



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA**

KAREN LORRAYNE DA MATA ALVES

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE ESTABILIDADE PRELIMINAR DE
EMULSÕES COSMÉTICAS UTILIZANDO NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS
SÓLIDAS DE MURU MURU (*ASTROCARYUM MURUMURU*) E UCUÚBA (*VIROLA
SURINAMENSIS*)**

BRASÍLIA, DF

2018

KAREN LORRAYNE DA MATA ALVES

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE ESTABILIDADE PRELIMINAR DE
EMULSÕES COSMÉTICAS UTILIZANDO NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS
SÓLIDAS DE MURU MURU (*ASTROCARYUM MURUMURU*) E UCUÚBA (*VIROLA
SURINAMENSIS*)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade de Brasília – UnB – Faculdade de
Ceilândia como requisito parcial para obtenção do
grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Camila Alves Areda

BRASÍLIA, DF

2018

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

dAL474d da Mata Alves, Karen Lorryne
Desenvolvimento e avaliação de estabilidade preliminar de
emulsões cosméticas utilizando nanopartículas lipídicas sólidas
de Muru muru (*Astrocaryum murumuru*) e Ucuúba (*Virola*
surinamensis) / Karen Lorryne da Mata Alves; orientador
Camila Arede. -- Brasília, 2018.
51 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2018.

1. Cosméticos. 2. Nanopartículas. 3. Emulsões. 4.
Biodiversidade. I. Arede, Camila, orient. II. Título.

KAREN LORRAYNE DA MATA ALVES

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE ESTABILIDADE PRELIMINAR DE
EMULSÕES COSMÉTICAS UTILIZANDO NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS
SÓLIDAS DE MURU MURU (*ASTROCARYUM MURUMURU*) E UCUÚBA (*VIROLA
SURINAMENSIS*)**

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa. Dra. Camila Alves Areda
(FCE/UnB)

Paula Martins de Oliveira
(Examinadora interna - UnB)

Antônio Leonardo Garcia
(Examinador interno - UnB)

BRASÍLIA, DF

2018

DEDICATÓRIA

Aos meus pais e minha irmã, pelo suporte incondicional durante toda esta trajetória. Aos meus familiares, pelo constante apoio. Aos meus amigos e namorado pelo incentivo e força compartilhada. Aos profissionais da Universidade de Brasília que estiveram presentes durante esta jornada.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à Deus que iluminou meu caminho, me deu força e saúde durante toda esta jornada.

À todos os professores que estiveram presentes nesses anos e nos proporcionaram uma formação de excelência.

À professora doutora Camila Alves Arede. Pela orientação, disponibilidade, paciência, sugestões e confiança depositada para realização deste trabalho.

À banca examinadora Paula e Antonio pela disponibilidade de avaliar e contribuir com este trabalho.

À professora Daniela Castilho Orsi, pela disponibilidade e auxílio na produção dos meios de cultura.

Ao técnico de laboratório Leonardo pela paciência e ajuda durante todo o período de realização de experimentos no laboratório.

À todos os funcionários da Universidade de Brasília, pelo empenho e cuidado com a universidade.

Aos professores, tutores e profissionais da Monash University, pela dedicação à Universidade, ao ensino, à pesquisa e a busca constante para alcançar sempre os melhores resultados. Pelo período de aprendizado incrível que pude desfrutar.

À memória de Gumerindo e Anaíce, avós amados, que não puderam acompanhar o término da minha graduação, porém que deixaram ensinamentos que me dão forças para nunca desistir e me inspiram a buscar sempre o melhor de mim. Que a saudade seja a esperança do reencontro.

Aos meus avós Jovenor e Maria de Lourdes pela base familiar sólida e pela família que construíram.

Aos meus pais Clésio e Edna, por sempre estarem ao meu lado, por acreditarem em mim e por nunca medirem esforços para nos dar sempre o melhor. Pelos sacrifícios diários e pelo constante incentivo, sempre priorizando nossos estudos. Pela educação dada, pelo respeito e por todo o amor.

À minha irmã, Melissa Lorrayne, minha gêmea, minha metade. Pelo apoio, pelas broncas, por toda a ajuda durante todo esse caminho. Pelas experiências maravilhosas vividas juntas.

Ao meu namorado, Bernardino Araújo, pela amizade, companheirismo, dedicação e paciência. Por me incentivar a dar o melhor de mim, por me ajudar e estar sempre ao meu lado.

Aos meus amigos, em especial Thais Caroline, por ser mais que uma prima; Bruno Almeida, pela amizade que resiste ao tempo e à distancia; Eliênny, por ser uma irmã; Eduardo, por estar sempre disponível para ajudar; à Ludmila, Ana Luiza e Amanda, por me acompanharem durante este processo.

Aos meus amigos de intercâmbio, por terem dividido comigo experiências incríveis e novos aprendizados.

Aos amigos de laboratório, Victor Mello pela ajuda e disponibilização das nanopartículas e Ana Paula por toda ajuda com os testes e disponibilidade em sempre ajudar.

“As criaturas que habitam esta terra em que vivemos, sejam elas seres humanos ou animais, estão aqui para contribuir, cada uma com sua maneira peculiar, para a beleza e prosperidade do mundo.”

(Dalai Lama)

RESUMO

A floresta amazônica possui uma vasta riqueza e diversidade quando se trata de plantas oleaginosas, tornando-se única. Pode-se destacar a grande variedade de óleos oriundos da biodiversidade Amazônica para fins cosméticos, como a manteiga de ucuuba e muru muru, devido a sua composição rica em ácidos graxos. Uma ampla gama de produtos vem sendo desenvolvidos com base na biodiversidade brasileira, como os cosméticos, porém, novas necessidades têm sido agregadas à função destes produtos, a fim de garantir melhores resultados. Desta forma, o presente trabalho teve como objetivo desenvolver e analisar a estabilidade e características físico-químicas de emulsões cosméticas utilizando nanopartículas lipídicas sólidas de manteiga de Muru muru e Ucuuba. O estudo foi iniciado com o preparo de emulsões e incorporação das nanopartículas. As amostras foram analisadas observando-se parâmetros organolépticos, pH, viscosidade, espalhabilidade e contagem de microorganismos totais em amostras submetidas a diferentes condições térmicas durante 15 dias. Foi observado neste estudo que apesar de inúmeras vantagens atribuídas ao uso de nanopartículas, sua principal desvantagem está relacionada com a sua facilidade de degradação, além de se mostrarem mais sensíveis às modificações de estabilidade físico-química, necessitando então de maiores cuidados quanto à formulação de emulsões contendo nanopartículas.

Palavras- chave: cosméticos, nanopartículas, emulsões, biodiversidade.

ABSTRACT

The Amazon rainforest has a vast abundance and diversity when it comes to oil plants, making it unique. It is possible to emphasize the great variety of oils originating from Amazonian biodiversity for cosmetic purposes, such as the Ucuuba and Muru muru butter, due to its rich composition in fatty acids. A wide range of products have been developed based on Brazilian biodiversity, like cosmetics, however, new needs have been added to the function of these products, in order to guarantee better results. Therefore, the present study had the objective of developing and analyzing the stability and physical-chemical characteristics of cosmetic emulsions using solid lipid nanoparticles of Muru muru and Ucuuba butter. The study began with the preparation of emulsions and incorporation of the nanoparticles. The samples were evaluated by observing organoleptic parameters, pH, viscosity, spreadability and total microorganism counts in samples submitted to different thermal conditions during 15 days. It was observed in this study that in spite of numerous advantages attributed to the use of nanoparticles, its main disadvantage is related to its easy of degradation, besides being more sensitive to modifications of physicochemical stability, necessitating greater care in the formulation of emulsions containing nanoparticles.

Key – words: cosmetics, nanoparticles, emulsions, biodiversity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Análise microscópica da formulação F1 e F2.....	35
Figura 2 - Resultados das medições de pH das formulações F2 e F4 armazenadas em Câmara Climática.....	36
Figura 3 - Distribuição dos valores de espalhabilidade das formulações segundo a condição de exposição.....	40
Figura 4 - Distribuição dos valores de espalhabilidade das formulações segundo a condição de exposição.....	41
Figura 5 - Distribuição dos valores de espalhabilidade das formulações segundo a condição de exposição.....	41
Figura 6 - Valores de espalhabilidade de F1 em temperatura ambiente.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Constituintes das formulações de emulsões à base de óleos vegetais e SLNs.....	26
Tabela 2 - Diametro médio da partícula, índice de polidispersidade e potencial zeta das nanoparticulas lipídicas sólidas	30
Tabela 3 – Características organolépticas de acordo com a formulação.....	33
Tabela 4 – Resultados das medições de pH das formulações.....	36
Tabela 5 – Avaliação das formulações no teste de centrifugação.....	38
Tabela 6 –Resultado da análise de Bactérias Totais (UFC/g) para as formulações em temperatura ambiente.....	43
Tabela 7 – Resultado da análise de Fungos Totais (UFC/g) para as formulações em temperatura ambiente.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABIHPEC – Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos

ABDI – Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial

APE – Avaliação Preliminar de Estabilidade

A/O – Água em Óleo

O/A – Óleo em Água

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CC – Câmara Climática

g – Gramas

G – Geladeira

IM – Intensidade Modificada

LM – Levemente Modificada

M – Modificada

mg – Miligramas

ml - Mililitros

mm – Milímetros

N - Normal

PDI – Índice de Polidispersidade

PIT – Phase Inversion Temperature

RPM – Rotações por minuto

SLN – Nanopartículas lipídicas Sólidas

TA – Temperatura ambiente

TEM – Teste de Estabilidade Normal

UV – Ultravioleta

SUMÁRIO

1. Introdução com Revisão Bibliográfica	14
1.1 Pele	15
1.2 Biodiversidade e desenvolvimento cosmético.....	17
1.2.1 Muru muru (<i>Astrocaryum murumuru</i>).....	17
1.2.2 Ucuúba (<i>Virola surinamensis</i>).....	17
1.3 Desenvolvimento de emulsões cosméticas.....	18
1.4 Nanopartículas lipídicas sólidas.....	19
2. Justificativa.....	22
3. Objetivo Geral.....	23
3.1 Objetivos específicos.....	23
4. Metodologia	
4.1 Desenvolvimento de Nanopartículas Lipídicas Sólidas.....	24
4.1.1 Caracterização.....	24
4.1.1.1 Potencial Zeta.....	24
4.1.1.2 Índice de Polidispersidade.....	24
4.1.1.3 Diâmetro Hidrodinâmico.....	25
4.1.2 Armazenamento.....	25
4.2 Preparo das Formulações.....	25
4.3 Estudo de Estabilidade Preliminar.....	26
4.3.1 Avaliação Organoléptica.....	27
4.3.2 Avaliação Físico-Química	
4.3.2.1 Determinação de pH.....	27
4.3.2.2 Teste de Centrifugação.....	27
4.3.2.3 Microscopia.....	28
4.3.2.4 Espalhabilidade.....	28
4.3.3 Avaliação Microbiológica.....	29
4.4 Análise Estatística.....	29
5. Resultados e Discussão.....	30
5.1 Caracterização das Nanopartículas Lipídicas Sólidas.....	31
5.2 Estudo de Estabilidade Preliminar.....	30
5.2.1 Avaliação Organoléptica.....	31

5.2.2	Microscopia óptica.....	34
5.2.3	Determinação de pH.....	35
5.2.4	Teste de Centrifugação.....	37
5.2.5	Espalhabilidade.....	38
5.2.6	Avaliação Microbiológica.....	42
6.	Considerações Finais.....	45
7.	Referencias Bibliográficas.....	47

1. INTRODUÇÃO COM REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 PELE

O conhecimento da estrutura e funções da pele é essencial para um melhor entendimento das ações das formulações cosméticas, além das características necessárias destas para uma maior eficácia (SOUTO e MÜLER, 2008).

A pele se trata de um órgão extremamente resistente, flexível, relativamente impermeável e com elevada capacidade de auto-regeneração (FRANCESCHINI, 1997). É o maior órgão do corpo humano, constituindo aproximadamente 16% do peso corporal, desta forma se torna um órgão complexo, formado por diferentes estruturas e tipos celulares (CROSS et al., 1998). Por revestir todo o corpo, a pele atua como barreira entre o meio externo e interno, agindo como primeiro órgão de defesa do corpo. Além disso, apresenta outras funções, tais como sensorial, termorregulação, síntese de vitamina D, absorção de radiação ultravioleta (UV), barreira contra substâncias químicas e contra a perda endógena de água (RIBEIRO, 2010), o que permite a manutenção da homeostasia do corpo (SEELEY et al., 2005).

A pele faz parte do sistema tegumentar e apresenta ainda estruturas anexas: pêlos, unhas, glândulas sudoríparas e sebáceas (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004). Estruturalmente, é composta por três camadas, epiderme, derme e hipoderme (WELSS et al., 2004).

A epiderme é a camada mais superficial e mais fina, composta de tecido epitelial estratificado, pavimentoso e queratinizado (GRABOWSKI, 2002). Não contém vasos sanguíneos, desta forma é alimentada por nutrientes provenientes da derme. Atua principalmente como barreira para proteção do organismo (JUNQUEIRA et al., 2004).

A derme localiza-se logo abaixo da epiderme, parte mais profunda. Consiste em tecido conjuntivo denso, possui vasos sanguíneos e linfáticos, além de terminações nervosas, folículos pilosos, glândulas sebáceas e receptores sensoriais (MAGHRABY et al., 2008). É responsável essencialmente por suportar e nutrir a epiderme, e é constituída basicamente por colágeno, glicoproteínas e fibras do sistema elástico (GARTNER, 2003).

A hipoderme, situada abaixo da derme, camada subcutânea formada por tecido adiposo (TORTORA, 2002), onde se encontra praticamente metade da gordura

armazenada no organismo. A hipoderme é considerada o depósito nutritivo de reserva, além de possuir importante papel no isolamento térmico e proteção mecânica às pressões (RIBEIRO, 2010).

Para a manutenção de um bom estado da pele e adequado funcionamento, é necessário sua limpeza e a hidratação cutânea. A limpeza auxilia na remoção de elementos externos, secreções cutâneas naturais e micro-organismos. Já a hidratação, tem o papel fundamental de manter o conteúdo de água na epiderme e manter a barreira epidérmica em perfeito estado (COSTA, 2009). Ainda que se tomem tais cuidados, a pele sofre agressões devido às condições ambientais. Desta forma, o uso de produtos cosméticos e dermatológicos vem mostrando um papel primordial na tentativa de minimizar esses danos e restabelecer o seu equilíbrio fisiológico (ANCONI, 2008).

Portanto, a aplicação de cosméticos é um meio importante para a manutenção da saúde da pele, mantendo-a nutrida e hidratada. Sendo assim, o desenvolvimento de cosméticos deve ser influenciado pela escolha de seus veículos e ativos visando melhor hidratação da pele e eficácia de suas formulações (MÜLLER, 2003).

O desenvolvimento de cosméticos empregando componentes naturais vem se tornando cada vez mais freqüente, especialmente os componentes nativos da região amazônica (BIAVATTI et al., 2007).

1.2 BIODIVERSIDADE E DESENVOLVIMENTO COSMÉTICO

A floresta amazônica é a maior floresta tropical do planeta, ocupando uma área aproximada de 7.600.000 km², abrangendo diferentes países da América do Sul: Brasil, Peru, Colômbia, Equador, Suriname, Venezuela, Guiana e Guiana Francesa (HERCULANO, 2013). Apesar disto, o Brasil detém a maior parte da floresta, de 60% a 72%. A região abriga por volta de 50% da biodiversidade mundial (MIGUEL, 2007).

A floresta amazônica conta com mais de 84 espécies de plantas oleaginosas, com enorme potencial econômico e comercial, tornando-a única. Apesar de, nas últimas décadas, essa região ter se tornando um vasto pólo alimentício, diversos produtos, como as manteigas oriundas de plantas nativas da região, ainda não foram inseridos de forma considerável no contexto do agronegócio brasileiro, mesmo que tradicionalmente utilizados por comunidades locais. (SANTILLI, 2015). Investimentos científicos em produtos provenientes da flora amazônica, como manteigas, podem

agregar valor à esta e ocasionar em futuras aplicações tecnológicas, inclusive em nanotecnologia.

Atualmente há um amplo desenvolvimento de produtos com base na biodiversidade brasileira, como os cosméticos, que são utilizados pelo homem desde a antiguidade. Há relatos de seu uso ainda na Grécia e Egito antigo, onde se usava óleos para banhos, óleos vegetais e animais para hidratação da pele, além de óleos perfumados (GALLETTO, 2005).

De acordo com Ferreira (2004), considera-se cosmético “qualquer dos produtos utilizados para limpeza, conservação ou maquiagem da pele”, já Gomes (2009) define cosmético como “produtos que atuam na superfície da pele, com a finalidade de higienizar, limpar, lubrificar, hidratar, nutrir, retardar o envelhecimento e embelezar o ser humano”.

Segundo a resolução nº 79 de agosto de 2000 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), define-se cosméticos como “Preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais ou protegê-los ou mantê-los em bom estado” (ANVISA, 2004).

De acordo com a ABIHPEC, o mercado de cosméticos atingiu um crescimento de 11,4% nos últimos 20 anos, sendo este o segundo mercado que mais investe em inovações (ABIHPEC, 2016). O Brasil tem o terceiro maior mercado consumidor de cosméticos do mundo, faturando em 2014 R\$43,5 bilhões, atrás apenas dos Estados Unidos e China, com faturamento de R\$76,3 e R\$47,8 bilhões, respectivamente.

Conforme estudos realizados pela ABDI, fatores como ampla fonte de princípios ativos e insumos, principalmente de origem natural e avanço tecnológico, que aumentam a produtividade, fazem do Brasil um mercado com enorme potencial em relação ao mercado mundial (ABDI, 2009). Além disso, os ativos provenientes da Amazônia estão entre os mais visados pela indústria cosmética mundial (HOLZHAUSEN et.al., 2017).

1.2.1 MURU MURU (ASTROCARYUM MURUMURU)

Murumuru (*Astrocaryum murumuru* Mart.) é uma espécie perene, ocorrente no Amapá e em todo o estuário do rio Amazonas (SOUZA & TEZZA, 2000) especialmente em áreas úmidas e alagadas e próximas a rios e lagos (QUEIROZ et al., 2007). A palmeira do murumuruzeiro cresce cerca de 10 metros, suas folhas e troncos são revestidos de espinhos duros e resistentes, medindo aproximadamente 20cm, dificultando assim a colheita dos frutos (SOUZA et al., 2004).

Seus frutos são dispostos em cachos, tendo em media quatro cachos por ano, possui polpa amarronzada, seu caroço é constituído de uma casca lenhosa acinzentada e de formato cônico e uma amêndoa de coloração branca e dura (PESCE, 1941). Apresenta sabor pouco adocicado e levemente ácido, possui baixo teor protéico, com apenas 4,27% de proteína bruta (PERREIRA et al., 2008). O teor de óleo proveniente da polpa também é considerado baixo, cerca de 2,6%, verificado por Pereira et al. (2006) a partir de estudo por extração química. Desta forma, os frutos de murumuru têm emprego apenas alimentício, consumidos por animais da região, apresentando valor comercial insignificante.

O óleo extraído das amêndoas do murumuru transforma-se em uma gordura semi sólida, denominada manteiga de murumuru, que já foi muito significativa nos estados do Pará e Amapá, que chegaram a exportar aproximadamente 25 mil toneladas de cocos de murumuru (SOUSA et al., 2004). França (2006) descreveu aproximadamente 40% de óleo na amêndoa, além de acidez inferior a 5%, a partir de extração química.

O óleo do fruto do murumuru é rico em ácidos graxos saturados, como o extraído da polpa que pertence ao grupo oleico e o óleo da amêndoa ao grupo láurico (CLEMENT et al., 2006; MAMBRIM; BARRERA-ARELLANO, 2006). Essa gordura é utilizada na indústria de cosméticos para fabricação de sabonetes, cremes e xampus e na indústria de tintas como secativo.

1.2.2 UCUUBA (VIROLA SURINAMENSIS)

A ucuúba (*Virola surinamensis*) é uma árvore de porte médio, da família das Myristicaceae, original da floresta Amazônica. Encontra-se de preferência em lugares alagados, nas regiões pantanosas, aproximadamente em toda extensão fluvial do Amazonas (PESCE, 2009). Ocorre também no nordeste do Brasil, desde o Maranhão

até Pernambuco, contudo, sua colheita tem maior importância em municípios paraenses (FILLETI, 2005)

Existem duas diferentes espécies de Ucuuba, a branca (*V. surinamensis*) e a vermelha (*V. sebifera*), porém, são idênticas, tanto no formato da árvore, quanto nos seus frutos. Seus frutos contêm semente escura e casca frágil e fina, pesando aproximadamente 1,7g (FRANÇA, 2007). Sua amêndoa, bastante oleosa, constitui de 80 a 90% da semente e contém até 65% de gordura. Quando prensada gera um material chamado “sebo-de-ucuúba” de cor amarelo-claro, rico em trimiristina, triglicérido dos mais importantes para a bromatologia e indústria de perfumaria e cosmética (ORTIZ, 2015).

O óleo proveniente da amêndoa de ucuuba é composto por glicerídeos saturados dos ácidos mirísticos, cerca de 70% (LACERDA JUNIOR, 2009). Sua gordura apresenta aspecto cristalino e consistente, quando fresca e bem conservada, tem baixa acidez (PESCE, 2009).

Há relatos do emprego da manteiga de Ucuuba desde os tempos pré-colombianos, especialmente pelos índios para aplicação em ferimentos. Além disso, suas sementes eram também utilizadas como velas, devido ao seu alto teor de óleo (FRANÇA, 2007). Segundo Le Cointe, ainda hoje os índios costumam utilizar suas sementes descascadas e enfiadas em folhas de palmeiras e acendem como tochas e vela.

O óleo é empregado com êxito na medicina popular com ação anti-inflamatória, cicatrizante e revitalizante, além de ser um poderoso hidratante natural (Associação Paulista de Naturologia, 2015). Suas sementes são utilizadas na indústria cosmética em forma de manteiga, com propriedades semelhante às das manteigas de cacau e de karité, abundante em ácidos graxos assim como ácido mirístico, láurico e palmítico (CORREA, BRUNO S., 2015).

1.3 DESENVOLVIMENTO DE EMULSÕES COSMÉTICAS

Diante os diferentes tipos de cosméticos, as emulsões são largamente utilizadas para hidratação da pele (FLYNN et al., 2001), são preparações farmacêuticas para aplicação tópica, podendo ser incorporada em suas fases ativos lipossolúveis ou hidrossolúveis (ALLEN JUNIOR, 2004). Emulsões consistem na dispersão de duas fases imiscíveis entre si, geralmente água e óleo. Desta forma, são sistemas

heterogêneos, termodinamicamente instáveis (LEONARDI, 2004). Sua fase dispersa é conhecida como fase interna ou descontínua e seu meio dispersante é conhecido como fase externa ou contínua (WASAN & NIKOLON, 2007).

As emulsões podem ser classificadas de acordo com a natureza, hidrofilia ou lipofilia, de sua fase externa: emulsão água em óleo (A/O), onde sua fase interna é aquosa e a externa oleosa, as gotículas de água encontra-se dispersas em óleo. E as emulsões óleo em água (O/A), a emulsão é composta pela dispersão de gotículas de óleo na fase aquosa (SHARMA, SHAH, 1985), pode-se também formar emulsões múltiplas, água-óleo-água (A/O/A) e óleo-água-óleo (O/A/O) (KANIG, 2005).

Estas preparações são sistemas estabilizados pela adição de agente tensoativo (emulsificante), tornando-as homogêneas. A adição dos agentes emulsivos auxilia a dispersão do óleo em pequenas gotículas, mantendo-as no estado disperso (KRAMBECK, 2009). Os emulsificantes são capazes de diminuir a tensão interfacial do sistema (ROSS, 2002), podendo, então, prevenir fenômenos de instabilidade como a floculação e coalescência (BROOKS, 1998).

A fase oleosa das emulsões é constituída basicamente por emolientes e substâncias lipossolúveis, com poder de penetração ou oclusão, como os óleos vegetais. Sua fase aquosa é composta por água, humectantes, espessantes hidrófilos, conservantes e ingredientes ativos (PRISTA et al., 2002)

As emulsões são classificadas ainda de acordo com sua consistência, as emulsões semi-sólidas são denominadas como cremes e as preparações mais fluidas como loções (AULTON, 2005).

Atualmente as emulsões têm sido amplamente utilizadas, devido a sua boa aceitação pelos consumidores, principalmente por apresentarem características sensoriais aprazíveis e facilidade no processo de aplicação (FERREIRA, 2008). Além disso, mostra-se eficaz devido a sua capacidade de veiculação de princípios ativos (LACHMAN et al., 2001). Desta forma, várias estratégias têm sido desenvolvidas a fim de melhorar a qualidade desses produtos, como a nanotecnologia aplicada em cosméticos.

1.4 NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS

Nanopartículas são inovações tecnológicas amplamente utilizadas na ciência farmacêutica, elaborada primeiramente pela equipe de Peter Paul Speiser em 1969,

para serem utilizadas em vacinas como sistemas de liberação prolongada (KREUTER, 2007). Hoje, demonstram enorme potencial para indústria farmacêutica e cosmética, sendo extensivamente investigadas por promoverem inúmeras vantagens quanto às formulações tradicionais.

A nanotecnologia está relacionada às estruturas em escala nanométrica, tem como base estruturas coloidais de dimensões compreendidas entre 0.1 e 1000 nm. Assim, apresenta propriedades funcionais únicas, não vistas na escala macro (CHAU et al., 2007). Estudos recentes demonstram elevado potencial das nanopartículas em relação à diminuição da toxicidade de ativos, têm um sistema de liberação prolongada, mantém o ativo no tecido alvo, solubilizam ativos lipofílicos, dentre outras vantagens (MEHNERT EMADER, 2001).

Atualmente existem diferentes métodos e materiais para a produção de nanopartículas, tais como polímeros, macromoléculas, metais e lipídeos (Souto e Müller, 2007 e Souto et al, 2011), conseqüentemente, cada tipo de nanopartícula apresenta características físico-químicas distintas, o que permite serem aplicadas em diferentes áreas, desde a indústria de alimentos até a indústria de fármacos e cosméticos (LABHASETWAR e PANYAM, 2003).

A produção de nanopartículas é uma promissora aplicação tecnológica para produtos cosméticos (MOGHIMI, 2005). Dentre os diversos tipos destas, podem-se ressaltar as nanopartículas lipídicas sólidas, SLN (do inglês, Solid Lipid Nanoparticle). Elas dispõem de alta estabilidade, seu sistema não é tóxico, além de ser dispensado o uso de solventes orgânicos em seu desenvolvimento (RUKTANONCHAI, 2009).

As SLNs compreendem sistemas de encapsulação e veiculação, baseados em matrizes lipídicas e sólidas à temperatura ambiente e corporal, estabilizadas por tensoativos (MÄDER e MEHNERT, 2001). Esta matriz possibilita modular a liberação das substâncias encapsuladas, além de protegê-las contra degradação e melhorar sua passagem por barreiras fisiológicas (PARDEIKE et al., 2009).

Para a produção de SLN, normalmente utilizam-se, como matriz sólida, glicerídeos, triglicerídeos ou ceras (MARCATO, 2009). O perfil de liberação depende da estrutura da matriz, sendo rápido, moderado ou prolongado (BUNJES et al., 2007).

A literatura descreve vários métodos para a produção de SLNs, sua escolha depende do fármaco a encapsular, ponto de fusão e solubilidade dos constituintes lipídicos (MÄDER, 2001). Os métodos de produção mais conhecidos são, como a HPH a quente e a frio (WISSING e MULLER, 2002, MULLER et al., 1996), a microemulsão

(GASCO, 1993) e a emulsificação-evaporação do solvente (SJOSTROM e BERGENSTAH, 1992). Além destes, existem técnicas para a preparação de nanopartículas lipídicas ainda em escala laboratorial, tais como substituição do solvente (OLBRICH et al., 2002); emulsificação-difusão do solvente (EHLER et al., 2007); inversão de fases (HEURTAULT et al., 2002); fluidos supercríticos (CHATTOPADHYAY et al., 2007); filtração em membrana (CHARCOSSET C. et al., 2005) e ultrassons (SILVA, A. C. et al., 2011). As condições e escolha do método de produção afetam diretamente o seu desempenho quanto à biodisponibilidade, qualidade, eficácia e segurança (MEHNERT et al., 2005).

Entretanto, podem-se destacar algumas desvantagens em relação às SLNs, tais como baixa estabilidade durante o armazenamento e a elevada quantidade de água presente (MULLER e RUNGE, 1998). Muller também aponta que, devido à utilização de lipídeos em sua matriz, com elevado grau de cristalinidade, leva à formação de estruturas ordenadas – cristais perfeitos, limitando assim a capacidade de incorporação das substâncias, tornando-se também propícia a sua expulsão durante o armazenamento.

As nanopartículas lipídicas sólidas podem ser administradas por via oral, parenteral ou transdérmica. Desta forma, contam com inúmeras aplicações, desde o uso em cosméticos, até o tratamento de doenças, por meio de fármacos (MUKHERJEE, 2009).

Nos últimos anos foram realizados inúmeros estudos relativos à utilização de SLNs em cosméticos. Ainda que se trate de uma área em expansão, a indústria cosmética foi uma das primeiras a implementar a nanotecnologia no desenvolvimento de seus produtos. Existem formulações no mercado cosmético desde 1986, formulações tópicas anti-idade produzidas por marcas como L'Oreal e Dior (MU e SPRANDO, 2010). A nanoencapsulação de ativos em cosmetologia apresenta vantagens, sobretudo no que se refere ao seu núcleo sólido, permitindo uma liberação controlada do ativo encapsulado (BUNJES et al., 2007), além disso, promovem maior direcionamento para alvos específicos e promoção da penetração cutânea (MU e SPRANDO, 2010).

2. JUSTIFICATIVA

Os óleos de origem natural são largamente empregados como veículos para aplicação de vários ativos da pele e como componentes básicos de inúmeros produtos cosméticos em decorrência da semelhança na composição química daqueles encontrados na pele humana_(BLOISE, 2003). Desta forma, pode-se destacar a grande variedade de óleos oriundos da biodiversidade Amazônica para fins cosméticos, como a manteiga de ucuuba e muru muru, devido a sua composição rica em ácidos graxos .

Com o intuito de obter produtos com maiores benefícios, as formulações vêm decorrendo de experimentações científicas que previamente eram exclusivas do desenvolvimento de fármacos, como as nanoemulsões (SANTOS, 2006). As emulsões semi-sólidas e fluidas são extensivamente utilizadas em produtos farmacêuticos e cosméticos em virtude de suas propriedades intrínsecas, como veículo de fármaco e ativos cosméticos para a pele (ECCLESTON, 1997)

Sabendo que lipídios naturais são princípios ativos do tipo oclusor e que formam uma camada de proteção sobre a pele impedindo a perda de água, os lipídios naturais em tamanho nanométrico propiciam uma maior superfície de cobertura, assim, podem conferir um maior potencial hidratante.

Desta forma, com a enorme demanda da população e o avanço tecnológico, novas necessidades vêm sendo associadas à função destes produtos, com finalidade de garantir melhores resultados. Assim, é de suma importância o estudo e desenvolvimento de novas formulações cosmetcias.

3. OBJETIVO GERAL

Desenvolver e realizar estudos de estabilidade preliminar de emulsões cosméticas utilizando nanopartículas lipídicas sólidas de duas diferentes manteigas amazônicas, Muru muru e Ucuuba.

a. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Elaborar quatro formulações de emulsões distintas;
- Analisar a estabilidade preliminar das formulações, submetidas a três condições diferentes de temperatura, durante 15 dias;
- Verificar a existência de diferença significativa de estabilidade entre as formulações com manteigas e as formulações com nanopartículas.

4. METODOLOGIA

4.1 DESENVOLVIMENTO DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS

As SLNs foram obtidas através de método de baixa energia, temperatura de inversão de fase – PIT (do inglês, Phase Inversion Temperature). Foram produzidas duas diferentes SLNs, uma contendo manteiga de Muru muru e outra manteiga de Ucuúba.

Para a fase lipídica foi utilizada manteiga de muru muru ou ucuúba, em uma proporção de 50% da massa total, aquecida a 75° C. Simultaneamente, foi preparada a solução aquosa, 50% da massa, contendo os tensoativos, 80% de Tween e 20% de Span, aquecida à mesma temperatura da fase lipídica. A fase lipídica quente foi dispersa na solução de tensoativos, sob agitação mecânica constante, por 10 minutos. Em seguida, a solução obtida foi submetida a ciclos de resfriamento e aquecimento para a produção de nanopartículas por temperatura de inversão de fase.

4.1.1 CARACTERIZAÇÃO

A caracterização das SLNs é de extrema importância, pois prevê o comportamento das partículas, além de ser possível o conhecimento da sua estabilidade durante o armazenamento. Inúmeros fatores podem interferir no modo de liberação da substância ativa, como tipo de lipídeo e tensoativos utilizados, diâmetro da partícula, potencial zeta, entre outros (SANTOS, 2010).

4.1.1.1 POTENCIAL ZETA

O potencial zeta é uma medida da magnitude de repulsão da atração eletrostática ou das cargas entre partículas, assim, é um dos parâmetros fundamentais que afetam a estabilidade. Foi medido utilizando equipamento Zetasizer Nano Zs. Foram efetuadas três medições para cada amostra e calculada a média.

4.1.1.2 ÍNDICE DE POLIDISPERSIDADE

O índice de polidispersidade (PDI) fornece informações sobre o grau de homogeneidade da amostra. Quanto menor seu valor, maior será a homogeneidade do diâmetro de partículas no sistema. O PDI das amostras foi determinado por espalhamento dinâmico de luz. Para cada amostra foram realizadas três medições e a média foi resultante de cálculos adicionais.

4.1.1.3 DIÂMETRO HIDRODINÂMICO

Para a avaliação das dimensões de partículas em suspensão foi utilizado o diâmetro hidrodinâmico, que consiste na análise das flutuações de intensidade da luz espalhada em determinado ângulo. Assim, fornece informações sobre o movimento das partículas (NOMURA, 2016).

4.1.2 ARMAZENAMENTO

Depois de caracterizadas, as soluções de nanopartículas foram armazenadas em frascos de vidro à temperatura ambiente até sua utilização.

4.2 PREPARO DAS FORMULAÇÕES

Para o preparo das formulações, pesaram-se, utilizando balança analítica (SHIMADZU), inicialmente os componentes da fase aquosa e com o auxílio de batedeira planetária (ARNO) o carbômero 940 foi disperso lentamente. Logo em seguida, o pH foi ajustado para 5,5 com aproximadamente 2 mL de solução aquosa NaOH 20% (p/v). A fase aquosa permaneceu em repouso por 24 horas para a completa estabilização do carbômero 940. Posteriormente, a fase oleosa foi preparada com as proporções adequadas dos constituintes.

Para o preparo das emulsões, a fase oleosa e aquosa foram aquecidas em banho-maria à aproximadamente 70°C, sob agitação manual constante. Após as duas fases atingirem a mesma temperatura, com o auxílio da batedeira planetária, foi adicionada, aos poucos, a fase oleosa sobre a fase aquosa sob agitação, até arrefecimento (20°C - 25 °C) (ANSEL, 2007; POPOVICH, 2007).

Foram preparadas quatro diferentes formulações, onde em cada uma delas foi incorporado diferente ativo, como detalhado na Tabela 1. Em uma das formulações, foi adicionada manteiga de Muru muru, na outra, foi adicionando solução de nanopartícula (SLN) de Muru muru, na outra formulação, foi adicionada manteiga de Ucuúba e por último adicionada solução SLN de Ucuúba.

Para as formulações que continham manteiga, tanto a formulação de Muru muru quanto de Ucuúba, a manteiga foi pesada e adicionada juntamente com a fase oleosa. Já as formulações adicionadas de SLN, a solução foi pesada separadamente e adicionada aos poucos, intercalando com a adição da fase aquosa sobre a fase oleosa. As soluções de SLN não foram aquecidas.

Tabela 1 - Constituintes das formulações de emulsões à base de óleos vegetais e SLNs

Fases	Função dos componentes	Composição	Valor (reais/100g)	F1 (% p/p)	F2 (% p/p)	F3 (% p/p)	F4 (% p/p)
O L E O S A	Princípio Ativo, Agente oclusivo e de emoliência	Azeite de Oliva	0,15	5	5	5	5
		Óleo de Girassol	0,04	5	5	5	5
		Óleo de Soja	0,01	5	5	5	5
		Manteiga de muru muru	0.08	-	-	0,5	-
		Manteiga de Ucuuba	0.04	-	-	-	0.5
	Agente emulsificante	Tween 20	0,14	2,5	2,5	2,5	2,5
		Ce-200	0,05	2,5	2,5	2,5	2,5
A Q U O S A	Agente conservante	Propilparabeno	0,001	0,02	0,02	0,02	0,02
		Metilparabeno	0,02	0,18	0,18	0,18	0,18
	Agente de viscosidade	Carbomero 940	0,01	0,25	0,25	0,25	0,25
	Umectante	Glicerina	0,06	9	9	9	9
	Anti-oxidante	BHT	0,01	0,1	0,1	0,1	0,1
	Ativo	Nanopartículas		3	3	-	-
	Veículo	Água destilada	-	q.s.p 100	q.s.p 100	q.s.p 100	q.s.p 100

F1, Formulação 01 com adição de nanopartículas lipídicas de muru muru; F2, Formulação 02 com adição de nanopartículas sólidas de Ucuuba; F3, Formulação 03 com manteiga de muru muru; F4, Formulação 04 com manteiga de Ucuuba.

4.3 ESTUDO DE ESTABILIDADE PRELIMINAR

As formulações foram armazenadas em potes de plástico de 50g cada e submetidas a condições específicas e controladas para realização dos ensaios para avaliação de estabilidade preliminar. Avaliando assim, a capacidade das emulsões

em manter seu aspecto original, além das suas características químicas, físicas e microscópicas.

As emulsões foram armazenadas, em triplicata, em diferentes temperaturas, câmara climática (CC) aproximadamente 40° C, temperatura ambiente (TA) 20° C, como variações de $\pm 5^\circ$ C e geladeira (G) 4° C. Desta forma, os testes foram realizados em cada condição climática. Os ensaios foram realizados em diferentes tempos após a formulação das emulsões, sendo os ensaios realizados 24 horas após a formulação das emulsões, uma semana após a submissão às condições-teste, 15 dias, 30, 60 e por fim 90 dias após a submissão às condições-teste.

4.3.1 AVALIAÇÃO ORGANOLÉPTICA

Em cada tempo estabelecido e nas diferentes condições de temperatura, foram avaliadas as características organolépticas das amostras por observação visual a olho nu, como homogeneidade, aspecto ou aparência, cor, brilho e odor.

4.3.2 AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA

4.3.2.1 DETERMINAÇÃO DE PH

Foi verificado o pH das amostras primeiramente através de fita de pH e posteriormente com auxílio de pHmetro.

4.3.2.2 TESTE DE CENTRIFUGAÇÃO

Para o teste de centrifugação, foi utilizada uma alíquota de 1g em tubos para centrífuga. As amostra foram centrifugadas, em triplicata nas seguintes condições: temperatura ambiente (25° C), velocidade de rotação de 3.000 rpm, durante 30 minutos e avaliadas quanto ao aspecto e separação de fases. Classificadas da seguinte maneira (ANVISA, 2004):

IM – Intensamente modificada;

M – Modificada;

LM – Levemente modificada;

N – Normal, sem alteração quanto ao aspecto.

4.3.2.3 MICROSCOPIA

A análise das gotículas foi realizada a partir de microscopia das emulsões, realizada em Microscópio ótico. A emulsão foi colocada em lâmina e corada, visualizada na lente objetiva com 10 e 40 vezes de aumento.

4.3.2.3 ESPALHABILIDADE

Para a determinação de espalhabilidade das amostras, foi utilizada uma placa circular de vidro (20cm de diâmetro e 0,3cm de espessura), com orifício central de 1 cm de diâmetro, sobre outra placa de vidro que foi usada como suporte. As placas de vidro circular apresentavam os seguintes pesos: placa 1 com 302,03g, placa 2 com 300,29g, placa 3 com 299,99g, placa 4 com 302,23g e placa 5 com 300,96g. Abaixo da placa suporte fixou-se papel milimetrado. Colocou-se a amostra no orifício da placa, nivelando com auxílio de espátula. A placa molde foi removida fazendo com que a amostra permanecesse no centro da placa suporte. Desta forma, foi colocada sobre a amostra uma placa de vidro de peso pré-determinado. Após um minuto a superfície abrangida foi calculada, medindo o diâmetro em duas posições, verticalmente e horizontalmente, a partir da escala do papel milimetrado. O procedimento foi repetido acrescentando-se novas placas, e realizando a medida após um minuto à adição de cada nova placa, até que fossem adicionadas cinco placas. (SPELLMEIER, 2005; LANGE, HERBELE e MILÃO, 2009).

Para a determinação da espalhabilidade, foi empregada a metodologia de Munzel et al. modificada por Knorst, calculada da seguinte forma:

$$E_i = \frac{d^2 \times \pi}{4}$$

Onde:

E_i : espalhabilidade (mm²)

d : diâmetro médio (mm)

4.3.3 AVALIAÇÃO MICROBIOLÓGICA

O ensaio foi realizado a partir do método de superfície, foram realizados por meio de diluição de 10g das formulações, em duplicata, e adição em placas de Petri contendo Agar caseína-soja a 35° C e Agar Salbutamol-dextrose a 23° C, para bactérias e fungos, respectivamente, as placas foram incubadas durante 5 dias.

O cálculo para a contagem total de bactérias e fungos foi realizado como o indicado na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010): Média do nº de colônias contadas x diluição x volume inoculado na placa (mL).

4.4 ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram analisados através do programa Prism 7.0, empregando-se a estatística descritiva, sendo as variáveis nominais apresentadas em números absolutos e proporções e as variáveis numéricas em medidas de tendência central (Média e mediana) e de dispersão (desvio padrão).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO DAS NANOPARTICULAS

As suspensões de nanopartículas foram caracterizadas determinando-se o diâmetro da partícula, o índice de polidispersidade e o potencial zeta, apresentadas na Tabela 1.

Técnicas de caracterização de nanopartículas tem sido amplamente utilizadas no estudo da estrutura de SLNs, o diâmetro e a distribuição de partículas são criterios importantes na avaliação e qualidade da dispersão, assim como o potencial zeta é utilizado como indicativo da estabilidade das partículas. Schaffazick et al. (2003) aponta que diversos estudos têm sido desenvolvidos afim de avaliar os principais motivos que afetam o tamanho de nanoestruturas. Estudos estes que ressaltam que a composição da formulação e o método de preparação são os principais fatores que afetam o tamanho de nanopartículas.

As SLNs utilizadas em cosméticos devem ter tamanhos onde o ingrediente ativo não seja absorvido a nível sistêmico, porém é necessário uma certa penetração afim de obter o efeito cosmético esperado (SCHÃO-KORTING et al., 2007). Estudos realizados por Alvarez-Roman et al. (2004) mostram que nanopartículas com diâmetro entre 20 e 200nm, aplicadas na pele, foram incapazes de atravessar o extrato córneo, de forma que não foram absorvidos ao nível sistêmico, reduzindo assim o risco de toxicidade para o organismo.

Tabela 2 – Diâmetro médio da partícula, índice de polidispersidade e potencial zeta das nanopartículas lipídicas sólidas

Nanopartícula Lipídica Sólida			
	Diamêtro médio	Índice de Polidispersidade	Potencial zeta
Manteiga de Muru muru	51nm		
Manteiga de Ucuúba	88nm		

5.2 ESTUDO DE ESTABILIDADE PRELIMINAR

A estabilidade de emulsões cosméticas é conceituada como a manutenção de sua integridade química, a permanência de suas propriedades físicas, biológicas e microbiológicas. Desta forma, procuram fornecer indicações relativas ao comportamento da formulação em determinado intervalo de tempo, em condições ambientais diferentes (GUIA, 2004). Mudanças nestas propriedades podem

representar sinais de possíveis sinais de desestabilização na formulação, como a cremeação, floculação, coalescência das gotas, separação de fases, entre outros (RIEGER, 1996). Múltiplos fatores podem afetar a estabilidade de uma emulsão, desde o método de preparação, natureza das matérias-primas, a concentração e tipo de emulsificantes até o método de estocagem e contaminação por microorganismos (ÖZER et al., 2000).

Geralmente, o Teste de Estabilidade Normal (TEN) apresenta duração de 90 a 120 dias em diferentes condições de armazenamento (ANVISA, 2004). Logo, este estudo realizou Teste de Estabilidade Preliminar, que consistem nos testes da fase inicial de desenvolvimento do produto, e também TEN com duração de 15 dias. Os resultados obtidos não foram realizados a fim de prever o tempo de vida útil das formulações, entretanto, foram realizados com intuito de auxiliar a triagem das formulações, avaliando a compatibilidade das formulações com os produtos e ativos empregados.

A literatura descreve diferentes métodos visando à caracterização da estabilidade de emulsões, tais como: avaliação organoléptica, pH, centrifugação, análise microscópica, potencial zeta, espalhabilidade; permitindo assim, uma indicação do grau de instabilidade das formulações (BRASIL, 2004).

Foi proposta uma fórmula base e a partir desta, outras diferentes formulações foram preparadas, alterando apenas a adição de óleos ou solução de SLNs. As quatro diferentes formulações foram submetidas aos testes propostos inicialmente 24h após sua formulação. Para caracterização da estabilidade, as amostras foram avaliadas quanto ao seu aspecto organoléptico, análise de pH, centrifugação, espalhabilidade, análise microscópica e avaliação microbiológica. Os resultados dos ensaios realizados para analisar sua estabilidade estão descritos abaixo.

5.2.1 AVALIAÇÃO ORGANOLÉPTICA

A avaliação organoléptica foi feita por meio de percepção visual e olfativa, de forma simples e rápida, verificando a ocorrência de modificações nas amostras, como cor, aspecto e odor em relação às formulações no dia em que foram produzidas. É importante ressaltar que este tipo de avaliação é subjetivo, podendo assim, distinguir entre avaliadores (BRASIL, 2004).

As características organolépticas se fazem indispensáveis, pois proporcionam de imediato, parâmetros de aceitação do produto pelo consumidor (BRASIL, 2004).

Desta forma, esta análise tem como finalidade garantir que prováveis alterações que possam ocorrer na formulação não sejam perceptíveis.

A Tabela 2 apresenta os resultados da avaliação das características organolépticas durante o período de estudo, em diferentes condições de temperatura, câmara climática (CC) aproximadamente 40° C, temperatura ambiente (TA) 20° C, como variações de +- 5° C e geladeira (G) 4° C.

Conforme os dados apresentados, observou-se que as emulsões submetidas aos ensaios de estabilidade, em relação à cor, odor e aspecto, permaneceram inalteradas no decorrer de todo período de estudo (15 dias). Entretanto, a formulação contendo nanopartículas de Ucuuba (F2) não apresentou aspecto homogêneo ainda no primeiro dia de ensaio, considerado por Sampaio, 1999 como defeito sério. Além disso, apresentou leve alteração no seu odor.

Diversas razões podem ocasionar a instabilidade de uma emulsão, alterando suas características macroscópicas, destacando-se a oxidação. Os lipídeos podem sofrer reações de degradação, como hidrólise ácida e rancificação oxidativa. Os ácidos graxos, amplamente presentes na manteiga de Ucuúba, são passíveis de oxidação via radicais livres, resultando em aldeídos, cetonas, alcoóis e ácidos (BOBBIO & BOBBIO, 2001), podendo ser responsáveis por alterações no aspecto da formulação.

Tabela 3 – Características organolépticas de acordo com a formulação

		1			7			15		
		Cor	Aspecto	Odor	Cor	Aspecto	Odor	Cor	Aspecto	Odor
F1	Geladeira	Branco	Homogêneo	Sem alteração	Branco	Homogêneo	Sem alteração	Branco	Homogêneo	Sem alteração
	CC	Branco	Homogêneo	Sem alteração	Branco	Homogêneo	Sem alteração	Branco	Homogêneo	Sem alteração
	TA	Branco	Homogêneo	Sem alteração	Branco	Homogêneo	Sem alteração	Branco	Homogêneo	Sem alteração
F2	Geladeira	Marrom	Heterogêneo	Sem alteração	Marrom	Heterogêneo	Leve alteração	Marrom	Heterogêneo	Leve alteração
	CC	Marrom	Heterogêneo	Sem alteração	Marrom	Heterogêneo	Leve alteração	Marrom	Heterogêneo	Leve alteração
	TA	Marrom	Heterogêneo	Sem alteração	Marrom	Heterogêneo	Leve alteração	Marrom	Heterogêneo	Leve alteração
F3	Geladeira	Branco	Homogêneo	Sem alteração	Branco	Homogêneo	Sem alteração	Branco	Homogêneo	Sem alteração
	CC	Branco	Homogêneo	Sem alteração	Branco	Homogêneo	Sem alteração	Branco	Homogêneo	Sem alteração
	TA	Branco	Homogêneo	Sem alteração	Branco	Homogêneo	Sem alteração	Branco	Homogêneo	Sem alteração
F4	Geladeira	Marrom	Homogêneo	Sem alteração	Marrom	Homogêneo	Sem alteração	Marrom	Homogêneo	Sem alteração
	CC	Marrom	Homogêneo	Sem alteração	Marrom	Homogêneo	Sem alteração	Marrom	Homogêneo	Sem alteração
	TA	Marrom	Homogêneo	Sem alteração	Marrom	Homogêneo	Sem alteração	Marrom	Homogêneo	Sem alteração

NOTA: F1- Formulação 01 com adição de nanopartículas lipídicas de muru muru; F2- Formulação 02 com adição de nanopartículas sólidas de Ucuuba; F3- Formulação 03 com manteiga de muru muru; F4- Formulação 04 com manteiga de Ucuuba.

Além disso, as formulações contendo nanopartículas de Muru muru e Ucuúba, F1 e F2, submetidas à câmara climática, apresentaram aspecto ligeiramente alterado, mais líquida a partir do t7, em relação ao t1. Esta alteração possivelmente foi ocasionada devido à presença de água na formulação das nanopartículas.

Conforme os dados apresentados na Tabela 2, as formulações em todas as condições climáticas a que foram submetidas apresentaram-se sem nenhuma alteração de cor. As formulações acrescidas de Ucuúba, F2 e F4, apresentaram-se levemente amarronzadas, característica da manteiga de Ucuúba. Já as formulações com Muru muru, F1 e F3, apresentaram cor branca, da mesma forma que sua manteiga possui tom esbranquiçado.

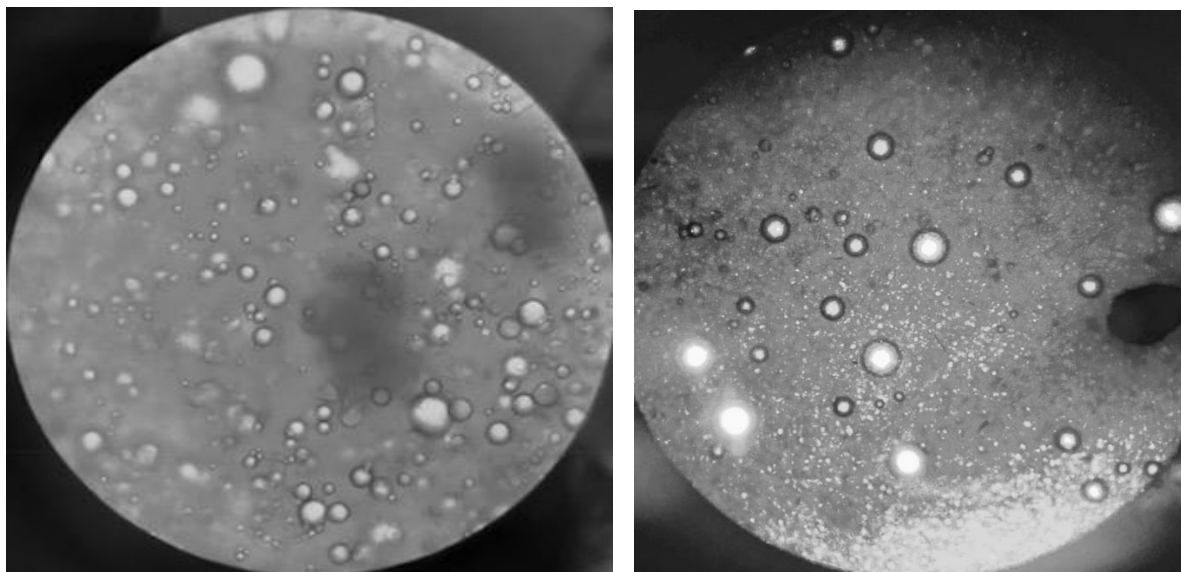
5.2.2 MICROSCOPIA ÓTICA

As formulações foram analisadas quanto a sua estrutura microscópica, em lâminas de vidro, utilizando microscópio ótico, com a finalidade de avaliar a microestrutura do sistema disperso (BOOCK et al., 2005). A partir desta análise, é possível observar a presença e distribuição dos glóbulos, pois para Costa (2004), uma emulsão estável é atingida com uma proporção apropriada de tensoativos e um processo correto de emulsificação. Ainda é possível observar de forma rápida a estabilidade física da formulação, como coalescência e floculação (FERRARI, 2002).

A partir desta análise foi possível observar que as emulsões apresentam glóbulos pequenos e uniformemente distribuídos. Porém, foi possível observar alguns pontos de coalescência e floculação, mostrados nas figuras abaixo, entretanto, quando submetida ao ensaio de centrifugação esta não apresentou separação de fases. Resultados encontrados também por Pianovsk (2008), onde suas formulações mostraram floculação e coalescência a partir da análise microscópica, porém apresentaram-se estáveis nos demais ensaios.

Pode-se notar, a partir das imagens, a formação das gotículas da fase dispersa, a formulação apresentou fase interna com gotículas de menor tamanho e mais bem distribuídas, o que sugere uma maior eficiência no processo de emulsificação e maior estabilidade da formulação (BRUMMER, 2006).

Figura 1 – Análise microscópica da formulação F1 e F2 respectivamente



NOTA: F1- Formulação 01 com adição de nanopartículas lipídicas de muru muru; F2- Formulação 02 com adição de nanopartículas sólidas de Ucuuba.

5.2.3 DETERMINAÇÃO DO Ph

Ainda que o valor de pH não seja uma medida tão sensível, se comparada a outros ensaios de estabilidade, como condutividade elétrica, alterações nos seus valores durante a fase de estudo nas diferentes temperaturas podem apontar um processo de instabilidade na emulsão (RIBEIRO, 2006). Logo, o pH é um parâmetro bastante considerável, visto que dos componentes presentes na formulação e que podem afetar a qualidade do produto (FERRARI, 2002).

A partir dos valores de pH, é possível perceber alterações que nem sempre são percebidas visualmente, como a oxidações, integridade das fases da emulsão e contaminação bacteriana (BRASIL, 2004). Além disso, é necessário ajustá-lo para um valor de pH ótimo, semelhante ao pH da pele, afim de não alterar as condições fisiológicas da pele após aplicação da formulação (MORAIS, 2006).

Visto que, a maior estabilidade dos sistemas verifica-se quando seus valores de pH são mantidos em uma pequena variação, a diminuição gradativa de estabilidade decorre de um pH que se afasta de seu limite ótimo (GENNARO, 1999).

Os valores de pH obtidos durante os ensaios de estabilidade preliminar, durante 15 dias e em diferentes condições de temperatura estão expostos na Tabela 3.

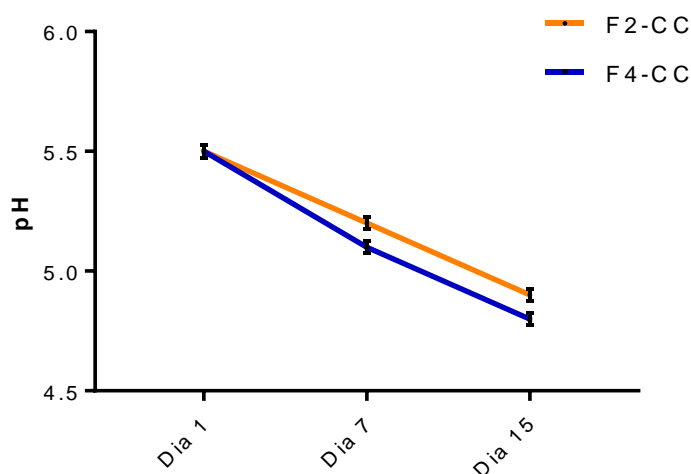
Tabela 4 – Resultados das medições de pH das formulações

Formulações	Condições de temperatura de armazenamento/ Dias								
	Geladeira			TA			CC		
	1	7	15	1	7	15	1	7	15
F1	5,3	5,2	5,2	5,4	5,3	5,2	5,4	5,4	5,3
F2	5,6	5,3	5,2	5,5	5,3	5,1	5,5	5,2	4,9
F3	5,3	5,2	5,3	5,3	5,4	5,3	5,6	5,5	5,4
F4	5,5	5,3	5,1	5,4	5,3	5,2	5,5	5,1	4,8

NOTA: F1- Formulação 01 com adição de nanopartículas lipídicas de muru muru; F2- Formulação 02 com adição de nanopartículas sólidas de Ucuuba; F3- Formulação 03 com manteiga de muru muru; F4- Formulação 04 com manteiga de Ucuuba

As análises de pH, demonstrados na Tabela 3, não mostrou alterações significativas para as formulações nas três diferentes condições de temperatura, permanecendo em uma faixa entre 4,5 e 6. Grande parte dos testes de estabilidade aceitam 10% de variação no pH (BABY, 2004).

Nota-se que as formulações F2 e F4, apresentaram uma progressiva redução dos valores de pH, mais significativa a 40° C (CC), tornando-se ligeiramente mais ácidas, podendo ser consequência da oxidação na sua fase oleosa, sobretudo de ácidos graxos (BOTORIM, 2009). A manteiga de Ucuuba tem em sua composição 70% de ácidos graxos, o que ajuda a explicar sua maior alteração quando comparada às outras formulações (LACERDA JUNIOR, 2009). Além disso, a elevação da temperatura apresenta influência direta na estabilidade física, físico-química e química de varias formas cosméticas e princípios ativos (BABY et al., 2007).

Figura 2 - – Resultados das medições de pH das formulações F2 e F4 armazenadas em Câmara Climática

NOTA: F2- Formulação 02 com adição de nanopartículas sólidas de Ucuuba; F4- Formulação 04 com manteiga de Ucuuba.

De acordo com dados da literatura, tanto para as emulsões aniônicas quanto para as iônicas, os valores de pH observados apresentaram-se abaixo de 7,0 (SPELLMER, 2005). Apesar das formulações terem mostrado alterações nos valores de pH, não foram consideradas instáveis, por estarem dentro dos limites aceitáveis, além de se manterem próximo a faixa do pH fisiológico da pele, quando saudável se encontra entre 4,6 e 5,8 (CAMPOS, 2002). Ainda assim, faz-se necessária a realização de novas análises que permitam uma melhor avaliação dos dados.

5.2.4 TESTE DE CENTRIFUGAÇÃO

A capacidade uma formulação de resistir a alterações físicas está associado com sua estabilidade, necessitando permanecer constante durante todo seu prazo de validade. A centrifugação tem como propósito aumentar abruptamente a força da gravidade, aumentando assim a movimentação das partículas, gerando condições favoráveis para a análise de provável instabilidade (BRASIL, 2004). Deste modo, segundo Firmino (2011) a centrifugação das formulações tem como finalidade avaliar sua estabilidade física, quando submetidas a este ensaio haverá separação de fases, caso não haja boa estabilidade das formulações. Conforme descrito por Sanctis (1999) todas as características específicas da formulação serão afetadas em virtude da separação de fases.

De acordo com a ANVISA a centrifugação é classificada como teste de triagem, portanto, não deve indicar necessariamente a estabilidade física real das preparações, contudo, é apropriado para pré selecionar as formulações que serão submetidas à estabilidade acelerada (ANVISA, 2004). Assim, é possível a realização de forma rápida a análise da formulação, onde se pode avaliar a coalescência ou cremeação da emulsão (MORAIS, 2006).

As amostras foram submetidas ao ensaio à temperatura ambiente (25°C), após o ciclo, foi investigado, visualmente, sinais de separação de fases. A Tabela 4 descreve os resultados obtidos após a centrifugação das amostras, nas diferentes condições climáticas durante os 15 dias de ensaio. Classificadas da seguinte maneira (ANVISA, 2004): IM – Intensamente modificada; M – Modificada; LM – Levemente modificada; N – Normal, sem alteração quanto ao aspecto.

Tabela 5 – Avaliação das formulações no teste de centrifugação

Formulação	Centrifugação								
	Geladeira			TA			CC		
	1	7	15	1	7	15	1	7	15
F1	N	N	N	N	N	N	N	N	N
F2	N	N	N	N	N	N	N	N	N
F3	N	N	N	N	N	N	N	N	N
F4	N	N	N	N	N	N	N	N	N

NOTA: F1- Formulação 01 com adição de nanopartículas lipídicas de muru muru; F2- Formulação 02 com adição de nanopartículas sólidas de Ucuuba; F3- Formulação 03 com manteiga de muru muru; F4- Formulação 04 com manteiga de Ucuuba

As formulações não apresentaram qualquer característica de instabilidade quanto à separação de fases. Segundo Tadros (2004) a ausência de separação de fases diante o teste de centrifugação, presume que a formulação, em condições normais de gravidade, será fisicamente estável.

5.2.5 ESPALHABILIDADE

O teste de espalhabilidade é uma análise importante a ser empregada no desenvolvimento de formulações, onde é possível observar alterações nas características reológicas da formulação durante o período de estudo, uma vez que mudanças em sua consistência podem ser detectadas, ou seja, se a formulação é capaz de manter seus valores de espalhabilidade nas diferentes condições de temperatura que foram submetidas (GARG et al., 2002; FRANCO, 2003).

Em formulações semissólidas a determinação da espalhabilidade é um fator importante para avaliar a capacidade que a formulação possui de se espalhar sobre uma superfície após um determinado período de tempo, procurando reproduzir as condições de esforço necessárias para aplicação na pele (FELTKAMP, FUCKS, 1983; SPELLMEIER, 2005). Desta forma, está intimamente associado com a aceitação do produto pelo usuário, pois está relacionado com a aplicação destas formulas no local desejado, o que pode facilitar ou dificultar sua aplicação, distribuição e absorção através da pele (BORGHETTI; KNORST, 2006; BORELLA, 2010).

As características de espalhabilidade de uma emulsão são relevantes não só do ponto de vista sensorial, como também de eficácia (ISAAC et al., 2008). O consumidor espera que o produto tenha consistência não muito fluida, porém

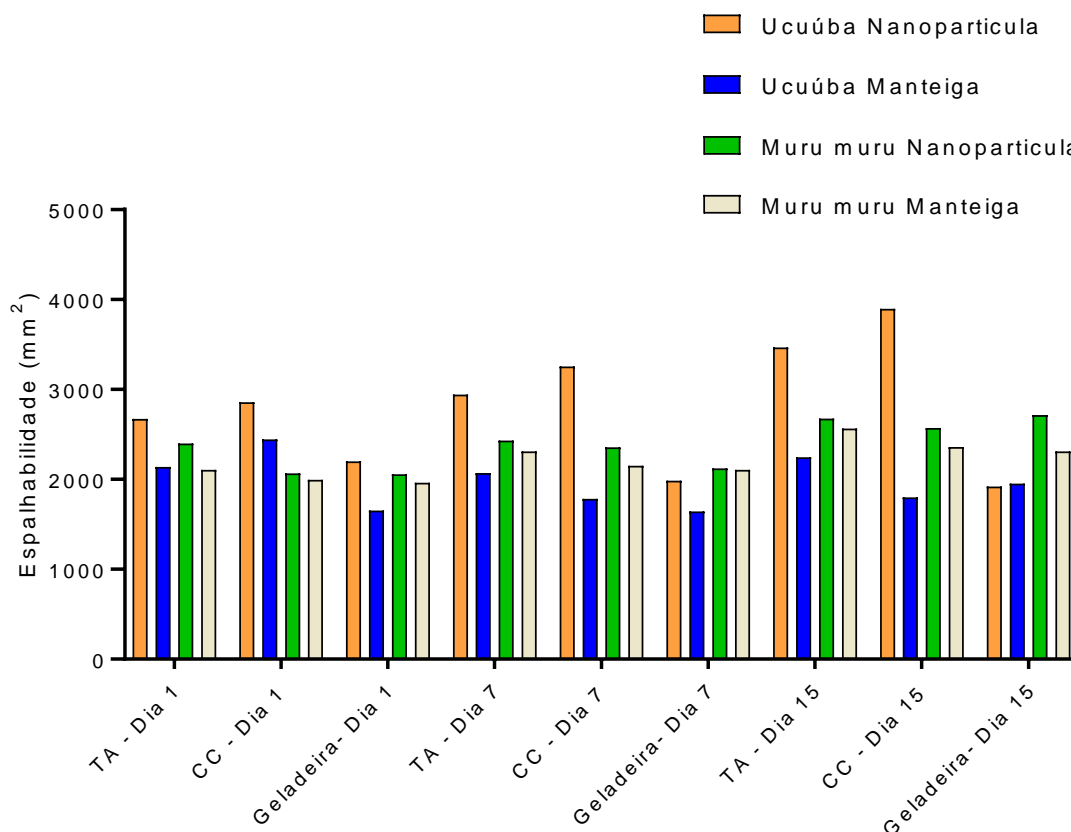
quando espalhado sobre a pele forme uma fina película que seja absorvida de forma rápida (GODERSKY, 2001).

Os valores de espalhabilidade das emulsões (F1, F2, F3 e F4) em função do peso adicionado estão representados nas Figuras, durante um período de 15 dias, nas diferentes condições de temperaturas. Os dados obtidos foram analisados através análise da variância a dois caminhos (ANOVA two way) com pós-teste de Bonferroni. O nível de significância adotado foi de 5%. O programa estatístico utilizado foi o GraphPrism versão 7.0.

A partir desta análise, notou-se um aumento progressivo da área de espalhabilidade em função do tempo. Porém, apesar deste aumento gradual, não foram observadas alterações significativas no perfil de espalhabilidade das formulações F1, F3 e F4, durante o período de armazenamento e nas diferentes condições de temperatura, onde $p > 0,05$.

Ou seja, comparando o início com o período final dos testes, a área de espalhabilidade das formulações apresentou-se maior em todas as formulações, mostrando que o tempo é um fator importante para análise deste parâmetro. Estudos mostram que as emulsões semisólidas costumam apresentar modificações nos valores de espalhabilidade final até 5 vezes maiores que o valor inicial (FRIEDRICH et al., 2007; ALVES, 2014). Entretanto, no estudo de Czepula (2006) as preparações apresentaram redução no valor de espalhabilidade, possivelmente devido à perda de água da emulsão com o passar do tempo.

Figura 3 - Distribuição dos valores de espalhabilidade das formulações segundo a condição de exposição



Nota: As colunas representam as médias. Análise realizada com intervalo de confiança a 95%.

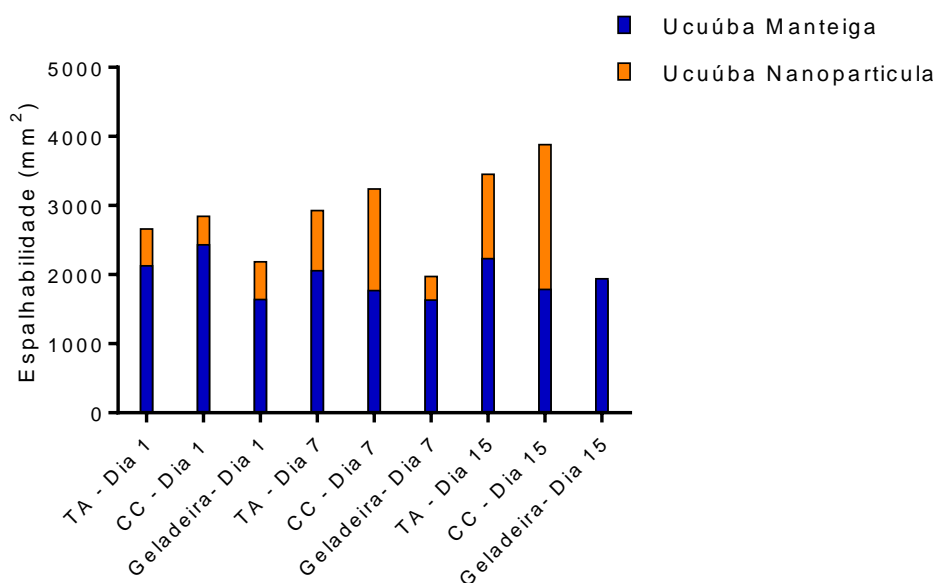
Além disso, também foi possível observar que as formulações armazenadas em câmara climática apresentaram maiores valores de espalhabilidade que as formulações armazenadas em geladeira e temperatura ambiente. O que difere do que foi apresentado por Friedrich et al. (2007), onde as formulações demonstraram valores semelhantes de espalhabilidade nas diferentes condições climáticas a que foram submetidas.

A espalhabilidade da formulação F2 mostrou aumento significativo nas diferentes condições climáticas, exceto na amostra acondicionada sob refrigeração.

Os resultados obtidos também foram analisados a fim de determinar se houve diferença significativa entre as preparações com manteigas e as preparações com nanopartículas, apresentado na Figura . Em ambas formulações foi possível verificar, que quando preparadas com adição de nanopartículas, obtiveram um maior valor para espalhabilidade, o que já era esperado, já que essas formulações apresentavam maior teor de água em sua preparação, devido à adição de

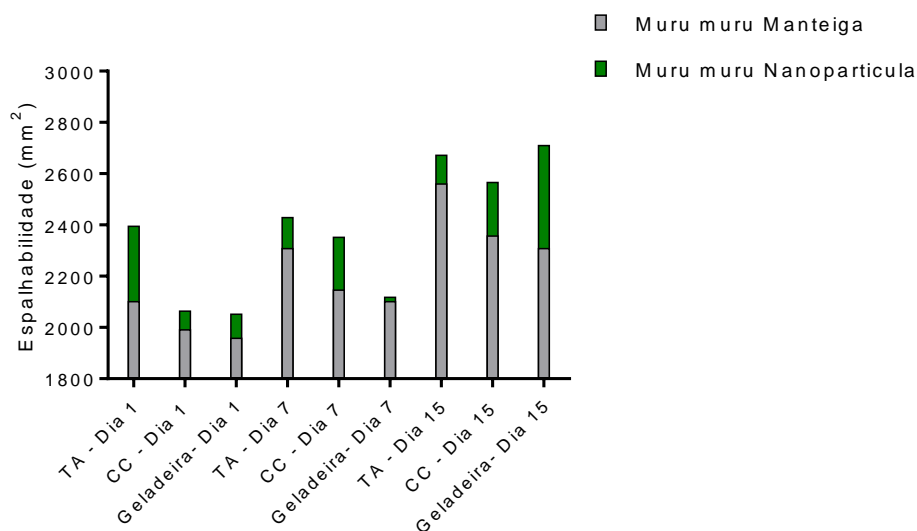
nanopartículas em meio aquoso. O mesmo foi observado por Camargo (2008), onde suas formulações com nanopartículas apresentaram alta espalhabilidade, que quando comparadas às emulsões clássicas proporcionando a formação de uma película mais uniforme sobre a pele, facilitando a penetração de ativos através das rugosidades da pele

Figura 4 - Distribuição dos valores de espalhabilidade das formulações segundo a condição de exposição



Nota: As colunas representam as médias. Análise realizada com intervalo de confiança a 95%.

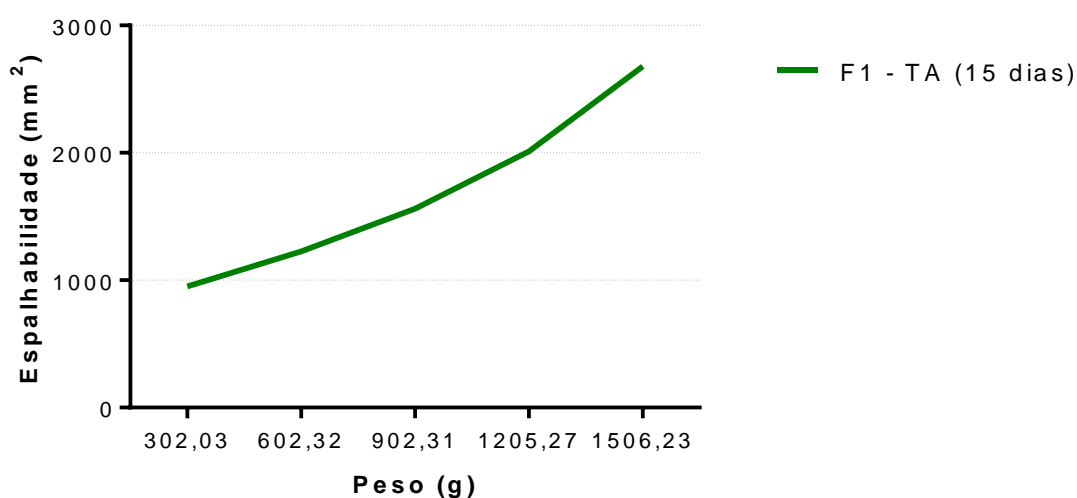
Figura 5 - Distribuição dos valores de espalhabilidade das formulações segundo a condição de exposição



Nota: As colunas representam as médias. Análise realizada com intervalo de confiança a 95%.

Além disso, todas as formulações, em ambas as condições de armazenamento apresentaram valores crescentes de espalhabilidade de acordo com o acréscimo de pesos sucessivos, as placas de vidro. Como exemplificado pela Figura , que representa os valores de espalhabilidade observados para a formulação F1, armazenada à temperatura ambiente.

Figura 6 – Valores de espalhabilidade de F1 em temperatura ambiente



NOTA : F1- Formulação 01 com adição de nanopartículas lipídicas de muru muru.

5.2.6 AVALIAÇÃO MICROBIOLÓGICA

A ação de microorganismos nas formulações pode ocasionar a instabilidade de uma emulsão através de reações de oxidação, resultando em alterações de cor, aparência e odor do produto. Além do comprometimento na estabilidade da formulação, o crescimento microbiano pode comprometer a eficácia do produto a partir da degradação do princípio ativo (ZANON, 2010).

As amostras testadas não apresentaram crescimento microbiano significantes. As placas foram incubadas para a avaliação microbiológica com as quatro emulsões (F1, F2, F3 e F4) formuladas. Devido à disponibilidade de realização do teste, apenas foram avaliadas as formulações que permaneceram em temperatura ambiente. O ensaio foi realizado no t0, dia em que foram formuladas, e após 15 dias. As formulações apresentaram, em ambos os tempos, crescimento de

bactérias e fungos, podendo ser consequência de sua manipulação não ter atendido por completo os requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BRASIL, 2010).

Os resultados encontrados para contagem de microrganismos totais, bactérias e fungos estão expostos na Tabela 5 e 6, respectivamente.

Tabela 5 – Resultado da análise de Bacterias Totais (UFC/g) para as formulações em temperatura ambiente

BACTÉRIAS TOTAIS (UFC/g)		
Formulação/Dia	0	15
F1	-	$2,5 \times 10^2$
F2	1×10^2	2×10^2
F3	1×10^2	$1,5 \times 10^2$
F4	$1,5 \times 10^2$	3×10^2

NOTA : F1- Formulação 01 com adição de nanopartículas lipídicas De muru muru; F2- Formulação 02 com adição de nanopartículas sólidas de Ucuuba; F3- Formulação 03 com manteiga de muru muru; F4- Formulação 04 com manteiga de Ucuuba
UFC/g corresponde a unidades formadoras de colônias por grama de emulsão

Tabela 6 - – Resultado da análise de Fungos Totais (UFC/g) para as formulações em temperatura ambiente

FUNGOS TOTAIS (UFC/g)		
Formulação/Dia	0	15
F1	-	-
F2	-	1×10^2
F3	-	1×10^2
F4	1×10^2	$1,5 \times 10^2$

NOTA : F1- Formulação 01 com adição de nanopartículas lipídicas De muru muru; F2- Formulação 02 com adição de nanopartículas sólidas de Ucuuba; F3- Formulação 03 com manteiga de muru muru; F4- Formulação 04 com manteiga de Ucuuba
UFC/g corresponde a unidades formadoras de colônias por grama de emulsão

Conforme a Farmacopeia Brasileira, os limites para a contagem de microrganismos mesófilos aeróbios totais em preparações de uso tópico são de 1×10^3 para bactérias e não mais que 5×10^3 UFC/g e para fungos 1×10^2 UFC/g (BRASIL, 2010). Posto isto, nenhuma das formulações, mesmo apresentando crescimento de colônias, não ultrapassaram os limites aceitáveis. Como foi verificado também nos trabalhos de De Souza & Frasson (2013) e Deus (2008), onde a contagem de microorganismos também apresentaram-se dentro dos limites estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira.

Por apresentarem composição complexa e fontes consideradas ricas em nutrientes para o crescimento de microrganismos, visto que a simples mistura de lipídeo e água já favorece o crescimento de microrganismos, torna-se essencial a

utilização de sistemas que ajam de forma que impeça o crescimento, multiplicação e o metabolismo microbiano (LACHMAN, 2007; ALLEN Jr. Et al., 2007).

A alternativa mais empregada em emulsões cosméticas é o uso de conservantes, substâncias químicas de variadas classes, que agem evitando a proliferação dos microorganismos nas formulações (TAVARES, 2011). No entanto, a utilização de conservantes deve ser em baixas concentrações, não ser tóxico, não ser irritante, além de ter um amplo espectro de atividade antimicrobiana (ZANON, 2010).

Os conservantes incorporados à formulação foram parabenos (metilparabeno e propilparabeno) a escolha da utilização dos dois conservantes deve-se ao primeiro ser mais hidrofílico e o segundo mais lipofílico, quando aplicados em conjunto promovem uma proteção da fase aquosa e oleosa simultaneamente (TAVARES e PEDRIALI, 2011).

Deste modo, diante dos resultados encontrados faz-se necessário a complementação do estudo com a repetição do teste e outros ensaios, como o teste de desafio do sistema conservante (ChallengeTest), para verificar as razões do comprometimento do sistema conservante utilizado. Porém, frente às condições de manipulação das formulações e visto que ambas (F1, F2, F3 e F4) foram manipuladas no mesmo dia, pode-se inferir que houve contaminação em sua manipulação.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após o desenvolvimento das emulsões cosméticas contendo manteiga de Muru muru e Ucuuba e nanopartículas das mesmas e analisadas durante 15 dias, foram delineadas as seguintes conclusões:

As formulações produzidas contendo manteiga e nanopartículas de Muru muru apresentaram bom comportamento físico-químico, mostrando-se estáveis diante os testes a que foram submetidas, frente as diversas condições de armazenamento;

Nenhuma das emulsões respondeu negativamente ao teste de centrifugação e modificações organolépticas e de pH significativas. Apesar de as formulações F2 e F4 terem apresentado leves alterações organolépticas e redução de pH quando armazenadas em alta temperatura, possivelmente devido a reações de oxidação;

Na avaliação das formulações que foram incorporadas nanopartículas, tanto de Muru muru quanto de Ucuúba na sua composição, foram mais sensíveis a alterações quando comparadas às formulações contendo manteigas, apresentando-se mais fluidas, conseqüentemente com maiores valores de espalhabilidade;

Quanto a avaliação microbiológica, ambas as formulações apresentaram crescimento de bactérias e fungos, porém, dentro dos limites aceitáveis.

Logo, as análises verificaram que apenas a formulação F2 mostrou-se instável, tendo em vista que esta apresentou variações maiores nos parâmetros avaliados. Necessitando assim de um maior tempo de estudo para realização de novas análises e reformulação da emulsão a fim de solucionar os problemas encontrados. Desta maneira, de um modo geral, as formulações F1 e F3 exibiram as melhores características desejadas e melhor comportamento frente aos parâmetros de estabilidade analisados.

Além disso, apesar de inúmeras vantagens atribuídas ao uso de nanopartículas, sua principal desvantagem está relacionada com a sua facilidade de degradação, além de se mostrarem mais sensíveis às modificações de estabilidade físico-química, necessitando então de maiores cuidados quanto à formulação de emulsões contendo nanopartículas e maiores estudos em relação a este tipo de formulação.

Conclui-se ainda, que este estudo mostra a importância da avaliação da estabilidade de emulsões cosméticas em diferentes condições de armazenamento, visando disponibilizar ao consumidor um produto de qualidade adequada. Entretanto, faz-se necessário a continuidade dos estudos, por um período mais prolongado, de estabilidade acelerada. Desta forma será possível a realização de estudos *in vivo*, a fim de comprovar a real eficácia do uso de nanopartículas nas emulsões quando comparados as formulações comuns.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, Mariana Mandelli de. Desenvolvimento, caracterização, avaliação da estabilidade e da penetração cutânea de nanopartículas de ácido ursólico incorporadas em formulação cosmética. 2012. Tese (Doutorado em Produção e Controle Farmacêuticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, University of São Paulo, São Paulo, 2012. doi:10.11606/T.9.2012.tde-01032013-102057. Acesso em: 2018-05-18.

ANCONI, Glasiela Lemos. Aplicação de peptídeos em cosméticos: desenvolvimento de formulações, estabilidade e eficácia. 2008. Dissertação (Mestrado em Medicamentos e Cosméticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2008. doi:10.11606/D.60.2008.tde-31032009-144332. Acesso em: 2018-05-19.

ARAÚJO, Vanessa Fernandes; PETRY, Andrea Camila; ECHEVERRIA, Rosângela Martinez; FERNANDES, Eric Costa; PASTORE, Floriano. Plantas da Amazônia para a produção cosmética; Projeto ITTO PD 31/99 "Produção não madeira e desenvolvimento sustentável na Amazonia" Universidade de Brasília- UnB, p. 214, 2017.

BABY, André Rolim et al. Estabilidade e estudo de penetração cutânea in vitro da rotina veiculada em uma emulsão cosmética através de um modelo de biomembrana alternativo. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, v. 44, n. 2, p. 233-248, june 2008. ISSN 1809-4562. Disponível em: <<http://www.journals.usp.br/rbcf/article/view/44289/47910>>. Acesso em: 21 may 2018. doi:<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-93322008000200009>.

BARIL, M. B. et al. NANOTECNOLOGIA APLICADA AOS COSMÉTICOS. Visão Acadêmica, [S.l.], v. 13, n. 1, nov. 2012. ISSN 1518-8361. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/30018>>. Acesso em: 18 maio 2018. doi:<http://dx.doi.org/10.5380/acd.v13i1.30018>.

BEZERRA, Valeria Saldanha. Considerações sobre a palmeira murumuruzeiro (*Astrocaryum murumuru* Mart.). Embrapa Amapá-Comunicado Técnico (INFOTECA-E), 2012.

BOOCK, Kauê Pace. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de emulsões contendo cristais líquidos e ativos hidratantes à base de manteiga de cupuaçu '*Theobroma grandiflorum*' ou cacau '*Theobroma cacao*'. 2007. Dissertação (Mestrado em Medicamentos e Cosméticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2007. doi:10.11606/D.60.2007.tde-17092008-092123. Acesso em: 2017-08-17.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos. Brasília: 2007. 130p. Disponível em: . Acesso em: 03 jun. 2018.

CAMARGO JUNIOR, Flavio Bueno de. Desenvolvimento de formulações cosméticas contendo pantenol e avaliação dos seus efeitos hidratantes na pele humana por bioengenharia cutânea. 2006. Dissertação (Mestrado em Medicamentos e Cosméticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2006. doi:10.11606/D.60.2006.tde-17012007-143439. Acesso em: 2018-05-19.

CAPANEMA, Luciana Xavier de Lemos et al. Panorama da Indústria de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos. BNDES Setorial, Rio de Janeiro, n.25, p.131-155, 2007

CATALÁ Casteli, Vanessa, Catharino Mendonça, Carolina, Leite de Campos, Márcio Augusto, Ferrari, Márcio, Pengo Machado, Sílvia Regina, Desenvolvimento e estudos de estabilidade preliminares de emulsões O/A contendo Cetoconazol 2,0%. Acta Scientiarum. Health Sciences [en linea] 2008, 30 [Fecha de consulta: 21 de mayo de 2018] Disponible en:<<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=307226623005>> ISSN 1679-9291

CHIARI, Bruna Galdorfini et al. Estudo da segurança de cosméticos: Presente e futuro. Revista de Ciencias Farmaceuticas Basica e Aplicada, v. 33, n. 3, p. 323-330, 2012.

CORREA, BRUNO S. et al. Síntese de nanopartículas de óxido de ferro utilizando óleo de ucuúba. 2015.

COSTA Adilson. Hidratação cutânea. RBM Rev Bras Med. 2009;66:15-21.

DAUDT, Renata M. et al . A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos. Cienc. Cult., São Paulo , v. 65, n. 3, p. 28-31, July 2013 . Available from <http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252013000300011&lng=en&nrm=iso>. access on 18 May 2018.

DE ARAÚJO, Vanessa Fernandes et al. Plantas da Amazônia para Produção Cosmética.

DE QUEIROZ, José Antonio Leite; BEZERRA, V. S.; MOCHIUTTI, S. A palmeira murumuru (*Astrocaryum murumuru* Mart.) no estuário do rio Amazonas no Estado do Amapá. In: Embrapa Amapá-Artigo em anais de congresso (ALICE). In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PLANTAS OLEAGINOSAS, ÓLEOS, GORDURAS E BIODIESEL, 5.; CLÍNICA TECNOLÓGICA EM BIODIESEL, 2., 2008, Lavras. Biodiesel: tecnologia limpa: anais completos. Lavras: UFLA, 2008.

DE SOUZA, Naiana Luzia Silva. Desenvolvimento de sabonetes glicerizados a partir de massas base comerciais e manteiga de muru-muru (*Astrocaryum muru muru* Mart). 2013.

FILLETI JUNIOR, Waldomiro. Síntese enzimática de triacilgliceróis estruturados de gordura de ucuuba. 2005. 117p. Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia de Alimentos, Campinas, SP.

GALLETTO, Ricardo. História da Farmácia: do surgimento da espécie humana ao fim da antiguidade clássica. Revista Uningá, v. 10, n. 1, 2017

GILBERT, Benjamin. Produtos naturais industrializáveis da Amazônia. *Revista Fitos Eletrônica*, v. 2, n. 03, p. 30-38, 2013.

GOMES, Graziela Veiga de Lara. Produção por método da temperatura de inversão de fases, estudo de estabilidade físico-química, digestibilidade in vitro e citotoxicidade de nanopartículas lipídicas sólidas encapsulando beta-caroteno. 2015. Tese (Doutorado em Ciências da Engenharia de Alimentos) - Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, University of São Paulo, Pirassununga, 2015. doi:10.11606/T.74.2015.tde-08092015-101647. Acesso em: 2018-05-23.

HERCULANO, Francisco Elnó Bezerra. Produção industrial de cosméticos: o protagonismo da biodiversidade vegetal da Amazônia. 2013. 146 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2013.

HOLZHAUSEN, Mariângela, et. al. Estudos do uso de formulação cosmética contendo manteiga de cupuaçu em mudanças morfológicas de fibras capilares. 2017.

LACERDA JUNIOR, Orivaldo da Silva. Gordura de Ucuuba: caracterização química e síntese de biodiesel. 2009. 118p. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2009.

MARCATO, Priscyla D. D.. Preparação, caracterização e aplicações em fármacos e cosméticos de nanopartículas lipídicas sólidas. *Revista Eletrônica de Farmácia*, [S.l.], v. 6, n. 2, jun. 2009. ISSN 1808-0804. Disponível em: <<https://www.revistas.ufg.br/REF/article/view/6545/4804>>. Acesso em: 18 maio 2018. doi:<https://doi.org/10.5216/ref.v6i2.6545>.

MARTINS, Rodrigo Molina. Influência de micro e nanopartículas lipídicas sólidas na eficácia de formulações fotoprotetoras bioativas. 2014. Tese (Doutorado em Medicamentos e Cosméticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2014. doi:10.11606/T.60.2014.tde-31102014-105456. Acesso em: 2018-05-18.

MENEZES, Bruno Peres De et al. Consumo, digestibilidade, balanço de nitrogênio e composição bromatológica da torta de murumuru (*Astrocaryum murumuru* var. *murumuru* Mart.), na alimentação de ruminantes. 2012. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Pará.

MIGUEL, Laís Mourão. Uso sustentável da biodiversidade na Amazônia Brasileira: experiências atuais e perspectivas da bioindústria de cosméticos e fitoterápicos. 2007. Dissertação (Mestrado em Geografia Humana) – Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas, Universidade de São Paulo.

MILAN, Ana Lúcia Koff et al. Estudo da hidratação da pele por emulsões cosméticas para xerose e sua estabilidade por reologia. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 649-657, dec. 2007. ISSN 1809-4562. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/rbcf/article/view/44250>>. Acesso em: 19 may 2018. doi:<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-93322007000400019>.

MOGHIMI, S. M., HUNTER, A. C., and MURRAY, J. C. Nanomedicine: current status and future prospects. *Faseb J* 19(3), 311–330. 2005.

MUKHERJEE, S. RAY, S. and THAKUR, R S. Solid lipid nanoparticles: A modern formulation approach in drug delivery system, *Ind. J. Pharm. Sci.* 71 (2009) 349–358.

NASCIMENTO, Carolina Seno; NASCIMENTO, Camila Seno; DE ALMEIDA ALVES, Ana Paula Leme. ÍNDICES DE ACIDEZ E DE IODO NA FRAÇÃO LIPÍDICA DE *Astrocaryum Murumuru* (Murumuru). *Ciência & Tecnologia*, v. 1, n. supl., 2013.

FRANCO, Nuno Araújo. (2013). Nanopartículas e suas Aplicações em Ciências Farmacêuticas. Tese (Mestrado) Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde. Porto, 2013.

ORTIZ, Eduardo Gama; DA FONSECA, Lais; SOUZA, Verônica Maria. PREDIÇÃO DAS PROPRIEDADES FÍSICAS E TERMODINÂMICAS DO ÓLEO DE SEMENTES DE UCUÚBA (*VIOLA SURINAMENSIS*) POR METODOLOGIA DE CONTRIBUIÇÃO DE GRUPOS.

PESCE, Celestino. Oleaginosas da Amazônia. Belém: Museu Paraense Emílio Goeldi. Belém, v.5, n.2, 2009.

PIANOVSKI, Aline Rocha et al . Uso do óleo de pequi (*Caryocar brasiliense*) em emulsões cosméticas: desenvolvimento e avaliação da estabilidade física. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo , v. 44, n. 2, p. 249-259, June 2008 . Available from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322008000200010&lng=en&nrm=iso. access on 21 May 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-93322008000200010>.

ROCHA, Clarisse Beltrão Rosas; POTIGUARA, Raimunda Conceição de Vilhena. Morfometria das fibras das folhas de *Astrocaryum murumuru* var. *murumuru* Mart.(Arecaceae). 2007.

ROS, Alan Roman. O crescimento da Industria de cosméticos no Brasil no sec. XXI. Dissertação (Bacharel em Economia) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2016; 55p.

ROSSAN, Marcos Roberto et al. Preparação e caracterização de micro e nanopartículas lipídicas sólidas para aplicação em cosméticos. 2011.

RUKTANONCHAI, U.; SAKULKHU, U., BEJRAPHA, P.; OPANASOPIT, P.; BUNYAPRAPHATSARA, N.; JUNYAPRASERT, V.; PUTTIPIATKHACHORN, S. Effect of lipid types on physicochemical characteristics, stability and antioxidant activity of gamma-oryzanol-loaded lipid nanoparticles. *Journal of microencapsulation*, v.26, n. 7, p. 614-626, 2009.

SANTILLI, Juliana. Biodiversidade e conhecimentos tradicionais associados: o novo regime jurídico de proteção. *Revista do Ministério Público do Distrito Federal e Territórios*, v. 9, p. 21-73, 2015.

SANTOS, Claudia Maria Pereira. Nanoencapsulação de Ingredientes Activos em Cosmetologia. Tese (Mestrado) Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde. Porto, 2012.

SCHMALTZ, C., SANTOS, J.V. & GUTERRES, S.S. 2005. Nanocápsulas como uma tendência promissora na área cosmética: a imensa potencialidade deste pequeno grande recurso. *Infarma*, 16: 80-85.

SILVA, Diana Patrícia Pinto. Nanopartículas lipídicas: aplicações cosméticas. Tese (Mestrado) Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde. Porto, 2013.

SOUTO, Eliana B et al . Nanopartículas de lipídios sólidos: métodos clássicos de produção laboratorial. Quím. Nova, São Paulo , v. 34, n. 10, p. 1762-1769, 2011 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422011001000009&lng=en&nrm=iso>. access on 18 May 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422011001000009>.

TOZZO, Marlene; BERTONCELLO, Lígia; BENDER, Suzana. Biocosmético ou cosmético orgânico: revisão de literatura. Revista Thêma et Scientia, v. 2, n. 1, p. 122-130, 2016.

VALFRÉ, Livia Amaral. A influência do ambiente econômico e de características demográficas no comportamento das vendas do setor de cosméticos no Brasil. 2015