UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**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*)**

Kauê Pace Boock

**RIBEIRÃO PRETO
2007**

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**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*)**

Dissertação de mestrado apresentado ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas para obtenção do título de mestre
em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Medicamentos e
Cosméticos.

Orientado: Kauê Pace Boock

Orientador: Prof. Dr. Pedro Alves Rocha Filho

**RIBEIRÃO PRETO
2007**

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Boock, Kauê Pace

Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de emulsões tópicas contendo cristais líquidos e ativos hidratantes à base de manteiga de cupuaçu (*Theobroma grandiflorum*) ou cacau (*Theobroma cacao*). Ribeirão Preto, 2007.

86 p.: il. ; 30cm

Dissertação de mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Medicamentos e cosméticos.

Orientador: Rocha Filho, Pedro Alves

1. Cristal líquido. 2. Manteiga de cacau. 3. Manteiga de Cupuaçu. 4. Estabilidade. 5. Hidratação.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Kauê Pace Boock

**Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de emulsões tópicas
contendo cristais líquidos e ativos hidratantes à base de manteiga de cupuaçu
(*Theobroma grandiflorum*) ou cacau (*Theobroma cacao*).**

Dissertação de mestrado, apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas para obtenção do título de mestre
em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Medicamentos e
Cosméticos.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Alves Rocha Filho

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedico esta dissertação a meus pais,
Márcia e Aymberê Boock, que sempre
confiaram em mim, apoiaram meus sonhos
e deram toda base e força para enfrentar
os desafios da vida!

Agradecimientos

Primeiramente, agradeço a Deus, que permitiu e facilitou tudo para que eu realizasse o sonho de ser mestre na ciência cosmética e viver tudo o que vivo hoje;

Ao professor Pedro Alves Rocha Filho, mestre e amigo pelo acolhimento e preciosa amizade, apoio e paciência;

Aos colegas de pós-graduação, em especial à Jackeline, Orlando, Fer Frota e Cíntia, pelo convívio tão agradável, amizade e colaboração;

À Mônica Maruno por ter sido tão especial desde o primeiro momento que nos conhecemos;

A Maria Fernanda, Bianca, Yris, Franciane, Daniela, Gilsane, pela sincera amizade e pela prontidão em ajudar e compartilhar momentos inesquecíveis da minha vida;

Aos estagiários e colegas do laboratório;

A todos meus amigos da pós-graduação, que direta ou indiretamente contribuíram com amizade, suporte e conhecimento científico;

Aos técnicos de laboratório especialmente, Eduardo, Zé Maria, Jabor e Henrique pela amizade, colaboração e constante auxílio para realização deste trabalho;

À Marli pelo delicioso cafezinho e pelos momentos de risada;

Às amigas da pós-graduação, Rosana, Ana e Eleni pelo apoio e paciência em todas as etapas do meu mestrado;

Às professoras Renata e Juliana por ensinar a magia da farmacotécnica e permitir que eu fosse aluno PAE;

Aos amigos, berolas pela amizade sincera, apoio e incentivo durante esta caminhada e toda a minha vida;

À minha família, minha irmã Mayra, e meus pais Márcia e Aymberê, pela compreensão, apoio e incentivo durante todos estes anos em Ribeirão Preto;

À Claudia Kashiwakura e Alice Ribeiro por terem me escolhido dentre muitos para se juntar à equipe e aos colegas de trabalho da 3M do Brasil;

Ao Conselho nacional de Desenvolvimento Científico e tecnológico (CNPq) pelo auxílio financeiro concedido;

A todos aqueles que de uma forma ou outra, contribuíram para a realização deste trabalho.

Muito Obrigado!

"A grandeza não consiste em
receber honras, mas em
merecê-las"
(Aristoteles)

Resumo

RESUMO

BOOCK, K. P. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de emulsões tópicas contendo cristais líquidos e ativos hidratantes à base de manteiga de cupuaçu (*Theobroma grandiflorum*) ou cacau (*Theobroma cacao*).** 2007. 86p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

O desenvolvimento de formulações cosméticas multifuncionais tem sido cada vez mais crescente na indústria cosmética. A elaboração de uma formulação que contém diferentes ativos com propósitos diferentes podendo agir sinergicamente, muitas vezes, confere resultados cosméticos eficazes e até mesmo terapêuticos ao usuário. Nesta pesquisa foram desenvolvidas emulsões cosméticas apresentando formação de fases líquido cristalinas à base de manteiga de cupuaçu (*Theobroma grandiflorum*), manteiga de cacau (*Theobroma cacao*), o agente hidratante Hidraskin[®] e aditivos estabilizantes tais como álcool cetosteárilico, lanolina polietoxilada e carbômero. O desenvolvimento das formulações deu-se pelo método de inversão de fases. Estas foram caracterizadas quanto à formação de mesofases líquido cristalinas e avaliadas quanto à estabilidade física. Foram selecionadas quatro emulsões, duas com manteiga de cupuaçu (com e sem Hidraskin[®]) e duas com manteiga de cacau (com e sem Hidraskin[®]) que apresentaram maior estabilidade física e formação de fases líquido-cristalinas mais abundante. A adição do ativo hidratante (Hidraskin[®]) não alterou as características morfológicas das fases líquido cristalinas, identificadas como fase lamelar e a adição de lanolina polietoxilada como aditivo estabilizante promoveu maior estabilidade físico-química das emulsões, principalmente quando submetidas à temperaturas em torno de 40°C também sem alteração das fases líquido cristalinas.

Palavras-chave: cristal líquido, manteiga de cacau, manteiga de cupuaçu, estabilidade, hidratação.

Abstract

ABSTRACT

BOOCK, K. P. **Development and evaluation of physical stability of topical emulsions containing liquid crystals, moisturizers and cupuaçu (*Theobroma grandiflorum*) or (*Theobroma cacao*) butter.** 2007. 86. Dissertation (Master) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

Development of multifunctional cosmetic formulations has been growing each day in cosmetic industry. Elaboration of formulations, which presents many actives with different purposes acting together, many times give good and therapeutic results to customers. In this research cosmetic emulsions with liquid crystals were developed based on cupuaçu (*Theobroma grandiflorum*) or (*Theobroma cacao*) butter, Hidraskin[®] as a moisturizer active and actives for stabilization such as cetostearyl alcohol, polyethoxylated lanolin and carbomer. Formulations were prepared by the Emulsion Phase Inversion method and characterized on the liquid crystal assembly and evaluated for physical stability. Four emulsions were chosen, two formulated with cupuaçu butter (one with and the other without Hidraskin[®]) and two with cocoa butter (one with and the other without Hidraskin[®]), which presented the highest amount of liquid crystals. Addition of Hidraskin[®] did not change the morphological aspects of liquid crystals, identified as lamellas. Also addition of polyethoxylated lanolin increased the physical stability of all emulsions prepared, especially when they were submitted to increase of temperature (40°C).

Keywords: liquid crystal, cocoa butter, cupuaçu butter, stability, moisture.

Lista de Figuras

Figura 1: Esquema da pele.....	05
Figura 2: Esquema da diferenciação celular dos queratinócitos	06
Figura 3: Esquema do estrato córneo	07
Figura 4: Esquema dos lipídeos intercelulares organizados na forma de cristal líquido lamelar .	08
Figura 5: Fotomicrografia da formulação Cp10 (emulsão com manteiga de cupuaçu e 10% p/p do sistema tensoativo) sob luz convencional (esquerda) e luz polarizada (direita) (aumento 400X).....	39
Figura 6: Fotomicrografia da formulação Cp9 (emulsão com manteiga de cupuaçu e 9,0% p/p do sistema tensoativo) sob luz convencional (esquerda) e luz polarizada (direita) (aumento 400X).....	39
Figura 7: Fotomicrografia da formulação Cp8 (emulsão com manteiga de cupuaçu e 8,0% p/p do sistema tensoativo) sob luz convencional (esquerda) e luz polarizada (direita) (aumento 400X).....	39
Figura 8: Fotomicrografia da formulação Cp7 (emulsão com manteiga de cupuaçu e 7,0% p/p do sistema tensoativo) sob luz convencional (esquerda) e luz polarizada (direita) (aumento 400X).....	40
Figura 9: Fotomicrografia da formulação Cp6 (emulsão com manteiga de cupuaçu e 6,0% p/p do sistema tensoativo) sob luz convencional (esquerda) e luz polarizada (direita) (aumento 400X).....	40
Figura 10: Fotomicrografia da amostra Cp9H (12,0% (p/p) manteiga de cupuaçu, 9,0% (p/p) sistema tensoativo e 10,0% (p/p) Hidraskin [®]), após 24h da manipulação sob luz convencional (esquerda) e luz polarizada (direita) (aumento 400X).....	42
Figura 11: Fotomicrografia da amostra Cp10H (12,0% (p/p) manteiga de cupuaçu, 10,0% (p/p) sistema tensoativo e 10,0% (p/p) Hidraskin [®]), após 24h da manipulação sob luz convencional (esquerda) e luz polarizada (direita) (aumento 400X).....	42
Figura 12: Fotomicrografia da formulação Cp9H (12,0% (p/p) manteiga de cupuaçu, 9,0% (p/p) sistema tensoativo e 10,0% (p/p) Hidraskin [®]), após 24h da manipulação sob luz convencional (esquerda) e luz polarizada (direita) (aumento 400X).....	43
Figura 13: Fotomicrografia da formulação Cp9HSS (12,0% (p/p) manteiga de cupuaçu, 9,0% (p/p) sistema tensoativo e 10,0% (p/p) Hidraskin [®] e 0,5% (p/p) Super Solan [®]), após 24h da manipulação sob luz convencional (esquerda) e luz polarizada (direita) (aumento 400X).....	43
Figura 14: Fotomicrografia da formulação Cp9HCS (12,0% (p/p) manteiga de cupuaçu, 9,0% (p/p) sistema tensoativo e 10,0% (p/p) Hidraskin [®] e 1,0% (p/p) álcool cetosteárilico), após 24h da manipulação sob luz convencional (esquerda) e luz polarizada (direita) (aumento 400X).....	44

Figura 15: Fotomicrografia da formulação Cp9HC (12,0% (p/p) manteiga de cupuaçu, 9,0% (p/p) sistema tensoativo e 10,0% (p/p) Hidraskin® e 0,5% (p/p) Carbopol®), após 24h da manipulação sob luz convencional (esquerda) e luz polarizada (direita) (aumento 400X).....	44
Figura 16: Fotomicrografia da formulação Cc9HSS (emulsão com manteiga de cacau, Hidraskin® e Super Solan®) sob luz convencional (esquerda) e luz polarizada (direita) (aumento 200X).....	48
Figura 17: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan®) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan®) sob luz polarizada (aumento 400X) após 24 h da manipulação estocadas em temperatura ambiente (25 ±2°C).....	50
Figura 18: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan®) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan®) sob luz polarizada (aumento 400X) após 7 dias da manipulação estocadas em temperatura ambiente (25 ±2°C).....	50
Figura 19: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan®) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan®) sob luz polarizada (aumento 400X) após 15 dias da manipulação estocadas em temperatura ambiente (25 ±2°C).....	51
Figura 20: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan®) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan®) sob luz polarizada (aumento 400X) após 30 dias da manipulação estocadas em temperatura ambiente (25 ±2°C).....	51
Figura 21: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan®) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan®) sob luz polarizada (aumento 400X) após 60 dias da manipulação estocadas em temperatura ambiente (25 ±2°C).....	51
Figura 22: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan®) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan®) sob luz polarizada (aumento 400X) após 90 dias da manipulação estocadas em temperatura ambiente (25 ±2°C).....	52
Figura 23: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan®) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan®) sob luz polarizada (aumento 400X) após 24h da manipulação estocadas em estufa (45 ±2°C).....	52
Figura 24: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan®) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan®) sob luz polarizada (aumento 400X) após 7 dias da manipulação estocadas em estufa (45 ±2°C).....	52
Figura 25: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan®) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan®) sob luz polarizada (aumento 400X) após 15 dias da manipulação estocadas em estufa (45 ±2°C).....	53
Figura 26: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan®) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan®) sob luz polarizada (aumento 400X) após 30 dias da manipulação estocadas em estufa (45 ±2°C).....	53

Figura 27: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan [®]) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan [®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 24h da manipulação estocadas em geladeira ($4 \pm 2^{\circ}\text{C}$).....	53
Figura 28: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan [®]) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan [®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 7 dias da manipulação estocadas em geladeira ($4 \pm 2^{\circ}\text{C}$).....	54
Figura 29: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan [®]) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan [®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 15 dias da manipulação estocadas em geladeira ($4 \pm 2^{\circ}\text{C}$).....	54
Figura 30: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan [®]) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan [®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 30 dias da manipulação estocadas em geladeira ($4 \pm 2^{\circ}\text{C}$).....	54
Figura 31: Fotomicrografias das formulações A- CpSS+H (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) e B- CcSS+H (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 24h da manipulação estocadas em temperatura ambiente ($25 \pm 2^{\circ}\text{C}$).....	55
Figura 32: Fotomicrografias das formulações A- CpSS+H (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) e B- CcSS+H (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 7 dias da manipulação estocadas em temperatura ambiente ($25 \pm 2^{\circ}\text{C}$).....	55
Figura 33: Fotomicrografias das formulações A- CpSS+H (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) e B- CcSS+H (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 15 dias da manipulação estocadas em temperatura ambiente ($25 \pm 2^{\circ}\text{C}$).....	56
Figura 34: Fotomicrografias das formulações A- CpSS+H (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) e B- CcSS+H (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 30 dias da manipulação estocadas em temperatura ambiente ($25 \pm 2^{\circ}\text{C}$).....	56
Figura 35: Fotomicrografias das formulações A- CpSS+H (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) e B- CcSS+H (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 60 dias da manipulação estocadas em temperatura ambiente ($25 \pm 2^{\circ}\text{C}$).....	56
Figura 36: Fotomicrografias das formulações A- CpSS+H (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) e B- CcSS+H (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 90 dias da manipulação estocadas em temperatura ambiente ($25 \pm 2^{\circ}\text{C}$).....	57
Figura 37: Fotomicrografias das formulações A- CpSS+H (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) e B- CcSS+H (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 24h da manipulação, estocadas em estufa ($45 \pm 2^{\circ}\text{C}$).....	57

Figura 38: Fotomicrografias das formulações A- CpSS+H (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) e B- CcSS+H (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 7 dias da manipulação estocadas em estufa ($45 \pm 2^{\circ}\text{C}$).....	57
Figura 39: Fotomicrografias das formulações A- CpSS+H (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) e B- CcSS+H (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 15 dias da manipulação estocadas em estufa ($45 \pm 2^{\circ}\text{C}$).....	58
Figura 40: Fotomicrografias das formulações A- CpSS+H (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) e B- CcSS+H (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 30 dias da manipulação estocadas em estufa ($45 \pm 2^{\circ}\text{C}$).....	58
Figura 41: Fotomicrografias das formulações A- CpSS+H (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) e B- CcSS+H (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 24h da manipulação, estocadas em geladeira ($4 \pm 2^{\circ}\text{C}$).....	58
Figura 42: Fotomicrografias das formulações A- CpSS+H (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) e B- CcSS+H (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 7 dias da manipulação estocadas em geladeira ($4 \pm 2^{\circ}\text{C}$).....	59
Figura 43: Fotomicrografias das formulações A- CpSS+H (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) e B- CcSS+H (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 15 dias da manipulação estocadas em geladeira ($4 \pm 2^{\circ}\text{C}$).....	59
Figura 44: Fotomicrografias das formulações A- CpSS+H (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) e B- CcSS+H (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 30 dias da manipulação estocadas em geladeira ($4 \pm 2^{\circ}\text{C}$).....	59
Figura 45: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan [®]) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan [®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após ciclo Gela-Degela.....	60
Figura 46: Fotomicrografias das formulações A- CpSS+H (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) e B- CcSS+H (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após ciclo Gela-Degela.....	60
Figura 47: Valores (triplicata) de pH obtidos para a emulsão CpSS (manteiga de cupuaçu e Super Solan [®]) armazenada sob temperatura ambiente ($25 \pm 2^{\circ}\text{C}$), baixa ($4 \pm 2^{\circ}\text{C}$) e alta ($45 \pm 2^{\circ}\text{C}$) em função do tempo.....	66
Figura 48: Valores (triplicata) do pH da emulsão CpSS+H (manteiga de cupuaçu, Super Solan [®] e Hidraskin [®]) armazenada à temperatura ambiente ($25 \pm 2^{\circ}\text{C}$), baixa ($4 \pm 2^{\circ}\text{C}$) e alta ($45 \pm 2^{\circ}\text{C}$) em função do tempo	67

Figura 49: Valores (triplicata) do pH da emulsão CcSS (manteiga de cacau e Super Solan[®]) armazenada em temperatura ambiente ($25\pm 2^{\circ}\text{C}$), baixa ($4\pm 2^{\circ}\text{C}$) e alta ($45\pm 2^{\circ}\text{C}$) em função do tempo..... 68

Figura 50: Valores (triplicata) do pH da emulsão CcSS+H (manteiga de cacau, Super Solan[®] e Hidraskin[®]) armazenada em temperatura ambiente ($25\pm 2^{\circ}\text{C}$), baixa ($4\pm 2^{\circ}\text{C}$) e alta ($45\pm 2^{\circ}\text{C}$) em função do tempo..... 69

Lista de Tabelas

Tabela 01: Componentes e composição das emulsões preparadas à base de manteiga de cupuaçu e diferentes concentrações de tensoativo.....	31
Tabela 02: Componentes e composição das emulsões preparadas com manteiga de cupuaçu e ativo Hidraskin®	31
Tabela 03: Componentes e composição das emulsões preparadas com manteiga de cupuaçu adicionadas de Hidraskin®, Super Solan®, álcool cetosteárico e Carbopol®	32
Tabela 04: Componentes e composição da emulsão preparada à base de manteiga de cacau, Super Solan® e Hidraskin®	33
Tabela 05: Resultado do teste de centrifugação para as emulsões preparadas com concentrações de 7,0 a 10,0% do sistema tensoativo.....	40
Tabela 06: Análise macroscópica das emulsões acrescidas de agentes estabilizantes após serem submetidas ao teste de estabilidade intrínseca.....	45
Tabela 07: Resultados após o teste de centrifugação das formulações Cp9H, Cp9HSS, Cp9HCS e Cp9HC.....	45
Tabela 08: Resultados após o teste de estresse térmico das formulações Cp9H, Cp9HSS, Cp9HCS e Cp9HC.....	46
Tabela 09: Resultados do teste de diluição das emulsões.....	47
Tabela 10: Resultados obtidos após os testes preliminares de estabilidade e diluição para a formulação Cc9HSS.....	48
Tabela 11: Amostras submetidas ao teste de estabilidade acelerada (TEA).....	49
Tabela 12: Valores (triplicata) do pH das formulações após 24h, 7, 15, 30, 60, 90 dias após o preparo e armazenadas a temperatura ambiente ($25\pm 2^{\circ}\text{C}$) e após ciclo G/D.....	64
Tabela 13: Valores (triplicata) do pH das formulações após 24h, 7, 15 e 30 dias após o preparo e armazenadas em geladeira ($4\pm 2^{\circ}\text{C}$).....	64
Tabela 14: Valores (triplicata) do pH das formulações após 24h, 7, 15 e 30 dias após o preparo e armazenadas em estufa ($45\pm 2^{\circ}\text{C}$).....	65

Lista de Abreviaturas e Siglas

A/O – Água em óleo

A/O/A – Água em óleo em água

ANVISA – Agência nacional de vigilância sanitária

Cc – Cacau

CcHSS – Emulsão contendo cacau, Hidraskin[®] e Super Solan[®]

CcSS – Emulsão contendo cacau e Super Solan[®]

Cp – Cupuaçu

Cp10 – Emulsão contendo cupuaçu e 10% (p/p) de tensoativo

Cp10H – Emulsão contendo cupuaçu, 10% (p/p) de tensoativo e Hidraskin[®]

Cp5 – Emulsão contendo cupuaçu e 5% (p/p) de tensoativo

Cp6 – Emulsão contendo cupuaçu e 6 (p/p) de tensoativo

Cp7 – Emulsão contendo cupuaçu e 7 (p/p) de tensoativo

Cp8 – Emulsão contendo cupuaçu e 8 (p/p) de tensoativo

Cp9 – Emulsão contendo cupuaçu e 9 (p/p) de tensoativo

Cp9H – Emulsão contendo cupuaçu, 9% (p/p) de tensoativo e Hidraskin[®]

Cp9HC – Emulsão contendo cupuaçu, 9% (p/p) de tensoativo, Hidraskin[®] e Carbopol[®]

Cp9HCS – Emulsão contendo cupuaçu, 9% (p/p) de tensoativo, Hidraskin[®] e Álcool cetosteárilico

Cp9HSS – Emulsão contendo cupuaçu, 9% (p/p) de tensoativo, Hidraskin[®] e Super Solan[®]

CpSS – Emulsão contendo cupuaçu e Super Solan[®]

DH – Dispersão homogênea

EHL – Equilíbrio hidrofílico-lipofílico

gI/100g – gramas de iodo por 100g

IM – Intensamente modificada

KOH – Hidróxido de potássio

LM – Levemente modificada

M - Modificada

N - Normal

NMF – *Natural Moisturizing factor*

O/A – Óleo em água

O/A/O – Óleo em água em óleo

OE – óxido de etileno

p/p – parte/parte

pH – potencial hidrogeniônico

rpm – rotações por minuto

SUMÁRIO

Resumo	<i>i</i>
Abstract	<i>ii</i>
Lista de Figuras	<i>iii</i>
Lista de Tabelas	<i>iv</i>
Lista de Abreviaturas e Siglas	<i>v</i>
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA BIBLIOGRAFIA	5
3. OBJETIVOS.....	25
4. MATERIAL E MÉTODOS	27
4.1 Material	27
4.2. Metodos.....	30
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
6. CONCLUSÃO	71
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73

Introdução

1. INTRODUÇÃO

O interesse pelo conhecimento das alterações cutâneas que acontecem com o avanço da idade, impõe a necessidade de estudos continuados e investigações multidisciplinares relacionadas à cosmetologia como, farmacognosia, química farmacêutica, farmacologia, tecnologia farmacêutica e a farmacotécnica levando ao aperfeiçoamento de técnicas e de produtos com atividades rejuvenecedoras, hidratantes, fotoprotetoras e antioxidantes para utilização da população. A resolução nº 79 de 28 de Agosto de 2000 da agência nacional de vigilância sanitária define cosméticos como: “Preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgão genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o 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). Com o avanço tecnológico e aumento da demanda da população, novas necessidades têm sido agregadas à função destes produtos, a fim de garantir uma pele e anexos mais saudáveis e bonitos. Bahia (1998) sugere que a função de um produto cosmético deve ser vista como de: higiene, hidratação, proteção e estimulação da pele e seus anexos. Alguns autores citam o termo “cosmecêutico” designando formulações multifuncionais, isto é, sistemas complexos multifásicos que possibilitam veicular diversos ativos com propósitos diferentes e/ou proporcionar liberação controlada ou sustentada dos mesmos, aliando funções distintas a um mesmo produto (BAHIA, 1998; KLIGMAN, 2002).

O interesse por ativos de origem natural tem aumentado notavelmente com a crença de que, produtos formulados com estas matérias-primas são mais saudáveis do que aquelas de origem sintética. Este fato tem embasamento na crença de que “tudo que é natural não prejudica a saúde”, ou mesmo que “produtos naturais alteram em menores proporções a fisiologia do organismo”. Esta nova moda natural encontra-se tão fortalecida e disseminada, que no Japão, realizou-se uma pesquisa, onde foi questionado se os consumidores comprariam produtos cosméticos naturais. Noventa por cento responderam afirmativamente. Já a segunda pergunta abordava o conhecimento da composição de um produto natural e, oitenta e cinco por cento dos entrevistados responderam negativamente e que apenas as conheciam pela sua popularidade (KINTISH, 1997).

É sabido que a Amazônia é a maior fonte de biodiversidade do planeta, com isto, não seria inesperado que as atenções mercadológicas se voltassem à pesquisa e desenvolvimento de produtos contendo matérias primas de origem amazônica. Óleos e extratos vegetais têm sido amplamente divulgados e estudados, contudo, as dificuldades para o estabelecimento de processos padrões de extrativismo sustentável dentro de limites estreitos de qualidade, dificuldades logísticas e as longas distâncias continentais até os centros de armazenamento e o tratamento dos insumos vegetais até o processamento, inibiram o ânimo de empreendedores da área cosmética. Óleos de origem natural são amplamente usados como veículos para aplicação de vários ativos à pele e como componentes básicos de diversos produtos cosméticos. O uso de ceras e gorduras de origem animal ou vegetal em produtos cosméticos é justificado pela semelhança na composição química àqueles encontrados na pele humana além do fato de que essas substâncias são seguras para o uso tópico na pele íntegra, afirma Bloise, 2003.

A aplicação de produtos cosméticos é conhecida há centenas de anos, incluindo lendas descrevendo o emprego de sistemas emulsionados por rainhas. É desejável que um produto cosmético possua componentes com atividades específicas, que estes sejam liberados na pele aderindo e/ou penetrando nesta, a partir de veículos com propriedades físico-químicas que proporcionam melhor eficiência e eficácia do produto cosmético. Com isso, a indústria cosmética tem se preocupado com o desenvolvimento e avaliação dos veículos bem como dos produtos acabados, tendo em mente cada vez mais o binômio, análise sensorial e instrumental (MAGDASSI, 1997).

Para se obter produtos finais com benefícios reais, perceptíveis pelos consumidores e, para otimizar os atributos sensoriais destas formulações, os formuladores têm recorrido a teorias e experimentações científicas que eram exclusivas ao desenvolvimento de preparações farmacêuticas. Sistemas de carregamento especiais que foram previamente desenvolvidos para produtos farmacêuticos como, por exemplo, micro e nanoemulsões, sistemas líquido-cristalinos, também interessam atualmente aos formuladores de produtos cosméticos, pois facilitam a veiculação de compostos ativos lábeis, aumentam a estabilidade, reduzem efeitos colaterais, e às vezes, estendem a eficácia da formulação, além de melhorar a estética do produto final (SANTOS, 2006).

Emulsões semi-sólidas e fluídas são amplamente utilizadas em produtos farmacêuticos e cosméticos devido às propriedades intrínsecas e como veículo de fármacos e ativos cosméticos para a pele. No passado este tipo de formulação era simplesmente considerado um simples e elegante veículo de ativos. No entanto, atualmente sabe-se que as propriedades coloidais dos mesmos podem influenciar a biodisponibilidade dos ativos de várias formas, acarretando em interações nas preparações, influenciando a solubilidade e a difusão do produto para a pele. Estas interações ativo/veículo e veículo/pele combinadas, influenciam a disponibilidade que os fármacos ou agentes cosméticos alcançam a superfície cutânea, permanecendo ou penetrando através do estrato córneo (ECCLESTON, 1997).

A constatação de que alguns sistemas emulsionados são mais complexos, levou à extensão da definição de emulsões para incluir dispersões de cristal líquido. A presença de cristais líquidos em emulsões cosméticas proporciona benefícios tais como: aumento da estabilidade física, aumento da hidratação e possibilita a liberação controlada de ativos farmacêuticos/cosméticos na/ou através da pele (FRIBERG *et al.*, 1987; SANTOS *et al.*, 2004; SANTOS, 2006).

Com isso, é de fundamental importância que o formulador de produtos cosméticos tenha amplo conhecimento científico de todo o processo, da formulação à comercialização, passando pela comprovação da eficiência e segurança. Assim, estudos científicos que avaliam que um produto cosmético além de apresentar estabilidade física, química e microbiológica, deve fornecer condições capazes de permitir que o agente ativo alcance o sítio alvo e nele tenha sua eficácia comprovada. Compreender a microestrutura deste tipo de sistema é essencial para otimização de formulações existentes e fabricação de novos produtos de vanguarda (ECCLESTON, 1997).

Revisão da Literatura

2. REVISÃO DA LITERATURA

PELE E HIDRATAÇÃO CUTÂNEA

A pele é o órgão com maior área superficial do corpo humano, pesando em torno de quatro quilogramas em uma extensão de dois metros quadrados. Protege o corpo contra agressões físicas, dificulta a entrada de microrganismos e controla a perda de água e de outras substâncias endógenas mantendo a homeostase do organismo. Consiste de dois tecidos distintos (Fig. 01): a epiderme (tecido epitelial), camada mais externa formada por tecido epitelial escamoso estratificado revestido por uma camada de células queratinizadas denominada estrato córneo. A derme (tecido conjuntivo) imediatamente abaixo do tecido epitelial é um tecido de preenchimento rico em vasos sanguíneos, terminações nervosas, glândulas apócrinas (sudoríparas e sebáceas) e folículos pilosos envoltos por tecido conectivo. Alguns autores subdividem a derme em derme e hipoderme sendo esta ultima parte do mesmo tecido conjuntivo porém, composto basicamente por células adipócitas (LODÉN, 1995; HARDIN, 2000).

Figura 01: Esquema da pele onde 1 (estrato córneo) e 2 (epiderme viável) representam o tecido epitelial e 3 (derme) tecido conjuntivo. (obtido de http://www.scf-online.com/english/29_e/frontpage29_e.htm em 20/06/2006).

A fim de promover efeito barreira entre a interface ambiente-organismo, a epiderme sofre processo terminal de diferenciação, (Fig. 02 e 03) originando uma camada fina e inerte responsável pela retenção de água no organismo, o estrato córneo (EC). Morfologicamente, a epiderme é composta por quatro camadas: basal, espinhosa, granular e estrato córneo. A camada basal constitui-se de células indiferenciadas que se desprendem e migram em direção à superfície sofrendo uma série de reações bioquímicas assumindo características distintas. Essa progressiva especialização celular define os queratinócitos que formarão o estrato córneo. O estrato córneo é diferente de qualquer outro tecido sendo composto por células anucleadas e não viáveis (mortas) denominadas queratinócitos. Estruturalmente tem sido comparado a uma parede de tijolos onde os queratinócitos representam os tijolos e a matriz intercelular o cimento. Os queratinócitos são compostos essencialmente de filamentos de queratina interligados por pontes dissulfeto envolvidos por um envelope protéico (HARDING, 2000).

Figura 02: Esquema da diferenciação celular dos queratinócitos onde 1, células viáveis da camada basal e 4, células inviáveis queratinizadas do estrato córneo (obtido de http://www.scf-online.com/english/35_e/frontpage35_e.htm em 21/06/2006).

Figura 03: Esquema do estrato córneo onde a área marcada demonstra a matriz intercelular, principal fator da coesão celular, envolvendo os queratinócitos (obtido de http://www.scf-online.com/english/issue21/frontpage_21_e.htm em 21/06/2006)

Estudos prévios mostram que a matriz intercelular é composta de rica gama de substâncias dentre elas, proteínas solúveis e insolúveis (queratina citoplasmática e de membrana), lipídeos (7 a 9%), pequena quantidade de carboidratos e lipídeos que correspondem a cerca de 14% do peso seco do estrato córneo. Dentre estes lipídeos, 40 a 50% são ceramidas, 15 a 25% ácidos graxos livres, 20 a 25% colesterol e 5 a 10% sulfato de colesterol (GRAY *et al.*, 1982; LONG *et al.*, 1985; SWARTZENDRUBER *et al.*, 1987; MARUNO, 1998).

Os lipídeos do estrato córneo quando hidratados, apresentam-se na forma de cristal líquido (Fig. 04) apresentando consistência de um líquido altamente viscoso. Com isso, quando se idealiza a hidratação do estrato córneo, visualiza-se uma pele saudável onde os lipídeos estão organizados na forma de cristal líquido, enquanto que no estrato córneo desidratado os lipídeos organizam-se na forma de cristal seco que caracterizam pele seca com diminuição da coesividade dos queratinócitos e função barreira (FRIBERG, 1990).

Figura 04: Esquema dos lipídios intercelulares organizados na forma de cristal líquido lamelar (obtido de http://www.scf-online.com/english/issue21/frontpage_21_e.htm em 21/06/2006).

O conteúdo aquoso presente no estrato córneo está diretamente associado à hidratação cutânea e esse fator pode ser associado à presença de substâncias higroscópicas na matriz intercelular compondo o Fator de Umectação Natural (*Natural Moisturizing Factor-NMF*) (MATOLTSY; MATOLTSY, 1963). Na pele saudável o estrato córneo contém alta concentração deste fator, constituído pela associação de componentes hidrossolúveis de baixo peso molecular que, efetivamente aprisionam a água prevenindo a desidratação. A matriz intercelular que envolve os corneócitos é composta primariamente de grandes estruturas lipídicas lamelares, que proporcionam efetiva barreira contra a perda de água. Ganemo *et al.* (1999), afirmam que o estrato córneo é o único tecido do corpo onde as células existem num meio predominantemente hidrofóbico. A interação entre as proteínas hidrofílicas dos corneócitos com a camada lipídica ocorre através de ligação covalente. Adicionalmente a integridade do estrato córneo se dá pela coesão provida por proteínas intercelulares especializadas chamadas desmossomos, essas estruturas na epiderme, são especificamente modificadas e chamadas de corneodesmossomos (HARDING, 2000).

As formulações hidratantes, quando aplicadas à pele, atuam por diferentes mecanismos, ou evitando a perda de água pela formação de uma barreira contra a evaporação superficial (oclusividade), ou hidratando o estrato córneo pela aplicação do produto (umectação). A oclusividade é conseguida usando-se substâncias oclusivas, como por exemplo, óleos e proteínas de alto peso molecular, e a umectação, pela incorporação de compostos higroscópicos à formulação como glicóis e sais. Tais

compostos foram considerados, posteriormente úteis na formulação de produtos hidratantes (ROCHA FILHO, 1997; NAVARRO *et al.*, 2002).

A água presente no estrato córneo controla a maciez, a flexibilidade e a saúde da pele. As avaliações dermatológicas evidenciam um número cada vez maior de pacientes apresentando desidratação e pruridos freqüentemente acompanhados por descamação visível da superfície cutânea, quando associados à pele seca. As causas comuns da pele seca incluem frio e baixa umidade relativa do ar, associadas ao eczema atópico e xerose de peles maduras, na qual a desidratação excessiva e o prurido são consequência da redução da capacidade higroscópica do estrato córneo. A pele seca pode ocorrer quando há remoção da camada lipídica e com isso a perda da função barreira do estrato córneo ocasionando rachaduras, pele quebradiça e áspera. Casos mais severos podem levar à fissuras na pele, agravando em inflamação e sangramento do tegumento. A xerose bem como a psoríase e a ictiose, resultam de um estado alterado do estrato córneo de origem patogênica ou congênita, onde ocorre também excessiva perda de água transepidermal pela perda da função barreira (IDSON, 1992; SUMMERS *et al.*, 1996; PIGATTO *et al.*, 1996).

Segundo Lodén (1995), outras características como vermelhidão, superfície sem brilho, rugosa e irregular, aparência escamosa, ardor, prurido e desconforto são comuns em peles xeróticas. Vaughan; Dulak (1992) e Idson (1992) afirmam que todos estes sintomas podem ser atenuados ou sanados com a aplicação de produtos cosméticos específicos, que restauram a flexibilidade e a elasticidade da camada córnea pelos processos de umectação e/ou oclusão.

Outro problema relacionado à desidratação é a ictiose lamelar, uma doença congênita rara que se caracteriza por intensa desidratação, descamação e grau variável de vermelhidão da pele. O tratamento dermatológico consiste no uso de retinóides por via oral e aplicação tópica de ampla variedade de emolientes, hidratantes (uréia, propilenoglicol, glicerol) e agentes queratolíticos como ácido salicílico e alfa-hidroxiácidos (ácido láctico e glicólico). Na Suécia, o aditivo mais usado é a uréia, em concentrações que oscilam entre 2,0 e 10,0% e indicado para uso freqüente. Em estudo recente, uma mistura de 5,0% de ácido láctico e 20,0% de propilenoglicol em uma emulsão oleosa, demonstrou que nove em dez pacientes com ictiose lamelar apresentaram redução significativa da doença (GANEMO *et al.*, 1999).

O efeito hidratante das emulsões na pele pode ser direto, quando contribui na retenção de água no estrato córneo, ou indireto, quando impede ou diminui a perda transdérmica de água. Sabe-se que o efeito oclusivo depende da composição e da estrutura do filme residual que permanece sobre a pele após aplicação e evaporação da fase volátil das emulsões. Geralmente, se aceita que as emulsões do tipo água-em-óleo sejam mais oclusivas do que óleo-em-água (FERREIRA *et al.* 1996). Sistemas que apresentam grande quantidade de fase oleosa como, por exemplo, emulsões múltiplas O/A/O têm sido empregados em produtos cosméticos por formarem um filme oclusivo mais abundante reduzindo com maior eficiência a perda de água transepidermal (ROCHA FILHO, 1997; MARUNO, 1998).

EMULSÕES

Emulsões são sistemas heterogêneos, termodinamicamente instáveis e definidos como a mistura íntima de dois líquidos imiscíveis, um dos quais está disperso no outro na forma de glóbulos (BECHER; SCHICK, 1987; FRIBERG *et al.*, 1988; MYERS, 1988; SILVA; SOARES, 1996; BROOKS *et al.*, 1998; HOLMBERG *et al.*, 2002; MORRISON; ROSS, 2002). Para que possam ser aplicadas às mais diversas áreas como cosmética, farmacêutica e química em geral, as emulsões devem apresentar um período definido e pré-determinado de estabilidade físico-química, sendo este dependente das aplicações pretendidas (BECHER; SCHICK, 1987; ATTWOOD, 2005).

De acordo com a hidrofília ou lipofília da fase dispersante, estes sistemas classificam-se em óleo em água (O/A) ou água em óleo (A/O). As emulsões, em geral, são compostas por três fases; fase aquosa, fase oleosa e fase emulsificante (PINHO; STORPIRTIS, 1998; MORRISON; ROSS, 2002). As propriedades físico-químicas destes componentes influenciam o processo de obtenção, o comportamento de fases, o tipo e a estabilidade do sistema em dispersão (BOUCHAMA *et al.*, 2003; SAJJADI *et al.*, 2003).

Emulsões são sistemas estabilizados cineticamente pela adição de agentes tensoativos, que são capazes de diminuir a tensão interfacial do sistema e de formar um filme interfacial com propriedades estéricas e eletrostáticas em torno dos glóbulos da fase interna (JEONG *et al.*, 2001; HOLMBERG *et al.*, 2002; MORRISON; ROSS, 2002; CAPEK, 2004). Os agentes tensoativos ou emulsificantes são moléculas com

características anfífilas, adsorvem-se na interface entre a fase dispersa e a fase dispersante durante o processo de emulsificação, e podem prontamente prevenir fenômenos como floculação, e coalescência, e conseqüentemente uma possível separação de fases (BROOKS *et al.*, 1998).

Os agentes tensoativos foram empiricamente classificados por Griffin (1949 e 1954) de acordo com o equilíbrio entre as partes hidro e lipofílica da molécula. Este equilíbrio é descrito numericamente com um determinado valor, denominado Equilíbrio Hidrofílico-Lipofílico (EHL). Os tensoativos hidrofílicos geralmente possuem valores de EHL maiores ou iguais a sete e os lipofílicos menores ou iguais a sete (BECHER; SCHICK, 1987; MORRISON; ROSS, 2002).

As emulsões, de acordo com a sua definição, são sistemas termodinamicamente instáveis. Valores de tensão interfacial de emulsões estão geralmente entre 1 e 10 mN/m⁻¹; e estão relacionados a uma grande área de superfície, o que conseqüentemente determina uma energia livre de formação consideravelmente positiva (BECHER; SCHICK, 1987; HOLMBERG *et al.*, 2002; MORRISON; ROSS, 2002; CAPEK, 2004).

Muitos fatores contribuem para desestabilização das formulações durante o processo de produção, transporte e armazenamento, inclusive os tipos de componentes presentes e o modo que a formulação foi fabricada (MUN *et al.*, 2006).

A farmacopéia americana define uma formulação tópica como estável aquela que mantém dentro de limites específicos e durante o prazo de validade, as mesmas características que apresentam assim que fabricadas. Ainda, de acordo com Cunha (1970) e Morais *et al.* (2006), uma emulsão estável é aquela que conserva as devidas proporções entre seus constituintes e mantém o filme interfásico, mesmo após exposição a tensões decorrentes de fatores como temperatura, agitação e aceleração da gravidade. Para garantir a estabilidade de um sistema emulsificado, faz-se necessária a realização de testes de estabilidade, que têm como objetivo assegurar a estabilidade química, físico-química e microbiológica do sistema em função do tempo e assim determinar o tempo de prateleira, ou prazo de validade (*shelf-life*) (AZZINI *et al.*, 1999). Submeter sistemas emulsificados às diferentes condições de temperatura e de gravidade são as condições rápidas mais freqüentemente utilizadas para avaliar o comportamento de produtos cosméticos (RIEGER, 1996; FERRARI, 2002; FERRARI *et al.*, 2003; ANVISA, 2004; MASSON, 2005; MORAIS, 2006).

O prazo de validade de uma formulação é caracterizado como o período de vida útil, durante o qual o produto mantém suas características originais. Antes de ser um requisito legal, é, sobretudo, um requisito técnico de qualidade, pois um produto instável do ponto de vista físico-químico, microbiológico ou toxicológico, além da perda de eficácia poderá também causar algum dano e comprometer a confiabilidade frente ao consumidor (BRASIL. ANVISA. RE nº 1, de 29 de julho de 2005).

Por serem sistemas termodinamicamente instáveis, o desenvolvimento de sistemas emulsionados exige dos formuladores, compreensão dos fenômenos físico-químicos que podem ocorrer durante o prazo de validade e como minimizar ou protela-los (PATHER *et al.*, 1995). A perda da estabilidade físico-química destes sistemas manifesta-se principalmente através de três fenômenos:

(i) **Floculação** - processo onde os glóbulos emulsificados agregam-se em aglomerados mantendo o filme interfacial intacto (GULLAPALLI; SHETH, 1999);

(ii) **Cremação** - processo onde ocorre migração dos glóbulos, devido à diferença de densidade dos líquidos dispersos, que acarreta a heterogeneidade da distribuição dos glóbulos pela fase externa ou dispersante. Em uma emulsão O/A, por exemplo, os glóbulos migram e formam uma camada mais densa na superfície do produto (SILVA; SOARES, 1996; SCHUELLER; ROMANOSWKI, 1998; MASSON, 2005). É um processo reversível, uma vez que os glóbulos dispersos também mantêm a integridade do filme interfacial. A aplicação de suave agitação torna-se suficiente para redispersar os glóbulos pela fase dispersante. A cremação pode favorecer o processo de coalescência uma vez que os glóbulos encontram-se intimamente ligados, apenas separados pela fase emulsificante (PATHER *et al.*, 1995; SILVA; SOARES, 1996; TADROS, 2004). Uma forma bastante utilizada com o objetivo de evitar a cremação em sistemas emulsificados tem sido amplamente estudada (RIEGER, 1996; FRIBERG *et al.*, 1988; GULLAPALLI; SHETH, 1996) e consiste na adição de polímeros doadores de viscosidade à fase externa de emulsões o/a. Geralmente são hidrossolúveis e acredita-se estabilizarem emulsões por; (i) modificação das propriedades reológicas da fase externa, (ii) adsorção à interface formando uma barreira estérica ou eletroestática ou (iii) uma combinação destes dois efeitos (GULLAPALLI; SHETH, 1996). Este efeito, chamado estabilização eletro-estérica é amplamente empregado e é considerado por alguns autores como o principal fator responsável pela estabilidade físico-química de sistemas emulsificados (FRIBERG *et al.*, 1988; WIACEK; CHIBOWSKI, 1999,

HOLMBERG *et al.*, 2002). Gullapalli; Sheth (1996) relataram que o processo de cremeação e posterior separação de fases em emulsões à base de óleo mineral obtidas com tensoativos não-iônicos (*oleth-3* e *oleth-10*), foi controlado após adição de metilcelulose, carboximetilcelulose ou goma xantana. Os autores atribuíram este efeito estabilizante ao aumento da viscosidade da fase contínua do sistema.

(iii) **Coalescência** - processo onde dois ou mais glóbulos aproximam-se uns dos outros e há energia suficiente no sistema, para estes se unirem, e formar uma gotícula maior na fase dispersa (RIEGER, 1996). Processos de coalescência são citados na literatura como resultados da perda da integridade do filme interfacial (CHIBOWSKI, 1999; ROLAND *et al.*, 2003; CAPEK, 2004). O processo de coalescência provoca aumento no tamanho dos glóbulos resultando em separação irreversível da emulsão em duas fases distintas (PATHER *et al.*, 1995; MASSON, 2005; MASSON *et al.*, 2005; MORAIS, 2006).

Uma formulação considerada quimicamente estável é aquela que mantém, dentro dos limites estabelecidos, a integridade química dos componentes, ativos ou adjuvantes, considerado essencial para a eficácia e segurança do produto. Alterações químicas como oxidação e hidrólise pode resultar em perda da atividade, formação de compostos tóxicos, irritantes ou indesejáveis além de afetar a aparência do produto (BOODTS, 2003).

A estabilidade de uma formulação farmacêutica ou cosmética está relacionada não só à conservação das propriedades intrínsecas do fármaco, e da forma farmacêutica/cosmética que o veicula (estabilidade física), como também à carga microbiana. Há duas razões para controlar o número de microrganismos em produtos de uso tópico: evitar a instabilidade do produto decorrente do crescimento microbiano e proteger o consumidor de germes patogênicos (McCARTHY, 1980). A contaminação microbiana está associada à perda da eficácia do produto, seja por degradação dos componentes da formulação ou por alteração de parâmetros físico-químicos fundamentais para a estabilidade do produto. Consequências típicas de contaminação microbiana em um produto cosmético são: (i) alteração do valor de pH, ocasionando alteração de cor e/ou precipitações no produto; (ii) produção de gases, provocando odor desagradável; (iii) ação enzimática promovendo a degradação de tensoativos (lípses) ou de macromoléculas (celulases), promovendo a quebra de emulsões (PINTO *et al.*, 2000).

Estabilidade toxicológica define-se como a capacidade do produto em não apresentar efeitos tóxicos imediatos ou acumulados tais como dermatite de contato, fotosensibilização, eritema, eczema na pele e anexos durante todo o seu prazo de validade. Finalmente, define-se como estabilidade funcional, a capacidade do produto em manter a função específica para a qual é designado. A conservação desta função é essencial para garantir a eficácia e segurança de uso do produto (MASSON, 2005). Em suma, a qualidade final de um produto cosmético se inicia na pré-formulação que, aliado às boas práticas de fabricação (BPF), devem garantir que esse produto seja eficaz. A qualidade é extremamente importante para garantir ao consumidor segurança do produto acabado (ANSEL *et al.*, 2000).

CRISTAIS LIQUIDOS

Lehmann, em 1889, descreveu um estado intermediário entre o sólido e o líquido, e em 1992, G. Friedel usou o termo mesomórfico (*mesos*, intermediário; *morphe*, forma) sendo os cristais líquidos (CL) também chamados de fases mesomórficas, líquido-cristalinas ou para-cristalinas, apresentando propriedades e características de sólidos e líquidos (TYLE, 1989).

Uma característica peculiar de muitos emulsificantes, ou mistura deles, é a capacidade de formar cristais líquidos e/ou fases géis cristalinas. A presença destas fases, que podem estar associadas a um filme interfacial bem estruturado, origina sistemas emulsificados extremamente estáveis (ECCLESTON, 1986; FRIBERG, 1990; ECCLESTON, 1997).

Os cristais líquidos, também chamados de mesofases, representam o estado da matéria exibido por algumas substâncias na qual somente a parte rotacional ou translacional da movimentação é utilizada pelas moléculas em determinadas condições. Por exemplo, certos sólidos, quando aquecidos alteram-se para o estado onde a liberdade de rotação é evidenciada, porém a matriz permanece intacta, sendo a mesofase resultante, aquela de cristal desordenado ou cristal plástico. Outros materiais quando aquecidos passam da forma sólida para mesofases onde existe movimento rotacional parcial. O movimento translacional livre explica o comportamento dos fluídos em uma determinada faixa de temperatura, antes do material fundir-se e se transformar em uma solução isotrópica. A mesofase constitui a fase fluída ordenada ou cristal líquido e

apresenta fluidez, característica de líquidos, e certa ordenação molecular, característica de sólidos (FRIBERG, 1976; FRIBERG *et al*, 1987; FRIBERG, 1990; BEVACQUA *et al.*, 1991).

Os cristais líquidos são caracterizados pela ordem estrutural fortemente reduzida das moléculas, mas mantendo a presença de algum grau de ordem orientacional, possuindo capacidade de movimentação rotacional e translacional, característicos de líquidos e mantendo orientação e interação entre as moléculas, características de sólidos cristalinos. As moléculas das substâncias que se organizam no estado líquido-cristalino são, geralmente, levemente alongadas e seus eixos são paralelos uns aos outros (CIOCA; CALVO, 1990; SANTOS, 2006).

As fases líquido cristalinas são fluídos viscosos intensamente anisotrópicos que existem como resultado do intenso ordenamento orientacional entre as moléculas constituintes. Este ordenamento é adequado para promoção do aumento da viscosidade ao redor dos glóbulos da emulsão (interface), mas não forte o suficiente para impedir o fluxo dos mesmos pela fase dispersante (KLEIN, 2002).

Os cristais líquidos são classificados em duas grandes categorias: os termotrópicos e os liotrópicos (TYLE, 1989). O estudo das aplicações cosméticas dos cristais líquidos concentra-se nos liotrópicos (KLEIN, 2002) que são formados quando certos componentes, geralmente substâncias anfífilas, são tratados com algum solvente, como por exemplo, a água. A formação de cristais líquidos depende da natureza hidrofílica ou lipofílica do tensoativo, ou seja, do seu valor de EHL. Estes cristais são birrefringentes e de natureza física variável (com exceção das soluções micelares que são isotrópicas). Dentre as mesofases liotrópicas, as mais importantes e usualmente observadas são: lamelar ou “neat phase”, hexagonal ou “middle phase” e fase cúbica (TYLE, 1989).

Mesofases liotrópicas podem ser obtidas por dois mecanismos distintos. Primeiramente, é formado a partir de fases cristalinas, através da penetração de um líquido na estrutura do cristal. Esta mesofase é constituída, portanto de um cristal anisotrópico e de um líquido isotrópico, pois o solvente não consegue organizar o cristal em monômeros, não resultando em solução isotrópica. O segundo mecanismo inicia-se a partir de um solvente puro (líquido isotrópico). Adicionando gradativamente um anfífilico adequado, pode resultar na formação de agregados. Aumentando a concentração obtem-se anisometria destes agregados que em altas concentrações podem

arranjarem-se assumindo ordenação orientacional quando o estado líquido-cristalino é alcançado (HILTROP, 1994; SANTOS, 2006).

Os cristais líquidos são espécies anisotrópicas (exceto a fase cúbica) e têm a habilidade de refringir a luz polarizada apresentando forte birrefringência que pode ser facilmente observada com auxílio de microscópio óptico de luz polarizada. Isto permite a identificação de estruturas líquido-cristalinas (KLEIN, 2002), porém a difração de raios-X de baixo ângulo consiste na metodologia mais adequada para se determinar o tipo de fase líquido-cristalina presente em um sistema. Esta técnica determina o espaço interlamelar das fases líquido-cristalinas lamelares (KÖTZ; KOSMELLA, 1997).

Diversas matérias-primas cosméticas como álcoois graxos, poliglicosídeos e álcoois graxos etoxilados e/ou propoxilados, são capazes de se organizarem em complexos intermoleculares na interface O/A (SAMPAIO, 1996).

Em relação às vantagens da aplicação de cristais líquidos em veículos cosméticos, pode se destacar: (i) a aparência visual, pois certos cristais exibem propriedades como o termocromismo; (ii) os componentes ativos incorporados em matrizes de cristais líquidos ou mesmo em formulações que os contenham, têm certa proteção frente à foto ou termodegradação; (iii) promovem aumento da retenção de água no estrato córneo proporcionando aumento na hidratação cutânea e liberação prolongada dos ativos e, (iv) estabilidade físico-química das emulsões (BEVAQUA *et al.*, 1991).

Outro aspecto importante para a aplicação de cristais líquidos em emulsões cosméticas ou farmacêuticas é a capacidade de dissolver ativos cuja solubilidade pode ser mínima em outros sistemas dispersos. Um exemplo é o caso da hidrocortisona que possui solubilidade máxima em torno de 1,5% em qualquer solvente, mas quando dissolvida em cristal líquido consegue-se valores de solubilidade superiores a 4,0% (FRIBERG *et al.*, 1987).

Dentre as propriedades apresentadas acima, atualmente a de maior importância na cosmetologia é a manutenção da hidratação com aplicação de formulações cosméticas contendo cristais líquidos, visto que os mesmos contribuem para diminuição da perda transdérmica de água por mecanismo oclusivo (FERRARI, 1998).

Boock *et al.* (2006) desenvolveram emulsões à base de óleo de cupuaçu contendo cristais-líquidos. Obtiveram efeito hidratante *in vivo* destas formulações avaliado por corneometria, que foi superior àquele obtido para as emulsões contendo o mesmo óleo, mas sem cristais-líquidos. O aumento da hidratação relativa pode ser

atribuído ao aumento do poder oclusivo do filme residual pela presença das fases líquido-cristalinas.

Santos *et al.* (2006) estudaram o comportamento de emulsões contendo cristais-líquidos e diferentes fases oleosas frente à evaporação da fase volátil em experimento *in vitro* e constataram que, a formação dos cristais-líquidos aumentou quantitativamente a medida que a fase volátil evaporava, demonstrando que possivelmente, quando aplicada à pele, após a perda da fase volátil, a emulsão mantém as fases líquido-cristalinas, exercendo o efeito oclusivo do filme residual.

Outra função importante dos cristais líquidos é a contribuição para a estabilidade de emulsões, pois estruturas lamelares podem formar uma suposta proteção ao redor dos glóbulos prevenindo a coalescência. Essas multicamadas constituídas de cristais-líquidos estabilizam a emulsão devido à habilidade em causar redução de atração das forças de Van der Waals, combinada com a alta viscosidade das camadas líquido-cristalinas (FRIBERG; LARSSON, 1976; MASSON, 2005; MORAIS *et al.*, 2005).

ÓLEOS VEGETAIS

Grande parte da população considera que gorduras e óleos vegetais e animais são exímios emolientes, existindo registros desse uso na cosmetologia desde 7000 aC. Esses compostos foram utilizados por proporcionarem efeito suave à pele e facilitar o penteado aos cabelos (SILVA, 2002). O uso de ceras e óleos derivados de animais ou vegetais em cosméticos também é justificado pela semelhança àqueles encontrados na pele humana. (BLOISE, 2003).

Os óleos vegetais possuem propriedades emolientes, são substâncias que mantêm a suavidade, a lisura e flexibilidade da pele, exercendo efeito protetor contra o ressecamento, a irritação, e formam uma barreira que impede a perda excessiva de umidade. Aos dois mecanismos de hidratação; oclusão e umectação foi acrescentado recentemente um terceiro mecanismo: a estabilização dos lipídeos intercelulares organizados em fase líquido cristalina lamelar. Os óleos, ou os produtos que podem agir segundo este mecanismo, deveriam apresentar hidratação duradoura. A incorporação de emolientes de origem vegetal como componentes de uso tópico proporciona efeitos de reposição e proteção da matriz lipídica da pele. Estes também são capazes de auxiliar no

tratamento tópico de algumas dermatoses tais como, psoríase, dermatite atópica ocasionadas pelo funcionamento anormal da barreira cutânea (SILVA, 2002)

Além de conterem substâncias ativas da porção do vegetal de onde são extraídos, os óleos vegetais possuem importância devido à rica constituição em ácidos graxos que exerce atividade sobre a função barreira da pele. Existem alguns tipos de ácidos graxos que promovem grande benefício à pele, mas não são sintetizados pelo organismo. Estes são denominados de ácidos graxos essenciais (AGEs) e são introduzidos principalmente através da dieta rica nestas substâncias. Acredita-se que a aplicação de produtos cosméticos contendo AGEs trazem benefícios, pois estes podem ser incorporados nas estruturas lipídicas da superfície cutânea, promovendo emoliência e melhorando a função barreira do estrato córneo (AZZINI, 1999).

Kapp *et al.* (2002) relatam o uso de óleo de *Calendula officinalis* L. na prevenção e tratamento de assaduras. Devido à composição rica em carotenóides possui atividade protetora contra radiação UVA e UVB, podendo ser empregada em produtos fotoprotetores. A atividade hidratante e tonificante da pele tem sido comprovada, além do fortalecimento dos cabelos, tratamento de contusões e queimaduras.

Silva (2002) relatou a atividade de óleos como o muru-muru obtido a partir de palmeiras tipicamente brasileiras (*Astrocaryum murumuru*). O óleo é rico em ácidos láurico e mirístico e quando utilizado em pequenas concentrações sobre a pele apresentou diminuição significativa na perda de água transepidermal e aumentou em 43,2% o brilho dos cabelos, comparado a cabelos não tratados.

Bloise (2003) afirma que o óleo de andiroba apresenta atividade fagorepelente (inibição do apetite de insetos por sangue) devido à presença de limonóides, sendo este óleo conveniente para aplicação em produtos com atividade repelente de insetos, além de apresentar atividade antiinflamatória e antireumática.

Sabe-se que os lipídeos podem sofrer reações de degradação tais como hidrólise ácida e principalmente rancificação oxidativa. Os ácidos graxos insaturados são passíveis de oxidação via radicais livres originando compostos como aldeídos, cetonas, álcoois e ácidos responsáveis por alterações nas características organolépticas como, por exemplo, alteração de cor e odor e físico-químicas como alteração de valores de pH e condutividade elétrica. Além disso, reações de oxidação podem provocar alterações em outros componentes

veiculados na formulação pela ação oxidante dos peróxidos formados. Carotenóides, vitaminas, proteínas e outras substâncias oxidáveis são o principal alvo de ataque via radicais livres. Na fusão de ácidos graxos insaturados na presença de álcalis, pode haver clivagem da cadeia com formação de dois ácidos um dos quais é sempre o ácido acético (BOBBIO & BOBBIO, 2001). Os ácidos graxos saturados são resistentes às reações de oxidação, mas por aquecimento podem decompor-se com formação de gás carbônico e água. Reagem também com agentes hidrogenantes na presença de catalisadores formando alcanos. (BOBBIO & BOBBIO, 2003).

CUPUAÇU (*Theobroma grandiflorum* L.) e CACAU (*Theobroma cacao* L.)

Theobroma (Sterculiaceae) é um gênero tropical constituído de 22 espécies de árvores que crescem em florestas tropicais. Este gênero é de grande importância porque inclui uma espécie de extrema importância econômica, o cacau ou árvore do chocolate (*Theobroma cacao* L.). O uso e cultivo desta espécie foram inicialmente propostos pelos Maias na América Central antes da chegada dos europeus. Outra espécie, *Theobroma grandiflorum* L., conhecido por cupuaçu é uma espécie secundária ao Cacau em termos de importância econômica. O cupuaçu, árvore de médio porte, normalmente atinge entre seis e dezoito metros de altura. Sua distribuição natural ocorre na parte sul dos estados do Pará, Maranhão e em menor densidade na floresta amazônica (HURST *et al.*, 2002).

Estudos fitoquímicos recentes demonstram que as sementes do cupuaçu contêm potentes antioxidantes polifenólicos incluindo (-)-epicatechin e (+)- catechin (SANBOGNI *et al.*, 1997; OSAKABE *et al.*, 1998). Alcalóides xantínicos como cafeína e teobromina foram identificados na polpa e sementes de cupuaçu (VASCONCELOS *et al.*, 1975).

Yang *et al.* (2003) estudaram a composição química com provável atividade antioxidante de compostos presentes na semente do cupuaçu e identificaram dois novos compostos que exibiram atividade antioxidante significativa pelo método do DPPH. Chamaram um deles de Theograndina 1 (isoscutellarein 8- *O*-beta-D-glucuronopyranoside 3''-*O*-sulfate) e o outro de Theograndina 2 (hypolaetin 8- *O*-beta-D-glucuronopyranoside 3''-*O*-sulfate). Classificaram estes dois compostos como flavonóides glicosídicos sulfatados. Frente ao teste do DPPH, a Theograndina 1 apresentou menor atividade antioxidante comparada à Theograndina 2, além disso

determinaram a atividade antioxidante de mais nove compostos com atividade antioxidante elevada. Concluíram então que a utilização de produtos contendo derivados das sementes de cupuaçu, como o óleo principalmente, apresentam grande potencial antioxidante quando utilizados enteralmente ou topicamente.

O cacau também apresenta propriedades antioxidantes devido a diferentes classes de componentes polifenólicos tais como os [(-)-epicatechin, (+)-catechin, (+)-gallo catechin, (-)-epigallocatechin e epicatechin 3-O-gallate] e flavan-3-ols (Counet e Collin, 2003)

As propriedades antioxidantes dos polifenóis foram estudadas in vitro utilizando DPPH e in vivo em medelos celulares mostrando efetiva ação (LEE; LEE, 2003)

Zhu *et al*, 2005 relataram efetiva ação anti-apoptose de hepatócitos quando tratados com extratos metanólicos e etanólicos de *Theobroma cacao*.

Foi relatada a presença de diferentes componentes voláteis na polpa do Cupuaçu. Muitos deles com atividades comprovadas. Da classe dos terpenos, foram achados em maiores quantidades, linalol, óxido de linalol, alfa terpineol, nerol e geraniol. Foi também detectada a presença de eugenol livre e na forma glicoconjugada (QUIJANO; PINO, 2007).

Vieira *et al*, 2000 investigaram a presença de vitaminas na polpa da fruta. Quantificaram 25 ± 35 mg de ácido ascórbico por 100g de polpa de Cupuaçu e 8 ± 20 mg de ácido dehidroascórbico por 100g de polpa. A soma destes componentes resulta em total de 35 ± 55 mg de vitamina C total por 100g de polpa o que é comparável a outras frutas bem conhecidas por apresentarem alta quantidade de vitamina C como limão (46mg/100g de suco da fruta) e melão (42,2 mg/100g de polpa).

MANTEIGA DE CUPUAÇU

A manteiga de cupuaçu é um triglicerídeo que apresenta composição equilibrada de ácidos graxos saturados e insaturados, conferindo-lhe baixo ponto de fusão ($\pm 30^\circ\text{C}$) e aspecto de sólido macio que funde rapidamente em contato com a pele. Nas etapas de obtenção ocorre um processo natural de alta refinação (High Refined), sem o uso de substâncias químicas e solventes, resultando em produto de coloração clara e odor agradável, semelhante à manteiga de cacau. Neste processo de purificação, as impurezas são eliminadas, principalmente substâncias oxidantes e peróxidos orgânicos. Possui alta

capacidade de absorção de água, aproximadamente 240% superior à da lanolina e de alguns esteróis de origem animal e vegetal o que lhe confere a propriedade de auxiliar na estabilidade de emulsões. Este fator pode ser atribuído às pontes de hidrogênio formadas entre as moléculas de água e os fitoesteróis. Este poder de retenção de água está relacionado com as propriedades hidratantes do produto (OLIVEIRA, 2003).

Chlebarov (1990) afirma que os fitoesteróis insaponificáveis atuam em nível celular regulando o equilíbrio hídrico dos lipídeos da camada superficial da pele, e portanto estes têm sido utilizados topicamente no tratamento de dermatites e ulcerações para estimular o processo de cicatrização e recuperação do manto lipídico. Dentre os fitoesteróis, destacam-se: beta-sitosterol, estigmasterol e campesterol. O beta-sitosterol possui estrutura química similar à do colesterol, diferenciando-se pela presença de grupamento etila em substituição ao átomo de hidrogênio no carbono 24. Representa mais de 70% da fração insaponificável da manteiga de cupuaçu.

Em estudos conduzidos por Oliveira, (2003), foi aplicada manteiga de cupuaçu em vinte e um indivíduos saudáveis e avaliados quanto à hidratação, poder oclusivo e diminuição de eritema induzido por lauril sulfato de sódio. A manteiga de cupuaçu reduziu a vermelhidão induzida em 26%, aumentaram a hidratação em 13% e reduziu a perda transepidermica de água em 27% demonstrando ser excelente emoliente de origem natural.

A composição da manteiga de cupuaçu segundo o laudo do fornecedor (Croda[®] do Brasil) está apresentada nos quadros 01 e 02.

Ácido Graxo	Proporção (%)
Mirístico	Traços
Palmítico	7,2
Palmitoléico	0,1
Heptadecanóico	0,2
Esteárico	30,8
Oléico	43,9
Linoléico	4,6
Linolénico	Traços
Aráquico	11,0
Gadoléico	0,4
Behênico	1,8

Quadro 01: Composição típica dos ácidos graxos da manteiga de cupuaçu.

Esteróis	Proporção (%)
Colesterol	0,29
Campesterol	4,40
Estigmasterol	10,35
Clerosterol	0,93
Beta-Sitosterol	78,56
Sitosterol	0,93
Delta-5 avenasterol	3,48
Delta-7 estigmasterol	0,65
Delta-7 avenasterol	0,41

Quadro 02: Composição da fração Insaponificável (Esteróis).

MANTEIGA DE CACAU

A manteiga de cacau é considerada a parte mais importante do cacau devida às propriedades físicas e químicas características que fornecem propriedades funcionais de grande importância para as indústrias farmacêutica e de alimentos. Estas propriedades, incomparáveis a qualquer outra gordura vegetal são úteis para a manufatura de diversos produtos tais como cosméticos, chocolates, supositórios, etc. Dentre estas propriedades, o estreito ponto de fusão é o mais apreciado (LIENDO *et al*, 1998).

Existem diversos relatos na literatura que evidenciam o uso da manteiga de cacau como veículo para fabricação de formas farmacêuticas de liberação retal (IBRAH *et al*, 1990; PATEL e KRAMEL, 1986; KHAN *et al*, 2000; MCEVOY, 2007) porém há pouco relato na literatura sobre o uso da manteiga de cacau para tratamento cosmético da pele. Chaiseri; Mimick, 1989 citam a propriedade emoliente da manteiga de cacau quando utilizada individualmente ou como adjuvante em formulações hidratantes no cuidado da pele, cabelos e lábios.

Por pertencer à mesma família e mesmo gênero (*Theobroma*) do cupuaçu, as duas matérias-primas apresentam características semelhantes como cor, odor e aspecto (Croda[®] do Brasil).

Kim *et al*, 2005 afirmam que a manteiga de cacau apresenta um melhor biocompatibilidade e menor toxicidade *in vivo* do que outros óleos vegetais. Com isso desenvolveu nanopartículas sólidas lípidas com associação de manteiga de cacau e tensoativos. Em seu estudo, desenvolveu eficaz um sistema de liberação sustentada para o verapamil.

Avaliando a composição graxa, Liendo *et al*, 1998 determinou que a variedade *Criollo cultivaris* (espécie predominante no Brasil) apresenta 62,5% de ácidos graxos saturados, dentre eles, 26,2% (C16:00), e 36,3% (C18:00) e 37,5% insaturados , onde 35,5% (C18:2). Dentre eles, 35% (C18:1) e 2,5% (C18:2). O baixo ponto de fusão e consequentemente o estado físico sólido da manteiga de cacau dá-se pela alta composição dos ácidos cetílico e esteárico, 26,2 e 36,8% respectivamente, da fração oleosa total.

Objetivos

3. OBJETIVOS

- **Elaboração de emulsões O/A à base de manteigas de cupuaçu ou cacau**
 - Determinação do sistema tensoativo;
 - Estudo da influência do ativo na estabilidade física e na formação de fases líquido cristalinas;
 - Estudo da influência de agentes estabilizantes na estabilidade física das emulsões;
 - Verificação da influência da fase oleosa na microestrutura coloidal do sistema.
- **Avaliação:**
 - Estabilidade física das emulsões através de testes preliminares (centrifugação e estresse térmico)
 - Estabilidade física das emulsões através de testes de estabilidade acelerada
 - Formação e comportamento das fases líquido cristalinas frente a diferentes condições de armazenamento ao longo do tempo;
 - Determinação do tipo de emulsão.

Material e Métodos

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. MATERIAL

4.1.1. Fase aquosa

Água recém destilada.

4.1.2. Fase oleosa

Manteiga de cupuaçu ou manteiga de cacau.

4.1.2.1. Manteiga de cupuaçu (INCI: *Theobroma grandiflorum seed butter*): foi adquirida da empresa Croda[®] do Brasil, possuindo grau de pureza farmacêutico. As especificações físico-químicas da manteiga de cupuaçu segundo certificado de análise fornecido pelo fabricante são:

Aparência: (25°C): sólido ceroso;

Cor: branco a creme;

Odor: característico;

Ponto de fusão: 28,0°C;

Índice de refração: 1,4642;

Índice de acidez: 8,62 mg KOH/g amostra;

Índice de Iodo: 41,48 gI/100 g amostra;

Índice de saponificação: 189,29 mg KOH/g amostra;

Índice de peróxido: 0,00 meq/Kg.

4.1.2.2. Manteiga de cacau (INCI: *Theobroma cacao seed butter*): foi adquirida da empresa Croda[®] do Brasil, possuindo grau de pureza farmacêutico. As especificações físico-químicas da manteiga de cacau segundo certificado de análise fornecido pelo fabricante são:

Aparência: (25°C): sólido ceroso;

Cor: branco a creme;

Odor: característico;

Ponto de fusão: 31,0°C;

Índice de refração: 1,4575;

Índice de acidez: 1,62 mg KOH/g amostra;

Índice de Iodo: 40,86 gI/100 g amostra;

Índice de saponificação: 197,70 mg KOH/g amostra;

Índice de peróxido: 0,20 meq/Kg.

4.1.3. Tensoativos

Foram utilizados dois tensoativos não iônicos etoxilados derivados da reação de álcoois graxos superiores com óxido de etileno.

4.1.3.1. Álcool estearílico 2 OE (INCI: *Steareth-2*): derivado do álcool estearílico (18 átomos de carbonos) com duas moléculas de óxido de etileno. Possui valor de EHL baixo, sendo insolúvel em água e possuindo característica lipofílica. Foi utilizado o produto fornecido pela Beraca[®] que é denominado comercialmente de BRIJ 72[®].

Possui as seguintes características físico-químicas:

Aspecto (25°C): Sólido;

Água (%p): 0,8;

Índice de acidez: 0,2 mg KOH/ g amostra;

Índice de hidroxila: 152,0 mg KOH/ g amostra;

EHL: 5,3.

4.1.3.2. Álcool cetoestearílico 5 OE (INCI: *Ceteareth-5*): composto por uma mistura dos álcoois cetílico e estearílico adicionados de cinco moléculas de óxido de etileno. Possui característica hidrofílica. Foi utilizada a matéria-prima Unitol CE50[®] da Oxiteno[®].

Apresenta as seguintes características:

Aspecto (25°C): Flocos sólidos;

Água (%p): 0,1;

Índice de acidez: 0,1 mg KOH/ g amostra;

Índice de hidroxila: 53,1 mg KOH/ g amostra;

Valor de pH (sol. 10% p/p em água): 6,5;

EHL: 10,0.

4.1.4. Aditivos

4.1.4.1. *Super Solan*[®] pastilhas (INCI: *PEG-75 Lanolin*): derivado de álcool de lanolina etoxilado possui na molécula 75 unidades de óxido de etileno o que proporciona alto valor de EHL e solubilidade em água. É indicado como tensoativo ou co-tensoativo em emulsão O/A (Croda[®] do Brasil – informe técnico).

4.1.4.2. *Álcool cetoestearílico* (INCI: *Cetearyl Alcohol*): é uma mistura de álcoois cetílico e estearílico. Apresenta-se sob a forma de grânulos brancos com odor característico, praticamente insolúvel em água, solúvel em éter e pouco solúvel em álcool etílico. É empregado como co-emulsionante, agente de consistência e também como emoliente. Foi empregado como agente de consistência graxo (MARTINDALE, 1989).

4.1.4.3. *Carbopol 934*[®] (INCI: *Carbomer*): polímero ácido derivado do acrilato. Possui alto peso molecular e capacidade de promover espessamento em dispersões aquosas. Adquire viscosidade em valores de pH próximo ao neutro. Foi utilizado como agente estabilizante na fase aquosa das emulsões (Noveon[®] - *technical bulletin*).

4.1.4.4. *Líquid Germall*[®] (INCI: *Diazolidinyl Urea/Iodopropynyl Butylcarbamate and Propyleneglicol*): constituído de uma mistura de Diazolidinil Urea e Iodopropinil Butylcarbamato, na razão de 99:1. É um sistema conservante microbiológico compatível com todos ingredientes cosméticos, inclusive tensoativos não iônicos, aniônicos e catiônicos. Possui melhor atividade na faixa de valores de pH de 3 a 8, sendo efetivo contra contaminação por bactérias, fungos e leveduras. A indicação de uso está na faixa entre 0,10 a 0,20%. (ISP[®] - *technical bulletin*).

4.1.5. Ativo hidratante

***Hidraskin*[®]**: Mistura de umectantes que promove hidratação por retenção de água na superfície cutânea. É composto por lactato de amônio, glicerina bi-destilada,

butilenoglicol, propilenoglicol e polietilenoglicol 400. A indicação de uso é de 3,0 a 10,0% (p/p) (Mapric® - Informe técnico).

Apresenta as seguintes características:

Aparência: Líquido límpido;

Cor: Incolor;

Odor: Inodoro;

Valor de pH (sol. 10%): 4,7;

Densidade: 1,142 g/cm³;

Solubilidade: água, propilenoglicol e etanol

4.2. MÉTODOS

4.2.1. Preparo das emulsões.

As emulsões foram preparadas pelo método “Emulsion Inversion Phase” (EIP) de acordo com Santos *et al.* (2005); Boock *et al.* (2005); Boock *et al.* (2006); Morais *et al.* (2006). A fase aquosa foi aquecida a $75\pm 2^{\circ}\text{C}$ e vertida sobre a fase oleosa constituída de manteiga de cupuaçu (Cp) ou cacau (Cc) contendo o sistema tensoativo. As emulsões foram mantidas sob agitação constante (agitador mecânico Fisaton – mod. 713D) a 600 rpm até atingirem temperatura ambiente ($25\pm 2^{\circ}\text{C}$).

4.2.1.1. Determinação da quantidade de tensoativo

O valor de EHL do sistema empregado foi igual a 6,0 e este foi obtido através da mistura de 82,05% (p/p) de *Steareth-2* e 17,95% (p/p) de *Ceteareth-5*.

Diferentes amostras foram manipuladas conforme descrito em 4.2.1 cada uma contendo 5,0; 6,0; 7,0; 8,0; 9,0 e 10,0%. As amostras preparadas estão descritas na tabela 01.

Tabela 01: Componentes e composição das emulsões preparadas à base de manteiga de cupuaçu e diferentes concentrações de tensoativo.

Componentes	Composição % (p/p)					
	Cp5	Cp6	Cp7	Cp8	Cp9	Cp10
Manteiga de cupuaçu	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0
Tensoativo^(*)	5,0	6,0	7,0	8,0	9,0	10,0
Líquid Germal	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Água destilada	83,0	82,0	81,0	80,0	79,0	78,0

Cp5: emulsão com 5,0% (p/p) de tensoativo; **Cp6:** emulsão com 6,0% (p/p) de tensoativo; **Cp7:** emulsão com 7,0% (p/p) de tensoativo; **Cp8:** emulsão com 8,0% (p/p) de tensoativo; **Cp9:** emulsão com 9,0% (p/p) de tensoativo; **Cp10:** emulsão com 10,0% (p/p) de tensoativo.

^(*) mistura de *steareth-2* (82,05%) com *ceteareth-5* (17,95%).

4.2.1.2. Avaliação da influência do ativo na estabilidade físico-química e na formação de fases líquido-cristalinas.

Foi adicionado 10% (p/p) do ativo Hidraskin[®] à fase aquosa da emulsão antes do processo de emulsificação. Posteriormente foi avaliada, por centrifugação, a estabilidade físico-química preliminar das emulsões manipuladas (Tabela 02).

Tabela 02: Componentes e composição das emulsões preparadas com manteiga de cupuaçu e ativo Hidraskin[®].

Componentes	Composição % (p/p)	
	Cp9H	Cp10H
Manteiga de cupuaçu	12,0	12,0
Tensoativo^(*)	9,0	10,0
Hidraskin[®]	10,0	10,0
Líquid Germal[®]	0,2	0,2
Água destilada	69,0	68,0

Cp9H: emulsão com 9,0% (p/p) de tensoativo e 10% (p/p) Hidraskin[®]; **Cp10H:** emulsão com 10,0% (p/p) de tensoativo e 10% (p/p) Hidraskin[®]. ^(*) mistura de *Steareth-2* (82,05%) com *Ceteareth-5* (17,95%).

4.2.1.3. Estudo da influência de agente estabilizantes na estabilidade física das emulsões.

Os agentes estabilizantes foram adicionados de acordo com a hidro ou lipofilia antes do processo de emulsificação na emulsão Cp9H (Tabela 03).

O aditivo Super Solan[®], por se tratar de um tensoativo hidrofílico, foi adicionado à fase aquosa da emulsão na concentração de 0,5% (p/p), o álcool cetosteárilico foi adicionado à fase oleosa na concentração de 1,0% (p/p) e o Carbopol[®] foi adicionado à fase aquosa 24h antes da manipulação e neutralizado com solução de hidróxido de sódio (10,0%) até valor de pH igual a 7,0.

Decorridas 24h após a manipulação, estas amostras foram submetidas à centrifugação e análise microscópica a fim de se avaliar a estabilidade preliminar e a formação de fases líquido-cristalinas, respectivamente.

Tabela 03: Componentes e composição das emulsões preparadas com manteiga de cupuaçu adicionadas de Hidraskin[®], Super Solan[®], álcool cetosteárilico e Carbopol[®].

Componentes	Composição % (p/p)			
	Cp9H	Cp9HSS	Cp9HCS	Cp9HC
Manteiga de cupuaçu	12,0	12,0	12,0	12,0
Tensoativo*	9,0	9,0	9,0	9,0
Hidraskin [®]	10,0	10,0	10,0	10,0
Super Solan [®]	---	0,5	---	---
Álcool cetosteárilico	---	---	1,0	---
Carbopol [®]	---	---	---	0,5
Líquid Germal [®]	0,2	0,2	0,2	0,2
Água destilada	68,8	68,3	66,8	68,3

CpH: Emulsão com manteiga de cupuaçu e Hidraskin[®]; **CpHSS:** Emulsão com manteiga de cupuaçu, Hidraskin[®] e Super Solan[®]; **CpHCS:** Emulsão com manteiga de cupuaçu, Hidraskin[®] e Álcool cetosteárilico; **CpHC:** Emulsão com manteiga de cupuaçu, Hidraskin[®] e Carbopol[®]. * mistura de *steareth-2* (82,05%) com *ceteareth-5* (17,95%).

4.2.1.4. Avaliação da influência da fase oleosa na estabilidade física e na formação de fases líquido-cristalinas.

Após obtenção de uma emulsão estável a base de manteiga de cupuaçu contendo cristais-líquidos, alterou-se a fase oleosa por manteiga de cacau. Nova emulsão foi manipulada (Tabela 04) e avaliada quanto à estabilidade físico-química e a presença de fases líquido-cristalinas.

Tabela 04: Componentes e composição da emulsão preparada à base de manteiga de cacau, Super Solan[®] e Hidraskin[®].

Componentes	Composição % (p/p)
	CcHSS
Manteiga de cacau	12,0
Tensoativo ^(*)	9,0
Hidraskin [®]	10,0
Super Solan [®]	0,5
Líquid Germall [®]	0,2
Água destilada	68,3

CcHSS: emulsão a base de manteiga de cacau contendo 9,0% (p/p) de tensoativo, 0,5% (p/p) Super Solan[®] e 10% (p/p) Hidraskin[®]. * mistura de *steareth-2* (82,05%) com *ceteareth-5* (17,95%).

4.2.2. Testes preliminares de estabilidade

A nomenclatura utilizada para identificar as características macroscópicas das amostras após os testes de estabilidade, neste trabalho, foi a mesma utilizada por Ferrari (1998); ANVISA, (2004); Santos *et al.* (2005); Masson *et al.* (2005); Boock *et al.* (2005).

N = normal; sem qualquer alteração

LM = levemente modificada; presença de cremeado

M = modificado; intenso cremeado e/ou discreta separação de fases

IM = intensamente modificado; intensa separação de fases

4.2.2.1. Estabilidade Intrínseca

Para cada emulsão preparada, três tubos graduados foram preenchidos com cerca de 10 gramas das respectivas emulsões e fechados com papel filme. As amostras foram mantidas em repouso à temperatura ambiente ($25\pm 5^{\circ}\text{C}$). Quaisquer sinais de instabilidade macroscópica como, cremeação ou separação de fases, foram observados após 1, 2, 4, 6 e 24 horas após a manipulação (ROLAND *et al.*, 2003).

4.2.2.2. Centrifugação

Para o teste de centrifugação, foram pesadas alíquotas de 5,0g e acondicionadas em tubo graduado. As amostras foram centrifugadas (Centrífuga Fanen Ltda – Mod 206R, Excelsa® BABY II-440W), em ciclos de quinze minutos nas velocidades de 1000, 2500 e 3500 rpm correspondentes a 70, 440 e 863 vezes a gravidade, respectivamente. O procedimento foi realizado à temperatura ambiente ($25\pm 2^{\circ}\text{C}$). Após cada ciclo, qualquer sinal de cremeação, ou separação de fases foi investigado (RIBEIRO *et al.*, 1996; FERRARI, 1998; MASSON *et al.*, 2005; BOOCK *et al.*, 2005; BOOCK *et al.*, 2006).

4.2.2.3. Estresse Térmico

Uma alíquota de cerca de 10 gramas de cada emulsão foi acondicionada em frascos plásticos de poliestireno transparentes, fechados e submetidos ao aquecimento em banho termostatzado (Nova Técnica Ltda. – mod. 281 NT). Foi promovido aumento da temperatura de cinco em cinco graus, iniciando a 40°C mantendo em cada temperatura por trinta minutos até 80°C . A cada aumento da temperatura e ao final do experimento foram observados macroscopicamente sinais de instabilidade como cremeação ou separação de fase. (BRACONI *et al.*, 1995; FERRARI, 1998; MASSON *et al.*, 2005).

4.2.3. Teste de Estabilidade Acelerada (TEA):

As formulações consideradas estáveis frente aos testes preliminares foram submetidas a diferentes condições de temperatura por diferentes períodos; temperatura ambiente: $25\pm 2^{\circ}\text{C}$; geladeira: $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ e estufa: $45\pm 2^{\circ}\text{C}$. As formulações permaneceram em frascos de poliestireno hermeticamente fechados por um período total de 30 dias e as leituras foram realizadas após 24 horas, 7, 15 e 30 dias (WITTERN *et al.*, 1985;

IDSON, 1993; RIBEIRO *et al.*, 1996; FERRARI, 1998; ANVISA, 2004; MASSON, 2005).

Foram também realizados ciclos quente e frio (Gela/Degela) onde as amostras foram submetidas alternadamente a $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ por 24 h e $45\pm 2^{\circ}\text{C}$ por 24h. A leitura dos parâmetros avaliados foi realizada antes do teste (após 24 horas do preparo) e ao final do 6º ciclo (cada ciclo correspondente a 48 horas; 24h geladeira e 24h estufa). (WITTERN *et al.*, 1985; IDSON, 1993; RIBEIRO *et al.*, 1996; FERRARI, 1998; MASSON, 2005).

4.2.3.1. Parâmetros avaliados durante o TEA

Análise macroscópica, determinação do valor de pH e análise microscópica (MASSON, 2005).

4.2.3.1.1. Análise macroscópica das formulações

Foram observados e identificados visualmente possíveis sinais de instabilidade decorrentes de processos tais como, cremeação, floculação, coalescência e separação de fases (MASSON *et al.*, 2005; SANTOS *et al.*, 2005; BOOCK *et al.*, 2005; BOOCK *et al.*, 2006).

4.2.3.1.2. Análise Microscópica

As formulações estáveis foram submetidas à análise da estrutura microscópica utilizando o microscópio Olympus® (mod. BX 50) a fim de avaliar a microestrutura do sistema disperso. As fotomicrografias foram realizadas sob luz convencional e polarizada. A presença de estruturas de cor branca observadas sob luz polarizada indica a presença de anisotropia característica de cristais líquidos, a observação de um campo totalmente escuro indica isotropia (BOOCK *et al.*, 2005; MASSON *et al.*, 2005; SANTOS *et al.*, 2005; SANTOS, 2006; MORAIS, 2006; BOOCK *et al.*, 2006).

4.2.3.1.3. Determinação dos valores de pH das emulsões

Em um tubo de ensaio, diluiu-se 1,0g da emulsão em 9,0g de água recém destilada. Com auxílio de um “mixer” de tubos (Phoenix-mod. AP56) a amostra foi homogeneizada e então o valor de pH determinado à temperatura ambiente ($25\pm 2^{\circ}\text{C}$)

inserindo diretamente o eletrodo (Peagômetro Digimed[®] mod. DM 20) nesta dispersão (DAVIS, 1977; SANTOS *et al.*, 2004; MASSON, 2005; MORAIS, 2006; BOOCK *et al.*, 2006).

4.2.4. Determinação do tipo de emulsão

Pesou-se 1,0g de cada emulsão a ser analisada em tubo de ensaio contendo 9,0 mL de água recém destilada ($25\pm 2^{\circ}\text{C}$) e homogeneizou-se com auxílio de um *mixer* (Phoenix[®] – mod. AP 56). Em seguida foi observado macroscopicamente o aspecto da dispersão (FERRARI, 1998; MASSON, 2005; MORAIS, 2006).

4.2.5. Análise estatística dos resultados

Os valores de pH obtidos foram submetidos à análise estatística. Os dados obtidos foram divididos em grupos em relação ao tipo de tratamento realizado (controle; emulsão base; base + Hidraskin[®]) e em seguida comparados através de métodos estatísticos para detecção de diferença significativa entre os resultados obtidos em cada tempo. O índice de 0,1 foi utilizado como ponto mínimo de aceitação de significância estatística.

Foi utilizado o método de análise de variância “one way”ANOVA que permite a análise de amostras múltiplas. Em seguida, para os dados onde foram detectadas diferenças significativas, foi utilizado o teste *t* de *Student* para duas populações, que avalia dados em pares. Os valores foram analisados utilizando o *software* Microcal Origin[®] versão 6.0.

Resultados e Discussão

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Determinação do sistema tensoativo

Foi inicialmente escolhido um sistema tensoativo composto por *Steareth-2* (82,05% p/p) e *Ceteareth-5* (17,95% p/p) com base nos estudos desenvolvidos por Santos (2006), que obteve emulsões contendo cristais líquidos utilizando diversos óleos de origem vegetal, inclusive manteiga de cupuaçu.

As amostras descritas na tabela 01 apresentaram-se macroscopicamente estáveis imediatamente após o preparo e após os períodos avaliados (conforme descrito no item 4.2.3.1.), com exceção da amostra Cp5 (emulsão com manteiga de cupuaçu e 5,0% p/p do sistema tensoativo) que apresentou separação de fase após 24h. Os testes preliminares de estabilidade bem como a caracterização da estrutura microscópica foram realizadas após 24h do preparo. Rieger (1996), afirma que há um período de estabilização de sistemas dispersos entre 24 e 48h após o preparo e que os testes que implicam condições de estresse como, aceleração da gravidade e temperatura, devem ser realizados após este intervalo. Como o critério inicial para a seleção das formulações foi a presença de cristais líquidos, após 24 horas, as emulsões foram avaliadas microscopicamente sob luz convencional e polarizada a fim de identificar a formação destas estruturas.

Dahms (1986) afirmou que a presença de álcoois graxos como o cetílico, estearílico e a mistura dos mesmos favorece a formação de fases líquido-cristalinas e que emulsões tipo O/A contendo a fase interna envolvida por estas mesofases apresentam estabilidade físico-química ampliada.

Foi observado que a amostra Cp10 contendo 10,0% (p/p) do sistema tensoativo, apresentou relevante quantidade de cristais líquidos e glóbulos morfologicamente semelhantes. As amostras Cp5 e Cp6 contendo respectivamente 5,0 e 6,0% do sistema tensoativo (Tabela 05) não apresentaram formação de fases líquido cristalinas sendo desconsideradas também, por apresentarem separação de fases quando submetidas ao teste de centrifugação. As fotomicrografias das formulações preparadas estão apresentadas nas figuras de 05 a 09. Nota-se que a emulsão Cp10 (Fig. 05) apresentou elevada quantidade de estruturas líquido-cristalinas identificadas como lamelares. Isto também é observado na emulsão preparada com 9,0 % (p/p) de tensoativos (Fig. 06). A emulsão preparada com 8,0% (p/p) do sistema tensoativo (Fig. 07) também demonstrou

a formação de cristais-líquidos lamelares, porém após o teste de centrifugação apresentou sinais de cremação após o ciclo de 3500rpm (tabela 05).

Figura 05: Fotomicrografia da formulação Cp10 (emulsão com manteiga de cupuaçu e 10% p/p do sistema tensoativo) sob luz convencional (esquerda) e luz polarizada (direita) (aumento 400X).

Figura 06: Fotomicrografia da formulação Cp9 (emulsão com manteiga de cupuaçu e 9,0% p/p do sistema tensoativo) sob luz convencional (esquerda) e luz polarizada (direita) (aumento 400X).

Figura 07: Fotomicrografia da formulação Cp8 (emulsão com manteiga de cupuaçu e 8,0% p/p do sistema tensoativo) sob luz convencional (esquerda) e luz polarizada (direita) (aumento 400X).

Figura 08: Fotomicrografia da formulação Cp7 (emulsão com manteiga de cupuaçu e 7,0% p/p do sistema tensoativo) sob luz convencional (esquerda) e luz polarizada (direita) (aumento 400X).

Figura 09: Fotomicrografia da formulação Cp6 (emulsão com manteiga de cupuaçu e 6,0% p/p do sistema tensoativo) sob luz convencional (esquerda) e luz polarizada (direita) (aumento 400X).

As amostras que se apresentaram macroscopicamente estáveis após 24h (Cp7 a Cp10) foram submetidas ao teste de centrifugação (item 4.2.3.2.). Os resultados estão expressos na tabela 05.

Tabela 05: Resultado do teste de centrifugação para as emulsões preparadas com concentrações de 7,0 a 10,0% do sistema tensoativo.

Formulação	Centrifugação (rpm)		
	1000	2500	3500
Cp7	N	LM	LM
Cp8	N	N	LM
Cp9	N	N	N
Cp10	N	N	N

N = normal; LM = levemente modificado; M = modificado. Cp7: emulsão com 7,0% (p/p) de tensoativo; Cp8: emulsão com 8,0% (p/p) de tensoativo; Cp9: emulsão com 9,0% (p/p) de tensoativo; Cp10: emulsão com 10,0% (p/p) de tensoativo.

O teste de centrifugação é considerado pela Agência Nacional de Vigilâncias Sanitária (ANVISA) como teste de triagem e não deve necessariamente indicar a estabilidade física real das preparações cosméticas, porém é eficiente para pré selecionar as emulsões que devem ser submetidas aos testes de estabilidade acelerada e de prateleira (ANVISA, 2004). A vida útil de um produto pode ser prevista através da observação de separação de fases que ocorre quando um sistema é submetido a diferentes condições gravitacionais (WITTERN *et al.*, 1985; IDSON, 1993). A ausência de cremeação ou separação de fases frente ao teste de centrifugação supõe que esta emulsão, em condições normais de gravidade, poderá ser fisicamente estável (TADROS, 2004). A fim de corrigir processos de desestabilização pode-se optar por modificação do sistema tensoativo como por exemplo, estudos de variação do valor de EHL, conseqüentemente, variação das quantidades dos tensoativos selecionados para a formulação ou então pela adição de polímeros modificadores reológicos (GULLAPALLI; SHETH, 1999; SANCTIS, 1999).

Após a centrifugação observou-se que as emulsões Cp6, Cp7 E Cp8 apresentaram-se fisicamente instáveis (cremeação) e que somente as formulações contendo 9,0% e 10,0% resistiram ao estresse gravitacional demonstrando serem estáveis frente a este parâmetro.

A amostra Cp9 foi selecionada para adição do ativo e dos agentes estabilizantes pelo fato de apresentar intensa anisotropia (Fig. 06) e estabilidade após o teste de centrifugação. A presença de fases líquido-cristalinas proporciona aumento da estabilidade física de emulsões, afirmam Engels & Rybinski (1998), por exercerem efeito similar aos estabilizantes poliméricos, formam redes tridimensionais viscosas que aprisionam os glóbulos dispersos estendendo-se à fase contínua, reduzindo o movimento Browniano da fase dispersa, e com isso diminuindo a possibilidade de coalescência.

A emulsão Cp10 contendo 10% (p/p) do sistema tensoativo apresentou-se estável e com relevante quantidade de estruturas líquido-cristalinas lamelares, porém, não foi escolhida. Hsieh (1994) afirma que tensoativos causam um dano reversível ao estrato córneo o que pode comprometer a função barreira do mesmo. Por esta razão, tensoativos devem ser utilizados nas menores concentrações possíveis.

5.2. Avaliação da influência do ativo na estabilidade físico-química e na formação de fases líquido-cristalinas.

As emulsões Cp9 e Cp10 foram selecionadas para adição do ativo Hidraskin[®]. As emulsões preparadas foram analisadas por microscopia sob luz convencional e polarizada 24 horas após a manipulação a fim de acompanhar o comportamento dos cristais líquidos frente à adição do ativo. As fotomicrografias representadas nas figuras 10 e 11 demonstram que a adição de Hidraskin[®] não alterou morfologicamente a formação de cristais líquidos, porém, quando estas duas emulsões foram submetidas ao teste de centrifugação, ambas apresentaram-se cremeadas após o primeiro ciclo (1000rpm).

Figura 10: Fotomicrografia da amostra **Cp9H** (12,0% (p/p) manteiga de cupuaçu, 9,0% (p/p) sistema tensoativo e 10,0% (p/p) Hidraskin[®]), após 24h da manipulação sob luz convencional (esquerda) e luz polarizada (direita) (aumento 400X).

Figura 11: Fotomicrografia da amostra **Cp10H** (12,0% (p/p) manteiga de cupuaçu, 10,0% (p/p) sistema tensoativo e 10,0% (p/p) Hidraskin[®]), após 24h da manipulação sob luz convencional (esquerda) e luz polarizada (direita) (aumento 400X).

5.3. Estudo da influência de agentes estabilizantes na estabilidade física das emulsões.

Devido à cremeação após o teste de centrifugação, a amostra Cp9 contendo 9,0% (p/p) do sistema tensoativo e 10,0% (p/p) do ativo Hidraskin[®] foi submetida à adição dos agente estabilizantes (Super Solan[®]; álcool cetosteárilico e Carbopol[®]).

Após 24 horas da manipulação realizou-se a análise microscópica a fim de verificar a interferência dos agentes estabilizantes na formação das fases líquido-cristalinas. As fotomicrografias estão apresentadas nas figuras de 12 a 15.

Figura 12: Fotomicrografia da formulação **Cp9H** (12,0% (p/p) manteiga de cupuaçu, 9,0% (p/p) sistema tensoativo e 10,0% (p/p) Hidraskin[®]), após 24h da manipulação sob luz convencional (esquerda) e luz polarizada (direita) (aumento 400X).

Figura 13: Fotomicrografia da formulação **Cp9HSS** (12,0% (p/p) manteiga de cupuaçu, 9,0% (p/p) sistema tensoativo e 10,0% (p/p) Hidraskin[®] e 0,5% (p/p) Super Solan[®]), após 24h da manipulação sob luz convencional (esquerda) e luz polarizada (direita) (aumento 400X).

Figura 14: Fotomicrografia da formulação **Cp9HCS** (12,0% (p/p) manteiga de cupuaçu, 9,0% (p/p) sistema tensoativo e 10,0% (p/p) Hidraskin® e 1,0% (p/p) álcool cetoestearílico), após 24h da manipulação sob luz convencional (esquerda) e luz polarizada (direita) (aumento 400X).

Figura 15: Fotomicrografia da formulação **Cp9HC** (12,0% (p/p) manteiga de cupuaçu, 9,0% (p/p) sistema tensoativo e 10,0% (p/p) Hidraskin® e 0,5% (p/p) Carbopol®), após 24h da manipulação sob luz convencional (esquerda) e luz polarizada (direita) (aumento 400X).

Estas amostras foram submetidas ao teste de estabilidade intrínseca. Os resultados da observação macroscópica após 1, 2, 4, 6 e 24 horas estão descritos na tabela 06.

Tabela 06: Análise macroscópica das emulsões acrescidas de agentes estabilizantes após serem submetidas ao teste de estabilidade intrínseca.

Formulação	Tempo (horas)				
	1	2	4	6	24
Cp9H	N	N	N	N	N
Cp9HSS	N	N	N	N	N
Cp9HCS	N	N	N	N	N
Cp9HC	N	N	N	N	N

N = normal. **Cp9H**: Emulsão com manteiga de cupuaçu e Hidraskin®; **Cp9HSS**: Emulsão com manteiga de cupuaçu, Hidraskin® e Super Solan®; **Cp9HCS**: Emulsão com manteiga de cupuaçu, Hidraskin® e álcool cetosteárilico; **Cp9HC**: Emulsão com manteiga de cupuaçu, Hidraskin® e Carbopol®.

As amostras permaneceram macroscopicamente estáveis 24h após a manipulação sendo submetidas aos testes de centrifugação e estresse térmico. Os resultados estão expressos nas tabelas 07 e 08.

Tabela 07. Resultados após o teste de centrifugação das formulações Cp9H, Cp9HSS, Cp9HCS e Cp9HC.

Formulação	Centrifugação (rpm)		
	1000	2500	3500
Cp9H	LM	LM	LM
Cp9HSS	N	N	N
Cp9HSC	N	N	N
Cp9HC	N	N	N

N= normal; LM = levemente modificado (cremeado). **Cp9H**: Emulsão com manteiga de cupuaçu e Hidraskin®; **Cp9HSS**: Emulsão com manteiga de cupuaçu, Hidraskin® e Super Solan®; **Cp9HCS**: Emulsão com manteiga de cupuaçu, Hidraskin® e álcool cetosteárilico; **Cp9HC**: Emulsão com manteiga de cupuaçu, Hidraskin® e Carbopol®.

Tabela 08. Resultados após o teste de estresse térmico das formulações Cp9H, Cp9HSS, Cp9HCS e Cp9HC.

Formulação	Estresse Térmico (°C)				
	40	45	50	55	60
Cp9H	N	LM	IM	IM	IM
Cp9HSS	N	N	N	N	IM
Cp9HSC	N	N	N	N	IM
Cp9HC	N	N	N	N	IM

N = normal; LM = levemente modificado (cremeado); IM = intensamente modificado (completa separação de fases). **CpH**: Emulsão com manteiga de cupuaçu e Hidraskin[®]; **CpHSS**: Emulsão com manteiga de cupuaçu, Hidraskin[®] e Super Solan[®]; **CpHCS**: Emulsão com manteiga de cupuaçu, Hidraskin[®] e álcool cetosteárilico; **CpHC**: Emulsão com manteiga de cupuaçu, Hidraskin[®] e Carbopol[®].

Para o teste de estresse térmico, aplica-se condição extrema de temperatura em períodos pré-determinados de tempo e em conjunto com o teste de centrifugação, são importantes para prever a estabilidade físico-química de sistemas emulsificados. (BRACONI *et al.*, 1995; MASSON, 2005; MORAES, 2006).

Ao término do teste de centrifugação a formulação Cp9H, sem adição de qualquer agente estabilizante, apenas com adição do ativo Hidraskin[®] apresentou instabilidade física evidenciando cremação e, baixa resistência ao estresses térmico, separando em fases a 50°C.

A adição dos agentes estabilizantes utilizados aumentou a resistência das amostras após os diferentes testes de estresses: gravitacional e térmico. Microscopicamente observou-se que os agentes estabilizantes adicionados não alteraram a formação líquido-cristalina, permanecendo estas como do tipo lamelar.

As amostras adicionadas de álcool cetosteárilico e Carbopol[®] apresentaram elevada consistência aparente. A adição de Super Solan[®] promoveu aumento da estabilidade física das emulsões em todos os períodos de tempo analisados (Fig. 13). Sugere-se que o aumento da estabilidade das emulsões com a adição de co-tensoativos pode ter ocorrido devido à melhor organização das moléculas na interface promovendo melhor organização e rigidez da interface (SANTOS *et al.*, 2005; MORAIS *et al.*, 2006).

5.4. Determinação do tipo de emulsão

O teste de diluição de emulsões determina a afinidade da fase externa ou dispersante de uma emulsão afirmam Massaro *et al.*, (2003). Os resultados obtidos no teste de diluição estão apresentados na tabela 09 e comprovam a natureza hidrofílica da fase dispersante das emulsões Cp9H, Cp9HSS, Cp9HCS e Cp9HC.

Tabela 09. Resultados do teste de diluição das emulsões.

Formulação	Característica da dispersão
CpH	DH
CpHSS	DH
CpHSC	DH
CpHC	DH

DH: dispersão homogênea. **CpH**: Emulsão com manteiga de cupuaçu e Hidraskin[®]; **CpHSS**: Emulsão com manteiga de cupuaçu, Hidraskin[®] e Super Solan[®]; **CpHCS**: Emulsão com manteiga de cupuaçu, Hidraskin[®] e álcool cetosteárfílico; **CpHC**: Emulsão com manteiga de cupuaçu, Hidraskin[®] e Carbopol[®].

5.5. Avaliação da influência da fase oleosa na estabilidade físico-química e na formação de fases líquido-cristalinas.

Considerando os resultados obtidos com a formulação Cp9HSS, substituiu-se a manteiga de cupuaçu pela manteiga de cacau a fim de avaliar a influência da fase oleosa na formulação desenvolvida. A formulação foi denominada como Cc9HSS e está representada na tabela 04.

A fotomicrografia da emulsão Cc9HSS (Fig. 16) demonstra formação dos glóbulos com intensa formação de estruturas líquido-cristalinas lamelares.

Figura 16: Fotomicrografia da formulação Cc9HSS (emulsão com manteiga de cacau, Hidraskin® e Super Solan®) sob luz convencional (esquerda) e luz polarizada (direita) (aumento 200X).

Os resultados dos testes preliminares de estabilidade (centrifugação e estresse térmico) e diluição para a formulação Cc9HSS estão descritos na tabela 10 e apresentaram-se idênticos aos resultados obtidos para a emulsão Cp9HSS.

Tabela 10. Resultados obtidos após os testes preliminares de estabilidade e diluição para a formulação Cc9HSS.

Formulação	Centrifugação (rpm)			Estresse térmico (°C)			Diluição
	1000	2500	3500	50	55	60	
Cc9HSS	N	N	N	N	N	IM	DH

N: normal; IM: intensamente modificada; DH: dispersão homogênea. **Cc9HSS:** Emulsão com manteiga de cacau, Hidraskin® e Super Solan®.

As emulsões desenvolvidas com manteiga de cupuaçu e cacau, acrescidas ou não de Hidraskin® e consideradas estáveis após testes preliminares de estabilidade (Tabela 11) foram então submetidas aos testes de estabilidade acelerada (TEA) conforme descrito no item 4.2.4.

Tabela 11: Amostras submetidas ao teste de estabilidade acelerada (TEA).

Componentes	Composição % (p/p)			
	CpSS	CpSS + H	CcSS	CcSS + H
Manteiga de cupuaçu	12,0	12,0	---	---
Manteiga de cacau	---	---	12,0	12,0
Tensoativo^(*)	9,0	9,0	9,0	9,0
Super Solan[®]	0,5	0,5	0,5	0,5
Hidraskin[®]	---	10,0	---	10,0
Liquid Germall[®]	0,2	0,2	0,2	0,2
Água destilada	78,3	68,3	78,3	68,3

CpSS: Emulsão com manteiga de cupuaçu e Hidraskin[®]; **CpSS+H:** Emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan[®] e Hidraskin[®]; **CcSS:** Emulsão com manteiga de cacau e Super Solan[®]; **CcSS+H:** Emulsão com manteiga de cacau, Super Solan[®] e Hidraskin[®]

^(*) mistura de *steareth-2* (82,05%) com *ceteareth-5* (17,95%)

Durante o teste de estabilidade acelerada três aspectos foram avaliados: (i) presença de cristais líquidos, (ii) estabilidade físico-química após análise macroscópica e (iii) valores de pH durante período de 30 dias conforme preconizado pela ANVISA (2004).

Diversas citações relacionadas a diferentes valores de temperatura de armazenamento para se determinar a estabilidade física de sistemas emulsificados (CADWALLADER, 1989; KNOWLTON; PEARCE, 1996; KLEIN, 2002; ANVISA, 2004; MASSON, 2005). são descritos valores de temperatura baixa (de -10°C, 1 a 5°C, 8 a 15°C), temperatura ambiente (15 a 30°C ou 20 a 25°C) e altas temperaturas (37 a 50°C, 40°C, 45°C). Neste trabalho foi estipulados 4±2°C como temperatura baixa, 25±2°C como temperatura ambiente e 45±2°C como alta temperatura por um período de 30 dias (MASSON, 2005; MORAIS, 2006) As emulsões submetidas à estas condições apresentaram-se homogêneas, sem nenhuma alteração macroscópica

A análise da formação de cristais-líquidos realizada por microscopia de luz polarizada demonstrou que todas as formulações, tanto à base de manteiga de cupuaçu quanto cacau, acrescidas ou não de Hidraskin[®], mantiveram as mesmas características apresentadas imediatamente após o preparo, ou seja, independente da condição de

armazenamento, as emulsões apresentaram formação de cristais líquidos do tipo lamelar.

As fotomicrografias das emulsões preparadas com manteiga de cupuaçu ou de cacau sem adição do ativo Hidraskin[®] e armazenadas à temperatura ambiente ($25 \pm 2^\circ\text{C}$) estão representadas nas figuras 17 a 22. À temperatura elevada ($45 \pm 2^\circ\text{C}$) figuras 23 a 26 e temperatura baixa ($4 \pm 2^\circ\text{C}$) figuras 27 a 30.

Figura 17: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan[®]) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan[®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 24 h da manipulação estocadas em temperatura ambiente ($25 \pm 2^\circ\text{C}$).

Figura 18: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan[®]) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan[®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 7 dias da manipulação estocadas em temperatura ambiente ($25 \pm 2^\circ\text{C}$).

Figura 19: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan®) e B- CeSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan®) sob luz polarizada (aumento 400X) após 15 dias da manipulação estocadas em temperatura ambiente ($25 \pm 2^\circ\text{C}$).

Figura 20: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan®) e B- CeSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan®) sob luz polarizada (aumento 400X) após 30 dias da manipulação estocadas em temperatura ambiente ($25 \pm 2^\circ\text{C}$).

Figura 21: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan®) e B- CeSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan®) sob luz polarizada (aumento 400X) após 60 dias da manipulação estocadas em temperatura ambiente ($25 \pm 2^\circ\text{C}$).

Figura 22: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan[®]) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan[®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 90 dias da manipulação estocadas em temperatura ambiente ($25 \pm 2^\circ\text{C}$).

Figura 23: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan[®]) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan[®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 24h da manipulação estocadas em estufa ($45 \pm 2^\circ\text{C}$).

Figura 24: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan[®]) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan[®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 7 dias da manipulação estocadas em estufa ($45 \pm 2^\circ\text{C}$).

Figura 25: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan[®]) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan[®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 15 dias da manipulação estocadas em estufa ($45 \pm 2^{\circ}\text{C}$).

Figura 26: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan[®]) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan[®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 30 dias da manipulação estocadas em estufa ($45 \pm 2^{\circ}\text{C}$).

Figura 27: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan[®]) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan[®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 24h da manipulação estocadas em geladeira ($4 \pm 2^{\circ}\text{C}$).

Figura 28: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan[®]) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan[®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 7 dias da manipulação estocadas em geladeira ($4 \pm 2^{\circ}\text{C}$).

Figura 29: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan[®]) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan[®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 15 dias da manipulação estocadas em geladeira ($4 \pm 2^{\circ}\text{C}$).

Figura 30: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan[®]) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan[®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 30 dias da manipulação estocadas em geladeira ($4 \pm 2^{\circ}\text{C}$).

As fotomicrografias das emulsões preparadas a base de manteiga de cupuaçu ou manteiga de cacau acrescidas do ativo Hidraskin[®] e armazenadas em temperatura ambiente ($25\pm 2^{\circ}\text{C}$) estão representadas nas figuras 31 a 36. Em temperatura elevada ($45\pm 2^{\circ}\text{C}$) figuras 37 a 40 e temperatura baixa ($4\pm 2^{\circ}\text{C}$) descritas nas figuras 41 a 44.

Figura 31: Fotomicrografias das formulações **A- CpSS+H** (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan[®] e Hidraskin[®]) e **B- CcSS+H** (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan[®] e Hidraskin[®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 24h da manipulação estocadas em temperatura ambiente ($25 \pm 2^{\circ}\text{C}$).

Figura 32: Fotomicrografias das formulações **A- CpSS+H** (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan[®] e Hidraskin[®]) e **B- CcSS+H** (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan[®] e Hidraskin[®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 7 dias da manipulação estocadas em temperatura ambiente ($25 \pm 2^{\circ}\text{C}$).

Figura 33: Fotomicrografias das formulações A- CpSS+H (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan® e Hidraskin®) e B- CcSS+H (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan® e Hidraskin®) sob luz polarizada (aumento 400X) após 15 dias da manipulação estocadas em temperatura ambiente ($25 \pm 2^\circ\text{C}$).

Figura 34: Fotomicrografias das formulações A- CpSS+H (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan® e Hidraskin®) e B- CcSS+H (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan® e Hidraskin®) sob luz polarizada (aumento 400X) após 30 dias da manipulação estocadas em temperatura ambiente ($25 \pm 2^\circ\text{C}$).

Figura 35: Fotomicrografias das formulações A- CpSS+H (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan® e Hidraskin®) e B- CcSS+H (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan® e Hidraskin®) sob luz polarizada (aumento 400X) após 60 dias da manipulação estocadas em temperatura ambiente ($25 \pm 2^\circ\text{C}$).

Figura 36: Fotomicrografias das formulações **A- CpSS+H** (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan[®] e Hidraskin[®]) e **B- CcSS+H** (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan[®] e Hidraskin[®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 90 dias da manipulação estocadas em temperatura ambiente ($25 \pm 2^\circ\text{C}$).

Figura 37: Fotomicrografias das formulações **A- CpSS+H** (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan[®] e Hidraskin[®]) e **B- CcSS+H** (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan[®] e Hidraskin[®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 24h da manipulação, estocadas em estufa ($45 \pm 2^\circ\text{C}$).

Figura 38: Fotomicrografias das formulações **A- CpSS+H** (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan[®] e Hidraskin[®]) e **B- CcSS+H** (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan[®] e Hidraskin[®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 7 dias da manipulação estocadas em estufa ($45 \pm 2^\circ\text{C}$).

Figura 39: Fotomicrografias das formulações A- CpSS+H (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan[®] e Hidraskin[®]) e B- CcSS+H (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan[®] e Hidraskin[®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 15 dias da manipulação estocadas em estufa ($45 \pm 2^\circ\text{C}$).

Figura 40: Fotomicrografias das formulações A- CpSS+H (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan[®] e Hidraskin[®]) e B- CcSS+H (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan[®] e Hidraskin[®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 30 dias da manipulação estocadas em estufa ($45 \pm 2^\circ\text{C}$).

Figura 41: Fotomicrografias das formulações A- CpSS+H (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan[®] e Hidraskin[®]) e B- CcSS+H (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan[®] e Hidraskin[®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após 24h da manipulação, estocadas em geladeira ($4 \pm 2^\circ\text{C}$).

Figura 42: Fotomicrografias das formulações **A- CpSS+H** (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan® e Hidraskin®) e **B- CcSS+H** (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan® e Hidraskin®) sob luz polarizada (aumento 400X) após 7 dias da manipulação estocadas em geladeira ($4 \pm 2^\circ\text{C}$).

Figura 43: Fotomicrografias das formulações **A- CpSS+H** (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan® e Hidraskin®) e **B- CcSS+H** (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan® e Hidraskin®) sob luz polarizada (aumento 400X) após 15 dias da manipulação estocadas em geladeira ($4 \pm 2^\circ\text{C}$).

Figura 44: Fotomicrografias das formulações **A- CpSS+H** (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan® e Hidraskin®) e **B- CcSS+H** (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan® e Hidraskin®) sob luz polarizada (aumento 400X) após 30 dias da manipulação estocadas em geladeira ($4 \pm 2^\circ\text{C}$).

As fotomicrografias das emulsões preparadas a base de manteiga de cupuaçu ou manteiga de cacau sem adição do ativo Hidraskin[®] após o ciclo Gela-Degela estão representadas nas figuras 45 e com adição do ativo Hidraskin[®] na figura 46.

Figura 45: Fotomicrografias das formulações A- CpSS (emulsão com manteiga de cupuaçu e Super Solan[®]) e B- CcSS (emulsão com manteiga de cacau e Super Solan[®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após ciclo Gela-Degela.

Figura 46: Fotomicrografias das formulações A- CpSS+H (emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan[®] e Hidraskin[®]) e B- CcSS+H (emulsão com manteiga de cacau, Super Solan[®] e Hidraskin[®]) sob luz polarizada (aumento 400X) após ciclo Gela-Degela.

Observou-se que a adição do ativo Hidraskin[®] não influenciou a formação de estruturas líquido-cristalinas mesmo após os testes de estabilidade acelerada e do ciclo Gela-Degela.

Em estudo realizado por Boock *et al.* (2006), foi preparada uma emulsão contendo 12,0% (p/p) de manteiga de cupuaçu e 9,0% (p/p) tensoativo (82,05 % p/p *Steareth-2* e 17,95% p/p *Ceteareth-5*), e avaliado a influência da adição de diferentes agente hidratantes (uréia, lactato de amônio, Hidraskin[®], mistura de açúcares e acetamida MEA) na formação de

fases líquido cristalinas. Os autores concluíram que a adição destes ativos na concentração de 10,0% p/p não alterou a formação das fases líquido-cristalinas, identificando-as como lamelares.

Masson *et al.* (2005) avaliaram a formação de cristais líquidos em emulsões O/A empregando-se bases auto-emulsionantes. Para estas matérias-primas, a concentração do sistema tensoativo não é conhecida, no entanto, obtiveram emulsões com fases líquido cristalinas lamelares. Na sequência, avaliaram a influência da adição de umectantes e óleo de pêssego nas características destas estruturas, identificadas em todas as formulações preparadas. O obtido neste experimento confirma a hipótese de que a adição de agentes umectantes às emulsões cosméticas do tipo O/A, não alteram a morfologia das fases líquido-cristalinas lamelares, sugerida por Masson *et al.* (2005).

A substituição da manteiga de cupuaçu por manteiga de cacau, não alterou a morfologia das fases líquido-cristalinas o que aconteceu também em estudos realizados por Santos (2006). Este obteve emulsões com cristais líquidos lamelares utilizando diversos óleos vegetais (abacate, andiroba, damasco, cupuaçu, buriti, calêndula e castanha do Pará) e o mesmo sistema tensoativo (82,05 % p/p *Steareth-2* e 17,95% p/p *Ceteareth-5*) demonstrando que a formação de cristais líquidos lamelares foi inerente ao sistema tensoativo empregado e não ao óleo vegetal.

5.6. Determinação dos valores de pH das emulsões.

A análise dos valores de pH durante a realização dos testes de estabilidade acelerada é importante, tanto no desenvolvimento de emulsões cosméticas quanto farmacêuticas, pois fornece informações sobre prováveis alterações que podem compromete-las como decomposição química dos componentes ou formação de compostos indesejáveis (AZZINI, 1999). A determinação dos valores de pH também é importante para avaliar a interação entre componentes da formulação e veiculação de ativos pH dependentes (CHARRO, 1997; MARUNO, 1998).

Os valores de pH obtidos (24h após o preparo), durante e após o teste de estabilidade acelerada estão descritos nos gráfico de 01 a 04 e nas tabelas de 12 a 14.

Nota-se que os valores de pH no decorrer do tempo estipulado, para as três temperaturas de armazenamento e para as quatro emulsões preparadas ocorre de forma mais

significativa ($p<0,01$) em temperatura elevada ($45\pm 2^{\circ}\text{C}$) e em menor sob baixa temperatura ($4\pm 2^{\circ}\text{C}$). Sugere-se que reações de decomposição devem ocorrer, com maior velocidade sob alta temperatura ($45\pm 2^{\circ}\text{C}$), podendo conduzir as amostras a processos de instabilidade em função do tempo.

A emulsão preparada à base de manteiga de cupuaçu e Super Solan[®] não apresentou diminuição estatisticamente significativa ($p>0,01$) quando armazenada sob baixa temperatura ($4\pm 2^{\circ}\text{C}$), porém quando armazenada à temperatura ambiente ($25\pm 2^{\circ}\text{C}$) e alta temperatura ($45\pm 2^{\circ}\text{C}$), apresentou significativa diminuição nos valores de pH ($p<0,01$) (Figura 47).

A adição do ativo Hidraskin[®] na emulsão preparada com manteiga de cupuaçu e Super Solan[®], diminuiu significativamente (T-test, $p<0,01$) o valor de pH da emulsão sem Hidraskin[®] variando de $5,82\pm 0,02$ (emulsão a base de manteiga de cupuaçu sem adição de Hidraskin[®]) para $4,91\pm 0,01$ (emulsão a base de manteiga de cupuaçu com adição de Hidraskin[®]). Contudo, não houve diferença significativa entre os valores de pH após o armazenamento nas três condições de temperatura (Figura 48)

A emulsão preparada à base de manteiga de cacau e Super Solan[®] sem adição de Hidraskin[®] apresentou variação significativa (T-test, $p<0,01$) para os valores de pH após o período de armazenamento e para todos os valores de temperatura (Figura 49). A adição do ativo Hidraskin[®] nesta emulsão (Figura 50) diminuiu significativamente o valor de pH (medido após 24h do preparo) de $6,12\pm 0,02$ para $4,95\pm 0,04$. Entretanto, quando submetida às diferentes temperaturas de armazenamento as amostras não apresentaram diferença significativa (T-test, $p<0,01$) entre os períodos de análise e o tempo inicial (24 horas após manipulação).

A temperatura é fundamental para as reações degradativas de ácidos graxos, sendo favorecidas por valores elevados ocorrendo o contrário em valores mais baixos de temperatura (BOBBIO; BOBBIO, 2001). Isso pôde ser observado neste estudo quando se notou que as emulsões armazenadas à temperatura de $45\pm 2^{\circ}\text{C}$ sofreram significativa diminuição dos valores de pH. Estes resultados podem ser atribuídos à formação de compostos acídicos decorrentes de processos oxidativos. As emulsões armazenadas a baixos valores de temperatura ($4\pm 2^{\circ}\text{C}$), sofreram ligeira diminuição dos valores de pH, demonstrando que a velocidade das reações de oxidação pode ser influenciada pela temperatura de armazenamento.

Bobbio; Bobio (2003) citam que a fim de protelar a oxidação lipídica, alguns procedimentos são eficazes como, acondicionamento em embalagens livres de oxigênio e protegidas da luz ou a adição de sistemas antioxidantes como, por exemplo, butil-hidroxianisol, butil-hidroxitolueno, galato de propila, t-butilhidroquinona. As amostras preparadas com manteiga de cupuaçu ou cacau não foram acrescidas com substâncias antioxidantes. A presença de compostos antioxidantes naturais nas fases oleosas utilizadas foram ineficazes quanto à inibição do provável processo de oxidação. Sendo assim, torna-se necessário incrementar a presença dos mesmos seja de origem natural ou sintéticos em emulsões preparadas à base de manteigas de cupuaçu ou cacau.

Os valores de pH obtidos inicialmente mostram que as formulações são compatíveis com a pele uma vez que está apresenta valores de pH levemente ácido devido à composição acídica do manto hidrolipídico (RODRIGUES, 1996) que segundo Brooks & Idson, (1991), oscila entre 4,5 a 6,0.

Em estudo prévio, Boock *et al.* (2006) concluíram que a adição de agentes hidratantes como uréia, lactato de amônio, acetamida MEA, e Hidraskin[®] não alteraram significativamente o valor de pH de emulsões preparadas com manteiga de cupuaçu e álcoois graxos etoxilados. Os valores de pH destas amostras foram considerados compatíveis com o pH cutâneo.

Tabela 12: Valores (triplicata) do pH das formulações após 24h, 7, 15, 30, 60, 90 dias após o preparo e armazenadas a temperatura ambiente ($25\pm 2^\circ\text{C}$) e após ciclo G/D.

Formulação	*Valores de pH						
	24h	7 dias	15 dias	30 dias	60 dias	90 dias	G/D
CpSS	5,82 $\pm$ 0,0	5,51 $\pm$ 0,0	5,53 $\pm$ 0,0	5,38 $\pm$ 0,0	5,26 $\pm$ 0,0	4,64 $\pm$ 0,0	5,55 $\pm$ 0,0
	2	1	1	1	1	1	4
CpSS+H	4,91 $\pm$ 0,0	4,88 $\pm$ 0,0	4,93 $\pm$ 0,0	4,93 $\pm$ 0,0	4,88 $\pm$ 0,0	4,88 $\pm$ 0,0	4,94 $\pm$ 0,0
	1	1	1	4	1	2	0
CcSS	6,12 $\pm$ 0,0	5,77 $\pm$ 0,0	5,68 $\pm$ 0,0	5,68 $\pm$ 0,0	5,66 $\pm$ 0,0	5,58 $\pm$ 0,0	5,63 $\pm$ 0,0
	2	1	4	1	3	4	6
CcSS+H	4,95 $\pm$ 0,0	4,88 $\pm$ 0,0	4,92 $\pm$ 0,0	4,96 $\pm$ 0,0	4,93 $\pm$ 0,0	4,90 $\pm$ 0,0	4,93 $\pm$ 0,0
	4	0	2	2	4	1	1

*Os valores representam a média e o desvio-padrão de três determinações

CpSS: Emulsão com manteiga de cupuaçu e Hidraskin[®]; **CpSS+H:** Emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan[®] e Hidraskin[®]; **CcSS:** Emulsão com manteiga de cacau e Super Solan[®]; **CcSS+H:** Emulsão com manteiga de cacau, Super Solan[®] e Hidraskin[®]. **G/D:** Ciclo gela/degela.

Tabela 13: Valores (triplicata) do pH das formulações após 24h, 7, 15 e 30 dias após o preparo e armazenadas em geladeira ($4\pm 2^\circ\text{C}$).

Formulação	*Valores de pH			
	24h	7 dias	15 dias	30 dias
CpSS	5,82 $\pm$ 0,02	5,58 $\pm$ 0,01	5,56 $\pm$ 0,04	5,58 $\pm$ 0,01
CpSS+H	4,91 $\pm$ 0,01	4,92 $\pm$ 0,01	4,94 $\pm$ 0,02	5,01 $\pm$ 0,01
CcSS	6,12 $\pm$ 0,02	5,80 $\pm$ 0,01	5,79 $\pm$ 0,03	5,78 $\pm$ 0,05
CcSS+H	4,95 $\pm$ 0,04	4,91 $\pm$ 0,02	4,97 $\pm$ 0,03	4,96 $\pm$ 0,02

*Os valores representam a média e o desvio-padrão de três determinações

CpSS: Emulsão com manteiga de cupuaçu e Hidraskin[®]; **CpSS+H:** Emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan[®] e Hidraskin[®]; **CcSS:** Emulsão com manteiga de cacau e Super Solan[®]; **CcSS+H:** Emulsão com manteiga de cacau, Super Solan[®] e Hidraskin[®].

Tabela 14: Valores (triplicata) do pH das formulações após 24h, 7, 15 e 30 dias após o preparo e armazenadas em estufa ($45\pm 2^\circ\text{C}$).

Formulação	*Valores de pH			
	24h	7 dias	15 dias	30 dias
CpSS	5,82 $\pm$ 0,02	5,64 $\pm$ 0,02	5,41 $\pm$ 0,05	4,90 $\pm$ 0,03
CpSS+H	4,91 $\pm$ 0,01	4,94 $\pm$ 0,01	4,88 $\pm$ 0,01	4,88 $\pm$ 0,01
CcSS	6,12 $\pm$ 0,02	5,95 $\pm$ 0,04	5,46 $\pm$ 0,02	4,97 $\pm$ 0,05
CcSS+H	4,95 $\pm$ 0,04	4,93 $\pm$ 0,00	4,91 $\pm$ 0,02	4,88 $\pm$ 0,01

*Os valores representam a média e o desvio-padrão de três determinações

CpSS: Emulsão com manteiga de cupuaçu e Hidraskin[®]; **CpSS+H:** Emulsão com manteiga de cupuaçu, Super Solan[®] e Hidraskin[®]; **CcSS:** Emulsão com manteiga de cacau e Super Solan[®]; **CcSS+H:** Emulsão com manteiga de cacau, Super Solan[®] e Hidraskin[®].

Figura 47: Valores (triplicata) de pH obtidos para a emulsão CpSS (manteiga de cupuaçu e Super Solan®) armazenada sob temperatura ambiente ($25\pm 2^\circ\text{C}$), baixa ($4\pm 2^\circ\text{C}$) e alta ($45\pm 2^\circ\text{C}$) em função do tempo.
* ($p > 0,01$) nível de não significância em relação ao tempo 0 (24h após a manipulação).

Figura 48: Valores (triplicata) do pH da emulsão CpSS+H (manteiga de cupuaçu, Super Solan[®] e Hidraskin[®]) armazenada à temperatura ambiente (25±2°C), baixa (4±2°C) e alta (45±2°C) em função do tempo.

** ($p > 0,01$) nível de não significância em relação ao tempo 0 (24h após a manipulação) nas três temperaturas de armazenamento.

Figura 49: Valores (triplicata) do pH da emulsão CcSS (manteiga de cacau e Super Solan[®]) armazenada em temperatura ambiente ($25\pm 2^\circ\text{C}$), baixa ($4\pm 2^\circ\text{C}$) e alta ($45\pm 2^\circ\text{C}$) em função do tempo.
° ($p < 0,01$) nível de significância em relação ao tempo 0 (24h após a manipulação) nas três temperaturas de armazenamento.

Figura 50: Valores (triplicata) do pH da emulsão CcSS+H (manteiga de cacau, Super Solan[®] e Hidraskin[®]) armazenada em temperatura ambiente (25±2°C), baixa (4±2°C) e alta (45±2°C) em função do tempo.

** ($p > 0,01$) nível de não significância em relação ao tempo 0 (24h após a manipulação) nas três temperaturas de armazenamento.

Conclusão

6. Conclusão

Nas condições experimentais impostas nesta pesquisa, concluiu-se que:

- É possível obter emulsões estáveis a base de manteigas de cupuaçu e cacau, contendo cristais líquidos lamelares com mistura de álcoois graxos etoxilados;
- O sistema tensoativo constituído de steareth-2 e cetareth-5 com valor de EHL calculado igual a 6, predispõe a formação de cristais líquidos do tipo lamelar em emulsões constituídas de manteiga de cupuaçu ou cacau como fase oleosa;
- A menor quantidade do sistema tensoativo empregado capaz de emulsificar a manteiga de cupuaçu ou cacau e formar fases líquido-cristalinas foi 9,0% (p/p);
- A adição de Hidraskin[®] não alterou a formação de fases líquido cristalinas que se manteve estável frente o armazenamento em diversas condições de temperatura até trinta dias de estudo;
- As emulsões preparadas tanto com manteiga de cupuaçu quanto cacau, apresentaram maior estabilidade físico-química quando foram adicionadas do co-tensoativos Super Solan[®] e a adição de Carbopol[®] e álcool cetoestearílico promoveram um aumento indesejável da viscosidade das emulsões;
- As emulsões preparadas com manteiga de cupuaçu e manteiga de cacau, adicionadas ou não, de Hidraskin[®] foram classificadas como sendo do tipo O/A;
- As temperaturas alta e baixa não influenciaram a formação de fases líquido-cristalinas durante o armazenamento por trinta dias, tanto para emulsões preparadas com manteiga de cupuaçu, quanto com manteiga de cacau;
- As emulsões mantiveram-se fisicamente estáveis frente as diferentes condições de estresse térmico até o final do teste de estabilidade acelerada;
- Os valores de pH não se alteraram significativamente quando as emulsões foram armazenadas em temperatura ambiente porém apresentaram diminuição significativa quando armazenadas em alta temperatura;
- Emulsões preparadas com manteiga de cupuaçu e cacau exigem a presença de um antioxidante, pois podem sofrer oxidação e mudança nos valores de pH.

Referências bibliográficas

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS:

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR, L. V. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 6 ed.: Editorial Premier, São Paulo, 2000, cap.4, p.113-173.

ANVISA. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. Brasília: núcleo de Assessoramento em Comunicação Social e Institucional, 2004, v.1, p.12-19; 26-27.

ATTWOOD, D. Sistemas Dispersos. In: AULTON M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**, 2nd ed: Editora Artmed, Porto Alegre, 2005, p.65-112.

AZZINI, R. G. **Desenvolvimento e avaliação “in vitro” e “in vivo” de emulsões contendo óleo de canola e ácidos carboxílicos**. São Paulo, 1999. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

AZZINI, R. G.; LICURSI, L. O.; ROCHA FILHO, P. A. Development and *in vitro* evaluation of emulsion containing canola oil and carboxylic acids. **In: CONGRESSO LATINOAMERICANO E IBÉRICO DE QUÍMICOS COSMÉTICOS & IFSCC INTERNATIONAL CONFERENCE**, 16, Santiago, 1999. **ANAIS**. Santiago, Sociedad Chilena de Químicos Cosméticos, 1999, p.157-164.

BAHIA, M. F. G. Multifuncionalidade dos produtos cosméticos. **Cosm. & Toilet.**, São Paulo, v.10, n.2, p.44-47, 1998.

BECHER, P. Emulsions: theory and practices. New York, Reinhold, 1965, p.1.

BECHER, S. E.; SCHICK, M. J. Macroemulsions. In: Schick, M. J. **Surfactant Science Series, Nonionic Surfactants – Physical Chemistry**. Editorial Marcel Dekker Inc., New York, 1987, v.23, p. 435-491.

BERACA Ingredients: Brij 72, steareth-2; **catálogo**.

BEVACQUA, A. J.; LAHANAS, K. M.; COHEN, I. D.; CIOCA, G. Liquid Crystal in multiple emulsions. **Cosm. & Toilet.**, New York, v.106, n.5, p.53-56, 1991.

BLOISE, M. I. Óleos vegetais e especialidades da floresta amazônica. **Cosm. & Toilet.**, São Paulo, v.15, n.5, p.46-9, 2003.

BOBBIO, F.; BOBBIO, P. Introdução à química de alimentos. 3 ed.: Livraria Varela, São Paulo, 2003, p.139-149.

BOBBIO, F.; BOBBIO, P. Química de processamento de alimentos. 2 ed.: Livraria Varela, São Paulo, 2001, p. 33-42.

BOOCK, K. P.; MORAIS, J. M.; MASSON, D. S.; SANTOS, O. D. H.; ROCHA FILHO, P. A. Development of o/w emulsion with cupuaçu butter containing liquid crystal by the HLB system. **Rev. Br. Ciênc. Farm.**, Araraquara, v.41, supl.1, 2005.

BOOCK, K. P.; Santos, O.D.H.; Takemoto, S. A.; Rocha-Filho, P. A. Desenvolvimento de emulsões com cristais líquidos e ativos hidratantes e estudo da eficácia hidratante “in vivo”. In: *XX Congresso Brasileiro de Cosmetologia*, 2006, São Paulo/SP. **Cosm. & Toilet.**, v.18, n.02, p.49-50, 2006.

BOODTS, J. B. **Estabilidade química e física de formulações dermocosméticas contendo retinaldeído**. Ribeirão Preto, 2003. Dissertação (mestrado), 123p. – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

BOUCHAMA, F.; VAN AKEN, G. A.; AUTIN, A. J. E.; KOPER, G. J. M. On the mechanism of catastrophic phase inversion in emulsions, **Coll. Surf. A: Physicochem. Engin. Asp.** Amsterdam, v.231: p.11-17, 2003.

BRACONI, F. L.; OLIVEIRA, I. S.; BARONI, M. N. F.; ROCHA FILHO, P. A. Aplicação cosmética do óleo de canola. **In: XII CONGRESSO LATINO AMERICANO E IBÉRICO DE QUÍMICOS COSMÉTICOS**, São Paulo, 1995. ANAIS. São Paulo, Associação Brasileira de Cosmetologia, 1995. p.6-19.

BRINON, L.; GEIGER, S.; ALARD, V.; TRANCHANT, J-F.; POUGET, T.; COUARRAZE, G. Influence of lamellar liquid crystal structure on percutaneous diffusion of hydrophilic tracer from emulsions. **Int. J. Cosm. Sci.**, New York, v.49, p.1-11, 1998.

BROOKS, B. W.; RICHMOND, H. N.; ZERFA, M. Phase inversion and drop formation in agitated liquid – liquid dispersions in the presence of nonionic surfactants. In: Binks, B. P. **Modern Aspects of Emulsion Science**, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, p.175-203, 1998.

BROOKS, G.; IDSON, B. Skin lipids. **Int. J. Cosm. Sci.**, New York, v.13, p.103-113, 1991.

CADWALLADER, D. E. Stability testing – its role in pre-formulation and formulation of cosmetic products. **Cosm. & Toilet.**, New York, v.104, n.11, p.87-102, 1989.

CAPEK, I. Degradation of kinetically-stable o/w emulsions, **Adv. Col. Interf. Sci.**, Amsterdam, v.107, p.125-55, 2004.

CHARRO, M. B. D. Sistemas disperses heterogeneos. In: JATO, J. L. V. **Tecnologia Farmacêutica: Aspectos fundamentais de los sistemas farmacéuticos y operacionas básicas**, v. 1, Editorial Sintesis S. A., Madrid, 1997, cap.4, p.207-316.

CHLEBAROV, S. Die Kosmetischen Eigensehalten der Phytosterole, **TW Dermatol.**, v.25, n.2, p.12-14, 1990.

CIOCA, G.; CALVO, L. Liquid Crystals and Cosmetic Applications. **Cosm. & Toilet.**, New York, v.105, n.5, p.57-62, 1990.

CLARA, E.; QUIJANO, A.; PINO, J. A. Volatile compounds of cupuaçu (*Theobroma grandiflorum*) fruit. **Food Chemistry**, v.104, p.1123-1126, 2007.

CLAYTON, W. The Theory of Emulsions and Their Technical Treatment. 4th ed., New York, The Blakiston Co., 1943.

COUNET, C.; COLLIN, C. Effect of the number of flavanol units on the antioxidant activity of procyanidin fractions isolated from chocolate. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.51, p.6816-6822, 2003.

CRODA DO BRASIL LTDA: Crodamazon cupuaçu, manteiga de cupuaçu; Crodamazon cacau, manteiga de cacau; **catálogos**.

CUNHA, B.C.A. Tecnologia das emulsões. **Farm. Bioquím.** Univ. S. Paulo, v.8, n.2, p.147-172, 1970.

DAHNS, G. Properties of O/W emulsions with anisotropic lamellar phases. **Cosm. & Toilet.**, New York, v.101, p.113-15, 1986.

DAVIS, H. M. Analysis of cream and lotion. In: **Newburguer's manual of cosmetic analysis**. Wahington: Association of Official Analytical Chemists, Senzel, AJ (ed). 1977, cap.4, p.32.

ECCLESTON, G. M. Appplication of emulsion stability theories to mobile and semisolid O/W emulsions. **Cosm. & Toilet.**, New York, v. 101, n. 11, p.73-92, 1986.

ECCLESTON, G. M. Functions of mixed emulsifiers and emulsifying waxes in dermatological lotions and creams. **Coll. Surf. A: Physicochem. Engin. Asp.**, Amsterdam, n. 123-124, p. 161-182, 1997.

ENGELS, T.; RYBINSKI, W. Liquid crystalline surfactant phases in chemical applications. **J. Mat. Chem.**, v.8, n.6, p.1313-1320, 1998.

FERRARI, M. **Desenvolvimento e avaliação da eficácia fotoprotetora de emulsões múltiplas contendo metoxicinamato de etilexila e óleo de andiroba (*Carapa guyanensis*)**. Ribeirão Preto, 2002. Tese (Doutorado) 142 p - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

FERRARI, M. MONTEIRO, L. C. L.; NETZ, D. J. A.; ROCHA-FILHO, P. A. Identifying cosmetic forms and crystalline phases from ternary systems. **Cosm. & Toilet.**, New York, v.118, n.8, p.61-70, 2003.

FERRARI, M. **Obtenção e aplicação de emulsões múltiplas contendo óleos de andiroba e copaíba**. Ribeirão Preto, 1998. Dissertação (Mestrado) 147p – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

FERREIRA, L. A. M.; ONER, F.; MARTY, J. P.; SEILLER, M.; WEPIERRE, J. Influência das Emulsões na Hidratação Cutânea. **Cosm. & Toilet.**, São Paulo, v.08, n.2, 1996.

FRIBERG, S. E. Micelles, microemulsions, liquid crystal, and the structure of stratum corneum lipids. **J. Soc. Cosmet. Chem.**, v.41, n.3, p. 155-171, 1990.

FRIBERG, S. E.; GOLDSMITH, L. B.; HILTON, M. L. In: Lieberman, H. A.; Rieger M. M.; Banker, G. S., Theory of Emulsions. **Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems**, Ed. Marcel Dekker Inc., New York, p.49-91, 1988.

FRIBERG, S. E.; HILTON, M. L.; GOLDSMITH, L. B. Emulsions are not only two liquids; **Cosm. & Toilet.**, New York, v.102, n.2, p.87-96, 1987.

FRIBERG, S.; LARSSON, K., in: G.M.. Brown (Ed.), **Liquid Crystal**, v.2. Academic Press, New York, 1976.

GANEMO, A.; VIRTANEN, M.; VAHLQUIST, A. Improved topical treatment of lamellar ichthyosis: double-blind study of four different cream formulation. **Br. J. of Derm.**, v.141, p.1027-1032, 1999.

GRAY, G. M.; WHITE, R. J.; YARDLEY, H. J. Lipid composition of the superficial stratum corneum cells of the epidermis. **Br. J. Dermatol.**, v.106, p.59-63, 1982.

GRIFFIN, W.C. Classification of Surface- Active Agents by "HLB". **J. Soc. Cosmet. Chem.**, New York v. 1, n.1, p.311- 326, 1949.

GRIFFIN, W.C. Classification of Surface-Active Agents by "HLB". **J. Soc. Cosmet. Chem.**, New York, v.5, n.5, p.4, 1954.

GULLAPALLI, R. P.; SHETH, B. B. Effect of methylcellulose on the stability of oil-in-water emulsion. **Int. J. of Pharm.**, New york, v.140, p.97-109, 1996.

GULLAPALLI, R. P.; SHETH, B. B. Inclucece of an optimized non-ionic emulsifier blend on properties of oil-in-water emulsions. **Eur. J. Pharm. Biophar.**, Amsterdam, v.48, p.233-238, 1999.

HARDING, C. R.; WATKINSON, A.; RAWLINGS, A. V. Dry skin, moisturization and corneodesmolysis. **Int. J. Cosm. Sci.**, New York v.22, p.21-52, 2000.

HILTROP, K. Lyotropic liquid crystals. In: STEGEMEYER, H. **Topics in physical chemistry: Liquid Crystals**. Ed. By Steinkopff Darmstadt, New York, 1994.

HOLMBERG, K.; JÖNSSON, B.; KRONBERG, B.; LINDMAM, B. Surfactants and polymers in aqueous solution, 2nd edition, Jonh Wiley & Sons, Ltd., New York, p. 451-71, 2002.

HSIEH D.S. Drug Permeation Enhancement – Theory and Applications. **Drugs Phar. Sci.**, ed Marcel Dekker Inc v. 62, 1994.

HURST, W. J.; TARKA, S. M., Jr.; POWIS, T. G. **Nature** , v.418, p.289-290, 2002.

IBRAHIM, S. A.; EL-FAHAM, I. S.; MOSTAFA, E. M. Formulation, release characteristics and evaluation. **Intern. Journal of Pharm.**, v.61, p.1-7, 1990.

IDSON, B. Dry Skin, Moisturizing and Emolliency. **Cosm. & Toilet.**, v.107, p.69-78, 1992.

IDSON, B. Stability testing of emulsions, II . **Drug & Cosm. Ind.**, v.151, n.2, p.38-43, 72, 1993.

ISP Corporation: Liquid Germal: **technical bulletin**.

JEONG, M. W.; OH, S. G.; KIM, Y. C. Effects of amine and amine oxide compounds on the zeta potential of emulsion droplets stabilized by phosphatidylcholine. **Col. Surf. A: Physicochem. Engin. Asp.**, Amsterdam, v.181, p.247-256, 2001.

KAPP, C.; RANGEL V. L. B. I.; MARONA H. R. N. Controle de qualidade de cremes cosméticos contendo extratos de *Calendula officinalis* e *Melampodium divaricatum*. In: *16º Congresso Brasileiro de Cosmetologia*, São Paulo, 2002, **ANAIS** (www.abc-cosmetologia.org.br/congresso), São Paulo. Associação Brasileira de Cosmetologia, 31 julho a 2 agosto, 2002.

KHAN, A. M.; BIRK, J. W.; ANDERSON, J. C.; GEORGSSON, M.; PARK, T. L. A prospective randomized placebo-controlled double-blinded pilot study of misoprostol rectal suppositories in the prevention of acute and chronic radiation proctitis symptoms in prostate cancer patients. **The American Journal of Gastroenterology**, v.95, n.8, p.1961-1966, 2000.

KIMA, B.; NAA, K; CHOIA, H. Preparation and characterization of solid lipid nanoparticles (SLN) made of cacao butter and curdlan. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.24, pg.199-205, 2005.

KINTISH, L. A natural conclusion. **J. Soc. Cosmet. Chem.**, Amsterdam, v.6, p.48-54, 1997.

KLEIN, K. Liquid Crystals and Emulsions: a wonderful marriage. **Cosm. & Toilet.**, New York, v.117, n.5, p.30-34, 2002.

KLIGMAN, A. Cosmecêuticos: a terceira categoria. **Cosm. & Toilet.**, v.14, n.4, p.72-76, 2002.

KNOWLTON, J.; PEARCE, S. Emulsions. In: KNOWLTON, J.; PEARCE, S. **Handbook of cosmetic science and technology**, Oxford: Cotswold Publishing Company, p.95-118, 1996.

KÖTZ, J.; KOSMELLA, S. Polymers in liotropic liquid crystalline systems. **Coll. Surf. A: Physicochem. Engin. Asp.**, Amsterdam, n.123-124, p.265-276, 1997.

LEE, K. W.; KIM, Y. J.; LEE, H. J.; LEE, C.Y. Cocoa has more phenolic phytochemicals and a higher antioxidant capacity than teas and red wine. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.51, p.7292-7295, 2003.

LIENDO, R.; PADILLA, F. C.; QUITANA, A. Characterization of cocoa butter extracted from Criollo cultivars of *Theobroma cacao* L. **Food research international**, v.30, n.9, p.727-731, 1997.

LODÉN, M.; ANDERSSON, C. A. Effect of topically lipids on surfactant-irritated skin. **British. J. Derm.**, v.134, p.215-220, 1995.

LONG, S. A.; WERTZ, P. W.; STRAUSS, J. S.; DOWNING, D. T. Human stratum corneum polar lipids and desquamation. **Arch. Dermatol. Res.**, v.277, p.284-287, 1985.

MACCARTHY, T. J. Microbiological control of cosmetic products. **Cosm. & Toilet.**, v.95, n.3, p.23-27, 1980.

MAGDASSI, S. Delivery Systems in Cosmetics. **Coll. Surf. A: Physicochem. Engin. Asp.**, Amsterdam, n.123-124, p.671-679, 1997.

MAPRIC: Hidraskin; **catálogo**.

MARUNO, M. **Avaliação da Hidratação Cutânea a partir de Emulsões Simples e/ou Complexas Contendo Hidrolisado de Proteínas**. Ribeirão Preto, 1998. Dissertação (Mestrado) 128 p. - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

MASSARO, R. C.; ZABAGLI, M. S.; SOUZA, C. R. F.; OLIVEIRA, W. P.; del LAMA, D. S.; ROCHA-FILHO, P. A. O/W dispersions development containing liquid crystals. **Boll. Chim. Farmac.**, Milano, n.7, p.264-270, 2003.

MASSON, D. S. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade físico-química de emulsões O/A quanto à variação de umectantes e à adição de ativos despigmentantes. Ribeirão Preto, 2005. Dissertação (Mestrado) 163p. – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

MASSON, D. S.; MORAIS, G. G.; MORAIS, J. M.; ANDRADE, F. F.; SANTOS, O. D. H.; OLIVEIRA, W. P.; ROCHA FILHO, P. A. Polyhydroxy alcohols and peach oil addition influence in liquid crystal formation and rheological behaviour of O/W emulsions. **J. Disp. Sci. Tech.**, v.26, n.4, p.463-68, 2005.

MATOLTSY, A. G.; MATOLTSY, M. N. A study of the soluble proteins of normal and pathologic horny tissue by a modified disc eletrophoresis technic. **J. Invest. Dermatol.**, v.41, p.225, 1963.

MCEVOY, E.; DONEGAN, S. POWER, J.; ALTRIA KEVIN. Optimisation and validation of a rapid and efficient microemulsion liquid chromatographic (MELC) method for the determination of paracetamol (acetaminophen) content in a suppository formulation. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.4, n.1, p.137-143, 2007.

MORAIS, G. G. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de emulsões O/A com cristais líquidos acrescidas de xantina para tratamento da hidrolipodistrofia ginóide.** Ribeirão Preto, 2006. Dissertação (Mestrado) 158p – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

MORAIS, G. G.; SANTOS, O. D. H.; MASSON, D. S.; PEREIRA, W. P.; ROCHA-FILHO, P. A. Development of O/W emulsions with annatto oil (*Bixa orellana*) containing liquid crystal. **J. Disp. Sci. Tech.**, New York, v.26, n.5, p.591-596, 2005.

MORAIS, J. M.; SANTOS, O. D. H.; DELICATO, T.; GONÇALVES, R. A.; ROCHA-FILHO, P. A. Physicochemical characterization of Canola oil/water nano-emulsion obtained by HLB number and Emulsion Phase Inversion Methods. **J. Disp. Sci. Tech.**, New York, v. 27, n. 1, p. 109-115, 2006.

MORRISON, I. D.; ROSS, S. Emulsions, **Colloidal dispersions – Suspensions, Emulsions and Foams**, Jonh Wiley & Sons, Inc., New York, p. 420-455, 2002.

MYERS, D. **Surfactant Science and Techonology - Physical Chemistry**, V. C. H. Publishers (Ed), Marcel Dekker Inc., New York, v. 23, p. 81-337, 1988.

NAVARRO, A. G.; MATHIEU, J.; RIVIÈRE, M. Retenção de Água pelo Estrato Córneo. **Cosm. & Toilet.**, São Paulo, v.14, n.2, p.70-73, 2002.

NOVEON: Carbopol 934: **technical bulletin.**

OLIVEIRA, L. M. Benefícios Comprovados de Óleos Brasileiros. **Cosm. & Toilet.**, São Paulo, v.15, n.5, p.50-55, 2003.

OSAKABE, N.; YAMAGISHI, M.; SANBOGNI, C.; NATSUME, M.; TAKIZAWA, T.; OSAWA, T. **J. Nut. Sci Vitaminol.** v.44, p.313-321, 1998.

OXITENO: Unitol CE50, cetareth-5; **catálogo**.

PARK, E.S.; CHANG, S.J.; RHEE, Y.S.; CHI, S.C. Effects of adhesives and permeation enhancers on the skin permeation of captopril, **Drug Dev. Ind. Pharm**, v.27, p. 975-980, 2001.

PATEL, V. S.; KRAMER, W. G. Alopurinol rectal absorption in the rabbit. **Intern. J. of Pharm.**, v.30, p.221-224, 1986.

PATHER, S. I.; STEVEN, H. N.; PATHER S. A comparison of two quality assessment methods for emulsions. **J. Pharm. Biomed. Anal.** v.13, p.1283-9, 1995.

PIGGATO, P. D.; BIGARDI, A. S.; CANNISTRACI, C. RICARDO, M. 10% Urea Cream for atopic dermatitis: a clinical and laboratory evaluation. **J. Dermatol. Treat**, v.7, p.171-175, 1996.

PINHO, J. J. R. G.; STORPIRTIS, S. Formação e estabilidade física das emulsões. **Cosm. & Toilet.**, São Paulo, v.10, n.6, p.48-63, 1998.

PINTO, T. J. A. Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. São Paulo, Ed. Atheneu, 2000.

RIBEIRO, A. M.; KHURY, E.; GOTTARDI, D. Validação de testes de estabilidade para produtos cosméticos. **In : CONGRESSO NACIONAL DE COSMETOLOGIA**, São Paulo, 1996. **ANAIS**. São Paulo, Associação Brasileira de Cosmetologia, p.349-375, 1996.

RIEGER, M. M. Teste de estabilidade para macroemulsões. **Cosm. & Toilet.**, São Paulo, v.8, n.5, p.24-26, 1996.

ROCHA FILHO, P. A. Occlusive power evaluation of O/W/O multiple emulsion on gelatin support cells. **Int. J. Cosm. Sci**, v.19, n.2, 1997.

ROGRIGUES, L. Bioengenharia cutânea: novas perspectivas sobre a fisiologia da pele. **Cosm. & Toilet.**, v.8, n.4, p.51-55, 1996.

ROLAND, I.; PIEL, L.; DELATTRE, L.; EVRARD, B. Systematic characterization of oil-in-water emulsions for formulation design. **Int. J. of Pharm.**, v.263, p.85-94, 2003.

SAJJADI, S., JAHANZAD, F., YIANNESKIS, M., BROOKS, B. W. Phase inversion in abnormal O/W/O emulsions: effect of surfactant hydrophilic-lipophilic balance, **Industry and Engineering Chemical Research**, Washington D.C., v. 42, p. 3571-3577, 2003.

SAMPAIO, A. C. Influência do veículo na hidratação da pele. **Cosm. & Toilet.**, v.8, n.5, p. 24-26, 1996.

SANBOGNI, C.; SUZUKI, N.; SAKANE, T. **Cell. Immunol.**, v.177, p. 129-136, 1997.

SANCTIS, D. S. Emulsões para uso externo. **Revista Racine**, v.53, p53-63, 1999.

SANTOS, O. D. H. **Desenvolvimento e avaliação das propriedades físico-químicas e atividade cosmética *in vivo* de emulsões de óleo de *Calendula Offinalis* com cristais líquidos**. Ribeirão Preto, 2006. Tese (Doutorado) 147p. – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

SANTOS, O. D. H.; BOOCK, K. P.; CAMARGO, M. F. P.; ROCHA-FILHO, P. A. Estudo da alteração da fase cristalina durante o processo de evaporação em emulsões contendo diferentes fases oleosas In: *XX Congresso Brasileiro de Cosmetologia*, 2006, São Paulo/SP. **Cosm. & Toilet.**, v.18, n.02, p.50, 2006.

SANTOS, O. D. H.; MIOTTO, J. V.; OLIVEIRA, W. P.; ROCHA FILHO P. A. Attainment of emulsions with liquid crystals from marigold oil using the required HLB method. **J. Disp. Sci. Tech.**, v.26, n.2, p.243-9, 2005.

SANTOS, O. D. H.; SACAI, F.; FERRARI, M.; ROCHA-FILHO, P. A. Liquid crystals in O/W emulsions with urea: development and testing. **Cosm. & Toilet.**, New York, v. 119, n.12, p.83-92, 2004.

SCHUELLER, R.; ROMANOWSKI, P. Understanding emulsions. **Cosm. & Toilet.**, New York, v. 113, n.9, p.39-44, 1998.

SILVA, C. R. Bioativos tropicais com eficácia comprovada. **Cosm. & Toilet.**, São Paulo, v.14, n.1, p.42-6, 2002.

SILVA, E.C.; SOARES, I.C. Tecnologia de emulsões. **Cosm. & Toilet.**, São Paulo, v.8, n.5, p.37-46, 1996.

SUMMERS, R. S.; SUMMERS, B.; CHANDAR, P.; FEINBERG, C. GURSKI, R. RAWLINGS, A. V. The effects of lipids with and without humectant on skin xerosis. **J. Soc. Cosmet. Chem.**, n.47, p.27-39, 1996.

SWARTZENDRUBER, D. C.; WERTZ, P. W.; MADISON, K. C.; DOWNING, D. T. Molecular models of the intercellular lipid lamellae in mammalian stratum corneum. **J. Invest. Dermatol.**, v.88, p.709-713, 1987.

TADROS, T. Application of rheology for assesment and prediction of long-term physical stability of emulsions. **Adv. Col. Interf. Sci.**, v.108-109, p.227-58, 2004.

TYLE, P. Liquid crystal and their applications in drug delivery. In: ROSOFF, M. (ed.) **Controlled release of drugs: polymers and aggregate systems**. New York, VCH, 1989. cp. 4, p. 125-162.

VASCONCELOS, M. N.; LEAO DE SILVA, M.; SOARES MAIA, J.G.; GOTTLIEB, O. R. **Acta. Amazôn.** v.5, p.293-295, 1975.

VAUGHAN, C. D.; DULAK, M. P. Combination sunscreen products: a technological challenge. **Cosm. & Toilet.**, New York, v.107, n.10, p.67-78, 1992.

VIEIRA, M. C.; TEIXEIRA, A. A.; SILVA, C. L. M. Mathematical modeling of the thermal degradation kinetics of vitamin C in cupuaçu (*Theobroma grandiflorum*) néctar. *Journal of Food Engineering*, v.43, 2000.

WIACEK, A.; CHIBOWSKI E. Zeta potential effective diameter and multimodal size distribution in oil/water emulsion, **Coll. Surf. A: Physicochem. Engin. Asp.**, Amsterdam, v.159, p.253-261, 1999.

WITTERN, K. P.; ANSMANN, A.; HUTTINGER, R.; BILLEK, D.; CHARLET, E.; HOENEN, L.; KUCZERA, K.; MOTITSCHKE, L.; QUACK, J.; SELB, K.; UMBACH, I.; WOLFF, G. Stability testing of cosmetic emulsions. **Cosm. & Toilet.**, New York, v.100, n.10, p.33-39, 1985.

YANG, H.; PROTIVA, P.; CUI, B. MA, C.; BAGGETT, S.; HEQUET, V.; MORI, S.; WEINSTEIN, B.; KENNELLY, E. New Bioactive Polyphenols from *Theobroma grandiflorum*. **J. Nat. Prod.** New York, v.66, p.501-1504, 2003.

ZHU, Q. Y.; SCHRAMM, D. D.; GROSS, H. B.; HOLT, R. R.; KIM, S. H.; YAMAGUCHI, T. Influence of cocoa flavanols and procyanidins on free radical-induced human erythrocyte hemolysis. **Clinical & Developmental Immunology**, v.56, v.1, p.27-34, 1999.