

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA  
SETOR DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**ANNA CLAUDIA MORAIS DE OLIVEIRA CAPOTE**

**PRODUÇÃO DE FORMULAÇÃO DE CRISTAL LÍQUIDO CONTENDO ÓLEO DE  
*Croton tiglium* L. PARA APLICAÇÃO EM PEELING QUÍMICO**

**Ponta Grossa**

**2023**

**ANNA CLAUDIA MORAIS DE OLIVEIRA CAPOTE**

**PRODUÇÃO DE FORMULAÇÃO DE CRISTAL LÍQUIDO CONTENDO ÓLEO DE  
*Croton tiglium* L. PARA APLICAÇÃO EM PEELING QUÍMICO**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Ponta Grossa, em associação ampla com a Universidade Estadual do Centro-Oeste.

Orientadora: Prof. Dr. Flávio Luís Beltrame  
Coorientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Patrícia Mazureki Campos

**PONTA GROSSA**

**2023**

C246 Capote, Anna Claudia Morais de Oliveira  
Produção de formulação de cristal líquido contendo óleo de *Croton tiglium*  
L. para aplicação em *peeling* químico / Anna Claudia Morais de Oliveira Capote.  
Ponta Grossa, 2023.  
65 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas - Área de Concentração:  
Fármacos, Medicamentos e Biotecnologias Aplicadas à Farmácia), Universidade  
Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Flavio Luis Beltrame.  
Coorientadora: Profa. Dra. Patrícia Mazureki Campos.

1. Peeling profundo. 2. *Croton tiglium*. 3. Sistemas de liberação de  
fármacos. 4. Fase lamelar. 5. Pele. I. Beltrame, Flavio Luis. II. Campos, Patrícia  
Mazureki. III. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Fármacos, Medicamentos  
e Biotecnologias Aplicadas à Farmácia. IV.T.

CDD: 615.321

# ATA DE EXAME DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

- ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: FÁRMACOS, MEDICAMENTOS E BIOCÊNCIAS APLICADAS À FARMÁCIA NÚMERO 02/2023 DA MESTRANDA ANNA CLAUDIA MORAIS DE OLIVEIRA CAPOTE, REALIZADA NO DIA 03 DE MARÇO DE 2023, NA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA.

Aos três dias do mês de março de dois mil e vinte e três, às 14h, na Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) em sessão aberta, via videoconferência (meet.google.com/wwj-ahba-ioc), sob a presidência do Professor Doutor Flávio Luís Beltrame, reuniu-se a Banca Examinadora de exame de defesa de dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas da mestranda ANNA CLAUDIA MORAIS DE OLIVEIRA CAPOTE, na linha de pesquisa: Avaliação Química e Biológica de Produtos Naturais, constituída pelo Professor Doutor Flávio Luís Beltrame (UEPG/PR - orientador), professora Doutora Patrícia Mazureki Campos (UEPG/PR - coorientadora) e demais Doutores: (membros titulares): Priscileila Colerato Ferrari (UEPG/PR) e Rodrigo Rezende Kitagawa (UFES/ES). Iniciados os trabalhos, a presidência deu conhecimento aos membros da banca e à candidata das normas que regem o exame de defesa de Mestrado e definiu-se a ordem a ser seguida pelos examinadores para arguição. O título do trabalho foi: "**PRODUÇÃO DE FORMULAÇÃO DE CRISTAL LÍQUIDO CONTENDO ÓLEO DE *Croton tiglium* L. PARA APLICAÇÃO EM PEELING QUÍMICO**". Encerrado o exame de defesa procedeu-se o julgamento, tendo sido a candidata APROVADA. Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora e por mim, Paulo Maury Redkva, Secretário Setorial dos Programas de Pós-Graduação na Área da Saúde.

Observações (se necessário): \_\_\_\_\_

Alteração de título: sim  não

Novo título: \_\_\_\_\_



Flávio Luís Beltrame  
(UEPG/PR)  
Presidente



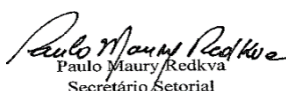
Patrícia Mazureki  
Campos  
Coorientadora

Documento assinado digitalmente  
RODRIGO REZENDE KITAGAWA  
Data: 03/03/2023 16:30:14-0300  
Verifique em <https://verificador.itl.br>



Priscileila Colerato Ferrari  
(UEPG/PR) Titular

Rodrigo Rezende Kitagawa  
(UFES/ES) Titular



Paulo Maury Redkva  
Secretário Setorial

Pró – Reitoria de Pesquisa e Pós- Graduação

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fármacos, medicamentos e biociências aplicadas à Farmácia Fone

(42) 3220-8937 – [ppgcf@hotmail.com](mailto:ppgcf@hotmail.com)

Av. Carlos Cavalcanti, 4748 – Ponta Grossa – Paraná – Brasil – CEP: 84030-900

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, por me dar os instrumentos necessários para chegar até aqui, guiando-me no caminho, durante os desafios e as realizações.

Aos meus pais, Marcus e Luciane, que sempre depositaram confiança nas minhas escolhas e por estarem presentes, dando-me suporte e forças durante todo o processo. Sem vocês nada seria possível. À minha madrinha Jeanne, por sempre fazer tudo e me ajudar, independente da situação.

Ao Prof. Dr. Flávio Luís Beltrame que, desde 2018 como meu orientador, não mediu esforços para o desenvolvimento exemplar de tantos projetos, trabalhos, apresentações orais, e artigos. Visto como meu “pai científico”, saiba que admiro sua dedicação e postura, espelho-me em você e espero um dia retribuir tudo o que já fez por mim. Agradeço aos conselhos científicos e pessoais, muito obrigada!

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Patrícia Mazureki Campos pela coorientação, por compartilhar seus conhecimentos e acreditar em mim e nesse projeto. Além disso, agradeço por permitir boas conversas e uma troca não apenas profissional, mas também pessoal.

Ao meu namorado Vitor, que desde o início se orgulhou de mim e esteve presente nos momentos bons e ruins, obrigada pelo amor, apoio, jantinhas, passeios para espalhar e principalmente por sermos felizes.

Às minhas amigas, Aline e Thais, que entraram junto comigo nessa, enfrentando diariamente todos os desafios para conseguir alcançar o nosso sonho em comum. Meninas, estamos saindo de uma etapa e entrando na próxima, levo vocês no coração.

Ao meu amigo Gustavo Baby, por sempre que eu pensava em desistir dizer “que papinho hein” e em seguida me mandar ir fazer minhas obrigações! Sem dúvida, eu não estaria aqui se não fosse você e sua amizade! Agradeço também aos meus amigos Gabriel e Marina, por todas as correções e incentivos durante o processo. Aos outros amigos, muito obrigada!

Agradeço à Universidade Estadual de Ponta Grossa por fazer parte da minha história desde a graduação, e por fornecer a infraestrutura para o desenvolvimento desse projeto, com o auxílio do Complexo de Laboratório de Multiusuários e o Centro Interdisciplinar de Pesquisa e Pós-graduação.

## RESUMO

Com os avanços da tecnologia e da preocupação com as características da pele, a sociedade busca novos procedimentos que levem ao rejuvenescimento cutâneo. Historicamente, o uso da formulação de peeling químico, descrita por Baker e Gordon e aperfeiçoada por Hetter, contém em sua composição fenol, óleo das sementes da espécie vegetal *Croton tiglium* L., Septisol® e água. Esta formulação é eficaz e gera resultados excelentes quando comparada com outras fórmulas utilizadas na clínica dermatológica, no entanto, pode causar efeitos adversos graves decorrente da presença do fenol em formulação, além de possuir característica extemporânea pela baixa estabilidade física. Assim, o objetivo foi desenvolver formulações contendo cristais líquidos (CL) como veículo para o óleo de Croton (OC) por ser um sistema carreador para a liberação controlada do OC em formulação de peeling químico. As 26 formulações desenvolvidas foram obtidas através de um diagrama ternário parcial de fases, contendo OC como ativo e fase oleosa, água ultrapura como solvente e fase aquosa e Brij®58 (éter cetílico de polioxietileno) como tensoativo, mantendo a proposta de componentes base da formulação original, excluindo-se o fenol. Após o preparo das formulações (com variações dos componentes: OC 10 – 80%, p/p; Brij®58 10 – 40%, p/p; água ultrapura 10 – 80%, p/p), foram feitas avaliações de formação de fase líquido- cristalina por microscopia de luz polarizada e caracterização macroscópica, sendo selecionadas as formulações que apresentaram fase líquido-cristalina do tipo lamelar (4 formulações). Com as formulações selecionadas foram realizadas análises macroscópicas e físico-químicas como pH, tamanho de partícula, índice de polidispersão, potencial zeta e reologia. Após tais avaliações, a formulação 8 com composição química de 10% de OC, 80% de água e 10 % de tensoativo, apresentou perfil adequado em comparação com as demais com pH 6,71, potencial zeta -23,85 mV, tamanho de partícula 427,25 nm e índice de polidispersão de 0,161. Entretanto, devido a alterações na estabilidade da formulação, foi adicionado o agente espessante hidrofílico hidroxietilcelulose (HEC) na fase aquosa associado à alteração no tempo de mistura (aumento de 3 minutos), com posterior repetição dos testes analíticos. Após a inserção do HEC na formulação, houve uma melhora nos resultados obtendo um pH médio=5,18, potencial zeta= -41,53 mV, tamanho de partícula= 503,58 nm, sendo visualizada também melhora nas características macroscópicas, e manutenção do comportamento reológico após 28 dias. Além disso, alta eficiência de encapsulação (EE%) do OC foi quantificada (1,218.13 ± 77,56), e citotoxicidade da formulação aumentada pela presença do tensoativo Brij58 foi observada. Portanto, a formulação desenvolvida apresenta características físico-químicas adequadas para veiculação do OC para aplicação tópica em peeling químico.

**Palavras-chave:** Peeling profundo, fenol, *Croton tiglium*, sistemas de liberação de fármacos, fase lamelar, estrutura líquido-cristalina, pele.

## ABSTRACT

With technological advances and concerns about the characteristics of the skin, society has been looking for new procedures that lead to skin rejuvenation. Historically, the use of the chemical peeling formulation described by Baker and Gordon and improved by Hetter, contains phenol, Croton tiglium oil extracted from this plant's seeds, Septisol® and water in its composition. This formulation is effective and offers better results when compared to others peelings used in the dermatological clinic with the same purpose. However, it can cause serious side effects due to the presence of phenol in the composition, in addition to having an extemporaneous characteristic because of its low physical stability. Thus, the aim of this study was to develop liquid crystals (LC) containing croton oil, as a carrier system and controlled release of the active compound in the chemical peeling formulation. The 26 proposed formulations were obtained through a pseudoternary phase diagram, containing croton oil (OC) as active/oil phase, ultrapure water as solvent/aqueous phase and Brij 58® (polyoxyethylene 20 cetyl ether) as the surfactant, maintaining the base components proposed in the original formulation, except phenol. After the preparation of the 26 formulations (varying the components: OC 10-80%, Brij 58® 10-40%, ultrapure water 10-80%), an evaluation of the liquid-crystalline phase formation was carried out by polarized light microscopy and macroscopic characterization, and the formulations that presented a lamellar liquid-crystalline phase were selected (4 formulations). Subsequently, the macroscopic and rheological characteristics, pH, particle size, polydispersion index and zeta potential were analyzed. Among the evaluations, formulation 8 was highlighted, with promising results when compared to the others (pH 6.71, zeta potential -23.85mV, particle size 427.25 nm). However, a modification in the formulations was proposed because of changes in stability, adding a thickening agent (hydroxyethylcellulose - HEC) in the aqueous phase and change in mixing time (an increase of 3 minutes), repeating the analytical tests. After insertion of HEC in the formulation, there was an improvement in the results obtaining an average pH=5.18, zeta potential= -41.53 mV, particle size= 503.58 nm, also being visualized improvement in the macroscopic characteristics, and maintenance of the behavior rheological after 28 days. Furthermore, high encapsulation efficiency (EE%) of the OC was quantified ( $1,218.13 \pm 77.56$ ), and cytotoxicity of the formulation increased by the presence of the surfactant Brij58 was observed. In general, evaluating the results obtained, the formulation with HEC had a more stable and expected behavior in the aspects evaluated for a topical application formulation.

**Keywords:** Deep peeling, phenol, Croton tiglium, drug delivery systems, lamellar phase, liquid-crystalline structure, skin.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Fotomicrografia de corte de pele de planta de pé humano, na qual podem ser observadas as várias camadas da epiderme e a derme com as papilas dérmicas penetrando a epiderme .....	15
<b>Figura 2.</b> Estrutura molecular do fenol.....	18
<b>Figura 3.</b> Estrutura dos núcleos de ésteres de forbois.....	20
<b>Figura 4.</b> Exemplares de ésteres de forbois encontrados no óleo de croton (OC)....	21
<b>Figura 5.</b> Representação dos fenômenos de instabilidade física de emulsões, sendo: (A) cremeação;.....	22
<b>Figura 6.</b> Representação das diferentes fases de cristais líquidos obtidos – lamelar (A), hexagonal.....	25
<b>Figura 7.</b> Desenho de uma cruz de malta para mostrar as áreas de birrefringência e isotropia.....	26
<b>Figura 8.</b> Estrutura química do polietileno-glicol-hexadecil-eter (Brij®58, Sigma-Aldrich) .....	27
<b>Figura 9.</b> Modelo da representação do diagrama ternário parcial de fases. ....	30
<b>Figura 10.</b> Resumo gráfico da exclusão das amostras .....	37
<b>Figura 11.</b> Visualização da fase líquido-cristalina tipo lamelar através de fotomicrografias obtidas por microscopia de luz polarizada das amostras em aumento de 50x: A) formulação 1 (T10:FO80:FA10, p/p); B) formulação 3 (T10:FO60:FA30, p/p); C) formulação 5 (T10: O40:FA50, p/p); D) formulação 8 (T10:FO10:FA80, p/p).	38
<b>Figura 12.</b> Fotomicrografia de cruces de malta encontradas através de microscópio de luz polarizada para fase líquido-cristalina do tipo lamelar em aumento de 200x para a formulação 3 (T10:FO60:FA30,p/p).....	39
<b>Figura 13.</b> Diagrama ternário parcial de fases demonstrando as regiões sem formação (SF) e de formação dos cristais líquidos (CF) das formulações desenvolvidas.....	40
<b>Figura 14.</b> Identificação das características macroscópicas de aspecto das 26 formulações obtidas através do diagrama ternário parcial de fases contendo como tensoativo - Brij®58, fase aquosa – água MilliQ® e fase oleosa - óleo de Cróton	40
<b>Figura 15.</b> Avaliação das características visuais das formulações: A) formulação 1 (T10:FO80:FA10); B) formulação 3 (T10:FO60:FA30); C) formulação 5 (T10:FO40:FA50); D) formulação 8 (T10:FO10:FA80) (p/p).....	42



<b>Figura 16.</b> Visualização da fase líquido-cristalina através de microscopia de luz polarizada em aumento de 50x da formulação 8 (T10:O10:A80, p/p) associada com hidroxietilcelulose HEC 0,5% (p/p) no 1º dia.....	47
<b>Figura 17.</b> Fotomicrografia de cruces de malta encontradas através de microscopia de luz polarizada em aumento de 200x para a formulação 8 (T10:O10:A80, p/p) no 1º dia. ....	47
<b>Figura 18.</b> Avaliação das características visuais da formulação 8 (T10:O10:A80, p/p), contendo HEC nos dias 0, 1, 8,14, 21 e 28.....	48
<b>Figura 19.</b> (A) Análise reológica com representação de G' (quadrados preenchidos), G'' (quadrados abertos) e viscosidade complexa (círculos) em função da frequência angular das formulações 8 (A) (T10:O10:A80) e 8A (T10:O10:A80+0,5% HEC) e (B) formulação 8 <sup>a</sup> (T10:O10:A80+0,5% HEC) dia 1 e após 28 dias de preparação, a T = 25 °C, p/p .....	51
<b>Figura 20.</b> Curva de calibração do PMA (forbol 12-miristato 13-acetato, Sigma-Aldrich®). ....	52

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Fórmula original desenvolvida por Baker-Gordon (p/p).....	19
<b>Tabela 2.</b> Diferentes fórmulas de Hetter com variadas concentrações dos componentes (p/p) como óleo de Croton (OC) e fenol, para aplicação em diferentes partes da face.....	19
<b>Tabela 3.</b> Composições químicas das formulações através do diagrama pseudoternário de fases com óleo de Croton (OC) .....	31
<b>Tabela 4.</b> Características macroscópicas das formulações selecionadas com as suas composições químicas .....	41
<b>Tabela 5.</b> Resultados das análises de tamanho, índice de polidispersão (IPD), potencial zeta e pH para as amostras (n=2): 1 (T10:FO 80:FA 10, p/p), 3 (T10:FO60:FA30, p/p), 5 (T10:FO40:FA50, p/p) e 8 (T10/ FO10:FA80, p/p) após 24 horas de preparo .....	44
<b>Tabela 6.</b> Caracterização físico-química da formulação 8 (T10:O10:A80) com HEC nos dias 0, 1, 4, 8, 14, 21 e 28 (n=2) (p/p).....	49
<b>Tabela 7.</b> Resultados obtidos para a quantificação de terpenos totais expressos em PMA em matriz vegetal (óleo de cróton, OC) e formulação 8 contendo CL (sobrenadante e filtrado). .....	53
<b>Tabela 8.</b> Valores de CI50 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) para o tratamento com óleo de Croton, CL (formulação 8) e tensoativo Brij®58 contra células normais (3T3) após 72 horas de tratamento .....	54

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>BG</b>	Baker-Gordon
<b>CL</b>	Cristal líquido
<b>C- LABMU</b>	Complexo de Laboratórios Multiusuários
<b>D D S</b>	<i>Drug Delivery System</i>
<b>D P</b>	Desvio padrão
<b>EPI</b>	<i>Emulsion Phase Inversion</i>
<b>FA</b>	Fase aquosa
<b>FO</b>	Fase oleosa
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>HEC</b>	Hidroxietilcelulose
<b>MPa</b>	Milipascal
<b>mV</b>	Milivolt
<b>nm</b>	Nanômetro
<b>PDI</b>	Índice de polidispersão
<b>O C s</b>	Óleo de croton
<b>W</b>	Watt
<b>SF</b>	Sem formação
<b>SLC</b>	Sistema líquido cristalino
<b>T</b>	Tensoativo
<b>CIPP</b>	Centro Interdisciplinar de Pesquisa e Pós-Graduação

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>15</b>
2.1	Aspectos estruturais da pele e os mecanismos de envelhecimento.....	15
2.2	Procedimentos estéticos e <i>peeling</i> químico.....	17
2.3	Óleo de <i>Croton tiglium</i> L.....	19
2.4	Emulsões .....	21
2.5	Explorando novas formulações .....	23
2.5.1	Cristal líquido – alternativa tecnológica .....	23
2.5.2	Inserção de novo tensoativo: Brij®58 .....	26
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>29</b>
3.1	Objetivo geral .....	29
3.2	Objetivos específicos .....	29
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>30</b>
4.1	Materiais e equipamentos .....	30
4.2	Produção dos cristais líquidos (CL).....	30
4.3	Análise e caracterização físico-químicas dos CL.....	31
4.3.1	Análise das características macroscópicas .....	32
4.3.2	Análise por microscopia de luz polarizada.....	32
4.3.3	Análise de pH .....	32
4.3.4	Análise de potencial zeta, índice de polidispersão e tamanho de partículas.....	32
4.4	Análise das características reológicas .....	32
4.5	Eficiência de encapsulação (EE).....	33
4.6	Citotoxicidade .....	33
4.6.1	Cultura de células.....	33
4.6.2	Viabilidade celular – ensaio de redução do MTT .....	34
4.7	Análise estatística .....	35
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>36</b>
5.1	Análise e caracterização das formulações sem hidroxietilcelulose .....	36
5.1.1	Análise microscópica .....	36
5.1.2	Análise das características macroscópica .....	40

5.1.3 Análise de pH, potencial zeta, tamanho de partícula e índice de polidispersão .....	42
<b>5.2 Análise e caracterização das formulações sem hidroxietilcelulose .....</b>	<b>45</b>
5.2.1 Análise microscópica .....	46
5.2.2 Análise macroscópica .....	48
5.2.3 Análise das características de pH, potencial zeta, tamanho de partícula e índice de polidispersão .....	48
<b>5.3 Análise das características reológicas .....</b>	<b>50</b>
<b>5.4 Eficiência de encapsulação (EE).....</b>	<b>52</b>
<b>5.5 Citotoxicidade .....</b>	<b>53</b>
<b>6 CONCLUSÕES .....</b>	<b>55</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>56</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Devido à preocupação crescente da população com as características da pele para mantê-la com aparência jovial e bonita, aumentou-se a procura e a inovação de produtos e procedimentos estéticos para alcançar tais objetivos. Dentre as intervenções, historicamente, conhecidas e utilizadas na clínica dermatológica, estão os procedimentos de *peeling*, que do inglês provém do verbo “*to peel*”, que significa descamar. Os procedimentos de *peeling* são descritos como procedimentos estéticos que promovem a renovação celular por meio da descamação (YOKOMIZO et al., 2013).

São realizados em clínica dermatológica, os procedimentos de *peeling* do tipo físico, os quais utilizam agentes indutores de descamação (através de lixas e cremes abrasivos, até aparelhos de microdermabrasão), e do tipo químicos (também conhecidos como *resurfacing* químico), os quais consistem na aplicação de um ou mais agentes cáusticos na pele, produzindo uma destruição controlada da epiderme para, posteriormente, ocorrer sua reepitelização. Estes procedimentos, são populares por atuar amenizando agressões advindas de fatores extrínsecos e intrínsecos e também por atuarem em cicatrizes remanescentes (FERNANDES et al., 2018).

Um procedimento de *peeling* químico bastante utilizado nas clínicas dermatológicas é o proposto por Baker e Gordon em 1960. Para realização deste procedimento é preparada uma formulação contendo fenol 88% (p/v), óleo de cróton, sabão líquido (Septisol®) e água desmineralizada. Os efeitos após aplicação são evidentes, tendo resultados inatingíveis quando comparado com o uso de outras formulações utilizadas na execução de procedimento de *peeling* químico profundo. Com a evolução dos conhecimentos na clínica dermatológica, Hetter no ano de 2000, propôs formulações derivadas desta, para serem utilizadas em diferentes partes da face com variação de quantidades de fenol e óleo de cróton, priorizando o tratamento ideal por meio de aplicação mais segura para os pacientes (BEDIN et al., 2005; KADUNC; VANTI, 2009).

Nestas formulações é utilizado o sabão líquido Septisol®, que possui o triclosan como componente antibacteriano, entretanto, em 2019, o FDA (*Food and Drug Administration*) atualizou as normas sobre os usos de desinfetantes, e, por consequência, excluiu da listagem vigente, o triclosan. Desta forma, o mercado americano parou de comercializar o Septisol®, o que gerou dificuldade na replicação

do resultado produzido pela formulação original dentre os médicos dermatologistas, e a necessidade de proposta de outros substitutos a esta formulação (JUSTO et al., 2020).

Destaca-se ainda como componente desta formulação, o fenol, o qual é conhecido na prática médica, pelos efeitos adversos causados pelo seu uso. Um dos agravantes principais são as alterações cardíacas e a hipertensão arterial desencadeada como resposta tóxica em miocárdio e vasos sanguíneos; outro efeito adverso grave está relacionado aos danos renais pelo rim ser a principal via de excreção desta substância (70 – 80% do fenol absorvido), podendo lesionar este órgão (BEDIN et al., 2005).

Por fim, destaca-se o óleo de croton (OC) obtido da espécie vegetal *Croton tiglium* L., que é uma matriz vegetal rica constituída por metabólitos secundários, e nessa matriz estão em evidência os diterpenos (tigliano da classe dos forbois), que são capazes de promover um processo inflamatório quando aplicados sobre a pele (JUSTO et al., 2020; VUNDA, 2011).

Acreditava-se, inicialmente, que o OC seria um auxiliar na formulação utilizada para realização de procedimentos de *peeling* profundo, por facilitar a permeação e a ação do fenol. Entretanto, a informação foi refutada em estudos recentes, e, atualmente, é reconhecido que o fenol atua como desestabilizador das camadas da pele para favorecer a permeação e atividade dos compostos advindos dessa matriz vegetal, nomeadamente o OC (HETTER, 2000; LEMES, 2021).

Considerando os dados apresentados acima, que destacam: a necessidade de utilização de tensoativo adequado em substituição a formulação existente; o interesse em retirar o fenol; e a importância de carrear os componentes presentes no OC até camadas mais profundas da pele. Tem-se investigado e procurado por ferramentas de inovação em tecnologia farmacêutica que proteja os ativos da degradação, reduza os efeitos colaterais, facilite a permeação e mantenha ou incremente a atividade de *peeling* da formulação contendo o OC. Com base nas informações apresentadas, foi proposto a utilização de sistemas de liberação de fármacos – *Drug Delivery System* (DDS), como os cristais líquidos (CL) (MÜLLER- GOYMANN, 2004).

Estes apresentam diversas características físico-químicas específicas relacionadas a composição química e aspectos estruturais e, em função disto, podem ser classificados como cristais líquidos dos tipos lamelar, cúbico e hexagonal (ANDRADE, 2008; KIM et al., 2015; LIBSTER et al., 2007; SUTTON, 2021).

Devido a alteração da formulação original, e visando aumento de aceitabilidade e facilidade do uso de uma formulação farmacêutica contendo OC para a realização de procedimentos de *peeling* profundo em clínica dermatológica, o presente trabalho propôs desenvolver cristais líquidos como carreadores efetivos dos ativos presentes no óleo para serem utilizadas nos procedimentos de *peeling* químico (sem fenol), com garantia dos efeitos inflamatórios e da ação rejuvenescedora desempenhadas pela formulação original.



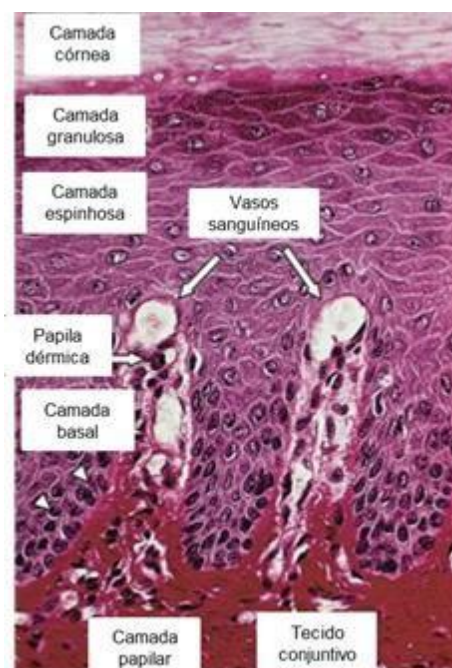
## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Aspectos estruturais da pele e os mecanismos de envelhecimento

A pele é reconhecida como um dos maiores órgãos do corpo humano, sendo responsável por 16% do peso corporal. Com a finalidade de recobrir a superfície externa do corpo, apresenta inúmeras funções, dentre elas, proteção do organismo, recepção de estímulos e termorregulação. Histologicamente, é dividida em camadas, sendo a parte externa denominada de epiderme, seguida pela derme e, posteriormente, a hipoderme (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

A pele em sua constituição apresenta epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, tendo células epiteliais achatadas sobrepostas umas às outras, em que da camada mais externa para a mais interna dispõem-se em camadas córnea, granulosa, espinhosa e basal ou germinativa (Figura 1). Apresenta também outras células na epiderme como melanócitos, células de Langerhans e as de Merkel (BERNARDO; SANTOS; SILVA, 2019).

**Figura 1** - Fotomicrografia de corte de pele de planta de pé humano, na qual podem ser observadas as várias camadas da epiderme e a derme com as papilas dérmicas penetrando a epiderme.



Fonte: Adaptado de JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013.

A derme é formada por tecido conjuntivo que apoia a epiderme, e une a epiderme à hipoderme. É formada por duas camadas de limites pouco distintos, sendo

a mais superficial, a camada papilar (composta pelas papilas dérmicas, fibrilas de colágeno e pequenos vasos) e a mais profunda, a reticular (composta por tecido conjuntivo denso e fibras de elastina). Também podem ser encontrados folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

A última camada é a hipoderme ou tela subcutânea, considerada um órgão endócrino, constituídas por adipócitos, com as funções de armazenar reserva energética, proteger contra choques, formar uma manta térmica e modelar o corpo (BERNARDO; SANTOS; SILVA, 2019).

Dentre os principais componentes estruturais que participam da composição da pele, está presente o colágeno. É uma proteína fibrosa, composta por cadeias peptídicas dos aminoácidos glicina, prolina, lisina, hidroxilisina, hidroxiprolina e alanina, que é produzida a partir de precursor (pró-colágeno) que é expresso a partir dos fibroblastos da derme. Essas cadeias de aminoácidos são organizadas de forma paralela compondo as fibras de colágeno, as quais atuam proporcionando resistência, elasticidade e força, com a principal função de promover a integridade estrutural da matriz extracelular. A sua importância na pele está ligada às características da pele jovial com menos linhas de expressão, rugas e auxílio de sustentação (DA SILVA; PENNA, 2012; ZANARDO, 2019).

A pele é o órgão em que o envelhecimento se torna mais visível, manifestado por alterações como atrofia, enrugamento, ptose e lassidão. Essas características são resultado de alterações no tecido conjuntivo da derme, que é o alicerce estrutural da epiderme, causando mudanças que alcançam o estrato córneo com alteração do aspecto externo. Ainda, no tecido cutâneo aparecem os reflexos de modificações no aparelho colágeno-elástico, após alterações bioquímicas e biomecânicas que se instalam ao longo da vida (ORIÁ et al., 2003).

Há diversas causas que influenciam o envelhecimento cutâneo, que são reflexo de dois mecanismos, nomeados de intrínseco e extrínseco. O mecanismo intrínseco, também chamado de cronológico, é representado pelo curso normal do envelhecimento para todos os tecidos, relacionado com alterações genéticas e da idade, sendo esperado e inevitável (FABI et al., 2017). Já o mecanismo extrínseco está diretamente ligado a fatores externos que atuam na degradação de colágeno e elastina produzidos pelos fibroblastos na derme. Tal processo ocorre, principalmente, pela exposição à radiação ultravioleta (fotoenvelhecimento), poluição, falta de cuidados diários, tabagismo, e outras condições que levam ao desgaste da pele,

resultando em fatores que se sobrepõem ao envelhecimento intrínseco da pele (FABI et al., 2017; TESTON; NARDINO; PIVATO, 2010).

## 2.2 Procedimentos estéticos e *peeling* químico

Em um contexto histórico, está instalado na sociedade padrões ideais de beleza que são seguidos e almejados, sendo o envelhecimento cutâneo um dos tópicos mais discutidos e que geram preocupação na população em geral. O foco dos procedimentos estéticos está baseado em recuperar a pele facial deteriorada e, reduzir os impactos futuros, realizando tanto prevenções quanto tratamentos para manter uma aparência rejuvenescida e saudável (TESTON; NARDINO; PIVATO, 2010).

Essas ações têm impactos diretos em questões sociais e de saúde do indivíduo, mudando a autoestima e desempenhando fator de aceitação. Entretanto, durante e após os procedimentos estéticos realizados podem ocorrer complicações (HARTMANN; RUZICKA; GAUGLITZ, 2015), visto que são utilizadas técnicas variadas para atingir o rejuvenescimento, que podem ser através de mecanismos químicos e físicos (LAWRENCE et al., 2000).

Dentre os mecanismos químicos, estão os procedimentos conhecidos como *peelings*. Estes, também são denominados como *resurfacing* químico, quimioesfoliação e quimiocirurgia, os quais têm grande reconhecimento por atuar em pele danificada por fatores extrínsecos, intrínsecos e cicatrizes. O resultado ocorre após ação de um ou mais agentes cáusticos, que geram a destruição controlada da epiderme, com posterior reepitelialização (BEDIN et al., 2005).

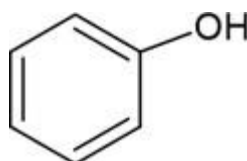
Os procedimentos de *peelings* são classificados de acordo com a profundidade que atingem. Os mais superficiais são os que removem o estrato córneo (0,06 mm). Seguidos pelos superficiais, que provocam esfoliação epidérmica da camada granulosa até a basal (0,45 mm). Já os médios, atingem a derme papilar (0,6 mm) e os profundos alcançam a derme reticular média (0,8 mm), sendo que quanto maior a profundidade, melhores os resultados alcançados (OREMOVIC; BOLANCA; ŠITUM, 2010).

Os critérios para definir a indicação de uso de cada procedimento de *peeling* é relativo a idade do paciente, fototipo, área de tratamento, grau de fotoenvelhecimento, objetivos e habilitação do aplicador, além de fatores particulares de cada paciente. É

importante ressaltar que a absorção dos compostos utilizados varia de acordo com as características da pele, sexo, fototipo, grau de agressão, integridade da barreira epidérmica, limpeza da pele antes da aplicação, e outros procedimentos já realizados. Outra propriedade que deve ser analisada são as características do agente químico utilizado, como as físico-químicas, volume, concentração, tempo de exposição, e, em vista disso, definir o método correto de aplicação (YOKOMIZO et al., 2013).

Historicamente, um dos procedimentos de *peeling* mais estudados e utilizados na dermatologia faz uso de formulações que contém fenol (Figura 2). Também conhecido como ácido carbólico, o fenol é um produto derivado do coaltar. Possui característica de cristais em forma de agulha, podendo ser incolor ou rosado (escurecendo quando exposto ao ar ou luz), de odor característico e lipossolúvel. Ao aquecer torna-se líquido, liberando vapor inflamável. Possui pontos de fusão em 39 °C e de ebulição em 182 °C. Quando analisada sua ação na clínica dermatológica, é observado que produz coagulação das proteínas da pele, sendo assim caracterizado como um agente químico capaz de produzir rejuvenescimento fácil e intenso, penetrando até a camada reticular (BEDIN et al., 2005; YOKOMIZO et al., 2013).

**Figura 2** - Estrutura molecular do fenol.



Fonte: a autora.

Formulações contendo fenol são indicadas para tratamento do envelhecimento, clareamento da pele, rugas, hiperpigmentação, redução de cicatrizes, queratoses solares e seborreicas, entre outros fins. Entretanto, mesmo com os efeitos positivos observados no rejuvenescimento, é reconhecido que a realização de procedimentos de *peeling* com formulações contendo fenol são de difícil aplicação, devido ao risco de causar complicações e toxicidade, que podem resultar em efeitos cardíacos, hepatopatias e nefrotoxicidade. Uma das formulações mais conhecidas na prática dermatológica e que utiliza o fenol em sua composição é a fórmula de Baker-Gordon (BG), desenvolvida inicialmente em 1960 (Tabela 1). Nessa formulação base, é utilizado fenol à 88% (p/p), água desmineralizada, óleo da espécie vegetal *C. tiglium*

e sabão líquido (Septisol®), sendo que ao fim, o fenol é diluído e sua concentração se encontra entre 45 – 55% (BEDIN et al., 2005; JUSTO et al., 2020).

**Tabela 1** - Fórmula original desenvolvida por Baker-Gordon (p/p).

Componentes	Fórmula de BG (% p/p)
Fenol (88%, p/p)	49,3
Água destilada	46
Óleo de Croton	2,1
Septisol®	2,6

Fonte: BEDIN et al., 2005.

Após grande difusão do uso da formulação nos consultórios dermatológicos, Hetter aperfeiçoou e definiu diferentes quantidades de fenol e OC para serem utilizados em diferentes partes da face, variando a profundidade alcançada e o resultado final (Tabela 2) (HETTER, 2000; KADUNC; VANTI, 2009).

**Tabela 2** - Diferentes fórmulas de Hetter com variadas concentrações dos componentes (p/p) como óleo de Croton (OC) e fenol, para aplicação em diferentes partes da face.

Componentes	Fórmulas de Hetter				
	Very Heavy	Heavy	Medium	Light	Very Light
Fenol (88%)	35 %	33 %	33 %	33 %	27,5 %
Oleo de Cróton (OC)	1,6 %	1,1 %	0,7 %	0,35 %	0,1%
Água	55 %	60,9 %	61,3 %	65,65 %	61,9 %
Septisol®	5 %	5 %	5 %	5 %	0 %
Indicação	Casos de rugas profundas	Região peitoral e nariz	Testa e bochechas	Região periocular	Pélpelas e pescoço
Grau	Profundo		Moderado	Suave	Muito Suave

Fonte: A autora.

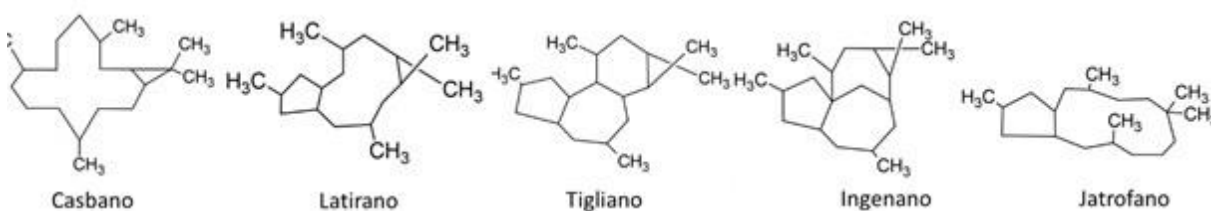
### 2.3 Óleo de *Croton tiglium* L.

Em formulações contendo fenol, as quais são utilizadas para realização do procedimento de peeling químico, pode ser encontrado como outro componente, o óleo obtido da semente do *Croton tiglium* L. (espécie vegetal pertencente à família Euphorbiaceae). Os representantes desta família ocorrem em regiões tropicais e

temperadas, tendo 280 gêneros e 8.000 espécies em todo o mundo. O cróton está presente no uso etnomedicinal com utilização de suas sementes, folhas, cascas e raiz (ABOULTHANA et al., 2019). Essa espécie possui diversas atividades farmacológicas associadas aos seus componentes que em função da variação da dose atuam como anti-inflamatório e pró-inflamatório, ou antitumoral e pró-cancerígena, sendo reflexo da diversidade química e riqueza de metabólitos secundários presentes (terpenoides, alcaloides e flavonoides) (LI et al., 2016; LOPES et al., 2012).

Dentre os metabólitos secundários presentes em maior quantidade estão os terpenos, representados, principalmente, pelos diterpenos. Estes, são metabólitos químicos encontrados em espécies desta família com estrutura de um núcleo com vinte carbonos. Dentro da classificação, ainda podem ser denominados de ésteres de forbois (Figura 3), que pela literatura são definidos com núcleos denominados de casbano, latirano, ingenanos, jatrofanos e tiglianos. A este grupo é referenciada a atividade pró-inflamatória do OC em formulação (JUSTO et al., 2021; LOPES et al., 2012).

**Figura 3** - Estrutura dos núcleos de ésteres de forbois.



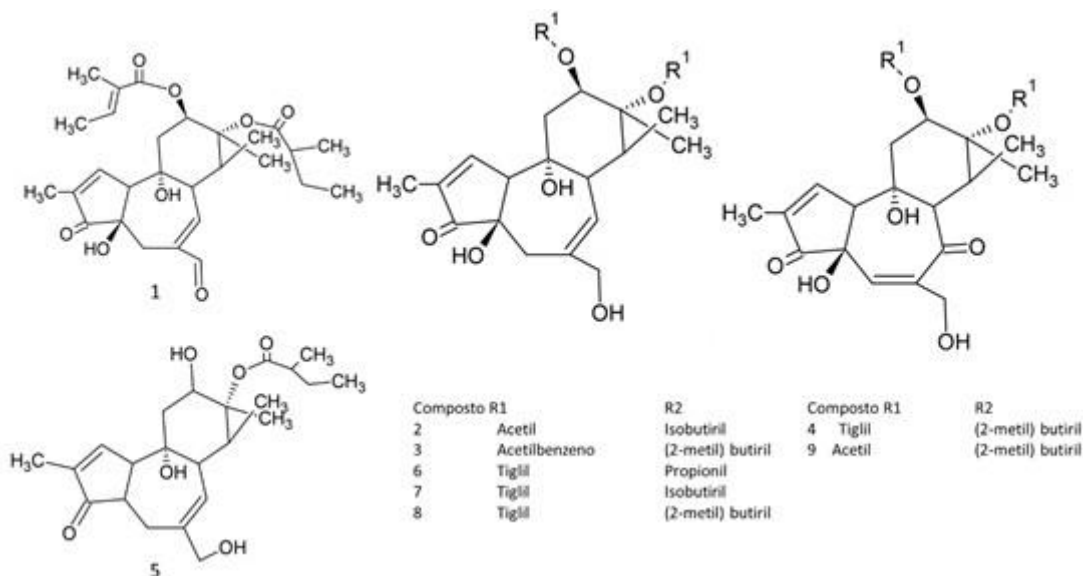
Fonte: a autora.

OC é considerado uma resina, e apresenta bioatividade por ter grupos hidroxilas livres. De acordo com suas características químicas, é insolúvel em água e altamente solúvel em álcool e benzeno (sendo o fenol, da formulação original de BG, um monidroxibenzeno) (Figura 4). Acreditava-se que quando utilizado em formulação, atuava aumentando a vascularização local, e assim promovendo maior penetração cutânea do fenol, elevando a capacidade do mesmo em coagular a queratina da pele (BEDIN et al., 2005).

Entretanto, essa informação foi refutada por Hetter (2000), que definiu o fenol com ação de desestabilizar as camadas da pele, facilitando a penetração e ação dos forbois presentes no OC, sendo assim, o fenol um agente secundário da formulação,

e o OC o ativo que promove uma quimioesfoliação mais eficaz (HETTER, 2000; LEMES, 2021).

**Figura 4** - Exemplos de ésteres de forbois encontrados no óleo de croton (OC).



Fonte: a autora.

## 2.4 Emulsões

Emulsões são formas farmacêuticas reconhecidas como sistemas coloidais, consistindo da mistura, dispersão ou suspensão de dois ou mais líquidos imiscíveis, com elementos principais geralmente água e óleo em uma fase dispersa e a outra fase contínua. São preparações instáveis devido a elevada tensão superficial existente entre as duas fases. Esta questão, pode ser regulada com o tamanho das gotículas dispersas, sendo que quanto menor o tamanho delas e maior a densidade e a viscosidade da fase contínua, maior será a estabilidade (SANTOS, 2016).

Um dos caminhos utilizados para controlar a emulsificação e obter estabilidade nas emulsões é a inserção de um sistema de tensoativos, que são componentes localizados na interface óleo-água. Esse sistema apresenta capacidade de redução da tensão entre as fases, com papel importante na modulação da morfologia das emulsões, tamanho de partícula e a distribuição dos componentes na emulsão, afetando então diretamente na estabilidade (RAVERA et al., 2021).

O processo de obtenção ocorre principalmente por EPI (*Emulsion Phase Inversion*), representada pelo aquecimento dos componentes, tendo uma fase vertida

sobre a outra, com posterior agitação, garantindo que os líquidos imiscíveis formem um sistema estável (ANDRADE, 2008).

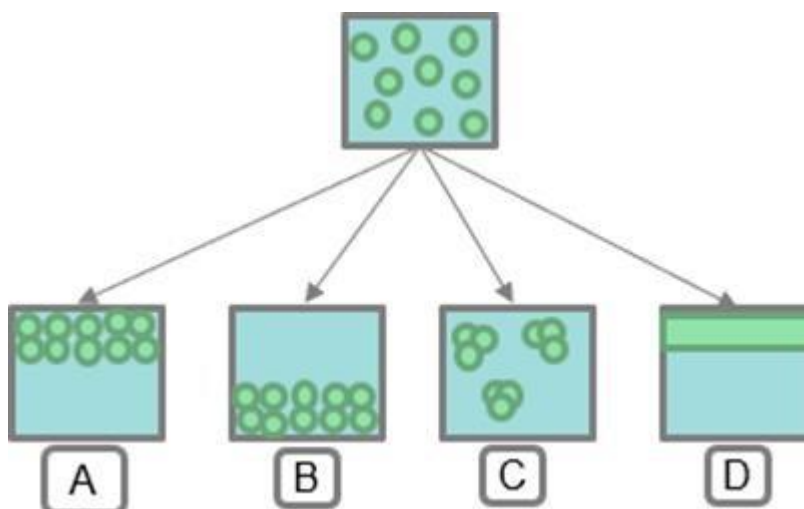
É descrito na literatura sobre a instabilidade dessas formulações, em que as propriedades físico-químicas dos componentes influenciam no processo de obtenção, na emulsão obtida e na estabilidade do sistema. Relacionado à instabilidade, ela pode ocorrer por (Figura 5):

-Cremação ou sedimentação: causada pela gravidade, as partículas tendem a se separar da fase externa da emulsão, emergindo (cremação) ou sedimentando, dependendo da diferença de densidade entre as fases e densidade dos componentes.

-Floculação: causada pelas forças de Van de Waals, ocorre agregação reversível das gotículas, mantendo o filme interfacial, sem coalescer;

-Coalescência: causada pela ruptura do filme entre as gotículas, processo no qual duas ou mais gotículas da fase dispersa se aproximam e se fundem formando uma gotícula maior. Este processo é irreversível e leva a separação de fases da emulsão (TOPAN, 2012).

**Figura 5** - Representação dos fenômenos de instabilidade física de emulsões, sendo: (A) cremação;



Fonte: A autora.

Alguns parâmetros podem ser verificados em análises físico-químicas para conferir maior estabilidade para as emulsões, dentre os principais destacados, encontram-se:

- Potencial Zeta: análise de cargas superficiais presentes em uma formulação, tendo como valores ideais superior a +30 mV, ou inferior a -30 mV. Com a obtenção



desses valores, ocorre predomínio de repulsão entre as gotículas, superando as forças de Van der Waals, desestabilizando o sistema (GUIMARÃES, 2013).

-Tamanho de Partícula: análise do tamanho das partículas presentes em nanômetros (nm). Partindo deste conhecimento, há uma grande variedade de tamanhos que podem ser utilizadas para estabilizar emulsões, sendo possível caracterizar a emulsão como macro, micro ou nano, tendo cada uma delas características que de acordo com o tamanho da partícula favorecem ou não a estabilidade da formulação (PEREIRA, 2013).

-Índice de polidispersão (IPD): representa a homogeneidade de um sistema, sendo adimensional. Em escala, coloca valores acima de 0,7 como sistemas polidispersos, e inferiores como monodispersos. Em formulação, o ideal é um sistema monodisperso, sendo menos provável de formar aglomerados e reduzir a estabilidade do sistema, sendo que quanto maior a variação do tamanho de partículas maior será a polidispersão (PEREIRA, 2013).

-pH: variações de pH em formulações estão diretamente ligadas a instabilidade, seja pela interação entre os componentes, alterações químicas, ou contaminações. É descrito que com a alteração do pH, os demais parâmetros são alterados, tendo assim, a necessidade de um pH estável e dentro da faixa aceitável conforme o local de aplicação de uma formulação (ASHARA et al., 2014; BEDIN et al., 2005).

## **2.5 Explorando novas formulações**

### **2.5.1 Cristal líquido – alternativa tecnológica**

Visto que emulsões representam uma formulação com a presença de dois ou mais líquidos imiscíveis, podendo ser heterogêneas e termodinamicamente instáveis, há a necessidade de utilizar técnicas que aumentem a estabilidade (ANDRADE, 2008).

Dentre as diversas metodologias empregadas para aumentar a estabilidade de uma formulação, são destacados os cristais líquidos, que são identificados como partículas líquido-cristalinas à base de lipídeos polares, obtidos com a inserção de energia que utilizam métodos de fragmentação (como homogeneização, ultrassom, microfluidização) em um sistema com dois líquidos imiscíveis. São apresentados como terceira fase da emulsão, não sendo definidos como fase interna ou externa, entretanto, destacados com uma estrutura interna ordenada. Por possuírem

nanoestruturas, apresentam diversas aplicações em formulações cosméticas e farmacêuticas, dentre elas capacidade de encapsular princípios ativos hidrofílicos e hidrofóbicos, e desta forma, permitir a liberação controlada dos mesmos (ANDRADE, 2008; LOWE; ABBOTT, 2011; OLIVEIRA et al., 2017; PRADO, 2013; ZENG, 2012).

Também através da sua capacidade adesiva promove a permeação cutânea, além de aumentar a estabilidade de sistemas por reduzir a coalescência e alterar a viscosidade das emulsões, sendo assim, responsáveis por estabilizar a dispersão. Logo, além de atuarem auxiliando na organização dos componentes, são tidos como um complexo de transporte e liberação de ativos na superfície cutânea (OLIVEIRA et al., 2017; PRADO, 2013).

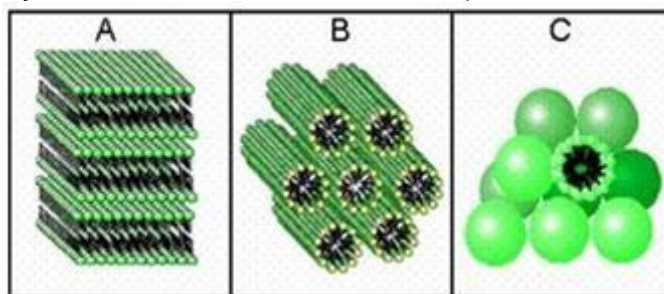
As formulações contendo cristais líquidos são sistemas dispersos de diferentes proporções de óleo, tensoativo e fase aquosa. São obtidas através do diagrama ternário de fases com avaliação dos fatores que podem influenciar na formação dos mesmos. O diagrama ternário é um triângulo, no qual cada vértice representa um dos componentes da formulação, tendo a verificação das diversas fases, comportamento e mudança na proporção utilizada dos componentes (PRADO, 2013; POPOVIC-MILENKOVIC et al., 2014).

Os sistemas líquido-cristalinos (SLC) apresentam propriedades mecânicas semelhantes aos líquidos, como a fluidez, e propriedades ópticas, elétricas e magnéticas semelhantes aos sólidos, o que caracteriza a estrutura, a orientação ou a posição. São determinados como um estado intermediário entre sólidos e líquidos, também chamados de mesofases, que são formadas espontaneamente na interface do óleo e da água (BECHTOLD, 2005; RAPALLI et al., 2020).

São divididos em duas classes, os termotrópicos, que são formados por moléculas que apresentam anisotropia de forma e que não se agregam. Para esses, a temperatura é o parâmetro fundamental na obtenção e organização das estruturas, por acarretar em transformações das fases. Já os liotrópicos são formados por moléculas anfifílicas, que após a adição de um solvente, tem dissolução das moléculas e formação de aglomerados moleculares, formando estruturas. Esses solventes podem ser tensoativo em água, sob o efeito de uma dada temperatura e concentração (PRADO, 2013; KIM et al., 2015). A medida que a concentração do tensoativo altera, pode-se obter diferentes formas de SLC (Figura 6), como lamelar, hexagonal ou cúbica, sendo a fase lamelar bastante utilizada na área cosmética por ser semelhante a barreira lipídica cutânea, facilitando a permeação de ativos na pele. Dentre os tipos

de cristais que podem ser obtidos, todos apresentam efetividade como carreadores de ativos quando em formulações de uso tópico. As formas lamelar e hexagonal podem ser caracterizadas com o uso da microscopia ótica de luz polarizada, visto que o SLC é capaz de desviar o plano de luz polarizada devido à birrefringência, sendo consideradas anisotrópicas (FILHO; CRISTINA; SANTOS, 2018; PRESTES, 2006).

**Figura 6** - Representação das diferentes fases de cristais líquidos obtidos – lamelar (A), hexagonal

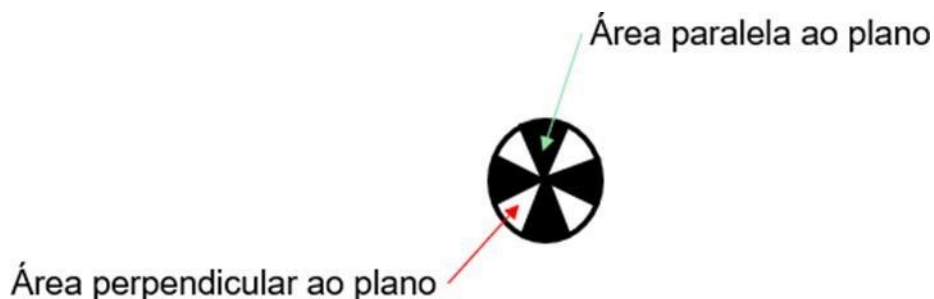


Fonte: ANDRADE, 2008.

Quando em foco, a visualização da fase líquido-cristalina apresenta estrutura molecular que forma o CL e determina a capacidade de resposta elétrica da estrutura (birrefringência). Essa resposta é distribuída por toda a estrutura e afeta a imagem polarizada. Se a estrutura for definida como anisotrópica, a capacidade de resposta elétrica é causada pela orientação dos monômeros alongados (tensoativos) de forma organizada na fase. Os monômeros alongados criam um momento dipolar a partir das ondas elétricas, vibrando paralelas e perpendiculares ao plano da molécula. A onda vibrando paralelamente ao monômero alongado é muito maior que a onda perpendicular, o que faz com que o CL seja birrefringente (BELLARE, DAVIS, MILLER, 1990; SUTTON, 2021).

Para os CL do tipo lamelar, foi definido que a imagem utilizada para sua classificação é criada com base na responsividade elétrica das moléculas do tensoativo. Os tensoativos que compõem a estrutura lamelar se organizam como um disco homogêneo. Quando o disco é perpendicular tanto ao polarizador quanto ao analisador, sua intensidade transmitida é maximizada, enquanto sendo paralelo a intensidade é minimizada. Assim, uma imagem de “cruz de malta” (Figura 7) é produzida a partir de camadas de material anisotrópico que são separadas por material isotrópico (BELLARE, DAVIS, MILLER, 1990; SUTTON, 2021).

**Figura 7.** Desenho de uma cruz de malta para mostrar as áreas de birrefringência e isotropia.



Fonte: A autora.

Visto isso, a obtenção de CL em uma formulação do tipo emulsão traz grandes perspectivas no desenvolvimento de um sistema mais estável e com entrega de ativos facilitada, sendo alvo de muitos estudos como o de Oliveira et al. (2017), que utilizou os CL para obtenção de um produto de aplicação tópica com finalidade cosmética anti-idade utilizando resveratrol, tendo 95,8% de voluntários com feedback positivo do uso da formulação.

Descrito por Sutton (2021), foi visualizado durante o experimento que a presença de CL do tipo lamelar é dependente de pH, sendo que a presença do CL diminuiu com o aumento do pH do creme. Dessa forma, a manutenção do pH da formulação é importante para a estabilidade do sistema e a diminuição do pH quando em contato com a pele facilita a desestruturação e liberação das substâncias encapsuladas no CL.

Como apontado por Singh et al. (2015), em estudo de desenvolvimento de gel de metronidazol contendo CL do tipo lamelar. A existência do CL auxiliou no aumento de consistência do produto para aplicação tópica, sendo biocompatível e estável, com bom desempenho no perfil de liberação de fármaco.

Seguindo o proposto por Zhang e Liu (2013), que obtiveram CL de fase lamelar, foi observado que o CL é uma estrutura que reside na interface entre água-óleo e ao aplicar a emulsão na pele produz benefícios relacionados ao bom sensorial da formulação, à espalhabilidade e às propriedades hidratantes relacionadas com o aprisionamento das moléculas de água dentro das camadas emulsificantes do CL.

### 2.5.2 Inserção de novo tensoativo: Brij®58

Na formulação original de Baker-Gordon é utilizado como detergente/tensoativo o Septisol®, que é uma formulação pronta que atua reduzindo a tensão superficial e removendo a gordura presente na pele. Desta forma, promove e facilita a penetração

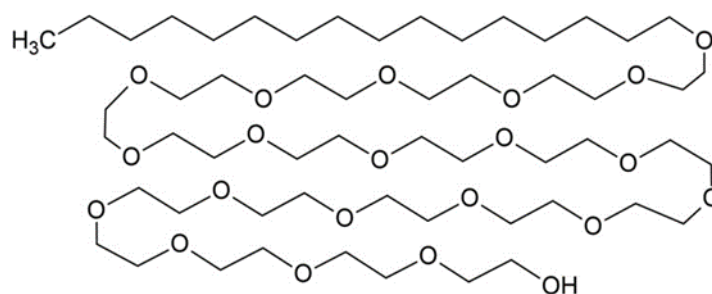
dos outros componentes da formulação na pele, garantindo uma ação homogênea quando da aplicação do procedimento de peeling (BEDIN et al., 2005).

Dentre os componentes do Septisol® encontrava-se o triclosan (antimicrobiano) e sulfonato de sódio olefina C14-C16 (tensoativo aniônico). Entretanto, em 2019 o FDA (Food and Drug Administration) realizou uma atualização das normas sobre o uso de desinfetantes, na qual o uso do triclosan foi proibido. Sendo assim, a produção do Septisol® foi descontinuada (JUSTO et al., 2020).

Assim como descrito por Lemes (2021), houve a tentativa de substituição do Septisol® pelo Novisol® em formulações. Após teste de formulação, foi observado que as formulações com Novisol® apresentaram maior estabilidade quando comparado ao Septisol®, assim apresentando resultados mais confiáveis e seguros. Ainda nessa avaliação, foi mantido a técnica de aplicação das formulações e as concentrações de fenol e OC, com alcance de maior profundidade na pele.

Atualmente, como tentativa de inovação das formulações, há estudos que utilizam como tensoativo o polietileno-glicol-hexadecil-eter (PPG-5-Ceteth-20), mais conhecido como Brij®58 (Figura 8), o qual demonstrou estabilidade em formulações e ensaios diferentes, como tamanho de partícula, pH e potencial zeta, justificando seu uso (DIAS, 2020; HARIRRY, 2016).

**Figura 8** Estrutura química do polietileno-glicol-hexadecil-eter (Brij®58, Sigma-Aldrich)



Fonte: A autora.

De acordo com a literatura, é um tensoativo não-iônico, comercializado em forma sólida com ponto de fusão de 38 °C, empregado em formulações de uso dermatológico em contato com ativos farmacológicos. Amorim (2014), em um estudo de formulação baseado em um diagrama ternário de fases utilizando Brij®58 em conjunto de oleilamina e água, observou que a fase líquido-cristalina foi formada quando o tensoativo estava entre 10 – 40% de concentração, sendo visualizado em microscopia a formação de fase lamelar entre 10 – 20% e fase hexagonal em 20%. Ainda, definiu

que para aplicações tópicas contendo esse tensoativo, a concentração mais adequada para preparações com até 40%, pelas características finais de viscosidade da formulação, permitindo facilidade na aplicação e adesão.

Rissi (2021), realizou uma investigação das características organizacionais dos sistemas nanoestruturados em relação a composição de formulações utilizando o Brij®58 e miristato de isopropila. Desta forma, definiu que em grandes concentrações de tensoativo, como acima de 60%, não ocorre a formação de fase líquido-cristalina, e sim de microemulsão, assim é identificado a formação de CL em concentrações inferiores a essa mencionada.

Ainda, em estudo de Santos (2016), foi constatado com Brij®58 e óleo essencial de *Syzygium aromaticum* L., que em maiores concentrações de fase aquosa e menores concentrações de tensoativo (27 – 60%) a formação da fase líquido-cristalina era favorecida, devido a visualização da formação de fase do tipo lamelar.

Diante disso, há um crescente interesse na obtenção de CL para formulações cosméticas e farmacêuticas, objetivando a proteção e entrega de ativos, estabilidade e melhora das características físico-químicas das formulações, constituindo o propósito deste trabalho.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Desenvolver e avaliar as características físico-químicas e estabilidade de formulações contendo cristal líquido (CL) como veículo para o óleo de cróton (OC) obtido das sementes da espécie vegetal *Croton tiglium* L. para aplicação tópica na pele como peeling químico.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Preparar formulações contendo OC, tensoativo (Brij®58) e fase aquosa (FA), baseado em uma proposta de um diagrama ternário parcial de fases;
- Avaliar as características macroscópicas das formulações desenvolvidas;
- Utilizar microscopia de luz polarizada para caracterizar as fases líquido- cristalinas formadas;
- Caracterizar as formulações através das determinações de tamanho de partícula, índice de polidispersão, potencial zeta e pH para conhecimento das suas características físico-químicas;
- Definir o comportamento de escoamento das formulações através de estudos reológicos;
- Quantificar a concentração de OC veiculada através de espectrofotometria UV-Vis;
- Avaliar a citotoxicidade da formulação contendo OC através de ensaio de viabilidade celular em células 3T3.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

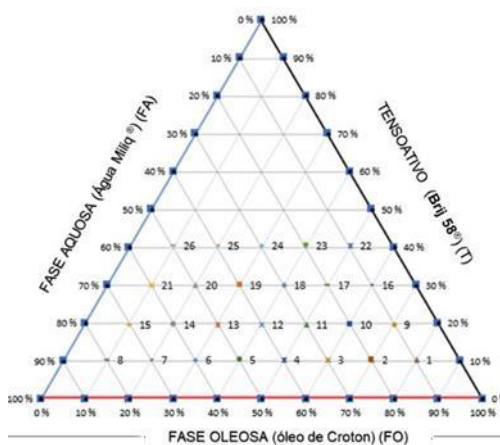
### 4.1 Materiais e equipamentos

Para o preparo das formulações foi utilizado: óleo de Croton tiglium (Delasco®); Brij®58 (Sigma-Aldrich®); Hidroxietilcelulose (Delaware®); água ultrapura obtida por sistema de purificação Milli-Q®; balança analítica; banho- maria; agitador do tipo vórtex; béquer, bastão de vidro; ponteira; micropipeta; frascos de vidro. Para análises das formulações foi utilizado: microscópio de luz polarizada (Olympus, modelo BX 51); reômetro (TA, modelo Discovery HR-2); pHmetro (Marte, modelo MB-10); leitor de tamanho de partícula, potencial zeta e índice de polidispersão (Malven, modelo Nano ZS90); leitora de placas (µQuant Biotek®, EUA).

### 4.2 Produção dos cristais líquidos (CL)

Nesse trabalho, baseando-se nas formulações desenvolvidas por Hetter, foi construído um diagrama ternário parcial de fases (Figura 9), obtendo-se formulações contendo a mistura de tensoativo (Brij®58), OC (fase oleosa) e água ultrapura (fase aquosa, sem e com adição de hidroxietilcelulose 0,5%). Para produção das formulações, o aquecimento dos componentes foi realizado, separadamente, em banho-maria (aproximadamente 40 °C). Após aquecimento, os componentes foram pesados conforme proporções definidas na Tabela 3, totalizando 2 g de cada formulação em um frasco de vidro transparente. Na sequência, as formulações foram homogeneizadas em agitador tipo vórtex por tempo determinado (3 minutos) e após este processo, deixadas em repouso por 24 horas.

**Figura 9.** Modelo da representação do diagrama ternário parcial de fases.



Fonte: A autora.



**Tabela 3.** Composições químicas das formulações através do diagrama pseudoternário de fases com óleo de Croton (OC).

Nº da formulação	Componentes					
	Brij®58 (tensoativo)		OC (fase oleosa)		Água (fase aquosa)	
	%	Gramas	%	%	Gramas	%
1	10	0,2	80	1,6	10	0,2
2	10	0,2	70	1,4	20	0,4
3	10	0,2	60	1,2	30	0,6
4	10	0,2	50	1	40	0,8
5	10	0,2	40	0,8	50	1
6	10	0,2	30	0,6	60	1,2
7	10	0,2	20	0,4	70	1,4
8	10	0,2	10	0,2	80	1,6
9	20	0,4	70	1,4	10	0,2
10	20	0,4	60	1,2	20	0,4
11	20	0,4	50	1	30	0,6
12	20	0,4	40	0,8	40	0,8
13	20	0,4	30	0,6	50	1
14	20	0,4	20	0,4	60	1,2
15	20	0,4	10	0,2	70	1,4
16	30	0,6	60	1,2	10	0,2
17	30	0,6	50	1	20	0,4
18	30	0,6	40	0,8	30	0,6
19	30	0,6	30	0,6	40	0,8
20	30	0,6	20	0,4	50	1
21	30	0,6	10	0,2	60	1,2
22	40	0,8	50	1	10	0,2
23	40	0,8	40	0,8	20	0,4
24	40	0,8	30	0,6	30	0,6
25	40	0,8	20	0,4	40	0,8
26	40	0,8	10	0,2	50	1

Fonte: A autora.

### 4.3 Análise e caracterização físico-químicas dos CL

A metodologia descrita para realização das análises físico-químicas foi realizada no dia 1º para as formulações sem hidroxietilcelulose, e nos dias 0, 1º, 8º, 14º, 21º e 28º para as formulações com hidroxietilcelulose.

#### 4.3.1 Análise das características macroscópicas

As análises macroscópicas das amostras foram realizadas para classificar, visualmente, quanto a homogeneidade (avaliando se houve separação de fases ou não) e aspecto (opaco, límpido, leitoso ou oleoso).

#### 4.3.2 Análise por microscopia de luz polarizada

A análise microscópica foi realizada em microscópio de luz polarizada em aumento de 50 e 200x, com captura de imagem com o programa Image Pro Plus (Media Cybernetics, USA). Para a análise, foram confeccionadas lâminas de vidro contendo amostra, coberta com lamínula das amostras em duplicata e, posteriormente, descartadas.

#### 4.3.3 Análise de pH

A leitura do pH das formulações foi realizada com o auxílio do pHmetro, calibrado previamente com soluções tampão de pH 4,0 e 7,0, em uma temperatura de 25 °C. As determinações foram realizadas com as formulações diluídas em água purificada tipo miliQ (1:10, v/v) em duplicata.

#### 4.3.4 Análise de potencial zeta, índice de polidispersão e tamanho de partículas

A análise de tamanho de partícula e índice de polidispersão foram realizadas através da técnica de espalhamento dinâmico de luz em aparelho Zetasizer Nano (Malven, modelo Nano ZS90) com ângulo de detecção de 90°. A leitura das amostras foram feitas com as formulações diluídas em 1:10 (v/v) em água purificada tipo MiliQ em cubeta de 1 cm de caminho ótico a 25 °C, com as análises realizadas em duplicata. A avaliação de carga líquida de superfície foi realizada através da mobilidade eletroforética das partículas dispersas submetidas a um campo elétrico em aparelho Zetasizer Nano (Malven, modelo Nano ZS90). As amostras foram diluídas em 1:10 (v/v) em água purificada tipo MiliQ com análises em duplicata.

### 4.4 Análise das características reológicas

As características reológicas foram determinadas com o uso do reômetro de placas paralelas (40,0 mm) Discovery HR-2 (TA®, Alemanha). Uma varredura de

frequência foi realizada, aplicando uma constante de tensão de 79577,5 Pa/N.m, constante de deformação de 40,0 1/rad, limite de torque de oscilação de 0,100000  $\mu$ N.m e controle de temperatura habilitado a 25 °C. Após o procedimento, as curvas descrevendo as características das formulações foram plotadas no programa Origin® (PRO-2018, USA).

#### **4.5 Eficiência de encapsulação (EE)**

O teor de terpenos da formulação foi determinado conforme descrito por Fan e He (2006), com adaptações. Resumidamente, 600  $\mu$ L da emulsão com CL foram filtrados em dispositivos de filtro tipo Amicon® (peso molecular de 50kDa, - Millipore®, Alemanha), com centrifugação em centrífuga Hermle (modelo z326k) em 3885 g por 30 min a 4 °C. O sobrenadante (droga livre no ultrafiltrado - DLF) e os 100  $\mu$ L da formulação (quantidade total de droga - DT) foram coletados e misturados, com 150  $\mu$ L de solução de vanilina em ácido acético glacial (5%, p /v) e 500  $\mu$ L de ácido perclórico. Após, as amostras foram aquecidas por 60 minutos a 60 °C e resfriadas em banho de água gelada a temperatura ambiente.

O teor de terpenos foi medido a 548 nm usando um leitor de placas ( $\mu$ Quant Biotek®, EUA). Pesaram-se 0,2 g de OC e diluições em série foram executadas e medidas para determinar a quantidade de terpenos na amostra. Por fim, uma curva de calibração de PMA (forbol 12-miristato 13-acetato, Sigma-Aldrich®, Alemanha) foi realizada após pesagem de 2 mg do PMA e dissolução em etanol utilizando balão volumétrico (25 mL). As diluições foram realizadas para obter soluções com concentração entre 56 – 80  $\mu$ g/mL ( $y=0,0019x + 0,1376$ ,  $r = 0,9902$ ). Os padrões de calibração foram preparados em triplicata, e a curva de calibração foi traçada plotando a absorbância contra a concentração do composto. Os resultados foram expressos em  $\mu$ g de PMA por g de óleo de Croton e da amostra.

#### **4.6 Citotoxicidade**

##### **4.6.1 Cultura de células**

As células aderentes 3T3 foram mantidas em meio RPMI® 1640 (pH 7,4) suplementado com 10% de soro fetal bovino (v/v), 24 mM de bicarbonato de sódio, 2 mM de glutamina, 1 mM de piruvato de sódio, 10000 UI de penicilina e 10 mg de estreptomicina por litro de meio (em temperatura controlada e atmosfera umidificada

-37 °C e 5% CO<sub>2</sub>, respectivamente). As células utilizadas neste estudo não excederam 30 passagens celulares em período de 3 meses.

#### 4.6.2 Viabilidade celular – ensaio de redução do MTT

O ensaio foi executado de acordo com o método padronizado previamente descrito por Cruz et al. (2020). Resumidamente, as células aderentes em crescimento logarítmico foram semeadas em placas de 96 poços (3 x 10<sup>4</sup> células/ poço), tratadas de acordo com o descrito a baixo, e incubadas por 72 h. Para análise da citotoxicidade do óleo puro, foi preparada uma solução mãe de 500 µL, contendo 367 µL de DMSO e 123 µL de óleo de Croton, sendo as diluições completadas com solução complementar contendo 367 µL de DMSO e 123 µL de meio RPMI. Ao final, foram obtidas seis diluições nas concentrações de 0, 250, 500, 750, 1000 e 1500 µg/mL de óleo de Croton. Já para a avaliação da formulação 8 com óleo de Croton, foi preparado uma solução mãe de 1000 µL (denominada de solução mãe 1), contendo 40 µL de formulação 8 e 960 µL de meio RPMI, sendo as diluições completadas com volume de meio RPMI. Essa, foi utilizada para as diluições de 100 e 10 µg/mL de formulação 8. Partindo da solução mãe 1, foi utilizado 2 µL dessa e 998 µL de meio RPMI, obtendo a solução mãe 2. Essa, foi utilizada para as diluições das amostras com concentração de 1, 0,1 e 0,001 µg/mL de formulação 8.

Para a análise da formulação 8 sem óleo de Croton e com HEC, o mesmo método descrito foi seguido. Após o tratamento, o meio foi removido das células aderentes, substituído por 200 µL de solução de MTT (0,5 mg/mL) e incubado a 37 °C por 2 h. Após esse período de incubação, os cristais de Formazan resultantes foram solubilizados em DMSO e a densidade óptica lida a 550 nm em leitor de placas (µQuant Biotek®, EUA). O controle negativo foi preparado da mesma forma descrita acima com as células incubadas com DMSO 0,25% (v/v) em meio RPMI. Os testes foram feitos em triplicata. A porcentagem de inibição do crescimento foi determinada conforme equação abaixo.

% de crescimento = (densidade óptica das células tratadas/densidade óptica do controle negativo) × 100.

#### **4.7 Análise estatística**

Os dados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão (DP). Os resultados das análises físico-químicas e de viabilidade celular foram avaliados usando análise de variância (ANOVA) de uma via seguido por pós-teste de Tukey. Os dados foram analisados usando o software Graph Pad Prism® 5.0 (Graph Pad Software Inc.), e nível de significância de 5% ( $\alpha = 0,05$ ) foi usado para determinar a significância estatística. Os resultados de citotoxicidade foram expressos como IC50 calculado por análise Probit, método de Finney (StatPlus Software, v. 5).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Análise e caracterização das formulações sem hidroxietilcelulose

Inicialmente, com o uso do diagrama ternário parcial de fases, foram desenvolvidas 26 formulações contendo fase oleosa (OC), fase aquosa (água ultrapura tipo MilliQ®) e o tensoativo (Brij®58) em diferentes proporções.

Após o repouso por 24 horas, as formulações foram analisadas de acordo suas características macroscópicas e microscópicas, considerando a formação de fase líquido-cristalina como fator de escolha das formulações desenvolvidas.

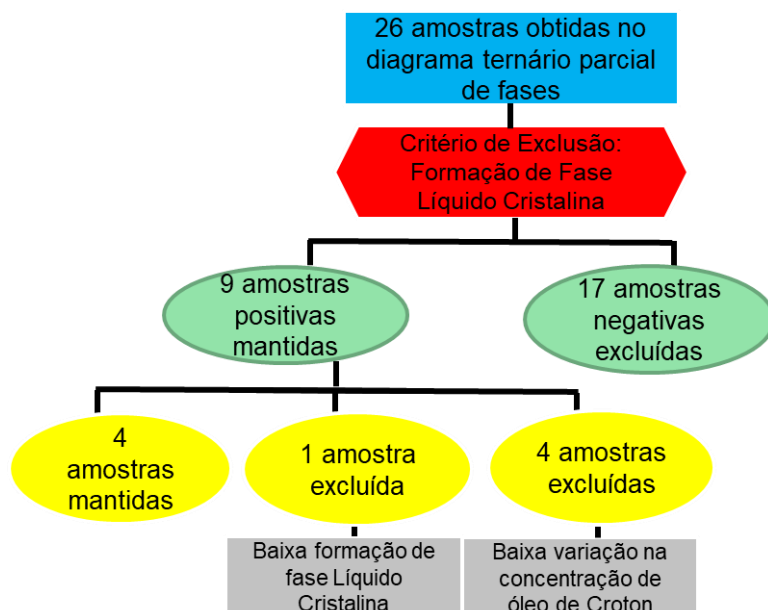
#### 5.1.1 Análise microscópica

A microscopia de luz polarizada é o método mais utilizado para caracterizar os CL, sendo que as fases líquido-cristalinas liotrópicas dos tipos lamelar e hexagonal possuem a birrefringência como padrão característico de classificação. (MILAK; ZIMMER, 2015; RAPALLI et al., 2020).

Em formulações farmacêuticas, os CL apresentam variadas propriedades. Visualizando a formulação como um todo, atua reduzindo a coalescência, o que aumenta a estabilidade da formulação pela organização dos componentes imiscíveis em um estrutura ordenada. Quando observado as propriedades como sistema de liberação de fármacos, promove encapsulação das substâncias, evitando interação delas com os demais componentes da formulação (proteção contra degradação e maior compatibilidade), e, também, aciona mecanismo de entrega controlada por entre suas estruturas (BECHTOLD, 2005; CRIANTE; SCOTOGNELLA, 2012; KIM et al., 2015; LIBSTER et al., 2007).

Foram produzidas 26 formulações através de proporções dos componentes delineadas pelo diagrama ternário de fases, e após análise preliminar foram selecionadas 9 amostras, as quais apresentaram formação de fase líquido-cristalina (Figura 10).

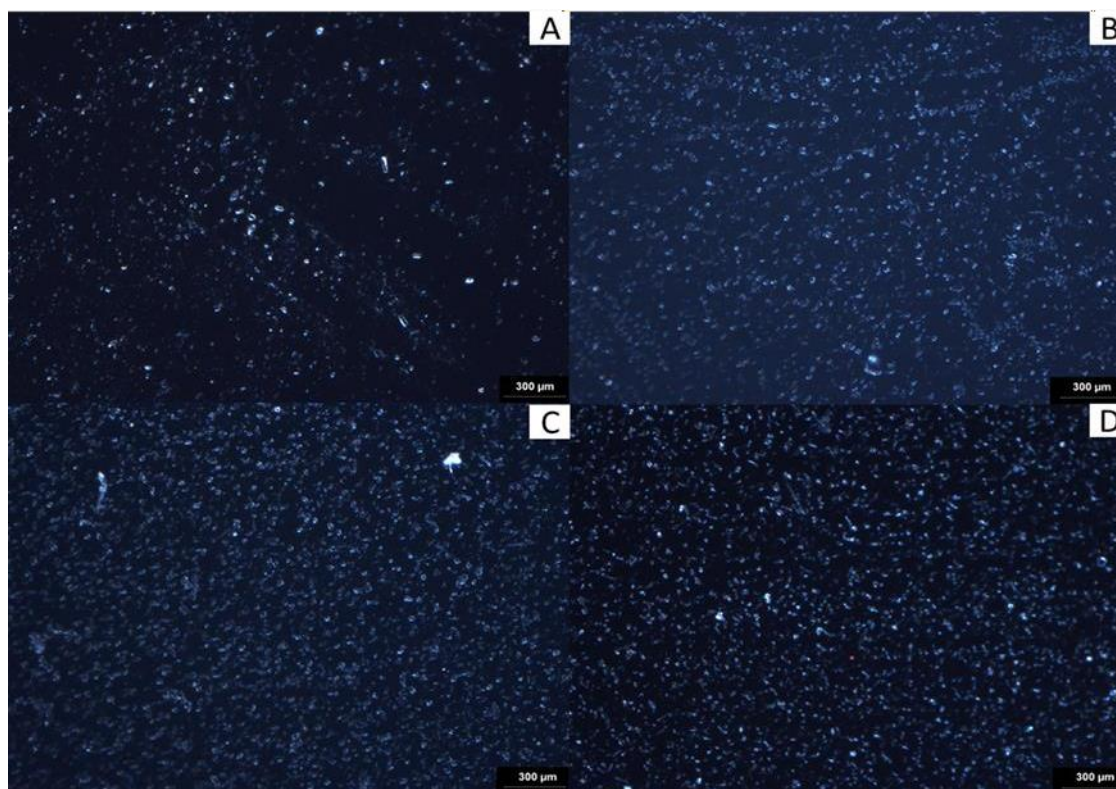
**Figura 10.** Resumo gráfico da exclusão das amostras



Fonte: A autora.

Das nove amostras selecionadas, uma foi descartada por formar pequena quantidade visual de fase líquido-cristalina lamelar, e quatro outras por apresentarem características semelhantes de formação de fase líquido-cristalina lamelar, exceto pela pequena variação na concentração do OC nas formulações. Foram mantidas quatro formulações para as análises de avaliação das características macroscópicas, reológicas e físico-químicas através de determinações de tamanho de partícula, índice de polidispersão, potencial zeta, e pH, com as formulações designadas pelos números 1, 3, 5 e 8. Sendo o critério decisivo de escolha, a formação de estrutura líquido-cristalina do tipo lamelar conforme demonstrado na Figura 11 para as 4 formulações selecionadas.

**Figura 11.** Visualização da fase líquido-cristalina tipo lamelar através de fotomicrografias obtidas por microscopia de luz polarizada das amostras em aumento de 50x: A) formulação 1 (T10:FO80:FA10, p/p); B) formulação 3 (T10:FO60:FA30, p/p); C) formulação 5 (T10: O40:FA50, p/p); D) formulação 8 (T10:FO10:FA80, p/p).



\*T: tensoativo; \*\*FO: fase oleosa; \*\*\*FA: fase aquosa.

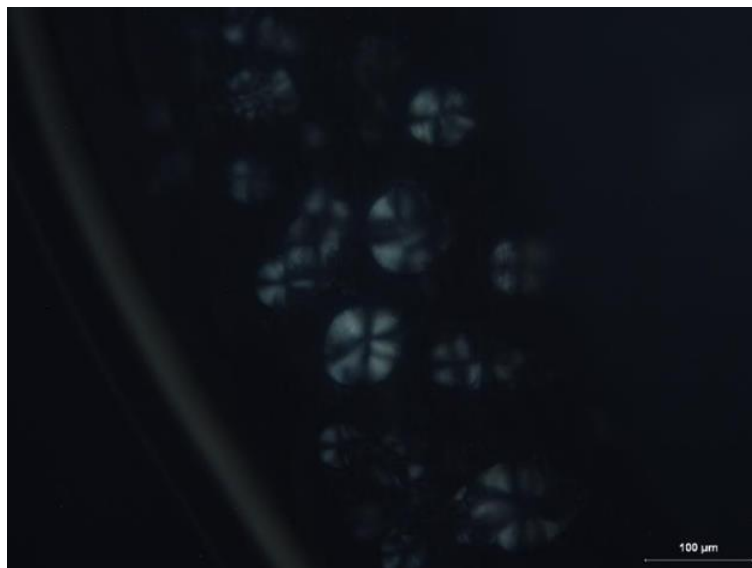
Fonte: A autora.

A fase líquido-cristalina do tipo lamelar se caracteriza por ser menos viscosa quando comparada com outros tipos de mesofases, normalmente, a textura é visualizada em mosaico e, alternativamente, ocorre um processo de desvio de luz no plano, formando as características cruzes de malta, quando observadas no microscópio de luz polarizada em maior aumento (Figura 12) (MILAK; ZIMMER, 2015; PRADO, 2013).

A fase líquido-cristalina do tipo lamelar é de grande interesse por possuir característica estrutural semelhante a membrana celular, pois consiste em bicamadas lipídicas planares empilhadas em uma rede unidimensional, separados por camadas de água, fato esse que promove melhor interação entre formulação e superfície de aplicação no local alvo, facilitando a entrega e absorção do ativo (MILAK; ZIMMER, 2015; RAPALLI et al., 2020).



**Figura 12.** Fotomicrografia de cruzes de malta encontradas através de microscópio de luz polarizada para fase líquido-cristalina do tipo lamelar em aumento de 200x para a formulação 3 (T10:FO60:FA30,p/p).



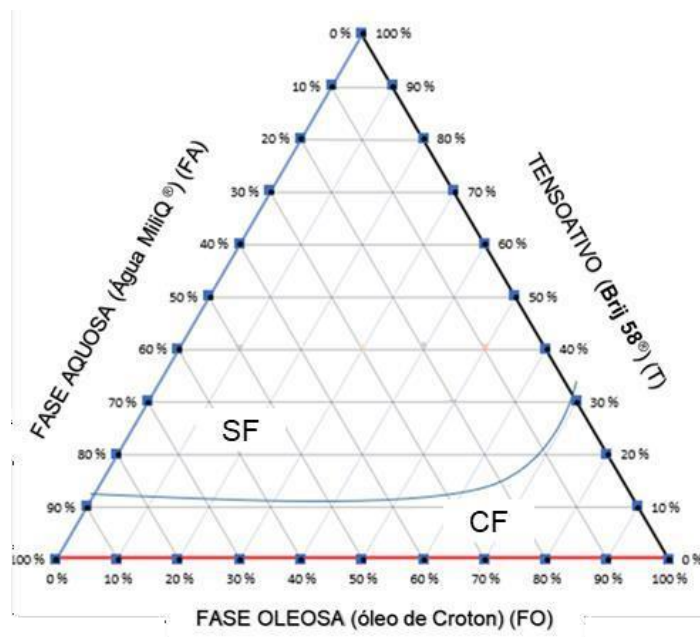
\*T: tensoativo; \*\*FO: fase oleosa; \*\*\*FA: fase aquosa.

Fonte: A autora.

Estracanholti et al. (2014), em seu estudo utilizando monoleína e celecoxibe para desenvolvimento de uma formulação para aplicação tópica contendo os CL como carreadores de ativo, identificou em determinadas concentrações do tensoativo a presença de cruz de malta. A formação da mesofase lamelar foi visualizada por Fonseca-Santos et al. (2017), em sua pesquisa utilizando o tensoativo não-iônico para produção de fase líquido-cristalina contendo o resveratrol.

Ao final da caracterização por microscopia de luz polarizada das formulações, foi possível identificar em quais áreas do diagrama ternário parcial de fases houve formação de fase líquido-cristalina do tipo lamelar (Figura 13).

**Figura 13.** Diagrama ternário parcial de fases demonstrando as regiões sem formação (SF) e de formação dos cristais líquidos (CF) das formulações desenvolvidas.

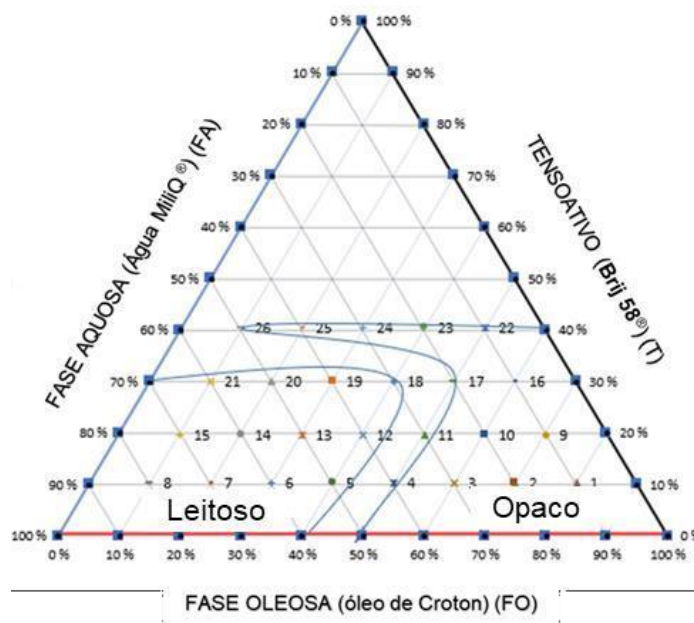


Fonte: A autora.

### 5.1.2 Análise das características macroscópica

As 26 formulações preparadas foram classificadas como homogêneas ou não e de acordo com o aspecto como opaco, límpido, oleoso ou leitoso. Tais caracterizações estão representadas na Figura 14.

**Figura 14.** Identificação das características macroscópicas de aspecto das 26 formulações obtidas através do diagrama ternário parcial de fases contendo como tensioativo - Brij®58, fase aquosa - água MilliQ® e fase oleosa - óleo de Cróton.



Fonte: A autora.

As quatro amostras selecionadas, na fase de exclusão com auxílio da microscopia de luz polarizada para prosseguimento dos estudos, foram classificadas visualmente quanto as suas características macroscópicas já mencionadas, as quais estão descritas na Tabela 4 e apresentadas na Figura 15.

**Tabela 4.** Características macroscópicas das formulações selecionadas com as suas composições químicas.

<b>Número da formulação</b>	<b>Características macroscópicas</b>
<b>T/FO/FA (%, p/p)</b>	
<b>1 10:80:10</b>	Homogêneo Opaco
<b>3 10:60:30</b>	Homogêneo Opaco
<b>5 10:40:50</b>	Homogêneo Leitoso
<b>8 10:10:80</b>	Homogêneo Leitoso

\*T: tensoativo; \*\*FO: fase oleosa; \*\*\*FA: fase aquosa.

Fonte: A autora.

Rissi et al. (2021) definiu em um estudo utilizando polietilenoglicol (PEG), água e ácido oleico, que os sistemas com baixa concentração de água (inferior a 40%) e maior concentração de fase oleosa, apresentaram-se com maior viscosidade e com aspecto opaco. Enquanto sistemas com viscosidade intermediária, contendo maior concentração de fase aquosa (50-60%, p/p), menor concentração de fase oleosa (inferior a 40%, p/p) e tensoativo entre 10-20% (p/p), apresentaram aspecto leitoso.

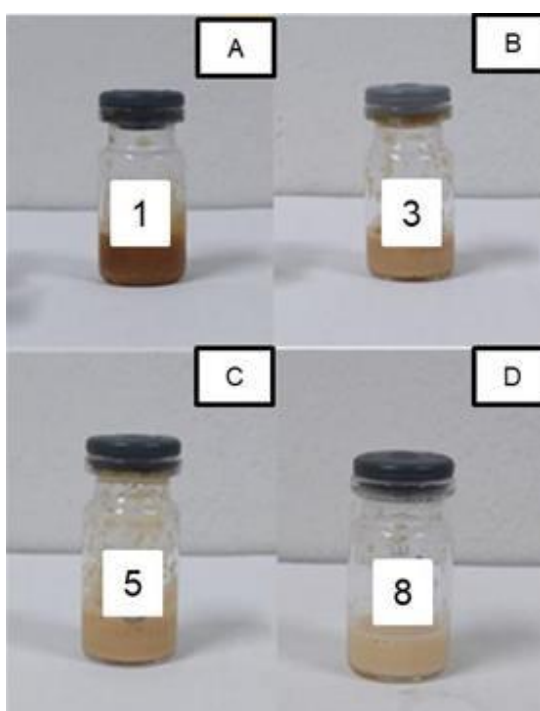
Essas características também foram observadas por Silva et al. (2017), em uma pesquisa com óleo de abacate, PEG e água. Observou-se que as formulações de caráter opaco apresentavam fase oleosa entre 50-90% (p/p), fase aquosa entre 10-60% (p/p) e tensoativo usado em até 60% (p/p).

É possível afirmar com as observações das características visuais das formulações desenvolvidas nesse estudo, o mesmo padrão de classificação em relação ao aspecto, em que as formulações 1 e 3 são semelhantes a sistemas opacos contendo maior concentração de fase oleosa (80%, e 60% respectivamente) e menor concentração de fase aquosa (10%), e as formulações 5 e 8 são semelhantes aos sistemas leitosos contendo maior concentração de fase aquosa (50%, e 80%,

respectivamente) e menor concentração de fase oleosa (40%, e 10% respectivamente).

De acordo com a análise de coloração das formulações, é visto que a amostra com maior quantidade de OC apresentou coloração mais escura do que as demais, pois quando se reduz a proporção de óleo e aumenta a de água em formulação, o aspecto se torna gradativamente mais claro (Figura 15).

**Figura 15.** Avaliação das características visuais das formulações: A) formulação 1 (T10:FO80:FA10); B) formulação 3 (T10:FO60:FA30); C) formulação 5 (T10:FO40:FA50); D) formulação 8 (T10:FO10:FA80) (p/p).



\*T: tensoativo; \*\*FO: fase oleosa; \*\*\*FA: fase aquosa.

Fonte: A autora.

### 5.1.3 Análise de pH, potencial zeta, tamanho de partícula e índice de polidispersão

As avaliações do pH das amostras demonstraram valores muito próximos entre si, os quais estão na faixa de 6,0 – 6,8 (Tabela 5). Esta pequena variação nos valores de pH pode ser justificada pela quantidade dos componentes presentes nas quatro amostras estudadas que não apresentam grandes diferenças entre as composições químicas.

O pH da formulação é tido como parâmetro importante no desenvolvimento de um produto de aplicação cutânea, o qual está relacionado diretamente com a absorção do ativo. Na maioria dos produtos propostos para esta finalidade, o pH pode variar dentro de um intervalo amplo como 3,0 – 8,0, o qual é definido de acordo com a finalidade do produto (ASHARA et al., 2014).

Quando o objetivo é uma formulação de peeling químico, é necessário um pH reduzido para que haja agressão à epiderme e, por consequência, facilitar a absorção. Desta forma, foi descrito por Velasco et al. (2005), que uma variação ideal de pH seria entre 3,5 – 6,0. Pois, nesta faixa de pH, a formulação teria a permeabilidade cutânea favorecida em valores mais ácidos. As amostras avaliadas nesse estudo apresentaram valores de pH na faixa requerida, apesar de estarem mais próximos do limite superior preconizado (BEDIN et al., 2005; WOHLRAB, 2018).

Em relação ao potencial zeta, é estabelecido que para atingir a estabilidade elétrica das partículas, as emulsões devem possuir valores superiores a +30 mV ou inferiores a -30 mV. As análises de potencial zeta das quatro amostras permitiram determinar que essas apresentaram valores dentro do intervalo de -30 a +30 mV (Tabela 5) (GUIMARÃES, 2013; SIS; BIRINCI, 2009).

Sherif et al. (2015) após avaliação da eficácia clínica da aplicação de cosméticos com fase líquido-cristalina e ácido alfa lipóico como antirrugas, notaram que em concentrações de 10% do tensoativo não-iônico, os valores de potencial zeta obtidos variaram de -8 mV à -10mV, relacionando a pouca ionização do tensoativo quando disperso em água, sendo muitas vezes encontrado valores de potencial zeta próximos da neutralidade. Entretanto, com a variação na concentração do tensoativo não iônico pode ocorrer alterações no valor do potencial zeta obtido, assim como observado por Sis (2009).

**Tabela 5.** Resultados das análises de tamanho, índice de polidispersão (IPD), potencial zeta e pH para as amostras (n=2): 1 (T10:FO 80:FA 10, p/p), 3 (T10:FO60:FA30, p/p), 5 (T10:FO40:FA50, p/p) e 8 (T10/ FO10:FA80, p/p) após 24 horas de preparo.

Parâmetros	Formulação			
	1	3	5	8
pH	6,05	6,425	6,50	6,71
	± 0,010	± 0,005	± 0,005	± 0,000
Potencial Zeta (mV)	-27,58	-15,1	-21,85	-23,85
	± 0,035	± 0,070	± 0,150	± 0,050
PDI	0,354	1,000	1,000	0,161
	± 0,004	± 0,000	± 0,000	± 0,005
Tamanho de Partícula (nm)	423,85	225,8	521,45	407,25
	± 0,950	± 1,100	± 1,350	± 0,600

\*T: tensoativo; \*\*FO: fase oleosa; \*\*\*FA: fase aquosa.

Fonte: A autora.

Na tabela 5 também estão apresentados os valores de tamanho de partícula obtidos para as quatro amostras analisadas. Esta medida está diretamente relacionada com o comportamento físico-químico da formulação. Um sistema nanoestruturado apresenta tamanho de partícula de 20 – 600 nm (ALVES, 2006; PEREIRA, 2013; SHERIF; BENDAS; BADAWEY, 2014), conforme observado para as amostras estudadas.

Li et al. (2009), incorporaram quercetina em CL em conjunto com tensoativo, obtendo tamanho de partícula na faixa de nanômetros semelhante ao observado na Tabela 5. Ao fim da sua pesquisa, identificou que com o resultado obtido teve aumento na biodisponibilidade e na absorção quando comparado com a aplicação de quercetina livre.

Esta informação se confirma no estudo realizado com quercetina por Guo et al. (2012), obtendo nanopartículas lipídicas contendo CL com resultados semelhantes na faixa de nanômetros. Ao fim da avaliação, como resultado prático do estudo, visualizou aumento da profundidade de permeação na derme e epiderme. Esta característica identificada é o objetivo da formulação em desenvolvimento no presente trabalho.

A verificação do IPD é a representação da distribuição de tamanho das partículas de uma formulação (Tabela 5). Esta análise permitiu inferir que as amostras 1 e 8 são consideradas monodispersas, e as amostras 3 e 5 são consideradas polidispersas, tal conclusão se deve ao fato de que sistemas polidispersos possuem valor de IPD superior a 0,7 e monodispersos inferior a 0,7 (DANAELI et al., 2018).

Na prática, uma formulação considerada como polidispersa é favorecida a formação de aglomerados, tendendo a sedimentação ou a coalescência. Desta forma, valores inferiores a 0,7 são pretendidos para uma emulsão possa ser considerada mais estável (ALGAHTANI; AHMAD; AHMAD, 2022; DANAEI et al., 2018; GUIMARÃES, 2013; IRAWAN et al., 2017).

Zeng et al. (2012), após a caracterização de formulações contendo tensoativos não-iônicos de cadeia carbônica longa e formação de fase líquido-cristalina, obtiveram resultados de IPD semelhantes ao obtido nesse estudo, variando de 0,3 – 0,7. Além disso, descreveram que valores elevados de IPD estão relacionados com a formação de fase líquido-cristalina do tipo lamelar. Tal formação ocorre principalmente quando os tensoativos são utilizados na concentração de 10% (p/p), sugerindo que essa organização do sistema é mais simples que os demais CL (hexagonal ou cúbica), sendo mais fácil de ser obtida.

Considerando a totalidade dos resultados obtidos, apesar das amostras apresentarem a formação da fase líquido-cristalina do tipo lamelar, é notado que a formulação 8 se destacou em comparação com as demais devido aos resultados promissores e estar de acordo com as descrições recomendadas pela literatura para a área de estudo como pH na faixa requerida, potencial zeta mais próximo de -30 mV, IPD inferior a 0,7 que favorece a estabilidade física do sistema e tamanho de partícula caracterizado como nanométrico, o que declara a qualidade físico-química do sistema de CL desenvolvido bem como atende requisitos de produto tópico de aplicação cutânea.

Entretanto, após 48 horas do preparo da formulação 8 foi possível observar traços de instabilidade que resultou em separação de fases, fato que pode estar relacionado com a baixa viscosidade da fase aquosa, resultando em polidispersão, provocando a separação de fases.

## **5.2 Análise e caracterização das formulações sem hidroxietilcelulose**

Na busca de incremento da estabilidade da formulação proposta, medidas foram avaliadas para se melhorar as características físico-químicas na fórmula proposta da formulação 8 (T10/ FO10:FA80, p/p). Desta forma, foi ajustado um aumento do tempo de agitação da formulação para 6 minutos consecutivos, em vórtex.

Segundo o que foi observado por Chen e Tao (2005), e Morishita e Takayama (2004), quando avaliada a agitação como parâmetro produtivo, pode-se ter uma influência positiva na organização do sistema de uma emulsão, pela dispersão depender de maior agitação para redução do tamanho de partículas da fase interna dispersa na fase externa, a fim de atingir tamanhos diminuídos e homogêneos entre si.

Além disso, foi proposto a adição de um agente espessante hidrofílico para retardar o efeito de coalescência, ou seja, o aumento de viscosidade da fase aquosa para retardar a coalescência das gotículas da fase oleosa, para que haja auxílio na organização de emulsões, assim como foi visualizado por Ouair e Gareche (2019) e Risaliti (2021).

Assim, à formulação 8 foi adicionando 0,5% (p/p) de hidroxietilcelulose (HEC) na água como fase aquosa.

Após o preparo, a formulação foi armazenada em temperatura ambiente por 24 horas, e posteriormente, foram realizadas as análises físico-químicas para verificar seu comportamento.

### 5.2.1 Análise microscópica

A análise, por microscopia de luz polarizada, permitiu verificar a formação de fase líquido-cristalina (Figura 16) devido a apresentação de refração a partir do 1º dia, a qual foi mantida por 14 dias de armazenamento em temperatura ambiente.



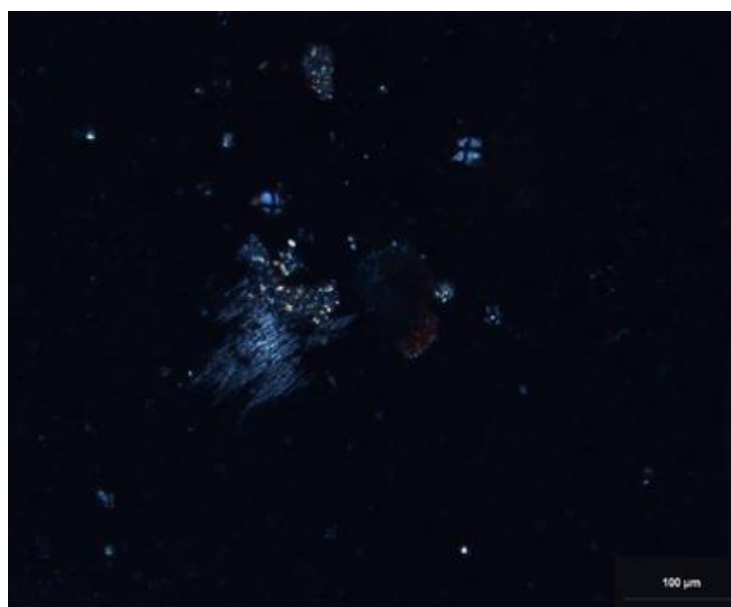
**Figura 16.** Visualização da fase líquido-cristalina através de microscopia de luz polarizada em aumento de 50x da formulação 8 (T10:O10:A80, p/p) associada com hidroxietilcelulose HEC 0,5% (p/p) no 1º dia.



Fonte: A autora.

Foi observada a formação de fase líquido-cristalina do tipo lamelar com a identificação da “cruz de malta” (Figura 17), sugerindo que a presença do HEC não modificou a formação da fase líquido-cristalina dispersa na fase aquosa (RAPALLI et al., 2020).

**Figura 17.** Fotomicrografia de cruzes de malta encontradas através de microscopia de luz polarizada em aumento de 200x para a formulação 8 (T10:O10:A80, p/p) no 1º dia.

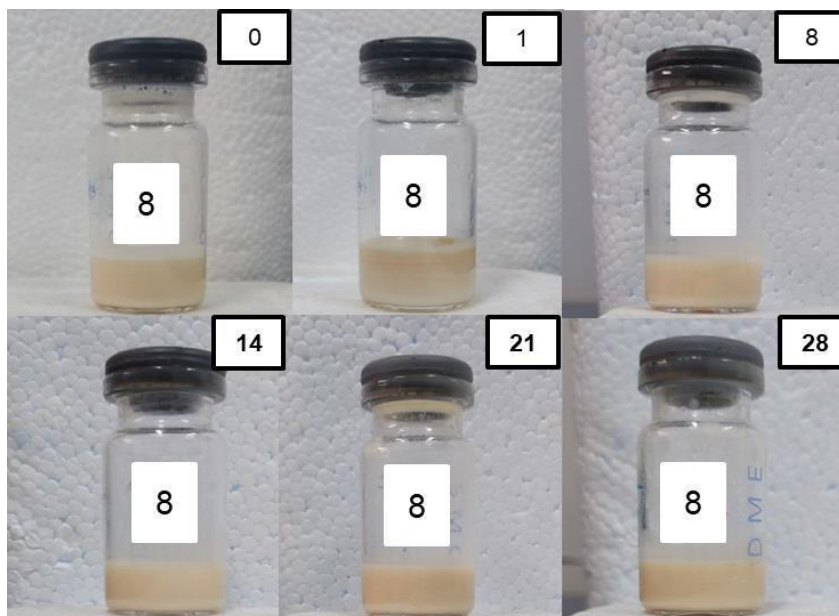


Fonte: A autora.

### 5.2.2 Análise macroscópica

A avaliação das características macroscópicas (Figura 18) da formulação 8 demonstrou caráter leitoso e homogêneo que se manteve durante o período de avaliação de 28 dias em temperatura ambiente, o mesmo demonstrado na observação das amostras preparadas sem a adição do HEC (0,5%).

**Figura 18.** Avaliação das características visuais da formulação 8 (T10:O10:A80, p/p), contendo HEC nos dias 0, 1, 8,14, 21 e 28.



Fonte: A autora.

### 5.2.3 Análise das características de pH, potencial zeta, tamanho de partícula e índice de polidispersão

As medidas dos valores de pH demonstraram uma redução no pH da formulação (Tabela 6) quando em comparação com os valores obtidos anteriormente, sendo interessante este resultado, pois como comentado acima, para formulações com finalidade de peeling, valores de pH mais ácidos são desejáveis por colaborar com a desestruturação das proteínas presentes na pele, causando uma desorganização na estrutura do tecido e possibilitando um aumento na penetração do ativo.

**Tabela 6.** Caracterização físico-química da formulação 8 (T10:O10:A80) com HEC nos dias 0, 1, 4, 8, 14, 21 e 28 (n=2) (p/p).

Parâmetro	Dia de análise					
	0	1	8	14	21	28
<b>pH</b>	6,305 ± 0,035	5,515 ± 0,005	5,515 ± 0,005	5,275 ± 0,005	4,350 ± 0,150	4,175 ± 0,005
<b>Potencial Zeta (mV)</b>	-37,5 ± 0,100	-37,3 ± 0,800	-42,25 ± 0,050	-44,1 ± 0,100	-44,05 ± 0,050	-44,00 ± 0,001
<b>IPD</b>	0,608 ± 0,037	0,601 ± 0,005	0,749 ± 0,001	0,434 ± 0,015	0,516 ± 0,027	0,583 ± 0,051
<b>Tamanho de Partícula (nm)</b>	538,85 ± 0,350	474,4 ± 0,500	587,7 ± 1,500	419,85 ± 0,850	455,45 ± 0,100	546,45 ± 1,450

Fonte: A autora.

Assim como o descrito por Milan et al. (2007), um dos maiores desafios de propor uma formulação caracterizada como emulsão é manter sua estabilidade e as características físico-químicas, sendo que a viscosidade de uma formulação é um parâmetro que influencia diretamente. A viscosidade pode ser alterada pela composição de lipídios, pela proporção entre fases aquosa e oleosa, pela concentração dos emulsionantes, assim como pela adição de polímeros hidrofílicos.

Para corrigir a viscosidade e características físicas de formulações visando a estabilidade, são utilizados polímeros naturais ou sintéticos. Desta forma, destaca-se a celulose, um abundante biopolímero natural. Partindo dela, vários polímeros sintéticos são desenvolvidos, e dentre os mais utilizados está a hidroxietilcelulose, que é derivada de biopolímero solúvel em água, e indicada para uso dermatológico, por ser biocompatível, biodegradável, atóxica e hidrofílica (OUAER; GARECHE, 2019).

A avaliação dos dados de determinação do tamanho de partícula permitiu confirmar que as alterações realizadas na formulação e no processo produtivo não levaram a alterações na característica de formação de nanopartículas lipídicas contendo CL. Na formulação 8 sem o HEC o tamanho de partícula obtido foi de 407,25 nm ( $\pm 0,600$ ), e quando comparado com o obtido na formulação com HEC observa-se resultados semelhantes na faixa dos nanômetros com média de 503,78 ( $\pm 58,21858$ ). Na amostra sem HEC, o valor obtido de IPD foi de 0,161 ( $\pm 0,005$ ), sendo caracterizado como um sistema monodisperso. Quando avaliado os valores obtidos

após o acréscimo do HEC, houve aumento na média do IPD com média de 0,581 ( $\pm$  0,095905)

Pela classificação, a amostra continua a apresentar características de sistemas monodispersos.

A elevação do valor de IPD pode estar relacionada ao aumento da viscosidade do sistema e a variação na organização das moléculas após inserção do HEC na fase aquosa, dificultando a dispersão de uma fase na outra, assim como já observado por Carneiro et al. (2022), em seu estudo sobre a influência do uso do HEC e outros tensoativos em parâmetros físico-químicos como o IPD.

Na análise de potencial zeta, inicialmente foi obtido o valor de -23,85 mV ( $\pm$  0,050), o qual não confere estabilidade elétrica. As mudanças propostas melhoraram as características de carga líquida de superfície da formulação 8, obtendo resultados com valores inferiores a -30 mV. Valores semelhantes aos obtidos foram identificados no estudo de Carneiro et al. (2022), variando o potencial zeta em até -40 mV. Esse resultado, corroborando os demais resultados obtidos que levam a um incremento da estabilidade elétrica da formulação proposta que perdurou durante os 28 dias de armazenamento.

Risaliti et al. (2021), em um estudo para verificar a absorção de kelina (produto de origem vegetal) através da aplicação tópica de sistemas transportadores de ativos, visualizaram que o emprego de HEC em associação com outro agente espessante leva ao aumento no tamanho de partícula, entretanto ainda mantendo a formação de um sistema nanométrico. Também definiram melhora nos valores obtidos para potencial zeta (-40mV) e IPD (na faixa de 0,200), sendo então parâmetros aprimorados após a adição do HEC, assim como visualizado nesse presente estudo.

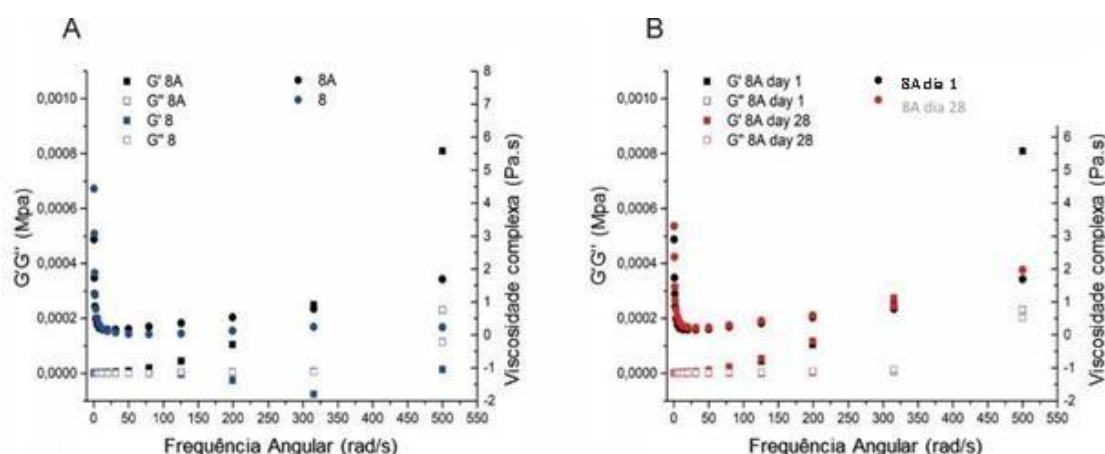
### 5.3 Análise das características reológicas

As propriedades viscoelásticas das formulações contendo CL, como o módulo de armazenamento  $G'$  e o módulo de perda  $G''$ , foram avaliadas após varredura da frequência e são apresentadas na Figura 19.

A análise foi realizada para a formulação 8 sem e com a adição do HEC (0,5%, p/p). Para ambas amostras, o módulo de armazenamento ( $G'$ ) é paralelo ao módulo de perda ( $G''$ ), correspondendo a um comportamento referenciado para CL tipo lamelar (TERESCENO et al., 2018).

A formulação 8, sem HEC, mostrou uma dependência da frequência e viscosidade semelhante a um líquido, com  $G' < G''$  (Fig. 19A, quadrados azuis). A relação  $G' > G''$  visualizada após adição do HEC (formulação 8A, quadrados pretos) em toda a faixa de frequência testada, indicou comportamento semelhante a gel (NUNES et al. 2016). Da mesma forma, a viscosidade complexa é maior na formulação 8A, e esse comportamento indica melhora na organização do sistema, tornando a formulação mais estável.

**Figura 19.** (A) Análise reológica com representação de  $G'$  (quadrados preenchidos),  $G''$  (quadrados abertos) e viscosidade complexa (círculos) em função da frequência angular das formulações 8 (A) (T10:O10:A80) e 8A (T10:O10:A80+0,5% HEC) e (B) formulação 8<sup>a</sup> (T10:O10:A80+0,5% HEC) dia 1 e após 28 dias de preparação, a  $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , p/p.



Fonte: A autora.

A Figura 19B mostra o comportamento reológico da formulação 8A após 1 e 28 dias de preparação. O mesmo comportamento entre eles é observado, mostrando que a viscosidade da formulação contendo CL e OC é mantida durante o armazenamento.

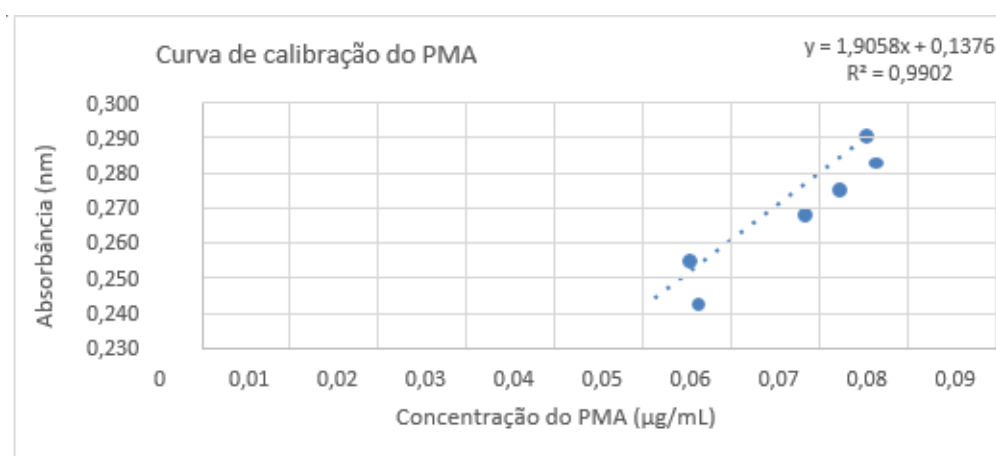
A análise reológica oscilatória investiga as propriedades viscoelásticas das formulações, o que fornece informações sobre a natureza estrutural do sistema, implicando diretamente no desempenho da formulação.  $G'$  representa a energia armazenada durante a deformação quando a tensão aumenta e a energia liberada quando a tensão é relaxada.  $G''$  é o elemento viscoso que não pode armazenar energia porque a tensão aplicada se dissipa em deformação irreversível. A adição de HEC na formulação aumentou os valores médios do módulo de armazenamento  $G'$ , sugerindo mais organização estrutural, podendo indicar melhora na estabilidade do sistema contendo CL. Outros estudos reológicos oscilatórios realizados em sistemas contendo CL também relataram esse comportamento. As mesofases cristalinas

hexagonais e lamelares geralmente possuem um  $G'$  maior que  $G''$ , o que reflete seu alto grau de organização estrutural (RODERO et al.,2018).

#### 5.4 Eficiência de encapsulação (EE)

Para a análise de quantificação da eficiência de encapsulação do óleo de Croton, uma curva de calibração do PMA ( $\mu\text{g/mL}$ ) (forbol 12-miristato 13-acetato, Sigma- Aldrich®) foi preparada para ser utilizada no cálculo da quantidade de terpeno encapsulado, sendo esse um marcador químico da espécie vegetal presente no óleo (Figura 20). O intervalo de concentração do PMA foi definido de acordo com a leitura da absorbância nas concentrações definidas. Desta forma, sugerindo uma faixa linear de concentração para leitura da absorbância da amostra.

**Figura 20.** Curva de calibração do PMA (forbol 12-miristato 13-acetato, Sigma-Aldrich®).



Fonte: A autora.

Utilizando a equação da reta obtida foi realizada a determinação da quantidade de terpenos nas fases filtrada e no sobrenadante, e com base nos dados obtidos foi confirmado que o OC foi incorporado ao sistema (Tabela 7), o que revela uma alta eficiência de encapsulação da formulação contendo CL tipo lamelar. A eficiência de encapsulação calculada após as quantificações deu-se próximo a 100%, o que denota que o OC, de característica lipofílica, encontra-se no interior das micelas estruturadas de tensoativo.

**Tabela 7.** Resultados obtidos para a quantificação de terpenos totais expressos em PMA em matriz vegetal (óleo de cróton, OC) e formulação 8 contendo CL (sobrenadante e filtrado).

Amostra	$\mu\text{g}$ de terpenos expressos em PMA por 200 mg de óleo de Croton/formulação 8
OC	1,316.40 $\pm$ 32.52
Formulação 8 (T10:O10:A80+0,5% HEC) (sobrenadante)	1,218.13 $\pm$ 77.56
Formulação 8 (T10:O10:A80+0,5% HEC) (filtrado)	ND

\*ND= Não detectado.

Fonte: A autora.

A formulação 8 contendo CL desenvolvida foi capaz de manter a estabilidade física pelo período estudado. Ainda, atingiu alto valor de eficiência de encapsulação do OC incorporado no sistema líquido-cristalino, evidenciando a eficiência de tal sistema na veiculação de OC bem como a existência na formação de CL como carreadores efetivos para a aplicação em formulação de peeling químico.

Esse fato, promove em formulação maior proteção das substâncias encapsuladas. E quando avaliado o efeito da encapsulação em uma aplicação, tem-se um sistema que proporciona liberação sustentada de fármacos, adesão à membranas facilitando a permeabilidade e auxiliando na manutenção da estabilidade de uma formulação, sendo um sistema farmacotécnico superior aos demais (ANDRADE, 2008; LOWE; ABBOTT, 2011; OLIVEIRA et al., 2017; PRADO, 2013).

## 5.5 Citotoxicidade

Na avaliação da viabilidade celular das células 3T3 após tratamento de 72 horas com OC, formulação 8, tensoativo Brij® 58 foram evidenciados vários níveis de citotoxicidade. Com o OC foi obtida baixa citotoxicidade contra células 3T3. Entretanto, o efeito citotóxico da formulação 8 foi significativamente superior ao observado para o OC, mas com valor de CI50 semelhante ao Brij®58 no teste nas células 3T3 (Tabela 8).

**Tabela 8.** Valores de CI50 ( $\mu\text{g/mL}$ ) para o tratamento com óleo de Croton, CL (formulação 8) e tensoativo Brij®58 contra células normais (3T3) após 72 horas de tratamento.

<b>Ensaio de redução do MTT</b>	
<b>Amostra</b>	<b>CI50 (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>
<b>Óleo puro</b>	983.10 $\pm$ 37.85
<b>Formulação 8 (T10:O10:A80+0,5% HEC)</b>	2.92 $\pm$ 0.55
<b>Formulação 8 Sem óleo de Croton e com HEC</b>	4.12 $\pm$ 0.80

Fonte: A autora.

A formulação 8 testada apresentou citotoxicidade em concentrações menores quando comparada com o OC puro, este efeito pode estar relacionado a presença do tensoativo (Brij®58). Os tensoativos geralmente são tóxicos para as células em cultura, promovendo a perda da integridade da membrana citoplasmática (CORNELIS, DUPONT, WEPIERRE, 2000).

Cornelis et al. (2000) realizou um estudo para verificação da citotoxicidade de tensoativos não-iônicos em fibroblastos de pele humana. Ao final da análise, identificou um valor de IC50 ( $\mu\text{g/mL}$ ) de 3,3  $\pm$  0,4, semelhante ao visualizado na presente análise.

Sendo assim, de fato, os tensoativos empregados em formulações têm sido utilizados para a permeabilização celular e se mostrado eficazes na morte celular, devido às suas propriedades detergentes. Essa informação é confirmada por Isaksson et al. (2005), que em estudo de avaliação da promoção de solubilidade de membranas celulares, definiu a classe dos Brij, em específico o Brij®58, como sendo o mais adequado para solubilização de diferentes membranas, sendo um composto citotóxico. O mesmo efeito que a classe Brij de tensoativos apresenta sobre membranas celulares é identificado no estudo de Radeva et al. (2005).

Na avaliação da citotoxicidade in vitro em células 3T3 tem-se a ação do tensoativo diretamente sobre a célula, não predizendo o seu efeito após aplicação em uma pele íntegra. Nesta visão, testes cutâneos adicionais com os CL devem ser realizados para avaliar se ocorrem danos ao tecido.



## 6 CONCLUSÕES

Foram desenvolvidas 26 formulações contendo OC, tensoativo (Brij®58) e fase aquosa (Água MilliQ®) (p/p), através de um diagrama ternário parcial de fases. Após avaliação, uma foi selecionada para dar seguimento ao estudo, sendo a formulação 8 com composição de 10% de Brij®58, 10% de OC e 80% de água ultrapura tipo MilliQ® (p/p), com adição de HEC e no alteração no processo produtivo. Assim, a formulação 8 foi refeita com ajustes e as características físico-químicas avaliadas. Houve um incremento em todas as avaliações feitas comparativamente aos estudos iniciais (com a manutenção das características reológicas nos dias de análise, diminuição de separação de fases pelo aumento dos dias de avaliação, melhora nas características físico químicas tendo redução do pH, potencial zeta dentro da faixa de estabilidade, tamanho de partícula na ordem dos nanômetros, e de acordo com o IPD classificado como sistema monodisperso). Com a obtenção de uma formulação estável foi realizada a quantificação de OC veiculada, obtendo uma característica de encapsulamento próxima do 100%, sendo visualizado efeito positivo desse carreamento no teste de viabilidade celular em linhagem 3T3. Nesse, o CI50 da formulação 8 foi menor do que o encontrado para o óleo puro, podendo ser reflexo da presença do tensoativo utilizado. Desta forma, o objetivo principal do trabalho foi atingido, sendo produzida uma formulação contendo OC e cristal líquido. Como perspectivas futuras, almeja-se o aprimoramento da formulação e ensaios que comprovem sua atividade como peeling químico profundo para uso em clínica dermatológica, oferecendo maior segurança ao paciente e efetividade do produto final.

## REFERÊNCIAS

- ABDELBARY, Ghada; FAHMY, Rania H. Diazepam-Loaded solid lipid nanoparticles: Design and characterization. **AAPS PharmSciTech**, v. 10, n. 1, p. 211–219, 2009.
- ABOULTHANA, W. M. et al. Evaluation of antioxidant efficiency of croton tiglium L. Seeds extracts after incorporating silver nanoparticles. **Egyptian Journal of Chemistry**, v. 62, n. 2, p. 181–200, 2019.
- ALGAHTANI, M. S.; AHMAD, M. Z.; AHMAD, J. Investigation of Factors Influencing Formation of Nanoemulsion by Spontaneous Emulsification: Impact on Droplet Size, Polydispersity Index, and Stability. **Bioengineering**, v. 9, n. 8, 2022.
- ALVES, M. P. **Formas Farmacêuticas Plásticas contendo nanocápsulas, nanoesferas e nanoemulsões de nimesulida: desenvolvimento, caracterização e avaliação da permeação cutânea**. 2006. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.
- AMORIM, C. DE M. **Desenvolvimento de sistemas de liberação nanoemulsionados mucoadesivos contendo ácido elágico para administração nasal visando o tratamento da doença de alzheimer**. Tese (Doutorado em Nanotecnologia) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.
- ANDRADE, F. F. DE. **Desenvolvimento e avaliação de cristais líquidos obtidos em emulsões O / A à base de óleo de andiroba e éster fosfórico**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.
- ASHARA, K. C. et al. Micro-emulsion based emulgel: A novel topical drug delivery system. **Asian Pacific Journal of Tropical Disease**, v. 4, n. S1, 2014.
- BECHTOLD, I. H. Cristais líquidos: um sistema complexo de simples aplicação. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 27, n. 3, p. 333–342, 2005.
- BEDIN, V. et al. Rejuvenescimento da pele por peeling químico: enfoque no peeling de fenol. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 79, n. 1, p. 91–99, 2005.
- BELLARE, J. R.; DAVIS, H. T.; MILLER, W.G. Polarized Optical Microscopy of Anisotropic Media: Imaging Theory and Simulation Real images are marred by aberrations of The material in a microscope specimen can. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 136, n. 2, 1990.

- BERNARDO, A. F. C.; SANTOS, K. ; SILVA, D. P. Pele: Alterações Anatômicas E Fisiológicas Do Nascimento À Maturidade. **Revista Saúde em Foco**, v. 11, p. 1–17, 2019.
- BENYOUNES, K.; REMLI, S.; BENMOUNAH, A. Rheological behavior of Hydroxyethylcellulose (HEC) Solutions. **Journal of Physics: Conference Series**, v. 1045, n. 1, 2018.
- CARNEIRO, S. B.; KREUTZ, T.; LIMBERGER, R. P.; et al. Piper aduncum Essential Oil Rich in Dillapiole: Development of Hydrogel-Thickened Nanoemulsion and Nanostructured Lipid Carrier Intended for Skin Delivery. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 11, 2022.
- CASTRO, R. M. L. Emulsão: Uma revisão bibliográfica. **Universidade Federal da Paraíba**, João Pessoa, p. 59, 2014.
- CHEN, G.; TAO, D. An experimental study of stability of oil-water emulsion. **Fuel Processing Technology**, v. 86, n. 5, p. 499–508, 2005.
- CRIANTE, L.; SCOTOGNELLA, F. Low-voltage tuning in a nanoparticle/liquid crystal photonic structure. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 116, n. 40, p. 21572–21576, 2012.
- CORNELIS, M.; DUPONT, C.; WEPIERRE, J. In vitro cytotoxicity tests on cultured human skin fibroblasts to predict skin irritation potential of surfactants. **Toxicology in Vitro**, v. 14, n. 4, p. 345–349, 2000.
- CRUZ, L. S.; KANUNFRE, C. C.; DE ANDRADE, E. A.; et al. Enriched Terpenes Fractions of the Latex of *Euphorbia umbellata* Promote Apoptosis in Leukemic Cells. **Chemistry and Biodiversity**, v. 17, n. 9, 2020.
- DANAEI, M. et al. Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 2, p. 1–17, 2018.
- DA SILVA, T. F.; PENNA, A. L. B. Colágeno: Características químicas e propriedades funcionais. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 71, n. 3, p. 530–539, 2012.
- DIAS, V. H. V. **Atividade da enzima de biotransformação uridina difosfato glicuronosiltransferase (UGT) em *Chenolya mydas***. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2020.
- EID, A. M. M.; ELMARZUGI, N. A.; EL-ENSHASY, H. A. Preparation and evaluation of olive oil nanoemulsion using sucrose monoester. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 3, p. 434–440, 2013.
- ESTRACANHOLLI, É. A.; PRAÇA, F. S. G.; CINTRA, A. B.; et al. Liquid Crystalline

Systems for Transdermal Delivery of Celecoxib: In Vitro Drug Release and Skin Permeation Studies. **Ageing International**, v. 15, n. 6, p. 1468–1475, 2014.

FABI, S. et al. Combined aesthetic interventions for prevention of facial ageing, and restoration and beautification of face and body. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, v. 10, p. 423–429, 2017.

FAN, J. P.; HE, C. H. Simultaneous quantification of three major bioactive triterpene acids in the leaves of *Diospyros kaki* by high-performance liquid chromatography method. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 41, n. 3, p. 950–956, 2006.

FERNANDES, A. C. F. et al. Peeling Químico Como Tratamento Estético. **Revista Saúde em Foco**, v. 10, p. 496–503, 2018.

SANTOS, K. C. dos. et al. **Avaliação do potencial de sistemas precursores de cristais líquidos mucoadesivos para administração nasal de rifampicina aplicáveis na terapia da tuberculose**. Tese (Doutorado em Biociência e Biotecnologia Aplicada à Farmácia) - Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2018.

FONSECA-SANTOS, B.; SATAKE, C. Y.; CALIXTO, G. M. F.; et al. Trans-resveratrol-loaded nonionic lamellar liquid-crystalline systems: Structural, rheological, mechanical, textural, and bioadhesive characterization and evaluation of in vivo anti-inflammatory activity. **International Journal of Nanomedicine**, v. 12, p. 6883–6893, 2017.

GUIMARÃES, G. P. **Desenvolvimento e caracterização de microemulsão antifúngica contendo derivado do tiofeno**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, v. 16, n. 22, p. 119–128, 2013.

GUO, C. Y.; YANG, C. F.; LI, Q. L.; et al. Development of a Quercetin-loaded nanostructured lipid carrier formulation for topical delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 430, n. 1–2, p. 292–298, 2012.

HARRIS, M. Y. Z. EL. Quality control of some herbal preparation used in skin care. **Cairo University**, Cairo, 2016.

HARTMANN, D.; RUZICKA, T.; GAUGLITZ, G. G. Nebenwirkungen ästhetischer Eingriffe an der Haut. **JDDG - Journal of the German Society of Dermatology**, v. 13, n. 8, p. 778–787, 2015.

HETTER, G. P. An examination of the phenol-croton oil peel: Part IV. Face peel results with different concentrations of phenol and croton oil. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 105, n. 3, p. 1061–1083, 2000.

IRAWAN, Y. et al. Aqueous stability studies of polyethylene glycol and oleic acid-based anionic surfactants for application in enhanced oil recovery through dynamic light scattering. **International Journal of Technology**, v. 8, n. 8, p. 1414–1421, 2017.

ISAKSSON, L.; ENBERG, J.; NEUTZE, R; et al. Expression screening of membrane proteins with cell-free protein synthesis. **Protein Expression and Purification**, v. 82, n. 1, p. 218–225, 2012.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Histologia básica. 13ª edição. Rio de Janeiro - RJ: Guanabara Koogan, 2017.

JUSTO, A. DA S. et al. Depth of injury of Hetter's phenol-croton oil chemical peel formula using 2 different emulsifying agents. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 82, n. 6, p. 1544–1546, 2020.

JUSTO, A. S. et al. Characterization of the Activity of Croton tiglium Oil in Hetter's Very Heavy Phenol-Croton Oil Chemical Peels. **American Society for Dermatologic Surgery**, v. 47, n. 7, p. 944–946, 2021.

KADUNC, B. V.; VANTI, A. A. Avaliação da toxicidade sistêmica do fenol em peelings faciais. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 1, n. 1, p. 10–14, 2009.

KING, A. J. et al. Production of bioactive diterpenoids in the Euphorbiaceae depends on evolutionarily conserved gene clusters. **The Plant Cell**, v. 26, n. 8, p. 3286–3298, 2014.

KIM, D. H. et al. Lyotropic liquid crystal systems in drug delivery: a review. **Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 45, n. 1, p. 1–11, 2015.

KIM, J. Y. et al. Mutagenicity and tumor-promoting effects of Tiglium seed extract via PKC and MAPK signaling pathways. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, v. 79, n. 3, p. 374–383, 2015.

LAWRENCE, N. et al. History of dermabrasion. **American Society for Dermatologic Surgery** [et al.], v. 26, n. 2, p. 95–101, 2000.

LEMES, B. M. **Explorando novas possibilidades de formulações a partir do peeling de fenol com óleo de Croton tiglium (Fórmula de Hetter)**. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2021.

- LI, C. et al. Croton tiglium extract induces apoptosis via Bax/Bcl-2 pathways in human lung cancer A549 cells. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 17, n. 11, p. 4893–4898, 2016.
- LI, H. L.; ZHAO, X. B.; MA, Y. K.; et al. Enhancement of gastrointestinal absorption of quercetin by solid lipid nanoparticles. **Journal of Controlled Release**, v. 133, n. 3, p. 238–244, 2009.
- LIBSTER, D. et al. An HII liquid crystal-based delivery system for cyclosporin A: Physical characterization. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 308, n. 2, p. 514–524, 2007.
- LOPES, E. L. et al. Flavonoides e sesquiterpenos de croton pedicellatus kunth. **Química Nova**, v. 35, n. 11, p. 2169–2172, 2012.
- LOWE, A. M.; ABBOTT, N. L. Liquid Crystalline Materials for Biological Applications. **Chem Mater**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2011.
- LUZ, L. E. C. et al. Cytotoxic biomonitored study of Euphorbia umbellata (Pax) Bruyns. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 183, p. 29–37, 2016.
- MAESTRO, A.; GONZÁLEZ, C.; GUTIÉRREZ, J. M. Rheological behavior of hydrophobically modified hydroxyethyl cellulose solutions: A linear viscoelastic model. **Journal of Rheology**, v. 46, n. 1, p. 127–143, 2002.
- MILAK, S.; ZIMMER, A. Glycerol monooleate liquid crystalline phases used in drug delivery systems. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 478, n. 2, p. 569–587, 2015.
- MILAN, A. L. K. et al. Estudo da hidratação da pele por emulsões cosméticas para xerose e sua estabilidade por reologia. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, p. 649–657, 2007.
- MORAIS, G. G. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de emulsões O/A com cristais líquidos acrescidas de xantina para tratamento da hidrolipodistrofia ginóide (celulite)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.
- MÜLLER-GOYMANN, C. C. Physicochemical characterization of colloidal drug delivery systems such as reverse micelles, vesicles, liquid crystals and nanoparticles for topical administration. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 58, n. 2, p. 343–356, 2004.
- NAKAMURA, N. Inhibitory effects of some traditional medicines on proliferation of HIV-1 and its protease. **Yakugaku Zasshi**, v. 124, n. 8, p. 519–529, 2004.

- NUNES, K. M.; TEIXEIRA, C.C.C.; KAMINSKI, R.C.K.; et al. The Monoglyceride Content Affects the Self-Assembly Behavior, Rheological Properties, Syringeability, and Mucoadhesion of In Situ-Gelling Liquid Crystalline Phase. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 105, n. 8, p. 2355–2364, 2016.
- OLIVEIRA, L. B. A. et al. Cosmetic potential of a liotropic liquid crystal emulsion containing resveratrol. **Cosmetics**, v. 4, n. 4, p. 2–13, 2017.
- ONUKI, Y.; MORISHITA, M.; TAKAYAMA, K. Formulation optimization of water-in-oil-water multiple emulsion for intestinal insulin delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 97, n. 1, p.91-99,2004.
- OREMOVIC, L.; BOLANCA, Ž.; ŠITUM, M. Chemical peelings - When and why?. **Acta Clinica Croatica**, v. 49, n. 4, p. 545–548, 2010.
- ORIÁ, R. B. et al. Estudo das alterações relacionadas com a idade na pele humana, utilizando métodos de histo-morfometria e autofluorescência. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 78, n. 4, p. 425–434, 2003.
- OUAER, H.; GARECHE, M. Hydroxyethyl cellulose as a rheology modifier for water-based drilling fluids formulated with Algerian bentonite. **Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering**, v. 41, n. 3, p. 1–10, 2019.
- PAPAZISIS, K. T. et al. Optimization of the sulforhodamine B colorimetric assay. **Journal of Immunological Methods**, v. 208, n. 2, p. 151–158, 1997.
- PERBEZAAN, K.; BERFUNGSI, K.; BUKAN, S; et al. Effects of Functional Group of Non-Ionic Surfactants on the Stability of Emulsion. **Malaysian Journal of Analytical Sciences**, v. 19, n. 1, p. 261–267, 2015.
- PEREIRA, L. J. B. **Formação de Emulsões O/A Estabilizadas por Biopolímeros para Aplicação em Encapsulamento de  $\beta$ -caroteno**. Dissertação (Mestrado em Ciências e Tecnologia de Alimentos) - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2015.
- POPOVIC-MILENKOVIC, M.; TOMOVIC, M.; BRANKOVIC, S.; et al. Antioxidant and anxiolytic activities of *Crataegus nigra* Wald. et Kit. berries. **Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research**, v. 71, n. 2, p. 279–285, 2014.
- PRAÇA, F. S. G. **Liberção e permeação in vitro de produtos transdérmicos: um estudo metodológico de aparatos e de condições experimentais**. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

- PRADO, A. H. DO. **Desenvolvimento e caracterização de sistemas líquido-cristalinos contendo p-metoxicinamato de octila**. Trabalho de Conclusão de Curso (Farmácia) - Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2013.
- RADEVA, G.; PERABO, J.; SHAROM, F. J. P-glycoprotein is localized in intermediate-density membrane microdomains distinct from classical lipid rafts and caveolar domains. **FEBS Journal**, v. 272, n. 19, p. 4924–4937, 2005.
- RAPALLI, V. K. et al. Insights of lyotropic liquid crystals in topical drug delivery for targeting various skin disorders. **Journal of Molecular Liquids**, v. 315, p. 113771, 2020.
- RAVERA, F; DZIZA, K; SANTINI, E; et al. Emulsification and emulsion stability: The role of the interfacial properties. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 288, p. 102344, 2021.
- RISALITI, L. et al. Hydroxyethyl cellulose hydrogel for skin delivery of khellin loaded in ascosomes: Characterization, in vitro/in vivo performance and acute toxicity. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 179, p. 217–229, 2021.
- RISSI, N. C.; APARECIDA, D.G. S.; CORRÊA, M. A. et al. Relação entre composição e níveis organizacionais de sistemas nanoestruturados formados por Oleth 10 e PPG-5-Ceteth-20 para potencial entrega de drogas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 50, n.3, 2021.
- RODERO, C. F.; FIORAMONTI, G. M.; SANTOS, K. C.; et al. Curcumin-Loaded Liquid Crystalline Systems for Controlled Drug Release and Improved Treatment of Vulvovaginal Candidiasis. **Molecular Pharmaceutics**, v. 15, n. 10, p. 4491–4504, 2018.
- SANTOS, K. P. **Sistemas nanoestruturados a base de ppg-5 ceteth-20, água e óleo essencial de Syzygium aromaticum : obtenção, caracterização e aplicação no controle larvicida do Aedes aegypti**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2016.
- SANTOS, L. A. Abordagem multidisciplinar do látex medicinal de Euphorbia umbellata ( Euphorbiaceae ) para sua aplicação como matéria-prima farmacêutica. **Fundação Oswaldo Cruz**, 2020.
- SILVA, P. B.; CALIXTO, G. M. F.; JÚNIOR, J. A. O.; et al. Structural features and the anti-inflammatory effect of green tea extract-loaded liquid crystalline systems intended for skin delivery. **Polymers**, v. 9, n. 1, 2017.



- SINGH, V. K. et al. Novel organogel based lyotropic liquid crystal physical gels for controlled delivery applications. **European Polymer Journal**, v. 68, p. 326–337, 2015.
- SINSINWAR, S.; PARAMASIVAM, I.; MUTHURAMAN, M. S. An overview of the biological and chemical perspectives of Croton tiglium. **Der Pharmacia Lettre**, v. 8, n. 19, p. 324–328, 2016.
- SIS, H.; BIRINCI, M. Effect of nonionic and ionic surfactants on zeta potential and dispersion properties of carbon black powders. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 341, n. 1–3, p. 60–67, 2009.
- SHERIF, S.; BENDAS, E. R.; BADAWEY, S. The clinical efficacy of cosmeceutical application of liquid crystalline nanostructured dispersions of alpha lipoic acid as anti-wrinkle. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 86, n. 2, p. 251–259, 2014.
- ŠKARABOT, M.; RYZHKOVA, A. V.; MUŠEVIČ, I. Interactions of single nanoparticles in nematic liquid crystal. **Journal of Molecular Liquids**, v. 267, p. 384–389, 2018.
- SUTTON, M. J. Characterization of Lamellar Liquid Crystal Emulsifiers in Topical Creams Containing a Novel Solvent. **Missouri State University**, 2021.
- TERESCENCO, D.; PICARD, C.; CLEMENCEAU, F.; et al. Influence of the emollient structure on the properties of cosmetic emulsion containing lamellar liquid crystals. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 536, p. 10–19, 2018.
- TESTON, A. P.; NARDINO, D.; PIVATO, L. Envelhecimento cutâneo: teoria dos radicais livres e tratamentos visando a prevenção e o rejuvenescimento. **Uningá review**, v. 01, p. 71–84, 2010.
- TOPAN, J. F. **Emulsões à base de óleo de girassol ( Helianthus annus L .) com cristal líquido: avaliação das propriedades físico-químicas e atividade cosmética**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.
- VALENTINE, C. S.; WALKER, L. M. Rheological characterization of BCC and FCC structures in aqueous diblock copolymer liquid crystals. **Korea Australia Rheology Journal**, v. 31, n. 4, p. 249–254, 2019.
- VUNDA, S. L. L. **Estudo químico e biológico de espécies de croton (euphorbiaceae) nativas do Rio Grande do Sul**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, p. 99, 2011.

- WANG, J. F. et al. Five new phorbol esters with cytotoxic and selective anti-inflammatory activities from *Croton tiglium*. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 25, n. 9, p. 1986–1989, 2015.
- WOHLRAB, J.; GEBERT, A. PH and Buffer Capacity of Topical Formulations. **Current Problems in Dermatology (Switzerland)**, v. 54, p. 123–131, 2018.
- YOKOMIZO, V. M. F. et al. Peelings químicos: Revisão e aplicação prática. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 5, n. 1, p. 58–68, 2013.
- YOKOYAMA, Y. et al. PMA-induced reduction in invasiveness is associated with hyperphosphorylation of MARCKS and talin in invasive bladder cancer cells. **International Journal of Cancer**, v. 75, n. 5, p. 774–779, 1998.
- ZANARDO, V. B. B. V. P. S. Uso do colágeno hidrolisado na prevenção do envelhecimento cutâneo. **Perspectiva**, v. 43, p. 101–110, 2019.
- ZENG, N. et al. Preparation and characterization of paclitaxel-loaded DSPE-PEG-liquid crystalline nanoparticles (LCNPs) for improved bioavailability. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 424, n. 1–2, p. 58–66, 2012.
- ZHANG, D. et al. Evaluation on Antidiabetic Properties of Medicinal Plants from Myanmar. **Scientific World Journal**, v. 2021, 2021.
- ZHANG, W.; LIU, L. Study on the Formation and Properties of Liquid Crystal Emulsion in Cosmetic. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, v. 03, n. 02, p. 139–144, 2013.

## APÊNDICE A – RESUMO GRÁFICO

*Peeling* de fenol com  
óleo de Croton

LIMITAÇÕES

Toxicidade do  
fenol

Retirada do fenol  
da formulação,  
mantendo como  
ativo o óleo de  
croton

Estudo de toxicidade  
da nova formulação

-Ensaio de citotoxicidade.

Necessidade  
de  
adequação

Substituição do  
Septisol® por  
Brij®58

Novos desafios  
para formular e  
caracterizar

Estudos de  
estabilidade para  
analisar as variáveis:

-Alteração de composição química;  
-Ajuste das condições do método  
produtivo.

Estabilidade  
da formulação

Desenvolvimento de  
26 formulações de  
cristal líquido (CL),  
sem e com associação  
de agente espessante  
hidrofílico

Fonte: A autora.