



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA

CAROLINE DIAS DOS SANTOS

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE MICROEMULSÃO À BASE DE
ÓLEO FIXO VEGETAL**

Brasília, 2022.

CAROLINE DIAS DOS SANTOS

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE MICROEMULSÃO À BASE DE
ÓLEO FIXO VEGETAL**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutico, na Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia.

Orientadora: Profa. Dra. Lívia Cristina Lira de Sá Barreto

Brasília, 2022.

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

Dd Dias dos Santos , Caroline
 Desenvolvimento e Caracterização de Microemulsão à Base de
 Óleo Fixo Vegetal / Caroline Dias dos Santos ; orientador
Lívia Cristina Lira de Sá Barreto. -- Brasília, 2022.
 35 p.

 Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2022.

 1. Desenvolvimento de Microemulsão. 2. Diagrama
Pseudoternário. 3. Caracterização de Microemulsão. 4. Óleo
Fixo Vegetal Ozonizado. 5. Microemulsão. I. Lira de Sá
Barreto, Lívia Cristina , orient. II. Título.

CAROLINE DIAS DOS SANTOS

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE MICROEMULSÃO À BASE DE
ÓLEO FIXO VEGETAL**

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa. Dra. Lívia Cristina Lira de Sá Barreto
Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia - UnB/FCE

Evalina Costa de Sousa
Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia - UnB/FCE

Farmacêutica Maiane Silva de Souza
Mestranda do PPGCS
Universidade de Brasília – Faculdade de Ciências da Saúde - UnB/FS

Brasília, 2022

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Anedilsa e Gilmar, pela paciência, encorajamento e apoio ao longo desses anos de Universidade, que não mediram esforços para que eu chegasse até aqui. Aos meus irmãos, Tati e Danilo, e à toda minha família, com muito carinho e apoio, por me incentivarem a acreditar em mim. Este trabalho é dedicado a vocês com todo meu amor e gratidão.

Aos meus avós, José, Maria (*in memoriam*), Assis e Nair, obrigada por todo cuidado, carinho e memórias. Dedico este trabalho a vocês que apesar da pouca escolaridade sempre me mostrou a importância do estudo, honestidade, coragem e fé. Vocês são um exemplo para mim, espero orgulhar e honrar nossa família, continue me abençoando porque a força de vocês me faz continuar.

Agradecimento especial ao Fred que acredita no meu potencial, que me levanta e pega na minha mão nos momentos de dificuldade e me ajudou nessa caminhada. Obrigada por toda amizade, amor, calma, cuidado e carinho. Você foi peça fundamental nessa etapa, amo você. Agradeço ao Bob, por me conduzir a encontrar a mulher forte que sou hoje, por me ajudar a lidar com desafios com mais leveza e encarar de frente as felicidades e aventuras que a vida me oferece. Por abrir meus olhos e me mostrar que apesar de tudo, eu consigo. Dedico a vocês essa conquista.

Aos meus professores, professora Lívia Cristina Lira de Sá Barreto, por ter me dado a oportunidade de desenvolver o presente projeto, por toda paciência e dedicação e pelos ensinamentos passados e oportunidades que me proporcionaram nesses anos. A todos os meus queridos professores que me acompanharam ao longo desses anos, pelos ensinamentos, contribuindo de maneira fundamental na minha formação, me levaram ao crescimento profissional. Agradecimento muito especial à professora Izabel Cristina Rodrigues da Silva, pela oportunidade de aprofundar na iniciação científica, me ajudar e instigar no caminho na pesquisa.

Aos meus amigos e colegas da universidade, por todos os momentos maravilhosos e divertidos que passamos juntos. Por cada risada, grupos de estudos, viagens, saídas, conversas, truque e apoio nos momentos mais difíceis. Vocês fizeram esses anos de faculdade serem mais leves, levo cada um em meu coração.

A Universidade de Brasília, pela experiência incrível que foram esses anos de graduação. Por tudo que vivi dentro da UnB que me transformou na mulher e profissional que sou hoje. Muito obrigada!

À Deus, sem Ele nada disso seria possível, obrigada Pai por tudo, por plantar a sementinha no meu coração do caminho que deveria sonhar, por me dar forças, colocar anjos no meu caminho e me ajudar na caminhada. Eu continuo sendo ferramenta do senhor, me encaminha para onde eu devo ir, me faz seguir seus planos, que eu possa ser ferramenta do senhor nas vidas dos pacientes. Me capacite nessa missão. Gratidão por essa conquista.

"Um cientista no seu laboratório não é apenas um técnico: é, também, uma criança colocada à frente de fenômenos naturais que impressionam como se fossem um conto de fadas."- Marie Curie

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição das fases orgânica e inorgânica para desenvolvimento da microemulsão a partir do diagrama pseudoternário.	22
Tabela 2 - Desenho do desenvolvimento da microemulsão contendo óleo fixo vegetal ozonizado.	24
Tabela 3 - Diâmetro médio das gotículas da fase interna e índice de polidispersão das microemulsões obtidas com 9 mL de água ultrapurificada.	27
Tabela 4 - Potencial zeta das amostras de microemulsões obtidas com 9 mL de água ultrapurificada.	28
Tabela 5 - Potencial hidrogeniônico das amostras de microemulsões obtidas com 9 mL de água ultrapurificada.....	29

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Representação esquemática das três microestruturas de microemulsões mais comumente encontradas: (a) ME óleo em água (O/A) e (b) ME água em óleo (A/O), empregando surfactante aniônico e álcool de cadeia média, e (c) ME bicontínua. 16
- Figura 2**- Representação esquemática de um Diagrama de Fases Pseudoternário (DFPT) formado por um sistema de óleo/água/tenssoativos, com ênfase nas áreas de formação de micelas convencionais e microemulsão O/A (A), micelas inversas e microemulsão A/O (B), cristais líquidos (C) e microemulsão bicontínua (D). 20
- Figura 3** - Diagrama de Fases Pseudoternário mostrando as regiões onde formaram as microemulsões em azul, os sistemas formados em vermelho apresentaram separação de fases. O DFPT foi composto por óleo fixo vegetal ozonizado, contensoativo, tenssoativo não iônico e água 25
- Figura 4** - Amostras das formulações produzidas AM1, AM2, AM3 e AM4 26
- Figura 5** - Amostras das formulações produzidas AM5, AM6 e AM7 26
- Figura 6** - Amostras das formulações produzidas AM8 e AM9. 26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MEs – microemulsões;

ABIHPEC - Associação Brasileira de Indústria de Higiene Pessoal Perfumaria e Cosméticos;

O/A – Emulsão óleo em água;

A/O – Emulsão água em óleo;

FCE – Faculdade de Ceilândia;

PDI – Índice de polidispersão

DFPT – Diagrama de fases pseudoternário

m – Metro

mm – Milímetro

FCE – Faculdade de Ceilândia

°C – Celsius

mL – Mililitros

mg – Miligramas

pH – Potencial hidrogeniônico

O₃ – Ozônio

O₂ – Oxigênio

A/O – Água / Óleo

O/A – Óleo / Água

PDI – Índice de Polidispersão

v/v – Volume por Volume

mv – Milivolt

EHL - Equilíbrio hidrófilo lipofílico

RESUMO

Microemulsões são sistemas de dispersão de duas fases imiscíveis, orgânica e inorgânica, geralmente, oleosa e aquosa, respectivamente, estabilizados com tensoativos e cotensoativos. São termodinamicamente estáveis, isotrópicas, translúcidas e com baixa viscosidade. Sua aplicação cosmética é diversificada pela sua capacidade hidratante com os óleos fixos vegetais, viabilizando seu sensorial agradável para uso tópico. Recentemente, inúmeros óleos fixos vegetais estão sendo submetidos ao processo de ozonização para agregação de valor na aplicação cosmética. O presente estudo teve como objetivo desenvolver e caracterizar microemulsão, contendo óleo fixo vegetal ozonizado. O desenvolvimento foi iniciado com a elaboração de diagrama de fases pseudoternário, seguido da caracterização físico-química: capacidade de dispersão da luz (efeito Tyndall), pH, tamanho médio de gotículas da fase interna, índice de polidispersão e potencial zeta. Foram desenvolvidas 67 sistemas coloidais de fase orgânica e inorgânica, obtendo no decorrer do processo sistemas microemulsionados, amostras AM1 a AM7, com titulação de até 9 mL. As microemulsões apresentaram dispersão de luz e características satisfatórias, obtendo tamanho de partículas com diâmetros de gotículas de tamanho entre $10,84 \pm 0,37$ nm até $385,67 \pm 56,71$ nm. Os valores de índice de polidispersão encontrados foram de $0,22 \pm 0,02$ até 1,00, apresentaram cargas - $1,33 \pm 0,71$ mv a - $4,60 \pm 1,35$ mv, pH das amostras variaram de $6,28 \pm 0,01$ a $7,22 \pm 0,02$. As análises realizadas permitiram selecionar sistemas microemulsionados, promissoras amostras para aplicação cosmética, pois atenderam aos parâmetros físico-químicos da qualidade, como: tamanho de gotícula, potencial zeta e características organolépticas e diversificar o teor do ativo cosmético, óleo vegetal ozonizado visando aplicação dermocosmética no tratamento e/ou prevenção da acne

Palavras-chave: óleo fixo vegetal; diagrama pseudoternário; microemulsão

ABSTRACT

Microemulsions are dispersion systems of two immiscible phases, organic and inorganic, generally oily and aqueous, respectively, stabilized with surfactants and co-surfactants. They are thermodynamically stable, isotropic, translucent and low viscosity. Its cosmetic application is diversified by its hydrating capacity with fixed vegetable oils, enabling its pleasant sensorial for topical use. Recently, numerous fixed vegetable oils are being submitted to the ozonation process to add value in the cosmetic application. The present study aimed to develop and characterize a microemulsion containing ozonized fixed vegetable oil. The development started with the elaboration of a pseudoternary phase diagram, followed by the physicochemical characterization: light scattering capacity (Tyndall effect), pH, average droplet size of the internal phase, polydispersion index and zeta potential sixty-seven organic and inorganic colloidal systems were developed, obtaining in the course of the process microemulsion systems, samples AM1 to AM7, with titration of up to 9 mL. The microemulsions showed satisfactory light scattering and characteristics, obtaining particle sizes with droplet diameters ranging from 10.84 ± 0.37 nm to 385.67 ± 56.71 nm. The polydispersity index values found were from 0.22 ± 0.02 to 1.00, presented loads -1.33 ± 0.71 mv to -4.60 ± 1.35 mv, pH of the samples varied from 6, 28 ± 0.01 to 7.22 ± 0.02 . The analyzes carried out allowed us to select microemulsion systems, promising samples for cosmetic application, as they met the physicochemical parameters of quality, such as: droplet size, zeta potential and organoleptic characteristics and diversify the content of the cosmetic active, ozonized vegetable oil aiming dermocosmetic application in the acne treatment and/or prevention.

Keywords: fixed vegetable oil; pseudoternary diagram; microemulsion

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
2.1 CONCEITO DE MICROEMULSÃO.....	15
3. SELEÇÃO DOS COMPONENTES	16
3.1 OZÔNIO.....	16
3.1.2 ÓLEO FIXO VEGETAL OZONIZADO.....	17
3.1.3 COTENSOATIVO E TENSOATIVO	18
4. CONSTRUÇÃO DO DIAGRAMA DE FASES TERNÁRIO / PSEUDOTERNÁRIO (DFPT).....	19
5. JUSTIFICATIVA	20
6. OBJETIVOS	21
6.1 OBJETIVO GERAL	21
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
7. METODOLOGIA.....	21
7.1 ELABORAÇÃO DA MICROEMULSÃO CONTENDO ÓLEO FIXO VEGETAL..	21
7.2 DESENVOLVIMENTO DO DIAGRAMA DE FASES PSEUDOTERNÁRIO.....	21
7.3 CARACTERIZAÇÃO DAS MICROEMULSÕES	22
7.3.1 DISPERSÃO COLOIDAL.....	22
7.3.2 CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS.....	22
7.3.3 ANÁLISE GRANULOMÉTRICA	23
7.3.4 POTENCIAL ZETA.....	23
7.3.5 MENSURAÇÃO DO POTENCIAL HIDROGENIÔNICO.....	23
8. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
8.1 DESENVOLVIMENTO DAS MICROEMULSÕES	23
8.1.1 DESENVOLVIMENTO DO DIAGRAMA PSEUDOTERNÁRIO	23
8.2 CARACTERIZAÇÃO DAS MICROEMULSÕES	25
8.2.1 DISPERSÃO COLOIDAL E CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS	25
8.3 ANÁLISE GRANULOMÉTRICA	27
8.4 POTENCIAL ZETA.....	28
8.5 MENSURAÇÃO DO POTENCIAL HIDROGENIÔNICO.....	29
9. CONCLUSÃO.....	29
10. REFERÊNCIAS	30

1. INTRODUÇÃO

O setor de produtos de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos tem mostrado grande expansão no mercado mundial e é considerado um bom foco de investimento. O Brasil ocupa o terceiro lugar no ranking do mercado mundial de países que mais lançam produtos anualmente e é considerado o quarto maior mercado consumidor do mundo (DAUDT et al. 2013; ABIHPEC, 2021).

Os cosméticos orgânicos, veganos e naturais são uma tendência de mercado, pois o consumidor está mudando seu hábito, tendendo a comprar mais produtos que atendem as questões sociais, ambientais e de direitos dos animais (FURTADO; SAMPAIO, 2020; MATTAR, 2021).

Sendo um desafio, pois a grande parte dos ingredientes utilizados em cosméticos são sintéticos, há uma forte tendência em substituí-los por componentes naturais, pois o mercado consumidor tem buscado gradativamente por produtos sustentáveis que utilizam tecnologia limpa (FURTADO; SAMPAIO, 2020; MATTAR, 2021). O Brasil possui grande potencial de crescimento por ser fonte de princípios ativos e insumos, principalmente os de origem natural, propiciando oportunidade para o uso de novas tecnologias como as microemulsões e aumentando a produtividade e a eficácia dos produtos (DAUDT et al., 2013 apud ABIHPEC, 2011).

As microemulsões (MEs) são sistemas empregados em produtos inovadores à base de insumos vegetais para obtenção de “cosmecêuticos”, proporcionando a redução de efeitos tóxicos, aumento da biodisponibilidade, aumento da estabilidade do produto, melhoramento das características de permeabilidade adequadas a via cutânea e permitindo a aplicação de insumos multifuncionais, como por exemplo, ação hidratante e melhora sensorial.

As MEs são translúcidos ou transparentes, isotrópicos e de baixa viscosidade, constituídos por gotículas de tamanho nano ou micrométrico dispersas em uma fase contínua de um solvente imiscível com a fase dispersa. Esse sistema é resultado da formação espontânea, composta por uma fase aquosa, uma fase orgânica, um solvente hidrofóbico que é chamado de "óleo", um tensoativo e, frequentemente um cotensoativo, normalmente um álcool de cadeia média (FANUN, 2012).

No desenvolvimento das MEs, a construção de diagramas de fases pseudoternários (DFPT) é fundamental para determinar as condições experimentais necessárias para a sua obtenção, os DFPTs apresentam a forma de um triângulo

equilátero, sendo representados nos vértices cada um dos componentes, e em cada um dos lados as variações nas concentrações dos componentes (de 0 a 100%)

(SILVA et al., 2015 apud SINGLA; PATANJALI, 2013).

Assim, procede-se à caracterização do domínio das regiões de ME e em que proporções os componentes puros se devem misturar para originar outros tipos de estruturas. Um diagrama de fases para sistemas com quatro componentes: óleo, cotensoativo, tensoativo e água apresentará regiões distintas e bem definidas, com propriedades termodinâmicas e químicas bem diferentes (PRETO, 2016).

Sua análise possibilita encontrar as regiões de transição entre emulsões, fases separadas e microemulsões O/A e A/O e, conseqüentemente, determinar as concentrações mínimas de cada componente para obter uma microemulsão (SILVA et al., 2015 apud SINGLA; PATANJALI, 2013).

O objetivo deste trabalho foi desenvolver sistemas microemulsionados utilizando o diagrama de fases pseudoternário, a partir de diferentes concentrações do óleo fixo vegetal ozonizado. A aplicação e a influência do tensoativo e cotensoativo no sistema de formação das MEs foi avaliada. Além de caracterização do sistema quanto às suas características organolépticas, tamanho de partícula, índice de polidispersão e potencial zeta. O foco foi desenvolver e caracterizar uma microemulsão de óleo fixo vegetal ozonizado.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 CONCEITO DE MICROEMULSÃO

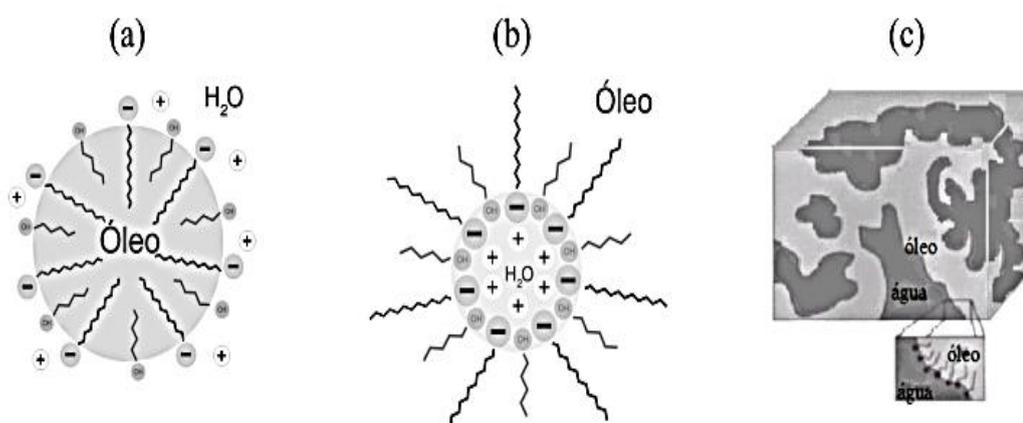
Microemulsão (ME) é um sistema que foi descoberto por Hoar e Schulman no ano de 1943, sendo definido como um termodinamicamente estável e isotropicamente translúcido de dois líquidos imiscíveis (óleo/água), estabilizados por um filme interfacial de tensoativos. Entretanto, o termo microemulsão foi utilizado somente no final da década de 1950 por Schulman e colaboradores (DAMASCENO et al., 2011).

Segundo Silva *et al.* (2015 apud DANIELSSON E LINDMAN, 1981) o termo designa a) solução aquosa de um surfactante na qual é solubilizado um lipídio (microemulsão óleo/água, O/A); b) solução não aquosa de um surfactante na qual é solubilizada água (microemulsão água/ óleo, A/O); c) sistemas que apresentam uma transição contínua entre solução aquosa e solução não aquosa do surfactante

(microemulsão bicontínua) e d) sistemas característicos de surfactantes não iônicos os quais, dependendo da temperatura, podem apresentar uma continuidade tanto com a fase aquosa como com a fase não aquosa.

Nas microemulsões, a fase dispersa pode adotar diferentes formatos, em função das proporções dos seus componentes e de fatores físico-químicos, conforme mostra a Figura 1.

Figura 1 - Representação esquemática das três microestruturas de microemulsões mais comumente encontradas: (a) ME óleo em água (O/A) e (b) ME água em óleo (A/O), empregando surfactante aniônico e álcool de cadeia média, e (c) ME bicontínua.



Fonte: SILVA, 2015.

Esse sistema é caracterizado por uma baixa tensão interfacial entre as fases imiscíveis entre si e oferecem várias vantagens como a estabilidade termodinâmica, a simplicidade em seu preparo, a capacidade de incorporar uma ampla gama de moléculas, tanto hidrofílicas, lipofílicas quanto anfifílicas, aumentando sua solubilização e biodisponibilidade, além de reduzir a toxicidade (PESTANA *et al.*, 2008; FANUN, 2012).

3. SELEÇÃO DOS COMPONENTES

3.1 OZÔNIO

O Ozônio (O₃) é uma molécula inorgânica formada por três átomos de oxigênio, caracterizado pelo seu poder oxidativo. Quando exposta a fluidos orgânicos ocorre a formação de moléculas reativas de oxigênio (O₂) capazes de influenciar no metabolismo celular e na regeneração tecidual. Além disso, o contato com bactérias

gera reações que promovem a destruição das células bacterianas. Atualmente, existem algumas formas de aplicação tópica do O₃, como a utilização do óleo vegetal ozonizado (SMITH et al., 2017; NÉRI et al., 2017; UGAZIO, et al., 2020; CARDOSO, 2021).

O ozônio serve como uma terapia prática em dermatologia que atua destrutivamente contra bactérias, fungos e vírus, ativando o sistema imunológico celular e humoral, além de atuar como antioxidante na defesa de várias condições patológicas. No entanto, poucas pesquisas foram feitas para descobrir outras propriedades físico-químicas do ozônio. Além disso, à medida que a era da epigenética está chegando, está sendo aprofundada a compreensão do mecanismo molecular da ozonioterapia em doenças de pele (ZENG; LU, 2018).

Notavelmente, os efeitos terapêuticos do ozônio dependem de sua concentração, portanto, um gerador de ozônio precisa de agentes ideais. Até agora, as preparações médicas de ozônio são classificadas em três tipos, incluindo água ozonizada, óleo ozonizado e gás ozonizado. A terapia com ozônio é acessível, previsível e conservadora, com poucos efeitos colaterais. E a elucidação dos mecanismos moleculares do ozônio beneficia ainda mais a aplicação prática na dermatologia (ZENG; LU, 2018).

3.1.2 ÓLEO FIXO VEGETAL OZONIZADO

O óleo fixo vegetal de interesse neste estudo tem uma variedade de bioativos e ácidos graxos insaturados, possui o ácido trans-retinóico derivado da vitamina A. A vitamina A é de grande interesse para a indústria de cosméticos que se concentra no segmento anti-envelhecimento e com ação antioxidante. Contudo, é devido às altas concentrações de tretinoína (entre 0,01 e 0,1%), sendo frequentemente utilizado em prevenção, tratamento de dermatites e em processos de cicatrização e na melhora do aspecto da pele em geral (MARCHINI et al., 1994; IOELE et al., 2005; CONCHA et al., 2006).

O óleo ozonizado consiste em ozônio e ácidos graxos insaturados, a ozonização direta de óleos vegetais com ácidos graxos insaturados levam à formação da fração 1,2,4-trioxolano que representa a forma ativa do ozônio nesses substratos. (ZENG; LU, 2018).

Além disso, é responsável por tratamentos antimicrobianos e antimicóticos.

Dessa forma, o próprio óleo atua como hidratante e protetor, especialmente para os pacientes com função de barreira da pele prejudicada. Mais importante, é armazenável e portátil na vida diária para atender a grande necessidade de mais pacientes (ZENG; LU, 2018).

3.1.3 COTENSOATIVO E TENSOATIVO

Agentes tensoativos (também chamados surfactantes, agentes emulsificantes, emulsionantes ou emulsificadores) são moléculas ou íons que são adsorvidos nas interfaces (THOMPSON, 2006). Os tensoativos contêm moléculas com afinidade tanto pela água como pelo óleo, ou seja, com grupos hidrofílicos e hidrofóbicos. Estes compostos possuem duas funções principais na formação de emulsões: (1) se orientar na interface, diminuindo a tensão interfacial entre o óleo e a água, permitindo a formação da emulsão sem muito gasto de energia e (2) formar um filme ou barreira ao redor das gotículas, estabilizando a fase dispersa frente a coalescência (PRISTA et al., 2003).

Para auxiliar na escolha do tensoativo ideal para cada formulação foi desenvolvido por Griffin o sistema EHL (equilíbrio hidrófilo-lipófilo). Ele baseia-se no fato de todos os tensoativos apresentarem uma porção hidrófila e outra lipófila. O equilíbrio entre as partes varia de acordo com o tensoativo. Com base neste equilíbrio, foram atribuídos valores de 1 a 20 para os tensoativos, sendo os menores valores para os mais lipofílicos. Como regra geral, agentes emulsionantes nos quais os grupos hidrofílicos são relativamente dominantes são os mais adequados para produzir emulsões O/A (THOMPSON, 2006).

O cotensoativo e tensoativo de interesse são emulsionantes não iônicos, constituem um grupo muito importante porque têm baixa toxicidade, menores problemas de compatibilidade com outros materiais e são menos sensíveis à mudança de pH e adição de eletrólitos. Assim, apresentam como vantagens em relação aos demais tipos de emulsionantes um menor grau de irritabilidade cutânea, baixa toxicidade, baixa sensibilidade aos aditivos (eletrólitos), maior grau de compatibilidade com substâncias diversas e menor sensibilidade às alterações de pH. Apresentando EHL compreendidos entre 11 a 15 (ZANON, 2010).

4. CONSTRUÇÃO DO DIAGRAMA DE FASES TERNÁRIO / PSEUDOTERNÁRIO (DFPT)

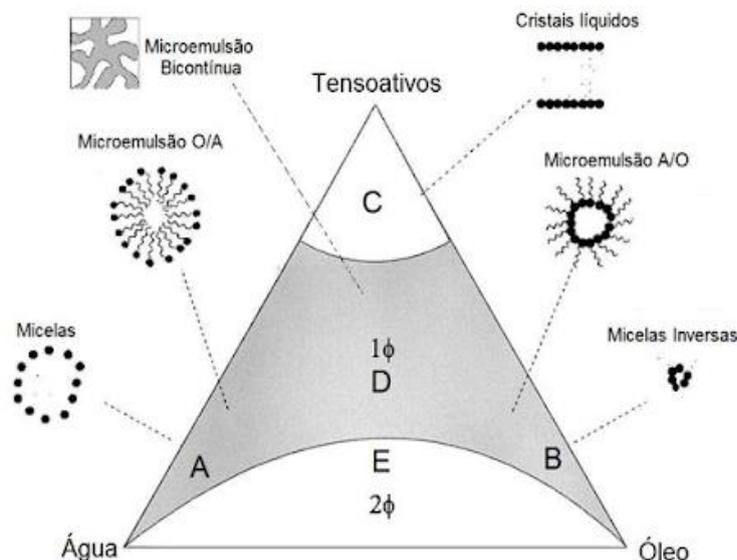
Uma das ferramentas mais utilizadas para a obtenção de sistemas microemulsionados é o diagrama de fases ternário ou pseudoternário, que consiste em uma representação gráfica composta pelas três fases que formam uma ME: fase aquosa, fase oleosa e tensoativo (s) e, às vezes, um cotensoativo. Seu principal objetivo é caracterizar o domínio de regiões de ME, tendo como vantagem a escolha da região cuja viscosidade e outras características são mais apropriadas para o objetivo final (DAMASCENO et al., 2011).

Os sistemas pseudoternários são, geralmente, construídos a partir dos dados obtidos por titulação ou pela preparação de um número representativo de amostras de diferentes concentrações dos componentes. A vantagem de serem construídos a partir dos dados obtidos por titulação, é que estes podem ser usados para estudar um amplo número de amostras com diferentes concentrações de uma forma mais rápida (PRETO,2016).

Os sistemas pseudoternários são os que possuem aspecto de diagramas ternários apesar de serem formados por quatro componentes, agrupando-se dois componentes de modo que a relação tensoativo/cotensoativo seja constante. Para fazer a leitura das concentrações, em porcentagem, de cada componente em qualquer ponto do diagrama de fases pseudoternário, deve-se seguir a orientação horária, ou seja, no eixo oposto ao vértice superior está representada a mistura de tensoativo/cotensoativo, no eixo oposto ao vértice esquerdo, a fase aquosa e no eixo oposto ao vértice direito, a fase lipofílica (SILVA et al., 2015).

Descrevendo assim, em que condições experimentais se obtém MEs e as regiões que limitam a transição entre emulsões, fases separadas, gel e emulsões O/A ou A/O (OLIVEIRA et al., 2004).

Figura 2- Representação esquemática de um Diagrama de Fases Pseudoternário (DFPT) formado por um sistema de óleo/água/tenssoativos, com ênfase nas áreas de formação de micelas convencionais e microemulsão O/A (A), micelas inversas e microemulsão A/O (B), cristais líquidos (C) e microemulsão bicontínua (D).



Fonte: LAWRENCE & REES, 2000, ASSIS, 2014.

5. JUSTIFICATIVA

Apesar do grande crescimento de estudos relacionados à aplicação cosmecêutica de compostos bioativos de origem vegetal, os consumidores buscam praticidade por meio do uso de produtos multifuncionais, efetivos e de baixo custo.

Os desenvolvimentos científicos dos últimos séculos têm permitido o atendimento das necessidades básicas (alimentação, saúde e vestuário) de uma grande parte da crescente população humana, pelo que o aumento da qualidade de vida e da longevidade da população faz com que tanto os homens como mulheres dediquem mais tempo, recursos e esforços ao cultivo da higiene pessoal e da melhor aparência possível ao longo da sua vida (GALEMBECK e CSORDAS, 2010; GEDIYA et al., 2011).

Adicionalmente, a “fitocosmética” representa atualmente um setor em nítido crescimento, não só pelo avanço na investigação científica, mas também pelas reais vantagens na aplicação de produtos vegetais relativamente a alguns produtos sintéticos, e pela sociedade que vem exigindo a adoção de tecnologias de produção económicas, ecológicas e seguras, que por sua vez, requerem um enorme esforço por parte dos investigadores na pesquisa de compostos distintos, naturais e competitivos (DRAELOS, 2001; KOLE et al., 2005). Dessa forma, a proposta em tela se justifica na

tentativa de atender essa demanda do mercado.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver e caracterizar microemulsão multifuncional à base de óleo fixo vegetal ozonizado para aplicar como agente hidratante.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Empregar o diagrama de fase pseudoternário para desenvolvimento de microemulsão;
- Caracterizar a (MEs) e realizar ensaios físico-químicos.

7. METODOLOGIA

7.1 ELABORAÇÃO DA MICROEMULSÃO CONTENDO ÓLEO FIXO VEGETAL

O presente estudo foi elaborado no Laboratório de Tecnologias da Universidade de Brasília – FCE e no Laboratório de Tecnologia de Medicamentos e Cosméticos (LTMAC) da Universidade de Brasília – FS. Em virtude da possibilidade de submissão de patente relacionado ao trabalho, as formulações não serão reveladas e os insumos serão descritos apenas por sua função farmacotécnica.

7.2 DESENVOLVIMENTO DO DIAGRAMA DE FASES PSEUDOTERNÁRIO

O diagrama de fases pseudoternário foi construído em temperatura ambiente (cerca de 25°C), visando a emulsificação espontânea, pela técnica de titulação (PATEL et al., 2016; SHAH et al., 2019.).

Para a elaboração do diagrama foram elaboradas 9 diferentes amostras de fase orgânica, a fim de obter 81 microemulsões. Sendo assim, o óleo fixo vegetal ozonizado foi misturado ao cotensoativo na proporção 1:2. A fase orgânica foi completada com a inserção de tensoativo aniônico, conforme indicado no quadro 1, e a titulação da fase aquosa foi realizada com água ultrapura (Milli-Q®), adicionando 1 mL, sob agitação, a cada um minuto, até adição de 9 mL.

Tabela 1 - Composição das fases orgânica e inorgânica para desenvolvimento da microemulsão a partir do diagrama pseudoternário.

AMOSTRA	FASE ORGÂNICA		FASE AQUOSA
	ÓLEO FIXO VEGETAL + COTEN SOATIVO (1:2)	TENSOATIVO	
AM1	9,00 mL	1,00 mL	
AM2	8,00 mL	2,00 mL	
AM3	7,00 mL	3,00 mL	
AM4	6,00 mL	4,00 mL	
AM5	5,00 mL	5,00 mL	1,00 a 9,00 mL
AM6	4,00 mL	6,00 mL	
AM7	3,00 mL	7,00 mL	
AM8	2,00 mL	8,00 mL	
AM9	1,00 mL	9,00 mL	

Fonte: De autoria própria.

Durante a titulação, as amostras foram homogeneizadas, com uso de agitador magnético multiposições (SPLABOR) por 1 minuto e foram observadas as mudanças do aspecto visual, e visualização do efeito Tyndall.

A observação de não homogeneidade do sistema, com a quebra da emulsão caracterizada pela separação de fases, assim como a perda da capacidade de dispersar a luz (ausência de efeito Tyndall), consistem em fatores para não seguimento da titulação e realização de análises seguintes.

7.3 CARACTERIZAÇÃO DAS MICROEMULSÕES

7.3.1 DISPERSÃO COLOIDAL

Para classificação da emulsão como dispersão coloidal, microemulsão, foi utilizado um termômetro digital infravermelho, incidindo feixe de luz nas amostras para a observação do efeito Tyndall, durante a titulação com água ultrapurificada, após adição de cada 1 mL.

7.3.2 CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

As características organolépticas avaliadas foram: coloração (levemente amarelado), homogeneidade (ausência de grumos), odor (característico do óleo ou sem odor), e transparência/opacidade (transparente ou translúcido).

7.3.3 ANÁLISE GRANULOMÉTRICA

A análise granulométrica foi realizada em equipamento Zetasizer Nano ZS (Malvern, EUA), para a determinação de tamanho médio de gotículas da fase interna e índice de polidispersão (PDI) das gotículas. O equipamento utiliza a técnica de espalhamento dinâmico da luz, onde um feixe de laser que atravessa a amostra e as partículas alteram sua posição, assim, o detector capta a intensidade da luz.

As amostras de microemulsões foram diluídas em água na proporção 60:940 (v/v) e inseridas em uma cubeta para realização da leitura no equipamento. As análises foram realizadas em triplicata.

7.3.4 POTENCIAL ZETA

O Potencial Zeta foi avaliado por meio da técnica de determinação de mobilidade eletroforética das gotículas, utilizando o equipamento Zetasizer Nano ZS (MALVERN, EUA). As amostras foram diluídas com solução aquosa de cloreto de sódio 1M, na proporção 60:940 (v/v) e colocada em uma cubeta específica. A análise foi realizada em triplicata para cada amostra.

7.3.5 MENSURAÇÃO DO POTENCIAL HIDROGENIÔNICO

O Potencial Hidrogeniônico (pH) foi realizado com o auxílio de um phmetro (Digimed) previamente calibrado. Foram realizadas diluições de cada amostra em água ultrapura (Milli-Q), na proporção de 1:10 (v/v). As leituras foram realizadas em triplicata a 25°C.

8. RESULTADOS E DISCUSSÃO

8.1 DESENVOLVIMENTO DAS MICROEMULSÕES

8.1.1 DESENVOLVIMENTO DO DIAGRAMA PSEUDOTERNÁRIO

O diagrama de fases pseudoternário foi utilizado no desenvolvimento do sistema microemulsionado, pois consiste em um método simples e de fácil execução, com a apresentação da proporção de combinação dos componentes (v/v) para a formação de sistema.

A Tabela 1 ilustra as proporções que possibilitaram a obtenção dos sistemas coloidais, totalizando em 67 amostras de fase orgânica e inorgânica. A amostras AM1 a AM7 formou sistemas microemulsionados com a adição de até 9 mL de água.

Entretanto, as amostras AM8 a titulação foi interrompida com a adição de 4 mL de água, e na AM9 com até 2 mL de água, pois, nestes casos, ocorreu a quebra do sistema emulsionado, com a separação de fases orgânica e inorgânica.

Tabela 2 - Desenho do desenvolvimento da microemulsão contendo óleo fixo vegetal ozonizado.

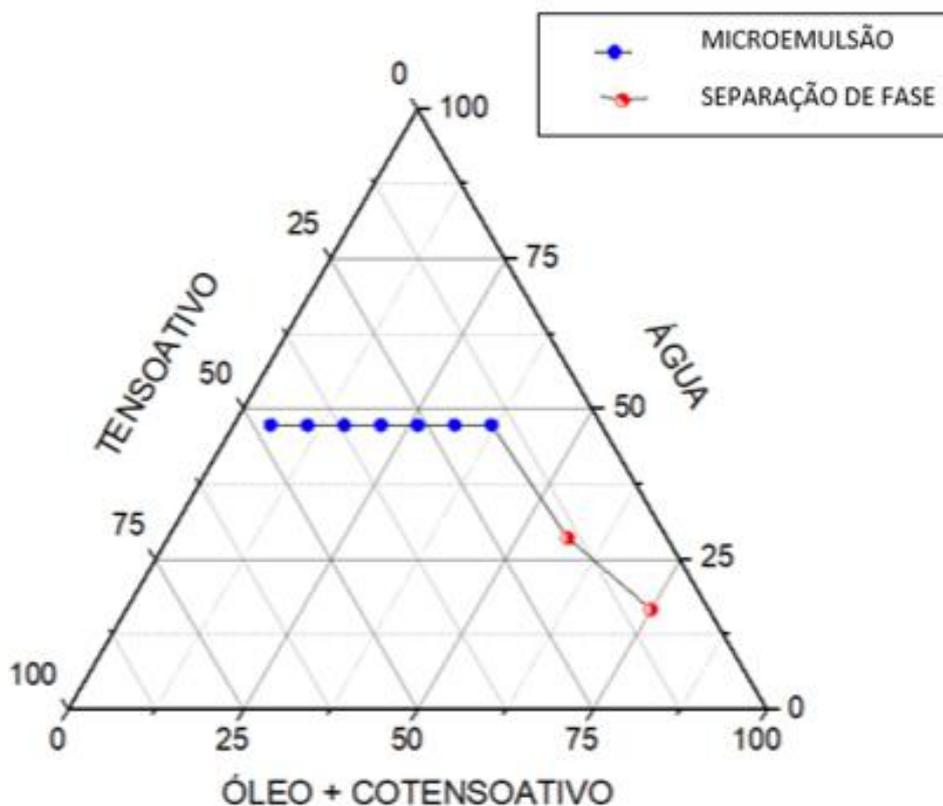
AMOSTRA	FASE ORGÂNICA		TENSIVOATIVO	FASE AQUOSA
	ÓLEO FIXO VEGETAL + COTENSOATIVO (1:2)			ÁGUA
AM01	9,00 mL		1,00 mL	1,00 a 9,00 mL
AM02	8,00 mL		2,00 mL	1,00 a 9,00 mL
AM03	7,00 mL		3,00 mL	1,00 a 9,00 mL
AM04	6,00 mL		4,00 mL	1,00 a 9,00 mL
AM05	5,00 mL		5,00 mL	1,00 a 9,00 mL
AM06	4,00 mL		6,00 mL	1,00 a 9,00 mL
AM07	3,00 mL		7,00 mL	1,00 a 9,00 mL
AM08	2,00 mL		8,00 mL	1,00 a 4,00 mL
AM09	1,00 mL		9,00 mL	1,00 a 2,00 mL

Fonte: De autoria própria.

Com a finalização das titulações até 9 mL de fase inorgânica, foram obtidos 7 sistemas microemulsionados, do tipo óleo em água (O/A), AM1 a AM7 (cf. Tabela 1). A forma semissólida foi obtida nas amostras com quantidade de óleo inferior a 6 mL. Por outro lado, conforme a proporção de óleo aumenta na amostra, com a respectiva redução de agente tensoativo, os sistemas obtidos se apresentaram na forma líquida. As fotografias apresentadas nas Figuras 4, 5 e 6, correspondem as microemulsões na forma semissólidas AM1 a AM5 e líquidas AM6 e AM7.

O exposto evidenciou a influência do agente tensoativo na forma física das microemulsões obtidas. Este insumo provoca a redução da tensão interfacial entre o óleo e água e a composição centesimal das amostras está representada no Figura 3.

Figura 3 - Diagrama de Fases Pseudoternário mostrando as regiões onde formaram as microemulsões em azul, os sistemas formados em vermelho apresentaram separação de fases. O DFPT foi composto por óleo fixo vegetal ozonizado, contensoativo, tensoativo não iônico e água



Fonte: De autoria própria.

8.2 CARACTERIZAÇÃO DAS MICROEMULSÕES

8.2.1 DISPERSÃO COLOIDAL E CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Avaliação do efeito Tyndall e as características organolépticas foi realizada a cada 1 mL de água ultrapurificada titulado. Para a classificação de dispersão coloidal foi utilizado de termômetro digital infravermelho. Observou-se a presença do efeito Tyndall nas amostras AM1 a AM7 (cf. Quadro 1), e respectivas amostras AM1 a AM7 (cf. Tabela 1).

Amostras AM8 e AM9 (cf. Quadro 1), foram tituladas até 4 e 2 mL de água ultrapurificada, apresentaram instabilidade, com separação das fases do sistema emulsionado. Entretanto, antes da titulação chegar ao ponto de separação de fases, as amostras AM8 e AM9 (cf. Quadro 1) apresentaram aspecto opaco e com ausência da capacidade de difusão da luz, e, portanto, não foram consideradas sistemas

coloidais (cf. Tabela 2).

A análise organoléptica avaliou a coloração, odor, transparência/opacidade, estado físico, homogeneidade (ausência de grumos, sedimentos e coalescência) das amostras selecionadas, como apresentado no Quadro 1.

Quadro 1- Análise organoléptica e classificação do sistema coloidal das amostras obtidas ao final das titulações empregadas no desenvolvimento do diagrama pseudoternário.

AMOSTRA	COR	ODOR CARACTERÍSTICO DO ÓLEO/ SEM CHEIRO	TRANSPARÊNCIA/OPACIDADE	HOMOGENIDADE	EFEITO TYNDALL
AM1	AMARELA	CARACTERÍSTICO	TRANSPARENTE	+	+
AM2	AMARELA	CARACTERÍSTICO	TRANSPARENTE	+	+
AM3	AMARELA	CARACTERÍSTICO	TRANSPARENTE	+	+
AM4	AMARELA	CARACTERÍSTICO	TRANSPARENTE	+	+
AM5	AMARELA	CARACTERÍSTICO	TRANSPARENTE	+	+
AM6	BRANCA	CARACTERÍSTICO	OPACO	+	+
AM7	BRANCA	CARACTERÍSTICO	TRANSLUCIDO	+	+
AM8	BRANCA	CARACTERÍSTICO	OPACO	-	-
AM9	BRANCA	CARACTERÍSTICO	OPACO	-	-

Nota: (+) sim e (-) não

Fonte: Autoria própria.

Figura 4 - Amostras das formulações produzidas AM1, AM2, AM3 e AM4



Fonte: Autoria própria.

Figura 5 - Amostras das formulações produzidas AM5, AM6 e AM7



Fonte: Autoria própria.

Figura 6 - Amostras das formulações produzidas AM8 e AM9.



Fonte: Autoria própria.

8.3 ANÁLISE GRANULOMÉTRICA

O objetivo do trabalho foi realizar o desenvolvimento da microemulsão, as amostras AM3, AM5 e AM6 são microemulsões conforme demonstrado na tabela 3, onde os diâmetros das gotículas foram de $152,13 \pm 1,50$ nm até $385,67 \pm 56,71$ nm. As amostras AM1, AM2, AM4 e AM7 com tamanho de $10,84 \pm 0,37$ nm até $94,35 \pm 8,41$ nm são sistemas considerados microemulsões com tamanhos de partículas menores que 100 nm.

O PDI indica a homogeneidade de distribuição do tamanho das gotículas dos sistemas, valores de PDI menores que 0,20 são ideais, pois sugerem uma distribuição homogênea do tamanho. Os valores de PDI encontrados foram de $0,22 \pm 0,02$ até $1,00 \pm 0,00$, conforme tabela 3.

Tabela 3 - Diâmetro médio das gotículas da fase interna e índice de polidispersão das microemulsões obtidas com 9 mL de água ultrapurificada.

AMOSTRA	DIÂMETRO DA GOTÍCULA (nm)	ÍNDICE DE POLIDISPERSÃO (PDI)
AM1	$10,84 \pm 0,37$	$0,22 \pm 0,02$
AM2	$14,70 \pm 3,36$	$0,34 \pm 0,06$
AM3	$385,67 \pm 56,71$	$1,00 \pm 0,00$
AM4	$94,35 \pm 8,41$	$0,67 \pm 0,02$
AM5	$194,10 \pm 65,01$	$0,79 \pm 0,13$
AM6	$152,13 \pm 1,50$	$0,48 \pm 0,03$
AM7	$84,92 \pm 1,05$	$0,26 \pm 0,01$

Fonte: Autoria própria

8.4 POTENCIAL ZETA

O potencial zeta é a função da carga superficial da partícula, dada em Milivolt (mv), de qualquer camada adsorvida na interface com o meio e da natureza e composição do meio que a circunda. Esse potencial pode ser determinado experimentalmente sendo um indicador útil da carga de superfície, podendo ser usado para prever e controlar a estabilidade de soluções ou dispersões coloidais (DENARI, 2012).

Essa característica reflete a carga efetiva nas gotículas da fase interna, que se correlaciona com a repulsão eletrostática entre elas, e com a estabilidade do sistema, com isso, quanto maior o potencial zeta, mais provável a estabilidade, pois as cargas se repelem, e essa força supera a tendência natural à agregação (MENDONÇA, 2009; PORTO, 2020).

Conforme Bali *et al.*, (2010), a estabilidade das dispersões está diretamente ligada com potencial zeta dos colóides, de forma que a estabilidade está ligada com a repulsão entre os colóides do sistema, pois quanto mais negativo o potencial zeta menor a chance de agregação ao longo do tempo.

O potencial zeta mede a dimensão de repulsão da atração eletrostática das cargas entre partículas do sistema, sendo um parâmetro importante que indicador de interações entre as partículas, o que afeta a estabilidade do sistema de microemulsões ao longo do tempo.

As amostras deste estudo apresentaram cargas $- 1,33 \pm 0,71$ mv a $- 4,60 \pm 1,35$ mv, conforme ilustrado na tabela 4.

Tabela 4 - Potencial zeta das amostras de microemulsões obtidas com 9 mL de água ultrapurificada.

AMOSTRA	POTENCIAL ZETA (mV)
AM1	$- 2,82 \pm 1,44$
AM2	$- 3,21 \pm 0,73$
AM3	$- 3,79 \pm 1,29$
AM4	$- 4,60 \pm 1,35$
AM5	$- 2,22 \pm 0,52$
AM6	$- 1,72 \pm 1,29$
AM7	$- 1,33 \pm 0,71$

Fonte: Autoria própria

8.5 MENSURAÇÃO DO POTENCIAL HIDROGENIÔNICO

O Potencial Hidrogeniônico foi realizado com o auxílio de um phmetro, as leituras foram realizadas em triplicata a 25°C de cada amostra. O pH de formulações está totalmente ligado aos componentes utilizados, prncialmente aos tensoativos e cotensoativos, que neste caso são emulsificantes não iônicos. Nessa análise, os pH das amostras variaram de $6,28 \pm 0,01$ a $7,22 \pm 0,02$, quanto maior a concentração do tensoativo e menor a concentração de óleo mais básico se mostrou a amostra, ao aumentar a concentração do óleo e diminuição da concentração do tensoativo houve um decaimento do pH, conforme a tabela 2.

Tabela 5 - Potencial hidrogeniônico das amostras de microemulsoes obtidas com 9 mL de água ultrapurificada

AMOSTRA	POTENCIAL HIDROGENIÔNICO
AM1	$7,22 \pm 0,02$
AM2	$6,54 \pm 0,01$
AM3	$6,49 \pm 0,01$
AM4	$6,42 \pm 0,01$
AM5	$6,41 \pm 0,03$
AM6	$6,28 \pm 0,01$
AM7	$6,32 \pm 0,02$

Fonte: Autoria própria.

9. CONCLUSÃO

Nesse estudo, foi desenvolvido um diagrama pseudoternário para a obtenção de microemulsões. Foram obtidos 67 sistemas microemulsionados, promissoras amostras para aplicação cosmética, pois atenderam aos parâmetros físico-químicos da qualidade, como: tamanho de gotícula, potencial zeta e características organolépticas e diversificar o teor do ativo cosmético, óleo vegetal ozonizado.

Assim, novos testes deverão ser executados afim de verificar os benéficos adicionais à hidratação, além de melhoramento das características desejadas para uso tópico facial, tais como sensação táteis e odores agradáveis, como também a possibilidade de aplicação dermocosmética no tratamento e/ou prevenção da acne.

10. REFERÊNCIAS

ABIHPEC. **A Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos Essencial para o Brasil**. Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos, agosto de 2021, São Paulo.

ALMEIDA, Luciano Farias de. **Analizador fluxo-batelada com bomba-pistão aplicado à preparação de soluções de calibração e microemulsões : determinação de metais em água mineral e gasolina por GF AAS**. 2007. 154 f. Tese (Doutorado) - Curso de Química, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2007. Disponível em: https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/9645/1/arquivo9238_1.pdf. Acesso em: 30 mar. 2022.

ASSIS, Gabriela Baptista de. **Desenvolvimento e caracterização de microemulsões contendo óleo essencial de alecrim - Rosmarinus officinalis Linn. (Lamiaceae)**. 2014. 51 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2015.

BARROS, Cleber. **Entenda a diferença entre um creme aniônico e um não-iônico**. 2016. Disponível em: <https://www.cleberbarros.com.br/creme-anionico/>. Acesso em: 30 mar. 2022.

BARROIS, Brigitte; CARLES, Muriel; RUMEAU, Michel; TELL, Laurence; TOUSSAINT, Jean-Francois; BONNEFOY, Marc; VATHAIRE, Florent de. **Efficacy and Tolerability of Hyaluronan (ialuset) in the Treatment of Pressure Ulcers. Drugs In R & D**, [S.L.], v. 8, n. 5, p. 267-273, 2007. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.2165/00126839-200708050-00001>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17767392/>. Acesso em: 30 mar. 2022.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira** .2.ed .Brasília: Anvisa, 2012. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/formularionacional/arquivos/8065json-file-1> Acesso em: 30 mar. 2022.

CASTRO, R.M.L., **Emulsão: uma revisão bibliográfica**, UFP-CCS, Brasil, 2014.

CARDOSO, I. da C.C *et al.* **Potencial antimicrobiano de óleos vegetais ozonizados contra espécies bacterianas: uma revisão integrativa**. Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento, [S. l.], v. 10, n. 2, pág. e22410212451, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i2.12451. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/12451>. Acesso em: 30 de março. 2022.

CAVALCANTI, A.L.M.; REIS, Mysrayn Y.F.A.; SILVA, Geilza C.L.; RAMALHO, Ízola M.M.; GUIMARÃES, Geovani P.; SILVA, José A.; SARAIVA, Karina L.A.; DAMASCENO, Bolívar P.G.L.. **Microemulsion for topical application of pentoxifylline: in vitro release and in vivo evaluation.** International Journal Of Pharmaceutics, [S.L.], v. 506, n. 1-2, p. 351-360, jun. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.04.065>.

CHANCHAL, Deep; SWARNLATA, Saraf. **Novel approaches in herbal cosmetics.** Journal Of Cosmetic Dermatology, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 89-95, jun. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1473-2165.2008.00369.x>

CHEN, H., CHANG, X., WENG, T., ZHAO, X., GAO, Z., YANG, Y., XU, H., YANG, X., 2004. **A study of microemulsion systems for transdermal delivery of triptolide.** J. control. release. 98, 427–436.

CONSTANTINIDES, P.P. **LIPID Microemulsions for improving drug dissolution and oral absorption: physical and biopharmaceutical aspects.** Pharm. Res., Arlington, v.12, p.1561-1572, 1995.

DAMASCENO, B.P.G.L; SILVA, J.A; OLIVEIRA,E.E.; SILVEIRA, W.L.L.; ARAÚJO,I.B.;OLIVEIRA,A.G.;EGITO,.E.S.T; **Microemulsões: um promisso carreador para moléculas insolúveis.** Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, vol. 32, n.1, p.9-18, 2011.

DAUDT, Renata M.; EMANUELLI, Juliana; KÜLKAMP-GUERREIRO, Irene C.; POHLMANN, Adriana R.; GUTERRES, Sílvia S.. **A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos.** Ciência e Cultura, [S.L.], v. 65, n. 3, p. 28-31, jul. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.21800/s0009-67252013000300011>

DENARI, G. B., CAVALHEIRO, E. T. G. **Princípios e aplicações de análise térmica.** SÃO CARLOS: IQSC, P. 40, 2012.

DRAELOS, Z. E THAMAN, L. **Cosmetic Formulation of Skin Care Products.** Nova Iorque, Taylor and Francis, 2006.

ESTEPHAN, E.C., **Microemulsão do sistema água-etanol-isooctano,** Tese de Mestrado, U.F.R.J.-E.Q., Rio de Janeiro, Brasil, 2012.

KREILGAARD, Mads; PEDERSEN, Erik J; JAROSZEWSKI, Jerzy W. **NMR Characterisation and transdermal drug delivery potential of microemulsion systems.** Journal Of Controlled Release, [S.L.], v. 69, n. 3, p. 421-433, dez. 2000. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0168-3659\(00\)00325-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0168-3659(00)00325-4).

FANUN, M., **Microemulsions as delivery system.** Current Opinion on Colloid & Interface Science, v.17, n 5,p.306-313,2012.

FIGUEIREDO, K.A., MENDES, R.M.B., CARVALHO, A.L.M., & FREITAS, R.M., **Microemulsões como sistemas de liberação de fármacos para a via transdérmica: Uma prospecção tecnológica,** Revista GEINTEC, 3, 36-46, 2013.

FORMARIZ, T. P.; URBAN, M.C.C.; SILVA JÚNIOR, A. A.; GREMIÃO, M.P.D.; OLIVEIRA, A.G. **Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 41, n. 03, 2005.

SAMPAIO, Danilo de Oliveira; FURTADO, Beatriz dos Anjos. **Cosméticos sustentáveis: quais fatores influenciam o consumo destes produtos?**. International Journal of Business Marketing, [S.l.], v. 5, n. 1, jan. 2022. ISSN 2447-7451. Disponível em: <<http://www.ijbmkt.org/index.php/ijbmkt/article/view/131>>. Acesso em: 30 mar. 2022.

GALEMBECK, F. E CSORDAS, Y. **Cosméticos: a química da beleza**. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, pp. 1-38, 2010.

GEDIYA, S. et al. II. **Herbal plants: used as a cosmetics**. Journal of Natural Product and Plant Resources, 1, pp. 24-32, 2011.

GRAMPUROHIT, N.; RAVIKUMAR, P.; MALLYA, R. **Microemulsions for topical use—a review**. INDIAN J. PHARM. EDUC. RES. 2009, 45, 9

GUARATINI, T., Gianeti, M. e Campos, P. **Stability of cosmetic formulations containing esters of vitamins e and a: chemical and physical aspects**. International Journal of Pharmaceutics, 327, pp. 12-16, 2006.

IOELE, G.; CIONE, E.; RISOLI, A.; GENCHI, G.; RAGNO, G. **Accelerated Photostability study of tretinoin and isotretinoin in liposome formulations**. International Journal Of Pharmaceutics, [S.L.], v. 293, n. 1-2, p. 251-260, abr. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.01.012>.

ISAAC, V. et al. i. **Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos**. Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences, 29, pp. 81-96, 2008.

KREILGAARD, Mads; PEDERSEN, Erik J; JAROSZEWSKI, Jerzy W. **Nmr characterisation and transdermal drug delivery potential of microemulsion systems**. Journal Of Controlled Release, [S.L.], v. 69, n. 3, p. 421-433, dez. 2000.

KOLE, P. et al.II. **Cosmetics potential of herbal extracts. Natural product radiance**, 4, pp. 315-321, 2005.

KON KV, RAI MK. **Combining essential oils with antibiotics and other antimicrobial agents to overcome multidrug-resistant bacteria**. In: Rai MK, Kon KV. Fighting multidrug resistance with herbal extracts, essential oils and their components. 2013. p. 149–164.

LAUREANO, A. RODRIGUES, A. M. **Cicatrização de feridas**. Journal Of The Portuguese Society Of Dermatology And Venereology, [S.L.], v. 69, n. 3, p. 355, 28

set. 2011. Portuguese Society of Dermatology and Venereology. <http://dx.doi.org/10.29021/spdv.69.3.71>.

MARCHINI, F.B. **Estudo morfológico e morfométrico da cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos albinos com e sem tratamento com óleo de rosa mosqueta**. Universidade de São Paulo – Unifesp, Escola Paulista de Medicina, Departamento de Cirurgia Plástica. São Paulo, 1994 (Dissertação-Mestrado).

MENDONÇA, D. E.; ONOFRE, S. B. **Atividade antimicrobiana do óleo-resina produzido pela copaíba - *Copaifera multijuga* Hayne (Leguminosae)**. Revista Brasileira de Farmacognosia, [S.L.], v. 19, n. 2, p. 577-581, jun. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-695x2009000400012>.

MENÉNDEZ, S.; FALCÓN, L.; MAQUEIRA, Y. **Therapeutic efficacy of topical oleozon® in patients suffering from onychomycosis**. MYCOSES, [S.L.], V. 54, N. 5, P. 272-277, 17 MAIO 2010. WILEY. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2010.01898.x>.

MOUREU, S.; VIOLLEAU, F.; HAIMOUD-LEKHAL, D. A; CALMON, A. **Ozonation of sunflower oils: impact of experimental conditions on the composition and the antibacterial activity of ozonized oils**. CHEMISTRY AND PHYSICS OF LIPIDS, [S.L.], V. 186, P. 79-85, FEV. 2015. ELSEVIER BV. [HTTP://DX.DOI.ORG/10.1016/J.CHEMPHYSLIP.2015.01.004](http://dx.doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2015.01.004).

NITZ AC, E. J.B, d'Acampora A.J., Tames D.R., Corrêa B.P. **Estudo morfométrico no processo de cicatrização de feridas cutâneas em ratos, usando: *coronopus didymus* e *calendula officinalis***. Arq Catar Med. 2006; 35(4):74-9.

OLIVEIRA, A.G., SCARPA, M.V., CORREA, M.A., CERA, L.F.R. & FORMARIZ, T.P., **Microemulsões: estrutura e aplicações como sistema de liberação de fármacos**, QUÍMICA NOVA, 27, 1, 2004.

PAREJA B., **Plantas medicinales con aplicaciones en dermatología y cosmética. *Dermofarm folia dermat peruana***, 7(3/4), 1996.

PELTOLA, S., SAARINEN-SAVOLAINEN, P., KIESVAARA, J., SUHONEN, T.M., URTTI, A., 2003. **Microemulsions for topical delivery of estradiol**. INT. J. PHARM. 254, 99 – 107.

PORTO, ALICE SPERANDIO. **Desenvolvimento de nanoemulsão a base de óleo de copaíba - *copaifera multijuga hayne* e nanopartícula de prata associada a itraconazol e terbinafina: Ensaios antimicrobianos**. 2020. 100 F. TESE (DOUTORADO) - CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA, BRASÍLIA, 2020.

RAFEIRO, D.F.B., **Novas estratégias de promoção da permeação transdérmica**, TESE DE MESTRADO, UL-ECTS, LISBOA, PORTUGAL, 2013.

VINEET K. R., NIDHI M., KULDEEP S. Y., NARAYAN P. Y., **Nanoemulsion as pharmaceutical carrier for dermal and transdermal drug delivery: Formulation development, stability issues, basic considerations and applications**, JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, VOLUME 270, 2018.

REVISTA DISCIPLINARUM SCIENTIA, 7., 2006 SANTA MARIA. **Estudo de estabilidade de formulação tópica contendo própolis: Stability study of a topic formulation with propolis**. SANTA MARIA: UNIVERSIDADE FRANCISCANA, 2006.

RODRIGUES, H.G.; DINIZ, Y.S.; FAINE, L.A.; ALMEIDA, J.A.; FERNANDES, A.A.H.; NOVELLI, E.L.B. **Suplementação nutricional com antioxidantes naturais: efeito da rotina na concentração de colesterol-hdl**. REV. NUTR V.16, N.3, P.315-320, 2003.

RUIVO, J. S. P. **Fitocosmética: aplicação de extratos vegetais em cosmética e dermatologia**. 2012. 96 F. MONOGRAFIA (ESPECIALIZAÇÃO) - CURSO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA (UFP), PORTO, 2012.

SAHLE, F.F., WOHLRAB, J., NEUBERT, R.H.H., 2014. **Controlled penetration of ceramides into and across the stratum corneum using various types of microemulsion and formulation associated toxicity studies**. EUR. J. PHARM. BIOPHARM. 86, 244–250.

SEGA, A.; ZANARDI, I.; CHIASSERINI, L.; GABBRIELLI, A.; BOCCI, V.; TRAVAGLI, V. **Properties of sesame oil by detailed ¹H and ¹³C nmr assignments before and after ozonation and their correlation with iodine value, peroxide value, and viscosity measurements**. CHEMISTRY AND PHYSICS OF LIPIDS, [S.L.], V. 163, N. 2, P. 148-156, FEV. 2010. ELSEVIER BV. [HTTP://DX.DOI.ORG/10.1016/J.CHEMPHYSLIP.2009.10.010](http://dx.doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2009.10.010).

SINGLA, M.; PATANJALI, P.K.. **Phase behaviour of neem oil based microemulsion formulations**. Industrial Crops And Products, [S.L.], v. 44, p. 421-426, jan. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2012.10.016>.

SILVA, J. D. F. et al.. **Microemulsões: componentes, características, potencialidades em química de alimentos e outras aplicações**. QUÍMICA NOVA. 2015, V. 38, N. 9 [ACESSADO 24 OUTUBRO 2021] , PP. 1196-1206. DISPONÍVEL EM: <[HTTPS://DOI.ORG/10.5935/0100-4042.20150135](https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150135)>. ISSN 1678-7064.

SILVA M.N, VIEIRA-DAMIANI G., MASSON V.A, VOLPATO V., CALIL S.R, OLIVEIRA P.G, CASTILHO J.C. **Efetividade do ácido hialurônico 0,2% em úlcera vasculogênica venosa**. REVISTA FERIDAS. 2017;05(22):800-804

SILVA, J. D. F. da; SILVA, Yara P. da; PIATNICKI, C. M. S.; BÖCKEL, W. J.; MENDONÇA, Carla R. B.. **MICROEMULSIONS: components, characteristics, potentialities in food chemistry and other applications**. **Química Nova**, [S.L.], v. 6, n. 5, p. 38-47, nov. 2015. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20150135>.

SOARES, M.; WELTER, L.; GONZAGA, L.; LIMA, A.; MANCINI-FILHO, J.; FETT, R. **Avaliação da atividade antioxidante e identificação dos ácidos fenólicos presentes no bagaço de maçã.** GALA. CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE ALIMENTOS, [S.L.], V. 28, N. 3, P. 727-732, SET. 2008. FAPUNIFESP (SCIELO). [HTTP://DX.DOI.ORG/10.1590/S0101-20612008000300032](http://dx.doi.org/10.1590/S0101-20612008000300032).

Ugazio, E., Tullio, V., Binello, A., Tagliapietra, S., & Dosio, F. (2020). **Ozonated Oils as Antimicrobial Systems in Topical Applications. Their Characterization, Current Applications, and Advances in Improved Delivery Techniques.** *Molecules*, 25 (2), 334

VALACCHI G., LIM Y., BELMONTE G., MIRACCO C., ZANARDI I., BOCCI V., TRAVAGLI V. **Ozonated sesame oil enhances cutaneous wound healing in skh1 mice.** WOUND REPAIR REGEN. 2011 JAN-FEB;19(1):107-15. DOI: 10.1111/J.1524-475X.2010.00649.X. EPUB 2010 DEC 6. PMID: 21134039.

VALDEBENITO G, CAMPOS J, LARRÍN O, AGUILERA M, KAHLER C, FERRANDO M, GARCÍA E, SOTOMAYOR AG. **Innovación tecnológica y comercial de productos forestales no madereros (pfnm) en Chile.** PROYECTO FONDEF - INFOR – FUNDACION CHILE. Proyecto FONDEF D0011041, 2003.

VEIGA J.R.V.F.; PINTO A.C.; MACIEL M.P.M., **Plantas medicinais: Cura segura.** Quim. Nova, Vol. 28, No. 3, 519-528, 2005.

TRAVAGLI, V.; ZANARDI, I.; VALACCHI, G.; BOCCI, V.. **Ozone and Ozonated Oils in Skin Diseases: a review. Mediators Of Inflammation**, [S.L.], v. 2010, p. 1-9, 2010. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2010/610418>

ZENG, JINRONG; LU, JIANYUN. **Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases.** INTERNATIONAL IMMUNOPHARMACOLOGY, [S.L.], V. 56, P. 235-241, MAR. 2018. ELSEVIER BV. [HTTP://DX.DOI.ORG/10.1016/J.INTIMP.2018.01.040](http://dx.doi.org/10.1016/J.INTIMP.2018.01.040).