

PREPARAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS DE POLI(METACRILATO DE METILA)  
CARREGADAS COM FILTROS SOLARES POR PROCESSO MEDIADO POR  
MEMBRANA DE VIDRO (SPG)

Bruna Rodrigues Salomão

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO  
LUIZ COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA  
(COPPE) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE  
DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE  
EM CIÊNCIAS EM ENGENHARIA QUÍMICA.

Examinada por:

---

Prof. José Carlos Costa da Silva Pinto, D.Sc.

---

Prof<sup>a</sup>. Helen Conceição Ferraz, D.Sc.

---

Prof<sup>a</sup>. Bartira Rossi Bergmann, D.Sc.

---

Prof<sup>a</sup>. Rossana Mara da Silva Moreira Thiré, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

MAIO DE 2016

Salomão, Bruna Rodrigues

Preparação de nanopartículas de Poli(Metacrilato de Metila) carregadas com filtros solares por processo mediado por membrana de vidro (SPG) / Bruna Rodrigues Salomão. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2016.

XXI, 107 p.: il.; 29,7 cm.

Orientadores: José Carlos Costa da Silva Pinto

Helen Conceição Ferraz

Dissertação (mestrado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Química, 2016.

Referências Bibliográficas: p. 98-105.

1. Membrana SPG. 2. Fotoproteção. 3. Miniemulsão.  
4. Avobenzona. 5. Octocrileno. I. Pinto, José Carlos Costa da Silva *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Química. III. Título.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pela oportunidade de crescimento profissional e pessoal.

A meus pais, Magali e Valdir, e a meu irmão, Murilo, pelo incentivo, extrema confiança e amor sem limites. Vocês são minha base!

A meu padrinho, Edson, pela parceria e amor.

A meus orientadores, Helen Ferraz e José Carlos, pela confiança e apoio.

A meus amigos de Maringá, do Rio de Janeiro, do Bonde do Rui e da L'Oréal. Certamente sem vocês nada seria tão incrível.

Aos colegas do LMSCP e PAM por toda ajuda e troca de experiências. Especialmente Izabella Campos e Thamiris Paiva, pelos ensinamentos.

À L'Oréal pela oportunidade de conciliar horas de mestrado e horas de trabalho.

Ao CNPQ pelo auxílio financeiro nos primeiros 9 meses.

Ao Laboratório de Cromatografia e Adsorção (LABCADS), especialmente Rafael Cavalcante, por permitir e acompanhar as análises de HPLC.

E a todos que, de alguma maneira, contribuíram para o desenvolvimento desta dissertação de mestrado.

A vida vence.

Resumo da Dissertação apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc)

PREPARAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS DE POLI(METACRILATO DE METILA)  
CARREGADAS COM FILTROS SOLARES POR PROCESSO MEDIADO POR  
MEMBRANA DE VIDRO (SPG)

Bruna Rodrigues Salomão

Maio/2016

Orientador(es): José Carlos Costa da Silva Pinto

Helen Conceição Ferraz.

Programa: Engenharia Química

A radiação ultravioleta (UV) emitida pelo sol pode causar câncer de pele. Uma alternativa de prevenção é o uso de filtros solares tópicos, que visam a bloquear a penetração das radiações UV nas camadas da pele. O processo de encapsulamento de ativos antissolares em nanopartículas poliméricas tem sido alvo de pesquisas científicas em função da menor absorção cutânea e maior fator de proteção solar. Este trabalho utilizou membrana de vidro (SPG) para preparação de nanoemulsões de metacrilato de metila, carregadas com octocrileno e avobenzona, que foram polimerizadas via polimerização radicalar em miniemulsão. As nanopartículas preparadas apresentaram distribuições de tamanhos mais estreitas do que aquelas obtidas por via convencional de sonicação. Teste de Fator de Proteção *in vitro* mostraram que as nanopartículas que contém ativos encapsulados, obtidas via membrana SPG, encontram aplicação potencial em formulações fotoprotetoras.

Abstract of Dissertation presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

PREPARATION OF POLY(METHYL METHACRYLATE) NANOPARTICLES  
LOADED WITH SUNSCREENS IN A SYSTEM MEDIATED BY GLASS  
MEMBRANE (SPG)

Bruna Rodrigues Salomão

Maio/2016

Advisors: José Carlos Costa da Silva Pinto

Helen Conceição Ferraz

Department: Chemical Engineering

Ultraviolet radiation (UV) emitted by the sun can cause skin cancer. For this reason, it is important to prevent the damage of skin with the use of topical sunscreens, which are intended to block the penetration of radiation into the skin layers. Encapsulation of sunscreens into polymeric nanoparticles has constituted the subject of many scientific researches due to the lower dermal absorption of active compounds and higher solar protection factor. This work used glass membrane (SPG) for preparation of nanoemulsions of methyl methacrylate, avobenzone and octocrylene, which were polymerized through radical miniemulsion polymerizations. The obtained nanoparticles presented narrower size distributions, when compared to those obtained through sonication. Finally, *in vitro* tests of solar protection factor showed that the obtained nanoparticles, containing the encapsulated active compounds and prepared with help of SPG membrane find potential for use in photoprotective formulations.

# Índice

## **Capítulo I.....1**

Introdução .....	1
1.1 Motivação.....	1

## **Capítulo II.....5**

Revisão Bibliográfica.....	5
2.1 A Radiação Solar.....	5
2.1.1 A Radiação Ultravioleta .....	6
2.1.2 Sistemas naturais de proteção solar.....	7
2.2 Fotoproteção.....	8
2.2.1 Fator de Proteção Solar (FPS).....	12
2.2.2 Filtros solares em estudo – moléculas .....	14
2.2.3 Mercado de filtros solares .....	16
2.3 Nanotecnologia .....	18
2.3.1 Nanocosméticos .....	19
2.3.2 Métodos de dispersão para obtenção de nanoemulsões .....	20
2.3.2.1 Métodos convencionais .....	21
2.3.2.2 Método alternativo: Membrana SPG.....	24
2.4 Polimerização em Miniemulsão .....	29
2.5 Surfactantes .....	34
2.5.1 Formação de espumas na produção de emulsões e o fenômeno da iridescência....	36
2.6 Comentários Finais.....	39

## **Capítulo III .....41**

Objetivos.....	41
3.1 Objetivos .....	41
3.1.1 Objetivo Geral.....	41
3.1.2 Objetivos específicos.....	41

## **Capítulo IV.....42**

Materiais e Métodos.....	42
4.1 Reagentes .....	473
4.1.1 Reagentes e Equipamentos.....	42
4.1.2 Formulações fotoprotetoras.....	45
4.2 Métodos.....	47
4.2.1 Nanoemulsões .....	47
4.2.2 Reações .....	48
4.2.2.1 Nanoemulsões de MMA.....	48
4.2.2.2 Nanopartículas poliméricas de PMMA .....	49
4.2.2.3 Formulações fotoprotetoras.....	50
4.3 Caracterizações.....	52
4.3.1 Análise Gravimétrica.....	52
4.3.2 Distribuição e diâmetro médio das partículas .....	53
4.3.3 Espectro de Absorção na Região Ultravioleta e Visível (UV-Vis) .....	54
4.3.4 Tensão Interfacial .....	54
4.3.5 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) .....	55
4.3.6 Cromatografia de Permeação em Gel (GPC) .....	56
4.3.7 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) .....	56

4.3.8 Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) .....	57
4.3.9 Análise Termogravimétrica (TGA) .....	57
4.3.10 Determinação do FPS <i>in vitro</i> .....	57

## **Capítulo V .....**60

Resultados e Discussão .....	60
5.1 Caracterização da membrana SPG .....	60
5.1.1 Morfologia da membrana SPG .....	60
5.1.2 Pressão crítica.....	61
5.2 Nanoemulsões de Metacrilato de Metila.....	63
5.2.1 Nanoemulsões via sonificador (SNC).....	64
5.2.1.1 Encapsulamento simultâneo de AVO e OCT por sonicação.....	67
5.2.2 Nanoemulsões via membrana SPG .....	69
5.3 Nanopartículas de PMMA.....	71
5.3.1 Distribuição de tamanho de partícula.....	73
5.3.2 Morfologia das partículas .....	76
5.3.3 Massa molar dos polímeros.....	78
5.3.4 Espectro de absorção de radiação ultravioleta-visível.....	81
5.4 Avaliação do FPS <i>in vitro</i> .....	92

## **Capítulo VI.....**95

Conclusões .....	95
6.1 Conclusões .....	95
6.2 Sugestões para trabalho futuros .....	96

## **Capítulo VII .....**98

Referências Bibliográficas ..... 98

***Apêndice A* .....106**

Elevada organização das NPU-03 e Iridescência do látex seco..... 106

## *Lista de Figuras*

Figura 2.1: Ilustração da radiação solar atingindo a superfície da Terra e as diferentes camadas da pele.....	7
Figura 2.2: Estrutura química da avobenzona.....	14
Figura 2.3: Tautomerismo Ceto-Enol da AVO.....	15
Figura 2.4: Produtos da degradação da AVO: ácido 4-t-butilbenzóico (1), ácido 4-metóxi-benzóico (2) e t-butilbenzeno (3). .....	15
Figura 2.5: Estrutura química do octocrileno.....	16
Figura 2.6: Índice de radiação solar no Brasil. Dados de 1999 a 2011. (Fonte: SOLAR GIS 2013) .....	17
Figura 2.7: Estrutura das gotas de emulsões tipo óleo em água (O/A) e água em óleo (A/O) com superfície revestida de surfactante, com cabeça polar representada na figura pelo círculo e calda apolar representada pelas linhas (OLIVEIRA <i>et al.</i> , 2004). .....	20
Figura 2.8: Dispersão e variação do tamanho das gotas como função do tempo de sonicação (adaptado de ASUA, 2002).....	23
Figura 2.9: Esquema da formação de miniemulsão pelo sistema de ultrassom. (adaptado de ANTONIETTI <i>et al.</i> , 2002).....	24
Figura 2.10: Princípio de dispersão realizado pela membrana SPG para emulsão do tipo O/A (adaptado de NAKASHIMA <i>et al.</i> , 2000).....	27
Figura 2.11: Aparato experimental do processo de dispersão baseado em membrana SPG (adaptado de GOBIZ HSM – 125, Korea) .....	28

Figura 2.12: Nanoesfera e nanocápsulas com ativos hidrofóbicos (HFO) e hidrofílicos (HFI) encapsulados.....	30
Figura 2.13: Esquema ilustrativo da polimerização em miniemulsão (adaptado LANDFESTER <i>et al.</i> 2003). .....	32
Figura 2.14: Representação esquemática da reação de polimerização do PMMA.....	33
Figura 2.15: Estrutura química do lauril Sulfato de Sódio (LSS). .....	35
Figura 2.16: Estrutura química do lauril Éter Sulfato de Sódio (LESS). .....	36
Figura 2.17: Imagens de MEV de espumas estáveis preparadas com partículas de poli(N-vinilpirrolidona) estabilizada com poliestireno (PNVP-PS) de 0,81 $\mu\text{m}$ e 1.14 $\mu\text{m}$ (adaptado de FUJII <i>et al.</i> , 2006).....	37
Figura 2.18: Ilustração do efeito óptico do padrão de Moiré: (a) monocamada com partículas empacotadas, (b) cópia da monocamada com rotação de 24° e (c) sobreposição das imagens para produzir o Padrão de Moiré (adaptado de FUJII <i>et al.</i> , 2006).....	38
Figura 2.19: Ilustração das gotas de ar estabilizadas por partículas antes e depois da secagem (adaptado de FUJII <i>et al.</i> , 2006). .....	38
Figura 4.1: Equipamentos utilizados como meio dispersores: Sonicador Branson Digital Sonifier® (esquerda) e Membrana SPG Mini-Kit KH-125 (direita).....	49
Figura 4.3 Labsphere® UV-2000S.....	59
Figura 5.1: Estrutura morfológica da membrana SPG hidrofílica com diâmetro nominal de poro de 0,1 $\mu\text{m}$ , 125 mm de comprimento, 5 mm de diâmetro externo e 0,4 mm de espessura, obtidas a partir de análise de MEV (vista frontal da face que entra em contato com a fase oleosa – superfície superior externa).....	61

Figura 5.2: Distribuição de tamanhos das NPs obtidas experimento U1. As linhas nas cores azul, vermelho e verde são as triplicatas de NPs e a linha preta é a distribuição de tamanhos da miniemulsão. ....	65
Figura 5.3: Distribuição de tamanhos das NPs obtidas no experimento U2. As linhas nas cores azul, vermelho e verde são as triplicatas de NPs e a linha preta é a distribuição de tamanhos da miniemulsão. ....	65
Figura 5.4: Distribuição de tamanhos das NPs obtidas no experimento U3. As linhas nas cores preto e rosa são de NPs e as linhas vermelha, verde e azul são as distribuições de tamanhos da miniemulsão. ....	65
Figura 5.5: Distribuição de tamanhos das NPs obtidas experimento U4. As linhas nas cores azul, preto e rosa são as triplicatas da distribuição de tamanho das NPs e as linhas verde e vermelha representam a distribuição de tamanhos da miniemulsão. ....	66
Figura 5.6: Distribuição de tamanho das gotas em miniemulsão de: 1) MMA obtidas com 0,5% de surfactante e 2) MMA com 15% de cada filtro solar. As curvas de cor vermelha, ver e azul representam a triplicata das análises. ....	67
Figura 5.7: Distribuições de tamanhos de gotas na miniemulsão de MMA puro preparada com mediação de SPG. As curvas em verde, vermelho e azul se referem à análise feita em triplicata. ....	70
Figura 5.8: Distribuições de tamanhos de gotas na miniemulsão de MMA carregadas com 15% de AVO e 15% de OCT encapsulados preparada com mediação da membrana SPG. As curvas em verde, vermelho e azul se referem à análise feita em triplicata. ....	71
Figura 5.9: Evolução dinâmica da conversão de MMA em função do tempo. Temperatura da reação igual a 80° C e 500 rpm de agitação para as amostras NPU-02 e NPS-02. ....	72

Figura 5.10: Distribuições de tamanhos das nanopartículas preparadas com e sem filtros solares com auxílio de membrana de vidro. ....	74
Figura 5.11: Distribuições de tamanhos das nanopartículas preparadas com e sem filtros solares com auxílio de SNC. ....	74
Figura 5.12: Comparativo da distribuição de tamanho das nanopartículas com OCT encapsulado obtidas via SPG e via SNC. ....	75
Figura 5.13: Distribuições de tamanhos das nanopartículas preparadas com octocrileno encapsulado por sonicação com LSS (curva em vermelho) e LESS (curva em verde)..	76
Figura 5.14: Imagens MEV dos sistemas nanoestruturados A) NPU-01, B) NPU-02, C) NPU-03, D) NPS-01, E) NPS-02 e F) NPS-03. ....	77
Figura 5.15: Foto do látex iridescente e imagens MEV da amostra NPU-03. Parte que emite luz à esquerda. Parte inferior do polímero à direita. ....	78
Figura 5.16: Distribuições das massas molares dos sistemas nanoparticulados preparados com mediação de membrana SPG. ....	79
Figura 5.17: Distribuições das massas molares dos sistemas nanoparticulados preparados por sonicação.....	80
Figura 5.18: Espectro de absorção das soluções padrões de Avobenzona e Octocrileno	81
Figura 5.19: Espectro de absorção após extração dos filtros das NPs obtidas. ....	82
Figura 5.20: Espectro de FTIR da avobenzona e do octocrileno.....	83
Figura 5.21: Espectro de FTIR das nanopartículas de PMMA.....	84
Figura 5.22: Espectro de FTIR das nanopartículas de PMMA carregadas com filtros solares. ....	84

Figura 5.23: Espectro de FTIR das nanopartículas de PMMA carregadas com octocrileno. ....	85
Figura 5.24: Comparação dos espectros de FTIR das nanopartículas em estudo. ....	86
Figura 5.25: Análise termogravimétrica das partículas produzidas por sonicação. ....	87
Figura 5.26: Análise termogravimétrica das partículas produzidas por membrana SPG. ....	87
Figura 5.27 Análise termogravimétrica dos filtros solares em estudo. ....	89
Figura 5.28: Curva de calibração para análise de CLAE da avobenzona.....	90
Figura 5.29: Curva de calibração para análise de CLAE de octocrileno.....	91
Figura 5.30. Perfil de eluição dos filtros solares em estudo nas análises de CLAE com acetonitrila. ....	91
Figura 5.31: Espectro absorção ultravioleta de uma formulação produzida com NPS-02. ....	94

## *Lista de Tabelas*

Tabela 2.1: Exemplo de filtros solares comerciais.....	11
Tabela 4.1: Análise de parâmetros que influenciam o tamanho médio das nanopartículas.....	47
Tabela 4.2: Receita experimental utilizada para obtenção de nanoemulsão de MMA... 48	
Tabela 4.3: Condições experimentais para polimerização em miniemulsão.....	50
Tabela 4.4: Formulação fotoprotetora preparada com as nanopartículas de PMMA carregadas com filtros solares. ....	51
Tabela 4.5: Formulação fotoprotetora preparada com filtros solares livres.....	52
Tabela 4.5: Condições cromatográficas.....	55
Tabela 5.1: Tensão interfacial entre a fase oleosa (monômero MMA e filtros solares) e a fase aquosa, na presença ou ausência do surfactante.....	62
Tabela 5.2: Estudo dos parâmetros que influenciam o tamanho médio das nanoemulsões. ....	64
Tabela 5.3: Resultado da influência da composição da fase oleosa no tamanho das nanopartículas.....	69
Tabela 5.4: Relação de nanopartículas de PMMA preparadas.....	71
Tabela 5.5: Resultados de tamanho médio, <i>span value</i> e PDI das NP poliméricas.....	75
Tabela 5.6: Massas molares ponderais e médias e IP dos sistemas poliméricos nanoparticulados.....	81
Tabela 5.7: Perda de massa em função do intervalo de temperatura de cada amostra... 88	

Tabela 5.8 Avaliação da liberação dos filtros solares das NPs na presença de solvente orgânico. ....	92
Tabela 5.9: Valores de FPS <i>in vitro</i> das formulações fotoprotetoras. ....	93

## *Lista de Símbolos*

<b>Sigla</b>	<b>Descrição</b>
A/O	Água em óleo
ABIHPEC	Associação Brasileira de Higiene Pessoal
ACN	Acetonitrila
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATR	<i>Attenuated Total Reflectance</i>
AVO	Avobenzona
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CMC	Concentração Micelar Crítica
COLIPA	<i>Cosmetics Europe</i>
Dm	Diâmetro do poro
DEM	Dose mínima eritematosa
DLS	<i>Dynamic Light Scattering</i>
dx	Diâmetro de x% do volume de uma curva cumulativa de distribuição de tamanho
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTIR	<i>Fourier transform infrared spectroscopy</i>
FPS	Fator de Proteção Solar
GPC	Cromatografia de Permeação em Gel
HFO	Hidrofóbico
HFI	Hidrofílico
IP	Índice de Polidispersão de Polímeros

---

LSS	Lauril Sulfato de Sódio
LESS	Lauril Éter Sulfato de Sódio
mNm	Mili Newton metro
mM	Mili Molar
Ma	Massa da alíquota retirada do reator
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MMA	Metil metacrilato
Mn	Massa molar numérica média
Mf	Massa do polímero seco
Mw	Massa molar ponderal média
nm	Nanômetros
NPs	Nanopartícula
NPS	Nanopartícula polimérica obtida via membrana SPG
NPU	Nanopartícula polimérica obtida via sonicador
O/A	Óleo em água
OCT	Octocrileno
Pa	Pascal
Pc	Pressão Crítica
PDI	Índice de polidispersão de tamanho de partículas
PMMA	Poli(metacrilato de metila)
PPD	<i>Persistent Pigment Darkening</i>
PIT	Phase Inversion Temperature (Inversão de

---

---

	fases pela temperatura)
SNC	Sonicador
SPG	Shirasu Porous Glass
TGA	Análise Termogravimétrica
THF	Tetrahidrofurano
US	Ultrassom
UV	Ultravioleta
UVA	Ultravioleta A
UVB	Ultravioleta B
UVC	Ultravioleta C
UVA-PF	Fator de Proteção UVA
UV-VIS	Ultravioleta - Visível
X	Fator de conversão
$\gamma$	Tensão interfacial
$\theta$	Ângulo de contato

---

# *Capítulo I*

## *Introdução*

### **1.1 Motivação**

A excessiva exposição da pele à radiação solar sem proteção pode levar a danos irreversíveis como manchas e câncer de pele (MORABITO *et al.*, 2011). A fim de gerar qualidade de vida a seus consumidores, a indústria cosmética tem grande interesse em desenvolver produtos fotoprotetores que sejam capazes de minimizar os efeitos da radiação na pele, a curto e longo prazo. Um filtro solar deve cobrir e proteger toda a pele, em suas diferentes camadas. Segundo DENNIS *et al.* (2003), o uso tópico de filtro solar desde a infância, diariamente, reduz a chance de desenvolvimento de câncer de pele do indivíduo.

A radiação solar é constituída de raios ultravioleta de diferentes comprimentos de onda e energia. Atualmente, um filtro solar eficiente é capaz de bloquear a passagem dos raios UVA (comprimento de onda entre 320 e 400 nm) e UVB (comprimento de onda entre 280 e 320 nm), responsáveis pelo envelhecimento da pele e melanoma, respectivamente. Este bloqueio é possível graças às moléculas, orgânicas e inorgânicas, presentes nas formulações que absorvem e/ou refletem a radiação UV (WU *et al.* 2014). Estima-se que no futuro a fotoproteção se estenderá para radiação na região infra-vermelho e luz visível. Estas radiações elevam a temperatura da pele para mais de 40 °C podendo gerar alterações e, conseqüentes, doenças cutâneas. Além disso, podem induzir à pigmentação (BALOGH *et al.*, 2011).

Para o desenvolvimento de novos produtos deste nicho, é essencial que se conheça a fotoestabilidade de cada molécula e a sinergia entre elas. Avobenzona (AVO) é um filtro solar orgânico que absorve raios UVA, fotoinstável e muito utilizado na indústria cosmética. A alternativa de uso e estabilização de um sistema contendo AVO pode se dar a partir da utilização do filtro octocrileno (OCT) na formulação, o qual absorve raios UVB, é oleoso, e sempre presente em formulações fotoprotetoras.

Além de garantir proteção UVA-UVB, um novo material fotoprotetor deve assegurar a não absorção cutânea das moléculas, melhorar a fotoestabilidade do produto devido à busca por cada vez mais altos fator de proteção solar (FPS) e garantir a segurança da formulação (JAIN *et al.*, 2010). Diante deste cenário, o encapsulamento de filtro solar em nanopartículas (NPs) poliméricas se mostra uma alternativa bastante promissora, desde que o tamanho seja bem conhecido para que não haja permeação cutânea. A empresa BIOLAB®, foi a primeira no país a utilizar filtros solares encapsulados em formulações fotoprotetoras.

Segundo ASUA (2002), diferentes técnicas podem ser empregadas para a obtenção de nanopartículas poliméricas e encapsulamento, tais como inchamento osmótico, encapsulamento de um não-solvente, emulsão de água-em-óleo-em-água, inchamento com um solvente e polimerização em miniemulsão, que permite o desenvolvimento de sistemas mais homogêneos e estáveis. A preparação da miniemulsão se dá a partir da dispersão da fase oleosa na fase aquosa e a polimerização se dá em seguida por meio da reação de polimerização radicalar no reator. Neste processo o tamanho da nanopartícula é definido após processo de dispersão utilizado e não sofre alteração durante a reação de polimerização, uma vez que a gota atua como ‘nanorreator’ (ANTONIETTI *et al.*, 2002). Fator que possibilita que a reação de

polimerização ocorra em apenas uma etapa (TIARKS *et al.*, 2001), tornando simples e potencial para indústria.

Para a polimerização em miniemulsão, considerou-se o monômero MMA como precursor utilizado para obtenção das nanopartículas de poli(metacrilato de metila) (PMMA), monômero muito estudado para aplicação em produtos cosméticos (WU *et al.*, 2014). Este polímero pode ser obtido através de uma simples reação de polimerização radicalar e não é biodegradável, o que lhe confere grande potencial para esta aplicação em fotoproteção (REIS *et al.*, 2006).

A etapa de dispersão é decisiva no que se diz respeito às nanoemulsões, uma vez que estes sistemas são termodinamicamente instáveis. É nesta etapa que se definem tamanho e homogeneidade das partículas do sistema. Entretanto, as metodologias convencionais não são prontamente escalonáveis e são energeticamente desfavoráveis. Desta forma, a procura por um sistema capaz de entregar sistemas monodispersos e de fácil escalonamento tem sido foco de vários trabalhos. Para estes atributos, a membrana SPG, desenvolvida por Nakashima *et al.* 1991, é uma alternativa para este processo ainda pouco estudada no Brasil, pois é escalonável e possibilita a obtenção de sistemas monodispersos.

Este trabalho se propôs a estudar, comparar e evidenciar o melhor meio de dispersão entre o sonicador (SNC) e a membrana SPG para obtenção de nanopartículas de PMMA carregadas de avobenzona e octocrileno, a fim de se tornarem matéria-prima potencial de uso na indústria cosmética. Embora homogeneizador de alta pressão e UltraTurrax® também façam parte dos meios de dispersões mais utilizados para tal fim, optou-se por comparar sonicador e membrana SPG em virtude da viabilidade e pouca informação na literatura relacionada à aplicação de ambos para esta ciência. Além disso,

NPs com apenas octocrileno encapsulado também foram obtidas uma vez que este composto é muito oleoso, o que prejudica o sensorial da formulação, e o seu encapsulamento pode conferir toque seco aos produtos finais. Para este caso, foram testados dois diferentes tensoativos, amplamente utilizados na indústria cosmética, a fim de verificar o impacto na distribuição de tamanho dos sistemas nanoparticulados.

Interessante notar que, embora as vantagens da membrana SPG sejam amplamente conhecidas, não existem na literatura trabalhos que comparem sua eficiência e uso na preparação de nanopartículas *versus* as metodologias convencionais. O que torna ainda mais relevante o tema abordado por este trabalho desenvolvido no Laboratório de Modelagem, Simulação e Controle de Processos (LMSCP), EngePol e Laboratório de Permeação Através de Membranas (PAM) do Programa de Engenharia Química da COPPE/UFRJ.

# *Capítulo II*

## *Revisão Bibliográfica*

### **2.1 A Radiação Solar**

O sol faz parte do cotidiano dos, quase, 7 bilhões de habitantes do mundo. Embora a tecnologia frequentemente prenda o ser humano dentro de uma sala, sempre virtualmente conectado, várias atividades de lazer ainda se fazem ao ar livre, sob exposição à radiação solar. Por esta razão, a necessidade e interesse em obter produtos para fotoproteção cada vez mais eficientes constitui importante vertente de pesquisa e desenvolvimento das indústrias cosméticas (LAUTENSCHLAGE *et. al.*, 2007).

Embora grande parte da radiação solar seja retida pela camada de ozônio, as radiações com comprimento de onda entre 280 e 3.000 nm conseguem atingir a superfície terrestre. Este intervalo de comprimento de onda pode ser dividido em: radiação ultravioleta (100 – 400 nm), luz visível (400 – 800 nm) e radiação infravermelha (acima de 800 nm). Estas três classes de radiação são percebidas pelos seres humanos de diferentes maneiras: por meio de reações fotoquímicas, como diferentes cores detectadas pelos olhos e na forma de calor (FLOR *et al.*, 2007).

No que se diz respeito à fotoproteção, a radiação ultravioleta (UV) requer, normalmente, maior atenção e estudo. Sabe-se que os efeitos de exposição por a curto e longo prazos a raios UV são diferentes. Por isso, hoje em dia o mercado apresenta distintas formulações protetoras, que visam a minimizar os danos causados pela exposição à radiação solar, que tendem a aumentar ao longo dos anos próximos em virtude da redução da camada de ozônio (LAUTENSCHLAGE *et. al.*, 2007).

### 2.1.1 A Radiação Ultravioleta

A radiação ultravioleta pode ser dividida em três categorias, de acordo com o comprimento de onda da radiação:

- UVC (100 – 280 nm): Conhecida como radiação curta, a radiação UVC é totalmente absorvida por moléculas de oxigênio e ozônio presentes na estratosfera e não chega até os seres humanos (NICHOLS *et al.*, 2010; FLOR *et al.*, 2007);
- UVB (280 – 320 nm): A radiação UVB corresponde a aproximadamente 5% da radiação UV que chega até a superfície terrestre e pode causar melanoma após curto tempo de contato com a pele desprotegida (NICHOLS *et al.*, 2010). Esta radiação pode penetrar a pele em até 180  $\mu\text{m}$ ;
- UVA (320 – 400 nm): A radiação UVA representa cerca de 95% do amplo espectro da radiação UV (NICHOLS *et al.*, 2010). É conhecida como ‘radiação do envelhecimento’ porque, devido ao mais extenso tamanho de onda, é capaz de penetrar mais profundamente na epiderme e na derme. Seu efeito danoso e cumulativo pode causar sérios danos à pele. Segundo BACHELOR *et al.* (2004), quando em excesso, a exposição à radiação UVA pode causar a formação de tumores cancerígenos. O espectro da radiação UVA pode ser dividido em radiação UVA curto (320 – 350 nm) e UVA longo (350 – 400 nm), que é a fração que penetra mais profundamente na pele. (NICHOLS *et al.*, 2010).

orgânicos fluorados e clorados em geladeiras e equipamentos de ar-condicionado, por exemplo, ou em virtude outros gases que absorvam radiação infra-vermelha e atuam como gases do efeito estufa (GONTIJO *et al.*, 2009).

Outro agente de fotoproteção natural para os seres humanos é a pele, sendo o maior organismo do corpo humano, depois das mucosas, e que pode ocupar até 2,0 m<sup>2</sup> (KULLAVANIJAYA *et al.*, 2005). A pele tem a função principal de proteger os órgãos das condições externas e dos agentes xenobióticos. No caso da pele, a radiação é absorvida por moléculas que atuam como cromóforos, tais como bases purinas e pirimidinas do DNA, ou proteínas e o estrato córneo, camada mais externa da pele. O estrato córneo se torna mais espesso diante da exposição à radiação solar, para aumentar o caminho a ser percorrido pelos raios até as camadas mais profundas da pele e diminuir os potenciais danos (GONÇALVES, 2010).

Além destes meios de proteção, a pele contém ainda melanina, pigmentação natural da pele, cuja concentração varia em função da cor da pele. A melanina é capaz de bloquear e refletir a radiação UV, transformando-a em calor. Outro componente da epiderme é o ácido urocânico, presente na secreção sudorípara, que também pode absorver radiação UV (GONÇALVES, 2010).

## **2.2 Fotoproteção**

Os meios naturais de proteção à radiação solar nem sempre foram suficientes para garantir a integridade da pele após longo tempo de exposição ao sol. Por isso, em 1944, durante a Segunda Guerra Mundial, Benjamin Greene criou um produto a base de petróleo, com alta viscosidade, que podia ser facilmente aplicado sobre a pele para garantir a proteção dos soldados contra a radiação UV por maior espaço de tempo (SHAAT, *et al.* 1997). Surgiram então os protetores solares, introduzidos no Brasil

apenas em 1984 pela multinacional Johnson & Johnson® (TEMPERINI, 2007, SILVA *et al.*, 2014). Anteriormente, o uso de bronzeadores solares era muito popular no Brasil, assim como de pastas e emulsões de filtros físicos, como a pasta d'água. (TEMPERINI, 2007).

A regulamentação para o uso de protetores solar no Brasil é definida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, de acordo com a Resolução RDC Nº 30 de 1º de junho de 2012. Segundo este documento, um *“Protetor Solar é toda e qualquer preparação cosmética destinada a entrar em contato com a pele e lábios, com a finalidade exclusiva ou principal de protegê-la contra a radiação UVB e UVA, absorvendo, dispersando ou refletindo a radiação”*. Existem ainda os produtos multifuncionais. Para estes, a ANVISA considera que *“Produtos Multifuncionais são qualquer preparação cosmética destinada a entrar em contato com a pele e lábios, cujo benefício de proteção contra a radiação UV não é a finalidade principal, mas um benefício adicional do produto”*.

Ainda segundo a ANVISA, um protetor solar deve garantir a proteção contra as radiações UVB e UVA, sendo a última equivalente a 1/3 da primeira, além de apresentar resistência à água. Para os fabricantes, um protetor solar deve apresentar fotoestabilidade, não toxicidade (MORABITO *et al.* 2011), factibilidade no processo de fabricação e propriedade sensorial agradável, além de obviamente, permitir a fotoproteção.

Os protetores solares globalmente utilizados encontram-se, normalmente, disponíveis na forma de produtos de uso tópico, seja na forma de loção ou *spray* (WU *et al.*, 2014). Quimicamente, para que um produto atue como fotoprotetor precisa, necessariamente, conter moléculas ou partículas que absorvam, dispersem ou reflitam a

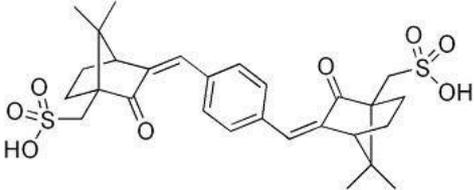
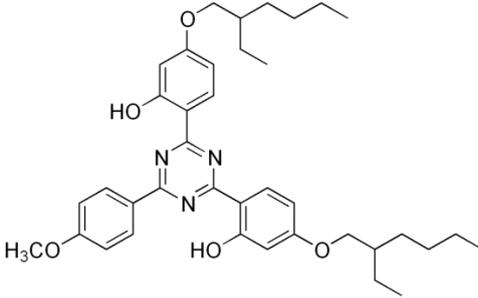
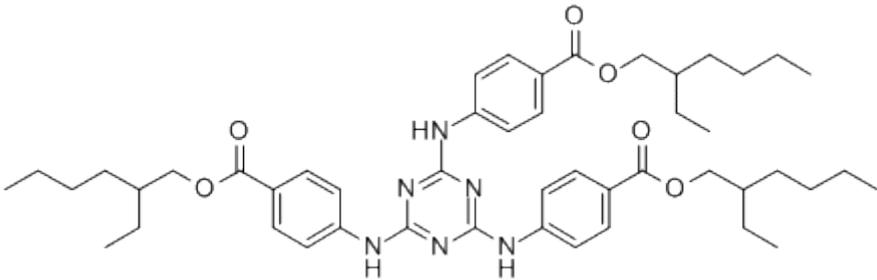
radiação UV. Estas moléculas e partículas, conhecidas comumente como filtros solares, podem ser orgânicas (filtros químicos) ou inorgânicas (filtros físicos) (SILVA *et al.*, 2014).

Os filtros orgânicos são, na maioria dos casos, compostos aromáticos conforme exemplos ilustrados na Tabela 2.1. Ao absorverem radiação UVA ou UVB, ocorre excitação de elétrons e liberação, ínfima, de energia na forma de calor (FLOR *et al.*, 2007). Devido ao processo de transição de elétrons, alguns filtros orgânicos podem apresentar fotoinstabilidade, como no caso da avobenzona, principal filtro solar utilizado comercialmente contra a radiação UVA. Como a função esperada dos filtros orgânicos é, justamente, a absorção de radiação UV durante o período de exposição, a fotoinstabilidade representa um grande desafio para os pesquisadores pois, como consequência, ocorre a formação de moléculas (subprodutos) que não atuam como filtros (KOCKLER *et al.*, 2012).

Os filtros inorgânicos, como partículas  $\text{TiO}_2$  e  $\text{ZnO}_2$ , refletem e dispersam as radiações UV e visível, dependendo do tamanho das partículas. Normalmente, apresentam proteção do amplo espectro, atuando contra as radiações UVA e UVB. Esses materiais fotoestáveis apresentam menor irritação dermal e impactam significativamente no fator de fotoproteção, mesmo quando adicionados em baixas concentrações ao creme protetor (ROELANDTS, 1998).

Em geral, cada filtro, seja ele orgânico ou inorgânico, apresenta particular ação frente à radiação, podendo absorver ou refletir somente a radiação UVB ou UVA, ou ambas. Desta forma, pode ser indispensável a combinação de diferentes filtros em uma formulação cosmética fotoprotetora (ROELANDTS, 1998).

**Tabela 2.1:** Exemplo de filtros solares comerciais.

Nome Comercial	Estrutura Química	Proteção
Mexoryl SX®		UVA
Tinosorb S®		UVB/UVA
Uvinul T150®		UVB

Apenas na década de 70 ocorreu de fato a popularização dos protetores solares, com o desenvolvimento de filtros UVA e UVB (SCHALKA *et al.*, 2011). Nos últimos anos, diferentes fabricantes e multinacionais de cosméticos investiram na obtenção de filtros solares que apresentem simultânea proteção contra as UVB e UVA, para que maiores índices de fotoproteção pudessem ser entregues aos consumidores, especialmente no Brasil. A Tabela 2.1 mostra alguns filtros orgânicos bastante utilizados na indústria cosmética.

Segundo dados da Associação Brasileira de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (ABIHPEC), nos últimos anos o uso de protetor solar aumentou em todo o mundo, tendo o Brasil 20% do mercado mundial (líder) e 82% na América Latina em 2015. Estima-se que até 2018 este mercado deva crescer em até 19,6% em relação ao número de vendas (ABIHPEC, 2016).

### **2.2.1 Fator de Proteção Solar (FPS)**

A eficácia de um protetor solar depende diretamente: 1) da taxa de absorção ou reflexão da radiação UV proporcionada pela presença de filtros solares, que tende a aumentar com a concentração destes compostos; 2) do intervalo de absorção; 3) da radiação considerada UVA ou UVB; e 4) do comprimento de onda de absorção máxima (MELQUIADES *et al.*, 2007). Na pele, a proteção solar está muito relacionada com o tempo de exposição necessário para que ocorra a primeira queimadura relacionada à radiação UV, conhecida como eritema. Uma medida padronizada de proteção é expressa pelo Fator de Proteção Solar (FPS).

O FPS é definido como a razão entre o tempo necessário para o surgimento de eritema, proveniente da radiação UVB, conhecido como dose mínima eritematosa (DEM), quando a pele está protegida pelo protetor solar e quando não conta com qualquer tipo de proteção além da proteção natural, como mostra a Equação 2.1. De acordo com a ANVISA RDC nº 30 (2012), a DEM pode ser notada entre 16 e 24 horas após a exposição. Estima-se que o tempo médio e saudável para exposição à radiação UV sem proteção seja de, no máximo, 15 minutos.

$$\text{FPS} = \frac{\text{DEM pele protegida}}{\text{DEM pele desprotegida}} \quad (\text{Equação 2.1})$$

Embora amplamente difundido na sociedade e entendido pelos consumidores, o FPS apresenta somente o fator de proteção contra a radiação UVB, de maneira que ao longo dos últimos anos se fez necessária uma melhor comunicação do índice de proteção solar contra raios UVA. Ainda não há um consenso sobre esta indicação, mas o parâmetro PPD (*Persistent Pigment Darkening* ou escurecimento persistente da pele) é o mais utilizado hoje como medida do Fator de Proteção UVA (UVA-PF) (BAILO *et al.*, 2012). A abordagem matemática para esta medida é a mesma utilizada para cálculo de FPS, apenas alterando o comprimento de onda da radiação usada durante o teste. Outra maneira de determinar a capacidade de proteção UVA do produto é por meio do comprimento de onda crítico, definido como o menor comprimento de onda em que a absorção é igual a 90% da absorção total.

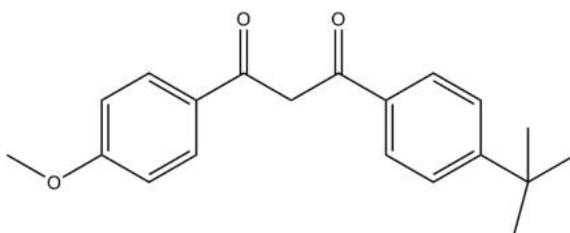
Segundo Resolução RDC nº 237 de 22 de agosto de 2002, da ANVISA, no Brasil são preconizadas como padrões as metodologias de determinação de FPS, PPD e resistência à água propostas pelas legislações norte-americana *Food and Drugs Administration* (FDA) e europeia *Cosmetics Europe* (COLIPA).

A determinação de FPS *in vitro* pode ser realizada por meio da técnica de transmitância, a qual envolve a medição da transmissão difusa de uma camada definida da amostra testada no espectro ultravioleta (BENDOVÁ *et al.*, 2007). A aferição deste parâmetro pode ser feita com equipamentos de transmitância específicos para aplicação fotoprotetora como o *Ultraviolet Transmittance Analyzer Labsphere® UV-2000s* (BENDOVÁ *et al.*, 2007), o qual além dos filtros solares também leva em conta o filme formado pelo protetor solar. Além desta técnica, o Método de Mansur também pode ser empregado para a determinação do FPS *in vitro* de uma formulação fotoprotetora, que permite estimar o FPS por espectrofotometria de maneira rápida e eficiente, porém sem considerar o filme, o que o torna menos representativo (MANSUR *et al.*, 1986).

## 2.2.2 Filtros solares em estudo – moléculas

### *Avobenzona*

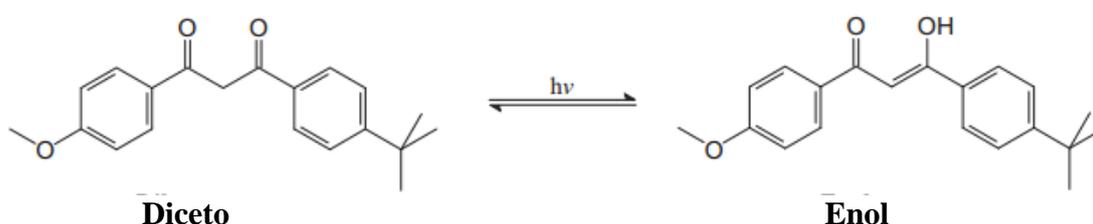
A avobenzona (AVO), ou butil metóxi-dibenzoilmetano (MM = 310,39 g/mol) é um dos mais conhecidos e utilizados filtros solares contra a radiação UVA. Sua estrutura química, representada na Figura 2.2, sugere que esta molécula pode ser envolvida em muitas reações laterais, em função de seus múltiplos grupos reativos. Sob ação da radiação UV, por exemplo, pode ocorrer a formação de subprodutos. Esta fotoinstabilidade pode gerar a perda de até 60% do efeito de fotoproteção da molécula inicial de avobenzona (MANCEBO *et al.*, 2014; SAMBANDAN *et al.*, 2011).



**Figura 2.2:** Estrutura química da avobenzona.

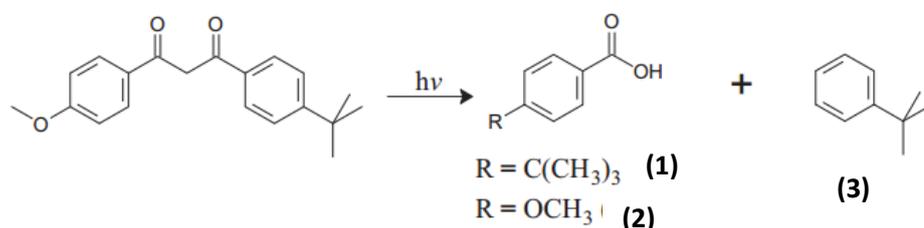
A fotoinstabilidade das moléculas que proporcionam proteção solar pode estar relacionada com a absorção de radiação UV e, posterior, isomerização cis-trans ou tautomerismo (KOCKLER *et al.*, 2012). A forma trans apresenta, usualmente, maior absorção da radiação do que a forma cis, de maneira que, dada a instabilidade, não é possível assegurar o fator de proteção solar. No caso da avobenzona, a instabilidade tem origem no tautomerismo sofrido pela molécula, fenômeno em que ocorra a mudança da forma diceto para a forma enol, como mostra a Figura 2.3. A forma diceto absorve na

região UVC, não interessante para a proteção solar, enquanto a forma enol absorve na região UVA (KOCKLER *et al.*, 2012).



**Figura 2.3:** Tautomerismo Ceto-Enol da AVO.

Além disso, a avobenzona pode reagir com outros filtros, na presença de radiação UV, formar subprodutos sem atividade de absorção, conforme esquema mostrado na Figura 2.4 (KOCKLER *et al.*, 2012).

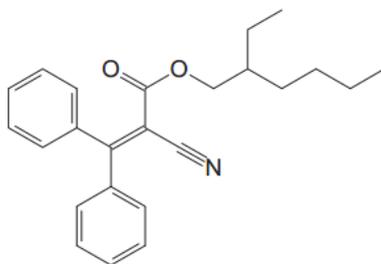


**Figura 2.4:** Produtos da degradação da AVO: ácido 4-t-butilbenzóico (1), ácido 4-metóxi-benzóico (2) e t-butilbenzeno (3).

Graças ao fornecimento de elétrons e à dissipação de energia, a fotoinstabilidade da avobenzona pode ser reduzida em até 40%, se esta molécula for combinada com octocrileno (KOCKLER *et al.*, 2012). O encapsulamento desta molécula também pode constituir uma alternativa para a estabilização (AFONSO *et al.*, 2014).

## *Octocrileno*

O octocrileno (OCT), composto químico com massa molar de 361,48 g/mol e ilustrado na Figura 2.5, absorve radiação UVB e é amplamente utilizado na indústria cosmética. Segundo vários autores e fornecedores de matéria-prima, tal molécula pode ser utilizada nas formulações de proteção solar para, além da absorção de radiação UVB, prover fotoestabilidade para a avobenzona, conforme descrito anteriormente (KOCKLER *et al.*, 2012).



**Figura 2.5:** Estrutura química do octocrileno.

Embora a combinação com AVO seja muito atraente para a indústria cosmética, o OCT é um filtro oleoso e confere característica sensorial pegajosa à formulação. Dessa maneira, se faz necessária a utilização de matérias-primas que proporcionem toque seco aos protetores solar, para que o consumidor brasileiro, em grande maioria com pele mista ou oleosa, se sinta contemplado (COSMÉTICOSBR, 2015).

### **2.2.3 Mercado de filtros solares**

O mercado da proteção solar encontra no Brasil o maior mercado consumidor do mundo, com crescimento de 4% em volume no ano de 2015, segundo dado da Nielsen Retail Index de 2015 – empresa germânico-americana especializada em pesquisa de mercado. Ainda segundo o Nielsen de 2015, no verão brasileiro as vendas cresceram

Desta forma, existe ainda muito espaço para inovação no setor de proteção solar da indústria cosmética. Por exemplo, novos veículos para carreamento dos filtros solares recentemente desenvolvidos incluem nanoemulsões, microesferas, ciclodextrinas, lipossomas e nanopartículas (OLVERA-MARTÍNEZ *et al.*, 2005). Atualmente, dióxido de titânio (TiO<sub>2</sub>) e óxido de zinco (ZnO) são os filtros físicos mais utilizados na forma de nanopartículas em formulações fotoprotetoras. As nanopartículas de TiO<sub>2</sub> tem usualmente de 10 a 60 nm e quase sempre são revestidas por sílica ou alumina, para que a incorporação na emulsão seja facilitada. Entretanto, após a formulação, nota-se que ocorre formação de aglomerados das partículas, com tamanho de 30 a 150 nm (MORABITO *et al.* 2011), tamanho adequado para fotoproteção e a não permeação cutânea.

### **2.3 Nanotecnologia**

A nanotecnologia foi primeiramente apresentada, em 1959, pelo Nobel da Física Richard Feynman como “o controle e a manipulação da matéria em escala atômica”. O termo nanotecnologia foi introduzido em 1974 por Norio Taniguchi, da Universidade de Ciência de Tóquio, ao criar materiais com tamanho nanométricos (SILVA, 2008).

O princípio, e por vezes a vantagem, da nanotecnologia se baseia no fato de que materiais nanométricos podem apresentar propriedades químicas, físico-químicas e comportamentais diferentes daqueles em escalas maiores (WORD TECHNOLOGY MARKET, 2005). Essa tecnologia minimalista pode ser aplicada a diversas áreas do conhecimento, como por exemplo para o setor de cosméticos.

A classe de nanocosméticos, que compreende nanopartículas (NPs), ciclodextrinas, lipossomas e nanoemulsões é definida por COUTINHO *et al.*, (2015) como uma

formulação cosmética capaz de carregar ativos ou outros ingredientes nanoestruturados que apresenta eficiência superior aos veículos convencionais.

### **2.3.1 Nanocosméticos**

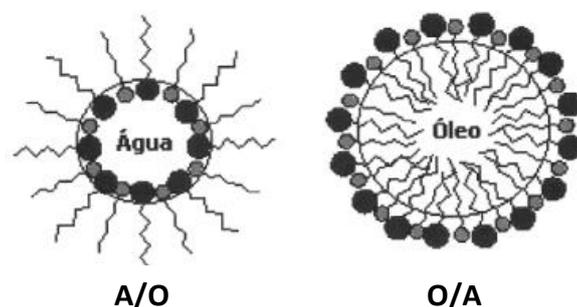
As principais vantagens de usar a nanotecnologia em formulações cosméticas são a proteção do ativo encapsulado contra possíveis degradações químicas ou enzimáticas, o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada e a retenção do ativo sobre a camada mais externa da pele, minimizando o potencial de absorção cutânea (FRONZA *et al.*, 2007). No caso do uso da nanotecnologia para encapsulamento de filtros solares, o aumento da estabilidade química dos filtros frente à radiação UV é uma vantagem ainda mais relevante. Nesse caso, enquanto as nanoemulsões não parecem afetar a estabilidade dos filtros solares, as nanocápsulas podem aumentar a fotoestabilidade dos filtros solares encapsulados em até 50% (COUTINHO *et al.*, 2015). Por outro lado, algumas nanopartículas podem ser tóxicas, a depender da composição química, forma, tamanho e envelhecimento da nanopartícula (BUZEA *et al.*, 2007).

Diversas empresas possuem em seu portfólio produtos nanométricos para uso na cosmetologia. A empresa SUNJIN CHEMICAL® comercializa nanopartículas de PMMA carregadas com avobenzona e outros filtros encapsulados, com tamanho médio variando de 200 a 700 nm de partículas mono ou polidispersas. O método de dispersão utilizado bem como a reação de polimerização não foram evidenciados. O produto é usado como filtro solar. A DOW® disponibiliza no mercado nanopartículas poliméricas conhecidas como SUNSPHERE®, que não contém ativos encapsulados, com tamanho médio de 325 nm, compostas pelo copolímero estireno/ alquil acrilato. Este sistema nanoparticulado é utilizado para aumentar o FPS das formulações de protetores solares sem a adição de novos filtros.

Além destes, diversos outros sistemas nanoparticulados estão sendo desenvolvidos e utilizados para melhorar a qualidade dos produtos cosméticos (COUTINHO *et al.*, 2015).

### 2.3.2 Métodos de dispersão para obtenção de nanoemulsões

As nanoemulsões, também chamadas microemulsões, são emulsões transparentes ou translúcidas que apresentam tamanho médio variando entre 50 e 200 nm (UGELSTADT *et al.*, 1973; NAKAJIMA *et al.*, 1993). Conforme observado na Figura 2.7, as emulsões incluem sistemas de gotas de água dispersas em óleo (A/O) e também o oposto (O/A). A obtenção de uma emulsão estável usualmente constitui o primeiro estágio para obtenção das nanopartículas poliméricas.



**Figura 2.7:** Estrutura das gotas de emulsões tipo óleo em água (O/A) e água em óleo (A/O) com superfície revestida de surfactante, com cabeça polar representada na figura pelo círculo e calda apolar representada pelas linhas (OLIVEIRA *et al.*, 2004).

Emulsões, que são dispersões coloidais de dois líquidos imiscíveis, são sistemas instáveis independentemente do tamanho das gotas da fase dispersa. Entretanto, miniemulsões podem apresentar estabilidade cinética, devido às taxas de coalescência muito baixas ou similares às taxas de quebraimento, em meios dispersos ou frente à mudança de temperatura, diferentemente das microemulsões, cuja estabilidade é

termodinâmica. Assim, fenômenos como floculação e coalescência não são comuns em microemulsões, tornando-as mais estáveis ao longo do tempo (TADROS *et al.*, 2004). A desestabilização das nanoemulsões pode ocorrer em função da presença de gotas de diferentes tamanhos que apresentam pressões internas distintas. Essa diferença de pressão resulta em um fluxo de massa por difusão das gotas menores para as gotas maiores, fenômeno conhecido como degradação difusional ou *Ostwald ripening* (TAYLOR, 1998), que se não controlado pode levar ao aumento do tamanho médio das gotas.

A estabilização dos sistemas nanoparticulados depende do tipo de tensoativo utilizado, tamanho das gotas, meio de dispersão, composição das fases dispersa e contínua, dentre outros. (TADROS *et al.*, 2004; ANTON *et al.*, 2008). Dentre estes, a escolha do tensoativo e do método de dispersão é muito relevante quando se pensa em eficiência e factibilidade do processo em escala industrial. Para a obtenção de nanoemulsões existem dois grandes grupos de meios dispersores mecânicos: métodos convencionais e alternativos, como descrito a seguir.

Para a obtenção de uma nanoemulsão, o meio dispersor deve garantir a criação da gota e a adição de surfactante na superfície da mesma, a fim de garantir a estabilidade do meio emulsificado na escala de tempo característica da aplicação (ANTON *et al.*, 2008).

### **2.3.2.1 Métodos convencionais**

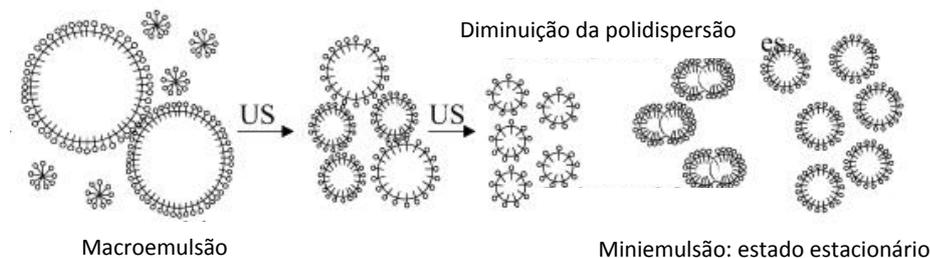
Os métodos de dispersão convencionais, atualmente utilizados para obtenção de nanoemulsões, são normalmente divididos em três categorias: rotor/estator, dispositivos de alta eficiência e homogeneizadores de alta pressão. Estes métodos apresentam

potencial aplicação para obtenção de nanopartículas poliméricas, uma vez que os parâmetros de emulsificação são relativamente bem controlados (ANTON *et al.*, 2008).

Dispositivos do tipo rotor/estator (UltraTurrax® e Omni® mixer) foram os primeiros estudados para a obtenção de nanoemulsões. A técnica de dispersão está baseada na velocidade de rotação e na geometria do sistema (ASUA, 2002). Entretanto, não proporcionam boa dispersão em relação à uniformidade dos tamanhos das gotas quando comparados com outros métodos, como o ultrassom (ABISMAIL *et al.*, 1999).

Na escala laboratorial, a categoria de dispositivos de alta eficiência é bastante difundida tendo o gerador de ultrassom (US) ou sonicador (SNC), como principal representante. A emulsificação por ultrassom foi utilizada pela primeira vez em 1927 (ABISMAIL *et al.*, 1999). O mecanismo empregado por esta técnica é conhecido como cavitação, ilustrado na Figura 2.8. A dispersão ocorre por conta das sucessivas flutuações de pressão em um líquido submetido a um dispositivo mecânico externo, gerador de ondas sonoras; ou seja, o sonicador provoca oscilações do meio fluido, que resultam na ruptura da fase dispersa na forma de gotas. A eficiência do processo de sonicação depende da composição das fases dispersa e contínua e da energia adicionada ao sistema (ANTON *et al.*, 2008).

Em geral, o ultrassom permite obter sistemas menos polidispersos e mais estáveis do que a agitação magnética e o sistema de rotor/estator (ABISMAIL *et al.*, 1999). Contudo, nem todo fluido é submetido simultaneamente à região de propagação das ondas (ASUA, 2002), não sendo possível garantir que todo o sistema emulsificado tenha dimensões nanométricas. Este problema está relacionado com a estrutura física e dimensões do sonicador, fato que dificulta o escalonamento industrial desta técnica



**Figura 2.9:** Esquema da formação de miniemulsão pelo sistema de ultrassom. (adaptado de ANTONIETTI *et al.*, 2002).

LORCA *et al.* (2012) prepararam nanopartículas de PMMA carregadas com benzofenona-3, utilizando homogeneizador de alta pressão como meio dispersor. PAIVA *et al.* (2014) fizeram trabalho similar para encapsular avobenzona.

Os métodos de dispersão usados para obtenção de miniemulsões podem estar baseados em técnicas distintas e que não usam força de cisalhamento ou dispositivos mecânicos. Segundo ANTON *et al.* (2008), por exemplo, as miniemulsões podem ser obtidas por métodos que alteram o comportamento físico-químico dos surfactantes, co-surfactantes ou excipientes da formulação. A emulsificação espontânea ocorre devido à rápida e específica difusão de um solvente orgânico da fase oleosa para a fase aquosa. Outro método alternativo importante é a inversão de fases pela temperatura, ou *phase inversion temperature (PIT) method*, em que a mudança de solubilidade do meio se dá em função do comportamento do surfactante frente à mudança de temperatura (TADROS *et al.*, 2004). Esses métodos, contudo, não são muito atrativos comercialmente por envolverem várias etapas e serem mais longos e complexos.

### 2.3.2.2 Método alternativo: Membrana SPG

Como os métodos de dispersão baseados em alta energia não permitem a obtenção de sistemas monodispersos há necessidade e oportunidade para desenvolvimento de novas técnicas de dispersão. Isso ocorre porque a estabilidade e o uso comercial das miniemulsões podem estar diretamente relacionados com o tamanho das gotas e a distribuição de tamanhos após o processo de dispersão (ASUA, 2002).

Os processos de dispersão com membranas estão em constante desenvolvimento e podem ser aplicadas para conduzir reações químicas, clarificação de líquidos e produção de moléculas, emulsões ou partículas, além da separação de componentes em misturas complexas. Vantagens como a alta seletividade, a alta área específica por unidade de volume, a possibilidade de promover emulsificação com menor demanda energética e de controle do grau de mistura entre duas fases torna o uso de membranas muito vantajoso em relação a outros processos mecânicos (CHARCOSSET, 2006, SPYROPOULOS, *et al.*, 2014).

Em 1988, durante o Encontro Anual da Sociedade de Engenharia Química no Japão, NAKASHIMA *et al.* (1991) propuseram uma técnica de emulsificação por membrana. A metodologia propõe a utilização de membranas de vidro microporosas para a obtenção de emulsões monodispersas (NAKASHIMA *et al.*, 1991). A membrana SPG (Shirasu Porus Glass), original foi obtida por meio da mistura a 1350 °C de carbonato de cálcio, ácido bórico e cinzas do vulcão Shirasu, situado na ilha de Kyushu ao sul do Japão. Após a fusão de tais elementos, o produto foi tratado com ácido para lixiviar o borato de cálcio e, assim, formar os poros da membrana. O tamanho médio dos poros da membrana depende da temperatura de recozimento, de maneira que foi possível obter poros com tamanho médio variando de 0,1 µm até dezenas de milímetros (NAKASHIMA *et al.*, 1991).

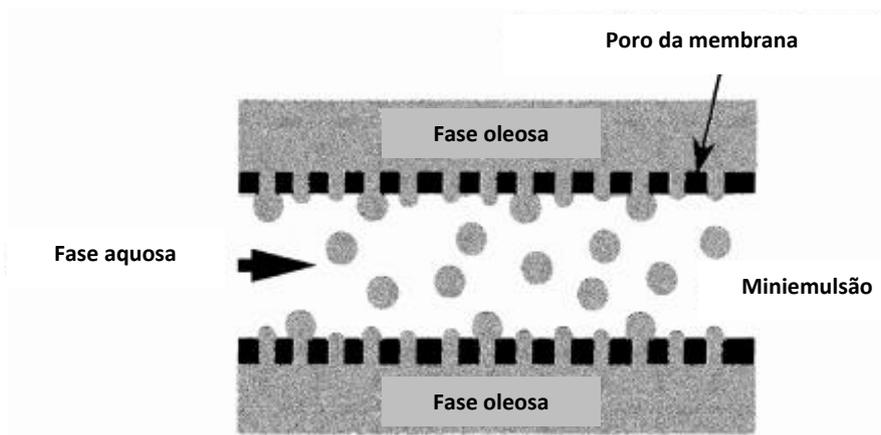
Emulsões podem ser obtidas com o uso de membrana SPG por meio da permeação da fase oleosa através da membrana e contato direto com a fase contínua, normalmente aquosa. O tamanho médio das gotas das emulsões obtidas, bem como a distribuição do tamanho das gotas depende do tamanho dos poros, da quantidade de surfactante usado e da pressão de permeação utilizada.

Um parâmetro importante do processo é a pressão crítica, dada pela Equação de Young-Laplace (2.2), que determina a menor diferença de pressão capaz de produzir gotas da fase dispersa. Na Equação (2.2),  $\gamma$  é a tensão interfacial entre a fase oleosa e a fase aquosa,  $D_m$  o diâmetro médio do poro da membrana e  $\theta$  é o ângulo de contato entre a fase dispersa e a superfície da membrana (VLADISAVLJEVIC *et al.*, 2005).

$$P_c = \frac{4\gamma \cdot \cos \theta}{D_m} \quad (\text{Equação 2.2})$$

O processo de extrusão tipo O/A realizado por uma membrana SPG hidrofílica é ilustrado na Figura 2.10. Nota-se que a fase aquosa é composta por água e surfactante e constitui a fase contínua. A fase oleosa permeia os poros, formando a miniemulsão.

Devido à alta reprodutibilidade do tamanho dos poros, a membrana SPG possibilita a obtenção de gotas de tamanho médio entre 1 e 60  $\mu\text{m}$ , com valor de *span* entre 0,26 e 0,45 nas condições ótimas de emulsificação. O valor de *span* é definido como  $(d_{90} - d_{10})/(d_{50})$ , em que  $d_x$  é o diâmetro correspondente a x % do volume de uma curva cumulativa de distribuição de tamanhos. O valor de *span* mede a variação relativa dos tamanhos das gotas (VLADISAVLJEVIC *et al.*, 2005) e pode ser utilizado como parâmetro para comparação da qualidade de dispersão.



**Figura 2.10:** Princípio de dispersão realizado pela membrana SPG para emulsão do tipo O/A (adaptado de NAKASHIMA *et al.*, 2000).

O aparato experimental requerido para o processo de dispersão com a membrana SPG é ilustrado na Figura 2.11. Durante o processo de emulsificação, a fase contínua é bombeada para o módulo que contém a membrana com auxílio de uma bomba de fluxo contínuo, enquanto a fase dispersa chega até o módulo por meio da pressão realizada no vaso, que controla a vazão de alimentação da fase dispersa.

Este novo processo de emulsificação tem atraído a comunidade científica, dada a baixa demanda energética para a etapa de cisalhamento, o melhor controle de tamanhos e da distribuição de tamanhos das partículas e a brandura do processo como reportado por LAOUINI *et al.*, (2012). Além desses, outras vantagens do uso da membrana SPG, são (MA, 2003):

- 1) poros uniformes podem gerar gotas uniformes, desde que o processo seja operado sob condições adequadas de emulsificação;
- 2) o tamanho médio das gotas é diretamente proporcional ao tamanho médio dos poros;

de inchamento das gotas e obtiveram partículas monodispersas de tamanho médio de 2,5 a 37  $\mu\text{m}$ . As partículas foram sintetizadas por polimerização em suspensão. Os autores destacaram o PMMA como polímero de grande interesse comercial devido às muitas aplicações como em sistemas lubrificantes, como aditivos, como borrachas, na preparação de cosméticos, etc.

Um estudo comparativo sobre a eficiência de preparação de nanopartículas produzidas por membranas SPG e membranas cerâmica  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ , realizado por VLADISAVLJEVIC *et al.*, (2004), mostrou que as membranas SPG proporcionam a obtenção de partículas mais homogêneas nas mesmas condições experimentais.

LAOUINI *et al.*, (2012) prepararam nanoemulsões de óleos graxos carregados com vitamina E com tamanho médio de 106 nm, utilizando uma membrana SPG hidrofílica de 0,9  $\mu\text{m}$ , pressão de 2,4 bar e fluxo contínuo de 33 mL/s. Os autores mostraram parâmetros de emulsificação otimizados para a preparação de nanoemulsões por meio da membrana SPG para uso tópico.

## **2.4 Polimerização em Miniemulsão**

Nanopartículas poliméricas são partículas coloidais cujos tamanhos se enquadram no intervalo característico de 10 a 1000 nm, preparadas a partir de polímeros naturais ou sintéticos (KREUTER, 1994). O termo nanopartículas abrange dois grupos que diferem em composição e organização estrutural: nanocápsulas e nanoesferas. As nanoesferas são matrizes poliméricas; ou seja, apresentam núcleo maciço e os ativos devem ser adsorvidos na superfície externa ou dissolvidos na matriz polímero. Por outro lado, as nanocápsulas são sistemas vesiculares que apresentam espaço interno, que podem atuar como reservatórios de substâncias hidrofílicas ou hidrofóbicas, a depender da natureza do meio e da rede polimérica. Logo, as nanocápsulas também são formas

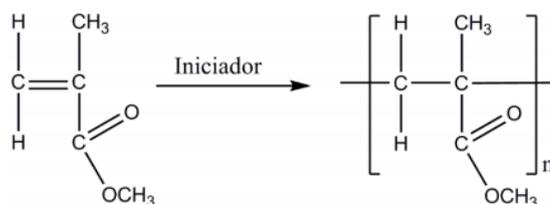
de partícula desejado e do sistema polimérico a ser obtido. No caso dos nanocosméticos, é desejável que sejam obtidas nanocápsulas de tamanho adequado para evitar a penetração nos poros cutâneos e com estrutura polimérica cristalina, que tende a apresentar menores taxas de difusão de ativos encapsulados que em polímeros amorfos (COUTINHO *et al.*, 2015). Além disso, o custo do processo e toxicidade também devem ser analisados.

A técnica de preparo de estruturas poliméricas por evaporação de solvente, embora bastante empregada na indústria farmacêutica, requer a purificação da partícula polimérica formada, uma vez que o processo envolve uma emulsão contendo polímero, solvente e ativo (SPERNARTH *et al.*, 2007). O processo de purificação usualmente se dá com a evaporação do solvente, justificando o nome da técnica. Como a evaporação requer calor e impõe a recuperação do solvente, a técnica é muitas vezes dispendiosa. Assim, é desejável que a preparação de partículas poliméricas possa ocorrer a partir de processos mais ecologicamente corretos.

Neste cenário, o processo de polimerização em miniemulsão vem se tornando uma alternativa cada vez mais consolidada para o preparo de NPs, uma vez que utiliza diretamente o monômero como fase dispersa e a água como fase contínua. A adição de surfactante é essencial para evitar a coalescência descontrolada do sistema somado à técnica de dispersão, é responsável pelo tamanho da gota obtida (ASUA, 2002). A polimerização ocorre normalmente por meio da adição de iniciador solúvel na fase contínua, que nucleia as gotas da miniemulsão após a decomposição na fase aquosa. Ou seja, as gotas atuam como nano-reatores (OLIVEIRA *et al.*, 2013) e não tem suas características alteradas ao longo da reação.

e consequente polimerização nas gotas é pouco provável; ou seja, as gotas não atuam como reatores como no caso da polimerização em miniemulsão. As principais vantagens dos processos em emulsão são: (i) a possibilidade de se obter elevados pesos moleculares e elevadas taxas de reações simultaneamente, devido à natureza compartimentalizada destes sistemas; (ii) facilidade de transferência de calor, devido à natureza heterogênea do meio; (iii) maior adequação a normas ambientais e possibilidade de uso do produto final diretamente, dispensando etapa de separação (ARAÚJO *et al.*, 2001).

A escolha do monômero a ser utilizado na polimerização em miniemulsão representa uma etapa muito importante, dado o potencial de toxicidade e custo do desenvolvimento. O metacrilato de metila (MMA) monômero precursor do poli(metacrilato de metila) (PMMA), conforme esquema de polimerização apresentado na Figura 2.14, é biocompatível e de baixa toxicidade, fatores que torna factível o uso desses compostos para aplicações cosméticas e/ou farmacêuticas (MENDES *et al.*, 2012). O PMMA foi produzido pela primeira vez em 1993 pela *Rohm and Haas Company* como alternativa ao uso de vidro, dada sua transparência e resistência à radiação UV (RESINEX, 2016).



**Figura 2.14:** Representação esquemática da reação de polimerização do PMMA.

LORCA *et al.*, (2012) utilizou o processo de polimerização em miniemulsão para produzir nanopartículas de PMMA carregadas com o filtro solar benzofenona-3 encapsulado, via homogeneizador de alta pressão. Os autores notaram o efeito de reticulação dos filtros na rede polimérica devido às altas massas molares obtidas após a incorporação dos ativos, indicando que a benzofenona-3 pode participar da reação. Além disso, mostraram que as formulações nanoestruturadas são mais seguras em relação à absorção sistêmica do que aquelas preparadas com ativos livres.

Nanopartículas de PMMA carregadas com avobenzona e benzofenona-3 encapsuladas foram produzidas, em separado, por PAIVA *et al.* (2015) via polimerização em miniemulsão. Os autores compararam a estabilidade de NPs poliméricas, lipossomas e nanoemulsões e notaram que as nanopartículas são mais estáveis ao longo do tempo e exibem alta eficiência de encapsulamento.

Segundo Portaria Nº 993/ANVISA de 10 de junho de 2013, as nanopartículas a serem utilizadas para aplicação cosmética devem apresentar tamanho superior a 100 nm.

## **2.5 Surfactantes**

Os surfactantes ou tensoativos são responsáveis por diminuir a tensão interfacial entre a fase contínua e a fase dispersa facilitando a etapa de dispersão. Além disso, o tipo de emulsão (A/O ou O/A) é determinado pelo volume das fases em questão, ordem de adição e natureza do surfactante (FRIBERG *et al.*, 1994).

Os tensoativos se associam espontaneamente em solução aquosa a partir de uma determinada concentração denominada de concentração micelar crítica (CMC), para formar micelas, que geralmente contêm de 60 a 100 moléculas do tensoativo. Abaixo da CMC, o tensoativo está predominantemente na forma livre solubilizada. A formação das

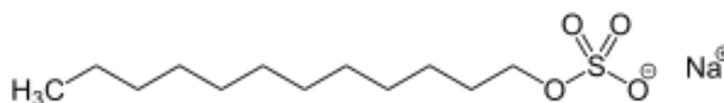
micelas depende da estrutura molecular do estabilizante e das condições do meio. As micelas são termodinamicamente estáveis e facilmente reprodutíveis (MANIASSO, 2001).

Nas reações de polimerização em miniemulsão, o surfactante deve ser mais solúvel na fase contínua e estar disponível para adsorção na superfície das gotas de óleo, formando um filme que minimize os efeitos do choque entre as partículas. Além disso, o surfactante deve ser eficiente mesmo em baixas concentrações, barato, seguro e não tóxico (ASUA, 2002).

Com o objetivo de respeitar os requisitos propostos por ASUA (2002), e seguindo recomendação de trabalhos anteriores do grupo, o presente trabalho propôs o estudo de dois surfactantes: lauril sulfato de sódio e lauril éter sulfato de sódio. Ambos os surfactantes são amplamente conhecidos nas áreas acadêmica e industrial.

#### *Lauril Sulfato de Sódio*

O lauril sulfato de sódio (LSS), ou dodecil sulfato de sódio, é um surfactante aniônico de massa molar igual a 288,38 g/mol. A Figura 2.15 ilustra a estrutura química desta molécula. A concentração micelar crítica (CMC) do LSS é 8,2 mM (AOUDIA, *et al.*, 2010).

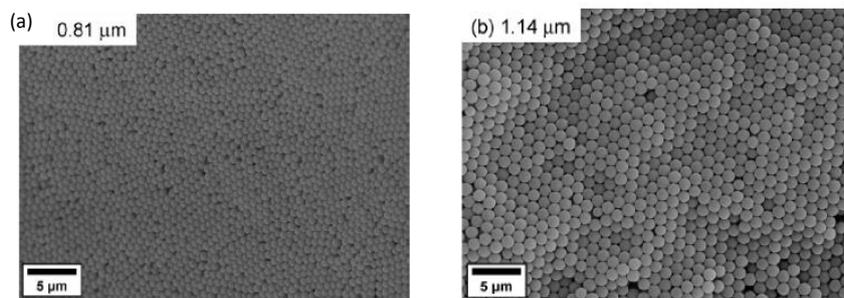


**Figura 2.15:** Estrutura química do lauril Sulfato de Sódio (LSS).



Partículas hidrofílicas desempenham melhor o efeito de estabilização de espumas em relação às partículas hidrofóbicas, uma vez que se acumulam na superfície da espuma, diminuindo a drenagem do filme e aumentando a estabilidade cinética do sistema (BINKS, 2002). Além disso, a estabilidade das espumas depende também do tamanho das partículas empregadas, forma, concentração, hidrofilicidade e tipo do surfactante utilizado no processo (PUGH, 1996).

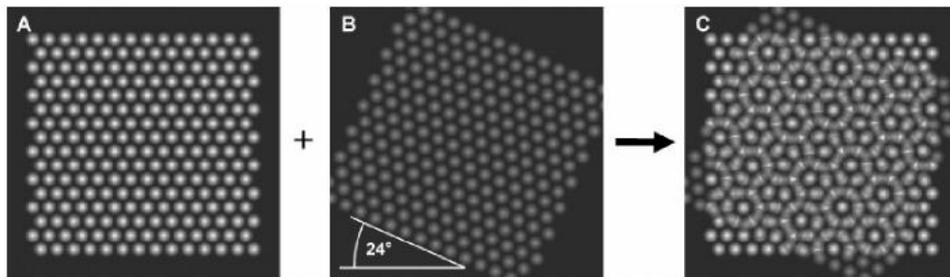
FUJII *et al.*, (2006) observaram a formação de monocamadas de partículas na superfície de látex polimérico após o processo natural de secagem. As imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV) apresentadas na Figura 2.17 mostram a elevada organização deste sistema. A elevada organização está relacionada ao tamanho homogêneo das partículas. Para sistemas de menores diâmetros, o índice de polidispersão costuma ser maior, de maneira que o empacotamento não apresenta elevada organização (WONG *et al.*, 2003).



**Figura 2.17:** Imagens de MEV de espumas estáveis preparadas com partículas de poli(N-vinilpirrolidona) estabilizada com poliestireno (PNVP-PS) de 0,81 μm e 1.14 μm (adaptado de FUJII *et al.*, 2006).

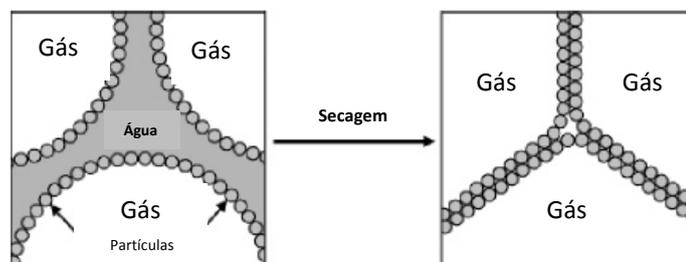
Nota-se que, independentemente do tamanho das partículas, o empacotamento das mesmas para a estabilização da espuma se dá de modo hexagonal. A fim de elucidar esta característica, FUJII *et al.*, (2006) fizeram uma simulação de como ocorre o

empacotamento, mostrado na Figura 2.18. Os autores sugeriram que, uma a uma, as camadas vão se depositando com certa rotação e que o resultado final é o empacotamento hexagonal das partículas. Este fenômeno, em que ocorre a sobreposição de dois padrões e resulta em são efeitos ópticos, é conhecido como padrão de Moiré FUJII *et al.*, (2006).



**Figura 2.18:** Ilustração do efeito óptico do padrão de Moiré: (a) monocamada com partículas empacotadas, (b) cópia da monocamada com rotação de  $24^\circ$  e (c) sobreposição das imagens para produzir o Padrão de Moiré (adaptado de FUJII *et al.*, 2006).

As camadas de partículas observadas nestes casos são formadas quando a superfícies das bolhas de ar adjacentes, estabilizadas por partículas do látex polimérico, são organizadas em conjunto, à medida que a água é drenada e a espuma seca (FUJII *et al.*, 2006), como ilustra a Figura 2.19.



**Figura 2.19:** Ilustração das gotas de ar estabilizadas por partículas antes e depois da secagem (adaptado de FUJII *et al.*, 2006).

NIKOLOV *et al.*, (1989) acreditam que, dada a formação de filmes finos por conta de espuma proveniente de meios formulados com surfactantes aniônicos, efeitos ópticos podem ser notados. Entretanto, existem poucos relatos na literatura sobre o fenômeno de iridescência atrelado à estabilização e secagem de espumas.

A iridescência, ou série de efeitos brilhantes com todas ou algumas cores do arco-íris, ocorre possivelmente em virtude de inúmeras reflexões da luz entre as camadas formadas por partículas coloidais altamente organizadas. A depender do ângulo observado, o látex seco pode apresentar diferentes cores: fenômeno conhecido como difração ou Lei de Bragg (FUJII *et al.*, 2006).

O látex estabilizado e formado por partículas organizadas é de grande interesse para alguns campos da ciência, como fotônica, a produção e uso de cosméticos e de bens de consumo como bijuterias plásticas (MURREY *et al.*, 1995).

Finalmente, conclui-se que a soma dos fatores:

- 1) látex polimérico de partículas de tamanho homogêneo;
- 2) uso de surfactantes aniônicos em solução;
- 3) e formação de uma interface água-ar;

é potencial para a formação de camadas de NPs altamente organizadas e que apresentam iridescência.

## **2.6 Comentários Finais**

Os danos à pele causados pela exposição à radiação solar podem ser minimizados com o uso diário e frequente de um protetor solar. Atualmente, as

formulações fotoprotetoras constituem produtos potenciais para implementação de inovação em relação à forma galênica, texturas e benefícios. Dessa forma, o uso da nanotecnologia neste ramo da indústria cosmética apresenta várias vantagens pois pode promover o encapsulamento dos filtros solares, aumentando o tempo hábil de proteção. Também pode melhorar as características sensoriais das formulações, porque os ativos oleosos podem ser encapsulados, e melhora a segurança do produto, minimizando uma possível absorção sistêmica e fotodegradação.

A classe de nanocosméticos abrange principalmente as nanoemulsões, os lipossomas, as ciclodextrinas e as nanopartículas poliméricas. Esta última classe já foi estudada por LORCA *et al.*, (2012) e PAIVA *et al.*, (2014). Ambos os autores destacaram a preparação de NPs de PMMA com filtro solar encapsulado utilizando homogeneizador de alta pressão como meio de dispersão.

A fim de elucidar as vantagens e desvantagens da técnica de dispersão via membrana SPG, alternativa aos métodos convencionais, o presente trabalho tem por objetivo principal preparar nanopartículas de poli(metacrilato de metila) com os filtros solares avobenzona e octocrileno encapsulados com mediação de membrana SPG e verificar aspectos relacionados à distribuição do tamanho de partículas e eficácia do produto. Além disso, pretende-se estudar a influência do tipo de surfactante na miniemulsão durante o encapsulamento de octocrileno, cujos efeitos ainda não foram estudados.

# *Capítulo III*

## *Objetivos*

### **3.1 Objetivos**

#### **3.1.1 Objetivo Geral**

Produzir nanopartículas poliméricas de poli(metacrilato de metila) carregadas com filtro solar, avobenzona e octocrileno, encapsulados por meio de processo de dispersão mediado por membrana de vidro (SPG) e submetidos à polimerização em miniemulsão.

#### **3.1.2 Objetivos específicos**

Os objetivos específicos estabelecidos para este trabalho são:

- comparar o uso de dois diferentes meios de dispersão, membrana SPG e sonicador, na etapa de emulsificação;
- promover o encapsulamento dos filtros solares avobenzona e octocrileno simultaneamente à reação de polimerização radicalar, tipo polimerização em minimeulsão;
- verificar a influência da quantidade de ativo encapsulado nas propriedades das NPs obtidas;
- avaliar a influência do tipo de surfactante utilizado, lauril sulfato de sódio e lauril éter sulfato de sódio, nas propriedades das NPs;
- comparar o efeito do encapsulamento sobre o desempenho dos ativos em termos de fator de proteção solar.

# *Capítulo IV*

## *Materiais e Métodos*

Neste capítulo são descritos os materiais, as metodologias e os equipamentos utilizados para o desenvolvimento e caracterização dos produtos obtidos neste trabalho. Exceto informações em contrário, os reagentes foram utilizados como recebidos, sem uso de qualquer etapa de purificação.

### **4.1.1 Reagentes e Equipamentos**

#### *Reagentes*

1. Lauril sulfato de sódio (LSS), fornecido pela Vetec Química Fina, com teor mínimo de 90 %, utilizado como surfactante na preparação da miniemulsão;
2. Lauril éter sulfato de sódio (LESS), fornecido pela MAPRIC em água, com teor mínimo de 27%, utilizado como surfactante na obtenção da miniemulsão;
3. Metacrilato de metila (MMA), fornecido pela Sigma Aldrich com pureza mínima de 99,5 %, utilizado como monômero na polimerização em miniemulsão;
4. Bicarbonato de sódio ( $\text{NaHCO}_3$ ), fornecido pela Proquimios com pureza mínima de 99,7 %, utilizado como tampão na polimerização em miniemulsão;
5. Água destilada, usada no preparo das soluções persulfato de potássio, lauril sulfato de sódio, bicarbonato de sódio e na análise de distribuição de tamanho de partículas;
6. Avobenzona (AVO), fornecido pela Comércio e Indústria Farmos com 99% de pureza;

7. Octocrileno (OCT), fornecido pela Comércio e Indústria Farmos com 99% de pureza.
8. Persulfato de potássio ( $K_2S_2O_8$ ), fornecido pela Vetec Química Fina, com pureza mínima de 99 %, utilizado como iniciador das reações de polimerização em miniemulsão;
9. Etanol P.A., fornecido pela Vetec Química Fina com 99,8 % de pureza, usado no preparo das soluções de leitura no espectrofotômetro UV-Vis;
10. Tetrahidrofurano (THF) grau HPLC/Spectro, fornecido pela Tedia Company Inc., utilizado nas análises de GPC como fase móvel e na solubilização das respectivas amostras;
11. Hidroquinona, fornecida pela Vetec Química Fina, teor: 91%, usada como inibidor da reação de polimerização;
12. Acetonitrila (ACN), grau HPLC, fornecida pela Spectro, utilizada nas análises de HPLC, como fase móvel e na solubilização das respectivas amostras.

#### *Equipamentos e acessórios*

1. Goniômetro automático (Dataphysics, Modelo OCA20), equipamento utilizado para medida da tensão interfacial;
2. Microscópio eletrônico de varredura (MEV) (FEI Company, Modelo Quanta 200), utilizado para visualização da estrutura morfológica da membrana SPG;
3. Metalizador Quorum Modelo Q150R ES, usado para preparo das amostras analisadas por MEV;
4. Malvern Instruments ZetaSizer, modelo Nano-ZS, usado para a determinação da distribuição de tamanhos de partícula por espalhamento dinâmico de luz;

5. Balança analítica (BEL Equipamentos Analíticos LTDA, modelo U210A), utilizada na pesagem de reagentes e produtos reacionais;
6. Béqueres de 100 mL, utilizados para preparo de soluções e pesagem de reagentes;
7. Placa de agitação (IKA, modelo C-MAG HS7), utilizada para homogeneização das soluções;
8. Sonicador (Branson Digital Sonifier®, modelo 450) (SNC) equipado com câmara acústica, utilizado para dispersão das nanoemulsões;
9. Membrana SPG (High Speed Mini Kit KH-125, Japão), utilizada como meio dispersor com propriedades de membrana hidrofílica e com diâmetro de poro nominal de 0,1  $\mu\text{m}$ .
10. Mini-reator de vidro (EasyMax™ 102 - Mettler Toledo) encamisado, equipado com termopar, agitador e condensador, utilizado para a realização das reações de polimerização;
11. Espectrofotômetro UV-VIS (Perkin-Elmer, modelo Lambda 35), utilizado para as análises de eficiência de encapsulação;
12. Membranas para filtração (ISOPORE™) de policarbonato com 25 mm de diâmetro de poro utilizadas para a filtração das amostras no suporte para filtração SWINEX®;
13. Seringas descartáveis de 10,0 mL sem agulha (SR – Saldanha Rodrigues LTDA.), usadas para a filtração antes da análise no espectrofotômetro;
14. Balança analítica (BEL Equipamentos Analíticos LTDA, modelo U210A), utilizada na pesagem de reagentes e produtos reacionais;
15. Cromatógrafo (Viscotek, modelo GPC Max VE 2001). Utilizado para determinação das massas molares dos polímeros;

16. HPLC preparativo Jasco, equipado com bomba PU-2087 Plus, amostrador automático AS-2059 Plus, forno para coluna CO-2060 Plus, detector UV-2077 Plus com quatro canais simultâneos e controladora LC-NET II - ADC Jasco;
17. A Coluna de HPLC C18, fornecida pela FORTIS TECHNOLOGIES, de espessura de 5 um com 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro;
18. Metalizador Quorum Modelo Q150R ES, para preparo das amostras MEV;
19. Analisador térmico da marca Perkin Elmer (modelo STA-6000), utilizado para determinação da temperatura de degradação dos filtros solares e das nanopartículas.

#### **4.1.2 Formulações fotoprotetoras**

##### *Reagentes*

1. Nanopartículas poliméricas de PMMA com AVO e OCT encapsulados, produzidas ao longo deste trabalho por meio da membrana SPG, utilizadas como filtros solares;
2. Fenoxietanol concentrado, fornecido pela Symrise, utilizado como agente conservante;
3. Ácido esteárico, fornecido pela Wilmar com 53% de matéria prima ativa, utilizado como emulsionante;
4. Álcool cetílico, fornecido pela Kao, utilizado como emulsionante com pureza mínima de 95 %;

5. Álcool estearílico concentrado, fornecido pela BASF, utilizado como emulsionante;
6. Isoestearato de glicerila concentrado, fornecido pela Gattefosse, de utilizado como emulsionante;
7. Diisopropil Sebacate, fornecido pela Stearinerie Dubois, utilizado como emoliente com pureza mínima de 98 %;
8. Glicerina, fornecida pela Oxiteno, utilizada como agente umectante com 99,7 % de pureza;
9. Goma Xantana, distribuída por Arnaud, utilizada como gelificante da emulsão com 99,5% de pureza;
10. Trietolamina, fornecido pela Dow Chemical, utilizada como neutralizante com 99% de pureza;
11. Água destilada, utilizada como fase contínua da emulsão cosmética;
12. Avobenzona (AVO), fornecido pela Comércio e Indústria Farmos com 99% de pureza;
13. Octocrileno (OCT), fornecido pela Comércio e Indústria Farmos com 99% de pureza.

#### *Equipamentos e acessórios*

O produto de fotoproteção foi desenvolvido com os seguintes equipamentos:

1. VMI Rayneri Modelo TURBOTEST, utilizado para agitação e homogeneização da emulsão;
2. Placa de aquecimento, para manter a temperatura de 75 °C, ideal para este tipo de emulsificação;
3. Ultraviolet Transmittance Analyzer Labsphere® UV-2000s, equipamento de transmitância utilizado na medida de FPS *in vitro*;
4. Placas de PMMA tipo HD Helioplate®, Helioscreen, substrato utilizado no teste de FPS *in vitro*.

## 4.2 Métodos

### 4.2.1 Nanoemulsões

Em trabalhos anteriores do grupo, foram obtidas nanopartículas de tamanho médio de 76 nm, utilizando-se 2% de LSS como surfactante (PAIVA *et al.*, 2014). Uma vez que o objetivo do presente trabalho foi o de obter nanopartículas de tamanho médio usual para aplicações cosméticas, ou seja, em torno de 100 nm segundo Portaria N°993 da ANVISA, optou-se por estudar a influência da quantidade de LSS nesta propriedade. Aproveitando a demanda experimental, comparou-se ainda a influência da amplitude do sonificador no tamanho das nanopartículas. A Tabela 4.1 apresenta as condições utilizadas nos quatro experimentos realizados com esse objetivo, nomeados de U1 a U4.

**Tabela 4.1:** Análise de parâmetros que influenciam o tamanho médio das nanopartículas.

Experimento	SDS	Técnica de Dispersão
<b>U1</b>	1%	50% por 5 min
<b>U2</b>	1%	20% por 5 min
<b>U3</b>	5%	20% por 5 min
<b>U4</b>	5%	50% por 5 min

As concentrações de avobenzona e octocrileno posteriormente encapsuladas foram variadas de acordo com a taxa máxima determinada de 30% em relação à massa do monômero. Duas opções foram estudadas: (i) 15% de cada filtro solar e (ii) 10% de AVO com 20% de OCT. Os tamanhos das partículas obtidas foram analisados e comparados.

## 4.2.2 Reações

### 4.2.2.1 Nanoemulsões de MMA

O preparo das nanoemulsões de MMA foi baseado no trabalho de LORCA *et al.*, (2012), devido à simplicidade e eficiência da reação. A quantidade e a funcionalidade de cada reagente utilizado são apresentados na Tabela 4.2.

**Tabela 4.2:** Receita experimental utilizada para obtenção de nanoemulsão de MMA.

<i>Reagente</i>	<i>Função</i>	<i>Quantidade</i>
<b>Lauril Sulfato de Sódio</b>	Tensoativo	0.16 g
<b>Bicarbonato de Sódio</b>	Agente Tamponante	0.06 g
<b>Água</b>	Solvente	64.0 mL
<b>Metacrilato de metila</b>	Monômero	16.0 g

A fase aquosa da miniemulsão foi preparada por meio da solubilização do tensoativo e do agente tamponante. Neste caso, a fase oleosa era constituída apenas pelo monômero. Após obtenção das duas fases distintas, ambas eram colocadas em contato e submetidas ao equipamento de dispersão do óleo na água.

Como meios dispersores foram utilizadas e comparadas duas técnicas: (i) sonicador e (ii) membrana SPG. Os equipamentos usados são apresentadas na Figura 4.1. No caso da dispersão por meio do sonicador, o sistema bifásico foi submetido à potência de 450 W com 20% de amplitude, durante 5 minutos sob temperatura

**Tabela 4.4:** Formulação fotoprotetora preparada com as nanopartículas de PMMA carregadas com filtros solares.

<i>Fase Oleosa</i>		
<b>Matéria-Prima</b>	<b>Função</b>	<b>%</b>
<b>Ácido Esteárico</b>	Emulsionante	8
<b>Álcool Cetílico</b>	Emulsionante	1,5
<b>Álcool Estearílico</b>	Co-Emulsionante	1,5
<b>Isoestearato de Glicerila</b>	Co-Emulsionante	3
<b>Diisopropil Sebacate</b>	Emoliente	7
<i>Fase Aquosa</i>		
<b>Glicerina</b>	Umectante	5
<b>Goma Xantana</b>	Gelificante	1
<b>Trietolamina</b>	Neutralizante	1
<b>Fenóxi-etanol</b>	Preservante	0,5
<b>NPS-02</b>	Filtro Solar	5
<b>Água</b>	Solvente	66,5

A quantidade de filtro solar presente em 5% de nanopartícula de PMMA equivale a 0,584% de filtro solar livre. As formulações cosméticas foram feitas com auxílio de um agitador mecânico mantido a 1500 rpm por 15 minutos e seguindo procedimento padrão de emulsificação, em que ambas as fases são aquecidas a 75 °C antes de serem misturadas.

**Tabela 4.5:** Formulação fotoprotetora preparada com filtros solares livres.

<i>Fase Olesoa</i>		
<b>Matéria-Prima</b>	<b>Função</b>	<b>%</b>
<b>Ácido Esteárico</b>	Emulsionante	8
<b>Álcool Cetílico</b>	Emulsionante	1,5
<b>Álcool Estearílico</b>	Co-Emulsionante	1,5
<b>Isoestearato de Glicerila</b>	Co-Emulsionante	3
<b>Diisopropil Sebacate</b>	Emoliente	7
<b>Avobenzona</b>	Filtro Solar	0,584
<b>Octocrileno</b>	Filtro Solar	0,584

<i>Fase Aquosa</i>		
<b>Glicerina</b>	Umectante	5
<b>Goma Xantana</b>	Gelificante	1
<b>Trietolamina</b>	Neutralizante	1
<b>Fenóxi-etanol</b>	Preservante	0,5
<b>Água</b>	Solvente	70,332

### 4.3 Caracterizações

#### 4.3.1 Análise Gravimétrica

A análise gravimétrica consiste em determinar, por diferença de massa, a quantidade de um dado elemento presente em uma amostra. No caso de uma polimerização, representa a razão entre a massa de polímero presente no reator, em dado tempo, e a quantidade inicial de monômero. Uma alíquota foi retirada do meio da reação e pesada em uma cápsula de papel alumínio, contendo hidroquinona, agente de terminação da reação. Este sistema foi deixado na capela de recirculação por 12 h para secagem natural do látex. A conversão (X) da reação foi calculada a partir da Equação 4.1.

$$X = \frac{M_f}{\varphi \cdot M_a} \quad (\text{Equação 4.1})$$

em que  $M_f$  é a massa do polímero seco já descontada a massa da cápsula e da hidroquinona,  $\phi$  é a fração orgânica do sistema e  $M_a$  é a massa da alíquota retirada do reator.

#### 4.3.2 Distribuição e diâmetro médio das partículas

A determinação da distribuição de tamanhos de partículas representa uma das mais importantes análises deste trabalho. A determinação foi feita por meio da técnica de espalhamento dinâmico de luz, utilizando o analisador de tamanhos de partícula da marca Malvern Instruments ZetaSizer, modelo Nano-ZS. Esta análise se baseia no espalhamento dinâmico da luz (DLS – *Dynamic Light Scattering*), associado ao movimento das partículas em um meio sujeito ao movimento browniano (SCHMITZ, 1990). A distribuição e o diâmetro médio das partículas podem ser expressos em função da intensidade da luz espalhada, do volume ou número de partículas. A fim de obter o resultado mais representativo, este trabalho expressa tal propriedade por número de partículas.

Para a realização da análise, foram utilizadas uma gota de amostra, adicionadas a cubetas de quartzo de volume de 1 mL e contendo água destilada.

O PDI, ou índice de polidispersão, indica o grau de dispersão do sistema e é calculado pelo equipamento segundo a Equação 4.2.

$$PDI = \left( \frac{\sigma}{d_m} \right)^2 \quad (\text{Equação 4.2})$$

em que  $\sigma$  é o desvio padrão e  $d_m$  o diâmetro médio. De maneira que, quanto menor o PDI maior a homogeneidade do sistema.

### **4.3.3 Espectro de Absorção na Região Ultravioleta e Visível (UV-Vis)**

O espectrofotômetro UV-VIS da marca Perkin-Elmer, modelo Lambda 35, foi utilizado para determinar a faixa de absorção de radiação UV das suspensões de nanopartículas, com e sem ativos encapsulados, e o perfil de absorção dos filtros solares. A técnica consiste na passagem de um feixe de luz monocromática, obtida por meio de um prisma e uma fenda estreita, na solução com posterior determinação da quantidade de luz absorvida em um certo intervalo de frequências por intermédio de uma célula fotoelétrica (LEE, 1999).

Soluções de 0,1 g/L de avobenzona e octocrileno foram preparadas em etanol para a determinação do comprimento de onda de máxima absorção. Posteriormente, as amostras dos sistemas nanoestruturados também foram solubilizadas em etanol, filtradas com filtros de seringa de 0,20 µm e analisadas no espectrofotômetro UV-Vis.

### **4.3.4 Tensão Interfacial**

A cinética de adsorção do agente surfactante na interface óleo-água é um fator importante durante o processo de emulsificação por membranas. Para que as gotas recém-formadas não coalesçam, é essencial que a interface seja ocupada rapidamente pelas moléculas do surfactante (VLADISAVLJEVIC, 2004). A tensão interfacial entre a fase oleosa (15% AVO, 15% de OCT e MMA) e fase aquosa (água, 0,5% de LSS e 0,375% NaHCO<sub>3</sub>), foi determinada com auxílio de um goniômetro. Neste equipamento as fases são colocadas em contato por meio de uma seringa automática que injeta volumes fixos de fase oleosa na fase aquosa, por meio de uma bomba injetada no sistema, até que a gota se desprenda da ponta da agulha. A tensão interfacial é medida momentos antes do desprendimento.

### 4.3.5 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

A CLAE é uma metodologia utilizada para a quantificação cromatográfica de muitos compostos presentes em diversos tipos de amostras apresentando a vantagem de ser rápida e oferecer alta resolução. (GUIMARÃES *et al.*, 1997). A técnica está baseada nas diferenças de interação de compostos de mistura com a coluna cromatográfica.

Neste trabalho, os filtro solares encapsulados foram quantificados por CLAE equipada com um detector espectrofotométrico, usando uma curva padrão. Os cromatogramas obtidos foram usados para caracterizar a eficiência do processo de encapsulação. O método empregado para esta análise foi baseado em um trabalho anterior do grupo de e está descrito na Tabela 4.5 (LORCA *et al.*, 2012).

**Tabela 4.5:** Condições cromatográficas.

Fase Estacionária	Coluna de fase reversa Symmetry 3,9 x 150 mm CLC-ODS (Waters) – octadecil silano, granulação de 5 µm.
Fase Móvel	CH <sub>3</sub> CN - Acetonitrila
Vazão	1,0 mL/min
Injeção de Amostra	20 µL
λ de quantificação	Octocrileno: 307 nm Avobenzona: 358 nm
Temperatura do forno de coluna	30 °C
Tempo de corrida	7 minutos

As curvas de calibração foram obtidas a partir da injeção de 1, 2, 5, 7, 10, 15, 20, 25 e 30 µL de soluções de 1,0 g/L de AVO e OCT em acetonitrila. As amostras foram

preparadas pesando-se 50,0 mg dos polímeros com ativos encapsulados e obtendo soluções de 1 g/L, em balão volumétrico de 50 mL, usando a fase móvel como diluente. Antes das análises, as soluções foram filtradas com filtro de seringa de 0,20 µm.

#### **4.3.6 Cromatografia de Permeação em Gel (GPC)**

As análises foram realizadas em um cromatógrafo de permeação em gel da marca Viscotek (modelo GPC Max VE 2001), equipados com um detector refratométrico da marca Viscotek (modelo VE 3580) e um conjunto de colunas lineares da marca Shodex (modelos KF-804L e KF-805L), com tamanhos máximos de poro de  $1,5 \times 10^3$  e  $5 \times 10^3$  Å. O equipamento foi calibrado com padrões de poliestireno com massas molares na faixa de  $5 \times 10^3$  a  $1 \times 10^6$  Da.

A técnica foi utilizada para a determinação das massas molares dos polímeros obtidos após a polimerização em miniemulsão. A técnica de GPC determina as massas molares médias numéricas e ponderais em função da interação das cadeias poliméricas de diferentes tamanhos com os poros da coluna do gel.

Para a realização da análise foram solubilizados 3 mg da amostra em 3 mL do solvente tetrahidrofurano (THF). As análises foram realizadas a 40 °C, usando como fase móvel o solvente THF, a uma vazão constante de 1,0 mL/min.

#### **4.3.7 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)**

As análises de microscopia eletrônica de varredura foram utilizadas para caracterização da estrutura morfológica das nanopartículas poliméricas e da membrana SPG. As análises foram realizadas no equipamento da marca FEI Company (modelo Quanta 200) equipado com filamento de tungstênio e resolução de 10 nm, operando

com tensão de 30 kV. O metalizador com ouro utilizado foi o Quorum modelo Q150R ES.

#### **4.3.8 Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)**

A técnica de espectroscopia na região do infravermelho médio com transformada de Fourier se baseia na absorção de luz com comprimento de onda igual à frequência de vibração específica entre as ligações químicas de uma dada molécula. A técnica de FTIR é muito utilizada para identificação de compostos. Tais frequências dependem da forma da superfície de energia potencial da molécula, da geometria molecular e das massas dos átomos que a constituem (SILVERSTEIN *et al.*, 2005).

As amostras foram analisadas sem utilização de solvente, na temperatura ambiente, e avaliadas em modo de refletância com resolução  $4\text{ cm}^{-1}$  entre  $500$  e  $4000\text{ cm}^{-1}$ . Os espectros foram reportados como médias de três medidas independentes.

#### **4.3.9 Análise Termogravimétrica (TGA)**

A termogravimetria é uma técnica destrutiva, utilizada para caracterizar a variação da massa da amostra em função da temperatura empregada durante o teste. As análises de TGA foram realizadas com amostras de 10 mg em um analisador térmico da marca Perkin Elmer (modelo STA-6000), na faixa de  $50$  a  $700\text{ }^{\circ}\text{C}$ , com taxa de aquecimento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$  e sob atmosfera inerte, por conta da utilização de nitrogênio na vazão de  $20\text{ mL}/\text{min}$ .

#### **4.3.10 Determinação do FPS *in vitro***

O Fator de Proteção Solar *in vitro* e os comprimentos de onda crítico das formulações cosméticas desenvolvidas, com e sem as nanopartículas de PMMA com

AVO e OCT encapsulados, foi determinado por meio do equipamento Ultraviolet Transmittance Analyzer, UV-2000S, Labsphere®, ilustrado na Figura 4.3. Este equipamento simula o teste de FPS realizado *in vivo*, uma vez que emite radiação UV sobre uma placa rugosa de PMMA (HD, Helioplate, Helioscreen) e mensura a transmissão de luz com auxílio da Equação 4.3.

$$FPS\ in\ vitro = \frac{\sum_{290nm}^{400\ nm} E(\lambda).I(\lambda)}{\sum_{290nm}^{400nm} E(\lambda).I(\lambda).T(\lambda)} \quad (\text{Equação 4.3})$$

em que  $E(\lambda)$  é o espectro de ação eritematosa,  $I(\lambda)$  é a irradiância espectral simulada na faixa UV e  $T(\lambda)$  é a transmitância espectral de cada formulação, obtidos no comprimento de onda  $\lambda$  (DIFFEY, 1997). O produto  $E(\lambda).I(\lambda)$  é padronizado em função do comprimento de onda.

Para a calibração do equipamento, foi utilizada uma placa de PMMA com 1,0 mg de glicerina espalhado uniformemente com o dedo segundo metodologia COLIPA. (COLIPA, 2006). Para a formulação protetora, foram aplicados 15,0 mg de amostra sobre a placa, ou 0,60 mg/cm<sup>2</sup>, equivalente a uma quantidade inferior àquela determinada para a proteção solar, de 2,0 mg/ cm<sup>2</sup>, para que não houvesse saturação do equipamento. As placas secaram, à temperatura ambiente, durante 15 minutos antes de serem analisadas (FERRERO *et al.*, 2006; COUTEAU *et al.*, 2007). Ao todo foram feitas cinco placas, com leituras em cinco pontos distintos, para cada formulação.

# *Capítulo V*

## *Resultados e Discussão*

Neste capítulo serão apresentados os resultados mais relevantes obtidos na dissertação. Inicialmente, apresenta-se a caracterização das membranas utilizadas neste trabalho. Em seguida, foi avaliado o preparo das nanoemulsões pelos dois métodos adotados nesta pesquisa: sonicação e dispersão com membrana SPG. As nanopartículas obtidas foram caracterizadas quanto à morfologia, tamanho e distribuição de partículas, espectro UV-VIS, espectro FTIR, degradação térmica, cromatografia líquida de alta eficiência e distribuição de massas molares do polímero. Por fim, a eficiência das formulações contendo os filtros livres ou encapsulados foi avaliada por meio de testes de SPF *in vitro*.

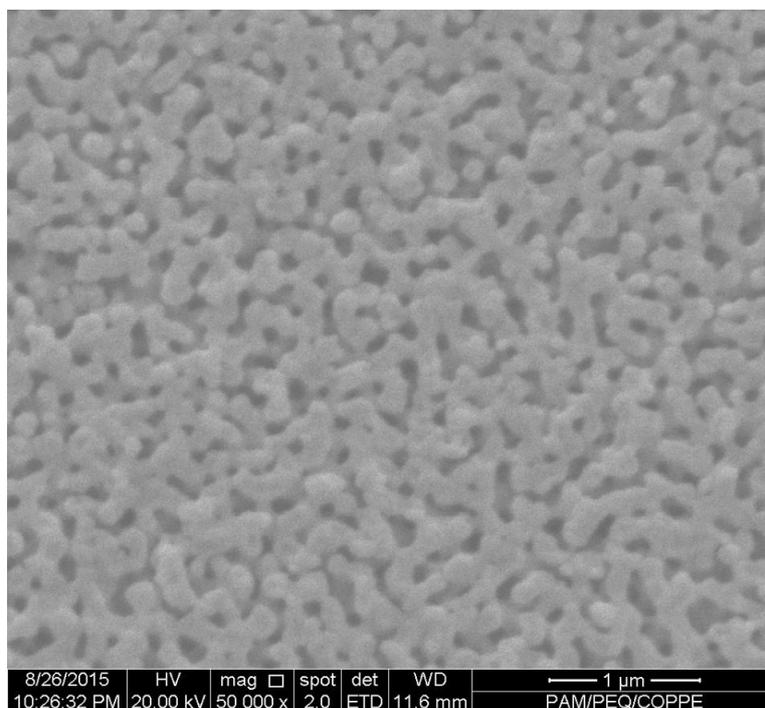
### **5.1 Caracterização da membrana SPG**

A membrana SPG hidrofílica, com diâmetro de poro nominal de 0,1  $\mu\text{m}$ , utilizada para obtenção das NPs foi inicialmente caracterizada, a fim de avaliar as melhores condições operacionais para o processo de emulsificação. Além disso, o conhecimento deste equipamento se fez necessário, e interessante, dado que o presente trabalho foi o primeiro desenvolvido pelos grupos de pesquisas LMSCP e PAM com esta tecnologia.

#### **12.1.1 Morfologia da membrana SPG**

A análise de MEV possibilitou o estudo da estrutura morfológica da membrana SPG. Os poros da membrana foram observados, com resolução de 50.000x, como

mostra a Figura 5.1. Observa-se a presença de poros interconectados, com um diâmetro aproximado em torno de  $0,1\mu\text{m}$ , em concordância com os dados do fabricante. Deve-se perceber que a estrutura do poro não é a de uma placa perfurada, mas a de uma rede sinuosa e completa de poros que se espalham e se interconectam no meio.



**Figura 5.1:** Estrutura morfológica da membrana SPG hidrofílica com diâmetro nominal de poro de  $0,1\mu\text{m}$ , 125 mm de comprimento, 5 mm de diâmetro externo e 0,4 mm de espessura, obtidas a partir de análise de MEV (vista frontal da face que entra em contato com a fase oleosa – superfície superior externa).

### 5.1.2 Pressão crítica

A fim de determinar a pressão mínima necessária para intrusão da fase oleosa nos poros da membrana e conseqüentemente para a dispersão na fase aquosa contínua, foi necessário o cálculo da pressão crítica, utilizando o modelo de Laplace. Para tanto, foi necessário obter o valor da tensão interfacial entre as fases oleosa e aquosa, conforme apresenta a Tabela 5.1. Como comparação, determinou-se também a tensão

interfacial entre a fase oleosa e a água pura e fase oleosa e água com 0,5% do surfactante LESS. Como pode ser observada, a presença de 0,5% de LSS impacta consideravelmente a tensão interfacial do sistema. Dada uma tensão interfacial mais baixa, a pressão crítica obtida também é reduzida em relação ao meio constituído por água pura.

**Tabela 5.1:** Tensão interfacial entre a fase oleosa (monômero MMA e filtros solares) e a fase aquosa, na presença ou ausência do surfactante.

<b>Fase aquosa</b>	<b><math>\gamma</math> (mNm)</b>
<b>Água pura</b>	30,92
<b>Com 0,5% de LESS</b>	16,73
<b>Com 0,5% de LSS</b>	8,47

Foi utilizada a equação de Laplace (Equação 2.1) para calcular a pressão crítica ( $P_c$ ) da membrana SPG hidrofílica de 0,1  $\mu\text{m}$ . Neste cálculo, considerou-se que os poros são aproximadamente cilíndricos e que o ângulo de contato da fase aquosa, que impregna os poros da membrana, é igual a  $0^\circ$  (molhamento perfeito). Assim, para este caso, a pressão crítica calculada foi de:

$$P_c = 0,043 \text{ Pa}$$

Devido às aproximações feitas para este cálculo, para a emulsificação via membrana SPG utilizou-se pressão de 0,14 MPa. Este valor está bem acima da  $P_c$  e, portanto, é suficiente para intrusão da fase oleosa e consequente formação de gotas, como de fato observado nas seções que seguem.

## 5.2 Nanoemulsões de Metacrilato de Metila

A obtenção de nanopartículas poliméricas pelo método de polimerização em miniemulsão tem como primeiro estágio a formação das nanoemulsões. Como apresentado no Capítulo IV, para o preparo das nanoemulsões utilizou-se o monômero MMA, contendo ou não os filtros solares solubilizados, como fase oleosa. O meio orgânico foi disperso na fase aquosa, constituída de água e surfactante.

Neste trabalho, a etapa de dispersão da fase oleosa foi realizada por sonicador (SNC) ou por membrana SPG, com o objetivo de comparar os dois métodos selecionados. Embora o homogeneizador de alta pressão e o de alto cisalhamento (do tipo UltraTurrax®) também constituam meios de dispersões muito utilizados para obtenção de nanoemulsões (ASUA, 2002), optou-se por comparar apenas os métodos SNC e SPG: o primeiro muito utilizado em escala de laboratório e o segundo mais adequado para o escalonamento industrial.

Os testes iniciais foram feitos com apenas o monômero na fase oleosa, na ausência dos filtros, a fim de verificar a influência da presença dos ativos no tamanho da nanoemulsões produzidas com sonicador. No presente trabalho os surfactantes estudados foram o LSS e LESS, surfactantes aniônicos, de altas massas molares e com diferentes CMC, como apresentado no Capítulo II.

O preparo de nanoemulsões de MMA com e sem ativos encapsulados já havia sido abordado em outro recente trabalho do grupo (PAIVA *et al.*, 2014). Contudo, o trabalho utilizou homogeneizador de alta pressão como meio dispersor e apenas abordou o encapsulamento de 30% de avobenzona, quantidade que não altera a viscosidade da fase oleosa de forma significativa.

### 5.2.1 Nanoemulsões via sonicador (SNC)

O estudo de diferentes concentrações de tensoativos durante o processo de obtenção de nanoemulsões de MMA via SNC mostrou que 1% de LSS gera tamanhos médios de gota ligeiramente maiores do que obtidos com 5% de LSS, como esperado. Mostrou ainda que a frequência do sonicador não influencia de maneira significativa os tamanhos médios das partículas, conforme dados da Tabela 5.2. Portanto, o fator determinante do tamanho das gotas é a quantidade de surfactante.

**Tabela 5.2:** Estudo dos parâmetros que influenciam o tamanho médio das nanoemulsões.

Experimento	SDS	Técnica de Dispersão	Tamanho médio (nm)
U1	1%	50% por 5 min	79,83 ± 0,81
U2	1%	20% por 5 min	78,87 ± 1,72
U3	5%	20% por 5 min	56,19 ± 2,26
U4	5%	50% por 5 min	60,09 ± 1,36

As Figuras de 5.2 a 5.5 mostram as distribuições de tamanho das NPs obtidas nos ensaios U1 a U4. É possível notar que a distribuição de tamanhos das miniemulsões (nanoemulsões) é deslocada para valores de diâmetros maiores em função de alguns efeitos importantes. Em primeiro lugar, como o PMMA é mais denso que o MMA, ocorre contração de volume das partículas. Em segundo lugar, é mais difícil amostrar a miniemulsão que o látex, quando as partículas estão formadas e sólidas. Finalmente, e mais importante, o excesso de surfactante pode causar a nucleação das micelas, causando a ocorrência simultânea de polimerização em emulsão, como parece ocorrer nas reações U3 e U4. Em função da menor quantidade de LSS e a melhor homogeneização, a polimerização em miniemulsão parece ocorrer de forma clássica apenas na reação U1.

separado. É necessário avaliar a combinação e sinergia dos filtros utilizados na formulação (GASPAR, 2006). Como dito no Capítulo II, o filtro solar AVO é fotoinstável e pode ser estabilizado a partir do rearranjo dos elétrons deslocados pela radiação UVA (CHETELAIN *et al.*, 2001).

Segundo patente da L'Oréal (US 5538716), o filtro solar UVA avobenzona pode ser estabilizado pelo filtro UVB octocrileno. Para que o encapsulamento e estabilidade da AVO fossem garantidos neste trabalho, investigaram-se duas diferentes proporções de filtros UVA e UVB: uma concentração mínima dos filtro (razão 1:1) e outra opção com maior concentração de octocrileno.

São apresentados na Tabela 5.3 os resultados de distribuição média de tamanho de partículas obtidas em função das diferentes fases oleosas. A concentração final de 30% de filtro solar, em relação à massa do monômero, foi mantida igual a do trabalho de LORCA (2012).

Nota-se que o tamanho médio das gotas das nanoemulsões dos testes 01 e 02 não variou significativamente. Por outro lado, quando a fase oleosa era formada apenas por MMA, o tamanho das gotas da nanoemulsão foi menor quando a nanoemulsão foi preparada sob as mesmas condições experimentais, em função da menor viscosidade do meio.

Como o trabalho de PAIVA (2014) mostrou que os tamanhos das nanoemulsões de MMA preparadas com e sem 30% de avobenzona eram similares e que esta quantidade de filtro não altera a viscosidade da fase oleosa significativamente, admite-se que o filtro solar octocrileno é o responsável pela alteração da viscosidade da fase oleosa no presente trabalho, gerando maior tamanho de nanopartícula, já que a etapa de quebra e formação da gota ocorre de modo mais lento. Esse resultado é confirmado pelo

teste 03, em que se observa aumento pronunciado do tamanho de partículas com o aumento da carga de octocrileno.

**Tabela 5.3:** Resultado da influência da composição da fase oleosa no tamanho das nanopartículas de PMMA.

Teste	% de Ativo ( $m_{ativo}/m_{monômero}$ )	Tamanho médio das nanogotas (nm)
MMA	---	121,1 ± 0,60
* 01	15% AVO + 15% OCT	149,6 ± 1,08
02	10% AVO + 20% OCT	149,8 ± 2,13
03	30% OCT	270,8 ± 3,27

Em busca de um procedimento experimental que contemplasse a estabilização da avobenzona, optou-se por dar continuidade aos ensaios utilizando a razão 1:1 entre os filtros solares. Para o encapsulamento de octocrileno puro, a quantidade foi mantida 30% para permitir a análise com base em uma mesma carga de filtro solar.

### 5.2.2 Nanoemulsões via membrana SPG

A membrana hidrofílica SPG foi utilizada como meio dispersor para preparação de nanoemulsões usando um processo alternativo aos métodos convencionais. As distribuições de tamanho de gotas das nanoemulsões são mostradas nas Figuras 5.7 e 5.8. Para as nanogotas de MMA o tamanho médio foi de 89,33 nm ( $\pm 11,97$ ) e para as nanogotas de MMA carregadas com filtro solar o tamanho médio foi de 93,86 nm ( $\pm 14,02$ ) considerando apenas a curva em vermelho na figura 5.8. As composições das emulsões usadas nesses testes foram as mesmas utilizadas na seção anterior, com 0,5 % de LSS e 30% de carga de filtro solar.

A primeira observação importante para o método mediado por membrana SPG é que o volume de nanoemulsão produzido em uma única etapa foi o triplo daquele

### 5.3.1 Distribuição de tamanho de partícula

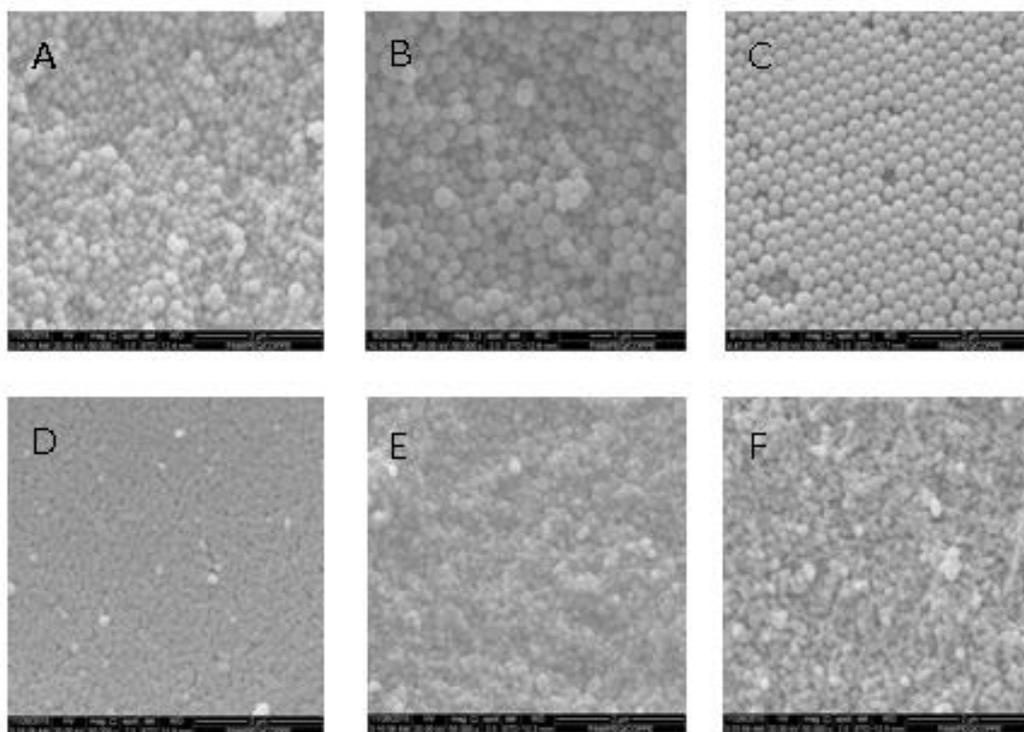
A comparação das distribuições de tamanho de partícula é o aspecto mais importante para o presente trabalho, uma vez que as membranas SPG são conhecidas por proporcionarem a obtenção de distribuições de tamanhos mais homogêneas (VLADISAVLJEVI *et al.*, 2003). Essa propriedade é importante para viabilizar o uso do produto em aplicações farmacêuticas e cosméticas (COUTINHO *et al.*, 2015).

Como ilustrado nas Figuras 5.10 e 5.11 e na Tabela 5.5, o tamanho médio das nanopartículas de PMMA preparadas por técnicas de SPG ou SNC na ausência de filtros solares foi semelhante; contudo, a distribuição de tamanhos foi mais estreita para a membrana SPG. Esse resultado já podia ser esperado, com base nos relatos da literatura.

Na presença dos filtros, o cenário foi um pouco diferente, pois as distribuições de tamanhos e os tamanhos médios também foram distintos. Nota-se que no processo mediado pela membrana SPG o tamanho médio das partículas foi muito menor (em torno de 60 nm para a NPS-02) do que o obtido por sonicação (em torno de 234 nm para a NPU-02) no caso das misturas dos filtros. Isso mostra uma sensibilidade menor do processo à natureza de carga no caso do processo mediado por membrana, o que é adequado para a produção industrial. Além disso, as distribuições de tamanho foram muito mais estreitas quando as partículas foram preparadas com a mediação das membranas, como esperado. Esse resultado mostra a superioridade do método de emulsificação por membranas para a obtenção de nanopartículas com propriedades mais controladas.

A Figura 5.12 confirma a menor sensibilidade das distribuições de tamanho para as NPs carregadas com octocrileno obtidas com intermediação da membrana SPG. Contudo, a adição do octocrileno afeta os resultados obtidos com a membrana SPG e com o uso do sonificador. Conforme já comentado, o octocrileno é um filtro solar de

Visivelmente, as NPs obtidas por sonicação são maiores, conforme já observado pela técnica de espalhamento de luz. As Figuras 5.14 (C) e (D) se destacam pela elevada organização das NPs e pela óbvia homogeneidade das partículas produzidas.



**Figura 5.14:** Imagens MEV dos sistemas nanoestruturados A) NPU-01, B) NPU-02, C) NPU-03, D) NPS-01, E) NPS-02 e F) NPS-03.

A Figura 5.15 mostra o aspecto macroscópico das nanopartículas registradas na Figura 5.14 (C). Nota-se o fenômeno de reflexão de luz na região do visível, conhecido como iridescência. As nanopartículas obtidas por sonicação, em que 30% de OCT foram encapsulados (NPS-03) na presença de LESS como surfactante, mostraram-se altamente uniformes e organizadas. A alta organização do sistema e o fenômeno de iridescência ocorreram provavelmente em função da estabilização da espuma do LESS pelas nanopartículas poliméricas, conforme descrito no Capítulo II e abordado com maior profundidade no Apêndice A.

Na Tabela 5.7 é possível notar o percentual de perda de massa para cada temperatura de degradação das amostras e dos ativos.

**Tabela 5.7:** Perda de massa em função do intervalo para temperatura de cada amostra de polímero produzida

<b>Amostra</b>	<b>Intervalo de temperatura (°C)</b>	<b>Perda de massa (%)</b>
<b>NPU-01</b>	50 – 220	2,0
	220 – 330	33,1
	330 – 700	62,7
<b>NPU - 02</b>	50 – 220	5,3
	220 – 330	25,1
	330 – 700	69,3
<b>NPU - 03</b>	50 – 220	1,7
	220 – 330	72,9
	330 – 700	24,6
<b>NPS - 01</b>	50 – 220	4,7
	220 – 330	21,8
	330 – 700	70,2
<b>NPS -02</b>	50 – 220	14,7
	220 – 330	10,9
	330 – 7000	72,9
<b>NPS - 03</b>	50 – 340	33,1
	340 – 700	65,6
<b>Avobenzona</b>	50 – 300	31,6
	300 – 700	67,7
<b>Octocrileno</b>	50 – 300	26,6
	300 – 700	73,4

Segundo KASHIWAGI *et al.* (1986), a degradação térmica do PMMA oriundo de uma reação de polimerização radicalar, acontece em três principais etapas. Na primeira etapa, por volta de 165 °C, ocorre a ruptura de ligações H-H; a segunda, por

que os ativos interagem fortemente com as cadeias poliméricas, promovendo reticulação entre as cadeias. Além disso, as perdas na etapa de emulsificação e manipulação da emulsão podem ter contribuído para reduzir a fração encapsulada.

**Tabela 5.8** Avaliação da liberação dos filtros solares das NPs na presença de solvente orgânico.

<b>Filtro Solar</b>	<b>Amostra</b>	<b>Eficiência de extração (%)</b>
<b>Avobenzona</b>	NPU - 02	32,49
	NPS - 02	33,10
<b>Octocrileno</b>	NPU - 02	25,30
	NPU - 03	27,98
	NPS - 02	27,23
	NPS - 03	9,58

Este resultado de baixa capacidade de extração pode ser um indicativo de que não há liberação dos ativos após encapsulamento. Estas características tornam as NPs ainda mais adequadas à indústria de cosméticos.

#### **5.4 Avaliação do FPS *in vitro***

Os testes de FPS *in vitro* foram feitos seguindo a metodologia COLIPA, largamente utilizada em produtos industrializados em todo o mundo (COLIPA, 2006). Na Tabela 5.9 são apresentados resultados *in vitro* das formulações feitas com as nanopartículas de PMMA contendo avobenzona e octocrileno preparadas com mediação de membrana SPG (NPS-02), e outra contendo as quantidades similares dos mesmos filtros solares, porém na forma livre.

**Tabela 5.9:** Valores de FPS *in vitro* das formulações fotoprotetoras.

<b>Amostra</b>	<b>FPS <i>in vitro</i></b>	<b><math>\lambda_c</math> (nm)</b>
<b>NPS-02</b>	2,4 ± 0,1	380
<b>Filtros Livres</b>	4,7 ± 2,0	381

Os resultados de FPS mostram que as nanopartículas apresentam fator de proteção solar. Os resultados baixos podem ser explicados uma vez que o teste de FPS não quantifica a radiação UVA refletida ou absorvida, apenas a radiação UVB. Além disso, para o caso das nanopartículas parte dos filtros encontrava-se reticulado no polímero. Fato que pode ter contribuído para a redução de FPS.

Conforme pode ser observado na Figura 5.31, o espectro de absorção da formulação fotoprotetora é mais intenso na região UVA, corroborando com os resultados obtidos pela análise de FPS *in vitro*. Na Figura 5.19, apresentada anteriormente, já era possível notar a predominância das NPs na região do UVA e maior área do pico para as NPs do que para os filtros solares livres.

A diferença observada no resultado de FPS para as formulações fotoprotetoras em estudo não são significativas devido à variabilidade da técnica. Para todos os efeitos, assume-se que os ativos encapsulados apresentam o mesmo FPS *in vitro* dos ativos livres, o que já agrega valor ao produto, uma vez que existem outras vantagens, como não absorção cutânea, a melhor característica sensorial do produto e a fotoestabilização dos filtros como relatado por COUTINHO *et al.* (2015), já que a nanopartícula também reflete e dispersa a radiação UV. Além disso, as formulações continham apenas 0,584 % do total de cada ativo. Segundo ANVISA (2006), a avobenzona e o octocrileno podem ser utilizados em concentrações de até 5% e 10%, respectivamente. O que encoraja o aumento do FPS com o aumento da concentração de filtros solares.

# *Capítulo VI*

## *Conclusões*

Neste capítulo são apresentadas as conclusões e sugestões para trabalho futuros.

### **6.1 Conclusões**

Após estudo e comparação dos dados obtidos, conclui-se que a membrana SPG apresentou-se como potencial técnica de dispersão para obtenção de nanopartículas poliméricas com ativos encapsulados uma vez que proporcionou menor variação do tamanho das partículas e distribuição mais homogênea do que aquelas obtidas pela técnica convencional de sonicação. Com a membrana SPG foi possível obter nanopartículas com 30% de filtro solar encapsulado, que apresentaram propriedades físico-química semelhantes às das partículas sem ativos. Apesar do tamanho das nanopartículas obtidas via SPG ser menor do que 100 nm, acredita-se que a aplicação em formulações cosméticas seja factível, uma vez que existem no mercado filtros inorgânicos de tamanho igual ou inferior. Além disso, verificou-se que o tamanho de partícula pode ser variado em função da viscosidade da fase oleosa e das condições de operação.

A reação de polimerização em miniemulsão atingiu conversões de 100% sob condições reacionais simples, podendo ser executada facilmente em uma planta industrial.

Para o encapsulamento de octocrileno, a técnica de sonicação se mostrou mais eficiente para obtenção de um sistema monodisperso, resultando no fenômeno de

iridescência. Este fenômeno se encontra diretamente relacionado à formação de estruturas organizadas pelas nanopartículas poliméricas.

Os testes de espectroscopia UV-VIS e FPS *in vitro* mostraram que as nanopartículas de PMMA desenvolvidas via membrana SPG com filtros solares encapsulados podem ser utilizadas como filtro solar que absorve e reflete radiação UVA em formulações cosméticas.

## **6.2 Sugestões para trabalho futuros**

Há um longo caminho pela frente para que estas nanopartículas possam ser, enfim, utilizadas pela indústria cosmética. Para que isso aconteça, sugerem-se como possíveis trabalhos futuros a realização de testes de fotoestabilidade da avobenzona encapsulada, a formulação com diferentes filtros solares em sinergia com as nanopartículas, a avaliação do FPS *in vivo*, bem como o testes de UVA-PF e testes de penetração cutânea das NPs.

Em relação à membrana SPG, propõe-se que sejam feitos estudos para escalonamento do processo de dispersão, uma vez que os resultados de distribuição de tamanho e encapsulamento foram promissores, bem como a análise do tempo de vida da membrana. Além disso, outros ativos podem ser encapsulados por meio do processo com membrana SPG e o estudo da flexibilidade da membrana de vidro em relação ao tamanho de NP preparadas também pode ser relevante.

Outra sugestão é executar as análises físico-químicas das nanopartículas com filtro solar encapsulado com o mesmo solvente, a fim de minimizar possíveis variações do sistema.

Finalmente, é importante entender como as condições de operação afetam as características do produto final, em particular as distribuições de tamanhos de partículas.

# Capítulo VII

## Referências Bibliográficas

AGÊNCIA NACIONAL de VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), 2003, **Guia para avaliação da segurança de produtos cosméticos**.

AGÊNCIA NACIONAL de VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), 2006, **RESOLUÇÃO - RDC Nº 47, DE 16 DE MARÇO DE 2006**.

AGÊNCIA NACIONAL de VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), 2008, **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos: uma abordagem sobre os ensaios físicos e químicos**.

ABISMAIL, B., CANSELIER, J.P., WILHELM, A.M., DELMAS, H., GOURDON, C, 1999, “Emulsification by ultrasound: drop size distribution and stability”. **Ultrasonic Sonochemistry**, v. 6, p. 75–83.

ABIHPEC – Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal e Cosméticos, 2016, “Workshop do ITEHPEC debate proteção solar”. Disponível em: <https://www.abihpec.org.br/2016/03/workshop-do-itehpec-debate-protecao-solar/>. Acesso em 18 de abril de 2016.

AFONSO, S., HORITA, J. P., 2014, “Photodegradation of avobenzone: Stabilization effect of antioxidants”, **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 140, p. 136-140.

ANTON, N., BENOIT, J. P., SAULNIER, P., 2008, “Design and production of nanoparticles formulated from nano-emulsion templates-a review”, **Journal of Controlled Release**, v. 128, p. 185-199.

ANTONIETTI, M., LANDFESTER, K., 2002, “Polyreactions in Miniemulsions”, **Progress in Polymer Science**, v. 27, p. 689-757.

AOUDIA, M., AL-HADDABI, B., AL-HARTHI, Z., AL-RUBKHI, A., 2010, “Sodium Lauryl Ether Sulfate Micellization and Water Solubility Enhancement Towards Naphthalene and Pyrene: Effect of the Degree of Ethoxylation”, **Journal of Surfactants and Detergents**, v. 13, p. 103–111.

ARAÚJO O., GIUDICI, R., SALDIVAR, E., RAY, W. H., 2001, “Modeling and experimental studies of emulsion copolymerization systems. I. Experimental results”, **Journal of Applied Polymer Science**, v. 79, p. 2360.

ASUA, J, 2002, “Miniemulsion polymerization”. **Progress in Polymer Science**, v. 27, p. 1283-1346.

BACHELOR, M.A., BOWDEN, G.T., 2004, “UVA-mediated activation of signaling pathways involved in skin tumor promotion and progression”, **Seminars in Cancer Biology**, v. 14, p. 131–138.

BAILO, V. P., LIMA, A. C., 2012, “Nanotecnologia aplicada à fotoproteção”, **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 93, n°3, p. 271-278.

BALOGH, T. S., VELASCO, M. V. L., PEDRIALI, C. A., KANEKO, T. M., BABY, A. R., 2011, “Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção”, **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n° 4, p. 732-42.

BEDONVÁ, H., AKRMAN, J., KREJC, A., KUBA, L., JROVA, L., KEJLOVA, K., KOLAROVA, H., BRABEC, M., MALY, M., 2007, “In vitro approaches to evaluation of Sun Protection Factor”, **Toxicology in Vitro**, v. 21, p. 1268–1275.

BINKS, B P., 2002, “Particles as surfactants-similarities and differences”, **Current Opinion in Colloid and Interface Science**, v. 7, p. 21-41.

BUZEA, C., PACHECO, L., ROBBIE K., 2007, “Nanomaterials and nanoparticles: sources and toxicity”, **Biointerphases**, v. 2, p. 17-71.

CHARCOSSET, C, 2006, “Membrane processes in biotechnology: An overview”. **Biotechnology Advances**. v. 24, p. 482–492.

CHETELAIN, E., GABARD, B., 2001, “Photostabilization of Butyl methoxydibenzoylmethane (Avobenzone) and Ethylhexyl methoxycinnamate by Bis-ethylhexyloxyphenolmethoxyphenyl triazine (Tinosorb S), a New UV Broadband Filter”, **Photochemistry and Photobiology**, v. 74, p. 401–406.

COLIPA, 2006 “The European Cosmetic, Toiletry and perfumary Association – International Sun Protection Factor (SPF) Test Method”- [www.colipa.com](http://www.colipa.com)

COUTEAU, C., FAURE, A., FORTIN, J., PAPARIS EVA., COIFFARD, L. J. M., 2007, “Study of the photostability of 18 sunscreens in creams by measuring the SPF in vitro”. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 44, p. 270-273.

COUTINHO, C. S. C., SANTOS, E. P., MANSUR, C. R, 2015, “Nanosystems in Photoprotection”. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 15, p. 9679–9688.

COSMÉTICOSBR, 2016. Disponível em: <http://www.cosmeticosbr.com.br/conteudo/article/tendencias-e-preferencias-do-novo-consumidor-de-beleza/>. Acessado em 02 de abril de 2016.

DENNIS, L. K., FREEMAN, L. E. B., VANBEEK, M.J., 2003, “Sunscreen use and the risk for melanoma: a quantitative review”. **Annals of Intern Medicine** v. 139, p. 966–978.

- DIFFEY, B. L., 1997, “Indices of protection from *in vitro* assay of sunscreens”. In: LOWE, N.J.; SHAATH, M.A.; PATHAK, M.A. **Sunscreens Development, Evaluation, and Regulatory Aspects**. New York: Marcel Dekker, p. 589-600.
- FERREIRO, L., PISSAVINI, M., DEHAIS, A., MARGUERIE, S., ZASTROW, L., 2006, “Importance of substrate roughness for *in vitro* sun protection assessment”. **International Federation of Societies of Cosmetic Chemist Magazine**, v. 9, n° 2.
- FLOR, J., DAVOLOS, M.D., 2007, “Protetores Solares”, **Química Nova**, v. 30, n° 1, pp. 153-158.
- FRIBERG, S.E., JONES, S., 1994, Kirk–Othmer the **Encyclopedia of Chemical Technology**, v. 9, n° 4, Wiley New York, p. 393–413.
- FRONZA, T., GUTERRES, S. S., POHLMANN, A. R., TEIXEIRA, H. F. 2007. “Nanocosméticos: Em direção ao estabelecimento de marcos regulatórios”. **UFRGS, Porto Alegre**.
- FUJII, S., IDDON, P. D., RYAN, A. J., ARMES, S. P., 2006, “Aqueous Particulate Foams Stabilized Solely with polymer Latex Particles”, **Lagmuir**, v. 22, p. 7512-7520.
- GASPAR, L.R., CAMPOS, P. M. B. G. M., 2006, “Evaluation of the photostability of different UV filter combinations in a sunscreen”, **International Journal of Pharmaceutics**, v. 307, p. 123–128.
- GECKELER KE, STIRN J, 1993, “Polyreaktionen – Mechanismen, Systematik, Relevanz”, **Naturwissenschaften**, v. 80, p. 487–500.
- GUANGHUI M. 2003. “Control of polymer particle size using porous glass membrane emulsification” **China particuology**, v. 01, n° 3, p. 105-114.
- GUIMARÃES, L. F. L., COLLINS, C. H., 1997, “Cromatografia líquida de alta eficiência”. In: COLLINS, C. H., BRAGA, G. L., BONATO, P. S. **Introdução a métodos cromatográficos**. São Paulo: Unicamp, p. 183-195.
- GOBIZ HSM-125, KOREA. Acessado em janeiro de 2016.  
([http://www.gobizkorea.com/catalog/product\\_view.jsp?blogId=mct&objId=963446](http://www.gobizkorea.com/catalog/product_view.jsp?blogId=mct&objId=963446))
- GONÇALVES, T.S.F, 2010, “O Uso do Protetor Solar por Alunos do Curso de Formação de Oficiais da Escola de Saúde do Exército para a Prevenção do Câncer de Pele”, Trabalho de Conclusão de Curso, **Escola de Saúde do Exército**, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- GONTIJO, T. G., PUGLIESI, M. C., ARAÚJO, F. M., 2009, “Fotoproteção”, **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 01, n° 4, p. 186-192.

- HE, Y.; THOMAN, Y.; LEYRER, R. J.; RIEGER, J., 2006, "Iridescent Colors from Films Made of Polymeric Core-Shell Particles", **Polymer Bulletin**, v. 57, p. 785–796.
- KALLAVANIJAYA, P., LIM, H. W., 2005, "Photoprotection", **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 52, p. 937-959.
- KASHIWAGI, T., INABI, A., HAMINS, A., 1989, "Behavior of Primary Radicals During Thermal Degradation of Poly(methyl methacrylate)", **Polymer Degradation and Stability**, v. 26, p. 161-184.
- KASHIWAGI, T., INABA, A., BROWN, J. E., HATADA, K., KITAYAMA, T., MASUDA, E., 1986, "Effects of weak linkages on the thermal and oxidative degradation of poly(methyl methacrylates)", **Macromolecules**, v. 19, n. 8, p. 2160–2168.
- KITZMILLER, E. L., MILLER, C. M., SUDOL, D., EL-AASSER, M., 1995 "Miniemulsion Polymerization: An approach to control copolymer composition", **Macromolecular Symposia**, v. 92, p. 157-168.
- KOCKLER, J., OELGEMÖLLER, M., ROBERTSON, S., GLASS, B., 2012, "Photostability of sunscreens" **Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews**, v. 13, p. 91–110.
- KREUTER, J., 1994, "Nanoparticles", **Colloidal drug delivery systems** New York: **Marcel Dekker**, v. 66, p. 219–342.
- LAOUINI, A., FESSI, H., CHARCOSSET, C., 2012, "Membrane emulsification: A promising alternative for vitamin E encapsulation within nano-emulsion", **Journal of Membrane Science**, v. 423-424, p. 85-96.
- LAUTENSCHLAGER, S., WULF, H. C., PITTELKOW, M. R., 2007, "Photoprotection", **Lancet**, v. 370, p. 528–37.
- LEE, J. D., 1999, "**Química Inorgânica: não tão concisa**", editora Edgard Blucher.
- LENZI, M. K., SILVA, F. M., LIMA, E. L., PINTO, J.C, 2003, "Semibatch styrene suspension polymerization process". **Journal of Applied Polymer Science**, v. 89, p. 3021-3038.
- LENZI, M. K., SILVA, F. M., LIMA, E. L., PINTO, J.C, 2004, "Modelagem da Polimerização Simultânea de Estireno em Suspensão e Emulsão", **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 14, nº 2, p. 112-121.
- LORCA, B.S.S.; BESSA, E.S.; NELE, M.; SANTOS, E.P.; PINTO, J.C., 2012, "Preparation of PMMA Nanoparticles Loaded with Benzophenone-3 through Miniemulsion Polymerization", **Macromolecular Symposia** v. 319, p. 246–250.
- MA, G., 2003, "Control of polymer particle size using porous glass membrane emulsification a review", **China particuology**, v. 1, nº. 3, p. 105-114.

MANCIBO, S.E., HU, J.Y., 2014, "Sunscreen - A Review of Health Benefits, Regulations, and Controversies", **Dermatologic Clinics**, v.32, n° 3, pp. 427-438.

MANIASSO, N., 2001, "Ambientes micelares em química analítica", **Química Nova**, v. 24, n°. 1, p. 87-93.

MELQUIADES, F.L., FERREIRA, D.D., APPOLONI, C.R., LONNI, A. A. S. G., MINARDI, F., 2007, "Análise de bloqueadores solares através da metodologia de EDXRF", **Publicação Técnica do Laboratório de Física Nuclear Aplicada**, v. 11, n° 1, p. 1-21.

MENDES, A.N., HUBBER, I., SIQUEIRA, M., BARBOSA, G.M., MOREIRA D.L., HOLANDINO, C., PINTO, J.C., NELE, M., 2012, "Preparation and Cytotoxicity of Poly(Methyl Methacrylate) Nanoparticles for Drug Encapsulation", **Macromolecular Symposia**, v. 319, p. 34-40.

MORABITO, K., SHAPLEY, N.C., STEELEY, K.G., TRIPATHI, A., 2011, "Review of Sunscreen and the Emergence of Non-Conventional Absorbers and their Applications in Ultraviolet Protection", **International Journal of Cosmetic Science**, v. 33, p. 385-390.

MURRAY, C. A., GRIER, D. G., 1995, "Colloidal crystals," **American Scientist** v. 83, p. 238-245.

NAKAJIMA, H., TOMOMOSSA, S., OKABE, M, 1993, **First Emulsion Conference**, Paris.

NAKASHIMA, T., SHIMIZU, M., KUKIZAKI, M., 1991, "Membrane emulsification by microporous glass", Proceedings of the 2<sup>nd</sup> **International Conference on Inorganic Membranes**. Montpellier, France.

NICHOLS, J.A., KATIYAR, S. K., 2010, "Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms", **Archives of Dermatological Research**, v.302, p. 71-83.

NIKOLOV, A. D., KRALCHEVSKY, P. A., IVANOV, I. B., WASAN, D. T., 1989, "Ordered Micelle Structuring in Thin Films Formed from Anionic Surfactant Solutions", **Journal Colloid Interface Science**, v. 133, p. 13-22.

PAIVA, T., 2014, "Análise de processos de nanoencapsulamento de filtros solares". **Dissertação de Mestrado apresentada junto ao Programa de Engenharia Química da COPPE, UFRJ**.

PAVIA, D.L., LAMPMAN, G.M., KRIZ, G.S., VYVYAN, J.R., 2010, "Introdução à Espectroscopia", **Cengage Learning**.

PRUD'HOMME, R. K., 1996, "Foams Theory: Measurements and Applications", **Marcel Dekker INC**.

PUGH, R. J., 1996, "Foaming, foam films, antifoaming and defoaming", **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 64, p. 67-142.

PUGLIA, C., DAMIANI, E., OFFERTA, A., RIZZA, L., TIRENDI A, G. G., TARICO, M. E., CURRERI, S., BONINA, F., PERROTTA, R. E., 2014, "Evaluation of nanostructured lipid carriers (NLC) and nanoemulsions as carriers for UV-filters: Characterization, in vitro penetration and photostability studies", **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 51, p. 211–217.

OLIVEIRA, M.A.M., NELE, M., PINTO, J.C., 2013. "Polimerização RAFT em Miniemulsão", **Polímeros**, v. 23, n° 6, p. 1-14.

OLIVEIRA, A.G., SCARPA, M.V., CORREA, M.A., CERA, L.F.R., FORMARIZ, T.P., 2004, "Microemulsões: Estrutura e Aplicações como Sistema de Liberação de Fármacos", **Química Nova**, v. 27, n° 1, p. 131-138

OLVERA-MARTÍNEZ, B.I., CÁZARES-DELGADILLO, J., CALDERILLA-FAJARDO, S.B., VILLALOBOSGARCÍA, R., GANEM-QUINTANAR, A., QUINTANAR-GUERRERO, D., 2005, "Preparation of polymeric nanocapsules containing octyl methoxycinnamate by the emulsification-diffusion technique: penetration across the stratum corneum" **Journal of Pharmaceutical Science**, v. 94, p. 1552–1559.

OMI, S., KATAMI, K., TAGUCHI, T., KANEKO, K., ISO, M., 1995, "Synthesis of Uniform PMMA Microspheres Employing Modified SPG (Shirasu Porous Glass) Emulsification Technique", **Journal of Applied Polymer Science**, v. 57, n° 8, p. 1013-1024.

REIS, C. P.; NEUFELD, R. J., RIBEIRO, A.J., VEIGA, F., 2006, "Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles", **Nanomedicine**, v. 2, p.8–21.

RESINEX, 2016. Disponível em: <http://www.resinex.pt/tipos-de-polimeros/pmma.html>. Acessado em 11 de abril de 2016.

ROELANDTS R., 1998, "Shedding light on sunscreens." **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 23, p. 147–57.

SAMBANDAN, D.R., RATNER, D., 2011, "Sunscreens: An Overview and update", **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 64, n° 4, pp. 748-758.

SCHALKA, S., REIS, V. M., 2011, "Sun Protection factor: meaning and controversies", **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, p. 507-515.

SCHORK, F.J., LUO, Y., SMULDERS, W., RUSSUM, J.P., BUTTÉ, A., FONTENOT, K., 2005, "Miniemulsion Polymerization", **Advances in Polymer Science**, v. 175, p. 129-255.

SCHORK, F. J., REIMERS, J. L., 1996, “Predominant droplet nucleation in emulsion polymerization”, **Journal of Applied Polymer Science**, v. 60, p. 251-262.

SILVA, R. R., MACHADO, P. F. L., ROCHA, R. J., SILVA, S C. F., 2014, “A Luz e os Filtros Solares: Uma Temática Sociocientífica”, **Revista Virtual Química**, v. 7, n° 1, p. 218-241.

SILVA, P. D., 2006, “Nanotecnologia”, **Observare - Janus 2006**, Universidade Autónoma de Lisboa.

SILVERSTEIN, R. M., WEBSTER, F. X., KIEMLE, D. J., 2005, “**Spectrometric Identification of Organic Compound**”, 7° ed., New Jersey, John Wiley & Sons, Inc.

SHAATH, N. A., LOWE, N.J., SHAATH, M.A., PATHAK, M.A., 1997, “Sunscreens development, evaluation, and regulatory aspects”, *Evolution of Modern Sunscreen Chemicals*, Marcel Dekker, p. 589 – 600. Nova Iorque.

SCHMITZ, K., S. 1990, “An Introduction to Dynamic Light Scattering by Macromolecules”, United Kingdom Edition published by **Academic Press Limite D** 24-2 8 Oval Road, London NW1 7DX.

SPERNARTH, L., MAGDASSI, S., 2007, “Preparation of Ethyl Cellulose Nanoparticles from Nano-emulsion Obtained by Inversion at Constant Temperature”, **Micro & Nano Letters**, v. 2, n° 4, p. 90-95.

SPYROPOULOS, F., LLOYD, D. M., HANCOCKS, R. D., PAWLIK, A. K., 2014, “Advances in membrane emulsification. Part B: recent developments in modelling and scale-up approaches”, **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 94, p. 628–638.

SRINIVARASAO, M., COLLINGS, D., PHILLIPS, A., PATEL, S., 2001, “Three-dimensionally ordered array of air bubbles in a polymer film”, **Science**, v 292, p.79-83.

SUNJIN Chemical Co. LTD, Korea, Hybrid PMMA Bead Containing Chemical Sunscreen Filters. Consulta em fevereiro de 2016. (<http://www.sunjinchem.co.kr/english/polymer/polymer/polymer.asp>)

TADROS, T., IZQUIERDO, P., ESQUENA, J., SOLANS, C, 2004, “Formation and stability of nano-emulsions”. **Advanced in colloid and interface science**. p 180 - 109. 303 – 318.

TAYLOR, P, 1998, “Ostwald ripening in emulsions”, **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 75, p. 107–163.

TEMPERINI, A., 2007, “Sundown: História da marca.” Disponível em: <https://aletp.com/2007/01/sundown/>. Acesso em: 11 de maio de 2016.

TIARKS, F., LANDFESTER, K., ANTONIETTI, M., 2001, "Preparation of Polymeric Nanocapsules by Miniemulsion Polymerization". **Langmuir**, v. 17, p. 908-918.

UGELSTADT, J., EL-AASSAR, M.S., VANDERHOFF, J.W., 1973, "Emulsion polymerization: Initiation of polymerization in monomer droplets", **Journal of Polymer Science**, v. 11, p. 503-513.

US 5538716 A. "Photostable cosmetic screening composition containing a UV-A screening agent and a (4-methoxybenzylidene)cianoacetate"

VLADISAVLJEVIC, G.T., WILLIAMS, R.A., 2005, "Recent developments in manufacturing emulsions and particulate products using membranes." **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 113, p. 1 – 20.

VLADISAVLJEVIC, G.T., LAMBRICH, U., NAKAJIMA, M., SCHUBERT, H., 2004, "Production of O/W emulsions using SPG membranes, ceramic  $\alpha$ -aluminium oxide membranes, microfluidizer and a silicon microchannel plate – a comparative study", **Colloids and Surfaces**, v. 232, p. 199-207.

WONG, C.M., LEE, J.M., CHING, Y.P., JIN, D.Y., AND NG, I.O. 2003. "Genetic and epigenetic alterations of DLC-1 gene in hepatocellular carcinoma". **Cancer Research**, v. 63, p. 7646–7651.

WU, P.S., HUANG, L., GUO, Y., LIN, C., 2014, "Effects of the novel poly(methyl methacrylate) (PMMA)-encapsulated organic ultraviolet (UV) filters on the UV absorbance and in vitro sun protection factor (SPF)", **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 131, p. 24–30.

ROELANDT, R., 1998 " Shedding light on sunscreens", **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 23, p.147–157.

WORLD NANOTECHNOLOGY MARKET, 2005, "An industry update", **RNCOS**, p.1-60.

## *Apêndice A*

### *Elevada organização das NPU-03 e Iridescência do látex seco*

A alta organização do sistema e o fenômeno de iridescência, como mostrou a Figura 5.15, ocorreram em função da estabilização da espuma do LESS pelas nanopartículas poliméricas.

É interessante notar que apenas a região superior do látex apresenta ordenação do tipo hexagonal, pois é na interface água-ar que existe a formação da espuma de LESS, responsável pela organização e cor do látex polimérico. A cor do polímero depende do ângulo de observação: se a observação for perpendicular, é rosa; após inclinação de aproximadamente 45°, o polímero se torna esverdeado, de acordo com a Lei de Bragg, descrita no Capítulo II.

Segundo FUJII *et al.* (2006), sistemas conforme os abordados neste trabalho, com elevada organização das partículas, decorrem da estabilização da espuma; ou seja, do LESS, na superfície do látex polimérico. A estrutura hexagonal, que segue o padrão de Moiré, é observada devido à sobreposição das camadas de partículas. Este assunto foi abordado no Capítulo II.

HE *et al.* (2006), observou iridescência em sistema polimérico nanoparticulados tipo casca-núcleo de MMA/metacrilato de butila e poliestireno. Segundo este estudo, o fenômeno surge em função da cristalização do sistema, que pode ser obtida após processo de sedimentação, lenta evaporação de água, capilaridade ou fenômenos de campo elétrico. Mais ainda, de acordo com o tamanho das NPs é possível determinar a cor do polímero.

No caso das NPs com octocrileno encapsulado, como o tamanho obtido foi de, em média, 270,8 nm, comparando com os dados de HE *et al.* (2006) a cor do polímero deveria estar entre o azul e o vermelho, passando pelo verde, apresentando tons de roxo como cores complementares. Como este autor relatou tal fenômeno para NPs do tipo casca-núcleo, acredita-se que para NPs de PMMA o resultado da cor possa ser levemente diferente, justificando as colorações observadas.

Portanto, a presença de LESS, o baixo PDI do sistema, o processo lento de evaporação da água durante a secagem do látex e a estabilização da espuma do surfactante pelas NPs possibilitaram a cristalização de parte do sistema NPU-03 e, conseqüentemente, observação de iridescência do polímero seco.