



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM - FFOE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ALINE CORDEIRO DE ALMEIDA

DESENVOLVIMENTO E ESTUDO DE ESTABILIDADE PRELIMINAR DE UMA
EMULSÃO FOTOPROTETORA

FORTALEZA

2015

ALINE CORDEIRO DE ALMEIDA

**DESENVOLVIMENTO E ESTUDO DE ESTABILIDADE PRELIMINAR DE UMA
EMULSÃO FOTOPROTETORA**

Monografia apresentada ao curso de Farmácia do Departamento de Farmácia da Universidade do Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do Título de Farmacêutica.

Orientador: Profa. Dra. Tamara Gonçalves Araújo

FORTALEZA

2015

ALINE CORDEIRO DE ALMEIDA

**DESENVOLVIMENTO E ESTUDO DE ESTABILIDADE PRELIMINAR DE UMA
EMULSÃO FOTOPROTETORA**

Monografia apresentada ao curso de Farmácia do Departamento de Farmácia da Universidade do Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do Título de Farmacêutica.

Aprovada em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a. Dr.^a. Tamara Gonçalves Araújo (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Cristiani Lopes Capistrano Gonçalves de Oliveira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Farmacêutica Maria do Socorro Vieira Moreira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

A444d Almeida, Aline Cordeiro de.
Desenvolvimento e estudo de estabilidade preliminar de uma emulsão fotoprotetora / Aline Cordeiro de Almeida. – 2015.
58 f. : il. color.

Monografia (Graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Departamento de Farmácia, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2015.
Orientação: Profa. Dra. Tamara Gonçalves Araújo.

1. Protetores Solares. 2. Indústria Cosmética. 3. Excipientes. I. Título.

CDD 668.55

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sempre me atender e realizar minhas preces e orações e por tudo que fazes por mim e pela minha família. Agradeço também por estar sempre no controle das decisões e atitudes a serem tomadas.

Aos meus pais, por todos os ensinamentos, incentivos, educação e dedicação. A eles que acreditaram nos meus sonhos e apoiaram cada iniciativa, investiram nos meus estudos e contribuíram para minhas conquistas pessoais e profissionais. E que tiveram paciência e souberam me entender durante o percurso de conclusão deste trabalho.

Aos meus irmãos, retribuo o orgulho e a amizade e agradeço a ajuda prestada, sempre que foi necessária.

Ao meu namorado, Felipe Bezerra, pelo apoio, motivação, companheirismo paciência que me deu ao longo destes 5 anos de curso.

A Professora Dr^a Tamara Gonçalves, minha professora e orientadora, pelos conhecimentos que me transmitiu ao longo deste trabalho e me fizeram criar uma forte ligação com a área da cosmetologia e por toda a sua disponibilidade e colaboração para a concretização deste trabalho.

À professora Dr^a. Cristiani Lopes e a Farmacêutica Maria do Socorro Vieira, que participaram da banca examinadora, pela disponibilidade em avaliar o trabalho.

Agradeço aos professores Said e Renata por ceder a utilização dos equipamentos que foram de muita importância para o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço especialmente a Dra. Jamile Magalhães que soube ensinar, ajudar, aconselhar, contribuindo muito para a profissional que estou me tornando.

E a todos meus grandes professores, pela transmissão do saber e inspiração no amadurecimento dos meus conhecimentos e conceitos que me levaram a conclusão desta monografia.

Agradeço ao Emídio, Janete, Jurandir, Elton e Betinho pela contribuição indispensável a este trabalho.

À Universidade Federal do Ceará e aos seus servidores, à Farmácia Escola, ao laboratório de Farmacotécnica e o Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas (LACT).

A toda a turma da Farmácia 2015.1 e aos meus amigos verdadeiros que fiz durante o curso Nara, Érika, Hilmar, Rayanne, Giovanna e Letícia, que me deram conselhos, atenção, cuidado, proteção e foram fundamentais para a conclusão de toda essa jornada e que, juntas, atingimos o nosso objetivo de sermos farmacêuticas.

E, por fim, agradeço a todas as pessoas que contribuíram direta ou indiretamente na realização deste trabalho.

RESUMO

O protetor solar é uma mistura de substâncias cuja função é evitar a passagem da radiação ultravioleta por meio de mecanismos de reflexão, refração e absorção das mesmas. A Pesquisa e Desenvolvimento de fotoprotetores de amplo espectro de ação e que possam oferecer proteção significativa para a pele tem sido um desafio para área cosmética. O objetivo deste estudo foi desenvolver e avaliar a estabilidade preliminar de uma emulsão fotoprotetora. As formulações F1, F2, F3, F4 e F5 foram preparadas com diferentes concentrações de Comowax J, álcool cetosteárico (A.C) e álcool cetosteárico etoxilado (A.C.E) totalizando 6% p/p. O lote F1 foi produzido com maior concentração de Comowax J (5,6 g/100 g de protetor solar) e a A.C.E (1,8g/100g de protetor solar). A fim de avaliar a interferência de filtros inorgânicos com a estabilidade da formulação, foi desenvolvido o lote F3. O Fator de Proteção Solar (FPS) *in vitro* foi determinado para F1 e F5 pelo método espectrofotométrico. As formulações foram armazenadas a 25, 37 e 40°C durante quinze dias para investigar a sua estabilidade. Foram avaliados o aspecto físico, características organolépticas (cor e odor), pH, viscosidade e centrifugação. As formulações F1, F2 e F3 foram estáveis à temperatura ambiente, no entanto, a separação de fases foi observada para as formulações F2 e F3, assim como, se observou a formação de cremagem para a formulação F1, quando armazenada à 37°C. Os resultados sugerem que essas emulsões tem um elevado grau de hidrofobicidade e a uma temperatura elevada, os etoxilatos podem facilmente se dispersarem em água, quebrando a formulação e as tornando mais fluidas. Foi observado também, que o aumento na concentração de A.C aumenta a viscosidade do creme. Por outro lado, uma boa estabilidade foi observada para as formulações F4 e F5 armazenadas a 37 e 40°C, não houve separação de fases ou alterações organolépticas para ambas. Em resumo, os resultados indicam que a formulação F5, com ajustes necessários para otimizar as características sensoriais, pode ser considerado uma emulsão fotoprotetora segura e eficaz.

Palavras-chave: Protetor solar. Indústria Cosmética. Excipientes

ABSTRACT

The sunscreen is a mixture of substances whose role is to prevent the passage of ultraviolet radiation through mechanisms of reflection, refraction and absorption of the same. Research & Development of a broad-spectrum of sunscreen action that can offer significant protection to the skin has been a challenge for the cosmetic area. The objective of this study was to development and evaluate the in the preliminary stability of sunscreen formulation. The formulations F2, F3, F4 and F5 were prepared with different concentrations of Comowax J, cetostearyl alcohol (C.A) and ethoxylated cetostearyl alcohol (E.C.A) at total 6%w/w. The F1 was produced with higher concentration of Cosmowax J (5,6 g/100g of sunscreen) and E.C.A (1,8g/100g of sunscreen). In order to evaluate the effect of incorporation of inorganic filters that can interfere with stability aspects of the formulation was development the batch F3. The in vitro SPF was determined for F1 and F5 according to the spectrophotometric method developed by Mansur et al. (1986). Formulations were stored at 25, 37 and 40°C for fifteen days to investigate their stability. They evaluated the physical appearance, organoleptic characteristics (smell and color), pH, viscosity and centrifugation. The F1, F2 and F3 were stable at room temperature, however, phase separation were observed after centrifugation, as well as, was observed creaming when stored for assessment at temperatures at 37°C. The results suggest that the emulsion has a high degree of wetting and at elevated temperature, the ethoxylates can be easily dispersed in water, break the formulation and become more fluid. Increased in C.A concentration increased viscosity of cream. On the other hand, a good stability was observed for formulations 4 and 5, throughout the experimental period. No phase separation or organoleptic characteristic changes were observed after stored at 37 and 40°C. This study suggests that F5 with necessary adjustments to optimize the sensory can be considered a safe and effective sunscreen.

Keywords: Sunscreen. Cosmetic Industry. Excipients

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Esquema da estrutura da pele em corte transversal.	16
Figura 2 –	Esquema mostrando que a luz solar é constituída por uma larga banda de radiações eletromagnéticas	18
Figura 3 –	Faixas de Radiação Solar	19
Figura 4 –	Penetração da Radiação Ultravioleta	19
Figura 5 –	Imagens das formulações F1, F2 e F3 mantidas em estudo de estabilidade acondicionadas a temperatura ambiente e a 37°C durante 15 dias.	42
Figura 6 –	Demonstração fotográfica das formulações que se mantiveram estáveis após o teste de centrifugação.	45

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Relação entre o efeito eritematogênico e a intensidade da radiação em cada comprimento de onda	25
Quadro 2 – Matérias-primas, fabricante e função dos componentes da formulação	36
Quadro 3 – Critérios de classificação das amostras quanto ao aspecto físico	39
Quadro 4 – Critérios de classificação das amostras quanto às características organolépticas	39
Quadro 5 – Resultados dos aspectos organolépticos (aparência, cor, odor) das amostras analisadas durante o período de 15 dias e acondicionadas a temperatura ambiente.	41
Quadro 6 – Resultados dos aspectos organolépticos (aparência, cor, odor) das amostras analisadas durante o período de 15 dias e acondicionadas a 37°C.	42
Quadro 7 – Resultados dos aspectos organolépticos (aparência, cor, odor) das amostras analisadas durante o período de 15 dias e acondicionadas a 40°C.	43
Quadro 8 – Resultados do teste de centrifugação das formulações analisadas durante o período de 15 dias.	44

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Composição percentual (% p/p) das matérias-primas utilizada em cada 38
formulação.
- Tabela 2 – Resultados da medição do pH das formulações analisadas durante o 43
período de 15 dias.
- Tabela 3 – Resultados da análise de viscosidade das formulações durante o período de 45
15 dias.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Abs	Absorbância
A/O	Água em Óleo
A/O/A	Água em óleo em água
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
cP	Centipoise
DNA	Acído desoxirribonucleico
DEM	Dose Erimatogênica Mínima
E	Estufa
EE	Efeito Eritematógeno
FDA	<i>Food And Drud Administration</i>
FEOE	Faculdade de Farmácia Odontologia e Enfermagem
FPS	Fator de Proteção Solar
FPUVA	Fator Mínimo de Proteção UVA
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IV	Infravermelho
I	Intensidade da luz
LACT	Laboratório de Análises Clínica e Toxicológicas
O/A	Óleo em Água
O/A/O	Oléo em água em óleo
OTC	<i>Over The Counter</i> – Medicamento Isento de Prescrição Médica
p/p	Peso por peso
pH	Potencial Hidrogeniônico
q.s.p	Quantidade suficiente para
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
Rpm	Rotações por minuto
SBD	Sociedade Brasileira de Dermatologia
TA	Temperatura Ambiente
TiO ₂	Dióxido de zinco
UFC	Universidade Federal do Ceará
UV	Ultravioleta

UVA	Ultravioleta A
UVB	Ultravioleta B
UVC	Ultravioleta C
VIS	Visível
ZnO	Óxido de zinco

LISTA DE SÍMBOLOS

cm^2	Centímetro quadrado
$^{\circ}\text{C}$	Grau Celsius
$^{\circ}\text{GL}$	Gay Lussac
Λ	Lambda
mL	Mililitro
Mm	Milímetro
Nm	Nanômetro
N°	Número
Π	Orbital
π^*	Orbital excitado
$\%$	Porcentagem
Σ	Somatório

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
2.1	Pele	16
2.2	Luz solar e radiação ultravioleta	17
2.2.1	<i>UVC</i>	20
2.2.2	<i>UVB</i>	20
2.2.3	<i>UVA</i>	20
2.3	O câncer de pele e a importância do uso do protetor solar	21
2.4	Protetores solares	22
2.5	Filtros Solares e mecanismos de proteção	25
2.5.1	<i>Filtros orgânicos</i>	26
2.5.2	<i>Filtros inorgânicos</i>	27
2.6	Formas cosméticas de protetores solares	28
2.6.1	<i>Emulsões</i>	30
2.6.2	<i>Emulsionantes</i>	31
2.6.2.1	<i>Álcool Cetoestearílico</i>	31
2.6.2.2	<i>Álcool Cetoestearílico20 EO</i>	31
2.6.2.3	<i>Cosmowax J</i>	32
2.7	Estudo de estabilidade de produtos cosméticos	32
3	OBJETIVOS	35
3.1	Objetivo Geral	35
3.2	Objetivos Específicos	35
4	METODOLOGIA	36
4.1	Componentes das Formulações	36
4.2	Equipamentos e utensílios	37
4.3	Formulações	37
4.4	Estudo de Estabilidade Preliminar	39
4.4.1	<i>Avaliações organolépticas</i>	39
4.4.2	<i>Avaliação físico-química</i>	39

4.4.2.1	<i>Determinação de pH</i>	39
4.4.2.2	<i>Teste de centrifugação</i>	40
4.4.2.3	<i>Viscosidade</i>	40
4.5	Determinação do Fator de Proteção Solar	40
5	RESULTADOS	41
5.1	Avaliações organolépticas	41
5.2	Avaliação físico-química	43
5.2.1	<i>Determinação de pH</i>	43
5.2.2	<i>Teste de centrifugação</i>	44
5.2.3	<i>Viscosidade</i>	45
5.3	Determinação do Fator de Proteção Solar	46
6	DISCUSSÃO	47
6.1	Avaliações organolépticas	47
6.2	Avaliação físico-química	48
6.2.1	<i>Determinação de pH</i>	48
6.2.2	<i>Teste de centrifugação</i>	49
6.2.3	<i>Viscosidade</i>	50
6.3	Determinação do Fator de Proteção Solar	51
7	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS	53

1 INTRODUÇÃO

A pele apresenta uma área total que varia de 18.000 a 25.000 cm² e espessura podendo variar de 1,5 mm a 4 mm, em um ser humano adulto. Ela é composta por diferentes células e estruturas que trabalham de forma harmônica, garantindo as suas funções (HARRIS, 2003). A pele pode ser dividida anatomicamente em epiderme, derme e hipoderme (OLIVEIRA, 2009).

A luz solar é composta de radiações de diferentes comprimentos de onda. Aquelas que conseguem atingir a atmosfera são divididas em ultravioleta (UV), visível (VIS) e infravermelha (IV). A radiação IV é percebida sob a forma de calor, a radiação VIS pode ser percebida por meio das diferentes cores detectadas pelo sistema óptico, e a radiação UV por meio de reações fotoquímicas. A pele está constantemente exposta à radiação UV, acreditando-se ser este o maior mediador exógeno de danos. A radiação ultravioleta é dividida em UVC (100-280 nm), UVB (280-320 nm) e UVA (320-400 nm), as quais são componentes da luz solar com menores comprimentos de onda. Apesar de compreenderem apenas 5% do espectro solar, os raios ultravioletas são os causadores de aproximadamente 99% dos efeitos da luz solar (FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007; GUARATINI *et al.*, 2009).

No Brasil, 28% de todos os tumores malignos são de pele. Constatou-se uma tendência de o câncer de pele atingir pessoas cada vez com menor idade. Hoje, as pessoas se expõem excessivamente ao sol desde a infância. Já não são raros tumores de pele em pessoas de 25 a 30 anos. Felizmente, trata-se de um tumor relativamente fácil de diagnosticar precocemente, porque está exposto e facilmente visível (CABRAL; PEREIRA; PARTATA, 2011).

A fotoproteção é um elemento profilático e terapêutico frente aos efeitos danosos da radiação UV. A abordagem é realizada por meio do uso de protetores solares, vestimentas protetoras e exposição restrita à luz solar. A primeira linha de defesa contra estes efeitos nocivos é a utilização dos fotoprotetores, também denominados protetores solares. Eles podem ser compostos de vários filtros UV, incluindo filtros inorgânicos e orgânicos. Os protetores solares são preparações cosméticas que possuem formas de apresentação diversas, podendo ser encontrados na forma de loções hidroalcoólicas, óleos, géis, emulsões, bastões e aerossóis, entre outras (BALOGH *et al.*, 2011).

As emulsões são a formas cosméticas mais populares, preferida por formuladores e consumidores, porque se espalham com facilidade na pele, além de apresentarem maior

proteção (BALOGH *et al.*, 2011; FRANQUILINO, 2014). Emulsão é um sistema termodinamicamente instável resultante da mistura de duas fases imiscíveis entre si, estabilizadas por um agente emulsificante (LIMA *et al.*, 2008). No desenvolvimento de emulsões podem ser utilizados diferentes tipos de emulsionantes e o critério de escolha se dá pela característica que se pretende ter de um produto.

A medida que as emulsões se tornam instáveis, suas características físico-químicas variam. Assim, para verificar tais variações devem-se realizar estudos de estabilidade que pode ser conduzido pelo guia de estabilidade de produtos cosméticos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2004).

O estudo da estabilidade de produtos cosméticos fornece informações que indicam o grau de estabilidade relativa de um produto nas variadas condições a que possa estar sujeito desde sua fabricação até o término de sua validade (BRASIL, 2004).

De acordo com os estudos de estabilidade realizados anteriormente para a loção fotoprotetora FPS 30 produzida pela Farmácia-Escola, da Universidade Federal do Ceará, verificou-se que o produto manteve-se estável a temperatura ambiente para todos os parâmetros analisados, exceto para o pH que havia ficado fora da faixa de especificação. Já o mesmo produto quando mantido a 40°C, em estufa de secagem, apresentou problemas de instabilidade física, como cremagem. Dessa forma, faz-se necessário realizar este estudo para verificar se há problemas na ordem de produção deste produto (temperatura, tempo de agitação e velocidade de agitação) ou se o problema é na própria formulação (por exemplo, interação entre componentes), assim poder garantir um produto seguro e com qualidade aos consumidores. Com isso, este trabalho teve o objetivo de avaliar 5 (cinco) formulações farmacêuticas, realizando estudo de estabilidade preliminar por 15 dias.

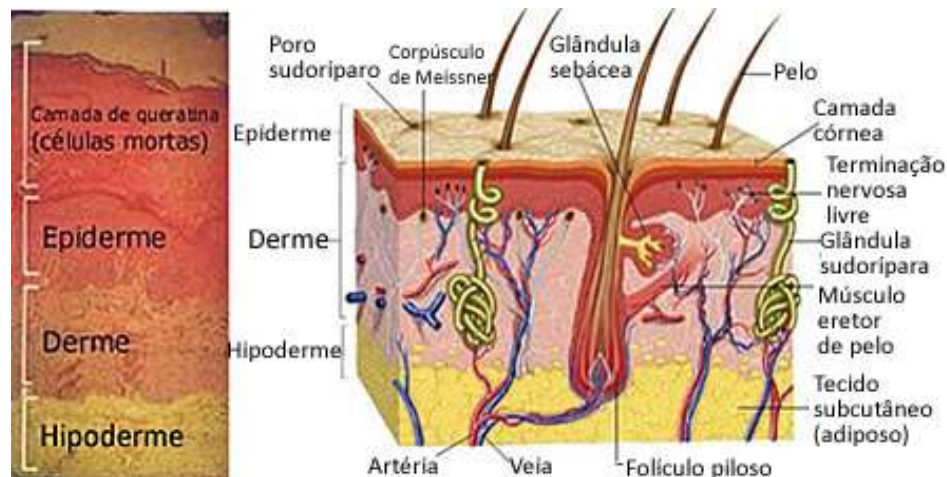
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Pele

A pele de um ser humano adulto apresenta uma área de 18.000 a 25.000 cm², aproximadamente e espessura que pode variar de 1,5 mm a 4 mm, representando assim 20% do peso corporal de um indivíduo, por isso é considerado o maior órgão do corpo humano. Ela apresenta características histologicamente diferentes e é composta por diferentes células e estruturas que trabalham de forma harmônica, garantindo as suas funções, apresentando como principais funções a proteção, a nutrição, a pigmentação, a termorregulação, a transpiração, a defesa e a absorção (HARRIS, 2003; TOFETTI; OLIVEIRA, 2006).

A pele é constituída anatomicamente por dois tecidos justapostos que são a epiderme e a derme (Figura 1). Além destas, é comum verificar que alguns autores consideram a estratificação da pele em três camadas distintas, pois incluem a hipoderme. Todas essas camadas são importantes para o corpo e cada uma tem características e funções diferentes (OLIVEIRA, 2009).

Figura 1- Esquema da estrutura da pele em corte transversal.



Fonte: A Química... [2015?].

A epiderme é a camada mais superficial do corpo e está em contato direto com o meio externo. É um epitélio queratinizado estratificado pavimentoso composto principalmente por queratinócitos e células epiteliais especializadas que são responsáveis pela renovação, coesão e barreira da epiderme. A camada externa da pele é subdividida em cinco camadas,

dentre elas temos o estrato córneo. Estas camadas são formadas pela diferenciação sequencial de células migrando da camada basal para a superfície. A epiderme se renova a cada 20 a 30 dias dependendo da região da pele (SOUZA, 2011).

O estrato córneo apresenta permeabilidade seletiva, pois funciona como uma barreira física, impedindo a invasão de microrganismos e a entrada de substâncias químicas, funcionando também como barreira térmica (OLIVEIRA, 2009).

Essa propriedade de permeabilidade seletiva da pele dificulta ou até impede a passagem de radiações eletromagnéticas. Sendo assim, a camada córnea constitui o primeiro filtro cutâneo na penetração das radiações ultravioleta (UV). A queratina, proteína presente na pele, desempenha ação fotoprotetora, por dispersão e absorção das radiações ultravioleta (UV). Porém, é importante salientar que a exposição repetida à radiação UV provoca hiperplasia epitelial com espessamento da camada córnea e aumento da tolerância cutânea à luz (OLIVEIRA, 2009).

Já a derme, localizada imediatamente sob a epiderme, é um tecido conjuntivo que contém fibras proteicas, vasos sanguíneos, terminações nervosas, órgãos sensoriais e glândulas. As principais células da derme são os fibroblastos, responsáveis pela produção de fibras e de uma substância gelatinosa, a substância amorfa, na qual os elementos dérmicos estão mergulhados. A epiderme penetra na derme e origina os folículos pilosos, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas. Na derme encontramos ainda: músculo eretor de pelo, fibras elásticas (elasticidade), fibras colágenas (resistência), vasos sanguíneos e nervos (SOUZA, 2011).

A pele tem normalmente um pH em torno de 5,5, embora este valor possa variar ligeiramente nas diferentes regiões do corpo. O pH natural da pele provém das secreções das glândulas apócrinas e endócrinas que conduzem à formação de uma película de proteção sobre toda a superfície cutânea, designada de filme hidrolipídico (OLIVEIRA, 2009).

2.2 Luz solar e radiação ultravioleta

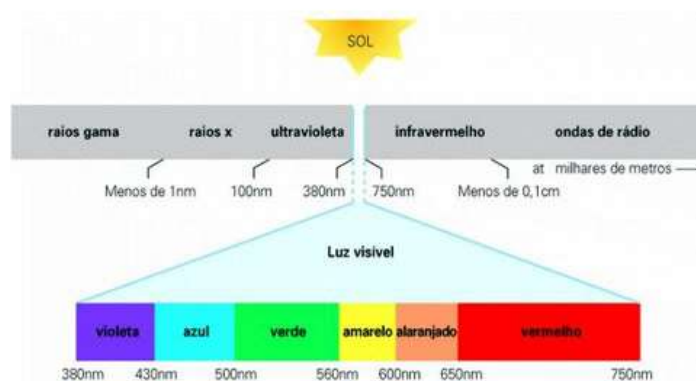
O Sol é fundamental para a vida na Terra e seus efeitos sobre o homem dependem das características individuais da pele exposta, intensidade, frequência e tempo de exposição, que por sua vez dependem da localização geográfica, estação do ano, período do dia e condição climática. Estes efeitos trazem benefícios ao ser humano, como sensação de bem-estar físico e mental, estímulo à produção de melanina com consequente bronzeamento da pele, tratamento de icterícia (cor amarela da pele e do branco dos olhos de bebês, causada

pelo excesso de bilirrubina no sangue), etc. Porém, a radiação solar também pode causar prejuízos ao organismo, caso não se tome os devidos cuidados quanto à dose de radiação solar recebida (FLOR; DAVOLOS;CORREA, 2007)

O espectro eletromagnético da radiação solar compreende desde os curtos raios cósmicos, até as longas ondas de rádio. A luz solar é composta por espectro contínuo de radiação eletromagnética que apresenta divisão e denominação em concordância com o intervalo de comprimento de onda (λ) (Figura 2).

A radiação não ionizante corresponde a ultravioleta (UV) (100-400nm), a luz visível (400-800nm) e a infravermelha (> 800 nm) (Figura 2). Tais intervalos de λ , provenientes da radiação solar, irradiam a superfície da Terra e apresentam-se assim distribuídos: 56% de infravermelho, 39% de luz visível e 5% de radiação ultravioleta. Nosso organismo percebe a presença destas radiações do espectro solar de diferentes formas. A radiação infravermelha (IV) é percebida sob a forma de calor, a radiação visível (Vis) através das diferentes cores detectadas pelo sistema óptico e a radiação ultravioleta (UV) através de reações fotoquímicas (ARAUJO; SOUZA, 2008; BALOGH *et al.*, 2011; FLOR; DAVOLOS;CORREA, 2007; INSTITUTO SCHULMAN DE INVESTIGAÇÃO CIENTÍFICA - ISIC, [2015?]).

Figura 2 – Esquema mostrando que a luz solar é constituída por uma larga banda de radiações eletromagnéticas



Fonte: Infopédia [2015?]

A radiação ultravioleta (UV) é a principal responsável pelo desenvolvimento de doenças cutâneas causadas pela exposição desprotegida ao sol, sendo esta a que impõe maior preocupação. Como podemos observar, na Figura 3, as radiações ultravioletas são divididas em 3 regiões, tendo em conta as suas características de propagação e efeitos biológicos,

UVC (100-280nm), UVB (280-320nm) e UVA (320-400nm) (ARAÚJO; SOUZA, 2008; ISIC, [2015?]).

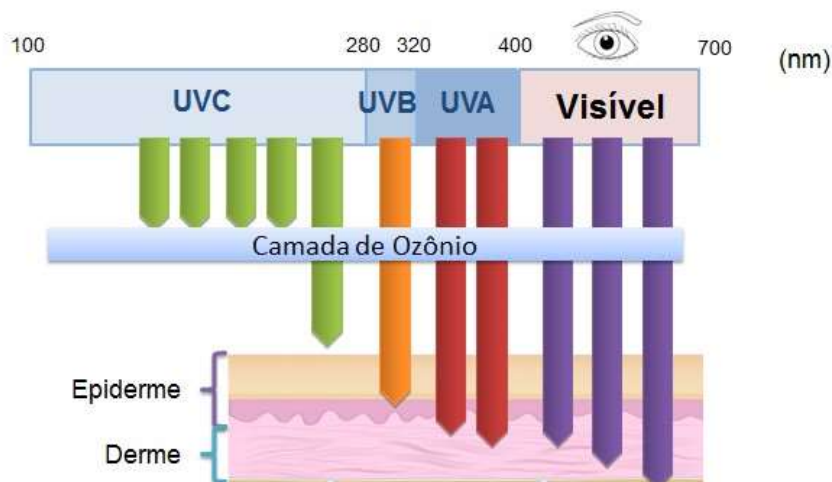
Figura 3- Faixas de Radiação Solar.



Fonte: ISIC [2015?]

As reações fotoquímicas causam efeitos importantes sobre a pele humana e a gravidade desses efeitos depende λ e da quantidade de energia da radiação emitida (BALOGH *et al.*, 2011). Das radiações ultravioleta apenas a radiação UVC não chega a atingir nossa pele, pois é filtrada pela camada de ozônio (Figura 4). Já as radiações UVA e UVB não são filtradas pela camada de ozônio e são suficientemente energéticas, podendo causar danos à pele, por isso elas ganham destaque e tem recebido maior atenção (ISIC, [2015?]).

Figura 4 - Penetração da Radiação Ultravioleta.



Fonte: ISIC [2015?]

2.2.1 UVC

A região UVC é também conhecida como região germicida ou bactericida. Por possuir energia elevada associada ao seu menor comprimento de onda, é altamente lesiva ao homem, podendo causar efeitos carcinogênicos e mutagênicos. Porém, ela é absorvida em sua maioria pela camada de ozônio, barreira natural de proteção que recobre a terra, de tal forma que a quantidade dessa radiação que atinge a população é muito pequena (ARAUJO; SOUZA, 2008).

2.2.2 UVB

As radiações UVB, possui comprimento de onda intermediário entre as radiações UV, como podemos observar na Figura 4. Esse tipo de radiação é intensamente absorvida pela epiderme e são as mais energéticas, por isso são responsáveis pelos danos agudos e crônicos à pele, tais como manchas, queimaduras (vermelhidão e até bolhas), descamação e câncer de pele (ARAUJO; SOUZA, 2008).

Algumas características associadas à radiação UVB são os danos ao DNA, a geração de inflamação e a carcinogênese. A radiação UVB interage diretamente com o DNA, produzindo mutações nos dímeros de pirimidina que estão associadas ao câncer de pele não-melanoma (carcinoma de células basais e carcinoma de células escamosas). Pode exercer papel relevante em algumas fotodermatoses, como na erupção polimorfa à luz solar e na urticária solar, já que estas são sensíveis à luz visível e à radiação UV (BALOGH *et al.*, 2011).

2.2.3 UVA

As radiações UVA possuem maior comprimento de onda, são menos energéticas e 600-1000 vezes menos eritematogênica que os UVB, mas penetram mais profundamente a pele, atingindo a derme, podendo afetar a elasticidade da pele e agravar as fotodermatoses. Esse tipo de radiação pode originar radicais livres oxidativos, que são responsáveis pelo envelhecimento cutâneo precoce (fotoenvelhecimento ou envelhecimento actínico), por doenças de fotossensibilidade e também podem contribuir para o desenvolvimento do câncer de pele (ARAUJO; SOUZA, 2008; BALOGH *et al.*, 2011).

2.3 O câncer de pele e a importância do uso do protetor solar

Como vimos, a exposição à radiação ultravioleta (UV) tem efeito cumulativo e penetra profundamente a pele, sendo capaz de provocar diversas alterações, como o bronzeamento e o surgimento de pintas, sardas, manchas, rugas e outros problemas. A exposição solar em excesso também pode causar tumores benignos (não cancerosos) ou cancerosos, como o carcinoma basocelular, o carcinoma espinocelular e o melanoma (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA – SBD, [2015?]).

Segundo o Instituto Nacional de Câncer – INCA (2014) os carcinomas basocelular e espinocelular são também conhecidos como câncer de pele não melanoma, tipo mais frequentes de câncer de pele e câncer mais frequente na população de pele clara. A exposição excessiva ao sol é o principal fator de risco para o surgimento dos cânceres de pele melanoma e não melanoma. O carcinoma espinocelular ocorre quase exclusivamente em áreas expostas continuamente à radiação solar, enquanto o carcinoma basocelular pode ocorrer em áreas do corpo expostas à radiação solar de forma intermitente. Para o melanoma, a presença de numerosos nevos cutâneos aumenta o risco. Segundo Bakos (2005) nevos são alterações dermatológicas que podem ser originadas a partir de diversos tipos de tecidos e são formados por acúmulo de melanócitos (“ninhos” de células névicas) e são extremamente comuns, mas são considerados marcadores importantes de risco para desenvolvimento do melanoma, principalmente quando presentes em grande número (mais de 40), podendo, também, ser precursores desta lesão maligna.

Os cânceres de pele não melanoma são de bom prognóstico, com altas taxas de cura se tratados de forma precoce e adequada (INCA, 2014). O câncer de pele melanoma tem o pior prognóstico e o mais alto índice de mortalidade. Embora o diagnóstico de melanoma normalmente traga medo e apreensão aos pacientes, as chances de cura são de mais de 90%, quando há detecção precoce da doença (SBD, [2015?]).

A exposição cumulativa e excessiva nos primeiros 10 a 20 anos de vida aumenta muito o risco de desenvolvimento de câncer da pele. A infância é uma fase especialmente vulnerável aos efeitos nocivos do sol (RIZZATTI; SCHNEIDER; D’ORSI, 2011). O que torna a proteção das radiações solares extremamente importante nessa fase da vida. Logo, é fundamental o papel dos pais na aquisição dos hábitos de proteção contra o Sol para a saúde, tanto pela informação passada aos filhos quanto pelo exemplo ativo (INCA, 2006).

A SBD [2015?] afirma que a incidência dos raios ultravioletas está cada vez mais agressiva em todo o planeta, as pessoas de todos os fototipos (é a caracterização da pele

quanto sua coloração e reação à exposição solar) devem se proteger quando expostas ao sol. Ela alerta que os grupos de maior risco são os do fototipo I e II, ou seja: pele clara, sardas, cabelos claros ou ruivos e olhos claros. Além destes, os que possuem antecedentes familiares com histórico da doença, queimaduras solares, incapacidade para bronzear e pintas também devem ter atenção e cuidados redobrados. É importante adotar algumas medidas de proteção solar, por exemplo:

- Evitar a exposição solar e permanecer na sombra entre 10h:00 e 16h:00 horas (horário de verão).
- Usar protetores solares diariamente, e não somente em horários de lazer ou diversão.

É importante utilizar um protetor solar que proteja contra as radiações UVA e UVB e que tenha um fator de proteção solar (FPS) 30, no mínimo. Além de reaplicar o produto a cada duas horas ou menos, nas atividades de lazer ao ar livre. E ao utilizar o produto no dia-a-dia, aplicar uma boa quantidade pela manhã e reaplicar antes de sair para o almoço.

Os perigos à saúde, relacionados à radiação UV, podem ser minimizados pelo uso de protetores solares que é a principal abordagem cosmética contra os efeitos nocivos da radiação UV, estando presente no mercado há mais de 60 anos. Inicialmente, eles foram desenvolvidos para proteger a pele contra queimaduras do sol, isto é, preferencialmente contra a radiação UVB, permitindo bronzeamento por meio de UVA. Com o crescente conhecimento a respeito de UVA, ficou evidente que a pele precisaria ser protegida de toda faixa UVA/UVB, para reduzir o risco de câncer de pele causado por exposição ao sol. Estudos diversos evidenciam que o uso adequado e regular de fotoprotetores reduz o número de casos de queratose actínica, carcinoma de células escamosas e atenua o desenvolvimento de novos nevos em crianças (BALOGH *et al.*, 2011; FLOR; DAVOLOS;CORREA, 2007).

2.4 Protetores solares

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 30 de 1º de junho de 2012, protetor solar é qualquer preparação cosmética destinada a entrar em contato com a pele e lábios, com a finalidade exclusiva ou principal de protegê-la contra a radiação UVB e UVA, absorvendo, dispersando ou refletindo a radiação (BRASIL,2012).

O surgimento dos protetores solares se deu quando foi observado que existiam substâncias capazes de prevenir a queimadura da pele (eritema) pelos raios solares, pois eles são capazes de diminuir a quantidade de radiação UV que atinge a pele humana por absorção e/ou reflexão desta radiação. A eficácia dos protetores solares é dependente da sua capacidade de absorção da energia radiante, que é proporcional à sua concentração, intervalo de absorção e comprimento de onda onde ocorre absorção máxima. A associação de diferentes filtros em formulações também é um recurso para sua eficácia (ARAUJO; SOUZA, 2008).

Os protetores solares contêm filtros que são moléculas ou complexos moleculares que podem absorver, refletir ou dispersar a radiação UV (BALOGH *et al.*, 2011). A resolução RDC N° 47, de 2006, da Anvisa lista os filtros ultravioletas permitidos no Brasil em concordância com outras agências internacionais e de acordo com o perfil de segurança apresentado (BRASIL, 2006).

O processo de aprovação regulatória de novos filtros nos EUA é demorado porque os filtros são tratados como produtos OTC (venda sem prescrição médica). Já na Europa e demais localidades, o processo de aprovação regulatória é mais acelerado, uma vez que os filtros solares são considerados pelas agências regulatórias como cosméticos (BALOGH *et al.*, 2011).

No Brasil, os protetores solares também se enquadram na categoria de cosméticos, como grau de risco 2, conforme RDC N° 211 (BRASIL, 2005), 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.

A RDC N° 30, de 2012, é a resolução da ANVISA que aborda a regulamentação de protetores solares no Brasil, esclarecendo os princípios metodológicos para a demonstração de eficácia do produto e os dizeres de rotulagem.

A eficácia fotoprotetora pode ser determinada por metodologias *in vitro* e *in vivo*. A determinação do FPS é uma técnica que comprova a eficácia dos filtros solares para a porção UVB do espectro eletromagnético (ARAUJO; SOUZA, 2008). O FPS pode ser definido como o quociente entre a dose eritematogênica mínima (DEM) na pele protegida com o fotoprotetor em análise e a DEM na pele ausente de proteção. O DEM é a quantidade de energia efetiva, expressa em Joules/cm², requerida para a produção da primeira reação eritematogênica perceptível e com bordas claramente definidas, identificadas por profissional habilitado e treinado (BALOGH *et al.*, 2011).

Através da equação 1 abaixo é possível determinar, matematicamente, o valor de FPS por metodologia *in vivo*.

Equação 1 – Cálculo para obtenção do valor de FPS por metodologia *in vivo*.

$$FPS = \frac{DEM \text{ (pele com proteção)}}{DEM \text{ (pele sem proteção)}}$$

No Brasil, é preconizado a utilização de metodologia *in vivo* empregando voluntários sadios com diferentes tipos de pele, de acordo com a resolução RDC nº 237 de 22 de agosto de 2002 (BRASIL, 2002). Para a determinação do FPS de formulações, existem basicamente três tipos de metodologias preconizadas: a do FDA, utilizada nos EUA; a da COLIPA, utilizada nos países Europeus; e a da SAA, norma australiana utilizada na Austrália e Nova Zelândia (ARAUJO; SOUZA, 2008).

Alguns testes *in vitro* já foram propostos para auxiliar na determinação do FPS. Mansur *et al.* (1986) correlaciona a determinação do FPS em seres vivos e por espectrofotometria.

Já a estimativa do FPS por espectrofotometria é realizada pela avaliação da altura, largura e localização da curva de absorção dentro do espectro do ultravioleta. Contudo, para avaliarmos um protetor solar pela espectrofotometria, não basta vermos a curva de absorção. É necessário calcular o fator de proteção solar. Para calcular o FPS através da espectrofotometria pode-se utilizar a equação 2:

Equação 2 – Cálculo do Fator de Proteção por espectrofotometria desenvolvido por Mansur *et al.* em 1986.

$$FPS = Fc \sum_{290}^{320} EE(\lambda)I(\lambda).abs(\lambda)$$

Fonte: Mansur *et al.* (1986)

Na qual: Fc= fator de correção (igual a 10); EE (λ) = efeito eritematogênico da radiação solar em cada comprimento de onda λ ; I (λ) =intensidade da luz solar no comprimento de onda; Abs (λ)= leitura espectrofotométrica da absorbância da amostra em cada comprimento de onda.

Os valores de EE (λ) e I (λ), indicados na equação 1, já haviam sido calculados anteriormente por Sayre *et al.* (1979) (Quadro 1).

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

Comprimento de onda λ (nm)	EE(λ) x I (λ)
290	0,0150
295	0,0817
300	0,2874
305	0,3278
310	0,1864
315	0,0839
320	0,0180

Fonte: Mansur *et al.* (1986)

Os resultados *in vivo* e *in vitro* (espectrofotometria) apresentaram boa correlação para os protetores com filtros orgânicos. Segundo os autores, não há maneira mais precisa de se avaliar um protetor solar que testes em voluntários humanos, sob luz natural do sol. Porém, o método *in vitro* por espectrofotometria tem grande aplicação na previsão do FPS antes de se realizarem testes em seres humanos, reduzindo assim os riscos de queimaduras nos voluntários submetidos aos testes *in vivo* (FLOR; DAVOLOS;CORREA, 2007).

Existem ainda métodos específicos para a avaliação da proteção UVA. Para isso, a RDC N° 30, de 2012, da ANVISA preconiza a realização do teste FP-UVA (BRASIL, 2012).

Segundo a RDC N° 30, 1° junho de 2012, da ANVISA os protetores solares devem cumprir com os seguintes requisitos: FPS de no mínimo 6 e FPUVA com valor corresponda a, no mínimo, 1/3 do valor do FPS declarado no rótulo do produto (BRASIL, 2012).

Um protetor solar eficiente deve prevenir não apenas uma possível queimadura, mas também reduzir o acúmulo de todas as lesões induzidas pela radiação UV, que podem aumentar o risco de alterações fatais (FLOR; DAVOLOS;CORREA, 2007).

2.5 Filtros solares e mecanismos de proteção

De acordo com Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 47 de 16 de março de 2006 os filtros solares são substâncias que, quando adicionadas aos produtos para proteção

solar, tem a finalidade de filtrar os raios ultravioletas visando proteger a pele dos efeitos danosos causados por estes raios (BRASIL, 2006).

Existem duas classes de filtros solares: orgânicos e inorgânicos, classificados rotineira e respectivamente como filtros químicos e filtros físicos. Os processos de absorção e reflexão de radiação são considerados fenômenos físicos desde que não haja uma reação química. Nos filtros orgânicos temos a presença de compostos orgânicos e nos inorgânicos temos a presença de óxidos metálicos. Geralmente, os compostos orgânicos protegem a pele pela absorção da radiação e os inorgânicos, pela reflexão da radiação. É importante destacar que os fenômenos de reflexão e de espalhamento dependem do tamanho das partículas do filtro inorgânico e não do fato de ser composto orgânico ou inorgânico (FLOR; DAVOLOS;CORREA, 2007).

2.5.1 Filtros orgânicos

Os filtros orgânicos são formados por moléculas orgânicas capazes de absorver a radiação UV (alta energia) e transformá-la em radiações com energias menores e inofensivas ao ser humano. Estas moléculas são, essencialmente, compostos aromáticos com grupos carboxílicos. No geral, apresentam um grupo doador de elétrons, como uma amina ou um grupo metoxila, na posição orto ou para do anel aromático. Ao absorver a radiação UV, os elétrons situados no orbital π HOMO (orbital molecular preenchido de mais alta energia) são excitados para orbital π^* LUMO (orbital molecular vazio de mais baixa energia) e, ao retornarem para o estado inicial, o excesso de energia é liberado em forma de calor. As transições eletrônicas que estão envolvidas durante a absorção da luz UV ocorrem entre a diferença de energia HOMO – LUMO (FLOR; DAVOLOS;CORREA, 2007).

Os filtros orgânicos são divididos em filtros UVA, que exercem proteção frente à radiação UVA, filtros UVB, que exercem proteção frente à radiação UVB, e filtros de amplo espectro, que promovem proteção contra radiação UVA e UVB. Os filtros UVB são efetivos: podem filtrar 90% da radiação UVB e são utilizados amplamente há décadas. No entanto, os filtros UVA e aqueles de amplo espectro são resultados de pesquisas recentes. Atualmente, vários produtos utilizam a combinação de diferentes filtros visando à obtenção da proteção de amplo espectro (BALOGH *et al.*, 2011).

Os filtros UVB absorvem aproximadamente 90% da radiação de λ entre 290 a 320 nm (BALOGH *et al.*, 2011). Dentre os representantes desse grupo, temos: os cinamatos e os salicilatos.

Os cinamatos apresentam ligações duplas conjugadas que permite maior deslocamento eletrônico. O máximo de absorção se situa próximo a 308 nm. São os filtros UVB mais populares na Europa e nos EUA, no entanto, quando utilizados sozinhos não permitem que seja atingido um coeficiente de proteção elevado porque são pouco estáveis fotoquimicamente. O p-metoxicinamato de octila, sob efeito da radiação UV, transforma-se no isômero CIS, cujo pico de absorção é mais baixo (265 nm) o que diminui sua eficácia. Por isto, geralmente são associados a filtros com espectro mais amplo, quando se deseja maior proteção (BALOGH *et al.*, 2011; CABRAL *et al.*, 2011).

Os salicilatos são compostos orto-disubstituídos e de caráter lipossolúvel. Devem ser utilizados em quantidades elevadas para atingir certa eficácia. Absorvem na zona de 300 nm. São muito estáveis, não interagem com os solventes e são bem tolerados. Apresentam melhor ação quando associados com outros filtros. Este grupo de compostos é utilizado como filtro solar há décadas e também como solvente para filtros solares fracamente solúveis, como as benzofenonas. O salicilato de octila é um salicilato substituído, que efetivamente absorve luz no espectro do UVB e absorve pouco ou não absorve UVA. É o éster do 2-álcool-etilhexil e ácido salicílico (BALOGH *et al.*, 2011; CABRAL *et al.*, 2011).

Existem ainda os filtros solares de amplo espectro que protegem das radiações UVB e UVA, como exemplo, as benzofenonas que são cetonas aromáticas. O FDA aprovou o uso da oxibenzona (benzofenona-3) no início da década de 80. Este filtro absorve radiação no intervalo de comprimento de onda de 270 a 350 nm, abrangendo radiação UVB e grande parte da UVA. As benzofenonas possui excelente estabilidade fotoquímica, mas são responsáveis por inúmeras reações alérgicas ou dermatite de contato (BALOGH *et al.*, 2011; CABRAL *et al.*, 2011).

2.5.2 Filtros inorgânicos

Os filtros inorgânicos são constituídos de partículas, de preferência com tamanhos da ordem da radiação que se quer espalhar. Por tratar-se de partículas, os filtros inorgânicos com tamanhos adequados de partículas além de absorção, apresentam espalhamento da luz UV. São os filtros que 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. Alguns representantes dessa categoria são os óxidos, óxido de zinco (ZnO) e dióxido de titânio (TiO₂) (FLOR; DAVOLOS;CORREA, 2007).

Segundo Ribeiro (2006 *apud* CABRAL *et al.*, 2011) o dióxido de titânio atenua, principalmente, a radiação UVB, enquanto o óxido de zinco atenua a radiação UVA.

Os óxidos usados como filtros solares quando incorporados às formulações ficam suspensos, sendo o tamanho das partículas do óxido de suma importância não apenas na eficácia do protetor solar como também na aparência cosmética do produto. Um ponto negativo na utilização deste tipo de filtro solar é a tendência em deixar uma película branca sobre a pele, que pode ser esteticamente desagradável. O espalhamento máximo da luz ocorre na presença de partículas com diâmetro aproximadamente igual ao comprimento de onda (λ) da luz incidente (FLOR; DAVOLOS;CORREA, 2007).

2.6 Formas cosméticas de protetores solares

Para preparar um protetor solar é necessária a presença de dois componentes básicos: os ingredientes ativos (filtros orgânicos e/ ou inorgânicos) e os veículos. Algumas características são exigidas para que os protetores solares sejam comercializados. Além de química, fotoquímica e termicamente inertes os protetores devem apresentar características como ser atóxico; não ser sensibilizante ou irritante; possuir características solúveis apropriadas; não ser absorvido pela pele; não alterar sua cor; não manchar a pele e vestimentas; ser compatível com o material de acondicionamento e ser estável (ARAÚJO; SOUZA, 2008; FLOR; DAVOLOS;CORREA, 2007).

Segundo Balogh *et al.* (2011), os protetores solares são preparações cosméticas que possuem formas de apresentação diversas. Podem ser encontrados na forma de loções hidroalcoólicas, óleos, géis, emulsões óleo em água (O/A) ou água em óleo (A/O), bastões e aerossóis, entre outras.

As loções hidroalcoólicas geralmente apresentam reduzida proteção, com formação de filme protetor irregular e podem provocar o ressecamento da pele (BALOGH *et al.*, 2011). Compostas principalmente de água e álcool, são fáceis de espalhar na pele e evaporam rapidamente. Seu emprego tem sido questionado em razão dos baixos níveis de proteção obtidos. Além disso, o efeito deletério do álcool etílico sobre a pele tem sido questionado (FLOR; DAVOLOS;CORREA, 2007).

Os óleos são as formas mais antigas do mercado, fáceis de formular e de aplicar. Contudo, deixam um filme oleoso sobre a pele, possibilitam fatores de proteção solar mais baixos e têm alto custo de formulação. Essa forma cosmética também possibilita repelência à

água (FRANQUILINO, 2014). Os óleos apresentam proteção superior às loções hidroalcoólicas, mas não atingem valor de FPS alto (BALOGH *et al.*, 2011).

Os géis podem ter forma oleosa, aquosa ou alcoólica. Os oleosos deixam um filme mais denso sobre a pele, repelindo a água e possui proteção superior aos óleos fluidos. As versões aquosas são mais fáceis de aplicar e produzem um filme seco e transparente. No entanto, géis aquosos não permitem fatores de proteção solar elevado e repelência à água, demandando constantes reaplicações. Os géis alcoólicos também oferecem facilidade de aplicação, mantendo um filme seco e transparente sobre a pele. Essa variante permite que o FPS seja mais alto, na comparação do gel aquoso, e repelência à água (BALOGH *et al.*, 2011; FRANQUILINO, 2014).

Os bastões são utilizados em formulações labiais e no nariz. Apesar da eficácia das aplicações, deixam a pele dessas regiões um pouco oleosas após o uso (BALOGH *et al.*, 2011; FRANQUILINO, 2014)

Os aerossóis tem custo elevado e dificultam a visualização do produto no momento da aplicação (FRANQUILINO, 2014).

As emulsões são a formas cosméticas mais populares, preferida por formuladores e consumidores, porque se espalham com facilidade na pele. As emulsões oferecem custo-benefício mais vantajoso, pois os filtros solares são mais facilmente incorporados a elas, deixando um filme uniforme e transparente sobre a pele. Essa característica permite um FPS eficaz e de repelência à água (FRANQUILINO, 2014). Logo, as emulsões são as formas de apresentação com maior proteção (BALOGH *et al.*, 2011). Portanto, as emulsões são as que melhor se distribuem, com bons resultados cosméticos e eficácia (GONTIJO; PUGLIESI; ARAUJO, 2009).

As emulsões são constituídas de componentes tanto apolares (lipossolúveis) quanto polares (hidrossolúveis), podem carregar em sua estrutura tanto filtros hidrossolúveis quanto lipossolúveis, fato bastante saudável do ponto de vista da proteção. Tais sistemas podem ser O/A (óleo em água) ou A/O (água em óleo), características que também podem conduzir a preparações mais ou menos protetoras. As emulsões A/O são as mais adequadas para a proteção da pele, porém apresentam elevado caráter graxo ou gorduroso, com consequente desconforto para o usuário. Em razão ao exposto, as emulsões O/A constituem os sistemas mais empregados e garantem adequada proteção com um sensorial mais confortável ao usuário (FLOR; DAVOLOS;CORREA, 2007).

2.6.1 Emulsões

As emulsões são definidas como sistemas heterogêneos de duas ou mais fases, constituídos por um líquido disperso em um líquido dispersante, no qual é imiscível e são estabilizadas pela presença de agentes emulsificantes (LIMA *et al.*, 2008; OLIVEIRA, 2009). De acordo com a viscosidade da fase externa, as emulsões podem classificar-se como loções e cremes. Em termos farmacotécnicos esses veículos são emulsões, com diferença fundamental na viscosidade. Geralmente as emulsões finas são chamadas de loções, e as mais espessas de cremes. Assim, estes sistemas baseados em emulsão podem incluir materiais abrangendo toda a gama de polaridade, e eles podem incorporar vários tipos de ingredientes ativos, como emolientes, hidratantes e agentes antienvhecimento. Isso permite máxima flexibilidade para escolher o sistema mais eficiente de filtros solares (SURMAN *et al.*, 2009). Basicamente, existem dois tipos de emulsões:

- Óleo-água (O/A): em que a fase interna é constituída por substâncias lipofílicas imiscíveis com a fase externa, formada por sua vez, por água e substâncias polares.
- Água-óleo (A/O): em que a fase interna é constituída por água e componentes polares e a fase externa é formada por compostos apolares.

Estes dois tipos de emulsões (O/A e A/O) são sistemas emulsionados simples. Contudo, quando temos gotículas de outra fase no interior das gotículas da fase interna, estamos perante sistemas de emulsão múltipla que podem denominar-se A/O/A ou O/A/O.

As emulsões são, por definição, sistemas termodinamicamente instáveis, que rapidamente tendem a separar as fases quando são mantidas em repouso, sem agitação. Esta instabilidade é consequência da existência de forças que tendem a reunir, novamente, as gotículas dispersas para formar uma fase contínua, o que leva à ruptura da emulsão, algumas vezes reversível, mas muitas vezes impossível de reverter para o estado anterior (OLIVEIRA, 2009).

A instabilidade física promove mudança considerável na aparência, na consistência, na dispensabilidade e no desempenho do produto. Este tipo de instabilidade pode apresentar-se de várias formas, tais como, a cremagem, a sedimentação, a floculação ou a coalescência.

- **Coalescência:** é um processo de aproximação de gotículas para formar gotículas maiores, sendo irreversível e culminando com a separação total das fases interna.

- **Creaming ou cremagem:** ocorre como consequência de um agrupamento das gotículas oleosas da fase interna, devido às diferenças de densidade entre as fases que constituem o sistema, sendo, porém um processo reversível, mediante agitação.
- **Sedimentação:** produz-se quando uma parte da emulsão se separa no sentido descendente, formando um sedimento mais ou menos compacto; a formação de creme e a sedimentação podem evitar-se aumentando a viscosidade do sistema.
- **Floculação:** corresponde ao agrupamento de partículas em agregados ou “flóculos” de carácter reversível, passando a constituir uma camada disposta á superfície ou no fundo da emulsão, mas facilmente se redispersa mediante agitação (OLIVEIRA, 2009; VERÍSSIMO, 2007).

À medida que as emulsões se tornam instáveis, suas características físico-químicas variam. Assim, para verificar tais variações pode-se determinar o valor do pH e viscosidade, entre outros (BRASIL, 2004).

2.6.2 Emulsionantes

2.6.2.1 Álcool Cetoesterílico

É um componente pertencente à classe dos alcoóis graxos que contém uma mistura de cadeias carbônicas de 16 e 18 carbonos, apresentando características lipofílicas. Pode ser encontrado na proporção de 30% de álcool cetílico e 70% de álcool estearílico, ou 50:50 (%), sendo que este confere maior viscosidade, porém reduz o brilho. Este material tem como característica não conferir a viscosidade final imediatamente, mas sim com o passar dos dias. Além de ser um agente de consistência, também atua como emoliente e estabilizante nas formulações (CORRÊA, 2011).

2.6.2.2 Álcool Cetoestearílico etoxilado 20 OE

Os compostos etoxilados são éteres formados pela reação de compostos graxos com óxido de etileno (OE). O nível de etoxilação afeta a solubilidade e a forma física de um composto, tornando-o mais solúvel em água, ou seja, mais hidrofílico (OBUKOWHO, 2012). O Álcool cetoestearílico etoxilado 20 OE é um emulsionante não iônico derivado de um

álcool contendo uma mistura de cadeias carbônicas de 16 e 18 carbonos e que sofreu processo de etoxilação com 20 moles de óxido de etileno, o que confere maior hidrofiliçidade ao composto. Sua característica não iônica confere a vantagem de não ocorrer interação com compostos carregados positiva ou negativamente, sendo hidratante e menos irritante. Sua concentração máxima permitida é de 20% da fase graxa, conferindo viscosidade às emulsões (CORRÊA, 2011).

2.6.2.3 *Cosmowax J*

É uma base auto-emulsionante não iônica sólida e também pode ser utilizado como estabilizante de emulsões para cremes e loções. É composto por álcool cetosteárfico e álcool cetosteárfico etoxilado 20 EO. Ele funciona muito bem em pH alto e baixo e a viscosidade é adquirida mais lentamente nas emulsões. Dessa forma possui maior margem de segurança, facilitando a produção (CORRÊA, 2011; CRODA, [2015?]).

2.7 Estudo de estabilidade de produtos cosméticos

Esse tópicó foi realizado baseado no Guia de estabilidade de produtos cosméticos da Agência Nacional de Vigilância sanitária – ANVISA (BRASIL, 2004). O estudo da estabilidade de produtos cosméticos fornece informações que indicam o grau de estabilidade relativa de um produto nas variadas condições a que possa estar sujeito desde sua fabricação até o término de sua validade.

Variáveis relacionadas à formulação, ao processo de fabricação, ao material de acondicionamento e às condições ambientais e de transporte podem influenciar na estabilidade do produto. Conforme a origem, as alterações podem ser classificadas como extrínsecas, quando determinadas por fatores externos (fatores ambientais como temperatura, umidade e luz); ou intrínsecas (propriedades relacionadas ao próprio produto, tais como, propriedades físicas e químicas das substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, dentre outras), quando determinadas por fatores inerentes à formulação.

É importante realizar estudos de estabilidade em algumas situações, por exemplo, durante o desenvolvimento de novas formulações e de lotes-piloto de laboratório e de fábrica, quando ocorrerem mudanças significativas no processo de fabricação, quando houver mudanças significativas nas matérias-primas do produto entre outros.

Os testes devem ser conduzidos sob condições que permitam fornecer informações sobre a estabilidade do produto em menos tempo possível. Para isso, amostras devem ser armazenadas em condições que acelerem mudanças passíveis de ocorrer durante o prazo de validade. Deve-se estar atento para essas condições não serem tão extremas que, em vez de acelerarem o envelhecimento, provoquem alterações que não ocorreriam no mercado. A sequência sugerida de estudos (preliminares, acelerados e de prateleira) tem por objetivo avaliar a formulação em etapas, buscando indícios que levem a conclusões sobre sua estabilidade.

Recomenda-se que as amostras utilizadas nos ensaios de estabilidade sejam acondicionadas em frasco de vidro neutro, transparente, com tampa que garanta uma boa vedação evitando perda de gases ou vapor para o meio. Mas, em paralelo, pode-se utilizar o material de acondicionamento final; antecipando-se, assim, a avaliação da compatibilidade entre a formulação e a embalagem.

Para os testes de estabilidade, as condições de armazenagem mais comuns das amostras são: temperatura (ambiente, elevada, baixa), exposição à luz e ciclos de congelamento e descongelamento.

Os parâmetros a serem avaliados nos estudos de estabilidade devem ser definidos pelo formulador e dependem das características do produto em estudo e dos ingredientes utilizados na formulação do produto. Avaliam-se o aspecto físico, os parâmetros organolépticos (cor, odor e sabor, quando aplicável), o pH, a viscosidade, a densidade, o monitoramento de ingredientes da formulação e os parâmetros microbiológicos (contagem microbiana e teste de desafio do sistema conservante).

Antes de iniciar os Estudos de Estabilidade, recomenda-se submeter o produto ao teste de centrifugação. Sugere-se centrifugar uma amostra a 3.000 rpm durante 30 minutos. O produto deve permanecer estável e qualquer sinal de instabilidade indica a necessidade de reformulação. Se aprovado nesse teste, o produto pode ser submetido aos testes de estabilidade.

Os testes de estabilidade podem ser do tipo: preliminar, acelerada e de prateleira. Dentre eles, o estudo de estabilidade preliminar receberá uma maior abordagem já que este foi objeto de estudo do referido trabalho.

O estudo de estabilidade preliminar consiste na realização do teste na fase inicial do desenvolvimento do produto, utilizando-se diferentes formulações de laboratório e com duração reduzida. Emprega condições extremas de temperatura com o objetivo de acelerar possíveis reações entre seus componentes e o surgimento de sinais que devem ser observados

e analisados conforme as características específicas de cada tipo de produto. Devido às condições em que é conduzido, este estudo não tem a finalidade de estimar a vida útil do produto, mas sim de auxiliar na triagem das formulações. A duração do estudo é geralmente de quinze dias e auxilia na triagem das formulações. As formulações em teste são submetidas a condições de estresse visando acelerar o surgimento de possíveis sinais de instabilidade.

Geralmente as amostras são submetidas a aquecimento em estufas, resfriamento em refrigeradores e a ciclos alternados de resfriamento e aquecimento.

Portanto, os estudos de estabilidade deverá avaliar a capacidade de um produto manter as características organolépticas, físico-químicas, microbiológicas e de segurança e eficácia. Assim, o estudo da estabilidade deve ser visto como um requisito necessário para a garantia da qualidade do produto e não somente como uma exigência do Órgão Regulamentador.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Desenvolver, caracterizar e realizar estudos de estabilidade preliminar de uma emulsão fotoprotetora.

3.2 Objetivos Específicos

- Desenvolver cinco formulações com diferentes excipientes e tecnologia de produção;
- Avaliar a influência de excipientes na formulação, mais especificamente, excipientes que interferem na viscosidade e na estabilidade da formulação;
- Realizar o estudo de estabilidade preliminar, submetendo as formulações a diferentes condições de temperatura (25, 37 e 40°C), por um período de 15 dias;
- Caracterizar a formulação quanto ao aspecto físico, parâmetros organolépticos (cor e odor), pH, viscosidade e centrifugação;
- Avaliar o FPS pela metodologia *in vitro* de algumas formulações.

4 METODOLOGIA

4.1 Componentes das Formulações

Todas as matérias-primas listadas no Quadro 2 foram adquiridas no almoxarifado da Farmácia Escola da Universidade Federal do Ceará.

Quadro 2 – Matérias-primas, fabricante e função dos componentes da formulação.

MATÉRIA-PRIMA	MARCA	FUNÇÃO
Álcool Cetoestearílico	All Chemistry	Agente de consistência / Emulsionante
Cosmowax J (Álcool cetoestearílico e álcool cetoestearílico etoxilado)	All Chemistry	Agente de consistência / Emulsionante
Eumulgin B2 (Álcool cetoestearílico etoxilado)	All Chemistry	Emulsionante
Palmitato Isopropila	All Chemistry	Emoliente
Base Líquida de Croda (Álcool de lanolina e Petrolato líquido)	Fagron	Emoliente
Vaselina Líquida	Fagron	Emoliente
Crodolan LA (Acetato de cetila e Álcool de lanolina etoxilada)	All Chemistry	Emoliente (toque seco)
Antaron V220 (Copolímero de PVP e eicoseno)	Fagron	Filtro solar/ resistente a água
Neo Heliopan AV (Metoxicinamato de octila)	All Chemistry	Filtro solar UVB
Neo Heliopan BB (Benzofenona 3)	All Chemistry	Filtro solar UVB / UVA
Neo Heliopan OS (Salicilato de octila)	Fagron	Filtro solar UVB
BHT (Butilhidroxitoluol)	All Chemistry	Antioxidante
Dióxido de titânio	Via Farma	Filtro solar físico UVB
Merguard 1200 (Metildibromo glutaronitrilo e Fenoxietanol)	All Chemistry	Conservante
Propilenoglicol	Fagron	Umectante/Molhante
Polissorbato 80 (Tween 80)	Via Farma	Molhante
Solução Parabenos 20%	-	Conservante
Essência Floral Fresco	Novo Aroma	Essência
AMP 95 (Aminometilpropanol)	All Chemistry	Ajustador de pH
Água	-	Veículo

4.2 Equipamentos e utensílios

Agitador mecânico (FISATOM® MOD. 713A); Balança analítica (PRECISA® MOD. 205 A SCC); Balança de precisão (GEHAKA® MOD. BG8000); Centrífuga (EVLAB® MOD. EV:04); Chapa aquecedora (NOVA ÉTICA); Espectrofotômetro (MOD. GÊNESYS 10UV); Estufa de secagem (LABTRADE® MOD. EB100); Fogão elétrico (LAYR® MOD. DUAS BOCAS); Potenciômetro (GEHAKA, MOD. PG 2000); Viscosímetro rotacional (HAAKE ® MOD. VISCO TESTER 6L); Béquer; Espátula de plástico; Grau e pistilo; Pipeta graduada; Termômetro; Tubos Cônicos para centrifugação; Todos os equipamentos e utensílios encontram-se disponíveis na Farmácia Escola da Universidade Federal do Ceará (UFC), exceto o viscosímetro e a centrífuga, que foram cedidos pelo laboratório de Farmacotécnica e o Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas (LACT) da UFC, respectivamente.

4.3 Formulações

A tabela 1 descreve a composição quantitativa das formulações, que foram preparadas de acordo com a técnica usual de inversão de fases. Deste modo, as fases foram aquecidas separadamente e em seguida a fase aquosa foi vertida lentamente sob a fase oleosa ambas a 70-75°C sob agitação mecânica constante e aquecimento por 15 minutos. Após esse período a dispersão de dióxido de titânio foi adicionada. Quando a temperatura atingiu 40°C, adicionou-se o Merguard 1200 e a essência, pois eles são termossensíveis, mantendo a agitação até o resfriamento total.

Tabela 1 - Composição quantitativa (% p/p) das matérias-primas utilizadas em cada formulação.

<i>COMPONENTES</i>	<i>F1 (%p/p)</i>	<i>F2 (%p/p)</i>	<i>F3 (%p/p)</i>	<i>F4 (%p/p)</i>	<i>F5 (%p/p)</i>
Álcool Cetoestearílico ⁽¹⁾	*	*	*	4,5	4,0
Cosmowax J ⁽¹⁾	5,6	4,5	4,5	*	*
Eumulgin B2 ⁽¹⁾	1,8	1,5	1,5	1,5	2,0
Palmitato Isopropila ⁽¹⁾	2,2	2,0	2,0	2,0	2,0
Base Líquida de Croda ⁽¹⁾	2,2	*	*	*	*
Vaselina Líquida ⁽¹⁾	2,2	*	*	*	*
Crodolan LA ⁽¹⁾	1,8	2,0	2,0	2,0	2,0
Antaron V220 ⁽¹⁾	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8
Neo Heliopan AV ⁽¹⁾	8,9	8,0	8,0	8,0	8,0
Neo Heliopan BB ⁽¹⁾	3,7	3,0	3,0	3,0	3,0
Neo Heliopan OS ⁽¹⁾	1,8	3,0	3,0	3,0	3,0
BHT ⁽¹⁾	0,01	0,05	0,05	0,05	0,05
Dióxido de titânio ⁽³⁾	2,8	3,0	*	3,0	3,0
Merguard 1200	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09
Propilenoglicol ⁽²⁾	4,5	5,0	5,0	5,0	5,0
Tween 80 ^(2;3)	1,8	0,5	0,5	0,5	0,5
Solução Parabenos 20% ⁽²⁾	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Essência Floral Fresco	0,95	0,5	0,5	0,5	0,5
AMP 95	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N
Água ⁽²⁾	q.s.p 100	q.s.p 100	q.s.p 100	q.s.p 100	q.s.p 100

Legenda:

- * Ausência do produto na formulação
- (1) Componentes da Fase Oleosa
- (2) Componentes da Fase Aquosa
- (3) Componentes da dispersão
- S/N Se necessário para ajuste de pH da formulação

Foram preparadas 500g de cada formulação. Após 24 horas as amostras foram caracterizadas com relação ao aspecto físico, as características organolépticas (cor e odor), ao pH, a viscosidade e foi realizado o teste de centrifugação. Essas análises correspondem ao 1º dia de análise.

4.4 Estudo de Estabilidade Preliminar

As distintas preparações elaboradas foram envasadas em frascos transparentes e em suas embalagens finais e foram armazenadas em três condições distintas de temperatura controlada e ao abrigo da luz: temperatura ambiente (TA), $25 \pm 2^\circ\text{C}$; e estufa (E), $37 \pm 2^\circ\text{C}$ e $40 \pm 2^\circ\text{C}$, por um período de 15 dias, para avaliação de estabilidade preliminar (ANVISA, 2004). As formulações foram submetidas a análises quanto ao aspecto físico, as características organolépticas (cor e odor), ao pH, a viscosidade e foi realizado o teste de centrifugação e os resultados obtidos foram comparados com as análises efetuadas após 24 horas do repouso (início do teste, dia 1 ou 1º dia).

4.4.1 Aspecto físico

O aspecto físico foi realizado visualmente, verificando se houve alguma alteração perceptível. Para análise dos resultados, foram utilizados critérios apresentados no Quadro 3, utilizado por Larentes (2009).

Quadro 3– Critérios de classificação das amostras quanto ao aspecto físico

Critério de classificação das formulações quanto ao aspecto físico
ASPECTO FÍSICO
Normal: sem alteração
Levemente separado ou levemente precipitado
Separado ou precipitado

Fonte: Larentes (2009).

4.4.2 Avaliações organolépticas

A avaliação organoléptica foi realizada visualmente, verificando se houve alguma alteração de cor e odor ou indício de separação de fases. Para análise dos resultados, foram utilizados critérios apresentados no Quadro 4, utilizado por Larentes (2009).

Quadro 4– Critérios de classificação das amostras quanto às características organolépticas

Critério de classificação das formulações quanto as características organolépticas	
COR	ODOR
Normal: sem alteração	Normal: sem alteração
Levemente modificado	Levemente modificado
Intensamente modificado	Intensamente modificado

Fonte: Larentes (2009).

4.4.3 Determinação de pH

As amostras foram submetidas à avaliação de pH, através da utilização de um potenciômetro. Primeiramente, o eletrodo foi calibrado com as soluções tampões de pH 7,0 e 4,0, respectivamente. Após a calibração, foi feita a leitura do pH introduzindo-se o eletrodo diretamente na amostra.

4.4.4 Teste de centrifugação

As formulações foram colocadas em tubos cônicos de centrifugação e submetidas a 3000 rotações por minuto (rpm) durante 30 minutos à temperatura ambiente. Após esse tempo, o produto deve permanecer estável e qualquer sinal de instabilidade indica a necessidade de reformulação. Se aprovado nesse teste, o produto pode ser submetido aos testes de estabilidade (BRASIL, 2004).

4.4.5 Viscosidade

A viscosidade foi determinada utilizando viscosímetro rotativo, empregando-se o spindle de número 3 para as formulações F1, F2, F3 e F5. E os resultados foram expressos em centipoise (cP). A leitura foi realizada em tubos cilíndricos. O spindle foi incorporado à amostra de modo a evitar a formação de bolhas de ar em contato com a superfície do mesmo. O valor da viscosidade foi expresso com torque próximo a 50%.

4.5 Determinação do Fator de Proteção Solar

O Fator de Proteção Solar (FPS) foi determinado segundo metodologia *in vitro* proposta por Mansur *et al.* (1986), utilizando-se um espectrofotômetro UV/VIS. As formulações foram diluídas com Etanol 95° GL até obtenção da concentração final de 0,2 microlitros/mL.

Para a obtenção da diluição foi pesado 0,125mg da formulação que foi primeiramente diluída em etanol 95°GL em balão volumétrico de 25 mL. Em seguida, transferiu-se 0,4 mL dessa diluição para outro balão volumétrico de 10mL e completou-se o volume com etanol 95°GL, tendo concentração final de 0,2 microlitros/mL.

As absorbâncias das soluções foram determinadas na faixa de 290 a 320 nm, com intervalos de 5 nm, tendo sido feitas três determinações para cada comprimento de onda. O cálculo do FPS foi feito através da equação 2.

5 RESULTADOS

5.1 Aspecto físico e Avaliações Organolépticas

As formulações armazenadas em distintas condições de temperatura, durante 15 dias, foram avaliadas em relação ao aspecto físico e as características organolépticas (cor e odor) por análise visual a olho nu contra fundo branco (ANVISA, 2004).

Quadro 5 - Resultados do aspecto físico e das características organolépticas (cor e odor) das amostras analisadas durante o período de 15 dias e acondicionadas a temperatura ambiente.

FORMULAÇÕES ACONDICIONADAS A TEMPERATURA AMBIENTE (25°C±2)						
	COR	ODOR	ASPECTO	COR	ODOR	ASPECTO
	1° DIA			15° DIA		
F1	Normal	Floral, suave	Normal: sem alteração	Normal	Floral, suave	Normal: sem alteração
F2	Normal	Floral, suave	Normal: sem alteração	Normal	Floral, suave	Normal: sem alteração
F3	Normal	Floral, suave	Normal: sem alteração	Normal	Floral, suave	Normal: sem alteração
F4	Normal	Floral, suave	Normal: sem alteração	Normal	Floral, suave	Normal: sem alteração
F5	Normal	Floral, suave	Normal: sem alteração	Normal	Floral, suave	Normal: sem alteração

Quadro 6 - Resultados do aspecto físico e das características organolépticas (cor e odor) das amostras analisadas durante o período de 15 dias e acondicionadas a 37°C.

FORMULAÇÕES ACONDICIONADAS A 37°C						
	COR	ODOR	ASPECTO	COR	ODOR	ASPECTO
	1° DIA			15° DIA		
F1	Normal	Floral, suave	Normal: sem alteração	Normal	Floral, suave	Levemente separado
F2	Normal	Floral, suave	Normal: sem alteração	Normal	Floral, suave	Precipitado
F3	Normal	Floral, suave	Normal: sem alteração	Normal	Floral, suave	Precipitado
F4	Normal	Floral, suave	Normal: sem alteração	Normal	Floral, suave	Normal: sem alteração
F5	Normal	Floral, suave	Normal: sem alteração	Normal	Floral, suave	Normal: sem alteração

Figura 5 – Imagens das formulações F1, F2 e F3 mantidas em estudo de estabilidade acondicionadas a 37°C durante 15 dias.



Fonte: Autoria própria

O quadro 7 apresenta a avaliação do aspecto físico e características organolépticas das formulações F4, F5 colocadas em estufa à 40°C±2°C.

Quadro 7 - Resultados do aspecto físico e das características organolépticas (cor e odor) das amostras analisadas durante o período de 15 dias e acondicionadas a 40°C.

FORMULAÇÕES ACONDICIONADAS A 40°C						
	COR	ODOR	ASPECTO	COR	ODOR	ASPECTO
	1° DIA			15° DIA		
F3	Normal	Floral, suave	Normal: sem alteração	Normal	Floral, suave	Normal: sem alteração
F4	Normal	Floral, suave	Normal: sem alteração	Normal	Floral, suave	Normal: sem alteração

5.2 Determinação do pH

Tabela 2 - Resultados da medição do pH das formulações analisadas durante o período de 15 dias

T.A (25°C±2)			37°C	
pH				
FORMULAÇÕES	1° DIA	15° DIA	1° DIA	15° DIA
F1	6,10	6,03	6,10	*
F2	5,10	4,99	5,10	*
F3	5,68	5,65	5,68	*
F4	6,62	5,72	6,62	5,44
F5	5,50	5,24	5,50	4,82

Legenda:

* Presença de instabilidade na formulação.

5.3 Teste de centrifugação

Quadro 8 – Resultados do teste de centrifugação das formulações analisadas durante o período de 15 dias.

T.A (25°C±2)			37°C	
CENTRIFUGAÇÃO				
FORMULAÇÕES	1° DIA	15° DIA	1° DIA	15° DIA
F1	Estável	Estável	Estável	*
F2	Estável	Estável	Estável	*
F3	Estável	Estável	Estável	*
F4	Estável	Estável	Estável	Estável
F5	Estável	Estável	Estável	Estável

Legenda:

* Presença de instabilidade na formulação.

Figura 6 – Demonstração fotográfica das formulações após o teste de centrifugação, realizado a temperatura ambiente, no 1º dia de análise.



Fonte: Autoria própria

5.4 Viscosidade

A tabela 3 apresenta a viscosidade das formulações F1, F2, F3, F4 e F5 acondicionadas a temperatura ambiente ($25\pm 2^\circ\text{C}$) e a $37\pm 2^\circ\text{C}$ durante o período de 15 dias.

Tabela 3 – Resultados da análise de viscosidade das formulações durante o período de 15 dias

FORMULAÇÕES	T.A ($25^\circ\text{C}\pm 2$)		37°C	
	1º DIA	15º DIA	1º DIA	15º DIA
F1	12000	1057	12000	*
F2	20154	1210	20154	*
F3	40105	24860	41340	*
F4	SD	SD	SD	SD
F5	41340	15170	40105	29040

Legenda:

* Presença de instabilidade nas formulações

SD - Sem Determinar

5.5 Determinação do Fator de Proteção Solar

O Fator de Proteção Solar (FPS) foi realizado apenas para as formulações F1 e F5. O teste foi determinado, após o final do estudo de estabilidade preliminar, com as amostras que foram armazenadas a temperatura ambiente ($25\pm 2^{\circ}\text{C}$).

O valor de FPS obtido para a formulação F1 foi de 22,97 e para F5 foi de 24,32.

6 DISCUSSÃO

6.1 Aspecto físico e Avaliações Organolépticas

Conforme os resultados observados no Quadro 5, todas as formulações que foram mantidas à temperatura ambiente ($25\pm 2^{\circ}\text{C}$) não sofreram modificações. Já as amostras que foram armazenadas à $37\pm 2^{\circ}\text{C}$ (Quadro 5), se mantiveram inalteradas quanto ao odor e cor, mas as formulações F1, F2 e F3, como mostra a figura 5, sofreram mudanças físicas, como a cremação (F1), e formação de precipitados (F2 e F3). As formulações F4 e F5 foram as únicas que não sofreram alterações.

A formulação F1, quando armazenada à 37°C , apresentou cremagem no décimo quinto dia (15° DIA) de análise. Isso pode ocorrer como consequência de um agrupamento das gotículas oleosas da fase interna, devido às diferenças de densidade entre as fases que constituem o sistema (OLIVEIRA, 2009; VERÍSSIMO, 2007). Esse efeito nem sempre é considerado um indício de instabilidade, uma vez que é um processo reversível, onde a uniformidade da dispersão pode ser restabelecida mediante simples agitação da emulsão, pois as gotículas ainda estão circundadas por uma camada protetora de agente emulsionante, porém, essa prática não é atraente para os consumidores, uma vez que não há uniformidade da formulação. Para aumentar a estabilidade dessas formulações pode-se reduzir o tamanho das gotículas através da homogeneização ou fazer uso de agentes emulsionantes, os quais além de promoverem a estabilização, facilitam o processo de emulsificação gerando produtos com gotículas de tamanho menor ou, ainda, adicionar um agente espessante para aumentar a viscosidade da fase contínua/externa (ZANON, 2010).

No presente trabalho, foi observado que a cremagem sofrida pela amostra F1, foi resultado de uma alta proporção de etoxilados que favorece a liquefação da emulsão. A base autoemulsionante e agente de consistência COMOWAX J, que já possui em sua composição álcool cetosteárfílico etoxilado, foi usado na amostra F1 na proporção de 5,6%p/p, e, uma vez, associado com 1,8% de álcool cetosteárfílico etoxilado (EMULGIN B2) pode ter causado o desequilíbrio hidro-lipofílico da emulsão favorecendo a liquefação da mesma quando submetido à temperatura (37°C). Para confirmar essa análise, foi desenvolvida a amostra F2, em que as proporções de Cosmowax J e Emulgin B2 foram reduzidos para 4,5 e 1,5%, respectivamente. Após o tempo de 15 dias, sob armazenamento à 37°C , observou-se a formação de precipitado. A dispersão de dióxido de titânio pode causar a precipitação no fotoprotetor e ser o responsável pela instabilidade da formulação (TOLOTTI, 2012). Para constatar se a instabilidade foi provocada pela presença do filtro físico, a formulação F2 foi

desenvolvida sem o dióxido de titânio (F3) e após os 15 dias de armazenamento à 37°C, observou-se, novamente, a formação de precipitados, concluindo-se que, no presente estudo, essa instabilidade foi causada por outro fator. Para o desenvolvimento da amostra F4, substituiu-se o Cosmowax J por outro agente de consistência, o álcool cetosteárilico mantendo a mesma proporção de utilização (4,5% p/p). Como resultado dessa alteração, houve uma redução na quantidade de etoxilados na formulação inicial e se conseguiu o equilíbrio hidro – lipídico necessário para obter uma formulação mais estável à 37°C e a 40°C.

A amostra F4 se mostrou bastante estável, porém demasiado densa e viscosa, característica, essa, que não a torna atraente para o consumidor final. Com o intuito de manter a estabilidade do produto e aumentar a fluidez, foi desenvolvida a amostra F5, diminuindo a concentração do agente de consistência para 4,0% e aumentando a quantidade do emulsificante etoxilado para 2,0%. Como resultado, obteve-se uma formulação estável a todas as condições de armazenamento submetidas e mais fluida que a anterior. Com esse estudo preliminar, pode-se concluir que a proporção e a seleção dos componentes, entre eles, os emulsionantes e emulsificante etoxilado, é um fator crítico para o alcance da estabilidade da emulsão, como também para lograr a viscosidade ideal da mesma.

6.2 Determinação do pH

A avaliação do pH é um dos parâmetros utilizados para monitorar alterações na estrutura da formulação que nem sempre são perceptíveis visualmente. Esta análise físico-química pode indicar problemas de estabilidade entre os componentes da formulação podendo ser reações de hidrólise e oxidação ou alterações decorrentes do processo de fabricação, como contaminação bacteriana, comprometendo a qualidade, eficácia e segurança do produto final (ANVISA, 2004; AULTON, 2005).

Como foi expresso pela tabela 2, houve uma diminuição significativa do pH da formulação F4, nas distintas condições de temperatura. Essa diminuição brusca do pH pode ser explicada pela hidrólise dos triglicerídeos com formação de ácido graxos, e quanto maior a quantidade de álcool cetosteárilico, maior será a formação de ácidos graxos e, portanto, menor será o valor de pH. Masmoudi *et al.* (2005) afirma que a diminuição do pH pode representar uma oxidação da fase oleosa com formação de hidroperóxidos ou mesmo a hidrólise de triglicerídeos levando a formação de ácidos graxos.

Entretanto, nas outras formulações, o pH apresentou-se estável entre 5,5 - 6,5, não diferindo significativamente em relação ao tempo transcorrido e distintas temperaturas de

acondicionamento, mantendo-se dentro do limite estabelecido e seguro para produto de uso tópico. De acordo com Souza e Ferreira (2010) em um trabalho de desenvolvimento e estudos de estabilidade de creme não-iônico com a utilização de álcool cetosteárico etoxilado os valores de pH não apresentaram alterações marcantes. Fato importante, pois segundo Ribeiro (2003 *apud* MELO; SIQUEIRA., 2012) e Ribeiro (2006 *apud* MELO; SIQUEIRA., 2012) um pH ácido pode modificar a deslocalização dos elétrons na molécula dos filtros solares, e o produto passa a absorver radiação solar num comprimento de onda fora do desejado, o que prejudica a sua eficácia.

Foi exposto também que as amostras acondicionadas a temperatura de 37°C gera uma maior redução do pH, tornando as formulações mais ácidas do que as formulações mantidas a temperatura ambiente. Isso se deve porque no estudo de estabilidade preliminar as amostras são submetidas a condições extremas de temperatura com o objetivo de acelerar possíveis reações entre seus componentes e o surgimento de sinais que devem ser observados e analisados conforme as características específicas de cada tipo de produto (BRASIL, 2014).

6.3 Teste de centrifugação

Com o teste da centrifugação podemos conferir em curto espaço de tempo, possíveis instabilidades físicas e químicas que podem atingir as formulações. Este teste produz um estresse na amostra simulando um aumento na força de gravidade, fazendo com que haja uma maior mobilidade das partículas e antecipando possíveis instabilidades que poderão ser observadas através de precipitação ou separação de fases (LARENTES, 2009).

De acordo com o Guia de Estabilidade de Cosméticos elaborado pela ANVISA (BRASIL, 2004) para a execução do estudo de estabilidade preliminar as amostras devem ser submetidas ao teste de centrifugação e manterem-se estáveis, ou seja, não devem apresentar precipitação, separação de fases ou qualquer outra alteração ao final do teste. E como foi relatado, todas as formulações analisadas inicialmente não sofreram alterações, ou seja, não foi possível constatar nenhuma instabilidade inicial, tornando possível prosseguir com o estudo.

Todas as formulações mantidas a temperatura ambiente se apresentaram estáveis após o teste de centrifugação. Contudo, somente as formulações F4 e F5 se mantiveram intactas após o armazenamento em condições distintas de temperatura durante todo o período analisado, não existindo assim a necessidade de reformulação para essas duas últimas formulações.

6.4 Viscosidade

A avaliação da viscosidade ajuda a determinar se um produto apresenta a consistência ou fluidez apropriada e pode indicar se a estabilidade é adequada, ou seja, fornece indicação do comportamento do produto ao longo do tempo (ANVISA, 2004).

Segundo Lachman *et al.* (2001) a viscosidade de uma emulsão pode ser alterada pela composição de lipídios, pela proporção entre fase aquosa e oleosa, pela concentração de doadores de viscosidade e emulsionantes, assim como pela presença de polímeros.

Como foi observado, todas as formulações analisadas apresentaram valores de viscosidade bem distintos, e para todas elas, os valores decaíram quando armazenadas a diferentes temperaturas. De acordo com Rodrigues (2013) este acontecimento pode indicar alterações do agente de viscosidade presente nas formulações ao longo do tempo. Para as formulações F1, F2 e F3 foi utilizado o Cosmowax J como agente de viscosidade, já nas formulações F4 e F5 o agente utilizado foi o Álcool cetosteárilico. Além disso, é sabido que nas formulações F1, F2 e F3 há uma menor quantidade de álcool cetosteárilico quando comparado à F4 e F5, fato esse que condiciona a pensar que quanto maior quantidade de Álcool cetosteárilico na composição maior será a viscosidade do produto. Isso se confirma quando se observa, em uma análise visual, que F4 obteve uma viscosidade superior à F5.

Segundo Milan *et al.* (2007) emulsões cosméticas não-iônicas com álcool cetosteárilico tiveram a sua viscosidade reduzida após seis meses de estocagem. Essa redução pode ser acentuada quando há uma combinação entre agente de viscosidade e etoxilados, visto que, a presença de etoxilados desloca o equilíbrio hidrofílico e lipofílico de toda a emulsão.

Outra informação relevante sobre esse estudo, é que F3 apresentou uma viscosidade muito superior à F2 e a única diferença entre ambas é que, em F2, houve a adição de uma pré - dispersão de dióxido de titânio. Isso sugere que a viscosidade está relacionada com toda a preparação do sistema e não somente com o agente de viscosidade.

Segundo Woolfson *et al.* (2000) o conhecimento da viscosidade aparente do sistema, ainda que informativo, é fundamental do ponto de vista farmacotécnico, pois o comportamento reológico adequado é exigido para que a atividade terapêutica, ou as funções cosméticas do produto, sejam asseguradas.

6.5 Determinação do Fator de Proteção Solar

Foram selecionadas as amostras F1 e F5 para o ensaio de análise de FPS *in vitro*. F1 foi selecionada por representar uma formulação comercial que estava apresentando problemas de estabilidade e F5 por ser a nova proposta de formulação para substituir F1 e por ter se mostrado estável em todos os parâmetros analisados.

Foram obtidos os valores de FPS 22,97 e FPS 24,32 para F1 e F5, respectivamente. Os resultados mostram que F5 apresenta um melhor FPS que F1, porém, ambos estão abaixo do valor de proteção ao qual o produto se propõe, FPS 30. Uma das justificativas para tal fato, é que o dióxido de titânio, filtro físico presente na formulação, que também é responsável por proteção UVA e UVB, tenha ficado retido durante a filtração da amostra. Para obter o valor de FPS fidedigno da formulação o ideal seria realizar a metodologia *in vivo*.

7 CONCLUSÃO

A eficácia de um fotoprotetor não depende apenas dos tipos e quantidades de filtros solares envolvidos, mas sim das características do produto final. Com base nessa premissa, é de fundamental importância a seleção adequada de todos os componentes da formulação, pois as propriedades finais esperadas para um protetor solar são dependentes de várias características químicas e físicas dos compostos que o constituem.

A instabilidade, observada no teste de estabilidade preliminar, das formulações F1, F2 e F3 foram causadas pela associação, nas proporções utilizadas, da base não iônica, Cosmowax J, com o álcool cetosteárico etoxilado. Já as formulações F4 e F5, preparadas com álcool cetosteárico associado com o mesmo etoxilado, se mostraram estáveis à 37°C e a 40°C.

Outra conclusão importante é que a pré-dispersão do dióxido de titânio foi responsável pelo aumento significativo da fluidez da amostra F2, e que quanto maior a quantidade de álcool cetosteárico maior será a viscosidade do produto, assim como, mais acidificada ficará a amostra ao longo do tempo.

Findado todos os ensaios, a formulação F5 foi aprovada no teste de estabilidade preliminar e será proposta, com alguns pequenos ajustes como o aumento do FPS, para o desenvolvimento em escala piloto e testes de estabilidade acelerada.

REFERÊNCIAS

ALLEN JR., L. V.; ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

A QUÍMICA envolvida na cor da pele. Disponível em:
<<http://www.brasilecola.com/quimica/a-quimica-envolvida-na-cor-pele.htm>>. Acesso em: 19 abr. 2015.

ARAÚJO, T. S.; SOUZA, S. O. Protetores solares e os efeitos da radiação ultravioleta. **Scientia Plena**, São Cristóvão-SE, v. 4, n. 11., ago. 2008.

AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

BAKOS, R. M. **Efeitos agudos da radiação ultravioleta B na expressão imunoistoquímica das metaloproteinases –2 e –9 em nevos Melanocíticos**. 2005. 162f. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, 2005.

BALOGH, T. S.; VELASCO, M. V. R.; PEDRIALI, C. A.; KANEKO, T. M.; BABY, A. R. Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 86, p.732-42, 2011.

BRASIL. 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. **Diário Oficial da União**. Poder Executivo, Brasília, DF. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=21264&word>>. Acesso em: 27 abr. 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução RDC nº 30, de 1º de junho de 2012. Aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre Protetores Solares em Cosméticos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Poder Executivo, Brasília, DF. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/e15afe804c58f17fb8f0f8dc39d59d3e/Resolu%C3%A7%C3%A3o+RDC+N%C2%BA+30,+de+1%C2%BA+de+Junho+de+2012.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 02 maio 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução RDC Nº 237, de 22 de agosto de 2002. Aprova Regulamento Técnico Sobre Protetores Solares em Cosméticos. **Diário Oficial da União**. Poder Executivo, Brasília, DF. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ea0ebf004aee4a7cb7b3bfa337abae9d/Resolu%C3%A7%C3%A3o+RDC+n%C2%BA+237,+de+22+de+agosto+de+2002.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em 02 maio 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução- RDC Nº 211, DE 14 de julho de 2005. Estabelece a Definição e a Classificação de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, conforme Anexo I e II desta Resolução e dá outras definições. **Diário Oficial da União**. Poder Executivo, Brasília, DF. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/dfa9b6804aee482bb7a1bfa337abae9d/Resolu%C3%A7%C3%A3o+RDC+n%C2%BA+211,+de+14+de+julho+de+2005.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 02 maio 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. Brasília, 2004. v. 1.

CABRAL, L. D. S.; PEREIRA, S. O. P.; PARTATA, A. K. Filtros solares e fotoprotetores mais utilizados nas formulações no Brasil. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v. 4, n. 3, 2011.

CORRÊA, M. A. **Cosmetologia teórica e prática**. Curso de Cosmetologia ministrado na Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Araraquara, SP: Universidade Estadual Paulista, 2011.

CRODA HEALTH CARE. **Detalhes sobre o produto, Cosmowax J**. Disponível em: <<http://www.crodahealthcare.com/home.aspx?view=dtl&d=content&s=149&r=611&p=3931&productname=&chemicaldescription=&chemicalgroup=&function=&application=&prodID=2238&sumID=2476>>. Acesso em 29 maio 2015.

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

FRANGE, R.C.C.; GARCIA, M.T.J. Desenvolvimento de emulsões óleo de oliva/água: avaliação da estabilidade física. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Uberaba (MG), v. 30, n. 3, p. 263-271, 2009.

FRANQUILINO, E. Proteção solar. Formulação e avaliação. Produtos seguros e eficazes. **Cosmetics & Toiletries**, São Paulo, n. 26, p. 15-16, 2014.

GONTIJO, G.T.; PUGLIESI, M.C.C.; ARAUJO, F.M. Fotoproteção. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v.1. p. 186-192. 2009.

GUARATINI, T.; CALLEJON, D.R.; PIRES, D.C.; LOPES, J.N.C. Fotoprotetores derivados de produtos naturais: perspectivas de mercado e interações entre o setor produtivo e centros de pesquisa. **Revista Química Nova**, Ribeirão Preto – SP, v. 32, n. 3, p. 717-721, 2009

HARRIS, M.I.N.C. **Pele: estrutura, propriedade e envelhecimento**. São Paulo: Editora SENAC, 2003.

INFOPÉDIA. **Luz**. Disponível em: <[http://www.infopedia.pt/\\$luz](http://www.infopedia.pt/$luz)>. Acesso em: 19 abr. 2015.

INSTITUTO SCHULMAN DE INVESTIGAÇÃO CIENTÍFICA – ISIC. **Proteção solar**. Disponível em: <<http://isic.net.br/artigo-32>>. Acesso em: 23 abr. 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA (Rio de Janeiro). **Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil**, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro, 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA. **A situação do câncer no Brasil**. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro, 2006.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S/A, 1999.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

LARENTES, I. A. **Avaliação preliminar da estabilidade de cremes fotoprotetores de farmácias magistrais**. 2009. 36f. TCC (Graduação em Química) – Faculdade Integrada da Grande Fortaleza (FGF), Maringá, PR, 2009.

LIMA, C. G.; VILELA, A. F. G.; SILVA, A. A. S.; PIANNOVSKI, A. R.; SILVA, K. K.; CARVALHO, V. F. M.; MUSIS, C. R.; MACHADO, S. R. P.; FERRARI, M. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de emulsões O/A contendo óleo de babaçu (*Orbignya oleifera*). **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v.89, p. 239-245, 2008.

MANSUR, J. S.; BREDER, M. N. R.; MANSUR, M. C. A.; AZULAY, R. D. Determinação do Fator de Proteção Solar por espectrofotometria. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.61, n. 3, p. 121-124, 1986.

MASMOUDI, H.; DRÉAU, Y.L; PICCERELLE, P.; KISTER, J. The evaluation of cosmetic and pharmaceutical emulsions aging process using classical techniques and a new method: FTIR. **International journal of pharmaceutics**, v. 289, n.1/2, p. 117-131, 2005.

MELO, M.R.; SIQUEIRA, A.P.N.D.F.; Desenvolvimento de uma loção fotoprotetora, avaliação da estabilidade e determinação *in vitro* do FPS. **Perquirere**, Patos de Minas, MG, v.9, n.1, p.81-97, jul., 2012.

MILAN, A. L. K.; MILÃO, D.; SOUTO, A. A.; CORTE, T. W. F. Estudo da hidratação da pele por emulsões cosméticas para xerose e sua estabilidade por reologia. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Porto alegre-RS, v.43, n. 4, p. 649-657, 2007.

OBUKOWHO P. **Hair Relaxers Science, Design and Application**. 1 ed. Cap. 7. Editora: Allured Pub Corp, 2012.

OLIVEIRA, A. Z. M. **Desenvolvimento de formulações cosméticas com ácido hialurônico**. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Programa de Pós Graduação em Tecnologia Farmacêutica, Universidade do Porto, Portugal, 2009.

RIZZATTI K.; SCHNEIDER I.J.C.; D'ORSI, E. Perfil epidemiológico dos cidadãos de Florianópolis quanto à exposição solar. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v.20, p. 459-469, out/dez., 2011.

RODRIGUES, L. M. **Desenvolvimento e estudo de estabilidade preliminar de emulsões óleo/água (o/a) a base de óleos vegetais para prevenção e/ou adjuvante no tratamento de úlceras por pressão**. 2013. 45 f. TCC (Graduação em Farmácia) - Universidade de Brasília, Brasília, 2013.

SAYRE, R. M.; AGIN, P. P.; LEVEE, G. J.; MARLOWE, E. Comparison of *in vivo* and *in vitro* testing of suncreening formulas. **Photochemistry and Photobiology**, Oxford, v. 29, p. 559-566, 1979.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA - SBD. **Conheça a pele**. Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <<http://www.sbd.org.br/cuidados/conheca-a-pele/>>. Acesso em: 23 abr. 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA - SBD. Rio de Janeiro, 2015. Disponível em : < <http://www.sbd.org.br/doencas/cancer-da-pele/>>. . Acesso em: 23 abr 2015.

SOUZA, H.C. **Apostila teórica de cosmetologia**. Araguari, SP: Universidade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, 2011. Disponível em: <www.farmaciaunipac.blogspot.com>. Acesso em: 29 mai 2015.

SOUZA, V.B.; FERREIRA, J.R.N. Desenvolvimento e estudos de estabilidade de cremes e géis contendo sementes e extratos do bagaço da uva Isabel (*Vitis labrusca* L.). **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v. 31, n. 3, p.217-222, ago. 2010.

SURMAN, L.L BARBOSA, L. M. Q.;SIQUEIRA, S. D. V. S.;SILVA, K. G. H.;OLIVEIRA, A. G.;EGITO, E.S. T. Potencialidades de Veículos Microemulsionados para Fotoprotetores Físicos. **Latin American Journal of Pharmacy**. Buenos Aires, v.28, n.1, p. 133-140, jan./fev., 2009.

TOLOTTI, M. F **Protetores solares à base de filtros inorgânicos: desenvolvimento e caracterização**. 2012. 124f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Estadual do Centro Oeste em Associação ampla com a Universidade Estadual de Ponta Grossa, GUARAPUAVA, PR, 2012.

TOFETTI, M.H.F.C.; OLIVEIRA, V.R.O. A importância do uso do filtro solar na prevenção do fotoenvelhecimento e do câncer de pele. **Investigação – Revista Científica da Universidade de Franca**. Franca, SP, v.6. n. 1, jan./abr., 2006.

VERÍSSIMO, L. M. **Desenvolvimento de sistemas farmacêuticos emulsionados para veiculação galênica**. 2007. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós Graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2007.

ZANON, A.B. **Aspectos teóricos e práticos sobre a avaliação da estabilidade de emulsões manipuladas em farmácia**. 2010. 52 f. TCC (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, 2010.

WOOLFSON, A. D.; MALCOLM, R.K.; CAMPBELL, K.; JONES, D.S.; RUSSELL, J.A. Rheological, mechanical and membrane penetration properties of novel dual drug systems for percutaneous delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 67, n. 2, p. 395-408, jul. 2000.