



KAROLLINE KRAMBECK

Desenvolvimento de Preparações Cosméticas contendo Vitamina C

Dissertação de Mestrado de Tecnologia Farmacêutica

Área de especialidade Farmacotecnia

Trabalho realizado sob orientação da Professora Doutora Maria Helena dos Anjos Amaral

Julho, 2009

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA DISSERTAÇÃO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.

Todas as flores do futuro estão nas sementes de hoje.

(Provérbio Chinês)

Agradecimentos

À Professora Doutora Maria Fernanda Bahia, coordenadora do Mestrado em Tecnologia Farmacêutica e a todos os Professores Doutores do Departamento de Tecnologia Farmacêutica pela oportunidade do aprendizado.

À Professora Doutora Maria Helena dos Anjos Amaral pela sua total dedicação, apoio científico e pessoal, simpatia, atenção. Suas atitudes serão sempre lembradas com muito carinho e respeito.

À Doutora Maria Rosa Pena Ferreira e ao Professor Doutor Delfim Santos pelo incentivo e ajuda prestados.

A meus pais que sempre me apoiaram, a terminar mais uma etapa da minha vida, sempre me estimulando, incentivando nos momentos de desânimo.

À minha irmã querida, meu cunhado, e minha afilhada linda que vai nascer, pelo apoio e pelas brincadeiras que sempre me faziam sentir melhor.

Ao Joel pela ajuda no laboratório, apoio incondicional e amizade.

À Tatiana pela ajuda na preparação dos testes realizados no laboratório.

A meus amigos e colegas de mestrado, portugueses, brasileiros, moçambicanos não importa a nacionalidade e sim a amizade, que sempre me apoiaram: Suzana, Luciana, Nessa, Rui, Barbarazinha, Cristiane, Raquel, Alberto, António, Aleida.

Enfim agradeço a Deus!

Resumo

A vitamina C é uma vitamina hidrossolúvel, conhecida pelo seu potencial antioxidante e pela sua actividade na biossíntese do colagénio. Quando aplicada topicamente apresenta também propriedades fotoprotectoras, sendo por este motivo muito utilizada na prevenção e no tratamento *anti-envelhecimento*. Contudo, apresenta diversos problemas de estabilidade, nomeadamente na presença de luz, oxigénio e altas temperaturas.

Este trabalho consistiu no desenvolvimento de cremes e geles à base de silicones, contendo Vitamina C, com o intuito de obter produtos com boas propriedades cosméticas e elevada estabilidade física e química. Foram desenvolvidos cremes água/silicone, cremes água/silicone/água, cremes anidros (propilenoglicol/água) e geles de silicone.

Os silicones são muito utilizados pelas indústrias cosméticas e farmacêuticas devido às suas excelentes propriedades sensoriais, baixa oleosidade, fácil aplicação, espalhabilidade e suavidade sobre a pele.

As formulações desenvolvidas foram analisadas em termos da sua estabilidade física e química através de ensaios de estabilidade acelerada por centrifugação, textura, reologia e doseamento do teor de vitamina C.

Os resultados obtidos demonstraram que é possível preparar uma formulação com vitamina C à base de silicones, com características sensoriais adequadas e boa estabilidade. Das várias formulações desenvolvidas, o creme anidro propilenoglicol/silicone foi o que apresentou resultados mais satisfatórios.

Palavras chave: vitamina C, silicones, emulsões, geles, estabilidade

Abstract

Vitamin C is a water soluble vitamin known by its antioxidant properties and activity on the collagen biosynthesis. When applied topically, this vitamin also presents photoprotection properties, acting in anti-aging prevention and treatment. However, it is an unstable compound which undergoes oxidation due to light exposure, oxygen and high temperatures.

The aim of this work was the development of silicone creams and gels, containing vitamin C, in order to obtain good cosmetic products with high physical and chemical stability. Water/silicone creams, water/silicone/water creams, propylene glycol/silicone creams and silicone gels were prepared. Silicones are hydrophobic excipients extensively used in cosmetic and pharmaceutical industries due to their excellent sensorial properties like smoothness and absence of greasiness.

Physical and chemical stability of the developed formulations was performed using the following determinations: accelerated stability by centrifugation, texture, rheology and vitamin C quantification.

Results obtained showed that it is possible to prepare a stable silicone based formulation containing vitamin C with suitable skin properties. Besides, the propylene glycol/silicone cream was the formulation which presented the best characteristics.

Key words: vitamin C, silicones, emulsions, gels, stability

Índice de figuras

Figura 1: Tratamentos para o fotoenvelhecimento categorizados por estratégia de prevenção (Rabe, 2006).....	15
Figura 2: Estrutura geral dos silicones (Assis, 2008).....	22
Figura 3: Fotomicrografia da Vitamina C (Salvador, 2007).....	26
Figura 4: Degradação do ácido ascórbico.....	30
Figura 5: Comportamento reológico dos materiais (Castro, 2001).....	41
Figura 6: Exemplo de comportamento tixotrópico (Laba, 2003).....	42
Figura 7: Viscosímetro <i>Thermo Haake VT550</i>	43
Figura 8: Força <i>versus</i> tempo.....	44
Figura 9: Texturómetro <i>Stable Micro Systems TA-XT2i</i>	46
Figura 10: Volume de sobrenadante das amostras após centrifugação.....	50
Figura 11: Variação, ao longo do tempo, da $F_{máx}$ do creme A/S armazenado a 20°C e a 40°C.....	51
Figura 12: Variação, ao longo do tempo, da $F_{máx}$ do creme A/S com vitamina C armazenado a 20°C e a 40°C.....	52
Figura 13: Variação, ao longo do tempo, da $F_{máx}$ do creme A/S/A armazenado a 20°C e a 40°C.....	52
Figura 14: Variação, ao longo do tempo, da $F_{máx}$ do creme A/S/A com vitamina C armazenado a 20°C e a 40°C.....	53
Figura 15: Variação, ao longo do tempo, da $F_{máx}$ do creme anidro P/S armazenado a 20°C e a 40°C.....	53
Figura 16: Variação, ao longo do tempo, da $F_{máx}$ do creme anidro P/S com vitamina C armazenado a 20°C e a 40°C.....	54

Figura 17: Variação, ao longo do tempo, da $F_{\text{máx}}$ do gel de dimeticone armazenado a 20°C e a 40°C.....	54
Figura 18: Variação, ao longo do tempo, da $F_{\text{máx}}$ do gel de dimeticone com vitamina C armazenado a 20°C e a 40°C.....	55
Figura 19: Variação, ao longo do tempo, da adesividade do creme A/S armazenado a 20°C e a 40°C	56
Figura 20: Variação, ao longo do tempo, da adesividade do creme A/S com vitamina C armazenado a 20°C e a 40°C.....	56
Figura 21: Variação, ao longo do tempo, da adesividade do creme A/S/A armazenado a 20°C e a 40°C.....	57
Figura 22: Variação, ao longo do tempo, da adesividade do creme A/S/A com vitamina C armazenado a 20°C e a 40°C.....	57
Figura 23: Variação, ao longo do tempo, da adesividade do creme P/S armazenado a 20°C e a 40°C.....	58
Figura 24: Variação, ao longo do tempo, da adesividade do creme P/S com vitamina C armazenado a 20°C e a 40°C.....	59
Figura 25: Variação, ao longo do tempo, da adesividade do gel de dimeticone armazenado a 20°C e a 40°C.....	60
Figura 26: Variação, ao longo do tempo, da adesividade do gele de dimeticone com vitamina C armazenado a 20°C e a 40°C.....	60
Figura 27: Firmeza (N) das bases dermatológicas armazenadas a 20°C.....	62
Figura 28: Adesividade (N.mm) das bases dermatológicas armazenadas a 20°C.....	62
Figura 29: Firmeza (N) das bases dermatológicas armazenadas a 40°C.....	64
Figura 30: Adesividade (N.mm) das bases dermatológicas armazenadas a 40°C.....	64
Figura 31: Firmeza (N) das formulações contendo vitamina C armazenadas a 20°C.....	66
Figura 32: Adesividade (N.mm) das formulações contendo vitamina C armazenadas a 20°C.....	66

Figura 33: Firmeza (N) das formulações contendo vitamina C armazenadas a 40°C.....	68
Figura 34: Adesividade (N.mm) das formulações contendo vitamina C armazenadas a 40°C.....	68
Figura 35: Reograma do creme A/S.....	69
Figura 36: Reograma do creme A/S com vitamina C	70
Figura 37: Reograma do creme A/S/A.....	71
Figura 38: Reograma do creme A/S/A com vitamina C.....	71
Figura 39: : Reograma do creme anidro.....	72
Figura 40: Reograma do creme anidro com vitamina C.....	73
Figura 41: Reograma do gel de dimeticone.....	73
Figura 42: Reograma do gel de dimeticone com vitamina C.....	74
Figura 43: Reograma do creme anidro P/S a 40°C	75
Figura 44: Reograma do creme anidro P/S com Vit. C a 40°C	75
Figura 45: Reograma do gel de dimeticone a 40°C	76
Figura 46: Reograma do gel com Vit. C a 40°C	76
Figura 47: Linearidade de resposta do detector.....	77
Figura 48: Doseamento das amostras armazenadas a 20°C.....	78
Figura 49: Doseamento das amostras armazenadas a 40°C.....	78
Figura 50: Gráfico “box-plot” correspondente ao doseamento do teor de vitamina C (%) das formulações armazenadas a 20°C.....	81
Figura 51: Gráfico “box-plot” correspondente ao doseamento do teor de vitamina C (%) das formulações armazenadas a 40°C.....	82

Índice de tabelas

Tabela I: Composição de algumas emulsões anidras.....	20
Tabela II: Composição das emulsões semi-sólidas A/S (% , m/m).....	35
Tabela III: Composição das emulsões semi-sólidas múltiplas A/S/A (% , m/m).....	36
Tabela IV: Composição das emulsões semi-sólidas com vitamina C (% , m/m).....	36
Tabela V: Composição das emulsões semi-sólidas com vitamina C (% , m/m).....	37
Tabela VI: Composição das emulsões semi-sólidas anidras P/S (% , m/m).....	38
Tabela VII: Composição dos géis (% , m/m).....	38
Tabela VIII: Factores que influenciam a viscosidade da emulsão.....	45
Tabela IX – Bases dermatológicas armazenadas a 20°C.....	61
Tabela X – Bases dermatológicas armazenadas a 40°C.....	63
Tabela XI – Formulações contendo vitamina C armazenadas a 20°C.....	65
Tabela XII: Formulações contendo vitamina C armazenadas a 40°C.....	67
Tabela XIII: Preparações armazenadas a 20°C.....	80
Tabela XIV: Preparações armazenadas a 40°C.....	81

Lista de abreviaturas

AA: ácido ascórbico

ADN: ácido desoxirribonucleico

A/O: água/óleo

A/O/A: água/óleo/água

ARNm: ácido ribonucleico mensageiro

A/S: água/silicone

A/S/A: água/silicone/água

DC: Dow Corning

DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

IL: interleucina

NaCl: cloreto de sódio

NF-KB: factor nuclear Kappa B

nm: nanómetros

O/A: óleo/água

O/A/O: óleo/água/óleo

O/O: óleo/óleo

PABA: ácido para-aminobenzóico

PEG: polietilenoglicol

pH: potencial de hidrogénio

P/O/A: propilenoglicol/óleo/água

P/S: propilenoglicol/silicone

PPG: propilenoglicol

PUVA: Psolarenos mais radiação ultravioleta A

rpm: rotações por minuto

TNF: Factor de necrose tumoral

UVA: radiação ultravioleta A

UVB: radiação ultravioleta B

Índice

1.OBJECTIVO DO TRABALHO.....	14
2.INTRODUÇÃO.....	14
2.1. Emulsões.....	15
2.2. Emulsões múltiplas.....	17
2.3. Emulsões anidras.....	20
2.4. Géis anidros.....	21
2.5. Silicones.....	21
2.6. Vitamina C.....	26
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	33
3.1. Materiais e métodos.....	33
3.1.1. Matérias-primas e reagentes.....	33
3.1.2. Equipamentos.....	34
3.2. Preparação das emulsões semi-sólidas e do gel.....	34
3.2.1. Preparação das emulsões semi-sólidas água/silicone (A/S).....	34
3.2.2. Preparação das emulsões semi-sólidas múltiplas A/S/A.....	35
3.2.3. Preparação do gel.....	38
3.3. Caracterização das preparações.....	39
3.3.1. Análise das características organolépticas.....	39
3.3.2. Estabilidade acelerada por centrifugação.....	39
3.3.3. Ensaio de textura.....	40
3.3.4. Ensaio reológicos.....	42
3.3.5. Doseamento do teor de vitamina C.....	46

4.RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	48
4.1. Análise organoléptica.....	48
4.2. Estabilidade acelerada por centrifugação.....	50
4.3. Textura	51
4.4. Ensaio reológicos.....	69
4.5. Doseamento do teor de vitamina C.....	77
5.CONCLUSÕES.....	83
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	85
ANEXOS.....	93
GLOSSÁRIO.....	94

1. OBJECTIVO DO TRABALHO

O presente trabalho teve como objectivo o desenvolvimento de emulsões simples, emulsões múltiplas, emulsões anidras e géis silicónicos estáveis, contendo vitamina C e a sua caracterização química, física e mecânica.

2. INTRODUÇÃO

A pele tem diversas funções como: invólucro dos tecidos e fluidos corporais, protecção do meio externo, acção na atracção sexual (através das secreções apócrinas), recepção dos estímulos externos e conservação da homeostasia (Prista, 1992).

A partir dos 20 anos, sem que se aperceba, a pele começa a perder lentamente algumas propriedades de resistência e de autoregeneração. É um processo lento e irreversível, que é distinto segundo o tipo de pele. Dependendo de uma série de diversas causas endógenas (envelhecimento cronológico) e exógenas (fotoenvelhecimento), o envelhecimento cutâneo pode mostrar sinais já aos 30 anos ou ser quase imperceptível aos 60 anos. As causas do envelhecimento da pele estão relacionadas com a idade, com factores ambientais e com o modo de vida (Buchli, 2002).

O tratamento médico e a intervenção no fotoenvelhecimento podem ser categorizados com base na prevenção. A prevenção primária refere-se à redução dos factores de risco. A meta da prevenção secundária é a detecção precoce dos sinais de envelhecimento, para permitir uma intervenção positiva e para prevenir, adiar, ou atenuar os seus efeitos. A prevenção terciária é o tratamento de uma situação existente, destinando-se a melhorar os sinais do envelhecimento ou atrasar o seu progresso (Rabe, 2006). Na Figura 1, está representada uma tabela com os possíveis tratamentos para o fotoenvelhecimento.

Primária	Secundária	Terciária
Fotoproteção	Ácido retinóico Antioxidantes Estrogénios Fator de crescimento/ citocinas	Peeling químico Microdermoabrasão Laser Toxina botulínica

Figura 1: Tratamentos para o fotoenvelhecimento categorizados segundo a estratégia de prevenção (Rab, 2006).

A vitamina C é um dos antioxidantes mais utilizados actualmente. O uso tópico de vitamina C não é um conceito novo. As primeiras publicações referentes ao uso tópico desta vitamina datam de 1960. No entanto, só mais recentemente se tem atribuído maior valor a essa via de aplicação. A indústria cosmética detém um conhecimento longo dos efeitos desta vitamina no colagénio e sobre toda a epiderme e derme, no processo de cicatrização e sobre a actividade antioxidante (Manela-Azulay, 2003).

2.1.Emulsões

Uma parte importante da aceitação de um produto cosmético ou farmacêutico reside na forma farmacêutica utilizada que se adequa com notável precisão às suas funções. As emulsões são na actualidade um dos veículos mais utilizados na elaboração de produtos cosméticos, porque apresentam uma série de vantagens das quais podemos

destacar: a grande afinidade pelo manto epicutâneo que recobre a superfície da pele; a possibilidade de incorporar simultaneamente num mesmo produto substâncias hidrófilas e lipófilas e o facto de podermos obter veículos com diferente textura, consistência e capacidade de penetração. Além disso, conseguem mascarar o sabor e a textura desagradáveis de alguns fármacos e aprimorar a absorção, a estabilidade, as propriedades terapêuticas e a capacidade de dispersão dos componentes activos da formulação (Morrison, 2002).

Emulsões são sistemas heterogéneos, termodinamicamente instáveis, definidos como a mistura íntima de dois líquidos imiscíveis, um dos quais está disperso no outro na forma de gotículas de diâmetros compreendidos entre 0,5 a 100nm (Pinho, 1998; Sales, 2001). A fase que se apresenta dividida numa emulsão é denominada fase interna, dispersa ou descontínua, da mesma forma que o líquido que cerca as gotículas é designado como fase externa, dispersante ou contínua (Prista, 2008). No entanto, para que possam ser aplicadas nas mais diversas áreas como a cosmética, a farmacêutica e a química em geral, as emulsões devem apresentar um período definido e pré-determinado de estabilidade físico-química (Morrison, 2002).

De acordo com a hidrofília ou lipofília da fase dispersante, estes sistemas classificam-se em óleo em água (O/A) ou água em óleo (A/O) (Morrison, 2002; Pinho, 1998). É também possível preparar emulsões múltiplas do tipo A/O/A ou O/A/O, mas serão referidas mais adiante.

Os principais elementos das emulsões são os que compõem a fase aquosa, a fase oleosa e os emulsionantes, podendo ainda ser incorporados compostos com finalidades específicas (Silva, 1996).

A adsorção de um emulsionante na interface óleo/água, pelo abaixamento da tensão interfacial durante a preparação, auxilia a dispersão do óleo em gotículas de pequeno tamanho e ajuda a manutenção das partículas no estado disperso. Geralmente, misturas de agentes emulsionantes formam sistemas mais estáveis do que tensioactivos isolados, provavelmente devido à formação de um complexo na interface que resulta numa película estabilizadora mais resistente (Pinho 1998).

A degradação microbiana das emulsões é evitada pela inclusão de quantidades adequadas de conservantes na formulação. As preparações que contêm água permitem um maior crescimento microbiano do que as anidras. Os conservantes mais utilizados em

preparações tópicas são o metilparabeno, o propilparabeno, os fenóis, o ácido benzóico, o ácido sórbico e os sais de amónio quaternário (Allen Jr, 2007).

A contaminação das emulsões por microrganismos pode afectar as propriedades físico-químicas do produto, causando problemas como alterações da cor e odor, hidrólise dos óleos, alterações de pH da fase aquosa e ruptura da emulsão (Aulton, 2005).

As características desejáveis para um conservante para uso tópico incluem:

- Ausência de actividade tóxica, irritante ou sensibilizante;
- Amplo espectro de actividade contra bactérias, fungos e leveduras;
- Estabilidade e eficácia dentro de uma ampla faixa de pH e temperatura;
- Actividade bactericida, em vez de bacteriostática;
- Compatibilidade com todos os componentes da formulação e com a embalagem (Aulton, 2005).

2.2. Emulsões múltiplas

As emulsões múltiplas são sistemas complexos compostos por duas emulsificações, onde os dois tipos de emulsões (A/O e O/A ou O/A e A/O) existem simultaneamente, constituindo emulsões do tipo A/O/A ou O/A/O (Florence, 1982; Otomoshio, 1990; Pianovski, 2008). São emulsões nas quais a fase dispersa contém pequenas gotas de uma outra fase dispersa no seu interior (Morais, 2008). São também conhecidas como emulsões de emulsões (Vasiljevic, 2005), emulsões duplas ou triplas (Khan, 2006; Aserin, 2007).

Uma emulsão A/O/A contém emulsões do tipo A/O e O/A, sendo necessária a presença de pelo menos dois emulsionantes, um predominantemente hidrófobo, estabilizando a emulsão primária A/O e um que é predominantemente hidrófilo que vai estabilizar a emulsão secundária do tipo O/A. Os emulsionantes hidrófobos e hidrófilos são adicionados na fase oleosa e na fase aquosa, respectivamente (Jiao, 2002).

Segundo Morais (2008), as emulsões podem ser classificadas de acordo com sua morfologia em: Tipo A, gotículas múltiplas que apresentam uma única gotícula grande interna; Tipo B, gotículas múltiplas que apresentam quantidade razoável de gotículas pequenas internas e Tipo C, gotículas múltiplas que apresentam grande quantidade de gotículas pequenas internas. As do tipo C são as mais úteis para o emprego como veículos cosméticos e/ou farmacêuticos (Vasiljevic, 2005).

As emulsões múltiplas possuem diversas vantagens que fazem delas ótimos sistemas para a libertação controlada ou prolongada de substâncias activas, desempenham funções de protecção em relação às condições ambientais externas, possibilitam a incorporação de substâncias incompatíveis num único produto, demonstrando terem um maior poder de encapsulação de substâncias activas hidrófilas ou hidrófobas, em relação a outros sistemas. Estas emulsões demonstram ter um alto grau de biocompatibilidade e possuem baixa toxicidade porque os produtos tóxicos resultantes da degradação do veículo encontram-se em quantidades vestigiais (Morais, 2008; Jiao, 2002; Vasiljevic, 2005; Farahmand, 2006; Pianovski, 2008; Khan, 2006; Akhtar, 2008; Denine, 1996).

A estabilidade das emulsões múltiplas depende das variáveis presentes na formulação e no processo de obtenção. É influenciada por diversos factores: composição da formulação, tamanho das gotículas, pressão osmótica, força e propriedades do filme interfacial do emulsionante, viscosidade, volume de fases adicionado, força iónica e presença de electrólitos (Avendano-Gomez, 2005; Baillet, 1994; Ozer, 2000).

Segundo Baillet *et al.* (1994) a estabilidade também poderia ser ampliada em função do aumento da viscosidade da fase dispersante e da diminuição do tamanho das gotículas múltiplas dispersas. Contudo, o tamanho das gotículas não poderia ser muito reduzido, pois promoveria um aumento pronunciado da área de superfície de contacto, descaracterizando a emulsão múltipla.

A influência da velocidade e do tempo de adição da emulsão à fase externa, sobre o tamanho das gotículas formadas, deve ser considerada para o processo de re-emulsificação. Um período de tempo insuficiente pode produzir gotículas muito grandes, inaceitáveis para a estabilidade do sistema, enquanto períodos prolongados podem formar emulsões com gotículas consideravelmente pequenas, porém não múltiplas (Fox, 1986; Davis, 1987).

Um dos factores responsáveis pela instabilidade das emulsões múltiplas é a migração dos tensioactivos de uma interface para a outra (Axel, 2006; Pianovski, 2008).

A degradação física de emulsões A/O/A pode ocorrer devido aos seguintes factores: coalescência das gotículas da fase interna aquosa; coalescência das gotas oleosas que as circundam; ruptura da película oleosa que separa as fases externa e interna; fluxo osmótico da água para dentro e para fora das gotículas internas (Florence, 2003).

Concentrações de electrólitos entre 0,5% e 3% ajudam a reduzir o tamanho das gotículas, aumentando a estabilidade das emulsões de silicone, podendo ser utilizados como electrólitos: o citrato de sódio, o sulfato de magnésio, o tetraborato de sódio ou o cloreto de sódio (Kasprzak, 2001).

A aplicação de emulsões múltiplas pelas ciências cosmética, farmacêutica e química em geral tem as suas limitações no que diz respeito a dificuldades em caracterizar e elucidar os parâmetros envolvidos na sua estabilidade e nos seus mecanismos de libertação e de obtenção (Laugel, 1998).

Luca *et al.* (1990) relataram que a possibilidade de introduzir ingredientes activos na fase aquosa interna e externa permite um perfil de libertação com acção prolongada e imediata numa mesma formulação, pois a libertação prolongada do activo contido na fase dispersa mais interna é esperada pelo facto deste ter que transpor duas interfaces. Com isto, obtêm-se benefícios em termos de cinética de libertação do activo e possibilita-se a redução nas dosagens e no número de aplicações usuais do produto cosmético e/ou farmacêutico.

Denine *et al.* (1996) desenvolveram emulsões múltiplas A/O/A estáveis que continham substâncias hidratantes da pele, incluindo ácido glicólico, ureia e sulfato de magnésio hidratado, introduzidos na fase aquosa interna. Estes autores utilizaram como tensioactivo lipófilo o cetil dimeticone-copoliol (Abil EM90), e como tensioactivo hidrófilo um copolímero de óxido de etileno e de propileno (Synperonic PE/F127). As emulsões foram armazenadas a 4°C e a 50°C durante 30 dias e não apresentaram modificações nos aspectos macroscópicos nem microscópicos.

Doucet *et al.* (1998), utilizaram nos seus estudos o Abil EM90® como tensioactivo lipofílico para formar emulsões múltiplas A/O/A e emulsões simples O/A contendo cafeína. Foram utilizados 1,6% de Abil EM90® para formar uma emulsão estável.

Verificaram-se diferenças evidentes entre as duas formulações, visto que a cafeína é um fármaco hidrófilo. A emulsão múltipla reduziu a penetração de cafeína comparativamente com a emulsão simples. Estes ensaios foram realizados *in vitro*, utilizando células de difusão de Franz.

2.3. Emulsões anidras

As emulsões podem ser formuladas sem uma fase aquosa, para produzir emulsões anidras, não-aquosas ou óleo em óleo (O/O) (Inhoff, 1997). Há relativamente poucas publicações de emulsões anidras. Em 1960 Hamil e Petersen estudaram emulsões de óleo de oliva e glicerina, em 1973 há relatos feitos por Reichman e Petersen de emulsões de glicerina e óleo mineral, mais recentemente Sakthivel e colaboradores em 2001 estudaram emulsões de alcanos em formamida emulsificados com polisorbato 20. Na Tabela I apresentam-se alguns exemplos de estudos com emulsões anidras (Suitthimeathegorn, 2005).

Tabela I: Composição de algumas emulsões anidras (Florence, 2003).

Fase dispersa	Fase contínua	
Dodecano	Formamida	Imhof (1997)
Dodecano	DMSO	Imhof (1997)
Cristal líquido + óleos de silicone	Óleo de silicone + Cristais líquidos	Loudet (2000)
Dodecano	Formamida	Sakthivel (2001)
Óleo de rícino	Dimeticone	Suitthimeathegorn (2005)
Óleo de rícino	Ciclopentasiloxano	Suitthimeathegorn (2005)
Dimeticone	Óleo de rícino	Suitthimeathegorn (2005)

Emulsões com a fase contínua polar como o dimetilsulfóxido (DMSO), a dimetilformamida (DMF) e a formamida têm muito mais similaridade com sistemas aquosos que com sistemas compreendendo dois óleos não-polares. Dado que os hidrocarbonetos e a formamida são farmacêuticamente materiais instáveis, os silicones começaram a ser utilizados em diversos estudos. Os principais silicones estudados são o ciclopentasiloxano e o polidimetilsiloxano. (Suitthimeathegorn, 2005).

Em estudos feitos por Suitthimeathegorn *et al.* (2005), foram formuladas emulsões anidras para liberação prolongada, utilizando óleo de rícino como veículo da fase dispersa e dimeticone ou ciclopentasiloxano como fase contínua. Para estabilizar as emulsões foram utilizados emulsionantes silicônicos como o Ciclometicone/PEG/PPG-18/18 Dimeticone (DC®3225C), o Ciclopentasiloxano/PEG/PPG-18/18 dimeticone (DC®5225C) e o Ciclopentasiloxano/PEG-12 dimeticone crosopolímero (DC® 9011). Estas emulsões demonstraram oferecer inúmeras vantagens como reservatório para fármacos lipófilos em sistemas de liberação modificada.

2.4. Géis anidros

Um gel anidro é um sistema gelificado obtido a partir de um agente gelificante e de um líquido hidrófobo. Geralmente é utilizada a sílica coloidal como agente gelificante. A aplicação destes géis é investigada em muitas áreas como a química orgânica, a química ambiental e também na área farmacêutica e cosmética. Também são chamados de géis hidrófobos, organogeles ou oleogeles. Um tipo especial de oleogel baseia-se em sistemas silicônicos (Paye, 2001; Almeida, 2006; Nostro, 2007).

2.5. Silicones

Os silicones são polímeros sintéticos em que os átomos de silício estão ligados por um átomo de oxigênio, criando macromoléculas. Por analogia às cetonas, o nome silicone (do inglês Silicon + Ketone) foi atribuído por Frederick Stanley Kipping, Químico

inglês nascido em Manchester, pioneiro da síntese do silicone (1904) e dos seus derivados orgânicos (Dias, 2004).

O principal tipo de silicone é constituído por cadeias lineares de átomos de silício e oxigénio alternados (siloxanos) com radicais metilo ligados aos átomos de silício, conforme a Figura 2.

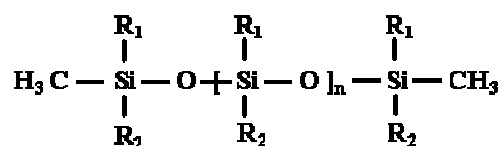


Figura 2 : Estrutura geral dos silicones (Assis, 2008).

* onde n varia de 1 a 40.000 nos óleos,

* R₁ e R₂ são geralmente os radicais orgânicos: metilo, fenilo, vinilo, fluoropropilo, hidroxilo, halogénio.

Silicone é o nome genérico para muitas classes de polímeros de organosilicone com repetição de unidades de siloxano (Si-O). Dependendo do tamanho das moléculas, estes materiais podem ser voláteis ou não-voláteis. Pode ocorrer a introdução de vários grupos funcionais tais como fenilo, alquilo ou poliéter. Em geral, as propriedades físico-químicas dos silicones conduzem a um impressionante conjunto de propriedades e benefícios, incluindo a redução da adesividade, a reduzida sensação gordurosa ou oleosa (Flynn, 2001), a permeabilidade, a lubrificação da pele (Cheng, 2008), um efeito barreira (para protecção) e fácil espalhamento na superfície da pele (Mehta, 2008).

A nomenclatura dos silicones é feita por analogia com a química orgânica pura. Assim, chama-se silano ao derivado de SiH₄, produto que possui paralelismo na série alifática com o metano (CH₄). Seguem alguns exemplos: Si₃H₈ é o trissilano, já na química o composto correspondente é o C₃H₈ que é o propano, Silanol (R₃SiOH) que em química é álcool (R₃COH) (Prista, 2008).

Os silicones tiveram a sua aparição nos anos 50 do século XX com o papel de agentes anti-espuma. O primeiro produto cosmético contendo silicone foi lançado em 1952 - um creme para as mãos contendo dimeticone para formar uma barreira protectora. A seguir vieram alisantes capilares (1953), protectores solares e spray modelador de

cabelos (1954), spray antiperspirante (1970), stick antiperspirante (1975), entre outros (Donolato, 2000). No entanto, o seu verdadeiro sucesso foi anunciado nos anos 80 com o aparecimento dos champôs 2 em 1. Hoje em dia um em cada dois cosméticos contém na sua formulação um derivado dos silicones, o que mostra bem a sua enorme influência (Barata, 2002).

Os silicones têm a propriedade de se espalharem sobre a epiderme tal como os hidrocarbonetos (vaselina líquida e parafina) mas, ao contrário destes, formam uma película muito fina e com um toque seco (Paye, 2006). Esta qualidade deve-se à própria estrutura dos silicones que são cadeias de polímeros independentes umas das outras. Consequentemente, quando aplicados sobre a pele, as cadeias deslizam umas sobre as outras de forma a permanecer apenas uma camada fixa à epiderme. Ao contrário, os hidrocarbonetos ou óleos clássicos ficam colados uns aos outros, criando uma película não uniforme e de espessura variável que confere ao produto um toque viscoso e gorduroso (Barata, 2002).

Com o aumento da polimerização, os silicones tornam-se mais viscosos e as classes são distinguidas por números que correspondem aproximadamente à viscosidade de uma classe particular (Martindale, 1982).

As emulsões A/O são geralmente reconhecidas como gordurosas e pouco agradáveis devido à elevada untuosidade dos constituintes, o que as torna pesadas e pegajosas ao tacto. Para formular emulsões A/O recorre-se actualmente a ingredientes untuosos e emulsionantes que permitam a elaboração de formulações com um toque leve e agradável. Os silicones apresentam uma muito fraca tensão superficial $1,6 \times 10^{-6}$ a $2,1 \times 10^{-6} \text{ N.m}^{-1}$, propriedade que tem sido aproveitada para que estes funcionem como anti-espuma nos produtos sujeitos a grande agitação como é o caso dos cremes e das suspensões (Barata, 2002).

O principal papel dos silicones nos produtos emulsionados, actualmente, é o de tirar o aspecto oleoso e proporcionar uma sensação leve, substituindo grande parte ou mesmo todos os componentes gordos por derivados de óleos de silicone. A sensação leve é conseguida com a redução das ceras normalmente requeridas para estabilizar os componentes gordos emolientes, e a utilização de emulsionantes de silício orgânico. As emulsões múltiplas do tipo O/A/O também podem ser preparadas recorrendo ao emulsionante A/O de silício orgânico (Dias, 2004).

Numa experiência de avaliação cosmética realizada pela Dow Corning em que se substituiu o óleo pela mesma quantidade de ciclometicone e dimeticonol (Dow Corning, 1401) foi possível verificar a evidência das qualidades da goma de silicone, perante a cor (ficava mais transparente), espalhamento e absorção mais fácil, menor brilho, película substancialmente mais fina perfeitamente adequada para os leites e cremes leves e pouca sensação gordurosa (Barata, 2002).

Os silicones são pouco rígidos, a sua viscosidade não se altera significativamente, mesmo com uma elevação de temperatura. Do mesmo modo, a -70°C não se modifica grandemente a fluidez de muitos óleos de silicone e alguns elastómeros (silicones de borracha) podem resistir sem variação de plasticidade até -50°C (Prista, 2008).

Outra propriedade dos silicones utilizados nos produtos cosméticos e de dermofarmácia consiste em serem totalmente permeáveis ao vapor de água e formarem simultaneamente uma película protectora e resistente à água. Verifica-se assim que a incorporação de dimeticone ou ciclometicone em produtos cosméticos não tem interferência na respiração da pele. Esta propriedade é aproveitada na formulação de preparações em que se pretende um efeito protector em relação ao meio externo sem afectar o funcionamento fisiológico da pele. Assim, contrariamente aos oclusivos comuns (hidrocarbonetos ou óleos), o efeito antidesidratante ou oclusivo não se verifica com os silicones, qualquer que seja o grau de polimerização destes. Verificou-se com efeito, que tanto o óleo de dimeticone de peso molecular reduzido como a goma de dimetilsilicone, proporcionam a mesma capacidade de permeabilidade ao vapor de água (Barata, 2002). A sua alta permeabilidade deve-se ao facto da sua cadeia principal ser flexível e quando a cadeia de siloxano é substituída totalmente com grupos metilo como ocorre com o dimeticone, há uma pequena atracção intermolecular e intramolecular devido à baixa polaridade dos grupos metilo. A permeabilidade dos polidimetilsiloxanos pode ser modificada fazendo reagir no esqueleto do siloxano compostos com diferentes cadeias hidrocarbonadas de maior ou menor comprimento (Raul, 2006).

Os silicones fixam-se à superfície de vários materiais, principalmente vidro, tornando-os hidrófobos, propriedade comum aos óleos minerais. O mecanismo de fixação dos silicones leva a que o grupo siloxano se oriente para a superfície de contacto, ao passo que os radicais orgânicos hidrófobos se voltam para o exterior. (Prista, 2008).

Entre os agentes emulsivos utilizados na preparação de cremes, e com bons resultados, na emulsificação dos silicones, podem utilizar-se: misturas de polissorbato

com Spans, como, por exemplo, a associação de Tween 20 com Span 80 em partes iguais. Também podem ser utilizados os lauratos de polioxietilenos (G-2125 e G-2126 da Atlas Powder Co.), sendo obtidas boas emulsões O/A com 4% da mistura emulgente constituída por 28% do primeiro laurato e 72% do segundo (Prista, 2008).

As emulsões de água em silicone não contêm óleos gordos na sua composição, sendo adequadas para veicular substâncias activas em produtos para peles acnéicas ou oleosas. Estas formulações apresentam as características típicas dos silicones, destacando-se a sua alta evanescência e fácil aplicação, espalhabilidade e suavidade sobre a pele. No entanto, sensações de adesividade excessiva e de toque gorduroso não são observadas nesses produtos (Acofarma, 2007).

Os grupos funcionais modificados anexados à estrutura dos silicones podem classificar estes em tensioactivos silicónicos não-iónicos e tensioactivos silicónicos iónicos (Somasundaram, 2007).

O ciclometicone possui muitos benefícios, por exemplo não é gorduroso, não deixa resíduos oleosos, fornece sensação sedosa suave à pele e apresenta baixa aderência (Dow Corning, 2008). O Ciclometicone é, provavelmente, o silicone mais utilizado na indústria cosmética da actualidade (Metha, 2009). Este líquido altamente volátil proporciona agradável sensação na aplicação sobre a pele e encontra-se presente também nas preparações para o cabelo, ao qual confere brilho. A concentração geralmente empregue em cosméticos é de 0,1% a 50%, não apresentando problemas de toxicidade ou irritabilidade. É límpido, incolor e não é absorvido pela pele (Rowe, 2003).

O dimeticone (óleo de silicone, polidimetilsiloxano, PDMS) é um silicone de cadeia linear com substituintes metilo, e pode conter de 20 a 400 unidades monoméricas (Stevens, 2001), sendo a viscosidade deste produto relacionada com o tamanho das cadeias polimerizadas e com a respectiva massa molecular. O dimeticone e outros substitutos na forma líquida, fornecem características sensoriais particulares quando aplicados nas emulsões em substituição dos óleos minerais (Barata, 2002). Os dimeticones são utilizados na indústria cosmética e farmacêutica, em emulsões tópicas, sendo adicionados à fase oleosa (Rowe, 2003; Dayan, 2008).

Embora sejam capazes de formar um filme protector e hidrorrepelente, os PDMS não são oclusivos, sendo permeáveis a gases como o oxigénio, e o nitrogénio, e ainda ao vapor de água (Reeth, 1998).

O Dimeticone copoliol-ciclometicone é um líquido volátil, com odor característico e é constituído por uma dispersão de 10% de dimeticone copoliol (silicone de elevada massa molecular) contida no ciclometicone. É utilizado na preparação de emulsões com fase externa silicónica (A/S), conjuntamente com outros fluidos de silicone voláteis, como o ciclometicone (Acofarma, 2006).

O Abil WE 09 é um emulsionante silicónico não iónico, que age na fase externa das emulsões, apresenta-se na forma de um líquido amarelo translúcido com características oleosas e praticamente inodoro. É constituído por uma combinação de cetil-dimeticone-copoliol com o emulsionante orgânico poligliceril-4-isoestearato e com o agente emulsivo inorgânico hexil laurato (Baquerizzo, 2000).

2.6. Vitamina C

A vitamina C (ácido L-ascórbico, AA ou ácido hexurónico) apresenta-se na forma de pó cristalino branco ou de cristais incolores, inodoros e sabor amargo, é solúvel na água, álcool, e praticamente insolúvel no éter (Merck, 1976; Farmacopeia Portuguesa, 2005).

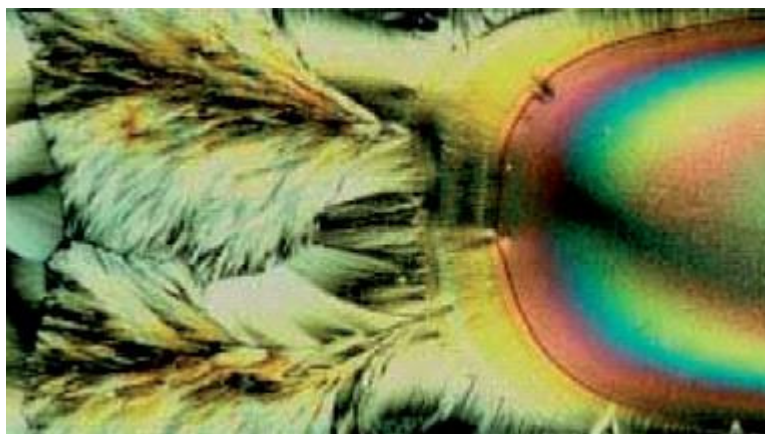


Figura 3: Fotomicrografia da Vitamina C (Salvador, 2007).

A vitamina C (Figura 3) é uma vitamina hidrossolúvel existente em frutas cítricas e vegetais, sendo também o antioxidante mais abundante presente na pele (Cadenas, 2001, Gao, 2008). Os seres humanos e outros primatas são os únicos mamíferos

incapazes de sintetizar esta vitamina. Nestes, a deficiência geneticamente determinada da gluconolactona oxidase impede a síntese do ácido L-ascórbico a partir da glicose (Manela-Azulay, 2003).

Hirst e Haworth, em 1933, descobriram a estrutura química da vitamina C. No mesmo ano de 1933, Reichstein e colaboradores publicaram as sínteses do ácido L-ascórbico e do ácido D-ascórbico, que ainda hoje formam a base da produção industrial da vitamina C (Manela-Azulay, 2003).

O ácido ascórbico apresenta inúmeros efeitos fisiológicos na pele, entre os quais:

- a inibição da melanogénese, resultando no clareamento de manchas da pele (Áustria, 1997; Dalcin, 2003; Maia, 2006),
- a estimulação da síntese do colagénio (Áustria, 1997; Maia, 2006; Lupo, 2001; Dalcin, 2003; Farahmand, 2006; Akhtar, 2008), actuando como co-factor nas reacções de hidroxilação da prolina e lisina, que são importantes aminoácidos promotores da formação da conformação de tripla-hélice das fibras de colagénio do tecido conjuntivo (Maia, 2006; Dalcin, 2003),
- tem um importante papel na síntese da barreira lipídica do estrato córneo (ceramidas) (Akhtar, 2008),
- actua na prevenção da formação dos radicais livres, devido à sua propriedade antioxidante, os quais são os principais responsáveis pelos efeitos prejudiciais das radiações solares, no envelhecimento cutâneo, consequentemente exercendo uma actividade *anti-envelhecimento* (Farahmand, 2006; Rozman, 2007; Áustria, 1997; Gallarate, 1999; Maia, 2006; Akhtar, 2008; Dalcin, 2003; Lupo, 2001)
- possui um efeito anti-inflamatório, podendo ser útil no tratamento de dermatoses inflamatórias, doenças auto-imunes e doenças fotosensibilizantes (Perricone, 1993).

Uma pele já com uma certa idade, em culturas ou *in vivo*, tem a sua produção de colagénio diminuída quando comparada com uma pele jovem. Além disso, em culturas de fibroblastos da derme de indivíduos idosos, a capacidade proliferativa na ausência de AA é perdida. Quando o AA é adicionado nas culturas de fibroblastos e nas células de indivíduos idosos, previamente num patamar do crescimento, é estimulada a proliferação

e, em adição, aumenta a síntese de colagénio (Colven, 1996). Phillips, (1994), referiu que o AA era capaz de superar a capacidade proliferativa dos fibroblastos dérmicos de indivíduos idosos (78 a 93 anos), assim como aumentar a síntese de colagénio do tipo I e III para níveis semelhantes aos de células de recém nascidos (3 a 8 dias de vida).

Recentemente tem sido proposto que o AA desempenha um papel importante na síntese quantitativa do colagénio ao mesmo tempo que estimula mudanças qualitativas na sua molécula. Uma versão deste conceito afirma que o AA pode estimular a síntese do colagénio, e esta é directamente e especificamente activada pela regulação do gene do colagénio, ambos pela crescente taxa de transcrição e pela estimulação do RNAm do procologénio (Colven, 1996). O AA estimula a síntese do colagénio especificamente aumentando os níveis de RNAm para 3 diferentes cadeias de pró-alfa, codificadas por genes que estão localizados em três cromossomas distintos. A pró-alfa 1, no cromossoma 17, a pró-alfa 2 no cromossoma 7 e a pró-alfa 3 no cromossoma 2 (Manela-Azulay, 2003).

Outro mecanismo de acção do AA é pela iniciação da peroxidase lipídica. Neste caso, o AA age na capacidade pró-oxidante para a formação dos radicais livres (peroxidases) na membrana lipídica. Este aumento na peroxidação lipídica conduz a uma elevação no malondialdeído, um produto da peroxidação lipídica que de algum modo estimula a expressão do gene do colagénio (Colven, 1996).

Os radicais livres são compostos altamente reactivos e instáveis, que contêm um número ímpar de electrões na sua órbita mais externa (Maia, 2001). São gerados a partir da radiação solar, do fumo e da poluição. Podem lesar os tecidos através de diversos mecanismos: alteração da permeabilidade da membrana celular, devido à acção sobre os lípidos; acção sobre o núcleo celular, interferindo no ADN; activação de enzimas proteolíticas, que actuam sobre os aminoácidos, alterando estruturalmente as proteínas ou aumentando a permeabilidade vascular, resultando em fotoenvelhecimento e fotocarcinogénese (Dalcin, 2003; Manela-Azulay, 2003).

Um tratamento tópico prolongado com AA pode resultar na activação da síntese de fibroblastos e diminuir as cicatrizes causadas pela idade, principalmente na região peri-orbital (Lupo, 2001; Farahmand, 2006).

No entanto, a aplicação tópica do AA pode apresentar uma eficácia reduzida na presença de luz, oxigénio, altas temperaturas de armazenamento e altos valores de pH

(Gallarate, 1999; Maia, 2006; Dalcin, 2003). Além disso, a reacção do AA com o oxigénio é fortemente catalisada por iões metálicos, particularmente iões cúprico e férrico (Colven, 1996; Gallarate, 1999).

A vitamina C em solução aquosa sofre oxidação e é degradada reversivelmente em ácido deidro-L-ascórbico. Este ácido formado pode ser oxidado irreversivelmente para ácido 2,3-dicetogulónico que perde sua actividade. O ácido 2,3-dicetogulónico pode ser quebrado em ácido oxálico e L-treónico, adquirindo uma coloração castanha, conforme a Figura 4 (Fox, 1998).

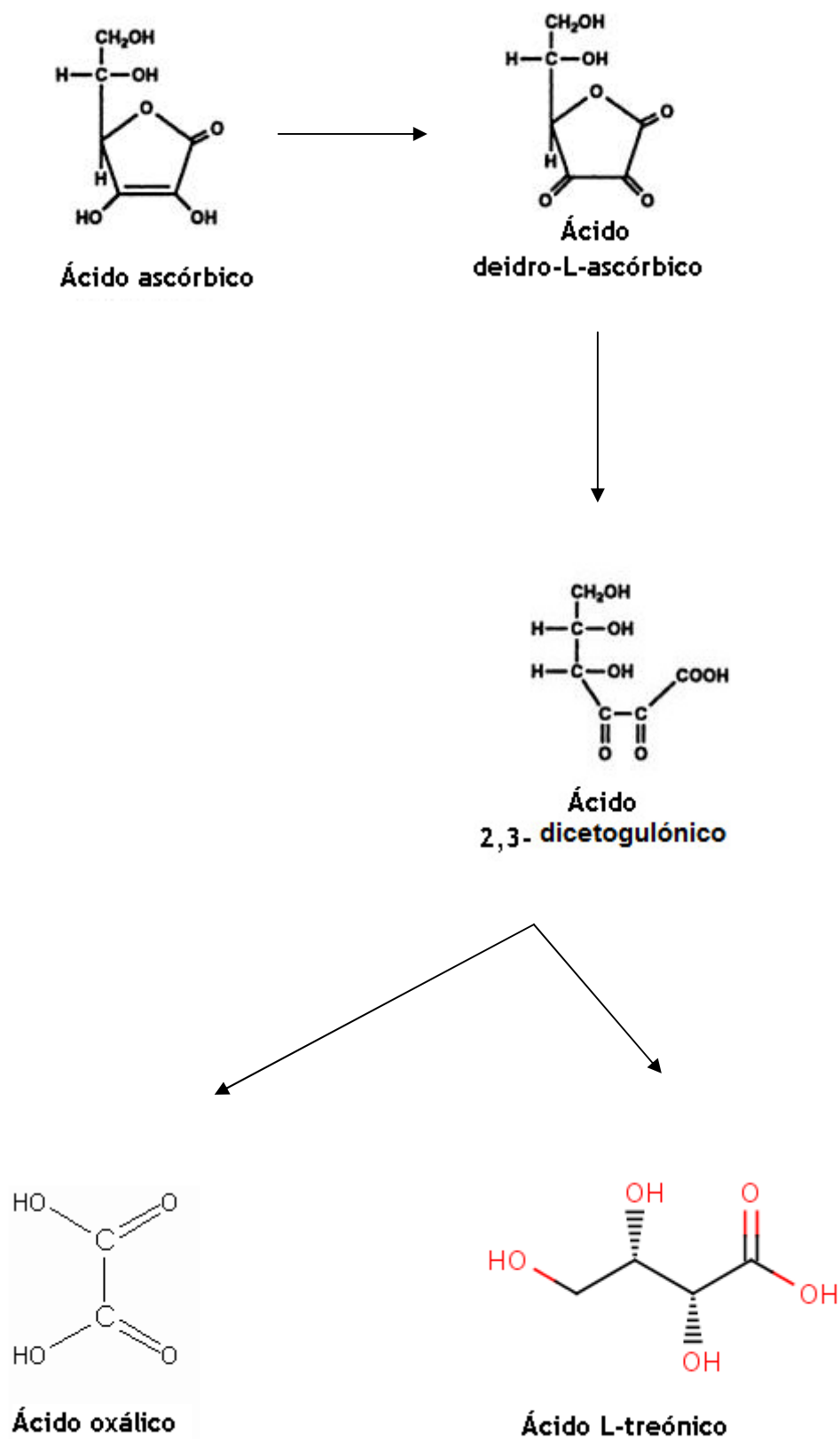


Figura 4: Degradação do ácido ascórbico

Devido à dificuldade de estabilização do AA, foram elaborados vários derivados. Contudo, não há derivados que demonstrem uma actividade maior do que o próprio. Os derivados com grupos ésteres possuem uma actividade vitamínica tanto menor quanto maior for o número de radicais substituídos. Por exemplo, o ascorbil 6-palmitato e o ascorbil fosfato de magnésio, são derivados do AA muito eficientes para uso oral, mas não são eficazes para formulações tópicas, visto que o ascorbil 6-palmitato é incapaz de converter-se em ácido L-ascórbico, a forma activa da vitamina, e o ascorbil fosfato de magnésio não é capaz de atravessar o estrato córneo (Manela-Azulay, 2003).

Existem poucos estudos publicados mostrando o efeito tópico fotoprotector ultravioleta do AA sobre a pele humana. Num estudo com 10 indivíduos sadios, o eritema pós-irradiação UVB foi reduzido naqueles que foram sujeitos a um pré-tratamento com vitamina C tópica (Murray, 1991).

Darr *et al.* (1996) realizou estudos com uma combinação tópica de vitamina C com um filtro solar UVB (PABA) em pele de porco, e verificou uma redução significativa no número de células queimadas pelo sol. Nestes trabalhos obtiveram-se ainda melhores resultados com a adição de vitamina E. Em outro estudo, com peles expostas ao tratamento PUVA (Psolarenos + UVA), o efeito da vitamina C foi aumentado significativamente pela vitamina E (estas vitaminas agem sinergicamente), (Gallarate, 1999) comparando com um filtro solar UVA/UVB (Oxibenzona). Contudo, foi demonstrado que a combinação de ambos os antioxidantes com a oxibenzona produziram efeito aditivo, protegendo quase completamente a pele da fototoxicidade.

A incorporação de ácido ascórbico em emulsões múltiplas do tipo propilenoglicol/óleo/água (P/O/A) ou A/S/A, constitui uma boa estratégia para proteger esta vitamina da oxidação, sendo a sua estabilidade comprovada quando comparada com as emulsões simples (Dalcin, 2003).

Também foi proposta por Arnejo (2001) a elaboração de uma emulsão múltipla do tipo água/silicone/água (A/S/A), preparada à temperatura ambiente. Este sistema foi escolhido, devido a benefícios que se obtêm através das propriedades físico-químicas dos silicones, além das características de estabilidade que oferecem às formulações de produtos para o tratamento da pele. Numa primeira fase, foi efectuada a mistura de silicones, a qual foi adicionada à fase aquosa contendo ácido ascórbico, sob forte agitação e à temperatura ambiente, tendo sido obtida uma emulsão simples A/S. Na segunda fase, a emulsão A/S foi dispersa sobre outra fase aquosa contendo um

emulsionante não-iónico (Cetareth 20®) e um gelificante (hidroxietilcelulose). Os estudos foram realizados durante 7 meses à temperatura ambiente, e 3 meses à temperatura de 40°C. Os valores obtidos no doseamento de vitamina C demonstraram que a emulsão múltipla actua realmente como uma cápsula, cumprindo o papel de barreira frente à acção do oxigénio, em comparação com a diminuição drástica que sofreu a concentração de vitamina C na emulsão simples.

Os estudos feitos por Tokgoz (1996), demonstraram que sendo o ácido ascórbico uma substância hidrófila, a sua penetração, quando veiculado numa emulsão múltipla A/O/A, não foi reduzida, mas sim melhorada em comparação com a emulsão simples O/A.

Humbert *et al.* (2003) demonstraram a eficiência do AA quando aplicado em pele danificada pelas radiações solar, em comparação com um placebo. Uma formulação de 5% de AA foi aplicada diariamente durante 6 meses, e houve uma melhoria significativa na aparência clínica da pele fotoenvelhecida e reduções significativas em rugas pequenas e em rugas grosseiras.

Em estudos realizados por Elsner (2000) foi testado o efeito despigmentante da vitamina C através de ensaios *in vivo* e *in vitro*. A inibição da melanogénese foi comprovada através do teste de redução da melanina em células de cultura de melanoma B-16 e através da redução da melanina em peixes *goldfish* (*Carassius auratus*).

A vitamina C desempenha um importante papel anti-inflamatório através da supressão da activação TNF-alfa induzida pela NF-KB, responsável pela produção de um número de citocinas pós-inflamatórias (por exemplo, IL-1, IL-6 e IL-8). Segundo estudos publicados anteriormente, o AA na forma de sérum e melatonina na forma de creme, aplicados diariamente em vários tipos de ferimentos, incluindo úlceras diabéticas resistentes aos tratamentos convencionais, feridas mal curadas após cirurgia reconstrutiva, quelóides e queimaduras solares, demonstraram a sua forte acção anti-inflamatória (Petrou, 2006).

3.PARTE EXPERIMENTAL

3.1.Materiais e métodos

No desenvolvimento deste trabalho foram utilizadas as seguintes matérias-primas e equipamento:

3.1.1. Matérias-primas e reagentes

Vitamina C, Fagnon[®], Lote 0709136

Dimeticone, Acofarma[®], Lote 052362Z-2

Dimeticone copoliol-ciclometicone, Dow Corning[®], Lote 0002798476

Ciclometicone, Dow Corning[®], Lote 0002883658

Metilparabeno, J. Vaz Pereira S. A. [®], Lote GBGA039548

Propilenoglicol, J. Vaz Pereira S. A. [®], Lote TG 121920D4

Cloreto de sódio, Merck[®], Lote K35518404601

Metabissulfito de sódio, Acofarma[®], Lote 062705Y-8

Abil WE09, Acofarma[®], Lote 063584 Y-7

Aerosil 200[®], J. Vaz Pereira S. A. [®], Lote 87564C

Span 80[®], Acofarma[®], Lote 072295B7

Tween 80[®], J. Vaz Pereira S. A. [®], Lote 609D0241

Poloxâmero, Basf[®], Lote WPYZ561B

Clorofórmio, J. Vaz Pereira S. A. [®], Lote 7B128128C

3.1.2. Equipamento

Agitador em hélice *Heidolph RZR*, Alemanha

Agitador magnético *Heidolph*, Alemanha

Centrífuga *Eppendorf 5804*, Alemanha

Viscosímetro *Thermo Haake VT550*, Alemanha

Texturómetro *Stable Micro Systems TA-XT2i*, Reino Unido

Espectrofotómetro UV/Vis *Jasco V-530*, Japão

Estufa *Heraeus*, Alemanha

Estufa *Astell*, Reino Unido

3.2. Preparação das emulsões semi-sólidas e do gel

3.2.1. Preparação das emulsões semi-sólidas água/silicone (A/S)

Foram preparadas emulsões simples A/S, cuja composição está apresentada na Tabela II, adicionando a fase aquosa à mistura de silicones, mediante agitação a 800 rpm (agitador *Heidolph RZR*), durante 5 minutos.

Tabela II: Composição das emulsões semi-sólidas A/S (% m/m)

	E1	E2	E3	E4
Dimeticone	22	22	10	
Ciclometicone				10
Dimeticone copoliol - ciclometicone			12	12
Aerosil 200 [®]	0,5			
Metilparabeno	0,2	0,2	0,2	0,2
Propilenoglicol	10	10	10	10
Span 80 [®]	3	3		
Água purificada	qbp 100	qbp 100	qbp 100	qbp 100

3.2.2. Preparação das emulsões semi-sólidas múltiplas água/silicone/água (A/S/A)

A preparação das emulsões múltiplas, cuja composição se encontra descrita na Tabela III, foi realizada em duas etapas. A primeira etapa consistiu na preparação da emulsão primária A/S, adicionando a fase aquosa à mistura de silicones, mediante agitação a 800 rpm (agitador *Heidolph RZR*), durante 5 minutos. Posteriormente, procedeu-se à preparação da emulsão múltipla adicionando lentamente a fase aquosa externa a 80% da emulsão A/S previamente preparada, sob agitação contínua de 600 rpm (agitador *Heidolph RZR*), durante 5 minutos.

Na preparação das emulsões múltiplas A/S/A partiu-se da emulsão simples E3 como emulsão primária, uma vez que esta demonstrou ser estável, o que está de acordo com Su *et al.* (2006), que afirma que para se obter emulsões múltiplas estáveis é fundamental utilizar emulsões primárias também estáveis. Das várias fórmulas apresentadas na Tabela III, apenas a E8 apresentou aspecto homogêneo e consistência adequada.

Tabela III: Composição das emulsões semi-sólidas múltiplas A/S/A (% , m/m)

	E5	E6	E7	E8
Emulsão primária E3	30	70	70	80
Tween 80 [®]	2		2,5	2,5
Poloxâmoro		1		
Água purificada	qbp 100	qbp 100	qbp 100	qbp 100

Para a incorporação da vitamina C foram seleccionadas a emulsão simples E3 e a emulsão múltipla E8 como bases dermatológicas (Tabela IV). Na preparação destes cremes a vitamina C foi adicionada à fase aquosa interna das emulsões primárias.

Tabela IV: Composição das emulsões semi-sólidas com vitamina C (% , m/m)

Emulsão E3B	
Vitamina C	1
Dimeticone	10
Dimeticone copoliol - ciclometicone	12
Metilparabeno	0,2
Propilenoglicol	10
Água purificada	qbp 100
Emulsão múltipla E3B1	
Emulsão E3B	80
Tween 80 [®]	2,5
Água purificada	qbp 100

Para reforçar o poder anti-oxidante das preparações com vitamina C, preparou-se também uma emulsão A/S (E10) e uma emulsão múltipla A/S/A (E10A) contendo metabissulfito de sódio (Tabela V).

Tabela V: Composição das emulsões semi-sólidas com vitamina C (% , m/m)

Emulsão E10	
Vitamina C	1
Dimeticone	10
Dimeticone copoliol - ciclometicone	12
Metilparabeno	0,2
Propilenoglicol	10
Metabissulfito de sódio	0,5
Água purificada	qbp 100
Emulsão múltipla E10A	
Emulsão E3B	80
Tween 80 [®]	2,5
Água purificada	qbp 100

Foi também preparada uma emulsão anidra propilenoglicol/silicone (P/S), na qual toda a água foi substituída por propilenoglicol. A emulsão foi preparada adicionando o cloreto de sódio e o metilparabeno ao propilenoglicol e posteriormente, adicionando lentamente esta mistura aos silicones mediante agitação a 800 rpm, durante 5 minutos (fórmula F1). Após a preparação da emulsão anidra, procedeu-se à incorporação da vitamina C, agitando durante 2 minutos (fórmula F1A). As fórmulas correspondentes às emulsões anidras estão apresentadas na Tabela VI.

Tabela VI: Composição das emulsões semi-sólidas anidras P/S (% m/m).

	F1	F1A
Vitamina C		1
Dimeticone	10	10
Dimeticone copoliol - ciclometicone	12	12
Metilparabeno	0,2	0,2
Cloreto de sódio	0,5	0,5
Propilenoglicol	qbp 100	qbp 100

No desenvolvimento deste trabalho foram preparadas outras formulações que não originaram bons resultados. Estas formulações encontram-se descritas em anexo.

3.2.3. Preparação do gel de silicone

Além das emulsões silicónicas foi também preparado um gel de dimeticone, utilizando Aerosil 200[®] como agente gelificante, tendo este excipiente sido disperso no silicone mediante agitação a 600 rpm, até aspecto homogéneo. Posteriormente, procedeu-se à incorporação da vitamina C no gel preparado. As fórmulas respectivas estão representadas na Tabela VII.

Tabela VII: Composição dos géis de silicone (% m/m).

	G1	G1A
Vitamina C		1
Aerosil 200 [®]	4	4
Dimeticone	qbp 100	qbp 100

3.3. Caracterização das preparações

A caracterização das preparações desenvolvidas consistiu na avaliação de propriedades fundamentais relacionadas com a aplicabilidade destes produtos a nível cosmético.

Após a preparação de lotes de 100 g da cada uma das formulações, com e sem vitamina C), estas foram acondicionadas em recipientes de plástico e armazenadas em estufa a 20°C e a 40°C durante 90 dias. Além da análise das características organolépticas, as amostras foram submetidas a ensaios de estabilidade acelerada por centrifugação, viscosidade, textura e doseamento do teor de vitamina C.

3.3.1. Análise das características organolépticas

Foram analisadas as características organolépticas de todas as formulações preparadas, nomeadamente o aspecto, a cor e o cheiro, após a preparação e ao fim de 30 e 90 dias de armazenamento a 20 e a 40°C.

3.3.2. Estabilidade acelerada por centrifugação

Pode definir-se estabilidade de uma preparação farmacêutica como o grau de resistência da mesma às alterações químicas e físicas. A eficácia de uma preparação farmacêutica ou cosmética deve permanecer constante (ou alterar-se apenas dentro dos limites legais), até à data de expiração da validade. A maioria dos produtos de aplicação cutânea pode manifestar problemas de estabilidade específicos. Consequentemente, as técnicas de envelhecimento utilizadas para avaliar a estabilidade destes produtos, muitas vezes, têm que ser adaptadas ao tipo de amostra para que possa ser detectada qualquer instabilidade e/ou alterações nas propriedades da preparação.

Existem vários métodos para avaliar a estabilidade de uma preparação no mais curto espaço de tempo. Os ensaios de estabilidade acelerada permitem aumentar a

velocidade de alteração física ou química de um produto, utilizando condições de temperatura e humidade exageradas ou testes mecânicos.

No método da centrifugação, a força da gravidade actua sobre os produtos, fazendo com que as suas partículas se movam no seu interior. A centrifugação produz stresse na amostra, simulando um aumento na força de gravidade, aumentando a mobilidade das partículas e antecipando possíveis instabilidades. Estas poderão ser observadas na forma de precipitação, separação de fases, formação de sedimento compacto (*caking*), coalescência, entre outras. As amostras são centrifugadas a temperatura, tempo e velocidade padronizados. Em seguida, procede-se à avaliação visual (Agencia Nacional de Vigilância Sanitária, 2007).

Na realização dos ensaios de estabilidade acelerada, as diferentes amostras foram colocadas em tubos graduados de 10 mL e submetidas a 2 ciclos de centrifugação (Centrífuga *Eppendorf 5804*) de 30 minutos cada a 5000 rpm. Os volumes de sobrenadante foram medidos ao fim de cada ciclo.

3.3.3. Ensaios de textura

A textura corresponde às características físicas percebidas pelo sentido do tacto que estão relacionadas com a deformação provocada por uma força e que são medidas em termos de força, distância e tempo.

No desenvolvimento de preparações para aplicação cutânea é necessário ter em consideração certos atributos que contribuem para a aceitação do produto e melhoria da sua eficácia. Esses atributos incluem as propriedades mecânicas como a adesividade e a espalmabilidade. No caso dos produtos farmacêuticos e cosméticos para a análise da textura geralmente é realizado o teste de penetração em que a sonda penetra a amostra a uma determinada velocidade e a uma distância pré-definida, retornando depois para uma posição a uma distância pré-determinada, acima da amostra. Na Figura 5 está representado um gráfico tipo, força *versus* tempo, cuja força máxima ($F_{\text{máx}}$) corresponde à firmeza e a área negativa (A) corresponde à adesividade do produto analisado.

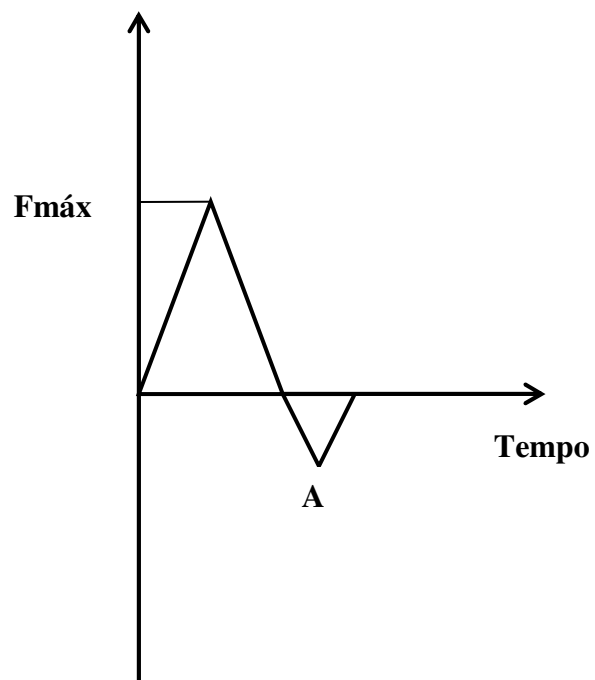


Figura 5: Força *versus* tempo.

Os ensaios de textura das formulações E3B, E3B1, F1A, G1A e das respectivas bases foram realizados utilizando um texturómetro (Figura 6) *Stable Micro Systems TA-XT2i*, operando nas seguintes condições:

- Modo de compressão
- Sonda cilíndrica de 13 mm (P0.5)
- Distância de penetração de 2 mm
- Velocidade teste de 3 mm/s
- *Trigger force* de 0,050 N



Figura 6: Texturómetro *Stable Micro Systems*.

3.3.4. Ensaios reológicos

Reologia é a parte da física que investiga as propriedades e o comportamento mecânico de corpos que sofrem uma deformação (sólidos elásticos) ou um escoamento (fluido) devido à acção de uma tensão de cisalhamento, tensão de corte ou *shear stresses* (num corpo sujeito a uma força cortante, força por unidade de área da secção transversal do corpo).

A viscosidade de um fluido pode ser descrita como a sua resistência ao fluxo ou movimento. Ou seja, quanto maior a viscosidade, menor a velocidade com que o fluido se movimenta.

$$\eta = \frac{\tau}{\gamma} \quad \text{Equação 1}$$

Na equação 1, η corresponde à viscosidade, τ à tensão de corte ou de cisalhamento e γ à velocidade de corte.

Os tipos de comportamento mecânico dos materiais podem ser: Newtonianos e não-Newtonianos, dependendo das suas propriedades de fluxo (Figura 7). O fluxo Newtoniano apresenta uma viscosidade constante, independente da força aplicada. O

fluxo não-Newtoniano é caracterizado pela alteração da viscosidade com o aumento de força de cisalhamento aplicada. Este último fluxo pode ser dividido em fenómenos independentes do tempo: fluxo plástico, pseudoplástico e dilatante; e em fenómenos dependentes do tempo: tixotropia e reopexia (Allen Jr, 2007).

Os materiais pseudoplásticos ou reofluidificantes apresentam diminuição da viscosidade aparente com o aumento da tensão de cisalhamento. Os plásticos necessitam de uma tensão de cisalhamento mínima para iniciar o escoamento. Os dilatantes ou reoespessantes apresentam aumento da viscosidade aparente com o aumento da tensão de cisalhamento. Estes materiais comportam-se como um fluido (escoam) a baixas tensões de cisalhamento, mas podem tornar-se tão rígidos (não escoam) como um sólido quando submetidos a tensões de cisalhamento elevadas (Aulton, 2005).

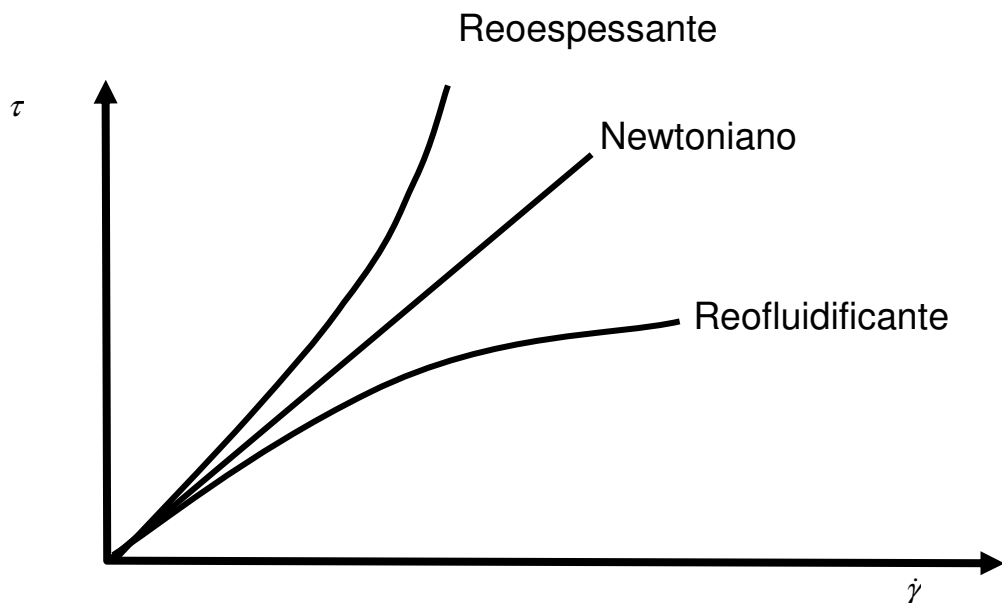


Figura 7: Comportamento reológico dos materiais (Castro, 2001).

Tixotropia é a diminuição da viscosidade aparente com o tempo de cisalhamento, a uma taxa de cisalhamento constante. Já os fluidos considerados reopéticos apresentam um aumento da viscosidade aparente com o tempo de cisalhamento (Aulton, 2005; Lee, 2009).

A tixotropia pode ser avaliada pela área de histerese nos reogramas (Figura 8). Este parâmetro fornece informações acerca da capacidade e do tempo que a formulação demora a retornar à sua estrutura após ser retirada a tensão a que está sujeita. Uma formulação tixotrópica tende a ter maior *shelf-life* (“vida de prateleira”) pois, durante o armazenamento, os constituintes da formulação dificilmente se separam (Martin, 1993). Além dessa vantagem, a obtenção de formulações de uso tópico com carácter tixotrópico é bastante almejada, pois elas deformam-se durante a aplicação, ou seja, tornam-se mais fluidas, facilitando o espalhamento e recuperando a viscosidade inicial no momento que se termina a aplicação, o que evita que o produto escorra. Por outro lado, é interessante a obtenção de um valor de tixotropia não muito elevado para que o produto não escorra sobre a pele após aplicação devido a uma recuperação muito lenta da sua estrutura (Gaspar, 2003).

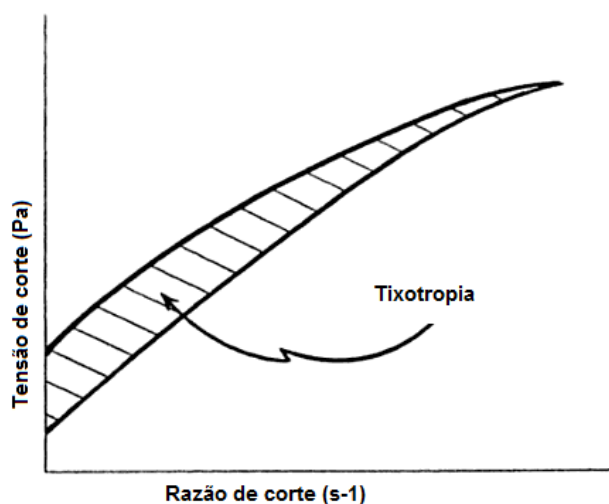


Figura 8: Exemplo de comportamento tixotrópico (Laba, 1993).

As preparações semi-sólidas apresentam valores de viscosidade variáveis, por isso, devem ser estabelecidas certas condições quando se avalia esta característica, pelo que os valores obtidos correspondem a uma viscosidade aparente.

Para a determinação da viscosidade aparente, a temperatura da amostra deve ser controlada, pois pequenas variações neste parâmetro podem originar alterações consideráveis nos valores da viscosidade.

A Viscosidade de uma emulsão pode ser influenciada por diversos factores que estão descritos na Tabela VIII.

Tabela VIII: Factores que influenciam a viscosidade de uma emulsão (Florence, 2003).

Fase interna:	Viscosidade
	Tamanho e distribuição das gotículas
	Natureza química
Fase contínua:	Viscosidade
	Constituição química e concentração
	Solubilidade nas fases contínua e na interna
	Propriedades físicas da película interfacial

Com o decorrer do tempo o tamanho médio das gotículas de uma emulsão aumenta. As alterações no tamanho médio das gotículas e na distribuição do seu tamanho causam uma queda na viscosidade da emulsão quando se utilizam altas velocidades de cisalhamento (Florence, 2003).

A principal desvantagem das emulsões pouco viscosas é a tendência para a fácil separação de fases, em especial se apresentam uma baixa concentração da fase oleosa (Aulton, 2005).

Há vários métodos para se determinar a viscosidade. Os mais frequentes utilizam viscosímetros rotativos, de orifício e capilares. A determinação por viscosímetro rotativo consiste na medição do torque requerido para rodar uma agulha imersa numa amostra. Dependendo da faixa de viscosidade da amostra, selecciona-se a agulha (*spindle*) adequada (Agencia Nacional de Vigilância Sanitária, 2007).



Figura 9: Viscosímetro *Thermo Haake VT550*

Foi realizado o estudo do comportamento reológico das formulações E3B, E3B1, F1A, G1A e das respectivas bases preparadas. Este estudo consistiu na determinação das viscosidades de $0,1$ a 500 s^{-1} e de 500 a $0,1 \text{ s}^{-1}$, à temperatura constante de 20°C , utilizando o viscosímetro *Thermo Haake VT550* (Figura 9).

3.3.5 Doseamento do teor de vitamina C

O doseamento da vitamina C foi realizado por espectrofotometria UV/Vis.

Para o estudo da linearidade de resposta do detector procedeu-se à preparação de soluções padrão de vitamina C em água, nas seguintes concentrações: 0,08; 0,12; 0,16; 0,20 e 0,24 mg/50 mL.

Efectuou-se a medição das absorvências das soluções padrão por espectrofotometria de UV/Vis (espectrofotómetro *Jasco V-530*) a 265 nm.

Para se proceder ao doseamento da vitamina C nas diversas emulsões semi-sólidas e no gel, foi necessário realizar a extracção desta vitamina segundo a técnica descrita a seguir.

Pesou-se cerca de 1,0 g de creme, adicionaram-se 25 mL de clorofórmio e submeteu-se a agitação intensa, durante 10 min (agitador magnético *Heidolph*). Posteriormente, foram adicionados 25 mL de água e agitou-se vigorosamente a mistura durante mais 10 minutos. Após a filtração das amostras, procedeu-se à leitura das respectivas absorvências a 265 nm.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Análise organoléptica

- Análise após a preparação

As emulsões E1 e E2 contendo o Span 80[®] como agente emulsivo, ficaram um pouco fluidas e com separação de fases. Na emulsão E1, apesar de ter sido adicionado Aerosil 200[®] com a finalidade de aumentar a consistência da fase externa, não se conseguiu obter um creme com características adequadas. A emulsão E3, contendo um agente emulsivo silicónico (dimeticone copoliol-ciclometicone), apresentou cor branca, aspecto homogêneo e consistência semi-sólida adequada. Todavia, ao ser substituído o dimeticone pela mesma quantidade de ciclometicone (fórmula E4), ocorreu separação de fases.

Das várias emulsões múltiplas preparadas, a emulsão semi-sólida que aparentemente apresentou melhor estabilidade foi a E8, o que está de acordo com os estudos de Baillet *et al.* (1994). Estes autores demonstraram que o aumento da concentração da emulsão primária resulta no aumento da viscosidade da emulsão múltipla, favorecendo a estabilidade do sistema.

A emulsão semi-sólida A/S com vitamina C (E3B) apresentou aspecto homogêneo e coloração branca opaca. A emulsão múltipla E3B1, obtida a partir da emulsão simples E3B, resultou numa emulsão estável e homogênea.

Tanto a emulsão simples E10 como a emulsão múltipla E10A contendo metabissulfito de sódio, apresentaram aspecto homogêneo e coloração branca opaca.

As emulsões anidras com e sem vitamina C (F1 e F1A) apresentaram também uma coloração branca e aspecto homogêneo.

Os dois geles desenvolvidos (G1 e G1A) resultaram em géis homogêneos, com coloração esbranquiçada e consistência adequada.

-Análise após 30 dias

As fórmulas E3, E8, E10, E10A, F1 e F1A conservadas a 20°C e a 40°C não apresentaram nenhuma mudança nas características organolépticas, visto que as duas primeiras preparações não contêm vitamina C, a E10 e a E10A contêm metabissulfito de sódio e a F1 e F1A são emulsões anidras.

Após 1 mês de preparação, notou-se uma coloração amarela nas formulações E3B e E3B1 conservadas a 40°C, devido à oxidação da vitamina C. Além disso, ambas as formulações ficaram um pouco mais fluidas. No entanto, notou-se que no caso do creme E3B1 a coloração era menos intensa que no E3B. A 20°C estas formulações não tiveram mudança na coloração, mas o creme E3B1 tornou-se menos consistente.

Os geles G1 e G1A armazenados a 20°C e a 40°C, também perderam consistência, mas mantiveram a coloração.

- Análise após 90 dias

A amostra E3 não teve nenhuma mudança tanto a 20°C como a 40°C.

A 20°C o creme E3B apresentou uma cor ligeiramente amarelada e o creme E3B1 apresentou cor amarela. Os cremes anidros F1 e F1A armazenadas a 20°C não apresentaram mudanças no aspecto, mas a 40°C apresentaram um aspecto menos consistente.

Os geles G1 e G1A a 20°C apresentaram algum líquido sobrenadante e aspecto menos consistente. A 40°C o gel G1A tornou-se muito fluido, e o G1 apresentou uma ligeira diminuição da consistência.

As formulações E8, E3B1 e E10A armazenadas a 40°C apresentaram indícios de separação de fases, sendo que as duas últimas apresentaram um odor desagradável e uma coloração alaranjada intensa devido à oxidação da vitamina C. O creme E3B também adquiriu uma coloração alaranjada intensa e o creme E10 uma coloração amarela, ambos com odor desagradável.

4.2. Estabilidade acelerada por Centrifugação

Os resultados da avaliação da estabilidade acelerada por centrifugação das formulações desenvolvidas encontram-se no gráfico da Figura 10.

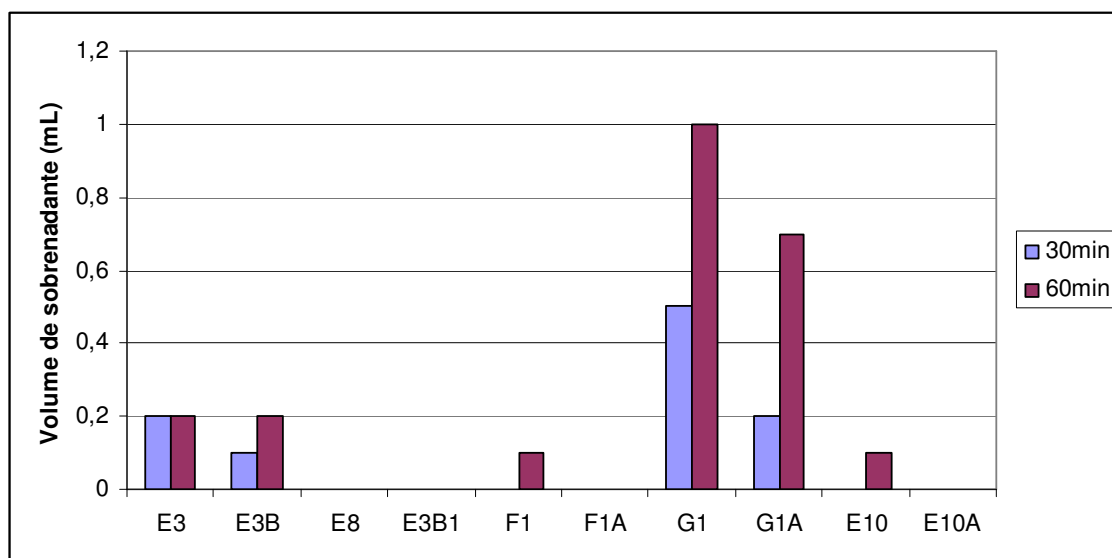


Figura 10: Volume de sobrenadante das amostras após centrifugação.

Após centrifugação, verificou-se que o gel base de dimeticone (G1) apresentou um volume de líquido sobrenadante maior do que todas as outras formulações. O gel de dimeticone com vitamina C (G1A) apresentou menor volume de sobrenadante que o gel sem vitamina. Verificou-se que o creme anidro (F1) e o creme A/S com vitamina C e metabissulfito de sódio (E10) não apresentaram separação de fases após 30 minutos de centrifugação, mas após 60 minutos apresentaram ambos cerca de 0,1 mL de sobrenadante. Após 30 e 60 minutos de centrifugação, o creme anidro com vitamina C (F1A), o creme A/S/A (E8), o creme A/S/A com vitamina C (E3B1) e o creme A/S/A com vitamina C e metabissulfito de sódio (E10A) não apresentaram separação de fases.

Os cremes anidros P/S, os cremes A/S/A e os cremes com metabissulfito de sódio apresentaram volumes de sobrenadante muito baixos ou nulos, facto que faz prever a maior estabilidade destas formulações em relação às outras em estudo. De um modo

geral, tanto os cremes como o gel contendo vitamina C apresentaram maior estabilidade que as respectivas bases. Estes resultados fazem prever que a presença de vitamina C poderá contribuir para melhorar a estabilidade física das preparações desenvolvidas.

4.3. Textura

Nas Figuras 11 e 12 estão representados os gráficos correspondentes à variação da $F_{\text{máx}}$ (Firmeza), em função do tempo e da temperatura de armazenamento, do creme A/S base e com vitamina C, respectivamente.

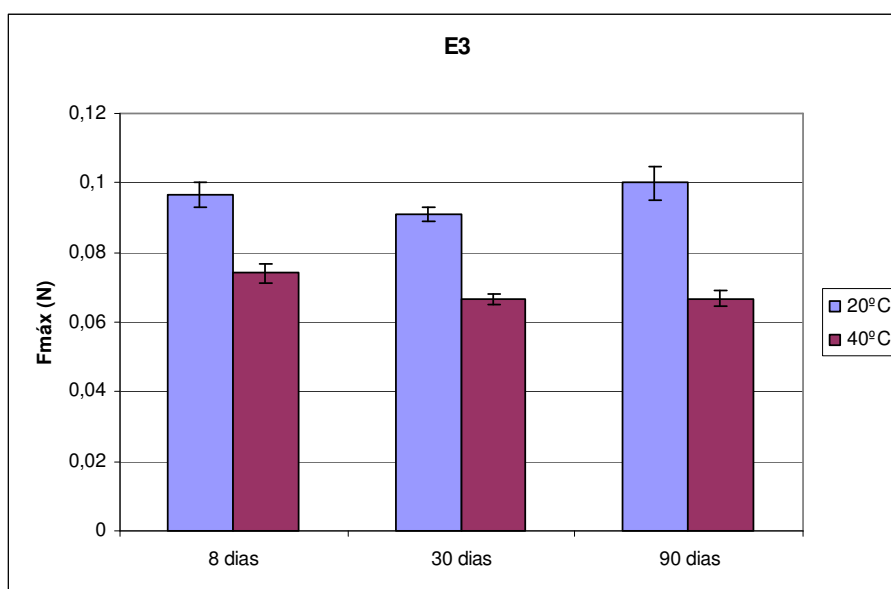


Figura 11: Variação, ao longo do tempo, da $F_{\text{máx}}$ do creme A/S armazenado a 20°C e a 40°C.

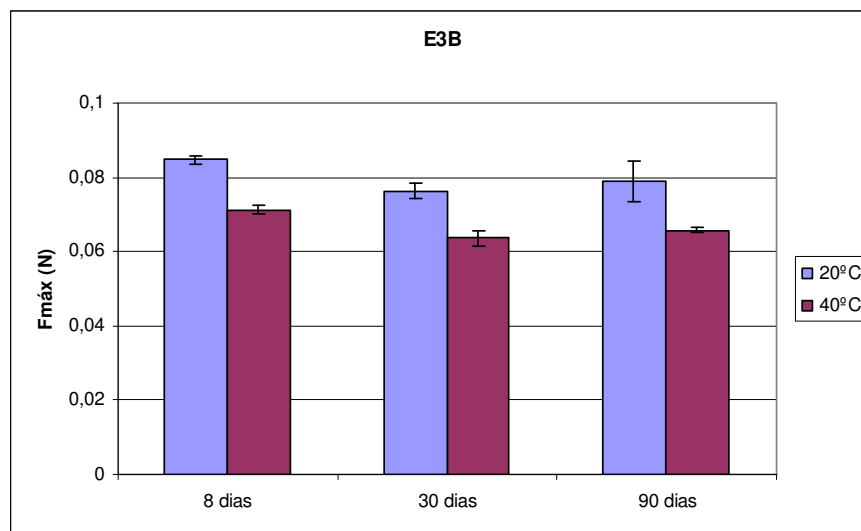


Figura 12: Variação, ao longo do tempo, da Fmáx do creme A/S com vitamina C armazenado a 20°C e a 40°C.

Como se pode observar pela análise dos gráficos anteriores, verificou-se uma menor firmeza no creme A/S com vitamina C (E3B), relativamente ao respectivo creme base (E3). Em ambos os casos ocorreu uma ligeira diminuição ao longo do tempo da firmeza das amostras armazenadas a 40°C.

Nas Figuras 13 e 14 estão representados os resultados da avaliação da Fmáx dos cremes A/S/A base e com vitamina C, respectivamente.

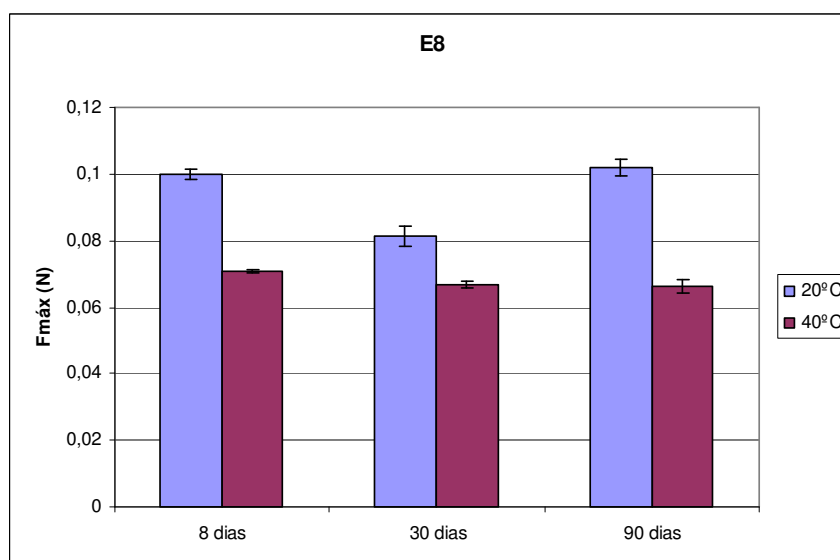


Figura 13: Variação, ao longo do tempo, da Fmáx do creme A/S/A armazenado a 20°C e a 40°C

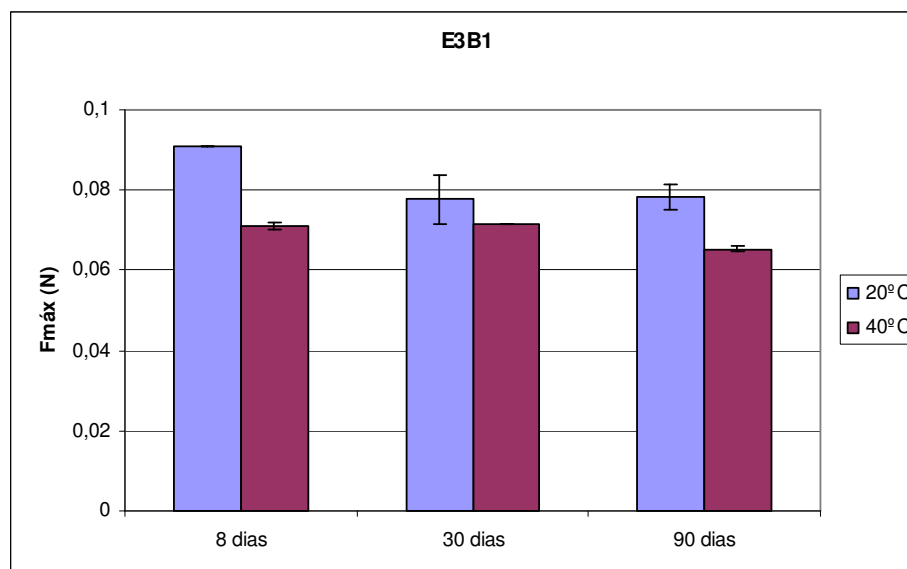


Figura 14: Variação, ao longo do tempo, da Fmáx do creme A/S/A com vitamina C armazenado a 20°C e a 40°C.

Os resultados da avaliação da firmeza dos cremes A/S/A base e com vitamina C (Figuras 13 e 14) demonstraram também que a presença da vitamina C provoca uma ligeira diminuição na firmeza das formulações nos primeiros dias após a preparação. Também no caso dos cremes A/S/A com e sem vitamina se verifica uma diminuição ligeira da firmeza ao longo dos 3 meses de armazenamento das amostras a 40°C.

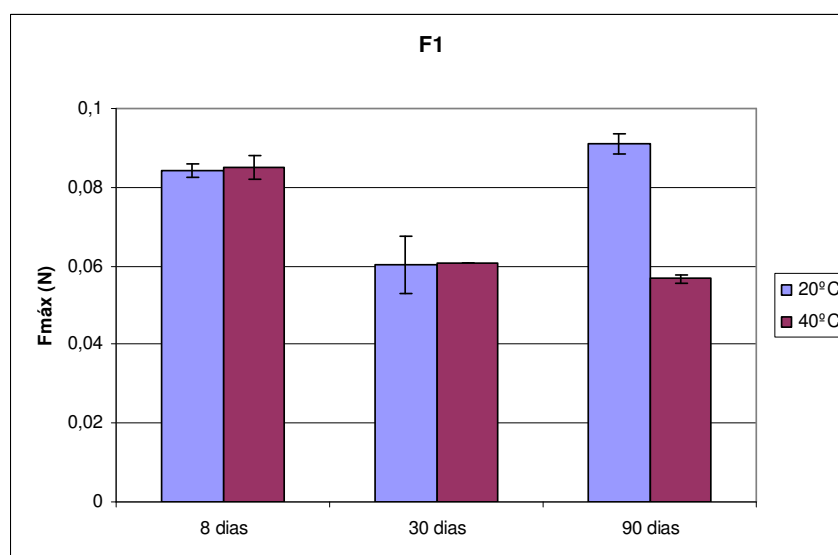


Figura 15: Variação, ao longo do tempo, da Fmáx do creme anidro P/S armazenado a 20°C e a 40°C

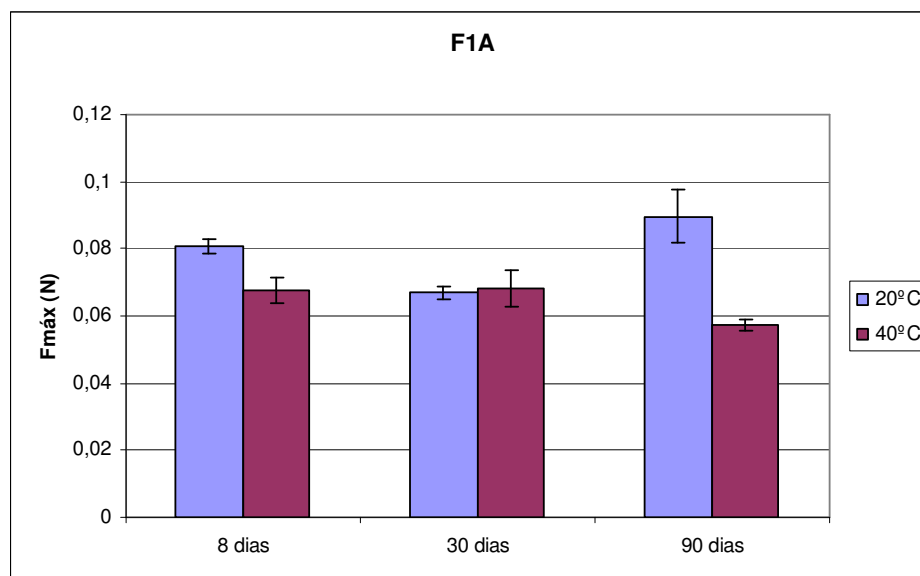


Figura 16: Variação, ao longo do tempo, da Fmáx do creme anidro P/S com vitamina C armazenado a 20°C e a 40°C.

Como se pode verificar pela análise dos gráficos das Figuras 15 e 16, correspondentes aos cremes anidros P/S, a presença da vitamina C não provoca uma diminuição considerável na firmeza destas preparações. Todavia verifica-se a diminuição da firmeza destes cremes após 90 dias de armazenamento a 40°C.

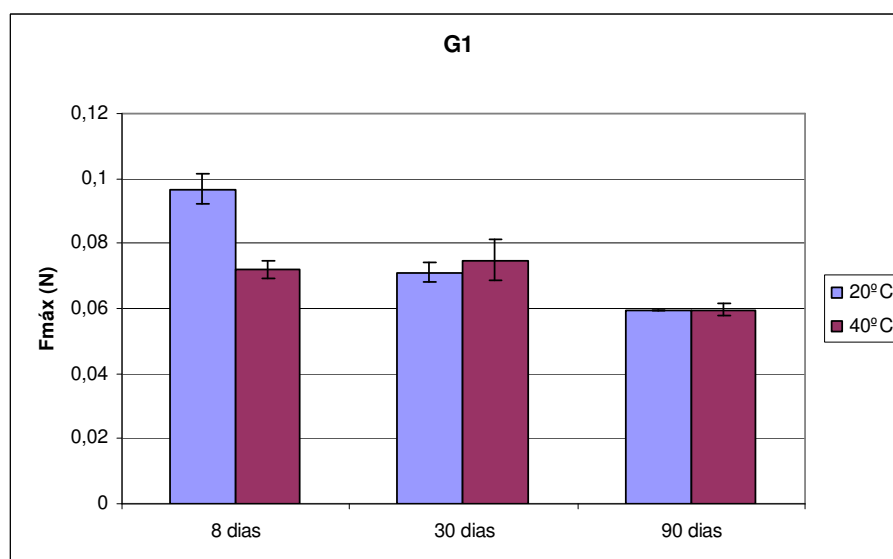


Figura 17: Variação, ao longo do tempo, da Fmáx do gel silicónico armazenado a 20°C e a 40°C.

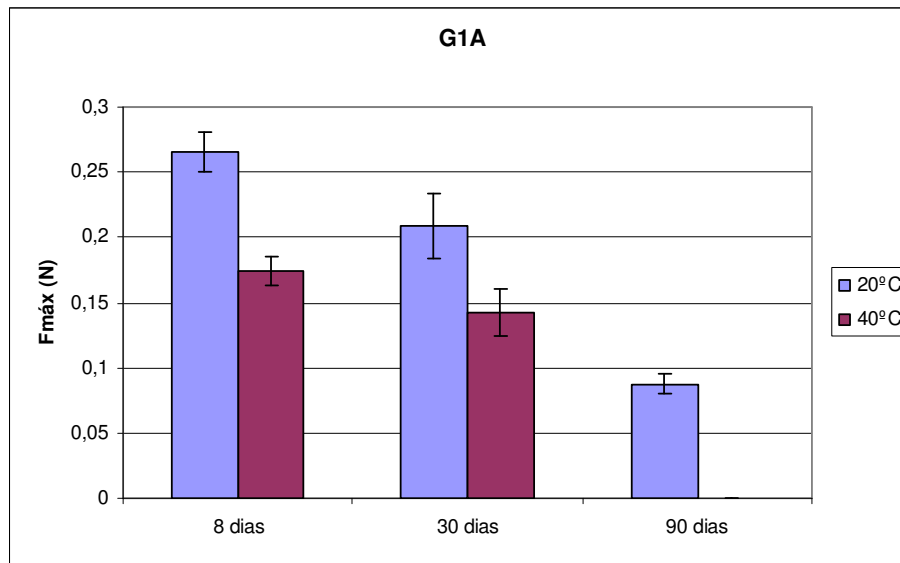


Figura 18: Variação, ao longo do tempo, da Fmáx do gel silicónico com vitamina C armazenado a 20°C e a 40°C.

Comparando os geles de dimeticone com e sem vitamina C (Figuras 17 e 18), verificou-se que a adição desta vitamina provocou um aumento considerável na firmeza. De facto, as amostras de gel com vitamina C apresentaram nos primeiros dias de armazenamento mais do dobro da firmeza do gel base. Verificou-se a diminuição ao longo do tempo da firmeza de ambos os géis armazenados a 20°C. Todavia, o gel com vitamina C demonstrou ser menos estável à temperatura de 40°C, tendo liquefeito completamente após 90 dias de armazenamento, o que impossibilitou a avaliação da respectiva Fmáx.

Nas Figuras 19 e 20 estão representados os gráficos correspondentes à variação da Área negativa (Adesividade), em função do tempo e da temperatura de armazenamento, dos cremes A/S sem e com vitamina C, respectivamente.

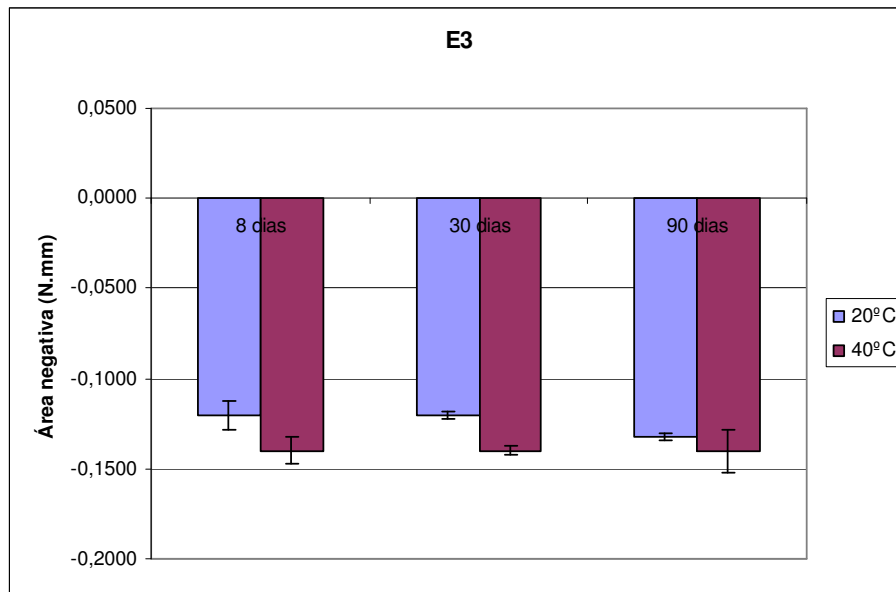


Figura 19: Variação, ao longo do tempo, da adesividade do creme A/S armazenado a 20°C e a 40°C.

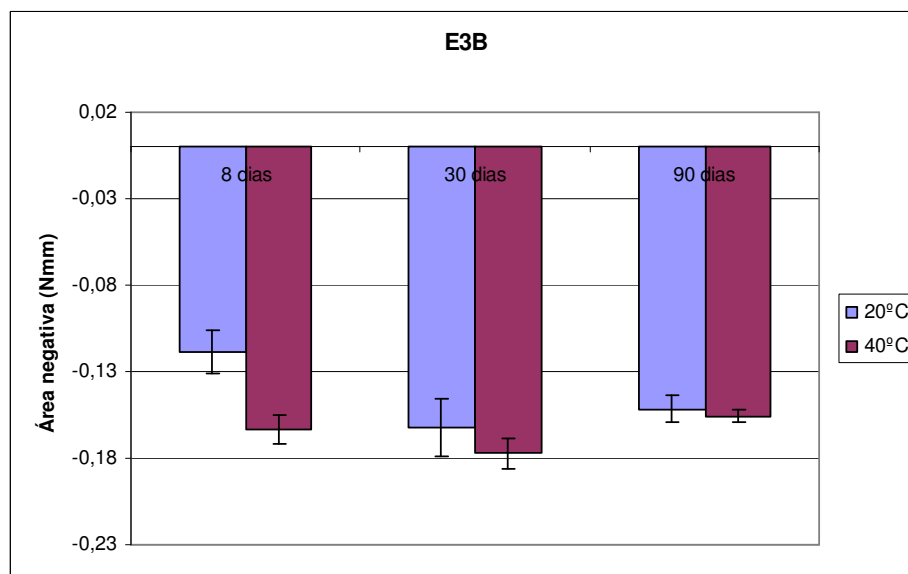


Figura 20: Variação, ao longo do tempo, da adesividade do creme A/S com vitamina C armazenado a 20°C e a 40°C.

Não se verificaram grandes diferenças entre os valores da adesividade do creme A/S (E3) durante os 90 dias de armazenamento a 40°C. As amostras de creme A/S

contendo vitamina C armazenadas a 20°C apresentaram aumento da adesividade com o tempo.

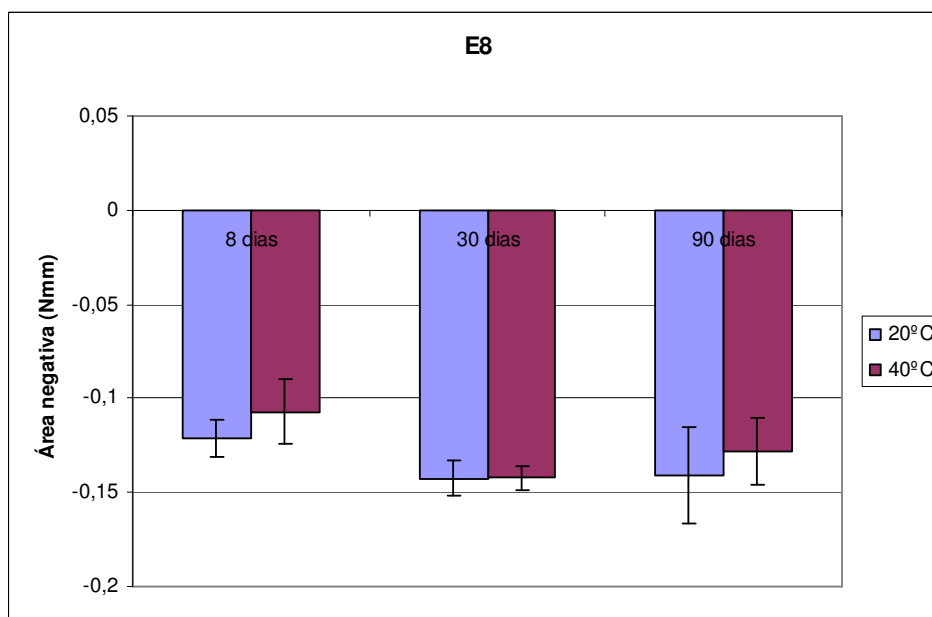


Figura 21: Variação, ao longo do tempo, da adesividade do creme A/S/A armazenado a 20°C e a 40°C.

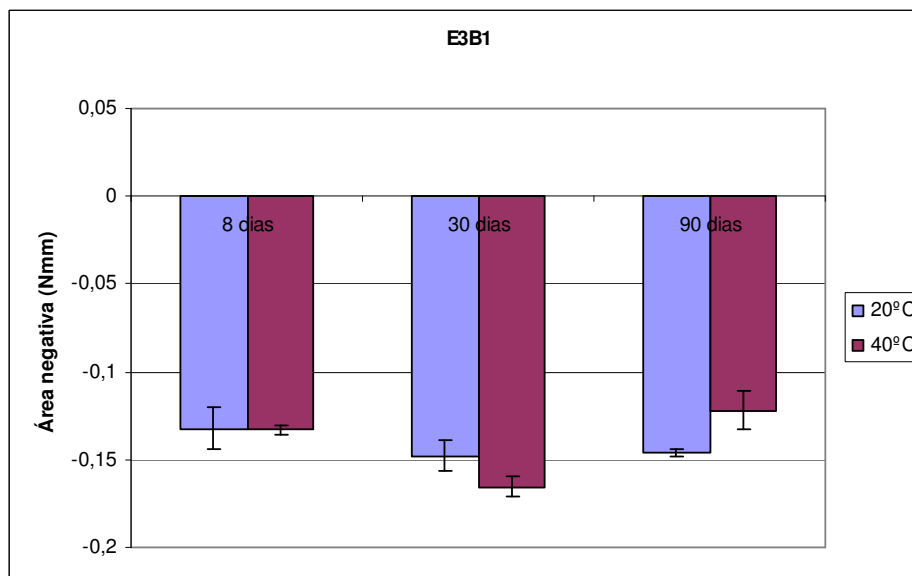


Figura 22: Variação, ao longo do tempo, da adesividade do creme A/S/A com vitamina C armazenado a 20°C e a 40°C.

Como se pode verificar pela análise dos gráficos das Figuras 21 e 22, o creme base E8, apresentou um ligeiro aumento da adesividade ao longo do tempo de armazenamento, tanto a 20°C como a 40°C. O mesmo creme contendo vitamina C (E3B1), mantido a 20°C, aumentou ligeiramente a adesividade, mas ao fim de 90 dias a amostra a 40°C apresentou valores de adesividade que não diferiram significativamente dos iniciais.

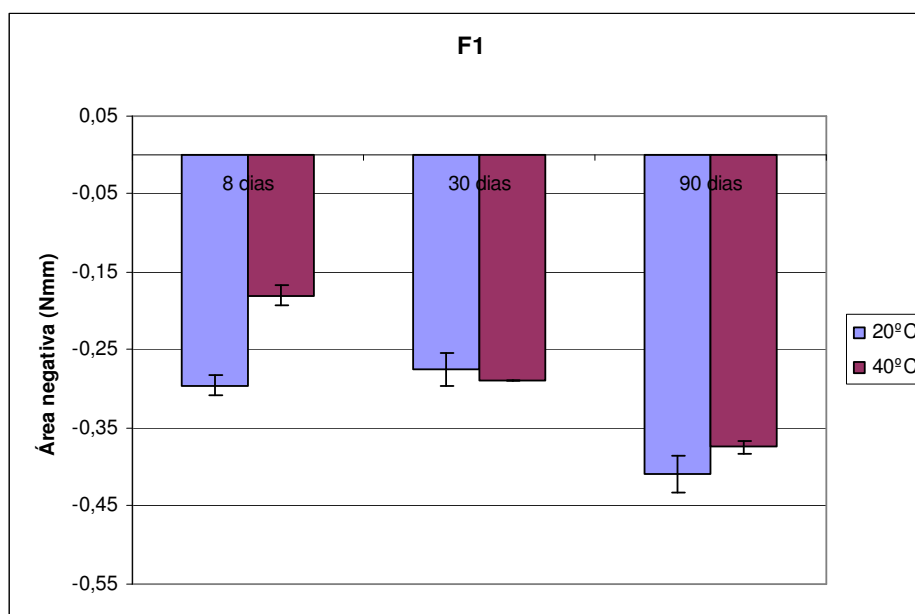


Figura 23: Variação, ao longo do tempo, da adesividade do creme P/S armazenado a 20°C e a 40°C.

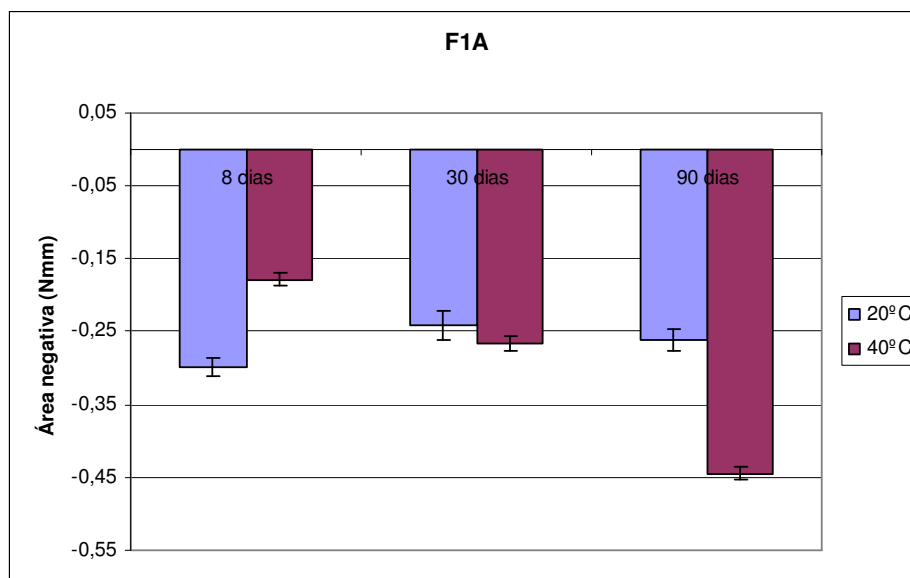


Figura 24: Variação, ao longo do tempo, da adesividade do creme P/S com vitamina C armazenado a 20°C e a 40°C.

No caso do creme anidro sem vitamina, verificou-se um aumento da adesividade após 90 dias de armazenamento das amostras conservadas a ambas as temperaturas (Figura 23). No entanto, o creme anidro com vitamina C apresentou um aumento significativo da adesividade com o tempo, no caso da amostra armazenada a 40°C, mas uma ligeira diminuição no caso da amostra a 20°C (Figura 24). O aumento da adesividade dos cremes P/S em relação aos outros cremes desenvolvidos, deve-se provavelmente à maior percentagem de propilenoglicol.

Como se pode verificar nos gráficos das Figuras 25 e 26, nos primeiros 8 dias após a preparação, o gel com vitamina C apresentou maior adesividade que o gel base. Todavia, ao fim de 90 dias de armazenamento, a adesividade do gel com vitamina C armazenado a 20°C diminuiu consideravelmente, ao passo que o mesmo gel armazenado a 40°C se encontrava completamente liquefeito, não tendo sido possível proceder à avaliação da sua textura.

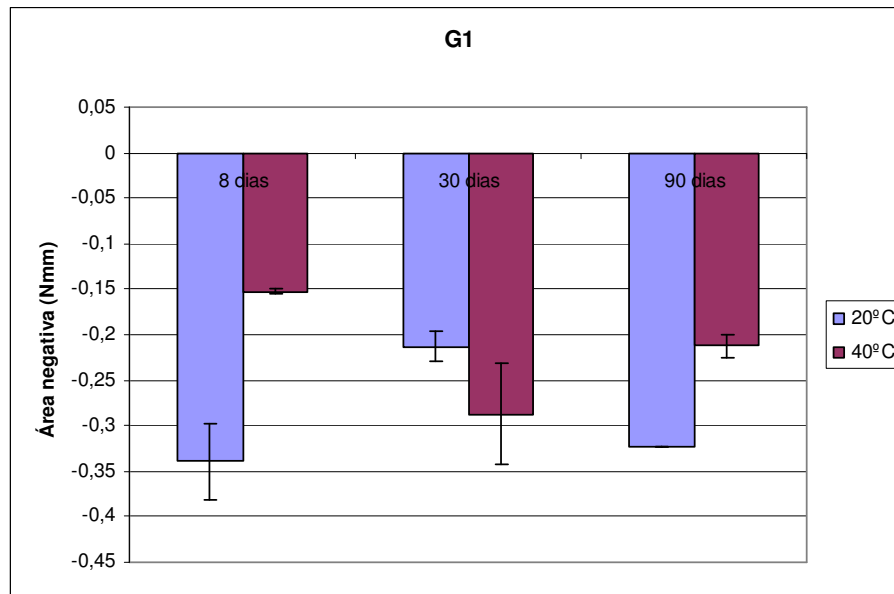


Figura 25: Variação, ao longo do tempo, da adesividade do gel de dimeticone armazenado a 20°C e a 40°C.

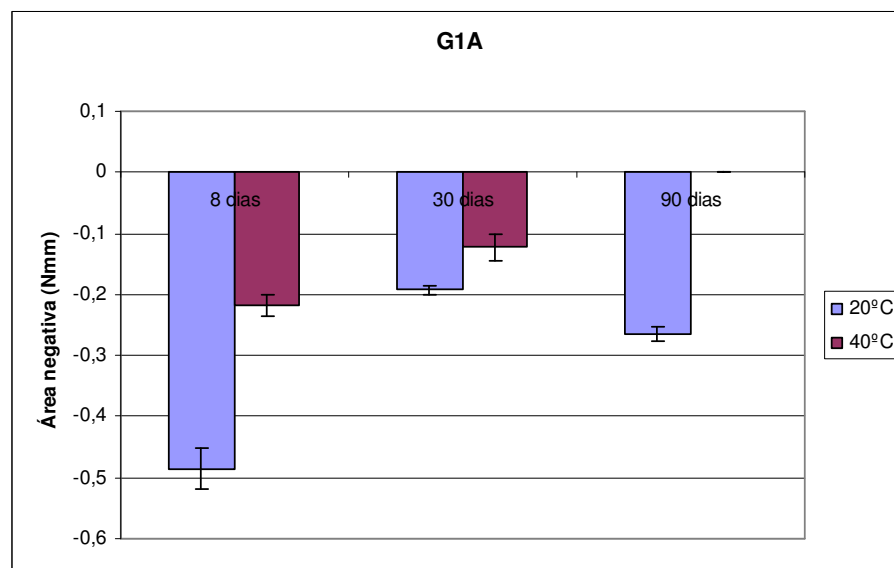


Figura 26: Variação, ao longo do tempo, da adesividade do gele de dimeticone com vitamina C armazenado a 20°C e a 40°C.

Efectuou-se a análise de variância (ANOVA, $\alpha=0,05$) dos resultados da avaliação da firmeza e da adesividade, utilizando o programa estatístico “SPSS for Windows”, versão 17.0 (SPSS Inc., USA). Os resultados da análise das bases dermatológicas correspondentes ao creme A/S, creme A/S/A, creme P/S e gel armazenados a 20°C estão representados na Tabela IX.

Tabela IX: Análise de variância das bases dermatológicas armazenadas a 20°C.

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Firmeza	Between Groups	,001	3	,000	1,709	,242
	Within Groups	,002	8	,000		
	Total	,003	11			
Adesividade	Between Groups	,099	3	,033	12,986	,002
	Within Groups	,020	8	,003		
	Total	,119	11			

Como se pode verificar, não existem diferenças significativas entre os valores da firmeza das diferentes bases dermatológicas armazenadas a 20°C ($p>0,05$). Todavia, a aplicação do teste H.S.D. de Tukey demonstrou que, em relação à adesividade, existem diferenças significativas entre as bases E3 e E8 relativamente às bases F1 e G1.

Nas Figuras 27 e 28 estão representados, respectivamente, os gráficos “box-plot” correspondentes à firmeza e à adesividade das bases armazenadas a 20°C. Como se pode verificar, o creme base P/S (F1) e o gel base (G1) apresentam maior dispersão inter-quartis para os valores da firmeza e da adesividade que as bases A/S e A/S/A. Além disso, estas bases apresentaram valores de adesividade significativamente mais baixos que o creme base F1 e o gel G1.

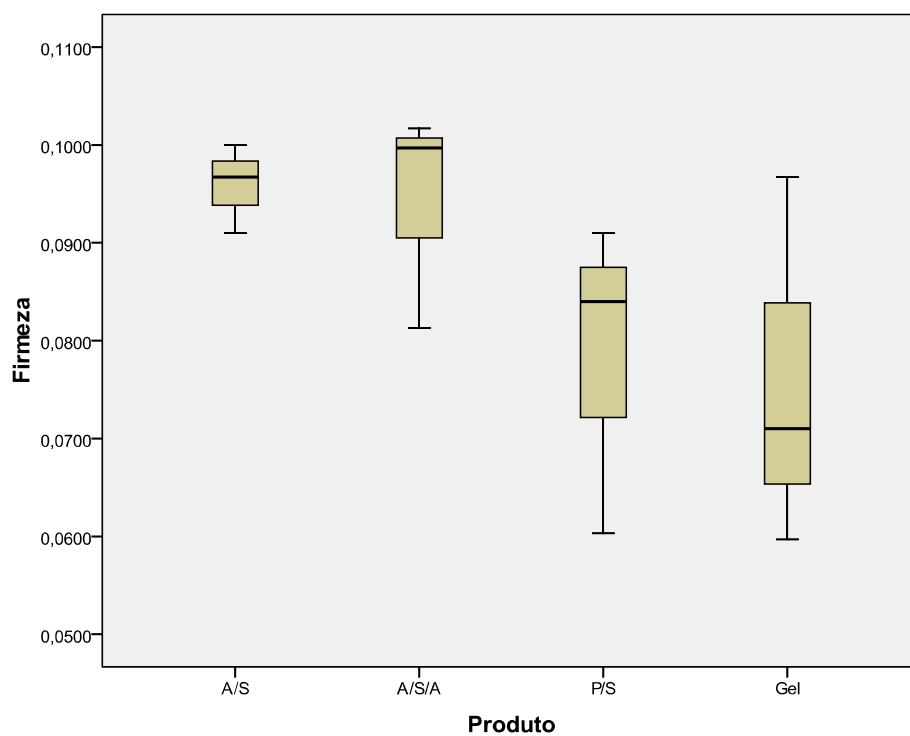


Figura 27 – Firmeza (N) das bases dermatológicas armazenadas a 20°C.

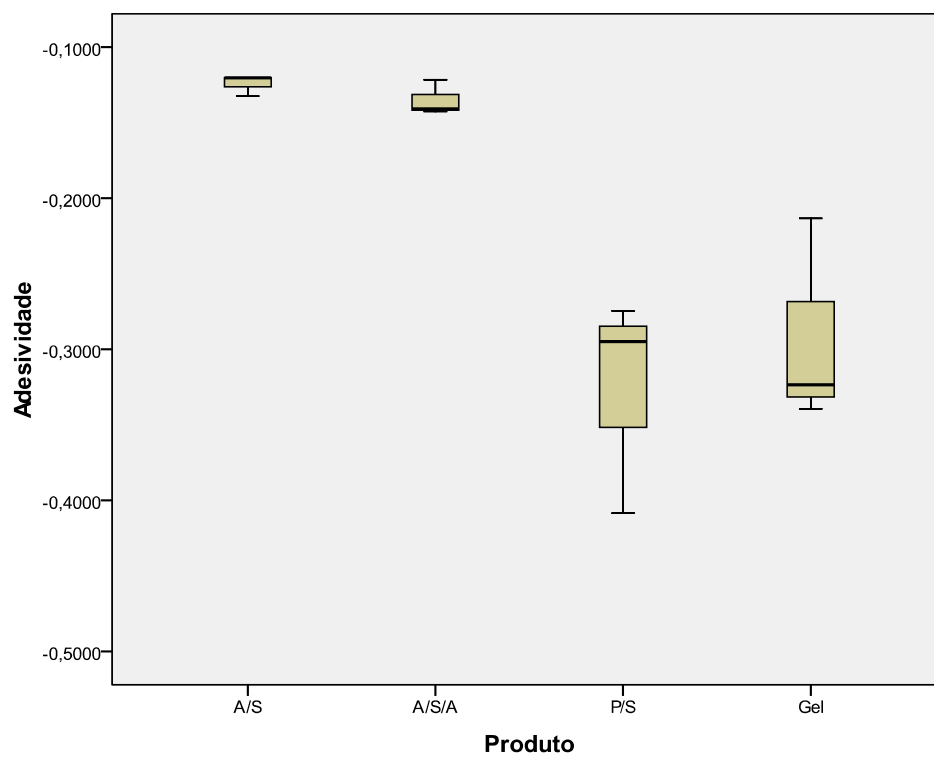


Figura 28: Adesividade (N.mm) das bases dermatológicas armazenadas a 20°C.

Como se pode verificar na Tabela X, não existem diferenças significativas entre os valores da firmeza das diferentes bases dermatológicas armazenadas a 40°C ($p>0,05$), mas em relação à adesividade existem diferenças significativas ($p<0,05$) entre as várias bases.

Tabela X: Análise de variância das bases dermatológicas armazenadas a 40°C.

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Firmeza	Between Groups	,000	3	,000	,022	,995
	Within Groups	,001	8	,000		
	Total	,001	11			
Adesividade	Between Groups	,047	3	,016	4,349	,043
	Within Groups	,029	8	,004		
	Total	,076	11			

Nas Figuras 29 e 30 estão representados, respectivamente, os gráficos “box-plot” correspondentes à firmeza e à adesividade das bases armazenadas a 40°C. O creme base F1 e o gel base G1 apresentaram valores de adesividade significativamente maiores que as restantes bases. Nestes casos, também se verificou maior dispersão inter-quartis nos valores da firmeza e da adesividade.

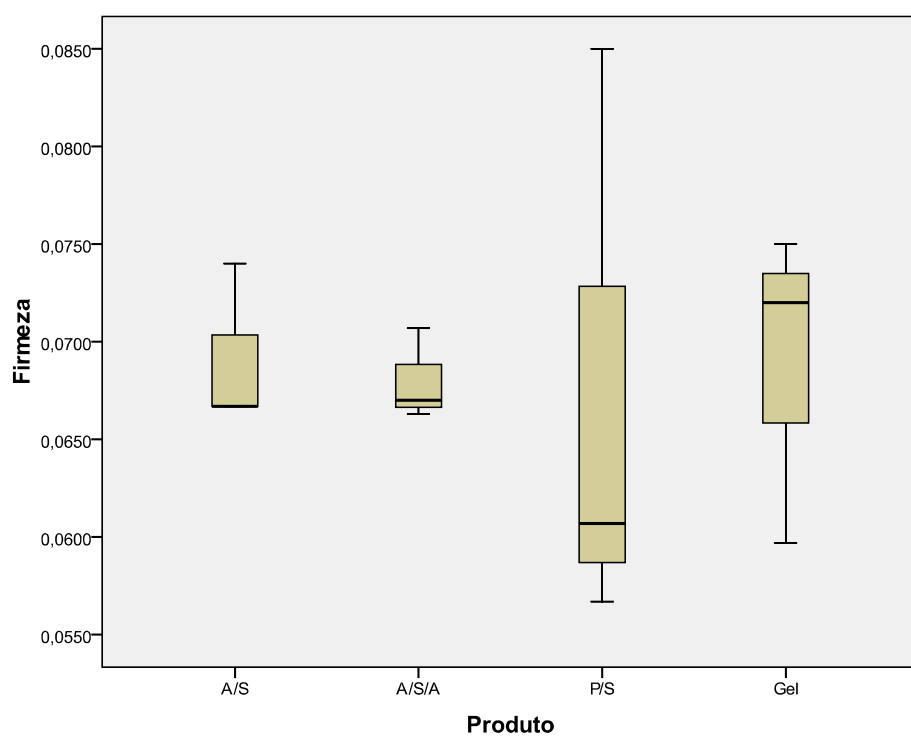


Figura 29: Firmeza (N) das bases dermatológicas armazenadas a 40°C.

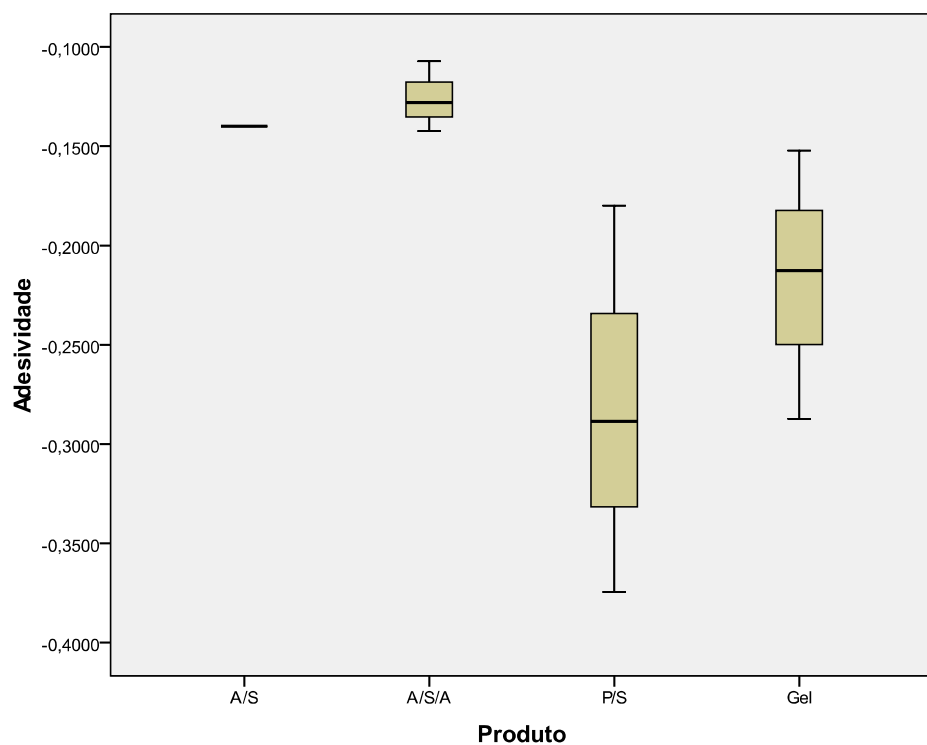


Figura 30: Adesividade (N.mm) das bases dermatológicas armazenadas a 40°C.

Como se pode verificar na Tabela XI não existem diferenças significativas entre os valores da firmeza e da adesividade das formulações contendo vitamina C armazenadas a 20°C ($p>0,05$).

Tabela XI: Análise de variância das formulações contendo vitamina C armazenadas a 20°C.

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Firmeza	Between Groups	,016	3	,005	2,516	,132
	Within Groups	,017	8	,002		
	Total	,033	11			
Adesividade	Between Groups	,069	3	,023	3,720	,061
	Within Groups	,049	8	,006		
	Total	,118	11			

Nas Figuras 31 e 32 estão representados, respectivamente, os gráficos “box-plot” correspondentes à firmeza e à adesividade das formulações contendo vitamina C armazenadas a 20°C. Como se pode verificar, os valores da firmeza e da adesividade do gel apresentaram maior heterogeneidade. O gel com vitamina C (G1A) armazenado a 20°C apresentou maiores valores de firmeza que os cremes contendo a mesma vitamina. Quanto à adesividade, verificaram-se valores mais elevados deste parâmetro no caso do gel e do creme anidro.

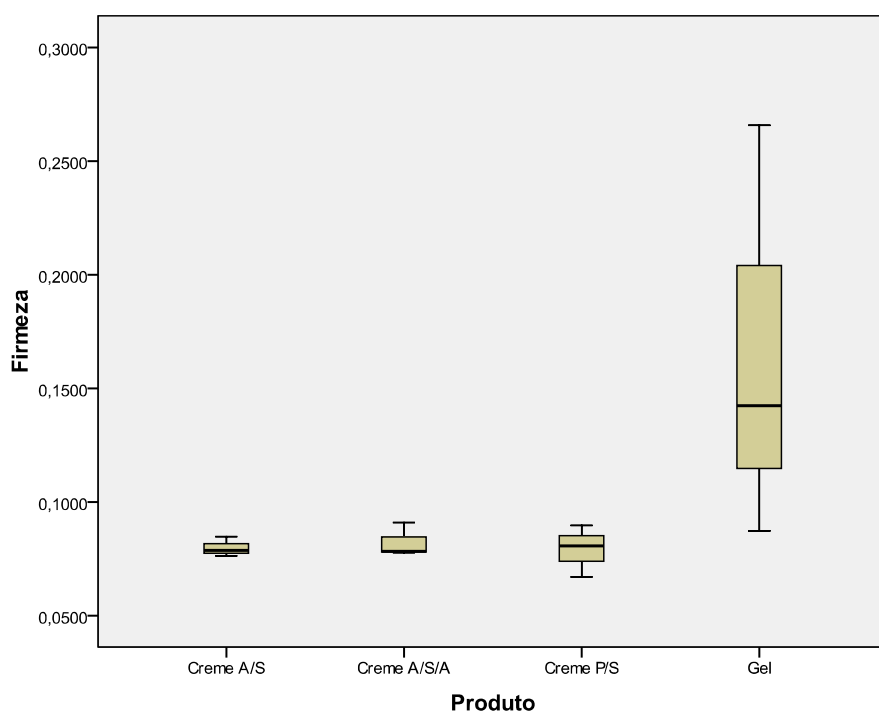


Figura 31: Firmeza (N) das formulações contendo vitamina C armazenadas a 20°C.

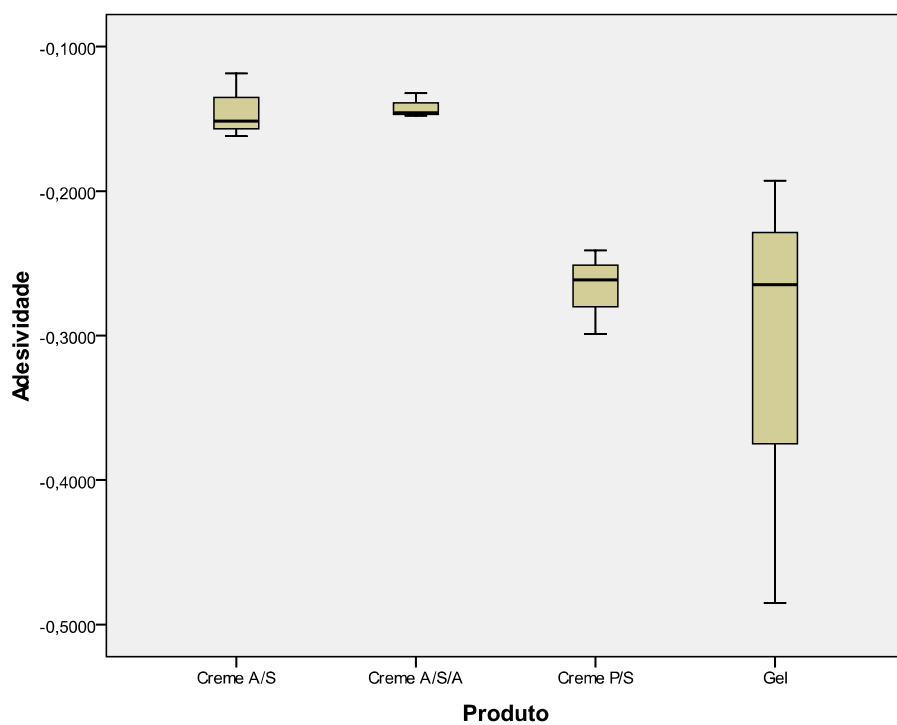


Figura 32: Adesividade (N.mm) das formulações contendo vitamina C armazenadas a 20°C.

Como se pode verificar na Tabela XII não existem diferenças significativas entre os valores da firmeza e da adesividade das preparações contendo vitamina C armazenadas a 40°C ($p>0,05$).

Tabela XII: Análise de variância das formulações contendo vitamina C armazenadas a 40°C.

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Firmeza	Between Groups	,009	3	,003	,924	,472
	Within Groups	,025	8	,003		
	Total	,034	11			
Adesividade	Between Groups	,060	3	,020	2,570	,127
	Within Groups	,062	8	,008		
	Total	,121	11			

Nas Figuras 33 e 34 estão representados, respectivamente, os gráficos “box-plot” correspondentes à firmeza e adesividade das formulações contendo vitamina C, armazenadas a 40°C. Os valores da firmeza do gel foram os que apresentaram maior intervalo inter-quartis. No caso da adesividade, não só o gel contendo vitamina C, mas também o creme anidro apresentaram variações acentuadas em relação à mediana.

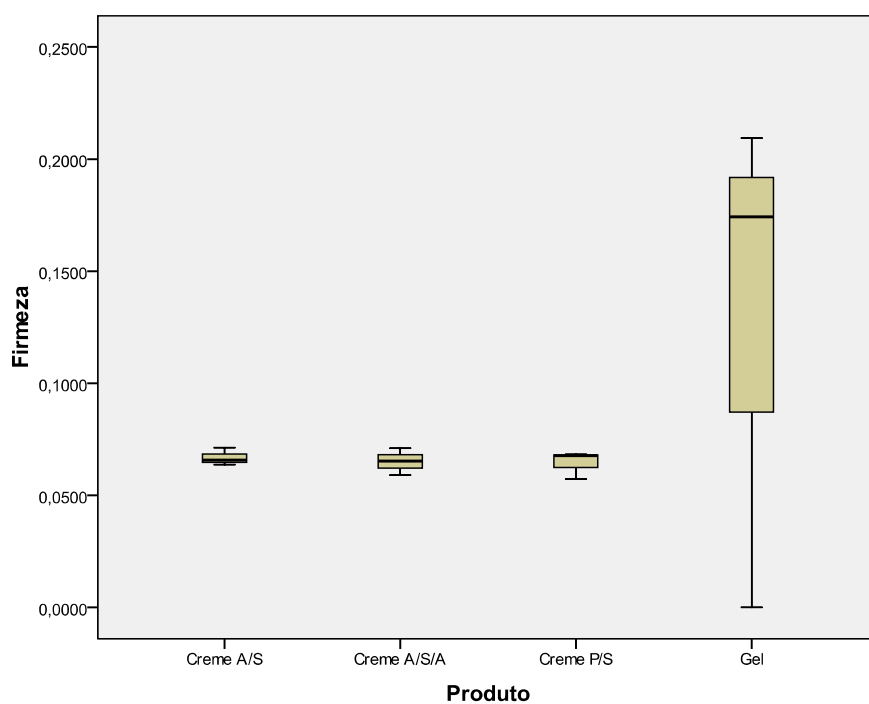


Figura 33 – Firmeza (N) das formulações contendo vitamina C armazenadas a 40°C.

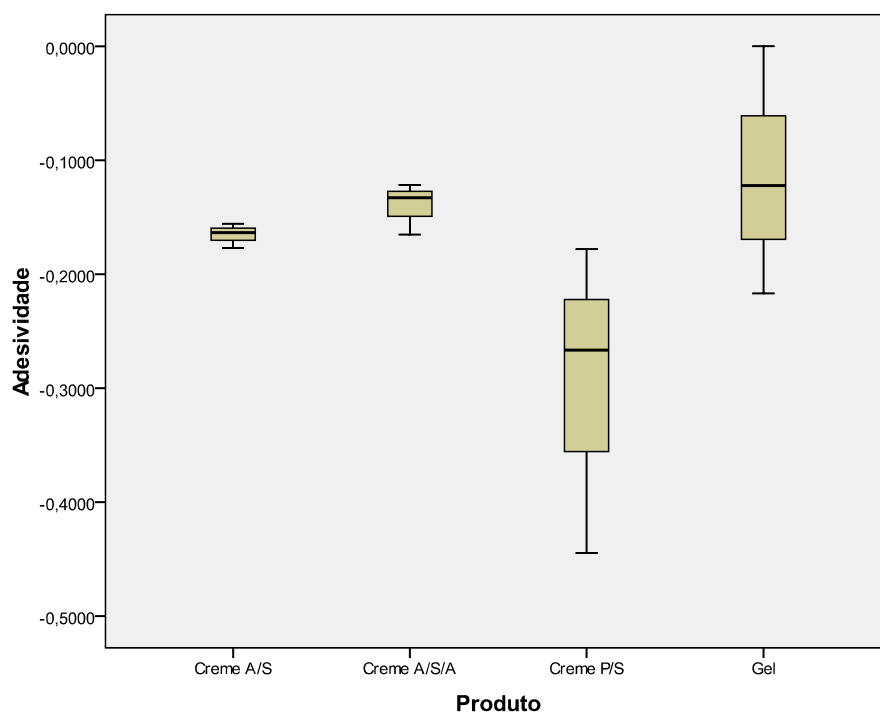


Figura 34: Adesividade (N.mm) das formulações contendo vitamina C armazenadas a 40°C.

4.4. Ensaios reológicos

A análise reológica das emulsões semi-sólidas e dos géis de silicone foi realizada conforme descrito no ponto 3.3.4. A seguir são apresentados os gráficos da tensão de corte *versus* a razão de corte das formulações armazenadas a 20°C. Para cada formulação são apresentados os reogramas obtidos aos 8, 30 e 90 dias após a preparação. A compreensão adequada das propriedades reológicas de produtos cosméticos e dermofarmacêuticos é essencial para o seu desenvolvimento, avaliação da estabilidade e desempenho.

Embora a determinação da viscosidade seja um critério adequado para a avaliação da estabilidade das emulsões, o seu uso em estudos de estabilidade não está relacionado com valores absolutos de viscosidade, mas com a avaliação das alterações desta propriedade durante o tempo de armazenamento.

Pela análise dos reogramas, pode-se verificar que as formulações não obedeceram à lei de Newton, sendo então consideradas fluidos não-Newtonianos.

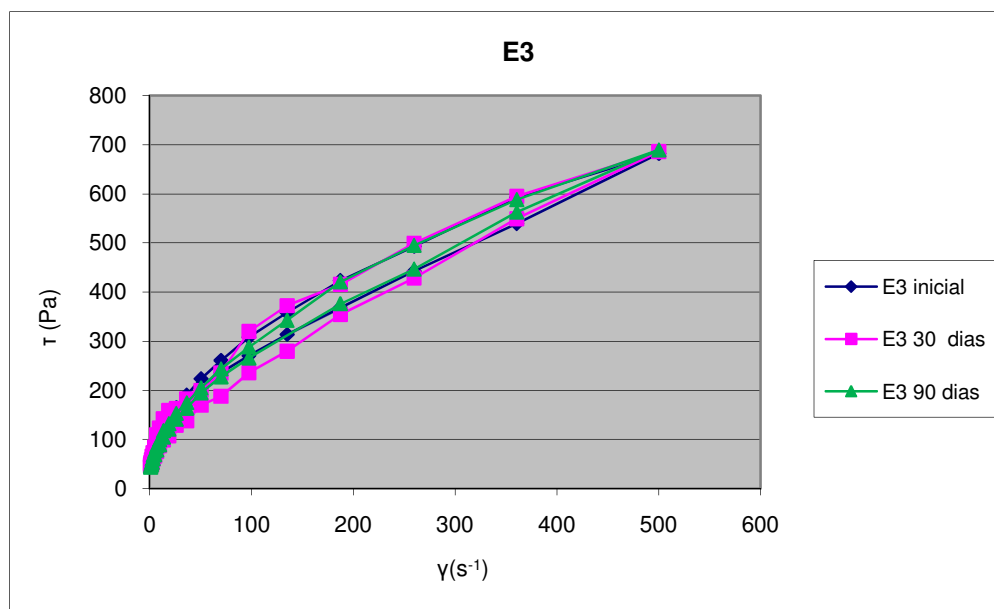


Figura 35: Reograma do creme A/S a 20°C.

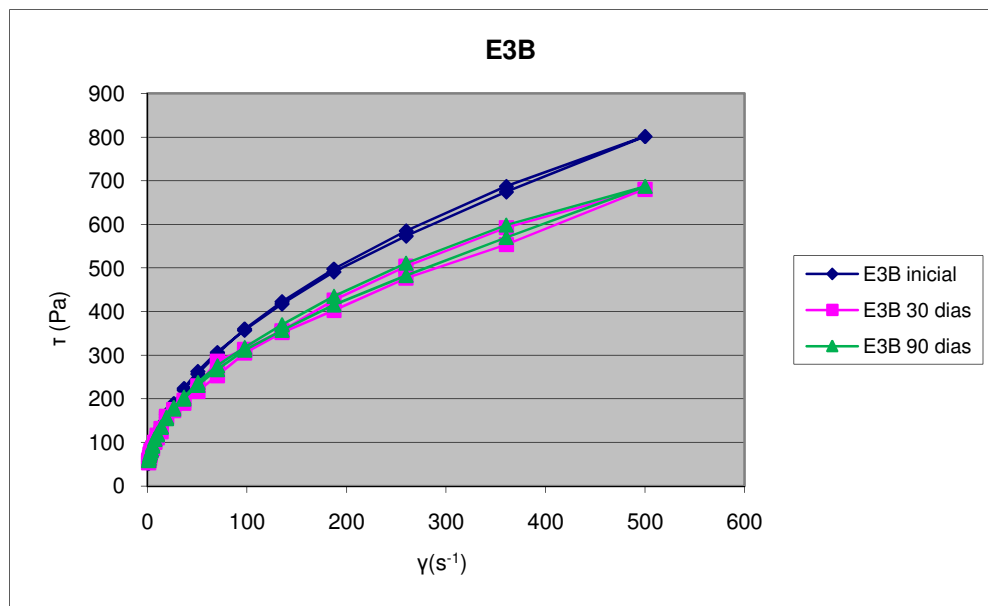


Figura 36: Reograma do creme A/S com vitamina C a 20°C.

Os reogramas do creme A/S (E3), obtidos ao longo do tempo, são praticamente sobreponíveis, o que significa que esta amostra não sofreu alteração com o tempo de armazenamento a 20°C. Esta preparação apresentou um comportamento reofluidificante, com tixotropia (Figura 35).

Oito dias após a preparação, o creme A/S com vitamina C (E3B) apresentou maior viscosidade que a respectiva base (E3). Todavia, verificou-se uma diminuição da sua viscosidade ao fim de 30 e de 90 dias de armazenamento. Esta preparação apresentou um comportamento reofluidificante, mas praticamente ausência de tixotropia (Figura 36).

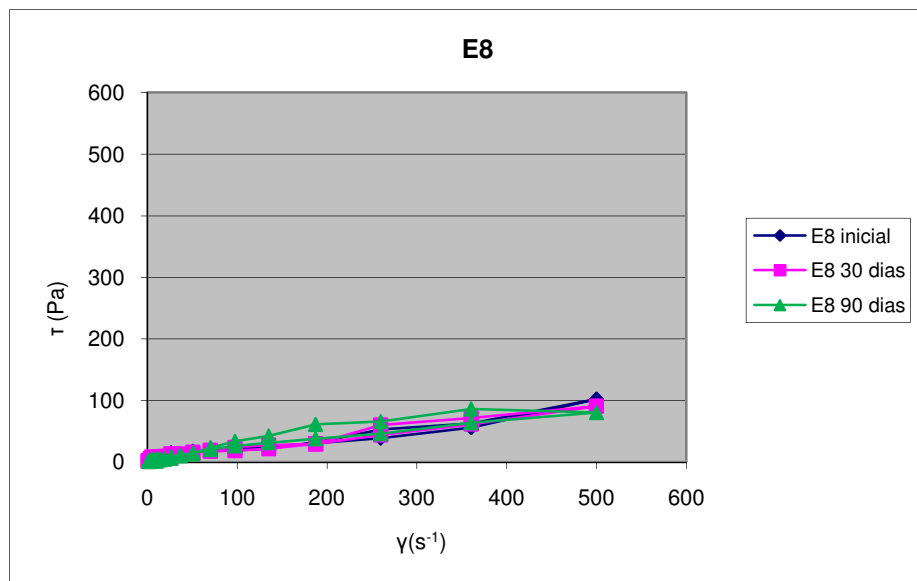


Figura 37: Reograma do creme A/S/A a 20°C.

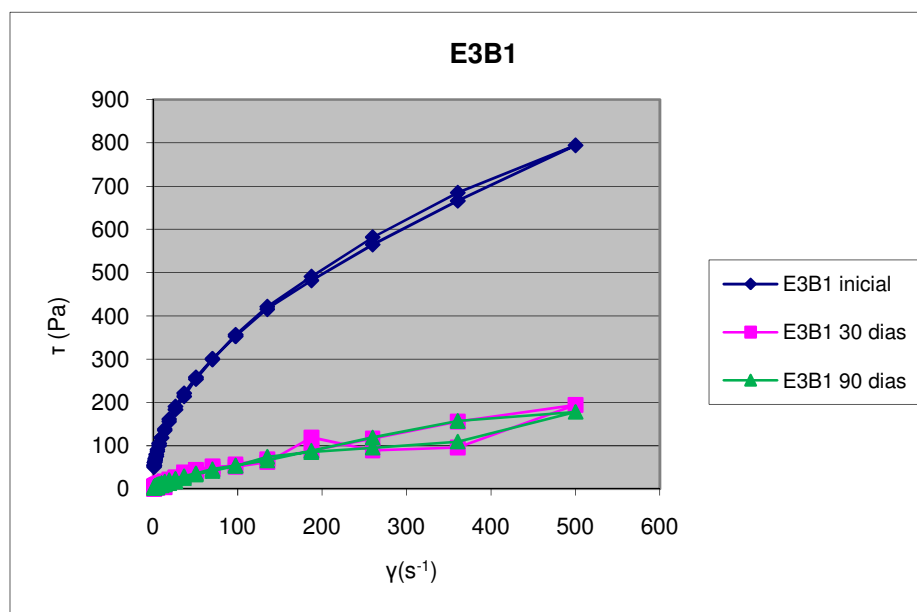


Figura 38: Reograma do creme A/S/A com vitamina C a 20°C.

O gráfico da Figura 37 permite verificar que o creme A/S/A sem vitamina C (E8) apresentou valores muito baixos de viscosidade, comparativamente com o creme A/S

(E3), demonstrando aparentemente um comportamento do tipo Newtoniano. Além disso, no caso do creme E8 não se verificaram alterações reológicas ao longo do tempo.

Diferentes trabalhos que estudaram a estabilidade de emulsões múltiplas também relataram a diminuição da viscosidade aparente em relação às correspondentes emulsões simples, sugerindo que essa alteração da viscosidade está relacionada com a diminuição do tamanho ou rompimento das gotículas da fase intermédia (Nakhare, 1996; Ferrari, 2002; Vasiljevic, 2005), ou ainda, com o aumento do volume da fase externa da emulsão múltipla (Vasiljevic, 2005).

Como se pode verificar na Figura 38, o creme A/S/A contendo vitamina C (E3B1) apresentou uma diminuição drástica da viscosidade ao fim de 30 dias de armazenamento, tendo mantido o mesmo perfil aos 90 dias.

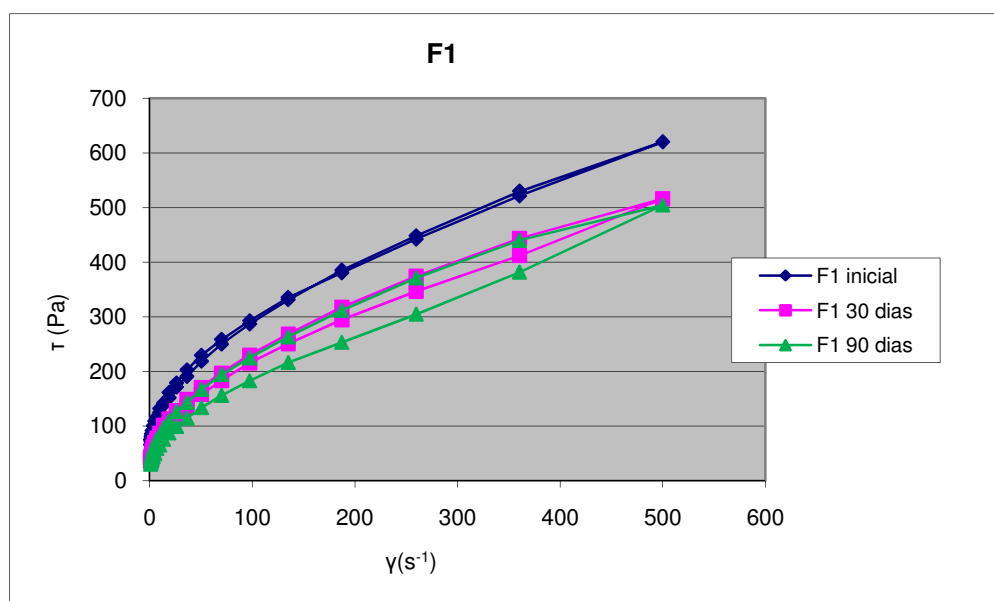


Figura 39: Reograma do creme anidro a 20°C.

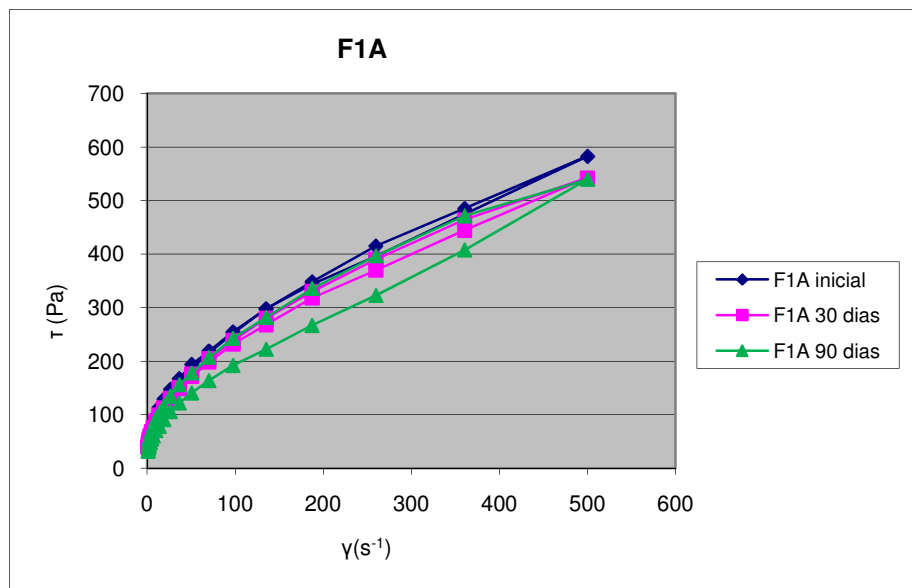


Figura 40: Reograma do creme anidro com vitamina C a 20°C.

Como se pode verificar no gráfico da Figura 39, o creme anidro P/S (F1) apresentou uma diminuição da viscosidade com o tempo e um aumento da tixotropia. O creme anidro contendo vitamina C (F1A) (Figura 40) apresentou uma ligeira diminuição da viscosidade aos 30 e aos 90 dias e um aumento da tixotropia, mantendo, no entanto o comportamento reofluidificante.

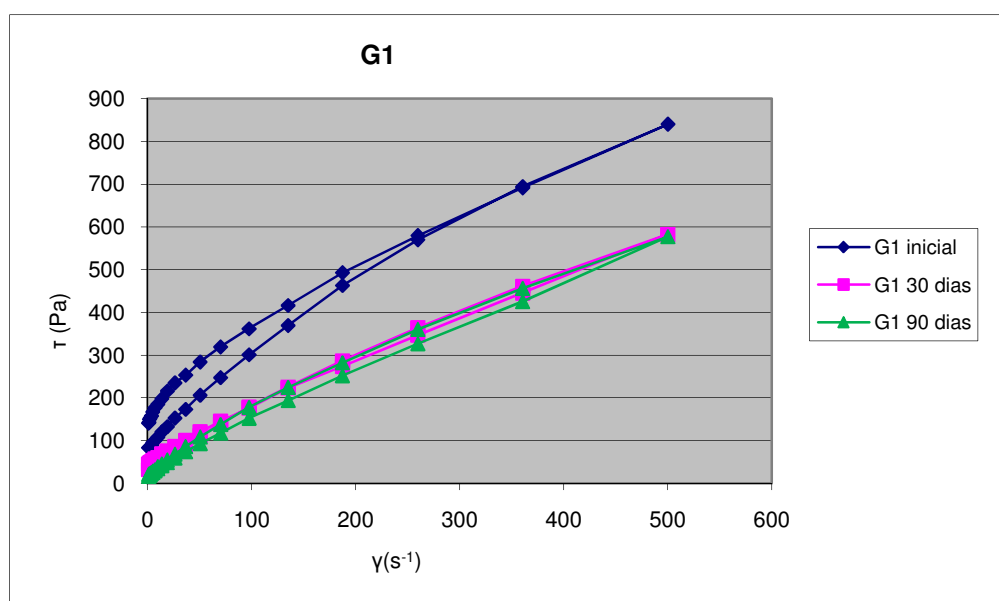


Figura 41: Reograma do gel de dimeticone a 20°C.

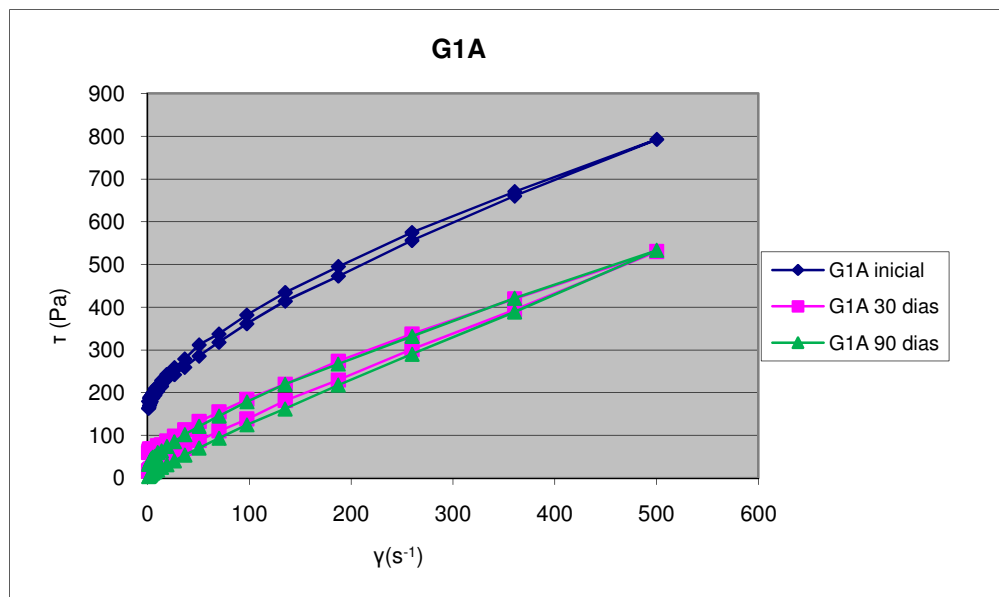


Figura 42: Reograma do gel com vitamina C a 20°C.

O gel G1 (Figura 41) apresentou uma diminuição acentuada da viscosidade ao fim de 30 dias, mantendo-se o mesmo perfil aos 90 dias. Foram obtidos resultados semelhantes com o gel contendo vitamina C (Figura 43), sendo de salientar, neste caso, um ligeiro aumento da tixotropia com o tempo. Todavia, a presença da vitamina C parece não ter influenciado a viscosidade dos geles.

Tal como no caso dos cremes, tanto o gel base como o gel com vitamina C apresentaram comportamento reofluidificante, o que está de acordo com estudos que relatam que várias formulações farmacêuticas e cosméticas apresentam este tipo de comportamento, principalmente os géis (Kim, 2003; Ribeiro, 2004) e as emulsões (Korhonen, 2001; Mambro, 2003; Buhse, 2005).

Devido à instabilidade de alguns cremes A/S e A/S/A armazenados a 40°C, só foi realizado o estudo reológico dos cremes anidros e dos géis com e sem vitamina C.

À temperatura de 40°C, conforme a Figura 43 e a Figura 44, o creme anidro P/S e o creme anidro P/S com Vitamina C tiveram um comportamento reofluidificante, e nota-se o aumento da tixotropia, tal como nos reogramas correspondentes às determinações efectuadas à temperatura de 20°C, o que sugere que a temperatura não teve influência relevante no comportamento reológico destas formulações.

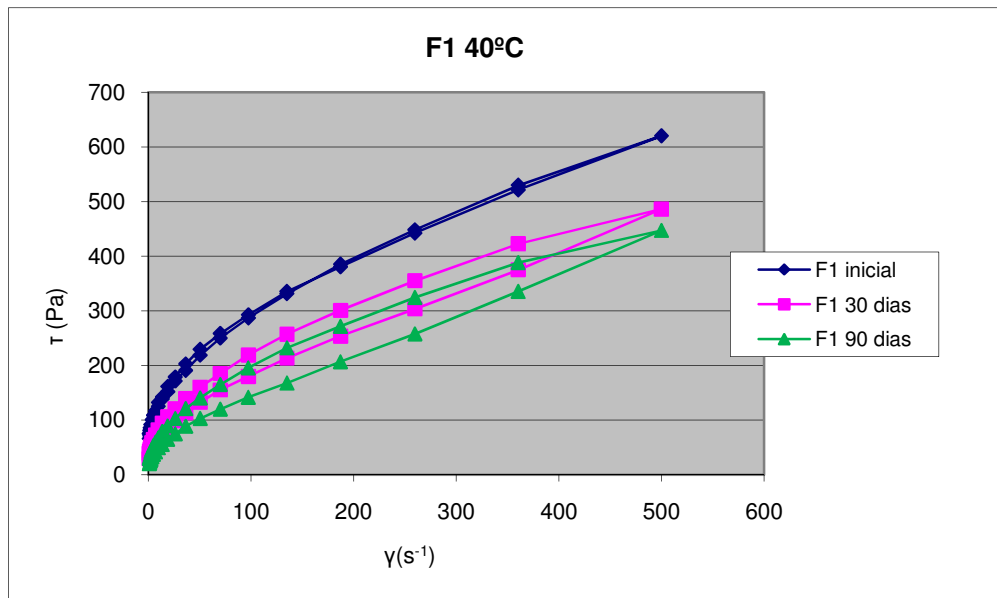


Figura 43: Reograma do creme anidro P/S a 40°C

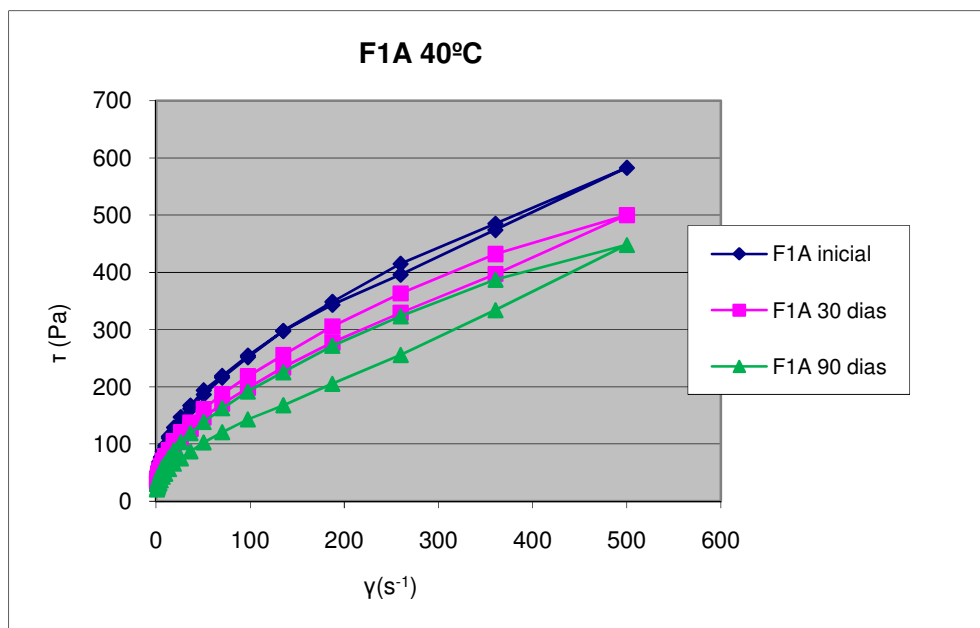


Figura 44: Reograma do creme anidro P/S com Vit. C a 40°C

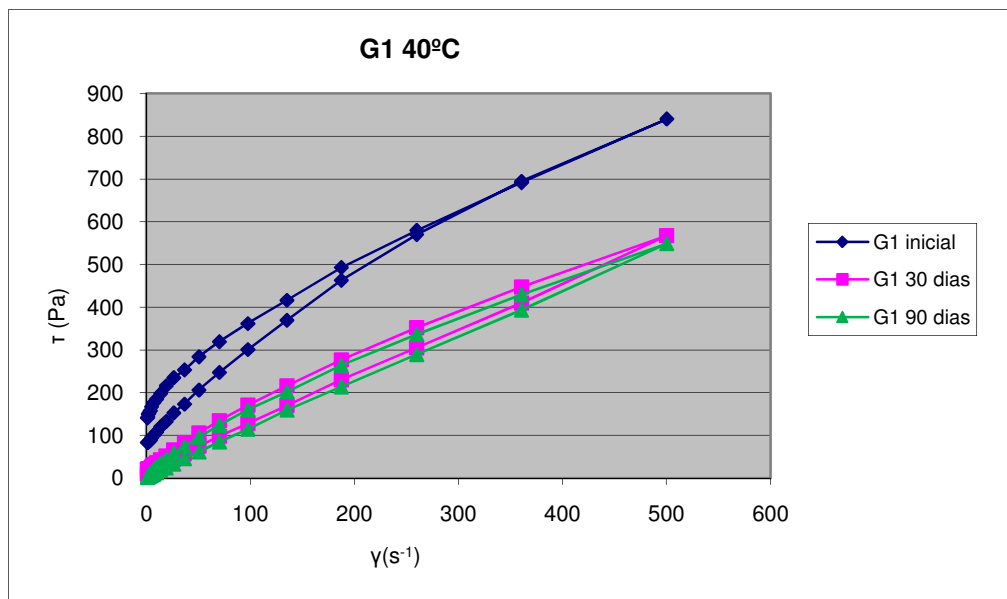


Figura 45: Reograma do gel base de dimeticone a 40°C

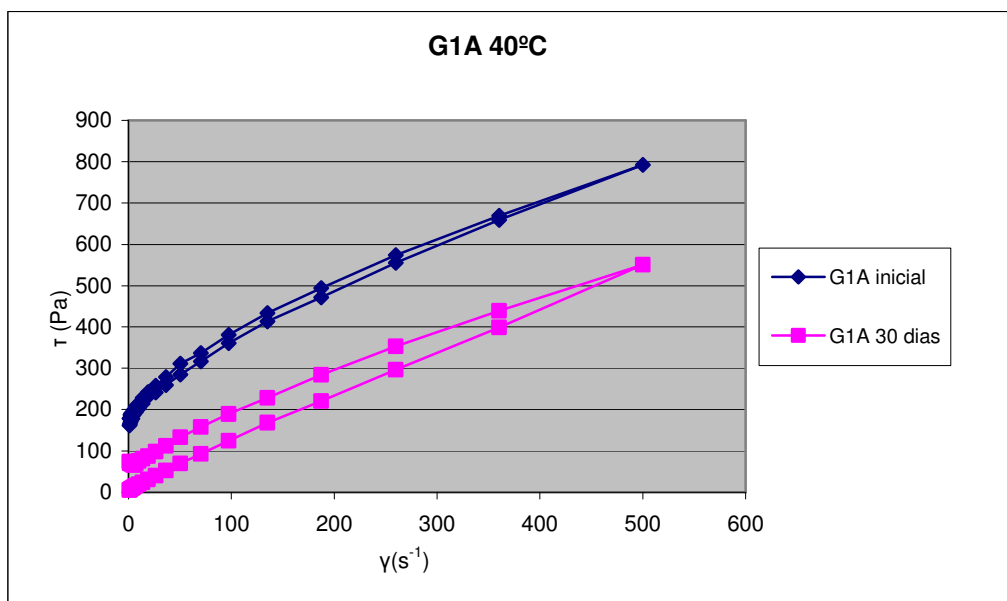


Figura 46: Reograma do gel com vitamina C a 40°C

O gel base de dimeticone e o gel com Vitamina C armazenados a 40°C (Figura 45 e Figura 46), apresentaram uma diminuição acentuada da viscosidade com o tempo e um aumento da tixotropia. Todavia, no caso do gel com vitamina C, não foi possível efectuar

a determinação da viscosidade ao fim de 90 dias, pois este gel apresentava-se demasiado fluido.

4.5. Doseamento do teor de vitamina C

O método de doseamento da vitamina C por espectrofotometria de UV/Vis demonstrou ser linear para a gama de concentrações ensaiadas, tendo sido obtido um coeficiente de determinação (R^2) de 0,9994.

Na Figura 47 está representado o gráfico Absorvência *versus* concentração das soluções padrão de vitamina C.

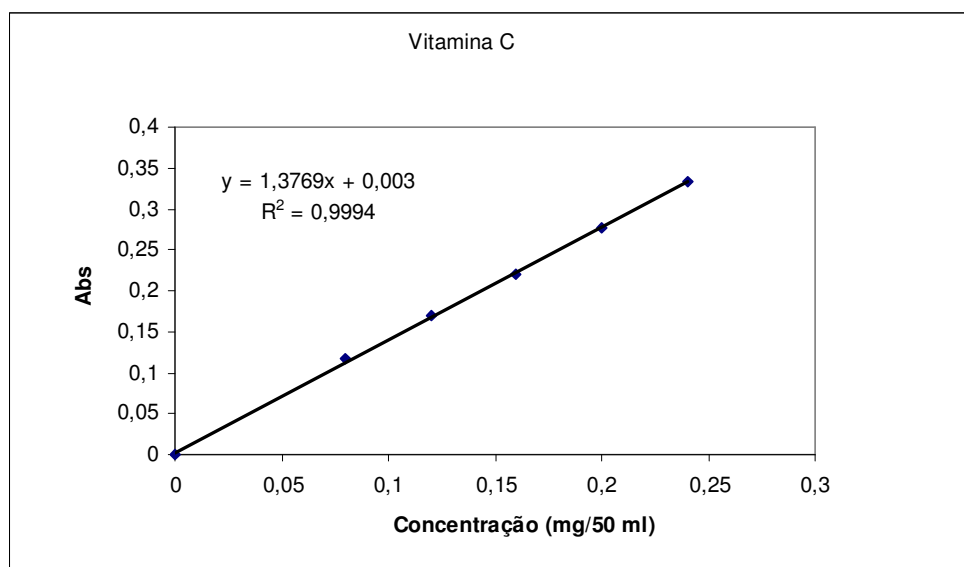


Figura 47: Linearidade de resposta do detector.

Nas Figuras 48 e 49 estão representados os resultados do doseamento da vitamina C ao fim de 30 e de 90 dias, das amostras armazenadas a 20°C e a 40°C, respectivamente.

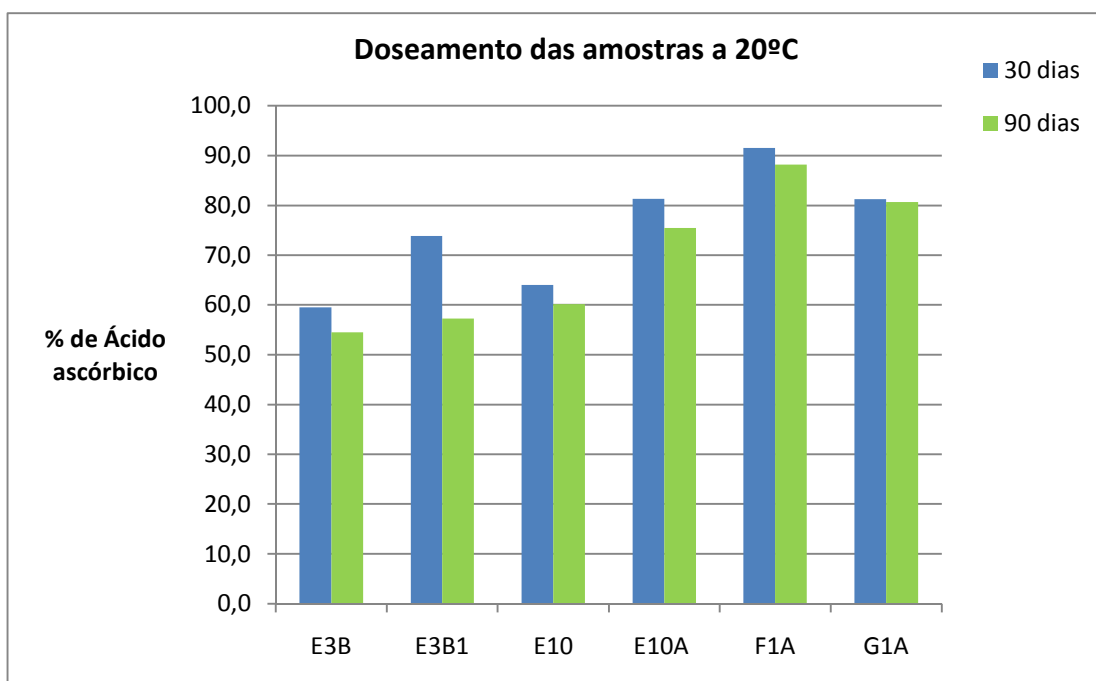


Figura 48: Doseamento da vitamina C das amostras armazenadas a 20°C

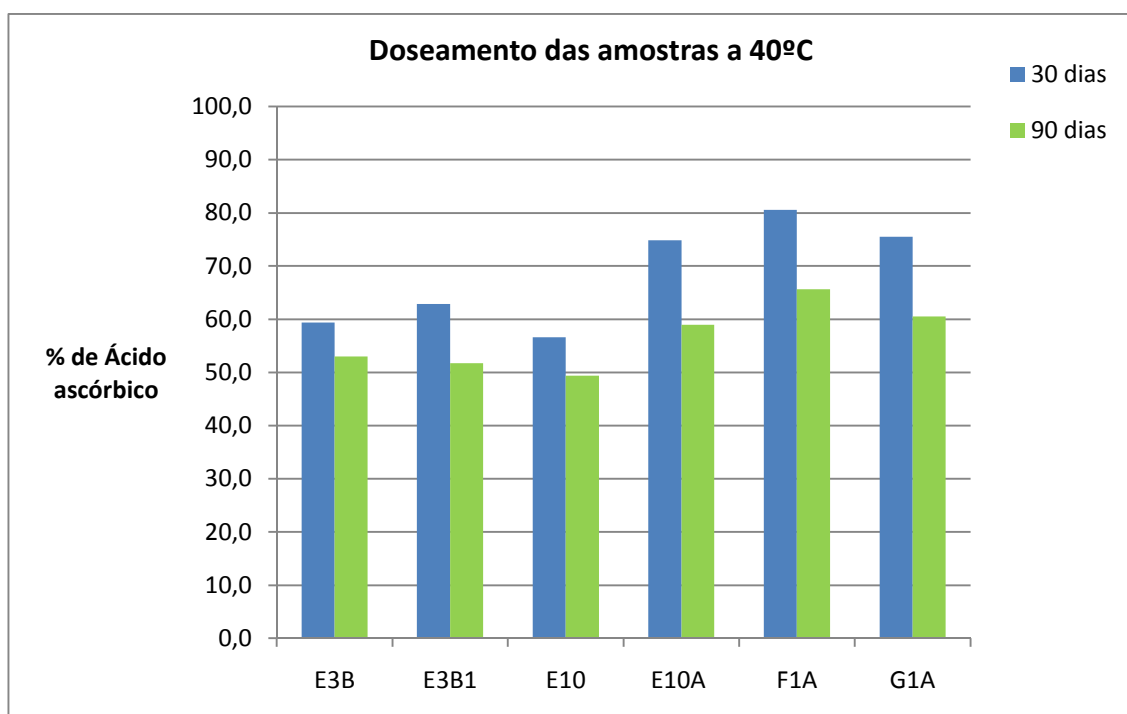


Figura 49: Doseamento da vitamina C das amostras armazenadas a 40°C

Todas as formulações desenvolvidas neste trabalho diminuíram o teor da vitamina C ao longo do tempo de armazenamento, tanto a 20°C como a 40°C. Como se pode observar na Figura 48, verificou-se que nas amostras a 20°C o teor de vitamina C é superior ao teor das amostras a 40°C (Figura 49), visto que a vitamina C é uma substância termossensível.

Nos seus estudos, Maia *et al.* (2006) também verificaram que uma emulsão A/O contendo ácido ascórbico armazenada a 40°C apresentava uma acentuada degradação desta vitamina. As condições de armazenamento a elevadas temperaturas demonstraram que a degradação da vitamina C variou em função da temperatura e apresentou diferenças significativas em relação às emulsões armazenadas a 5°C e a 24°C. Este resultado era esperado devido ao facto de a vitamina C oxidar facilmente com a elevação da temperatura, além de se degradar também pela acção da luz e na presença de oxigénio (Gallarate, 1999).

A elevada instabilidade do ácido ascórbico em soluções aquosas foi comprovada nos estudos de Austria *et al.* (1997) que demonstraram perdas de 63 e de 100 % no teor desta vitamina quando armazenada à temperatura ambiente e a 42°C, respectivamente, após 60 dias ao abrigo da luz.

A 20°C o creme A/S (E3B) foi a formulação que apresentou a menor percentagem de vitamina C ao fim de 3 meses. A 40°C o creme A/S com metabissulfito de sódio (E10) foi o que apresentou o menor teor de vitamina C, o que sugere que, neste caso, a presença de um antioxidante não melhorou a estabilidade da vitamina.

Os cremes correspondentes a emulsões múltiplas E3B1 e E10A mantiveram maiores teores de vitamina do que os cremes simples E3B e E10. A mesma conclusão foi encontrada nos estudos feitos por Arnejo *et al.* (2001). Estes autores prepararam emulsões múltiplas e simples contendo vitamina C e concluíram que a emulsão múltipla A/S/A protegia mais o ácido ascórbico que a emulsão simples A/S.

A análise dos resultados obtidos permite ainda verificar que o creme anidro P/S (F1A), nas duas temperaturas testadas, manteve o maior teor de vitamina C. Este facto comprova que a ausência de água na formulação influencia positivamente a estabilidade da vitamina C.

Dahms e Tagawa (1996) também realizaram estudos com emulsões do tipo propilenoglicol/silicone contendo ácido ascórbico. Os resultados destes estudos demonstraram que as amostras armazenadas durante 6 semanas a 25°C, apresentaram boa estabilidade.

Os resultados da análise de variância (ANOVA, $\alpha=0,05$) relativos ao doseamento do teor de vitamina C, utilizando o programa estatístico “SPSS for Windows”, versão 17.0 (SPSS Inc., USA) das amostras armazenadas a 20°C estão representados na Tabela XIII. Como se pode verificar, existem diferenças significativas ($p<0,05$) entre os valores do teor de vitamina C das várias formulações armazenadas a 20°C.

Tabela XIII – Análise de variância das preparações armazenadas a 20°C.

ANOVA

Vitamina_C

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1508,372	3	502,791	5,709	,012
Within Groups	1056,905	12	88,075		
Total	2565,277	15			

Na Figura 50 está representado o gráfico “box-plot” correspondente ao doseamento do teor de vitamina C das formulações armazenadas a 20°C. O creme anidro e o gel armazenados a 20°C apresentaram percentagens de vitamina C mais elevadas que os cremes A/S e A/S/A.

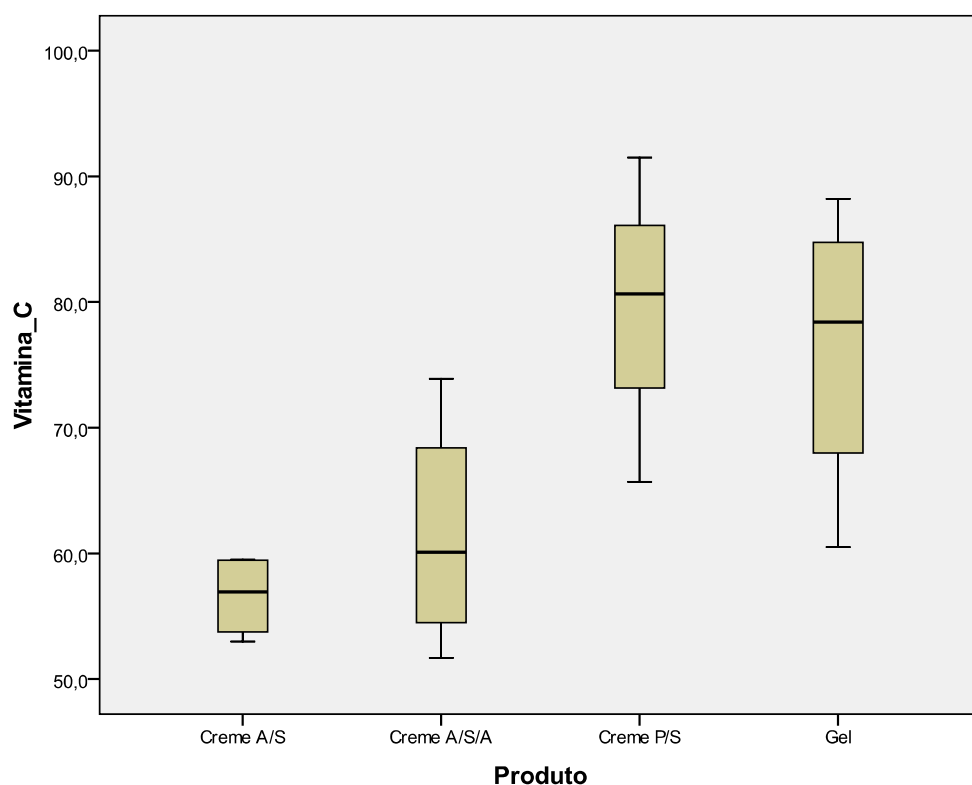


Figura 50: Gráfico “box-plot” correspondente ao doseamento do teor de vitamina C (%) das formulações armazenadas a 20°C.

Como se pode verificar na Tabela XIV, existem diferenças significativas ($p < 0,05$) entre os valores do teor de vitamina C das amostras armazenadas a 40°C.

Tabela XIV: Análise de variância das preparações armazenadas a 40°C.

ANOVA

Vitamina_C

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1239,814	3	413,271	7,113	,044
Within Groups	232,405	4	58,101		
Total	1472,219	7			

Na Figura 51 está representado o gráfico “box-plot” correspondente ao doseamento do teor de vitamina C das formulações armazenadas a 40°C. O creme anidro e o gel apresentaram percentagens de vitamina C mais elevadas que os cremes A/S e A/S/A. Estes resultados, fazem prever que as formulações anidras apresentam maior estabilidade química que os cremes A/S e A/S/A.

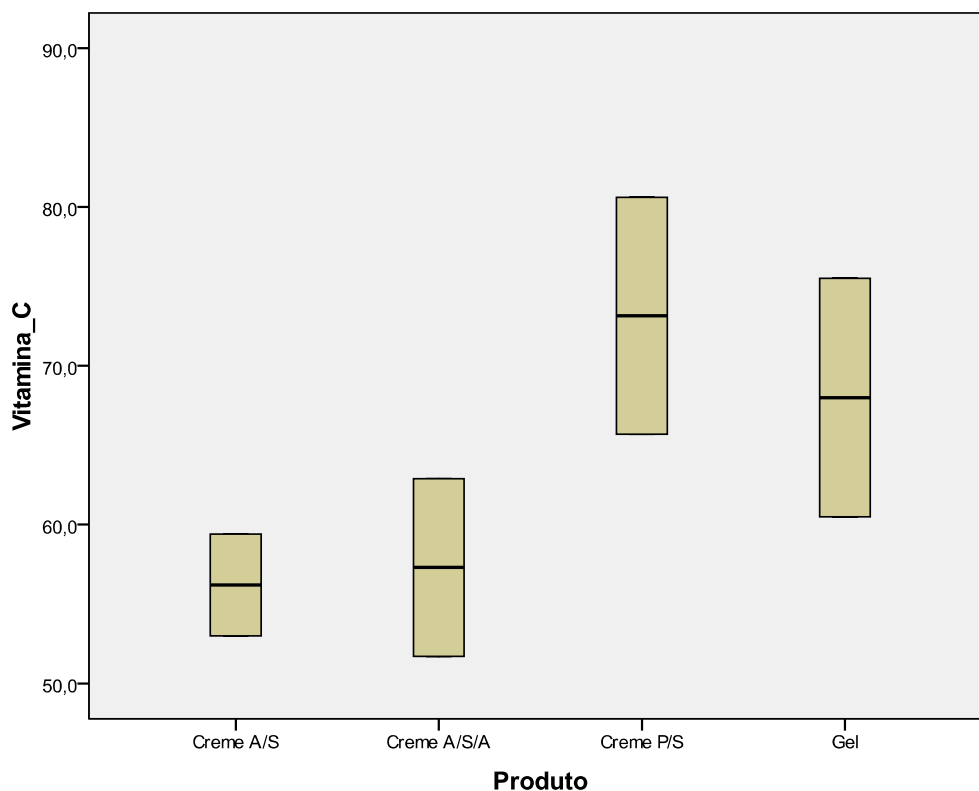


Figura 51 – Gráfico “box-plot” correspondente ao doseamento do teor de vitamina C (%) das formulações armazenadas a 40°C.

5. CONCLUSÕES

A vitamina C tem sido muito utilizada em produtos cosméticos e dermatológicos por apresentar importantes efeitos fisiológicos sobre a pele. Todavia, esta vitamina apresenta dificuldades na sua manipulação, inerentes ao seu alto risco de oxidação perante a luz, altas temperaturas e presença de água.

Neste trabalho, foi comprovado que a vitamina C incorporada em preparações semi-sólidas contendo água na sua composição, se oxida facilmente, conforme descrito na literatura.

É possível obter emulsões semi-sólidas água/silicone (A/S) com consistência adequada, utilizando dimeticone como fase externa e um agente emulsivo silicónico como o dimeticone copoliol-ciclometicone. A partir de 80% desta emulsão A/S (emulsão primária) e adicionando polissorbato 80 e água é possível obter uma emulsão múltipla A/S/A estável, com consistência semi-sólida adequada.

A incorporação de vitamina C na fase aquosa interna das emulsões semi-sólidas A/S e A/S/A não provocou alterações significativas na consistência destas preparações. Além disso, estas emulsões não sofreram alterações consideráveis na estabilidade física após 3 meses de armazenamento a 20º e a 40ºC. No entanto, a estabilidade química demonstrou ser baixa devido à existência de uma elevada percentagem de água nestas emulsões e tal como referido na literatura, a vitamina C em presença de água oxida facilmente. A adição de um antioxidante (metabissulfito de sódio) aos cremes A/S e A/S/A não provocou uma melhoria significativa na estabilidade química destas preparações.

Estes resultados conduziram ao desenvolvimento de formulações anidras (creme propilenoglicol/silicone e gel de silicone) com a finalidade de aumentar a estabilidade da vitamina C. O creme P/S contendo vitamina C apresentou consistência adequada, a qual sofreu apenas uma ligeira alteração com o tempo e com a temperatura de armazenamento, tendo também apresentado melhor estabilidade química que os cremes A/S e A/S/A.

O gel de silicone contendo vitamina C, apesar de ter apresentado melhor estabilidade química que os cremes A/S e A/S/A, apresentou desvantagens em termos de estabilidade física. De facto, este gel armazenado a 20ºC sofreu uma ligeira

diminuição da consistência, como comprovaram os ensaios de textura e de viscosidade, mas a 40°C liquefez completamente. Provavelmente, a degradação sofrida pela vitamina C a 40°C deu origem a produtos que provocaram a ruptura da estrutura do gel.

Nas condições experimentais do presente trabalho foi possível concluir que o uso da vitamina C em preparações anidras permite obter melhores resultados devido à ausência de água.

Das várias formulações à base de silicones contendo vitamina C, desenvolvidas neste trabalho, o creme anidro P/S foi o que apresentou resultados mais satisfatórios. Além de apresentar melhores características de estabilidade física e química, este creme é fácil de preparar e apresenta boas características emolientes e hidratantes, devido à percentagem elevada de propilenoglicol.

Apesar de ser possível desenvolver formulações semi-sólidas contendo vitamina C, com características físicas estáveis, deve-se recomendar o seu armazenamento em frigorífico a 5-8°C, de modo a manter a sua estabilidade química, prolongado assim o prazo de validade.

Como perspectivas futuras seria importante a continuação dos estudos da estabilidade de formulações cosméticas contendo vitamina C, após armazenamento a baixas temperaturas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Acofarma. Fichas de Informação Técnica. Dimeticona Copoliol-Ciclometicona. Acedido em 27/06/2008, disponível em: <http://www.acofarma.com/pdf/htm/d042.htm>

Akhtar, N., Yazan, Y. (2008). Formulation and in-vivo evaluation of a cosmetic multiple emulsion containing vitamin C and wheat protein. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Science*, 21 (1), 45-50.

Allen Jr, L. V., Popovich, N.G., Ansel, H. C. *Formas Farmacêuticas e Sistemas de liberação de fármacos*. 8ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2007, 420-456.

Almeida, I. F., Bahia, M. F. (2006) Evaluation of physical stability of two oleogels. *International Journal of Pharmaceutics*, 327, 73-77.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de estabilidade de produtos cosméticos. 2004. v.1.

Arnejo, N., Garcia, M. C., Lorenzo V. (2001). Obtención de emulsiones múltiples W/S/W y su utilización como vehículo de Vitamina C. XV Congreso latinoamericano e Ibérico de Químicos Cosméticos, 418-425.

Aserin, A. *Multiple Emulsion: Technology and Applications*. New York: John Wiley & Sons Ltda, 2007, 45-62.

Assis, A. Jr. Silicones. Acedido a 10/07/2008, disponível em <http://www.silaex.com.br/silicone.htm>

Aulton, M. E. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2ªed. Porto Alegre: Artmed, 2005, 56-73, 349-364.

Avendano-Gomez, J.R.; Grossiord, J.L.; Clause, D. (2005). Study of mass transfer in oil-water-oil multiple emulsions by differential scanning calorimetry. *Journal of Colloid Interface Science*, 290, 533-545.

Axel Benichout. (2006). W/O/W double emulsions stabilized with WPI polysaccharide complexes. *Colloids and surfaces A: Physicochemical Engineering Aspects*, 234-238.

Baillet, A. (1994). Emulsion multiple de type L/H/L: étude de l'obtention et du mécanisme de libération. *International Journal of Cosmetology Science*, 16, 1-15.

Baquerizo, I., Ruiz, M. A., Holgado, J. A., Cabrerizo, M. A., Gallardo, V. (2000). Measurement of dynamic surface tension to determine critical micellar concentration in lipophilic silicone surfactants. *Il Farmaco*, 55, 583-589.

Baquerizo, I., Ruiz, M. A., Holgado, J. A., Cabrerizo, M. A., Gallardo, V. (2000). Measurement of dynamic surface tension to determine critical micellar concentration in lipophilic silicone surfactants. *Il Farmaco*, 55, 583-589.

Barata, E. A. F. (2002). *A Cosmetologia - Princípios Básicos*. 2ª ed. Lisboa: Fim de Século, 134- 140.

Buchli, L. (2002). Radicais livres e antioxidants. *Cosmetic & Toiletries*, 14, 54-57.

Buhse, L., Kolinski, R., Westenberger, B. (2005). Topical drug classification. *International Journal of Pharmaceutics*, 295(13), 101-112.

Cadenas, E., Packer, L. *Handbook of Antioxidants*. 2.ed. Edição de CRC Press: Michigan, 2001, 117-147.

Castro, A. G., Covas, J. A., Diogo, A. C. *Reologia e suas aplicações industriais*. Instituto Piaget: Lisboa, 2001, 185-218.

Cheng, Y. S., Lam, K.W., Ng, K. M., Ko, R.K. M., Wibowo, C. (2008). *An Integrative Approach to Product Development – A Skin-Care Cream*, Computers and Chemical Engineerin. Acedido a 06/01/2009, disponível em:
www.10.1016/j.compchemeng.2008.10.010.

Clément, P., Laugel, C., Marty, J.P. (2000). In vitro release of caffeine from concentrated W/O emulsions: effect of formulation parameters. *International Journal of Pharmaceutics*, 207, 7-20.

Colven, R. M., Pinnell, S. R. (1996). Topical Vitamin C in aging. *Clinics in Dermatology*, 14, 224-234.

Dahms, G., Tagawa, M. Novel Multiple Phase Emulsions for Stable Incorporation of Vitamin C Derivatives and Enzymes, 1996 IFSCC platform presentation, Sydney, Australia.

Dalcin, K. B., Schaffazick, S. R., Guterres, S. S. (2003). Vitamina C e seus derivados em produtos dermatológicos: Aplicações e estabilidade. *Caderno de Farmácia da Universidade Federal do Rio grande do Sul*, 19 (2), 69-79.

Darr, D., Combs, S., Faust, H., Pinnell, S. R. (1996). Effectiveness of antioxidants (vitamin C and E) with and without sunscreens as topical photoprotectants. *Acta Dermatovenereologica*, 76 (4), 264-268.

Davis, S. S., Walker, I. M. (1987). Multiple emulsions as targetable delivery systems. *Methods in Enzymology*, 149, 51-62.

Dayan, N. (2008). *Skin Aging Handbook: An Integrated Approach to Biochemistry and Product Development*, William Andrew, 389-397.

Denine, R., Jager-Lezer, N., Grossiord, J. L., Puisieux, F., Seiller, M. (1996). Influence de la formulation d'une emulsion multiple cosmétique sur la libération des actifs encapsulés. *International Journal of Cosmetic Science*, 18, 103-122.

Dias, T. C. S., Gomes, Á., Arruda, R., Donolato, C., Tachinard, F. (2004). A Química do Silicóne. *Cosmetics & Toiletries: Revista de Cosméticos e Tecnologia*, 16(2), 52-56.

Donolato, A. J. (2000). Uso de silicones em cuidados pessoais. *Revista Racine*, maio/jun, 28-35.

Doucet, O., Ferrero, L., Garcia, N., Zastrow, L. (1998). O/W emulsion and W/O/W multiple emulsion: Physical characterization and skin pharmacokinetic comparison in the delivery process of caffeine. *International Journal of Cosmetic Science*, 20, 283-295.

Dow Corning® 245 Fluido. Dow Corning. Informação de produto. Acedido a 27/12/2008, disponível em:
<http://www3.dowcorning.com/DataFiles/090007c880002549.pdf>

Elsner, P., Maibach, H. I. *Cosmeceuticals: drug vs. cosmetics*. Pennsylvania: Marcel Dekker, 2000, 132-140.

Farahmand, S., Tajerzadeh, H., Farboud, E. S. (2006). Formulation and evaluation of vitamin C multiple emulsion. *Pharmaceutical Development and Technology*, 11 (2), 255-261.

Farmacopeia Portuguesa VIII. Lisboa: Infarmed - Ministério da Saúde, 2005, vol. 1, 1087.

Florence, A. T., Attwood, D. *Princípios Físico-Químicos em Farmácia*. 3ªed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2003, 382-393.

Florence, A.T., Whitehill, D. (1982). The formulation and stability of multiple emulsions. *International Journal of Pharmaceutics*, 11, 277-308.

Flynn, T. C., Petros, J., Clark, R. E., Viehman, G. E. (2001). Dry Skin and Moisturizers. *Clinics in Dermatology*, 19, 387-392.

Fox, C. (1986). An introduction to multiple emulsions. *Cosmetic & Toiletries*, New York, 101 (11), 101-112.

Gallarate, M., Carlotti, M. E., Trotta, M., Bovo, S. (1999). On the stability of ascorbic acid in emulsified systems for topical and cosmetic use. *International Journal of Pharmaceutics*, 188, 233-241.

Gao, X., Zhang, L., Wei, H., Chen, H. (2008). Efficacy and safety of innovative cosmeceuticals. *Clinics in Dermatology*: 26, 367-374.

Gaspar, L. R., Campos, P.M.B.G.M. (2003). Rheological behavior and SPF of sunscreens. *International Journal of Pharmaceutics*: 250 (1), 35-44.

Gaspar, L. R., Maia Campos, P.M.B.G. (2007). Photostability and efficacy studies of topical formulations containing UV-filters combination and vitamins A, C e E. *International Journal of Pharmaceutics*, 343, 181-189.

Há, J. W., Yang, S. M. (2000). Rheological responses of oil-in-oil emulsions in electric field. *Journal of Rheology*, 44, 235-256.

Humbert, P. G., Haftek, M., Creidi, P., Lapiere, C., Nusgens, B., Richard, A., Schmitt, D., Rougier, A., Zahouani, H. (2003). Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical, topographical and ultrastructural evaluation: double-blind study vs. placebo. *Experimental Dermatology*, 12, 237-244.

Imhof, A., Pine, D.J., (1997). Stability of nonaqueous emulsions. *Journal of Colloid Interface Science*, 192, 368–374.

Jiao, J., Rhodes, D. G., Burgess, D. J. (2002). Multiple emulsion stability: pressure balance and interfacial film strength. *Journal of Colloid and Interface Science*, 250, 444-450.

Kasprzak, K. (2001). A guide to formulating water-in-silicone emulsions with Dow Corning® 3225C formulation aid. Dow Corning corporation. Acedido a 20/03/2009, disponível em: <http://www.dowcorning.com>.

Khan, A. Y., Talegaonkar, S., Iqbal, Z., Ahmed, F. J., Khar, R. K. (2006). Multiple emulsions: an overview. *Current drug delivery*, 3 (4), 429-443.

Kim, J., Song, J., Lee, E., Park, S. (2003). Rheological properties and microstructures of carbopol gel network system. *Colloid and Polymer Science*, 281, 614-623.

Korhonen, M., Niskanen, H., Kiesvaara, J., Yliruusi, J. (2000). Determination of optimal combination of surfactants in creams using rheology measurements. *International Journal of Pharmacy*, 197, 143.

Laba, D. *Rheological Properties of Cosmetics and Toiletries*. Connecticut: Press, 1993, 313-355.

Laugel, C., Baillet, A., Ferrier, D., Grossiord, J.L., Marty, J.P. (1998). Incorporation of triterpenic derivatives within an o/w/o multiple emulsion: Structure and release studies. *International Journal of Cosmetic Science*, 20 (3), 183-191.

Lee, C. H., Moturi, V., Lee, Y. (2009). Thixotropic property in pharmaceutical formulations. *Journal of Controlled Release*, 136, 88-98.

Luca, M., Grossiord, J. R., Medard, J. M., Vauton, C., Seiller, M. (1990). A stable W/O/W multiple emulsion. *Cosmetic & Toiletries*, 105 (11), 65-69.

Lupo, M. P. (2001). Antioxidants and vitamins in cosmetics. *Clinics in Dermatology*, 19, 467-473.

Maia, A. M., Baby, A. R., Pinto, C.A.S.O., Yasaka, W. J., Suenaga, E., Kanebo, T.M., Velasco, M. V. R. (2006). Influence of sodium metabisulfite and glutathione on the stability of vitamin C in O/W emulsion and extemporaneous aqueous gel. *International Journal of Pharmaceutics*, 322, 130-135.

Mambro, V. M. D., Borin, M. F., Fonseca, M. V. J. (2003). Topical formulations with superoxide dismutase: influence of formulation composition on physical stability and enzymatic activity. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 32, 97.

Manela-Azulay, M., Mandarim-de-Lacerda, C. A., Perez, M. A., Filgueira, A. L., Cuzzi, T. (2003). Vitamina C. *Anais brasileiro de dermatologia*, 78 (3), 265-274.

Martin, A. *Physical Pharmacy*. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993, 153-476.

Martindale The Extra Pharmacopoeia. 28. ed. London: The Pharmaceutical Press, 1982, 1068-1070.

Mehta, S. C.; Somasundaran, P., Kulkarni, R. (2009). Variation in emulsion stabilization behaviour of hybrid silicone polymers with change in molecular structure: Phase diagram study. *Journal of Colloid and Interface Science*, 333, 635-640.

Morais, J. M. Desenvolvimento e avaliação do processo de obtenção de emulsões múltiplas A/O/A em etapa única empregando óleo de canola e tensioactivo não iónico derivado do óleo de rícino. PHD Thesis Universidade de São Paulo- Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, 2008.

Morrison, I. D., Ross, S. Emulsions: Colloidal dispersions – Suspensions, Emulsions and Foams. New York: John Wiley & Sons Ltda, 2002, 420-455.

Mosca, M., Ceglie, A., Ambrosone, L. (2008). Biocompatible water-in-oil emulsion as a model to study ascorbic acid effect on lipid oxidation. *Journal Physical Chemistry*, 112, 4635-4641.

Murray, J., Darr, D., Reich, J., et al. (1991). Topical vitamin C treatment reduces ultraviolet B radiation-induced eritema in human skin. *Journal investigation of Dermatology*, 96, 587.

Nakhare, S.; Vyas, N. A. P. (1996). Preparation and characterization of multiple emulsion based systems for controlled diclofenac sodium release. *Journal Microencapsulation*, 13, 281-292.

Nostro, P. L., Ramsch, R., Fratini, E., Lagi, M., Ridi, F., Carretti E., Ambrosi, M., Ninham B. W., Baglioni P. (2007). Organogels from a Vitamin C-Based Surfactant. *Journal of Physical Chemistry B*, 111 (40), 11714-11721.

Omotosho, J.A. (1990). The effect of acacia, gelatin and polyvinylpyrrolidone on chloroquine transport from multiple w/o/w emulsions. *International Journal of Pharmaceutics*, 62, 81-84.

Ozer, O., Muguet, V., Roy, E., Grossiord, J. L., Seiller, M. (2000). Stability study of W/O/W viscosified multiple emulsions. *Drug Dev. Ind. Pharm*, 26, 1185-1189.

Paye, M., Barel, A. O., Maibach, H. I. (2006). *Handbook of Cosmetic Science and Technology*, 2. ed. Informa Health Care, 155.

Perricone, N. (1993). The photoprotective and anti-inflammatory effects of topical ascorbyl palmitate. *Journal of Geriatric Dermatology*, 1, 5-10.

Petrou, I. (2006). Melatonin, vitamin C creams effective for treating open wounds. *Dermatology Times*. Acedido em 10/06/2009, disponível em <http://www.modernmedicine.com/modernmedicine/Cosmetic+Dermatology/Melatonin-vitamin-C-creams-effective-for-treating-/ArticleStandard/Article/detail/353751>.

Phillips, C. L., Combs, S. B., Pinnell S. R. (1994). Effects of ascorbic acid on proliferation and collagen synthesis in relation to donor age of human dermal fibroblasts. *Journal of Investigation in Dermatology*, 103, 228-232.

Pianovski, A. R., Vilela, A. F. G., Lima, C. G., Silva, K. K., Carvalho, V. F. M., Musis, R. F., Machado, S. R. P., Ferrari, M. (2008). Desenvolvimento e avaliação de estabilidade de emulsões múltiplas O/A/O com óleo de pequi (*Caryocar brasiliense*). *Revista brasileira de Farmácia*, 89 (2), 155-159.

Pinho, J. J. R. G., Storpirtis, S. (1998). Formação e estabilidade física das emulsões. *Cosmetic & Toiletries*, 10 (6), 48-63.

Prista, L. N., Alves, A. C., Morgado, R., Lobo, J.S. (6ª ed.). vol 1. Tecnologia Farmacêutica, II volume. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2008, 1200-1209.

Prista, L. N., Bahia, M. F. G., Vilar, E. Dermofarmácia e cosmética. I vol. Lisboa: Edição da Associação Nacional das Farmácias, 1992, 15-24.

Rabe, J. H., Mamelak, A. J., McElgunn, P. J. S., Morison, W. L., Sauder, D. N. (2006). Photoaging: Mechanisms and repair. *Journal of the American Academy of Dermatology*: 55 (1), 1-19.

Raul, V. A., Schalau, G. K., Starch, M. (2006). Controlled release of active ingredients from cross-linked silicones. *Cosmetics & Toiletries*, 120 (2), 69-72.

Ribeiro, H. M., Morais, J. A., Eccleston, G. M. (2004). Structure and rheology of semisolid o/w creams containing cetyl alcohol / non-ionic surfactant mixed emulsifier different polymers. *International Journal of Cosmetic Science*, 26, 47.

Rowe, R. C., Sheskey, P. J.; Weller, P. J. (4 ed.). Handbook of Pharmaceutical Excipients. London: Pharmaceutical Press, 2003, 191-192, 213-214.

Rozman, B., Gasperlin, M. (2007). Stability of vitamins C e E in topical Microemulsions for combined Antioxidant therapy. *Drug delivery*, 13, 235-245.

Sakthivel, T., Jaitely, V., Patel, N. V., Florence, A. T. (2001). Non-aqueous emulsions: hydrocarbon–formamide systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 214, 43–48.

Salvador, A., Chisvert, A. *Analysis of Cosmetology*. Amsterdã: Elsevier Ed., 2007, 364-380.

Silva, E. C., Soares, I. C. (1996). Tecnologia de emulsões. *Cosmetic & Toiletries*, 8 (5), 37-45.

Somasundaran, P., Mehta, S. C., Purohit, P. (2007).Silicone Emulsions. *Advances in Colloid and Interface Science*, 128-130, 103-109.

Stevens, C.; Powell, D. E.; Makela, P.; Karman, C. (2001). Fate and Effects of Polydimethylsiloxane (PDMS) in Marine Environments. *Marine Pollution Bulletin*, 42(7), 536-543.

Su, J. (2006). Synergistic effects of polyglycerol ester of polyricinoleic acid and sodium caseinate on the stabilization of water-oil-water emulsions. *Food Hydrocolloids*. 20, 261-268.

Suitthimeathegorn, O., Jaitely, V., Florence, A. T. (2005). Novel anhydrous emulsions: Formulation as controlled release vehicles. *International Journal of Pharmaceutics*: 298, 367-371.

Tadros, T. (2004). Application of rheology for assessment and prediction of the long-tern physical stability of emulsions. *Advances in Colloid and Interface Science*, 108-109, 227- 258.

Tokgoz, N. S. Optimisation d'une emulsion multiple H/L/H renfermant de l'acide ascorbique, etude de la libération et évaluation cosmétique. PHD Thesis, University of Paris XI (1996).

Valdés, F. (2006). Revisión: Vitamina C. *Actas Dermosifiliográficas*, 97 (9), 557-568.

Vasiljevic, D., Vuleta, G., Primorac, M. (2005). The characterization of the semi-solid W/ O/W emulsions with low concentrations of the primary polymeric emulsifier. *International Journal of Cosmetology Science*: 27, 81-87.

ANEXOS

Anexo 1: Outras formulações de emulsões simples e geles desenvolvidos.

Componentes	F2A	F2	G2	G3
Dimeticone	10	10	qbp	qbp
Abil® EM90	22	22		
Aerosil			5	6
Metilparabeno	0,2	0,2		
Propilenoglicol	qbp	qbp		
NaCl	0,5	0,5		
Vitamina C		1	1	

Anexo 2: Outras formulações de emulsões múltiplas desenvolvidas

Componentes	E1A	E4.1	E4A	E7	E9
E1	30				
E4A		30	45	70	80
Tween 80	1	2	5	2,5	2,5
Solução de NaCl 20%					qbp
Água destilada	qbp	qbp	qbp	qbp	

GLOSSÁRIO

Adesividade: trabalho necessário para ultrapassar as forças de atracção entre o material e a superfície da sonda. É dado pelo valor da área correspondente à força negativa.

Citocinas: são proteínas ou péptidos envolvidos na emissão de sinais entre as células durante o desencadeamento das respostas imunes.

Coalescência: junção de duas ou mais gotas de um líquido que se encontra disperso numa emulsão.

Fibroblastos: são células do tecido conjuntivo, que sintetizam as proteínas colagénio e elastina, além dos glicosaminoglicanos e glicoproteínas multiadesivas que fazem parte da matriz extracelular. Também produzem substância intercelular e originam células de outros tecidos conjuntivos, são responsáveis pela regeneração.

Firmeza: está relacionada com a dureza, é a força máxima registada no primeiro ciclo de penetração ou compressão. Na maior parte dos casos a dureza está relacionada com a força de ruptura do material.

Fotoenvelhecimento: refere-se especificamente aos efeitos da exposição aguda ou crónica à radiação ultravioleta e apresenta-se com alterações como rugas, ressecamento, pigmentação irregular, flacidez e engrossamento da pele.

Hidrófilo: material que tem afinidade e é solúvel em água.

Homogéneo: é uma característica em que o material apresenta macroscopicamente as mesmas características.

Lipófilo: material que tem afinidade e é solúvel em lípidos.

Não-Newtoniano: o fluxo é caracterizado pela alteração da viscosidade com o aumento de força de cisalhamento aplicada.

Newtoniano: o fluxo apresenta uma viscosidade constante, independente da força aplicada

Peroxidasas: são um grupo de enzimas oxirredutases que oxidam substratos orgânicos, tendo o peróxido de hidrogénio como molécula aceitadora de electrões.

Placebo: um fármaco ou procedimento inerte, e que apresenta efeitos terapêuticos devido aos efeitos fisiológicos da crença do utente de que está a ser tratado.

Proteolíticas: são um grupo de enzimas que decompõem em unidades menores as proteínas.

Radicais livres: são moléculas instáveis, pelo facto de os seus átomos possuírem um número ímpar de electrões. Para atingir a estabilidade, estas moléculas reagem facilmente para “roubar” um electrão.

Reoespessante: quando a viscosidade aparente aumenta com a aplicação de uma força.

Reofluidificante: quando a viscosidade aparente diminui com a aplicação de uma força.

Reopexia: é o espessamento progressivo totalmente recuperável após repouso prolongado.

Tixotropia: ocorre quando a viscosidade diminui com o tempo de aplicação da força e o material recupera o estado inicial após repouso prolongado.