



Potencialidades de Veículos Microemulsionados para Fotoprotetores Físicos

Luciana L. SURMAN¹, Leonardo M.Q. BARBOSA², Scheyla D.V.S. SIQUEIRA²,
Káttya G.H. SILVA³, Anselmo G. OLIVEIRA⁴ & E. Sócrates T. EGITO^{1,2,3*}

¹ Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Laboratório de Sistemas Dispersos (LASID), Natal-RN, Brasil.

² Departamento de Farmácia, UFRN, LASID, Natal-RN, Brasil.

³ Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, UFRN, LASID, Natal-RN, Brasil.

⁴ Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara – SP, Brasil.

RESUMO. Atualmente, muito se tem discutido nos campos farmacêutico e dermocosmético sobre os riscos da exposição exagerada às radiações UVA e UVB. Neste contexto, a fotoproteção assume papel fundamental na manutenção da saúde do tecido cutâneo. Este artigo de revisão trata deste tema com profundidade. Inicialmente serão abordados os aspectos teóricos relacionados a radiação solar. Em seguida, um enfoque tecnológico no desenvolvimento de fotoprotetores é discutido. Ao final, a viabilidade de sistemas microemulsionados como possível carreador para fotoprotetores é estudada. Após uma abordagem teórica de tais sistemas, sua aplicabilidade como veículos nanotecnológicos a serem aplicados a dermocosmética é brevemente discutida. Concluindo, as perspectivas de tais novos produtos são pontuadas mostrando as potencialidades destes no mercado de filtros solares físicos.

SUMMARY. “Potentiality of Microemulsions as a Carrier For Sunblock Products”. The human solar exposition at UVA and UVB radiation is a subject strongly studied in the pharmaceutical and dermocosmetical field. The dermal protection became, therefore, a main subject of study because of its importance on the health of cutaneous tissue. This review deals with such problem. First, the theoretical aspects related with solar irradiation will be discussed. Then, the technological approach about the development of sunscreen products is mentioned. Finally, the viability of microemulsified systems as carriers for sunscreen agents is studied. After a discussion about the theoretical potentialities of such systems, its applicability as nano-carriers for dermocosmetic products is briefly pointed out. Concluding, an approach about the perspectives of such new products is made, revealing their potentialities in the market of sunscreen products.

INTRODUÇÃO

Os efeitos benéficos da exposição solar são conhecidos há muito tempo¹⁻⁴. Atualmente, muito se tem discutido nos campos farmacêutico e dermocosmético sobre os riscos da exposição exagerada às radiações UVA e UVB. Neste contexto, a fotoproteção assume papel fundamental na manutenção da saúde do tecido cutâneo³. Um agente fotoprotetor tem como função primordial proteger a pele dos efeitos nocivos da radiação ultravioleta (UV). Para garantir esse efeito, os fotoprotetores são formulações que contêm ingredientes ativos conhecidos como filtros solares, que possuem capacidade de absorver, refletir ou dispersar a radiação UV impedin-

do que a mesma penetre na pele e seja causa de danos aos seus componentes imprescindíveis como DNA, colágeno, elastina e lipídeos⁵.

O primeiro desafio na formulação de fotoprotetores é garantir a formação de uma película ativa na superfície da pele. Para ser eficaz, um fotoprotetor, além de conter um filtro solar, deve cobrir a superfície da pele de maneira uniforme. Embora pareça uma tarefa simples, o fato da topografia da pele ser extremamente desigual, constituída por picos e vales, torna o seu recobrimento um grande desafio. Outra característica relevante dessas formulações é que, em geral, a penetração dos filtros solares na pele, a partir de um fotoprotetor, deve ser minimizada.

PALAVRAS-CHAVE: Dermocosmética; Fotoprotetores, Microemulsões, Nanotecnologia.

KEY WORDS: Dermocosmetics; Microemulsions, Nanotechnology; Sunscreen products.

* Autor a quem correspondência deve ser enviada: E-mail: socrates@ufrnet.br ou socrates@digicom.br

Desta forma, esses produtos devem permanecer na superfície externa para garantir a interceptação dos raios UV antes que estes alcancem e danifiquem os componentes viáveis da pele. O sucesso dessa etapa está na escolha do veículo onde os filtros solares serão incorporados ^{6,7}.

O objetivo deste trabalho foi estudar as várias facetas da formulação de um fotoprotetor com um foco principal para os fotoprotetores físicos por sua grande segurança e eficácia. Um segundo objetivo deste artigo de revisão foi analisar a possibilidade da utilização de veículos microemulsionados para tais produtos.

RADIAÇÃO SOLAR

Há muito tempo é reconhecida a importância do sol para a vida na terra. Muitas culturas adoraram o sol como um Deus, em reconhecimento da sua vida, dando-lhes qualidades. Além da sua importância no crescimento das plantas e dos animais, seus efeitos terapêuticos sobre o corpo e a mente foram descobertos há muitos anos atrás. Durante a revolução industrial, foi descoberta a ligação entre a luz solar e o raquitismo. Em contrapartida, os efeitos lesivos da luz do sol, mais notadamente seus efeitos cancerígenos, só recentemente foram reconhecidos. Entretanto, os mecanismos de carcinogênese induzida pela radiação UV ainda não são completamente entendidos ⁸.

Os comprimentos de onda da radiação solar capazes de penetrar na atmosfera da Terra dividem-se em espectros Ultravioleta (UV), visível e infravermelha (IV). A radiação infravermelha (800-17000 nm) é apreciada pela sensação de calor e é mais penetrante que as radiações UV e visível, contudo perde gradativamente esta propriedade com a elevação gradual do comprimento de onda. Tal emissão estimula a vasodilatação das camadas vascularizadas da pele, evidenciando o eritema imediato. O espectro da luz visível estende-se aproximadamente de 400 a 800 nm. Embora a luz visível não tenha nenhum efeito carcinogênico, esta apresenta grau variado de energia calórica, luminosa e química, sendo responsável por grande maioria dos fenômenos de fotossensibilização cutânea ^{5,8,9}.

Os comprimentos de onda de maior importância dermatológica são aqueles entre 200 e 400 nm e que correspondem ao espectro UV. Esta banda relativamente estreita, responsável pela maioria dos efeitos benéficos e prejudiciais nos seres humanos, é subdividida em três categorias. Os raios UVC, que possuem comprimentos de onda entre 200 e 290 nm, são de intensa energia e altamente ionizantes. Felizmente, a

maior parte é absorvida na camada de ozônio. Entretanto, com a destruição progressiva dessa camada principalmente no hemisfério sul, a radiação UVC pode assumir importante papel no futuro. A radiação UVB compreende os comprimentos de onda entre 290 e 320 nm e é o comprimento de onda primariamente responsável pela carcinogênese e queimadura solar. A camada de ozônio também filtra os raios UVB, embora uma quantidade significativa penetre na superfície da Terra. Por fim, a radiação UVA subdivide-se em duas categorias: UVA I, que inclui radiação UV entre 340 e 400 nm, e UVA II, que inclui todos os comprimentos de onda entre 320 e 340 nm. Esta radiação não é filtrada pela camada de ozônio como acontece com as radiações UVB e UVC; tem poder de penetração até a derme e está associada a possíveis danos cumulativos aos componentes estruturais como fibras de colágeno e elastina. As conseqüências mais notáveis desse efeito são o fotoenvelhecimento actínico, hiperpigmentação cutânea e reações de fotossensibilização, porém sem a ocorrência de eritema. Esta radiação apresenta efeito sinérgico com a radiação UVB, cuja principal característica é a reação eritematosa. A exposição prolongada a este tipo de radiação agrava os efeitos da faixa UVA, podendo levar ao desenvolvimento de câncer de pele pelas profundas modificações estruturais ocasionadas nas células da derme ^{8,10}.

Por outro lado, diferentes afecções cutâneas podem ser tratadas com sucesso com radiação UV como: vitiligo, psoríase, ptiíase, dermatites de contato, dentre outras. Uma das primeiras doenças a ser tratada com fototerapia foi a psoríase. Não se sabe exatamente como a radiação UV produz o seu efeito terapêutico na psoríase, mas é provável que seja induzida por uma alteração da atividade antimetabólica levando a diminuição na produção de queratinócitos, bem como à alterações na imunidade cutânea ⁸.

Como é evidente, o sol pode ter simultaneamente efeitos benéficos e maléficos. É através de vias comuns de imunossupressão e danos celulares que tanto os efeitos positivos e negativos ocorrem. O excesso de exposição à luz solar representa uma grave ameaça a saúde pública. Infelizmente, mesmo quando instruído sobre os riscos, o público têm sido relutante em mudar hábitos relativos ao excesso de exposição solar. Portanto, é função dos profissionais envolvidos em dermocosmética a tarefa de desenvolvimento de novos produtos fotoprotetores mais eficazes e de fácil aceitação por parte da população.

DESENVOLVIMENTO DE FOTOPROTETORES

Alguns produtos são rotulados como eficazes contra radiação UV e esse rótulo deve-se ao desempenho em testes clínicos controlados após a aplicação de 2 mg/cm² em área plana numa região bem delimitada na parte dorsal do corpo. No entanto, o ponto crítico é na verdade o desempenho que será atingindo nas pessoas quando elas utilizarem o produto em condições cotidianas. Nessas condições, o desempenho não depende apenas da eficácia clínica do fotoprotetor, mas, da relação entre a frequência em que o produto é aplicado, a quantidade e a forma como essa aplicação é feita ^{6,7}.

Alguns princípios devem ser mantidos em mente durante o processo de formulação de um fotoprotetor ^{6,7}. Em geral, as etapas desse processo podem ser divididas em quatro: (1) fixação de metas para a concepção do produto, (2) seleção do sistema de ativos (filtros solares), (3) seleção do veículo, e (4) otimização do produto.

O primeiro passo na formulação de um novo fotoprotetor é decidir quais serão as características desse produto. Embora alguns requisitos sejam universais, como segurança, preservação microbiana e estabilidade física sob condições específicas de armazenamento; alguns outros parâmetros devem estar bem delineados ao se projetar um novo fotoprotetor, como: tipo de produto, parte do corpo que será utilizado, forma cosmética, FPS desejado, público-alvo, resistência à água, características adicionais (hidratante, anti-envelhecimento, maquiagem, não-comedogênico, repelente), estética do produto (fragrância, cor, aparência), custo e embalagem. Todos esses aspectos são importantes uma vez que influenciarão diretamente as outras etapas; na seleção dos ingredientes ativos e do veículo, respectivamente. Sucintamente, se a pretensão for um produto resistente a água, ingredientes hidrossolúveis não serão boas opções; assim sendo, é importante considerar todos os aspectos do produto antes de iniciar sua produção ⁵.

Uma vez definidas as características que o produto deverá ter, o foco passa a ser a escolha dos ingredientes ativos ou filtros solares. As características mais relevantes nesse estágio são: compatibilidade com a pele, irritabilidade e custo. O limite máximo de cada ingrediente ativo na formulação é regulamentado pela legislação de cada país. Em geral para formular um fotoprotetor que forneça elevado FPS é necessário o uso de múltiplos filtros solares de forma a alcançar a magnitude e amplitude na atenuação da radiação UV desejada. Os filtros solares podem

ser divididos em quatro grupos: (i) óleos com característica polar (octinoxato e octisalato), que representam o tipo mais comum de filtros solares, mas tendem a promover um aspecto gorduroso ao produto; (ii) sólidos lipossolúveis (avobenzona e oxibenzona), que exigem níveis elevados de solventes oleosos (emolientes) para dissolvê-los a partir do estado cristalino e pode conferir ao produto característica gordurosa e oleosa; (iii) sais hidrossolúveis (ensulizole) e (iv) partículas insolúveis (óxido de zinco e dióxido de titânio) que podem promover a sensação de seca no produto e em muitos casos conduzir a uma indesejável aparência branca sobre a pele ^{6,7,10-12}.

Dispersar adequadamente as partículas na formulação também possui notável efeito sobre a eficácia do produto, uma vez que essa característica em produtos a base de óxido de zinco e dióxido de titânio varia com o grau de dispersão, o que sugere a utilização de adjuvantes dispersantes e equipamentos com alto grau de cisalhamento na produção desses produtos ^{7,11,12}.

Após identificar as características do produto e o sistema de ingredientes ativos que serão utilizados, o próximo passo é a concepção do veículo. As primeiras características a serem estudadas no veículo são sua polaridade e viscosidade, pois estão intimamente relacionadas com o tipo de filtro solar que pode ser incorporado e a formação do filme sobre a pele. Normalmente os veículos para fotoprotetores são divididos em categorias como: à base de água, à base de óleo, bases etanol/óleo, ou que contenham ambas as bases como as emulsões. Eles também são classificados como fluidos, viscosos e sólidos ^{6,7}.

Loções e cremes são as formulações mais comuns para fotoprotetores. Em termos farmacotécnicos esses veículos são emulsões, com diferença fundamental na viscosidade. Geralmente as emulsões finas são chamadas de loções, e as mais espessas de cremes. Assim, estes sistemas baseados em emulsão podem incluir materiais abrangendo toda a gama de polaridade, e eles podem incorporar vários tipos de ingredientes ativos, como emolientes, hidratantes e agentes anti-envelhecimento. Isso permite máxima flexibilidade para escolher o sistema mais eficiente de filtros solares.

Sistemas emulsionados são bastante instáveis. Na verdade os dois principais desafios para estabilizar emulsões são: impedir a influência da gravidade devido à diferença de densidade das fases, prevenindo assim um processo conhecido

como cremagem; e manter dispersa as gotículas da fase interna para impedir a coalescência. Para reduzir ou evitar a coalescência, geralmente materiais chamados emulsionantes ou tensoativos são adicionados à formulação. Para se proteger contra as forças da gravidade e prevenir cremagem, existem três abordagens gerais: (i) igualar as densidades das duas fases; (ii) reduzir a dimensão das gotículas da fase dispersa para diminuir a força motriz para sobrenadar ou precipitar; ou (iii) aumentar a viscosidade ou a estrutura da fase externa como forma de limitar a mobilidade da fase dispersa ^{3,6,7,9,10,12,13}.

Embora os estudos de otimização, em teoria, possam ser infinitos, na prática, as empresas têm quantidade limitada de tempo e dinheiro destinado a esse fim. Se as três etapas descritas anteriormente forem seguidas adequadamente, o resultado final será um produto que atenda às expectativas da concepção, e que irá alcançar um elevado nível de conformidade entre os consumidores.

AGENTES FOTOPROTETORES INORGÂNICOS

Os fotoprotetores físicos ou inorgânicos, representados principalmente pelo óxido de zinco (ZnO) e dióxido de titânio (TiO₂) revestidos, foram relatados como os primeiros filtros utilizados devido à eficácia e segurança como protetores solares. Posteriormente tais produtos caíram em desuso em função da aparência opaca que ocasionou rejeição deste tipo de formulação ¹⁰. Esta característica era gerada pelo tamanho de partícula compreendido na faixa de 150 a 400 nm, que conferia ao produto um caráter de pigmento. A partir da década de 90, a introdução das técnicas de micronização do ZnO e do TiO₂, gerando partículas na faixa de 40 a 110 nm ¹⁰, permitiu a veiculação destes protetores em formulações esteticamente aceitáveis com aparência transparente após aplicação, impulsionando o estudo e comercialização destes compostos ¹⁴. Desde então, este segmento vem crescendo rapidamente e se destacando entre todos os tipos de substâncias com atividade fotoprotetora, cujas vantagens incluem amplo espectro de ação na faixa UV, alto valor de FPS e reduzido potencial de irritabilidade cutânea ¹.

Enquanto filtros orgânicos atenuam a incidência UV unicamente pelo processo de absorção da radiação luminosa, o processo de difração da luz diferencia os filtros físicos dos primeiros. Justamente, a combinação entre os processos de absorção e difração da luz confere amplo espectro de ação aos filtros físicos, que

podem assim limitar a penetração das radiações UVB e UVA ^{9,15}. De todos os filtros orgânicos e inorgânicos disponíveis, somente o ZnO oferece ação protetora contra UVB, UVA-I e UVA-II ¹³.

Os mecanismos de ação dos protetores físicos se caracterizam, em resumo, pelo fenômeno de transmitância ou atenuação da luz, que é obtido pela soma dos processos de absorção e difração dos feixes luminosos ¹⁴. As Figs. 1 e 2 ilustram a transmitância ou atenuação da luz proporcionados pelas versões macro e microparticuladas de ZnO e TiO₂, respectivamente.

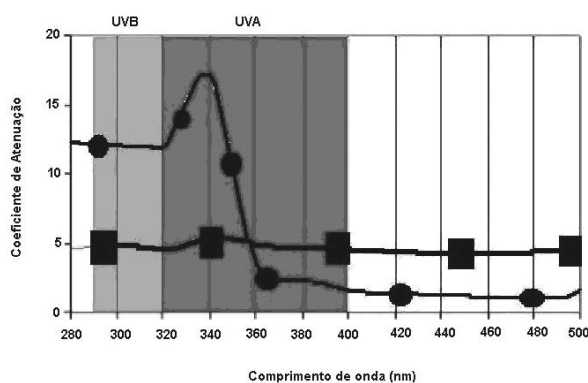


Figura 1. Curva de atenuação da luz entre macro (●) e micropartículas (■) de ZnO ¹.

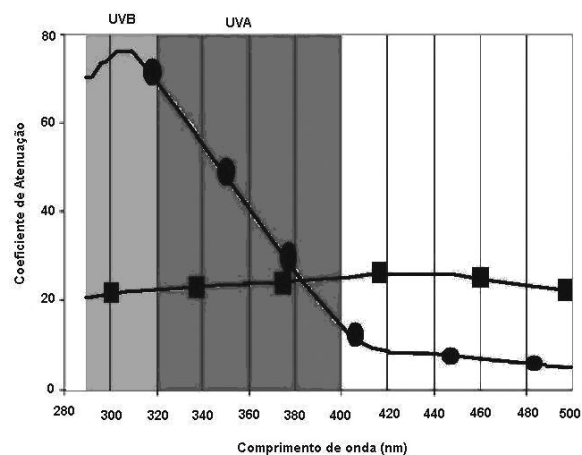
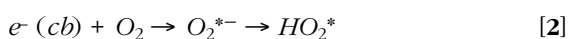
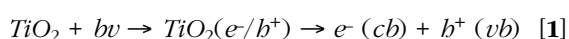


Figura 2. Curva de atenuação da luz entre macro (●) e micropartículas (■) de TiO₂ ¹.

A manutenção do tamanho destas partículas no produto final é fator crítico de qualidade, considerando que sua aglomeração poderá ocasionar aumento das propriedades de difração e reflexão da faixa de luz visível, não somente ressaltando sua coloração branca, mas também comprometendo sua eficácia contra a região UV

e a segurança contra a geração de radicais livres com atividade citotóxica^{11,16}. Considerando-se o TiO_2 , há estudos na literatura apontando para possíveis efeitos tóxicos, obtidos através de ensaios químicos e também em experimentos envolvendo células humanas¹⁶. O TiO_2 é capaz de absorver até 70% da radiação UV incidente, que leva à formação de radicais hidroxila com alto potencial iniciador de reações oxidativas em ambiente aquoso, conforme demonstra a sequência de Equações [1], [2] e [3], onde: bv corresponde à radiação UV incidente, cb corresponde à camada de condução de energia e vb corresponde à camada de valência¹¹.



MICROEMULSOES

Microemulsões foram descritas primeiramente como sistemas dispersos de gotículas esféricas ou cilíndricas com tamanho variando entre 8 e 80 nm constituindo, essencialmente, de sistemas micelares intumescidos¹⁷. Diferentemente das macroemulsões, tanto com relação às propriedades físicas e termodinâmicas, quanto à estrutura molecular, as microemulsões são misturas isotrópicas, termodinamicamente estáveis e opticamente transparentes, de um sistema bifásico de óleo e água, estabilizado por sistema tensoativo. Tal arranjo é originado a partir de baixa porcentagem de fase interna (aproximadamente 10%), que pode apresentar caráter aquoso ou oleoso. Esta dispersão de nanogotículas é estabilizada por um filme interfacial composto, geralmente, por mistura de tensoativos e co-tensoativos¹⁸.

Tanto microemulsões A/O quanto O/A podem formar-se espontaneamente quando se empregam tensoativos adequados¹⁹. O requisito essencial para sua formação e estabilidade é a existência de uma tensão interfacial muito baixa. Possuindo uma grande interface óleo-água em função do reduzido tamanho das gotículas, microemulsões são consideradas estáveis se a tensão interfacial for baixa o suficiente para que a energia interfacial positiva possa ser compensada pela energia negativa livre de agitação, comprovando, assim, a grande importância da combinação ideal entre tensoativos, responsáveis pela redução da tensão interfacial entre óleo e água¹⁷.

Microemulsões podem ser entendidas como formas micronizadas das tradicionais emulsões, com as dimensões da fase dispersa sendo da escala de nanômetros. A estabilidade termodinâmica das microemulsões é originada da extremamente baixa tensão interfacial, a qual permite a formação espontânea e aplicação de metodologia de preparação bastante simplificada²⁰⁻²⁴. Como na formação da microemulsão a formação de gotículas nanométricas leva a um grande aumento da área interfacial (S), a energia livre de superfície (E) aumenta substancialmente, conforme ilustra a Figura 3²⁵⁻²⁷, desde que esses parâmetros relacionam-se diretamente através da Equação [4]^{28,29}, na qual, γi representa a tensão interfacial entre as fases aquosa e oleosa.

$$\Delta G = G_2 - G_1 = \gamma i \times \Delta S \quad [4]$$

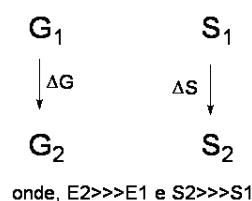


Figura 3. Diagrama energético de formação das microemulsões.

A modificação da energia livre em processos que alteram a área interfacial, em condições de volume e temperatura constantes podem ser analisados mais detalhadamente através da equação de Helmholtz's [5]³⁰, onde, γi é a energia livre interfacial, ΔS é a modificação da área interfacial, W^{des} é o calor de desorção (mJ/mole), e Δn é o número de moles desorvidos.

$$\Delta G = \gamma i \times \Delta S - W^{des} \times \Delta n \quad [5]$$

Neste processo, o trabalho de desorção é o resultado de alguns parâmetros como mutação de entropia e interações moleculares entre os constituintes do filme interfacial. Se o trabalho de desorção for suficientemente grande e a energia livre interfacial for suficientemente pequena, então $dG/dS < 0$, e a área interfacial terá condições de aumentar espontaneamente³⁰.

Entretanto, os compostos tensoativos em geral não conseguem reduzir a energia livre interfacial suficientemente para aumentar espontaneamente a área interfacial. Por isso, em muitos casos a adição de co-tensoativos é necessário para produzir sistemas termodinamicamente estáveis. Nesses casos a relação entre o tensoativo

e o co-tensioativo é extremamente importante para estabilizar termodinamicamente o sistema^{23,31-33}. Para este efeito, álcoois de cadeia curta ou média cadeia, de preferência não-iônicos, são utilizados por razões de compatibilidade em seres humanos^{34,35}.

Pela Equação [4], pode-se verificar que o caminho mais viável à estabilização do sistema seria a diminuição da tensão interfacial da dispersão, numa proporção tal que a energia livre derivada da expansão da área interfacial fosse neutralizada, pelo menos parcialmente. Desta forma, pode-se visualizar que a estabilidade da emulsão aumenta quanto maior for à neutralização da energia livre.

Devido às suas características especiais, microemulsões oferece várias vantagens para uso farmacêutico, tais como a facilidade de preparação, estabilidade em longo prazo, alta capacidade de solubilização de ativos hidrófilos e lipófilos, e facilidade de administração de medicamentos. Portanto, microemulsões oferecem uma ampla gama de aplicações possíveis^{32, 33,36}.

Ao longo dos últimos anos, as microemulsões vêm atraindo interesse pelo grande potencial de veiculação de fármacos por liberação prolongada, em função da relativa simplicidade dos métodos de elaboração, estabilidade, transparência e habilidade de se submeterem ao processo de filtração³⁷. Entretanto, o amplo emprego desta forma farmacêutica tem mostrado limitações devido à necessidade de se incorporar componentes de baixa toxicidade à formulação, muitas vezes requeridos em concentrações mais elevadas em comparação com as macroemulsões. Além disso, alguns autores¹⁸ apontam determinados inconvenientes relacionados à adição de agentes co-tensioativos, que podem levar à destruição da estrutura microemulsionada. Por outro lado, apesar de serem extensivamente estudadas por suas propriedades físico-químicas³⁸, muitas das microemulsões propostas são inapropriadas para uso dermatocósmético, principalmente porque fazem uso de tensoativos iônicos incompatíveis com aplicações tópicas³⁹. O emprego de agentes emulsivos não iônicos derivados do sorbitano, amplamente descritos por sua baixa toxicidade^{32,33,36,40}, vem se mostrando extremamente útil e recomendável para aplicações cutâneas. Frequentemente pode ocorrer várias combinações entre os derivados de sorbitano com os peguilados, derivados do glicerol e/ou poloxames³⁵.

Desde que as microemulsões começaram a serem utilizadas como veículos para melhorar a

administração dérmica e transdérmica de ativos, várias formulações têm sido desenvolvidas e analisadas *in vitro* e *in vivo*. Um ponto crucial para o uso clínico é a compatibilidade do tipo e quantidade dos agentes de superfície com a pele.

Tanto as microemulsões do tipo água em óleo (fase dispersante oleosa, ou A/O) quanto do tipo óleo em água (fase dispersante aquosa, ou O/A) podem se formar espontaneamente quando se empregam tensoativos adequados³⁷.

Sistemas formados por três ou mais componentes têm mostrado grande importância no campo dos colóides; muitos deles envolvendo água, óleo e um agente anfifílico. Ambas as fases isotrópicas e anisotrópicas podem ser observadas a partir de tais sistemas, cuja representação gráfica constitui o diagrama de fases (Fig. 4)⁴¹. A partir do emprego das propriedades do triângulo equilátero, em que a soma dos lados perpendiculares de um determinado ponto equivale à sua altura, pode-se estipular as diferentes combinações possíveis entre as três fases propostas. Desta forma, cada vértice do triângulo representa 100% de determinado componente, ao mesmo tempo em que a base oposta ao mesmo representa 0% deste componente.

Para o desenvolvimento de uma microemulsão, estudos sistemáticos podem ser realizados e para isso a primeira etapa para obter informações cruciais é construir o diagrama de fases pseudoternário a partir de ingredientes (óleo, água e uma mistura de tensoativos de valores de equilíbrio hidrofílico-lipofílico adequados) previamente escolhidos. O diagrama é composto por determinadas áreas que demonstram as

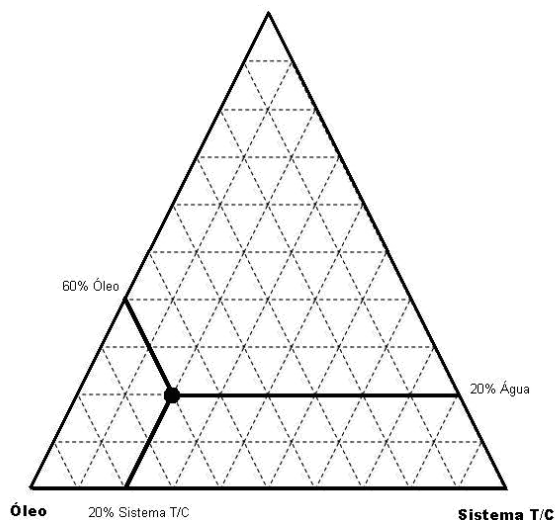


Figura 4. Representação de diagrama ternário composto por Água, Óleo e Sistema T/C (0-100%)⁴¹.

relações das fases nos sistemas ternários. As composições dos sistemas são convenientemente representadas por pontos, num diagrama triangular que cobre todo o intervalo de composições que podem ser expressas em fração de massa ou em fração molar³⁵⁻⁴². Esse tipo de desenho esquemático auxilia na investigação da existência de microemulsão de acordo com a mudança nas frações dos ingredientes e suas influências sobre a formação de determinadas microestruturas, como por exemplo, líquidos cristalinos lamelares^{35,42}. Na prática, a disposição das informações observadas pela elaboração das formulações em diferentes pontos do triângulo permite a estimativa das proporcionalidades entre cada fase, além da visualização das diferentes regiões originadas a partir destas combinações. Entretanto, é importante salientar que regiões-limite provavelmente representam transições entre as diferentes fases, sendo conveniente evitá-las¹⁷. É sabido que a uma vez fixadas as quantidades de água e óleo em uma fase diagrama, várias vezes a razão de massas de tensoativo/co-tensoativo (T/C) é um fator importante na posição relativa e tamanho das regiões de microemulsão.

PERSPECTIVAS

Dentre as características dos veículos microemulsionados, sua elevada capacidade de solubilização de substâncias hidrofílicas e lipofílicas, permitem sua vasta utilização no transporte de fármacos e cosméticos por via dérmica e transdérmica. Adicionalmente, tais sistemas possuem características termodinâmicas que permitem a incorporação de ativos de forma saturada e até mesmo até a supersaturação, gerando um gradiente de concentração que funcionará como força motriz para o transporte de ativos.

Por outro lado, apesar das vantagens, a necessidade de altas concentrações de tensoativos para formar sistemas microemulsionados tem sido o grande inconveniente. Portanto, o sucesso de uma formulação com esse veículo depende da escolha de um conjunto de agentes de superfície adequado do ponto de vista tecnológico e bem tolerado sob a perspectiva clínica.

Como descrito anteriormente, as microemulsões são sistemas estáveis o bastante para permanecer por muito tempo com os fotoprotetores físicos. Por outro lado, é necessário que se utilizem materiais compatíveis com a pele, de modo que não interajam com suas camadas e liberem o que está incorporado. A vaselina líquida

e os derivados de ésteres do sorbitano sugerem ser materiais adequados para esse fim, além de serem carreadores compatíveis com os fotoprotetores inorgânicos ZnO e TiO₂.

Considerando o potencial de veiculação de ativos, microemulsões perfazem um promissor veículo para administração de filtros solares físicos desde que seja cuidadosamente delineado as limitações estruturais deste sistema nanotecnológico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dransfield, G.P. (2000) *Radiat. Prot. Dosim.* **91**: 271-3.
2. Holubar, K. & C. Schmidt (1998) *Clin. Dermatol.* **16**: 19-22.
3. Moseley, H., H. Cameron, T. MacLeod, C. Clark, R. Dawe & J. Ferguson (2001) *Brit. J. Dermatol.* **145**: 789-94.
4. Salvador, A. & A. Chisvert (2005) *Anal. Chim. Acta* **537**: 1-14.
5. Diffey, B.L., P.R. Tanner, P.J. Matts & J.F. Nash (2000) *J. Am. Acad. Dermatol.* **43**: 1024-35.
6. Forestier, S. (2008) *J. Am. Acad. Dermatol.* **58**: S133-8.
7. Tanner, P.R. (2006) *Derm. Clin.* **24**: 53-9.
8. Wharton, J.R. & C.J. Cockerell (1998) *Clin. Dermatol.* **16**: 415-9.
9. Aikens, P. (2006) *Cosmet.Toiletries (Ed Português)*. **18**: 60-70.
10. Wolf, R., D. Wolf, P. Morganti & V. Ruocco (2001) *Clin. Dermatol.* **19**: 452-9.
11. Serpone, N., D. Dondi & A. Albin (2007) *Inorg. Chim. Acta* **360**: 794-802.
12. Tuchinda, C., H.W. Lim, U. Osterwalder & A. Rougier (2006) *Derm. Clin.* **24**: 105-9.
13. Clin, D., H.V. DeBuys, S.B. Levy, J.C. Murray, D.L. Madey & S.R. Pinnell (2000) *Dermatol. Clin.* **18**: 577.
14. Mitchnick, M.A., D. Fairhurst & S.R. Pinnell (1999) *J. Am. Acad. Dermatol.* **40**: 85-90.
15. Pinnell, S.R., D. Fairhurst, R. Gillies, M.A. Mitchnick & N. Kollias (2000) *Dermatol. Surg.* **26**: 309-13.
16. Dunford, R., A. Salinaro, L.Z. Cai, N. Serpone, S. Horikoshi, H. Hidaka & J. Knowland (1997) *FEBS Lett.* **418**: 87-90.
17. Florence, A.T. & D. Attwood (2003) *Princípios Físico-Químicos em Farmácia*, 1 ed., Edusp, São Paulo.
18. Warisnoicharoen, W., A.B. Lansley & M.J. Lawrence (2000) *Int. J. Pharm.* **198**: 7-27.
19. Ansel, H.C. (2000) *Suspensões orais, emulsões e géis*, em *Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos* (Premier, E., Ed.), São Paulo.

20. Cera, L.F.R. (2001) Estudo da interação do diclofenaco sódico com microemulsões lipídicas: formulação e liberação “*in vitro*”, In Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, Araraquara.
21. Correa, M.A., M.V. Scarpa, M.C. Franzini & A.G. Oliveira (2005) *Colloid Surf. B - Biointerfaces*. **43**: 108-14.
22. Formariz, T.R., V.H.V. Sarmiento, A.A. Silva-Junior, M.V. Scarpa, C.V. Santilli & A.G. Oliveira (2006) *Colloid Surf. B - Biointerfaces* **51**: 54-61.
23. Oliveira, A.G. & M.V. Scarpa (2001) *Infarma* **13**: 73-9.
24. Rosano, H.L. (1974) *J. Soc. Cosmet. Chem.* **25**: 609-19.
25. Bourrel, M. & R.S. Schechter (1988) *Microemulsions and related systems*, Marcel Dekker, New York.
26. Kumar, P. & K.L. Mittal (1999) *Handbook of microemulsion science and technology*, Marcel Dekker, New York.
27. Overbeek, J.T.G., P.L. Bruyn & F. Verhoecky (1984) “*Microemulsions*”, en “*Surfactants*” (Press, A., Ed.) p 342, London.
28. Friberg, S.E. & P. Bothorel (1988) *Microemulsions: Structure and Dinamics*. CRC Press, Boca Raton.
29. Friberg, S.E. & R.L. Venable (1983) *Encyclopedia of Emulsion Technology*, Becker, P., New York.
30. Morrison, I.D. & S. Ross (2002) *Colloidal dispersions: Suspensions, emulsions and foams*. John Willey and Sons, New York.
31. Souza, S.M., O.N. Oliveira, M.V. Scarpa & A.G. Oliveira (2004) *Colloid Surf. B - Biointerfaces* **36**: 13-7.
32. Formariz, T.P., L.A. Chiavacci, V.H.V. Sarmiento, C. Franzini, A.A. Silva, M.V. Scarpa, C.V. Santilli, E.S.T. Egito & A.G. Oliveira (2008) *Colloid Surf B - Biointerfaces*. **63**: 287-95.
33. Formiga, F.R., I.A.A. Fonseca, K.B. Souza, A.K.A. Silva, J.P.F. Macedo, I.B. Araujo, L.A.L. Soares & E.S.T. Egito (2007) *Int. J. Pharm.* **344**: 158-60.
34. Date, A.A. & V.R. Patravale (2007) *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **24**: 547-96.
35. Heuschkel, S., A. Goebel & R.H.H. Neubert (2008) *J. Pharm. Sci.* **97**: 603-31.
36. Junghanns, J.U., I. Buttle, R.H. Muller, I.B. Araujo, A.K.A. Silva, E.S.T. Egito & B. Damasceno (2007) *Pharm. Dev. Technol.* **12**: 437-45.
37. Tenjarla, S. (1999) *Crit. Rev. Ther. Drug* **16**: 461-521.
38. Langevin, D. (1986) *Phys. Scripta* **T13**: 252-8.
39. Aboofazeli, R., N. Patel, M. Thomas & M. J. Lawrence (1995) *Int. J. Pharm.* **125**: 107-16.
40. Macedo, J.P.F., L.L. Fernandes, F.R. Formiga, M.F. Reis, T. Nagashima, L.A.L. Soares & E.S.T. Egito (2006) *AAPS Pharm. Sci. Tech.* **7** (1): Article 21
41. Baker, R.C., A.T. Florence, T.F. Tadros & R.M. Wood (1984) *J. Colloid Interface Sci.* **100**: 331-31.
42. Ferrari, M., L.C.L. Monteiro, D.J.A. Netz & P.A. Rocha-Filho (2003) *Cosmet. Toiletries*. **118**: 61-70.