5 ml da emulsão foi diluída em 25 mL de água deionizada, a leitura foi feita em espectrofotômetro (UV-mini 1240 Shimadzu, Japão), com comprimento de onda 600 nm e foi utilizada água deionizada como branco de amostra. O diâmetro médio das gotículas foi mensurado através da técnica de espalhamento de luz dinâmica (Dynamic Light Scattering – DLS), diluindo a emulsão na proporção de 1:100 com solução composta por água e propilenoglicol (1:3) e a leitura foi feita em equipamento Zetatrac SL-OS-07 (Betatek Inc., Toronto, Canadá) (ORAFIDYA; OLADIMEJ, 2002). As análises foram feitas em triplicata.

#### 4.2.3 Construção do Diagrama de Fases Pseudoternário (DFPT)

O DFPT foi obtido após a seleção prévia dos tensoativos a serem empregados na formulação, mediante os cálculos utilizando o resultado do valor de EHL do óleo encontrado. Assim, foi definido que a mistura de tensoativo e cotensoativo que iria compor o sistema era formada por Span<sup>®</sup> 80 e Kolliphor<sup>®</sup> EL, respectivamente, na proporção de 6:4. E, a esta mistura foram adicionadas quantidades de óleo a fim de resultar nas seguintes proporções: 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2 e 9:1. Posteriormente, a água deionizada foi adicionada através de titulações de volumes pré-definidos, sendo que a cada titulação da fase aquosa a mistura era submetida à agitação em disruptor de células ultrassônico (sonda de ultrassom -(Modelo DES500, Unique, Brasil) por 1 min em potência de 250 W. Após realizada a agitação, a mistura era submetida ao banho de ultrassom (Modelo USC-1800, Unique, Brasil) para retirada das bolhas e melhorar a visualização da sistema, que procedeu com a classificação do sistema em provável: Separação de fases (SF); Emulsão Líquido Leitoso (ELL); Emulsão Líquido Opaca (ELO); Microemulsão (ME). Os resultados da classificação dos sistemas foram transferidos para o programa Origin<sup>®</sup> Pro 8.0 onde se obteve o modelo gráfico do diagrama.

#### 4.2.4 Seleção da formulação

Mediante as regiões de microemulsão encontradas no DFPT, foi escolhida uma formulação. O ponto da formulação foi reproduzido e decorrido o prazo de 48 horas – no intuito de se constatar a sua estabilidade sob repouso e à temperatura ambiente – iniciou-se os testes de caracterização do referido sistema.

#### 4.2.5 Caracterização da Microemulsão

A formulação escolhida foi caracterizada em relação aos seguintes aspectos: pH, condutividade, índice de refração, tamanho de gotículas, índice de polidispersão e potencial zeta.

#### 4.2.5.1 Determinação do pH

O pH da formulação foi mensurado utilizando pHmetro digital (Modelo mPA210, TecnoPON Brasil), com eletrodo e sensor de temperatura previamente calibrado com solução tampão 4,0 e 7,0, à temperatura de  $25\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . O eletrodo foi introduzido diretamente em um volume de 10 mL da formulação. A análise foi realizada em triplicata.

#### 4.2.5.2 Condutividade Elétrica

A condutividade elétrica da formulação foi avaliada por meio de condutivímetro digital (TecnoPON, Brasil), previamente calibrado com solução de calibração apresentando condutância de  $146,9 \mu\text{S cm}^{-1}$  à temperatura de  $25\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . O eletrodo foi introduzido diretamente em um volume de 10 mL da formulação. A análise foi realizada em triplicata.

#### 4.2.5.3 Índice de Refração (IR)

O índice de refração foi mensurado utilizando refratômetro de bancada tipo Abbé (Biobrix, São Paulo, Brasil), aferido com água deionizada ( $\text{IR}=1,3325$ ), à temperatura de  $25\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . A análise foi realizada em triplicata.

#### 4.2.5.4 Tamanho de gotículas por Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS) e Índice de Poldispersão (IPD)

O tamanho de gotículas e índice de polidispersão da ME foi determinado em equipamento Zetatrak SL-PS-07 (Betatek Inc., Toronto, Canadá), localizado no Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste (CETENE). As medidas foram realizadas em triplicata sob temperatura constante de  $25^{\circ}\text{C}$  com feixe de luz de comprimento de onda 659,0 nm, com ângulo de incidência de  $90^{\circ}\text{C}$ . As análises foram realizadas com a microemulsão bruta (sem diluir) e com diluição da mesma na proporção de 1:100 com água destilada.

#### 4.2.5.5 Potencial Zeta

As medidas do potencial zeta ( $\zeta$ mV) foram realizadas utilizando o equipamento Zetatrac SL-PS-07 (Betatek Inc., Toronto, Canadá) localizado no CETENE. Este potencial foi alcançado submetendo-se a formulação a uma voltagem fixa e utilizando os valores fornecidos pelo aparelho para calcular o  $\zeta$ mV.

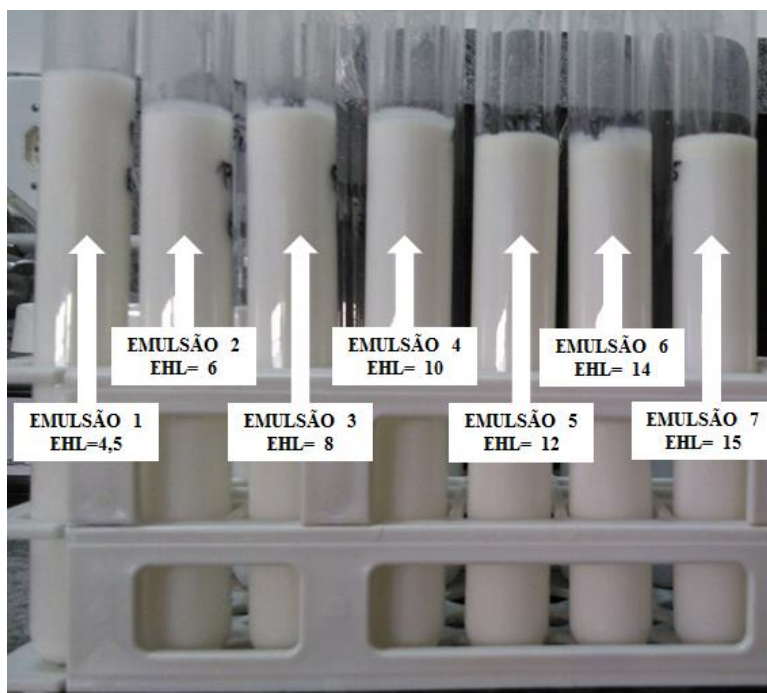
## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 DETERMINAÇÃO DO EHL DO ÓLEO DE BABAÇU

A fim de se obter sistemas microemulsionados, a determinação do EHL do óleo de babaçu constitui a etapa inicial de estudo, uma vez que, determinado o valor de EHL do óleo, é diminuído o trabalho experimental (tempo e esforço), podendo seguir para o estudo sobre a eficiência dos tensoativos no desenvolvimento de sistemas estáveis (SCHMIDTS et al., 2012).

Diante disso, para obter o valor do EHL do óleo de babaçu, fez-se necessário a formulação de 7 emulsões (Figura 4), através da utilização de um tensoativo bastante hidrofílico, como o Tween® 80 (EHL=15), e de um tensoativo bastante lipofílico, o Span® 80 (EHL=4,3), com a justificativa de se obter uma faixa bem variável de EHL. Na qual, a partir dos resultados da caracterização físico-química, a emulsão que apresentou melhor estabilidade – em relação ao seu tamanho de gotículas e turbidez – possui seu valor de EHL correlacionado com o EHL do óleo em questão (ORAFIDYA; OLADIMEJ, 2002).

**Figura 4**– Aspecto visual das emulsões O/A de óleo de babaçu



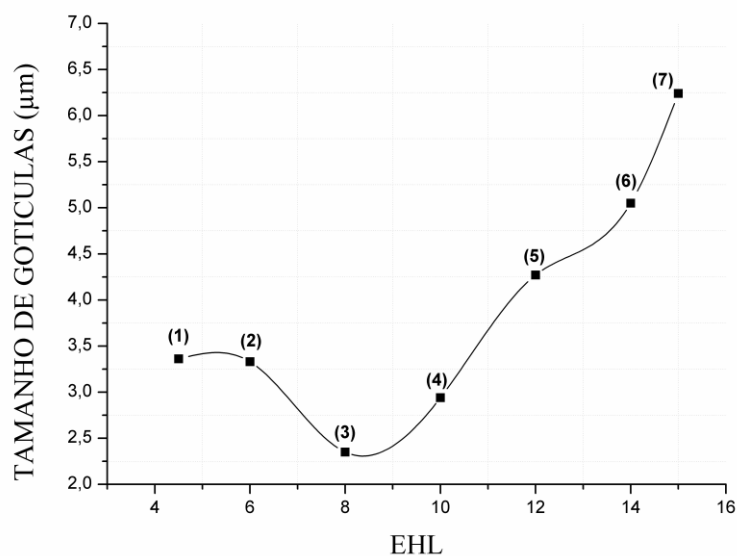
(Fonte: Dados da pesquisa).

De acordo com o Figura 5, as emulsões 3 e 4 apresentaram o menor tamanho de gotículas em comparação com as demais. Entretanto, a emulsão de EHL 8 mostrou-se ser formada por gotículas mais definidas, de tamanho e distribuição uniforme, o que confere maior estabilidade ao sistema. Segundo Fredrick et al. (2011), o diâmetro de gotículas é um dos fatores que contribui para processos de instabilidade, como o *creaming* (sedimentação ou ascensão), fundamentada na equação da lei de Stokes (Equação 3). Como as emulsões em estudo é do tipo O/A, as gotículas tendem à ascender devido o óleo ser um fluido com densidade menor do que a da água.

$$V = \frac{2R^2 \cdot g \Delta \rho}{9\eta} \text{ (Equação 3)}$$

Legenda: R = raio da gotícula; g = aceleração da gravidade;  $\Delta\rho$  = diferença entre as densidades da fase interna e da fase contínua;  $\eta$  = viscosidade da fase contínua da emulsão.

**Figura 5** – Tamanho de gotículas em função do EHL



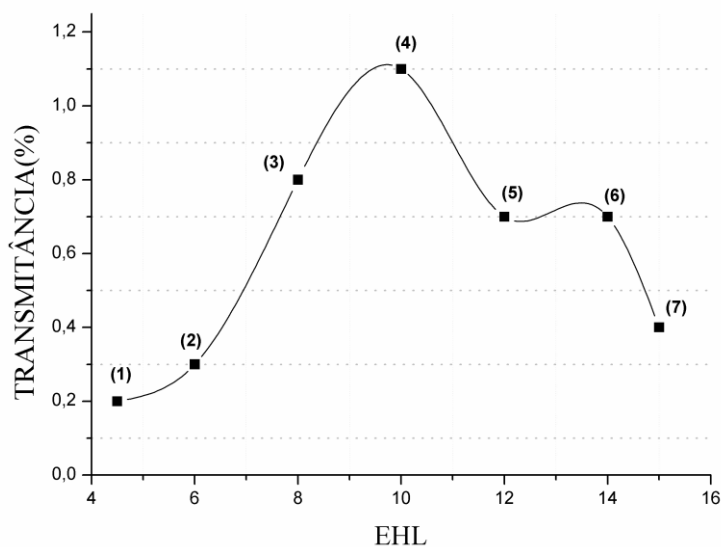
(Fonte: Dados da pesquisa)

Legenda: (1)=emulsão 1; (2)=emulsão 2; (3)=emulsão 3; (4)=emulsão 4; (5)=emulsão 5; (6)=emulsão 6.



A análise turbidimétrica se baseou na medida da transmitância da emulsão quando a esta era aplicado um feixe de luz. Dessa forma, parte-se do princípio de que o sistema que apresentar maior valor de transmitância terá o menor tamanho de gotículas, de modo contrário, gotículas com maior diâmetro irá absorver mais a luz. (ORAFIDYA; OLADIMEJ, 2002). Os sistemas que apresentaram maior índice de turbidez, segundo a Figura 6, foram as emulsões 3 e 4.

**Figura 6** – Transmitância em função do EHL



(Fonte: Dados da pesquisa)

Legenda:: (1)=emulsão 1; (2)=emulsão 2; (3)=emulsão 3; (4)=emulsão 4; (5)=emulsão 5; (6)=emulsão 6.

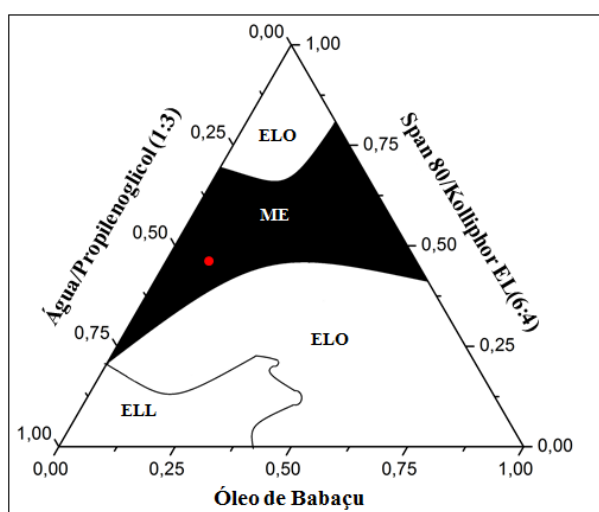
Pode-se concluir que, o valor requerido para o óleo de babaçu baseado nos resultados encontrados para cada emulsão referente ao tamanho de gotículas e turbidimetria, situa-se entre 8 e 10. Entretanto, para prosseguir com os estudos para a obtenção dos sistemas microemulsionados, o valor de 8 foi preferido uma vez que a técnica de DLS é um dos métodos mais utilizados e que fornece dados diretos e eficazes da medição do tamanho de gotículas, enquanto a técnica de turbidimetria analisou o diâmetro das gotículas do sistema de forma indireta baseadas nos princípios de absorção das gotículas e transmitância do sistema (DAMASCENO et al., 2011).

## 5.2 CONSTRUÇÃO DO DIAGRAMA DE FASES PSEUDOTERNÁRIO (DFPT)

Determinado o valor de EHL para o óleo de babaçu, seguiu-se com a seleção dos tensoativos do sistema. Estes são utilizados em várias áreas tais como indústria alimentícia, médica e de combustíveis. Rosen e Kunjappu (2012) ordenaram os tensoativos em uma escala de toxicidade, onde os tensoativos catiônicos são mais tóxicos do que os tensoativos aniônicos, que por sua vez, são mais tóxicos que os tensoativos não-iônicos. Além da baixa toxicidade, o interesse na utilização de tensoativos não-iônicos se dá também pela sua alta estabilidade, baixa irritabilidade e biodegradabilidade (HATHOUT et al., 2010). Dentre estes o Kolliphor<sup>®</sup> EL apresenta níveis de toxicidade relativamente baixos, e de caráter hidrofílico (PATEL et al., 2013). Em contrapartida, outro tensoativo não-iônico, Span<sup>®</sup> 80, apresenta uma boa solubilidade em compostos hidrofóbicos.

Segundo Daltin (2011), o sistema EHL é um indicativo de como iniciar os estudos de emulsão de óleo, sendo um parâmetro preliminar no auxílio na escolha dos tensoativos a serem utilizados. Portanto, considerando os valores de EHL como sendo 4,3 para o Span<sup>®</sup> 80 e 14 para o Kolliphor<sup>®</sup> EL, a proporção de 6:4 foi escolhida para a obtenção do DFPT (Figura 7), pois nessa proporção é possível obter formulações com EHL igual ao determinado para o óleo de babaçu (EHL: 8).

**Figura 7** - Diagrama de fases pseudoternário



(Fonte: Dados da pesquisa)

Legenda: ME = região de Microemulsão; ELO = Emulsão Líquida Opaca; ELL= Emulsão Líquida Leitosa; Ponto vermelho = ponto da formulação escolhida.

### 5.3 SELEÇÃO DA FORMULAÇÃO

Através da região de ME encontrada no DFPT, foi selecionada uma formulação para que se conduzissem os estudos de caracterização. A formulação selecionada foi então reproduzida apresentando uma coloração amarela (Figura 8), pouco viscosa e com características macroscópicas de ME - límpida e transparente – e ainda mostrou-se estável após um período de 48 horas pós-produção, período em que se iniciou o estudo de caracterização. A composição dos componentes está presente na Tabela 3.

**Figura 8** - Aspecto visual da ME-Óleo de babaçu



(Fonte: dados da pesquisa)

**Tabela 3 - Composição da ME-Óleo de babaçu selecionada.**

<b>Componentes</b>	<b>Função</b>	<b>Proporção (%)</b>
<b>Água deionizada +Propilenoglicol (1:3)</b>	Fase aquosa	39
<b>Óleo de babaçu</b>	Fase oleosa	12,2
<b>Kolliphor® EL</b>	Tensoativo	29,28
<b>Span® 80</b>	Tensoativo	19,52

(Fonte: Dados da pesquisa).

### 5.4 CARACTERIZAÇÃO DA MICROEMULSÃO

A determinação do valor de pH é um indicativo de estabilidade do sistema. Bruxel et al. (2012) explica que, a redução do pH pode indicar a presença de ácidos graxos livres na formulação, provenientes da hidrólise do sistema tensoativo ou até mesmo da própria fase oleosa. O mesmo autor ainda cita que condições de armazenamento e processamento da amostra pode modificar o valor de pH. Além disso, o pH da

formulação deve ser favorável à sua aplicação tópica, tendo em vista que os valores de tolerância biológica para aplicação de produtos cutâneos se figuram entre 5,5 a 8,0 (SILVA et al., 2009). Desse modo, o valor de 6,8 (Tabela 4) encontrado para a ME-Óleo de babaçu encontra-se dentro dessa faixa, podendo ser considerado capaz de não provocar irritação cutânea. Entretanto, estudos de irritabilidade cutânea devem ser realizados para garantir uma aplicação tópica segura.

**Tabela 4** - Estudo da caracterização físico-química e visual da ME-Óleo de babaçu

<b>Parâmetro</b>	<b>ME-Óleo de babaçu</b>
<b>Aspecto macroscópico</b>	Límpida e amarelada
<b>pH</b>	6,8
<b>Condutividade (<math>\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}</math>)</b>	20,96
<b>Índice de refração</b>	1,44

(Fonte: Dados da pesquisa)

A análise do índice de refração (IR) da ME-Óleo de babaçu permitiu auxiliar na caracterização do sistema quanto à sua isotropia. Segundo Rossi e colaboradores (2007), os agregados isotrópicos esféricos não apresentam fenômenos de dupla refração ou birrefringência, ou seja, não são capazes de desviar o plano de luz incidente. Contudo, as micelas cilíndricas e lamelares são classificadas como dispersões anisotrópicas, exibindo o fenômeno de birrefringência colorida (pleiocroísmo). Dessa forma, o valor de 1,44 para o índice de refração da ME-Óleo de babaçu não apresentou variação, caracterizando-a como uma ME isotrópica.

A preferência por formulações do tipo O/A pode incrementar algumas vantagens – além das já citadas ao longo do presente estudo, como por exemplo, promover a hidratação da pele. A manutenção dessa hidratação é essencial, pois, o estrato córneo hidratado é o responsável pela regulação, proliferação ou diferenciação da pele (LOPES, 2014; MAN, et al., 2009). Além disso, a remoção de uma formulação do tipo O/A se torna mais fácil com a utilização da própria água ou substâncias hidrofílicas. Por estas razões, a identificação do tipo de ME quanto à fase externa foi requerida.

A medição da condutividade elétrica de uma microemulsão permite estimar a capacidade da fase contínua (fase externa ou dispersante) ser formada por água ou óleo. Portanto, através dessa afirmação pode-se indicar se o sistema se trata de uma ME do tipo O/A ou A/O. Isto se deve ao fato de que, uma ME do tipo O/A tem efeito condutor,

enquanto ME do tipo A/O tem efeito isolante (NAOUI, et al. 2011). Assim, o valor encontrado para a condutividade elétrica da formulação encontrou-se em conflito com a literatura, pois, o valor de  $20,96 \mu\text{S cm}^{-1}$  apresentou-se baixo e não característico do tipo O/A. Entretanto, tal ocorrido pode ser explicado pela elevada quantidade de propilenoglicol na fase externa, em relação à menor quantidade de água.

A análise da distribuição do tamanho de gotículas é considerada o parâmetro mais importante para a avaliação da estabilidade de um sistema disperso. A técnica de espalhamento de luz dinâmico tem sido considerada uma ferramenta precisa e conveniente para os estudos das propriedades internas de ME, podendo ser utilizada para a determinação do tamanho de gotículas do sistema (LI et al., 2010). A leitura da ME bruta (sem diluir) apresentou valores de tamanho de gotículas imprecisos. Tal discrepância pode ser atribuída ao fato de que, a interpretação desses resultados quando um sistema apresenta-se concentrado (ME bruta) pode se tornar dificultada em virtude das interações intergotículas (SAHLE et al., 2012). Desse modo, necessitou-se uma diluição na proporção 1:100 da ME com água, chegando ao valor de 121 nm (Tabela 5), o que entra em concordância com a literatura de que sistemas microemulsionados apresentam tamanho de gotículas com valores entre 10 a 140 nm (MUZAFFAR, SINGH, CHAUHAN, 2013). Entretanto, a adição de uma fração de água a fim de promover a diluição de uma ME pode acarretar no inchaço dimensional das gotículas do sistema (FANUN, 2010).

Além da cremeação e coalescência, outro mecanismo que merece destaque por contribuir para a desestabilização de sistemas dispersos - como uma microemulsão ou nanoemulsão - é a maturação de Ostwald. Esse fenômeno surge da polidispersão das gotículas dispersas e da diferença de solubilidade e/ou dos potenciais químicos entre as partículas grandes e pequenas, isso faz com que gotículas muito pequenas possuam tendência a desaparecer e gotículas muito grandes aumentar de diâmetro através da difusão de moléculas do óleo das pequenas para as grandes (KOURNIATIS, SPINELLI, MANSUR, 2010). O IPD encontrado de 0,1 para ME-óleo de babaçu indica uma distribuição de tamanho de gotículas do tipo monomodal e homogêneo, e de acordo com Gumiero e Rocha Filho (2012) valores de IPD abaixo de 0,2 refletem na qualidade de uma emulsão em relação à sua estabilidade.

**Tabela 5** – Análise das gotículas dispersas da ME-Óleo de babaçu.

<b>Parâmetro</b>	<b>ME-Óleo de babaçu</b>
<b>Tamanho de gotículas (nm)</b>	121
<b>Potencial Zeta (mV)</b>	-18,16
<b>Índice de Polidispersão (IPD)</b>	0,1

(Fonte: Dados da pesquisa)

Cada gotícula dispersa apresenta cargas elétricas superficiais quando em contato com a fase aquosa, sendo essas cargas as responsáveis pelos fenômenos de dispersão e agregação das partículas. Quando se analisa uma gotícula de óleo dispersa em uma fase aquosa, pode-se ver que a superfície desta é formada por uma dupla camada elétrica: uma camada fixa de íons de carga contrária à superfície da gotícula, denominada de camada de Stern, e outra camada móvel de íons, denominada camada difusa. O potencial zeta mede justamente a diferença de potencial entre essas duas camadas citadas. Esse parâmetro caracteriza o sistema em relação à sua estabilidade eletrostática. Desse modo, quando duas gotículas se aproximam de forma intensa, ocorre a saída de íons dessas camadas podendo levar consigo também moléculas de tensoativos. Sabe-se que, com o déficit de tensoativos no sistema a repulsão eletrostática cai, aumentando as chances de coalescência, chegando-se a conclusão de que, quanto maior o valor de potencial zeta de um sistema, mais estável ele se apresenta quanto à coalescência (HOTZA, 1997; DALVIN, 2011).

A formulação apresentou valor de potencial zeta de - 18,16 mV. Esse valor entra em concordância com um estudo conduzido por Kong e Park (2011), que justificou a utilização do Span<sup>®</sup> (tensoativo não iônico) para um dado potencial zeta negativo em uma nanoemulsão de ácido hialurônico. O autor explica que o surgimento dessa carga negativa é devido à dissociação ou solubilização das moléculas do tensoativo, que até então existiam na formulação como pares iônicos neutros. Entretanto, o mesmo estudo indica que valores elevados de potencial zeta (acima de 30mV) deve ser levado em conta, visto que, esses valores asseguram contra a coalescência das gotículas dispersas, mas que esse valor é baseado apenas em teorias experimentais e que não podem ser utilizado como única forma de prever a estabilidade do sistema.

## 6 CONCLUSÃO

A análise dos resultados obtidos permitiu concluir que:

- A metodologia para a determinação do EHL do óleo de babaçu mostrou-se eficiente no sentido de diminuir o tempo/esforço, evidenciando-se como uma característica útil para chegar aos sistemas microemulsionados;
- A ferramenta do diagrama de fases mostrou-se simples e útil para a reprodução de regiões, como a de ME;
- A avaliação do pH da ME-Óleo de babaçu encontrou-se dentro da faixa limite aceitável para a pele, minimizando suposta irritação;
- A avaliação da condutividade indicou a classificação da ME proposta como do tipo O/A.
- A técnica de Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS) confirmou a ME-Óleo de babaçu como sendo formada por gotículas dispersa na ordem dos nanômetros (nanocarreadores).
- A formulação proposta pode ser útil para a permeação cutânea do óleo de babaçu, aumentando a biodisponibilidade e eficácia do mesmo. Entretanto, estudos de liberação e permeação cutânea devem ser realizados. O sistema ME-Óleo de babaçu pode oferecer uma nova alternativa ao tratamento de doenças inflamatórias e/ou infecções microbianas.

## REFERÊNCIAS

- AMORIM, E.; MATIAS, J.E.F.; COELHO, J.C.U.; CAMPOS, A.C.L.; STAHLKE JR., H.J.; TIMI, J.R.R.; ROCHA, L.C.A.; MOREIRA, A.T.R.; RISPOLI, D.Z.; FERREIRA, L.M. Efeito do uso tópico do extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (Babaçu) na cicatrização de feridas cutâneas – estudo controlado em ratos. **Acta Cirúrgica brasileira**, v.21, p.67-65, 2006.
- ANDERSON, A.B.; BALICK, M.J. Taxonomy of the babassu complex (*Orbignya* spp. Palmae). **Systematic Botany**, Kent, v. 13, n.1, p. 32-50, 1988.
- ANSEL, HC., POPOVICH, N. G., ALLEN, L.V. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drugs Delivery Systems*. 7 ed. Philadelphia: Lippincott & Wilkins, 1999.
- ARAÚJO, J.M.A. 2004. **Química de alimentos: teoria e prática**. 3 ed. UFV, Viçosa, Brasil. 478p.
- BARBOSA, M.C.; BOUSKELA, E.; CYRINO, F.Z.G.A.; AZEVEDO, A.P.S.; COSTA, M.C.P.; SOUZA, M.G.C.; SANTOS, D.S.; BARBOSA, F.L.; GUERRA, L.F.A.; NASCIMENTO, M.D.S.B. Effects of babassu nut oil on ischemia/reperfusion-induced leukocyte adhesion and macromolecular leakage in the microcirculation: Observation on the hamster cheek pouch. **Lipids in health and disease**, v.11, 2012.
- BARREIRO, E.J. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. **Quím. Nova**, v.32, n.3, p.679-688, 2009.
- BRUXEL, F.; LAUX, M.; WILD, L.B.; FRAGA, M.; KOESTER, L.S.; TEIXEIRA, H.F. Nanoemulsões como sistemas de liberação parenteral de fármacos. **Quím. Nova**, v.35, n.9, p.1827-1840, 2012.
- CAETANO, N.; SARAIVA, A.; CARVALHO, D.; PIMENTEL, M.C.B.; MAIA, M.B.S. Determinação de atividade antimicrobiana de extratos de plantas de uso popular como anti-inflamatório. **Revista brasileira de Farmacognosia**, v.12, p.132-135, 2002.
- CARRAZZA, L. R.; SILVA, M. L.; ÁVILA, J. C. C. **Manual Tecnológico de Aproveitamento Integral do Fruto do Babaçu**. Brasília – DF. Instituto Sociedade, População e Natureza (ISPN). Brasil, 2012.
- CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION. **Codex Standards for Named Vegetable Oils, CODEX- STAN 210-1999**; Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization (FAO/WHO): Roma, Itália, revisado em 2009.
- DAMASCENO, B.P.G.L.; SILVA, J.A.; OLIVEIRA, E.E.; SILVEIRA, W.L.L.; ARAÚJO, I.B.; OLIVEIRA, A.G.; EGITO, E.S.T. Microemulsão: um promissor carreador para moléculas insolúveis. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 32, n.1, p. 9-18, 2011.
- DALTIN, D. **Tensoativos: química, propriedades e aplicações**, Blucher, São Paulo, 327p., 2011.
- FANUN M. Microemulsions as delivery systems. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v. 17, p. 306–313, 2012.



FANUN, M. **Microemulsions: Properties and applications**, CRC Taylor&Francis Group, Florida, 560p., 2009.

FARIA, A.B.; PERES, D.D.; VLADI, T.M.K.; CONSIGLIERI, O.; VELASCO, M.V.R.; BABY, A.R. Desenvolvimento e avaliação de produtos cosméticos para a higiene capilar contendo tensoativos “não-sulfatados”, **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.33, n.4,p.521-527.

FERNANDEZ, P.; ANDRÉ, V.; RIEGER, J. KÜHNLE, A. Nano-emulsion formation by emulsion phase inversion. **Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects**, v.251, p.53-58, 2004.

FERREIRA, B.S.; ALMEIDA, C.G.; FAZA, L.P.; ALMEIDA, A.; DINIZ, C.G.; SILVA, V.L.; GRAZUL, R.M.; LE HYARIC, M. Comparative Properties of Amazonian Oils Obtained by Different Extraction Methods. **Molecules**, v.16, p..5875-5885, 2011.

FREDRICK, E.; WALSTRA, P.; DEWETTINCK, K. Factors governing partial coalescence in oil-in-water emulsions. **Advances in Colloid and Interface Science**, v.153, p.30-42, 2010.

FORMARIZ, T. P.; URBAN, M. C. C.; SILVA-JUNIOR, A. A.; GREMIÃO, M. P. D.; OLIVEIRA, A. G. Microemulsão e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, p.301-313, 2005.

FORTES, T.S. et al. Desenvolvimento do tumor de Ehrlich em camundongos após incubação in vitro com mesocarpo de babaçu. **Revista de Ciências da Saúde**, v.11,n.1, p.11-18, 2009.

GUMIERO, V.C.; ROCHA FILHO, P.A. Babassu nanoemulsions have physical and chemical stability. **Journal of dispersion science and technology**, v.33, p.1569-1573, 2012.

GRAMPUROHIT, N.; RAVIKUMAR, P.; MALLYA, R. Microemulsions for topical use – a review. **Ind. J. Pharm. Edu. Res.**, v.45,n.1, 2011.

GRIFFIN, W.C. **J. Soc. Cosmet. Chem**, v.1, p.311-326, 1949.

HATHOUT, R.M.; WOODMAN, T.J.; MANSOUR, S.; MORTADA, N.D.; GENEIDI, A.S.; GUY, R.H. Microemulsion formulations for the transdermal delivery of testosterone. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.40,p.188-196, 2010.

HOTZA, D. Artigo revisão: colagem de folhas cerâmicas. **Cerâmica**, São Paulo , v. 43, n. 283-284, 1997 .

INSTITUTO ADOLFO LUTZ (IAL). **Normas Analíticas do Instituto Adolfo Lutz: Métodos Químicos e Físicos para Análise de Alimentos**, 4th ed.; Ministério da Saúde: Brasília, Brasil, 2005.

INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY (IUPAC). **Standard Methods for the Analysis of Oils, Fats and Derivatives**. 6th ed.; Pergamon Press: Oxford, 1979.

KLEIN, T. et al. Fitoterápicos: um mercado promissor. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.30, n.3, p.241-248, 2009.

KONG, M.; PARK, H.J. Stability investigation of hyaluronic acid based nanoemulsion and its potential as transdermal carrier. **Carbohydrate Polymers**, v.83, p.1303-1310, 2011.

KOURNIATIS, L.R.; SPONELLI, L.S.; MANSUR, C.R.E. Nanoemulsões óleo de laranja/água preparadas em homogeneizador de alta pressão. **Quim. Nova**, v.33, n.2, p.295-300, 2010.

LI, X.; HE, G.; ZHENG, W.; XIAO, G. Study on conductivity property and microstructure of TritonX-100/alkanol/n-heptane/water microemulsion. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v.360, p.150-158.

LIMA, A.M., VIDAURRE, G.B., LIMA, R.M., BRITO, E.O. Utilização de fibras (epicarpo) de babaçu como matéria-prima alternativa na produção de chapas de madeira aglomerada. **Revista Árvore**, v.30, n.4, p.645-650. 2006.

LIMA, J.R.O.; SILVA, R.B.; SILVA, C.C.M.; SANTOS, L.S.S.; JUNIOR, J.R.S.; MOURA, E.M.; MOURA, C.V.R. Biodiesel de babaçu (*Orbignya spp.*) obtido por via etanólica. **Quim. Nova**, v. 30, n. 3, p. 600-603, 2007.

LOPES, L.B. Overcoming the cutaneous barrier with microemulsions. **Pharmaceutics**, v.6, p.52-77, 2014.

LORENZI, H. **Flora brasileira Lorenzi: Arecaceae (palmeiras)**. 1 ed. São Paulo: Nova Odessa, 2010, 367p.

MACHADO, G.C. **Utilização de óleo de coco de babaçu, concentrado proteico de soro lácteo e leite em pó desnatado na produção de sorvetes**. 2005. 107p. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2005.

MAN, M. Q.; XIN, S. J.; SONG, S. P.; CHO, S.Y.; ZHANG, X.J.; TU, C.X.; FEINGOLD, K.R.; ELIAS, P.M. Variation of skin surfasseph, sebum content and stratum corneum hydration with age and gender in a large chinese population. **Skin Pharmacology and Physiology**, v.22, n. 4, p. 190–199, 2009.

MARTINS, N.L.P.; FILHO-RIBAS, J.M.; HEIBEL, M.; BALDEZ, R.M.; VASCONCELOS, P.R.L.; MOREIRA, H.; MAZZA, M.; NASSIF, P.A.N.; WALLBACH, T.Z. Análise comparativa da cicatrização da pele com o uso intraperitoneal de extrato aquoso de *Orbignyaphalerata* (babaçu). **Acta Bras. Cir**, v.21, 1-19, 2006.

MCCLEMENTS, D.J. Nanoemulsions versus microemulsions: terminology, differences, and similarities. **Soft Matter**, v.8, p.1719-1729, 2012.

MS (Ministério da Saúde). Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Decreto no. 5.813, 22 de junho de 2006. Secretaria de Políticas da Saúde, Ministério da Saúde, 2006.

MUZAFFAR, F.; SINGH, U.K.; CHAUHAN, L. Review on microemulsion as futuristic drug delivery. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v.5, n.3, p.39-53, 2013.

NAOUI, W.; BOLZINGER, M.; FENET, B.; PELLETIER, J.; VALOUR, J.; KALFAT, R.; CHEVALIER, Y. Microemulsion microstructure influences the skin delivery of an hydrophilic drug. **Pharm. Res**, v.28, p.1683-1695, 2011.

NASCIMENTO, F.R.F.; BARROQUEIRO, E.S.B.; AZEVEDO, A.P.S.; LOPES, A.S.; FERREIRA, S.C.P.; SILVA, L.A.; MACIEL, M.C.G.; RODRIGUEZ, D.; GUERRA, R.N.M. Macrophage activation induced by *Orbignyaphalerata* Mart. **Journal of Ethnopharmacology**, v.103, p.53-58, 2006.

NEMEN, Daiane and LEMOS-SENNA, Elenara. Preparação e caracterização de suspensões coloidais de nanocarreadores lipídicos contendo resveratrol destinados à administração cutânea. **Quím. Nova**, v.34, n.3, p. 408-413, 2011

OKUR, N.S.; APAYDIN, S.; YAVAŞOĞLU, N.U.K.; YAVAŞOĞLU, A.; H.Y. KARASULU, H.Y. Evaluation of skin permeation and anti-inflammatory and analgesic effects of new naproxen microemulsion formulations. **International Journal of Pharmaceutics**, n.416, p.136-144, 2011.

OLIVEIRA, A.G.O.; SCARPA, M.V.; CORREA, M.A.; CERA, L.F.R.; FORMARIZ, T.P. Microemulsões: estrutura e aplicações como sistema de liberação de fármacos. **Quím. Nova**, v.27, n.1, p.131-138, 2004.

OLIVEIRA, V.B.; YAMADA, L.T.; FAGG, C.W.; BRANDÃO, M.G.L. Native foods from Brazilian biodiversity as a source of bioactive compounds. **Food Research International**, v.48,p.170-179,2012.

OLIVEIRA, L.R.; NEVES, J.A.; DA SILVA, M.J.M. Avaliação da qualidade físico-química do óleo bruto da amêndoa de babaçu (*Orbignyaspp*). **Comunicata Scientiae**, v.4, n.2, p.161-167,2013.

ORAFIDIYA, L. O.; OLADIMEJI, F. A. Determination of the required HLB values of some essential oils. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 237, p. 241–249, 2002.

PASQUALI, R.C.; SACCO, N.; BREGNI, C. The studies on hydrophilic-lipophilic balance (HLB): Sixty years after William C. Griffin's pioneer work (1949-2009). *Latin American Journal of Pharmacy*, v.28, n.2, p.313-317, 2009.

PATEL, H.K.; BAROT, B.S.; PAREJIYA, P.B.; SHELAT, P.K. SHUKLA, A. Topical delivery of clobetasol propionate loaded microemulsion based gel for effective treatment of vitiligo: Ex vivo permeation and skin irritation studies. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v.102,p.86-94, 2013.

RAWAT, M.; SINGH, D.; SARAF, S.; SARAF, S. Nanocarriers: promising vehicle for bioactive drugs. **Biol. Pharm. Bull**, v.29,n.9, p.1790-1798, 2006.

REIPERT, E.C.D.; RODRIGUES, C.E.C.; MEIRELLES, A.J.A. Phase equilibria study of systems composed of refined babassu oil, lauric acid, ethanol, and water at 303.2 K. **J. Chem. Thermodynamics**, v.43, p. 1784-1790, 2011.

REIS, D.D. **Estudo da composição nutricional e dos coeficientes de digestibilidade da farinha amilácea fina do babaçu determinada com suínos nas fases de crescimento e terminação.** 2009. 91p. Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Tocantins, Araguaína.

ROSEN, M.J.; KUNJAPPU, J.T. **Surfactants and interfacial phenomena**, John Wiley & Sons, New Jersey, 600p., 2012.

RUFINO, M.U.L.; COSTA, J.T.M.; SILVA, V.A.; ANDRADE, L.H.C. Conhecimento e uso do Ouricuri (*Syagrus coronata*) e do babaçu (*Orbignyaphalerata*) em Buíque, PE, Brasil. **Acta bot. bras.**, v.22, n.4, p. 1141-1149, 2008.

SAHLE, F.F.; METZ, H.; WOHLRAB, J.; NEUBERT, R.H.H. Polyglycerol fatty acid ester surfactant-based microemulsions for targeted delivery of ceramide AP into the stratum corneum: Formulation, characterisation, in vitro release and penetration investigation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.82, n.1, p.139-50, 2012.

SALLET, C.L.; ALVIM, A.M. Biocombustíveis: uma análise da evolução do biodiesel no Brasil. **Economia & Tecnologia**, v.25, p.01-13, 2011.

SANTOS, F.V.; POZETTI, G.L.; VARANDA, E.A. Avaliação da mutagenicidade do extrato alcoólico de *Orbignyaphalerata* Mart. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v.8,n.4,p.165-168, 2006.

SANTOS D.S.; SILVA I.G.; ARAÚJO B.Q.; LOPES JÚNIOR C.A.; MONÇÃO N.B.N.; CITÓ A.M.G.L.; SOUZA, M.H.S.L.; NASCIEMENTO, M.D.S.B; COSTA, M.C.P. Extraction and Evaluation of Fatty Acid Compositon of *Orbignya phalerata* Martius Oils (Arecaceae) from Maranhão State, Brazil. **J. Braz. Chem. Soc.**, v.24, n.2, p.355-362,2013.

SCHMIDTS, T.; SCHLUPP, P.; GROSS, A.; DOBLER, D.; RUNKEL, F. Required HLB determination of some pharmaceutical oils in submicron emulsions. **Journal of Dispersion Science of Technology**, v.33, p.816-820, 2012.

SILVA, J. A.; SANTANA, D.P.; BEDOR, D.C.G.; BORBA, V.F.C.; LIRA, A.A.M.; EGITO, E.S.T. Estudo de liberação e permeação *in vitro* do diclofenaco de dietilamônio em microemulsão gel-like. **Quím. Nova**, v.32, n.6, p.1389-1393, 2009.

SILVA, J.A.; APOLINÁRIO, A.C.; SOUZA, M.S.R; DAMASCENO,B.P.G.L.; MEDEIROS, A.C.D. Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v.31, n.3, p.125-131, 2010.

SILVEIRA, W.L.L.; DAMASCENO, B.P.G.L.; SILVA, K.G.H.; OLIVEIRA, A.G.O.; EGITO, E.S.T. Aspectos fundamentais no desenvolvimento de sistemas microemulsionados contendo anfotericina B para o uso oftálmico. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.34, n.1, p.09-15, 2013.

SOLER, M.P.; VITALI, A.A.; MUTO, E.F. Tecnologia de quebra do coco babaçu (*Orbignyaspeciosa*). **Cienc. Tecnol. Aliment.**, v.27, n.4, p. 717-722, 2007.

SOUSA, V.P.; CREAN, J.; BORGES, V.R.A.; RODRIGUES, C.R.; TAJBER, L.; BOYLAN, F.; CABRAL, L.M. Nanostructured systems containing babassu (*Orbignyaspeciosa*) oil as a potential alternative. **International Journal of Nanomedicine**, v. 8, p. 3129-3139, 2013.

SOUSA, L.F.; JÚNIOR, G.L.M.; SANTOS, R.P; SILVA, A.G.M.; BORGES, I. Composição bromatológica e cinética da fermentação ruminal de rações contendo resíduos de babaçu. **Revista de Ciência Agronômica**, v.45, n.1, p.177-185, 2014.

SOUZA, M.H.S.L.; MONTEIRO, C.A.; FIGUEREDO, P.M.S.; NASCIMENTO, F.R.F.; GUERRA, R.N.M. Ethnopharmacological use of babassu (*Orbignya phalerata* Mart) in communities of babassu nut breakers in Maranhão, Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v.133,p.1-5, 2011.

TEXEIRA, M. A. Babassu – A new approach for an ancient brazilian biomass. **Biomass and Bioenergy**, New York, v. 32, n.9, p. 857-864, 2008.

VINHAL, J.O.; LIMA, C.F.; BARBOSA, L.C.A. Analytical pyrolysis of the kernel and oil of babassu palm(*Orbignya phalerata*). **Journal of Analytical and Applied Pyrolysis**, v.107, p.73-81, 2014.

XAVIER JÚNIOR, F.H. et al. Prospective study for the development of emulsion systems containing natural oil products. **Drug Delivery Science and Technology** v.22, n.4, p.273-373, 2012.

ZHANG, J.; KOHN-MICHNIAK, B. Investigation of microemulsion microstructures and their relationship to transdermal permeation of model drugs: Ketoprofen, lidocaine, and caffeine. **International Journal of Pharmaceutics**, v.421, p.34-44, 2011.