

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMA NANOEMULSIONADO DE PLURONIC® (POLOXALENO) CONTENDO ÁCIDO ASCÓRBICO PARA FINS FARMACÊUTICO E COSMÉTICO.

Beatriz Zhu (IC) e Marcelo Guimarães (Orientador)

Apoio: PIBIC Mackpesquisa

RESUMO

É sabido que a eficácia das formulações farmacêuticas pode variar, influenciando assim, o resultado terapêutico. Dessa forma, um dos principais fatores a ser considerado no momento de escolha de um medicamento é a biodisponibilidade dos fármacos incorporados. Na verdade, essa propriedade biofarmacêutica indica a velocidade e a extensão de absorção de um fármaco em determinada forma farmacêutica, a partir de sua curva de concentração/tempo na circulação sistêmica e que se torna disponível no seu sítio de ação. A Nanotecnologia vem sendo utilizada como uma nova estrutura de transporte de fármacos, por apresentarem maior facilidade de serem absorvidas, menor tamanho, melhor biodisponibilidade bem como por outros benefícios que apresentam. Neste trabalho, foi estudado o desenvolvimento de uma nanoestrutura, na forma de uma nanoemulsão, que tem como função carrear o fármaco, neste caso o ácido ascórbico, também conhecido como vitamina C. Esta estrutura é constituída de uma fase aquosa e uma fase oleosa em menor quantidade, sendo onde o agente emulsionante principal o poloxaleno (Pluronic®), e o auxiliar a lecitina de soja. Pelo fato da vitamina C apresentar muitas propriedades benéficas ao organismo, é importante o estudo de novas formulações farmacêuticas para a administração desta, visando a melhor biodisponibilidade e diminuição de seus efeitos adversos. Nesta pesquisa foi possível observar características promissoras nas estruturas desenvolvidas. Os resultados obtidos por meio de testes como a microscopia eletrônica de varredura, verificamos a síntese de estruturas estáveis em questão do tamanho e superfície, podendo concluir a possível encapsulação do fármaco.

Palavras-chave: Nanoemulsão. Ácido Ascórbico. Poloxaleno.

ABSTRACT

It is known that the effectiveness of pharmaceutical formulations may vary, thus influencing the therapeutic outcome. Thus, one of the main factors to be considered when choosing a presentation is the bioavailability of the incorporated drugs. In fact, this biopharmaceutical property indicates the rate and extent of absorption of a drug in a particular dosage form from its concentration / time curve in the systemic circulation that becomes available at its site of action. Nanotechnology has been used as a new drug transport structure, as they are more easily absorbed, smaller in size, better bioavailable as well as other benefits they present. In this work, the development of a nanostructure, in the form of a nanoemulsion, whose function is to carry the drug, in this case the ascorbic acid, also known as vitamin C. This structure is constituted of a water phase and also an oil phase, that is the smaller In quantity, where the main emulsifying agent is poloxalene (Pluronic[®]), and the auxiliary is soy lecithin. Because vitamin C has many beneficial properties to the body, it is important to study new pharmaceutical formulations for its administration, aiming at better bioavailability and reduction of its adverse effects. In this research it was possible to observe promising characteristics in the developed structures. The results obtained through tests such as scanning electron microscopy, verified the synthesis of stable structures in terms of size and surface, and could conclude the possible encapsulation of the drug.

Keywords: Nanoemulsion. Ascorbic Acid. Poloxaleno.

1. INTRODUÇÃO

Atualmente tem ocorrido um aumento do interesse na pesquisa de novas tecnologias que buscam melhorar e desenvolver novas estruturas de transporte de fármacos, que procuram minimizar as desvantagens existentes nas utilizadas frequentemente. Isto se dá pelo impacto científico e econômico que estes conhecimentos trazem. Este interesse trás também um crescimento na busca de novas matérias-primas que podem auxiliar no desenvolvimento dessas novas estruturas.

A Nanotecnologia pode ser aplicada em diversos setores como no agronegócio, pigmentos e tintas, têxtil, químico, petroquímico cosmético entre outros, sendo que desde 2004 o setor biomédico e a ciência da vida vêm apresentando resultados significativos no desenvolvimento de nanotecnologia (ZANETTI-RAMOS; PASA-CRECYNSKI, 2008). Já a indústria farmacêutica vem investindo intensivamente no estudo dessas novas tecnologias, sendo que a nanotecnologia foi considerada uma das prioridades determinadas pelo governo brasileiro nos últimos anos (ZANETTI-RAMOS; PASA-CRECYNSKI, 2008).

Entre as suas vantagens torna-se necessário destacar alguns pontos. São eles: as nanoestruturas têm a capacidade de agirem como sistemas de liberação de fármacos, aumentam a estabilidade dos fármacos nano-incorporados, podem promover o aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis, podem prolongar o período na circulação sistêmica, redução da frequência de administração do medicamento, entre outros (ALLEN et al, 2013).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A Nanotecnologia tem sido uma alternativa viável às formulações farmacêuticas e cosméticas correntemente utilizadas, já que possui a capacidade melhorar a solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade dos fármacos, por meio do desenvolvimento de nanoemulsões, entre outras nanoestruturas (MOREIRA et al, 2016).

Essas estruturas quando comparadas às estruturas micrométricas são mais estáveis, o que pode ser explicado pelo seu tamanho nanométrico, que faz com o movimento browniano supere a força da gravidade, diminuindo os efeitos dos eventos que o tornam instável e as consequências da floculação, o que permite que o sistema continue disperso por mais tempo (MEZADRI, 2010).

Por possuírem um pequeno diâmetro e uma grande superfície de contato, isso possibilita uma melhor absorção do fármaco (MEZADRI, 2010), diminuindo o seu desperdício. Caso sejam administradas por vias tópica ou transdérmica, o seu pequeno diâmetro permitirá também que essas estruturas penetrem melhor nas rugosidades da pele. (BAUMANN, 2005).

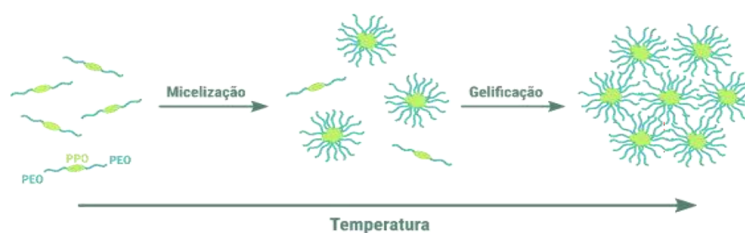
Entre os principais nanocarreadores, estão os lipossomas, micelas, nanopartículas lipídicas, nanopartículas poliméricas, nanoemulsões (DILMER et al, 2013).

As nanoemulsões são sistemas constituídos por estruturas de tamanho nanométrico, geralmente de 20 a 500 nm e podem ser desenvolvidas com o objetivo de melhorar a estabilidade dos fármacos carregados e, conseqüentemente, a sua biodisponibilidade (FERNANDEZ, 2004).

Essas estruturas apresentam propriedade tais como uma maior espalhabilidade, maior estabilidade e maior facilidade de penetração quando comparadas as formas farmacêuticas mais usuais (MEZADRI, 2010), diminuição nos efeitos adversos e otimização do efeito do cosmético, o que faz com que o estudo desses nanossistemas seja fundamental para o desenvolvimento de formulações farmacêuticas inovadoras (BARRADAS; CERQUEIRA, 2013).

O Pluronic®, é um polímero, também conhecido como poloxaleno, Pluracare®, detalan e Poloxalkol®. É um éter, e apresenta $C_5H_{10}O_2$, como sua fórmula molecular (Pubchem, s.d). Apresenta-se como uma substância na forma de um gel termorreversível (Figura 01), ou seja, tem a capacidade de quebrar, refazer e modificar as ligações que os prendem (ESCOBAR-CHÁVEZ, 2006).

Figura 01: Fenômenos que ocorrem com o poloxaleno no aumento de temperatura.



Fonte: Cabrini (2018)

Essa molécula encontra-se como um tribloco, um bloco hidrofóbico e dois mais externos hidrofílicos. Por apresentar baixa toxicidade na formação de nanoestruturas, vem sendo amplamente estudado (CABRINI, 2018).

O poloxaleno é considerado um tensoativo não-iônico, que permanece estável quando em solução, em presença de ácidos, substâncias básicas e íons metálicos (ESCOBAR-CHÁVEZ, 2006). Tem sido bastante utilizado como um eficiente sistema de transporte de fármacos (KABANOV, 2001) e permite a administração por diferentes vias, como oral, tópica, transdérmica, ocular, parenteral entre outras (ESCOBAR-CHÁVEZ, 2006).

É uma molécula composta por 6 carbonos, 8 hidrogênios e 6 oxigênios, com o um peso molecular de 176,124 g/mol. Se apresenta como um pó cristalino branco a amarelo pálido, com um sabor ácido. Sua ingestão recomendada é de 200 mg/dia (SICHERI et al., 2000) e

pode ser encontrado em frutas cítricas, pimentão verde, tomate, batata, entre outros (KIM, D.; MARTIN, D. C., 2006).

Como o organismo humano não é capaz de produzir essa molécula e nem de armazená-la, é necessária a ingestão dela na dieta ou por suplementação, sendo o ácido ascórbico, portanto, essencial. Suas propriedades incluem agir como um agente redutor e um antioxidante em diversas reações metabólicas no organismo (*Medical Subject Headings*, s.d).

Esta vitamina é utilizada no tratamento do escorbuto e dos seus sintomas, bem como na cicatrização tardia de ossos e ferimentos, da acidificação da urina, podendo agir também como um agente antiviral. No entanto, a propriedade antioxidante é a mais comumente citada e vastamente discutida na literatura (Pubchem, 2019).

Estudos epidemiológicos e ensaios clínicos têm mostrado que a ingestão maior que a recomendada de vitamina C pode reduzir o risco de doenças crônicas (SICHERI et al., 2000).

A vitamina C quando ingerida em uma quantidade aproximada de 1000 mg tem a capacidade de inibir a síntese de nitrosamidas, onde a grande maioria delas é cancerígena, e um importante fator de risco para câncer do estômago (SICHERI et al., 2000).

Esta é uma vitamina hidrossolúvel, que por ter propriedades antioxidantes, auxiliar no combate de infecções bacterianas, em reações de detoxificação, e na formação de colágeno em tecidos fibrosos, dentes, ossos, tecido conjuntivo, pele e capilares. Sua característica antioxidante também mantém os tecidos saudáveis, pois evita que esses sejam afetados por radicais livres, que são unidades altamente reativas (*National Cancer Institute Thesaurus*, s.d).

3. METODOLOGIA

3.1 Nanoformulação desenvolvida:

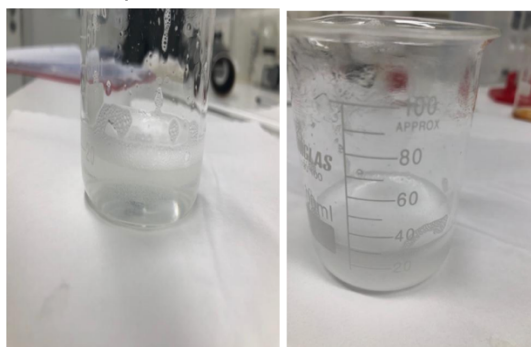
Vitamina C.....	1%
Pluronic® (Poloxamer®, poloxaleno)	10%
Benzoato de sódio.....	0,05%
Óleo de copaíba.....	5%
Lecitina granulada de soja.....	2,5%
Palmitato de isopropila.....	2,5%
Água purificada	q.s.p.....100%

3.2 Metodologia.

3.2.1 Preparo da nanofase aquosa

- Para o preparo da nanofase aquosa foi necessário a pesagem rigorosa das matérias-primas. Em um béquer foram adicionados a água purificada e o benzoato de sódio. Promoveu-se a solubilização com o auxílio de um bastão de vidro. Após a homogeneização da fase, foi adicionado por método de diluição geométrica o Pluronic®. Com o auxílio de um bastão de vidro, homogeneizou-se vigorosamente a amostra até a sua incorporação completa (Figuras 02 e 03). Em seguida, a nanofase foi reservada por 1 dia a temperatura ambiente (Figuras 04 e 05).

Figuras 02 e 03: Preparo da nanofase aquosa.



Fonte: autoria própria (2019).

Figuras 04 e 05: Nanofase aquosa após o repouso.



Fonte: autoria própria (2019).

3.2.2 Preparo da nanofase oleosa

- Para o preparo da nanofase oleosa foi necessário a pesagem rigorosa das matérias-primas. Em um béquer foram adicionados o óleo de copaíba e o palmitato de isopropila e, com o auxílio de um bastão de vidro, homogeneizou-se a nanofase. Foi adicionado por método de diluição geométrica a lecitina de soja granulada e agitou-se vigorosamente, até homogeneização completa (Figuras 06 e 07). Em seguida, a nanofase foi reservada por 1 dia em temperatura ambiente para a incorporação completa da lecitina de soja (Figuras 08 e 09).

Figuras 06 e 07: Preparo da nanofase oleosa.



Fonte: autoria própria (2019).

Figuras 08 e 09: Nanofase oleosa após o repouso.



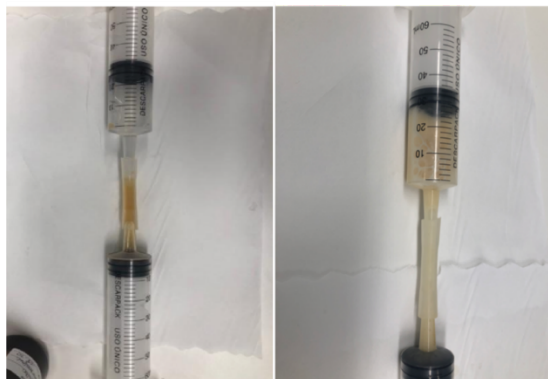
Fonte: autoria própria (2019).

3.2.3 Nanoemulsificação

3.2.3.1 Nanoestrutura sem fármaco:

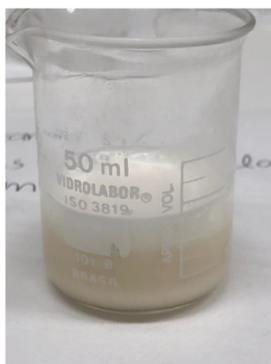
- Para a nanoemulsificação da estrutura branca, ou seja, sem fármaco, foi necessário coletar as nanofases aquosa e oleosa com o auxílio de duas seringas tipo luer-lock® de 60mL e um conector de silicone. Misturou-se vigorosamente as duas nanofases (Figuras 10 e 11), até a obtenção de uma nanoemulsão homogênea (Figura 12).

Figuras 10 e 11: Processo de nanoemulsificação das fases (sem fármaco).



Fonte: autoria própria (2019).

Figura 12: Obtenção da nanoemulsão (sem fármaco).

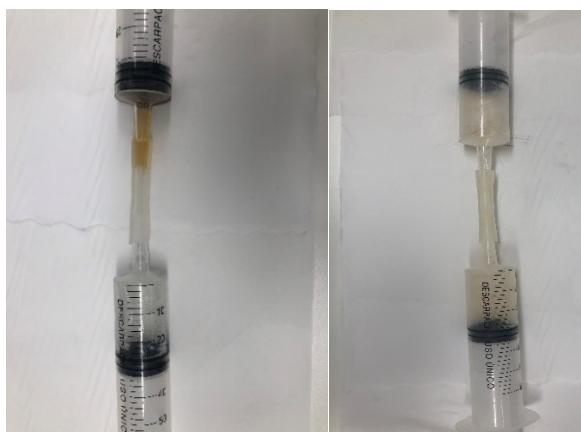


Fonte: autoria própria (2019).

3.2.3.2 Nanoestrutura com fármaco

No processo de síntese de uma nanoemulsão contendo o fármaco, foi necessário primariamente dissolver o fármaco na nanofase aquosa. Após dissolução completa do fármaco, as nanofases aquosa e oleosa foram coletadas com o auxílio de duas seringas tipo luer-lock de 60mL e um conector de silicone. Misturou-se vigorosamente as duas nanofases (Figuras 13 e 14), até a obtenção de uma nanoemulsão homogênea (Figura 15).

Figuras 13 e 14: Processo de nanoemulsificação das fases (com fármaco).



Fonte: autoria própria (2019).

Figura 15: Obtenção da nanoemulsão (com fármaco).



Fonte: autoria própria (2019).

3.3 Análises de caracterização das nanoestruturas obtidas

3.3.1 Caracterização das nanopartículas por espectroscopia de absorção na região do infravermelho (FTIR)

Na Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho, a amostra é exposta a radiação eletromagnética de comprimento de onda na faixa do infravermelho, que causa transições vibracionais e rotacionais. A luz infravermelha é direcionada por um monocromador, que resulta em espectros de alta sensibilidade, resolução e de forma rápida. Ao incidir na amostra o feixe de luz é absorvido, refletido e refratado. A parte incidente que sofre reflectância difusa (DRIFT) é utilizada para a construção do espectro infravermelho da amostra (STORPIRTIS et al., 2011).

O equipamento utilizado foi o *Fourier Transform Infrared Spectrophotometer*, IRAffinity-1S. SHIMADZU (Figuras 16 e 17).

Figuras 16 e 17: Equipamento utilizado para calorimetria exploratória diferencial. *Fourier Transform Infrared Spectrophotometer*, IRAffinity-1S. SHIMADZU.



Fonte: autoria própria (2018).

Foram analisadas na espectroscopia de absorção na região do infravermelho a estrutura sem fármaco, a estrutura com fármaco, a vitamina C, poloxaleno e lecitina granulada de soja.

3.3.2 Caracterização das nanopartículas por microscopia eletrônica de varredura (MEV)

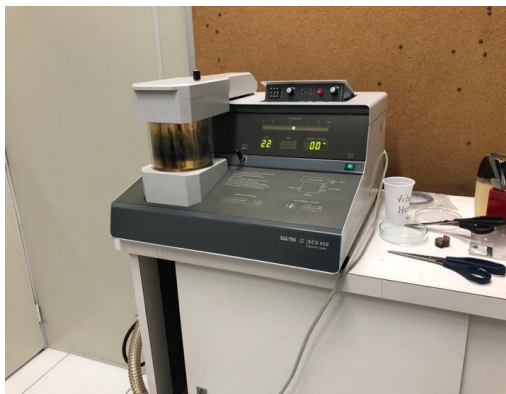
Foram analisadas na microscopia eletrônica de varredura a estrutura sem fármaco e a estrutura com fármaco.

A microscopia eletrônica de varredura consiste na utilização de um feixe de elétrons, para a análise da superfície da amostra como um todo, com o auxílio de um detector. (DEDAVID, 2007).

Para a análise é necessário a preparação da amostra a ser observada, por meio da deposição metálica ou com carbono, no caso de amostras não condutoras, utilizando um metalizador. Este consiste na deposição do metal, em vácuo, sobre a amostra, na presença

de um gás inerte, H_2 (hélio). O equipamento utilizado foi o *Sputter Coater*, SCD 050, BAL-TEC (Figura 18).

Figura 18: *Sputter Coater*, SCD 050, BAL-TEC, equipamento utilizado para a deposição metálica de ouro sobre amostras não condutoras.



Fonte: autoria própria (2018).

Após o preparo da amostra, por meio do microscópio eletrônico de varredura (Figura 19) por meio do EDS, são identificadas todas as substâncias presentes na amostra, procurando sempre a menor estrutura. Esta recebe um elétron (tungstênio), como uma onda, possibilitando a investigação da superfície da estrutura.

Figura 19: *Scanning Electron Microscope*, JSM-6510. JEOL. Equipamento utilizado para microscopia eletrônica de varredura.



Fonte: autoria própria (2018).

3.3.3 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Este procedimento é derivado da Análise Térmica Diferencial (DTA), no qual em um sistema controlado se analisa a diferença de temperatura entre a substância e o material de referência. Essas duas técnicas são semelhantes e se complementam, já que permitem avaliar as variações de entalpia que ocorrem no resfriamento ou aquecimento de uma substância (STORPIRTIS et al, 2011).

O objetivo dessa técnica é a de observar as possíveis interações entre as nanoestruturas, o fármaco e o poloxaleno (Pluronic®), aplicado como revestimento dessas partículas.

Esta análise será realizada em um Calorímetro de Varredura DSC (Figuras 15 e 16) calibrado, na qual as amostras que estarão contidas em cápsulas de alumínio seladas hermeticamente serão submetidas a um intervalo de 25° C a 400° C (GUIMARÃES, 2015). O equipamento utilizado foi o Netzsch STA 449F3.

Foram analisadas na calorimetria exploratória diferencial a estrutura sem fármaco, a estrutura com fármaco, a vitamina C, poloxaleno (Pluronic®) e lecitina de soja.

3.3.4 Termogravimetria (TG)

A Termogravimetria permite estabelecer a faixa de temperatura ideal para que a massa dos materiais se mantenham em uma composição química fixa, definida e constante, visto que possibilita conhecer as alterações causadas pelo aquecimento nessas massas. Esta técnica determina a variação da massa da amostra analisada em função da temperatura e/ou tempo em um sistema controlado (STORPIRTIS et al, 2011).

A curva da TG é determinada com o auxílio de um aparelho denominado Netzsch STA 449F3.

Foram analisadas na espectroscopia de absorção na região do infravermelho a estrutura sem fármaco e a estrutura com fármaco.

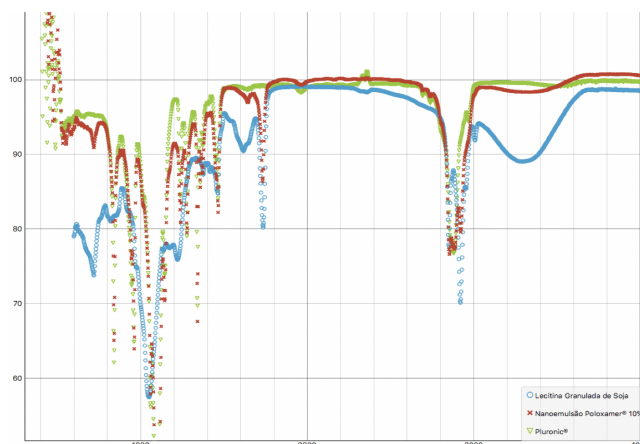
4. RESULTADO E DISCUSSÃO

No final do processo, observou-se que a nanoemulsão apresentava uma coloração amarelada escura, líquida (Figura 12). Mesmo com a adição do fármaco, sua viscosidade e coloração não apresentaram modificações aparentes (Figura 15).

4.1 Caracterização das nanopartículas por espectroscopia de absorção na região do infravermelho (FTIR)

Ao analisar o gráfico 01, pode-se observar bandas relativamente similares entre a estrutura sem fármaco (Nanoemulsão poloxaleno (Pluronic® 10%, indicado na cor vermelha) e as duas matérias-primas presentes poloxaleno (Pluronic® indicada na cor verde e lecitina de soja indicada na cor azul), o que pode indicar a presença destas na estrutura formada.

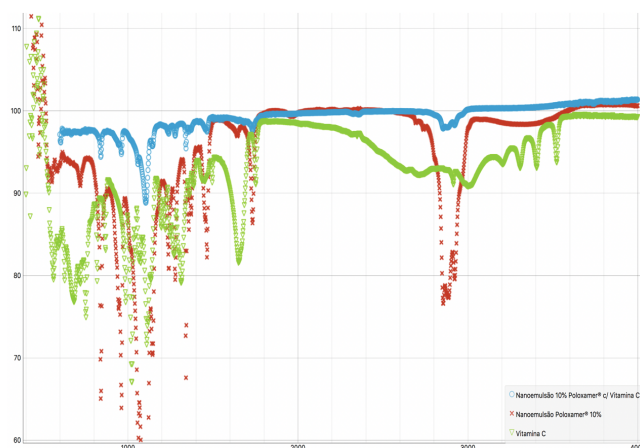
Gráfico 01: Análise das amostras de lecitina de soja (azul), nanoestrutura sem fármaco (vermelho) e poloxaleno (Pluronic®) (verde) empregando espectroscopia de absorção na região do infravermelho (FTIR).



Fonte: autoria própria (2019).

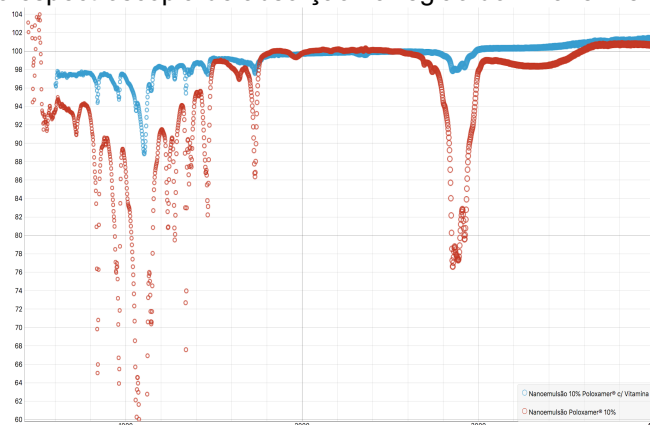
No gráfico 02 e 03, ao comparar a estrutura sem fármaco (vermelho) com a estrutura com fármaco (azul), é possível observar similaridades e a presença de diferentes picos, que quando comparado com o ácido ascórbico (verde), permite-se inferir a presença de grupos semelhantes aos presentes na vitamina C, podendo concluir a presença desta na estrutura, possivelmente encapsulada, possivelmente em quantidade significativa.

Gráfico 02: Análise das amostras da nanoestrutura com fármaco (azul), nanoestrutura sem fármaco (vermelho) e vitamina C (verde) empregando espectroscopia de absorção na região do infravermelho (FTIR).



Fonte: autoria própria (2019).

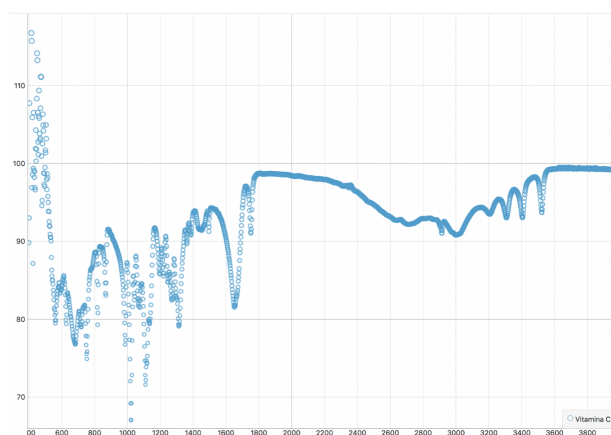
Gráfico 03: Análise das amostras da nanoestrutura com fármaco (azul) e nanoestrutura sem fármaco (vermelho) empregando espectroscopia de absorção na região do infravermelho (FTIR).



Fonte: autoria própria (2019).

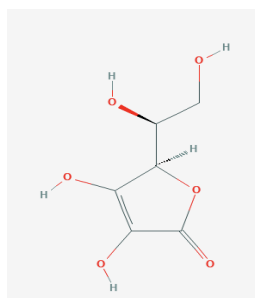
O gráfico 04, representa o espectro da amostra de vitamina C utilizada durante o desenvolvimento da estrutura. Neste pode se observar bandas características do ácido ascórbico, resultado dos grupos funcionais presentes na molécula de vitamina C (Figura 20) (SOUZA et al, 2015).

Gráfico 04: Análise da amostra de vitamina C empregando espectroscopia de absorção na região do infravermelho (FTIR).



Fonte: autoria própria (2019).

Figura 20: Molécula de ácido ascórbico.



Fonte: Pubchem (2019).

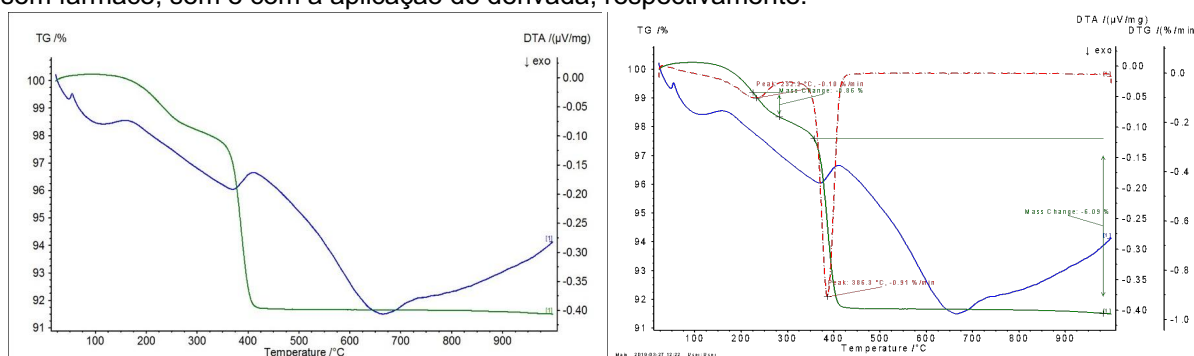
4.2 Análise térmica diferencial com termogravimetria

Nos resultados desta análise, será possível observar o comportamento das estruturas e matérias-primas (Pluronic®, vitamina C e lecitina de soja) quando sujeitas a altas

temperaturas, onde os "ombros" indicam transformações químicas, isto é, possivelmente a formação de novas substâncias. Esta pode é um indicador da estabilidade da amostra.

Ao comparar os gráficos 07 e 08 da estrutura com fármaco aos gráficos da estrutura sem fármaco (gráficos 05 e 06), é possível verificar similitudes das estruturas quanto às temperaturas em que sofrem as transformações químicas, podendo presumir que a incorporação do fármaco não alterou sua estabilidade. Pode-se presumir também a perda de água próximo dos 100° C (temperatura média de ebulição), tanto na estrutura sem fármaco, como na estrutura com fármaco, que confirma a presença desta na estrutura, que representa o maior componente (a fase aquosa).

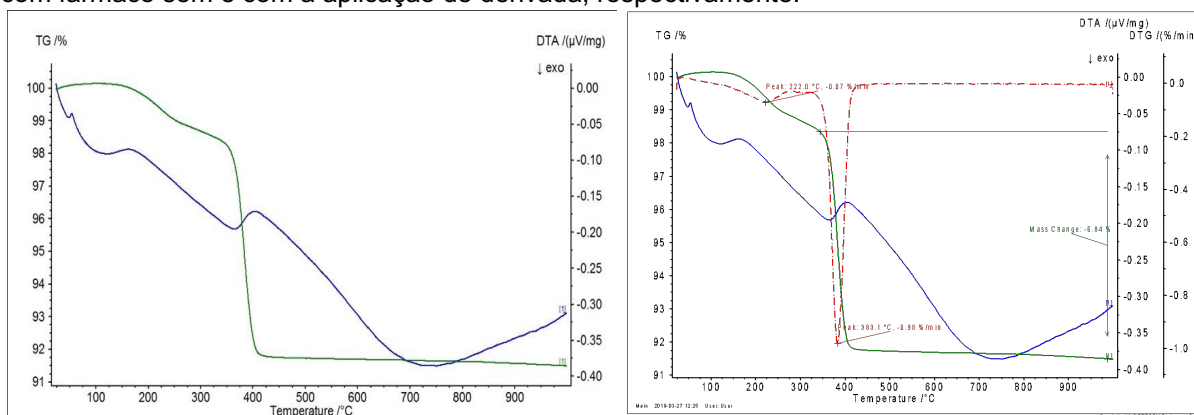
Gráficos 05 e 06: Ensaio empregando análise térmica diferencial e termogravimetria da nanoestrutura sem fármaco, sem e com a aplicação de derivada, respectivamente.



Fonte: autoria própria (2019).

Ao comparar os resultados dos gráficos 07 e 08 da estrutura com fármaco aos resultados do fármaco isolado (Gráficos 09 e 10), a estrutura apresenta maior estabilidade quando sujeita a temperaturas mais altas, sofrendo sua transformação química total próxima dos 400°C, enquanto a vitamina C sofre aos 191°C (Pubchem, 2019).

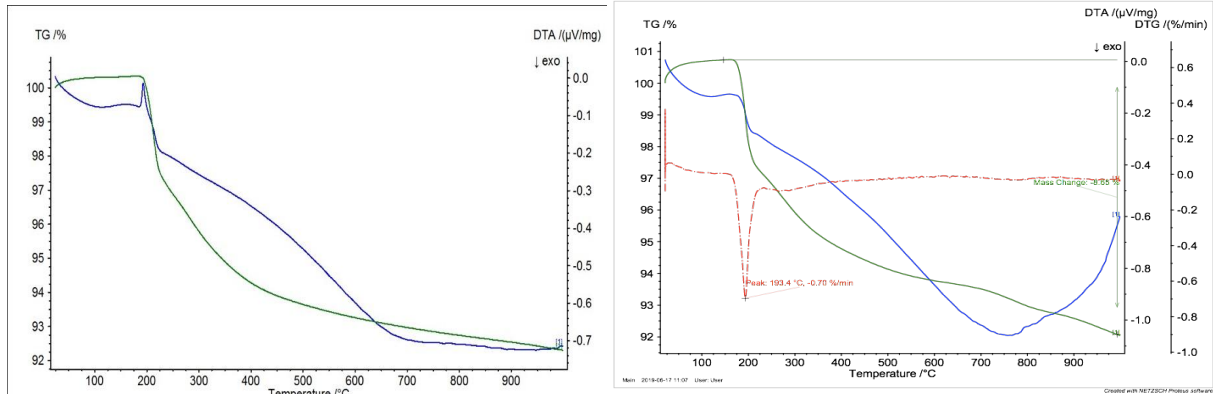
Gráficos 07 e 08: Ensaio empregando análise térmica diferencial e termogravimetria da nanoestrutura com fármaco sem e com a aplicação de derivada, respectivamente.



Fonte: autoria própria (2019).

O ácido ascórbico possui temperatura de fusão de 191°C (Pubchem, 2019), que pode ser observado um valor similar nos gráficos 09 e 10, o que indica sua fácil degradação quando é submetida a temperaturas mais altas.

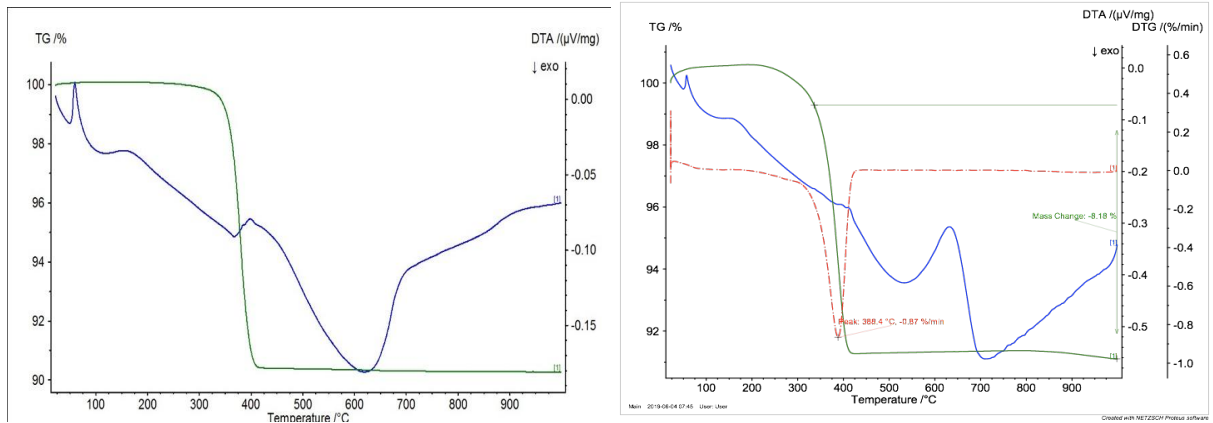
Gráficos 09 e 10: Ensaio empregando análise térmica diferencial e termogravimetria da vitamina C, sem e com a aplicação de derivada, respectivamente.



Fonte: autoria própria (2018).

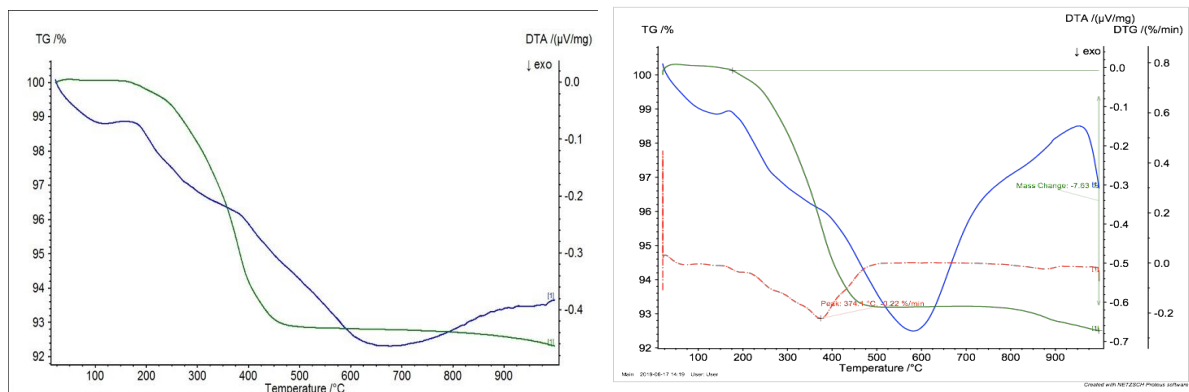
Nos gráficos 11 e 12, pode-se observar a característica termorresistente do poloxamer (Pluronic®), ou seja, apresenta melhor estabilidade em altas temperaturas, já que para que ocorra perda em sua massa é necessário uma temperatura mais elevada.

Gráficos 11 e 12: Ensaio empregando análise térmica diferencial e termogravimetria do poloxamer (Pluronic®), sem e com a aplicação de derivada, respectivamente.



Fonte: autoria própria (2018).

Gráficos 13 e 14: Ensaio empregando análise térmica diferencial e termogravimetria da lecitina granulada de soja sem e com a aplicação de derivada, respectivamente.

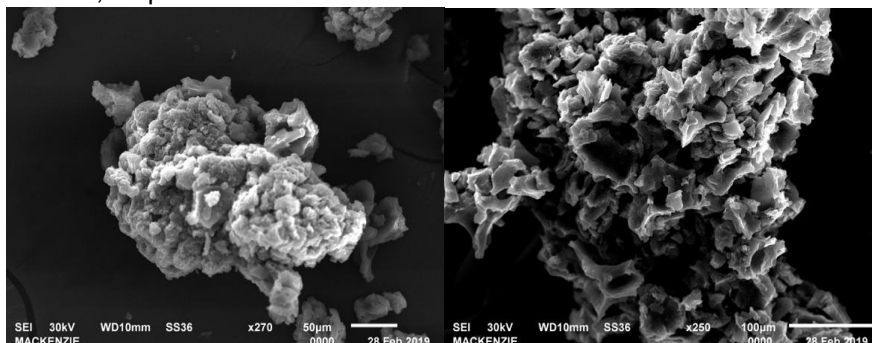


Fonte: autoria própria (2018).

4.3 Caracterização das nanopartículas por microscopia eletrônica de varredura (MEV)

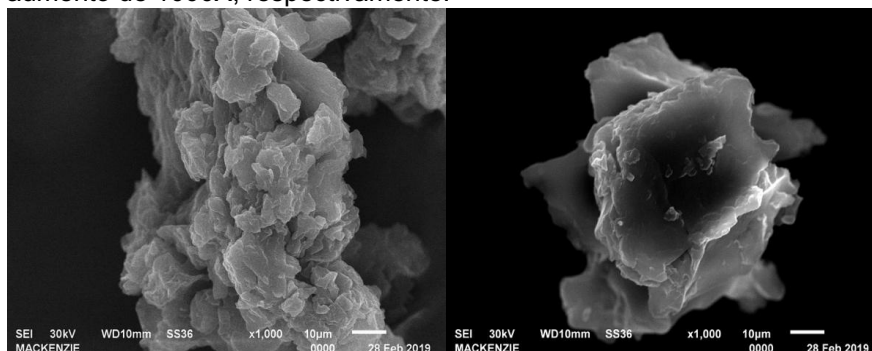
Nas figuras 21 e 22, com aumento de 250 vezes, pode-se observar as similaridades nas superfícies das estruturas com e sem fármaco possuem, o que representa um benefício, uma vez que a estrutura se manteve estável.

Figuras 21 e 22: Ensaio empregando MEV na nanoestrutura sem fármaco e na nanoestrutura com fármaco 270X e 250X, respectivamente.



Fonte: autoria própria (2019).

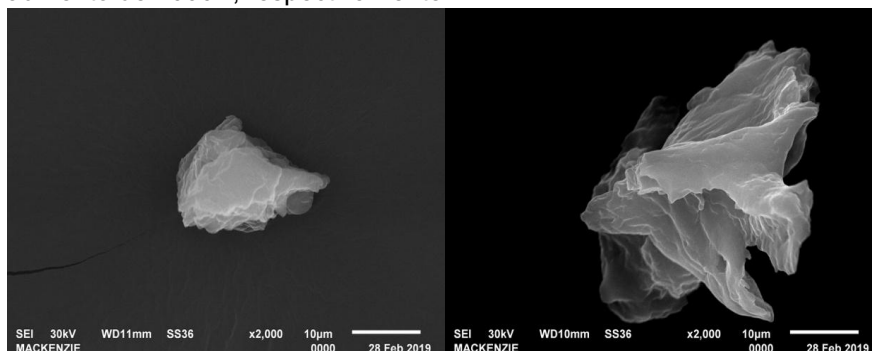
Figuras 23 e 24: Ensaio empregando MEV na nanoestrutura sem fármaco e na nanoestrutura com fármaco, com aumento de 1000X, respectivamente.



Fonte: autoria própria (2019).

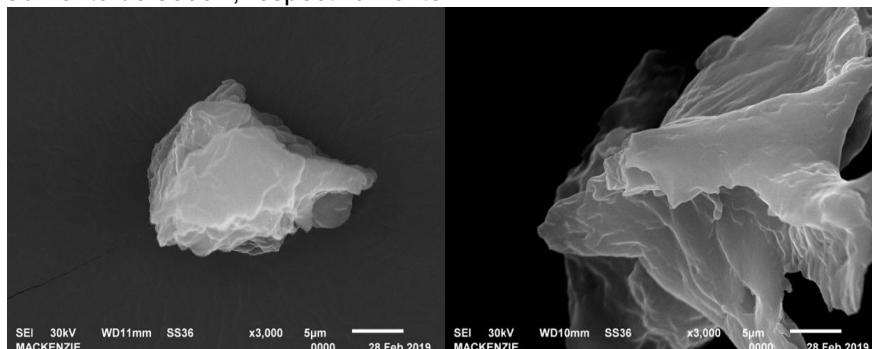
A partir das figuras 25 e 26, com aumento de 2000 vezes, é possível visualizar a diferença de tamanho da estrutura com e sem fármaco, no mesmo aumento, sendo possivelmente causada pela adição do fármaco, o que permite inferir seu encapsulamento.

Figuras 25 e 26: Ensaio empregando MEV na nanoestrutura sem fármaco e na nanoestrutura com fármaco, com aumento de 2000X, respectivamente.



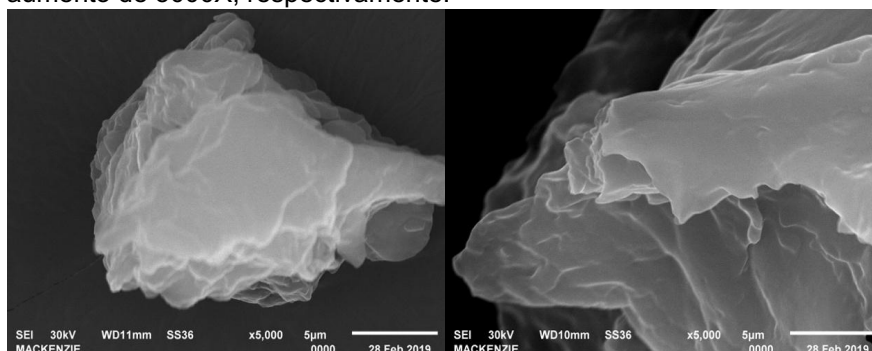
Fonte: autoria própria (2019).

Figuras 27 e 28: Ensaio empregando MEV na nanoestrutura sem fármaco e na nanoestrutura com fármaco, com aumento de 3000X, respectivamente.



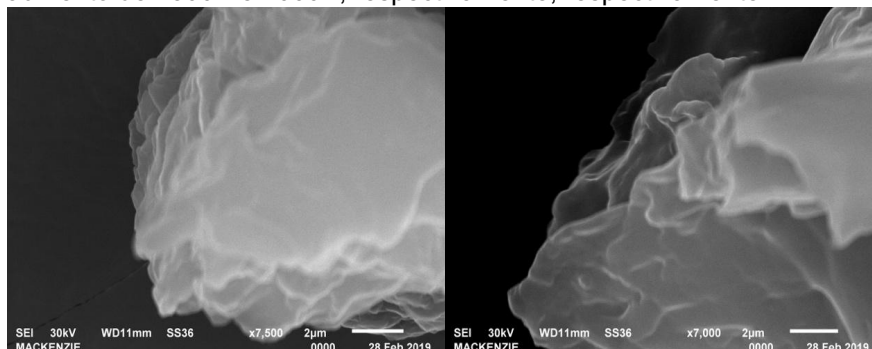
Fonte: autoria própria (2019).

Figuras 29 e 30: Ensaio empregando MEV na nanoestrutura sem fármaco e na nanoestrutura com fármaco, com aumento de 5000X, respectivamente.



Fonte: autoria própria (2019).

Figuras 31 e 32: Ensaio empregando MEV na nanoestrutura sem fármaco e na nanoestrutura com fármaco, com aumento de 7500X e 7000X, respectivamente, respectivamente.



Fonte: autoria própria (2019).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo da síntese de sistemas de liberação de fármacos é de extrema importância, pelas grandes vantagens que estes apresentam. A síntese da nanoemulsão de poloxaleno (Pluronic®) contendo ácido ascórbico, traz um novo olhar para a indústria, já que possui futuras aplicações nas áreas farmacêutica e cosméticas, uma vez que esta permite a encapsulação de fármacos termossensíveis como a vitamina C, tornando-as mais estáveis a fatores externos. O desenvolvimento dessas estruturas, que têm como característica aumento da estabilidade e da solubilidade do fármaco, além de possivelmente, a diminuição da dose de administração necessária trazem um novo olhar para o futuro dos medicamentos e cosméticos.

Após a finalização desse trabalho, pode-se sugerir que os resultados obtidos neste auxiliarão nos estudos que estão por vir, já que apresentou características promissoras como um novo sistema carreador de fármacos, possibilitando sua incorporação em diversas formas farmacêuticas comuns.

6. REFERÊNCIAS

ALLEN Jr, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 9ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 716p.

BARRADAS, T.; CERQUEIRA, C. **Nanoemulsões: princípios e aplicações em cosmetologia**. Rio de Janeiro, 20133. Disponível em: < <http://www.ima.ufrj.br/wp-content/uploads/2013/11/29-10.30-Nanoemuls%C3%B5es.princ%C3%ADpios-e-aplica.pdf> > Acesso em: 17 mar. 2018.

BAUMANN, L. **Dermatologia Cosmética: princípios básicos**, revinter. Rio de Janeiro, 2005.

CABRINI, F. M. Hidrogéis de poli(N-isopropilacrilamida-co-ácido acrílico) modificados com Pluronic F127 para liberação tópica de óxido nítrico. 2018. 1 recurso online (79 p.). Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, Campinas, SP.

DEDAVID, B. A.; GOMES, C. I.; MACHADO, G. **Microscopia eletrônica de varredura: aplicações e preparação de amostras**. Edição do centro de microscopia eletrônica e microanálise (CEMM). Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2007.

DILMER, F. A. et al. **Impactos da nanotecnologia na saúde: produção de medicamentos**. Química nova. São Paulo: Sociedade Brasileira de Química, 1978-. Vol. 36, n. 10, (2013), p. 1520-1526

ESCOBAR-CHÁVEZ, J. J. et al. **Applications of termo-reversible pluronic F-127 gels in pharmaceutical formulations**. Disponível em: < <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:22653> > Acesso em: 17 mar. 2018.

FERNANDEZ, P; ANDRÉ, V; REIGER, J.; KÜHMLE, A. **Nano-emulsions formation by emulsion phase inversion**. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 251, p. 53-58, 2004.

GUIMARÃES, M. **Desenvolvimento de nanopartículas de poli (n-butil-cianoacrilato) com zidovudina revestidas por ácido hialurônico para veiculação em gel de uso**

transdérnico. 167 f. Dissertação (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2015.

KABANOV, A. V.; BATRAKOVA, E. V.; ALAKHOV, V. Y. **Pluronic[®] block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery**. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365902000093> > Acesso em: 17 mar. 2018.

KIM, D.; MARTIN, D. C. **Sustained release of dexamethasone from hydrophilic matrices using PLGA nanoparticles for neural drug delivery**. *Biomaterials*, v.27, p.3031 – 3037, 2006.

Medical Subject Headings. **Ascorbic Acid**. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68001205> > Acesso em: 17 mar. 2018.

MEZADRI, H. **Desenvolvimento de nanoemulsões contendo extratos dos frutos de *Syagrus romanzoffiana* (Cham.) Glassman e estudo fitoquímico destes extratos**. Ouro Preto, 2010. Disponível em: < http://www.repositorio.ufop.br/bitstream/123456789/2154/1/DISSERTA%C3%87%C3%83O_DesenvolvimentoNanoemuls%C3%B5esExtratos.pdf > Acesso em: 17 mar. 2018.

MOREIRA, J. B.; GOULARTE, P. G; MORAIS, M. G.; COSTA, J. A. V. **Avaliação da estabilidade de nanoemulsões de betacaroteno a longo período de armazenamento**. 2016 Disponível em: < <https://www.feevale.br/Comum/midias/e43376d2-847e-4650-bd3b-2b17d1089464/Avalia%C3%A7%C3%A3o%20da%20estabilidade%20de%20nanoemuls%C3%B5es%20de%20betacaroteno%20a%20longo%20per%C3%ADodo%20de%20armazena%20mento.pdf> > Acesso em: 17 mar. 2018.

National Cancer Institute thesaurus. **Ascorbic Acid (Code C285)**. Disponível em: < https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&ns=NCI_Thesaurus&code=C285 > Acesso em: 17 de mar. 2018.

Pubchem. **Ascorbic Acid**. Disponível em: < <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54670067#section=Chemical-and-Physical-Properties> > Acesso em: 20 jul 2019.

Pubchem. **Poloxalene**. Disponível em: < <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24751#section=Analytic-Laboratory-Methods> > Acesso em: 17 mar. 2018.

SICHERI, R.; COITINHO, D. C.; MONTEIRO, J. B; COUTINHO, W. F. **Recomendações de alimentação e nutrição saudável para a população brasileira**. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 44, n. 3, p. 227-232, Junho, 2000. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302000000300007&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em 17 mar. 2018.

SOUZA, C. A. G.; et al. **Encapsulação do ácido L-ascórbico no biopolímero natural galactomanana por spray drying**: preparação, caracterização e atividade antioxidante. Química Nova, v. 38, n. 7, p. 877-883, ago., 2015b.

STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.; CHANG, C.; GAI, M. **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 316 p.

ZANETTI-RAMOS, B. G; PASA-CRECYNSKI, T. B. **O desenvolvimento da nanotecnologia: cen-rio mundial e nacional de investimentos**. Rev. Bras. Farm, Florianopolis, v. 89, p. 95-101, 2008.

Contatos: beatriz.zhu@hotmail.com e marcelo.guimaraes@mackenzie.com.br