República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102013031058-1 A2

(22) Data do Depósito: 03/12/2013

(43) Data da Publicação: 23/08/2016

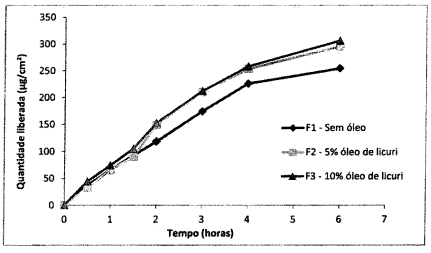
(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE PROMOÇÃO DA PERMEABILIDADE CUTÂNEA DE FÁRMACOS, COMPOSIÇÃO COSMECÊUTICA E MÉTODO DE PROMOÇÃO DA HIDRATAÇÃO CUTÂNEA

(51) Int. Cl.: A61K 8/97; A61K 47/44; A61P 17/16

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

(72) Inventor(es): LEILA BASTOS LEAL, DAVI PEREIRA DE SANTANA, GIOVANA DAMASCENO SOUZA, MARIA ALICE MACIEL TABOSA, ELAYNE KARINE SOUTO DE MELO, NOELY CAMILA TAVARES CAVALCANTI, DANILO CESAR GALINDO BEDOR, ELLISON NEVES DE LIMA

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA, MÉTODO DE PROMOÇÃO DA PERMEABILIDADE CUTÂNEA DE FARMACOS, COMPOSIÇÃO COSMECÉUTICA E MÉTODO DE PROMOÇÃO DA HIDRATAÇÃO CUTÂNEA
A presente invenção descreve métodos de alterar a quantidade de água no estrato córneo. Em um aspecto, a presente invenção revela uma composição farmacêutica que compreende óleo de Syagrus coronata e pelo menos um fármaco. Em outro aspecto, a presente invenção revela um método de promoção da permeabilidade cutânea de fármacos compreendendo as etapas de: misturar óleo de Syagrus coronata com pelo menos um fármaco, e contatar a composição formada com a pele de um indivíduo. Ainda, a presente invenção proporciona uma composição cosmecêutica que compreende óleo de Syagrus coronata e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em outro aspecto, a presente invenção compreende um método para promoção da hidratação que compreende contatar uma composição dermocosmética contendo óleo de Syagrus coronata com a pele de um indivíduo.



Relatório Descritivo

Composição Farmacêutica, Método de Promoção da Permeabilidade Cutânea de Fármacos, Composição Cosmecêutica e Método de Promoção da Hidratação Cutânea

Campo da Invenção

A presente invenção descreve métodos para alterar a quantidade de água no estrato córneo. Especificamente, em um aspecto a presente invenção revela uma composição farmacêutica que compreende óleo de *Syagrus coronata* e pelo menos um fármaco. Em outro aspecto, a presente invenção revela um método de promoção da permeabilidade cutânea de fármacos compreendendo as etapas de: misturar óleo de *Syagrus coronata* com pelo menos um fármaco, e contatar a composição formada com a pele de um indivíduo. Ainda, a presente invenção proporciona uma composição cosmecêutica que compreende óleo de *Syagrus coronata* e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em outro aspecto, a presente invenção compreende um método para promoção da hidratação que compreende contatar uma composição dermocosmética contendo óleo de *Syagrus coronata* com a pele de um indivíduo.A presente invenção se situa nos campos da Farmácia, Biologia e Farmacobotânica.

Antecedentes da Invenção

A pele é o órgão mais extenso do corpo humano, com uma área de superfície no indivíduo adulto de aproximadamente $2m^2$, que corresponde a aproximadamente 16% da massa corporal (ANTONIO, 2007; KEDE, SABATOVICH, 2003). Constitui uma barreira protetora, assegurando as relações entre o meio interior e exterior, imprescindível à existência de vida (CHIEN, 2005).

É a pele que determina a aparência, imprime caráter sexual e racial e protege o corpo pelo fato de se tratar de uma barreira dotada de resistência, semipermeabilidade e plasticidade (OLIVEIRA, 2009). É um órgão complexo

com diferentes tipos de células e estruturas, dividida em três camadas: epiderme, derme e tecido subcutâneo (HARDING et al., 2003). A epiderme é formada por um epitélio pavimentoso estratificado, que é sustentada e nutrida por uma camada espessa e resistente de tecido conjuntivo, denso e fibroelástico, denominado derme (CAMARGO JÚNIOR, 2006).

A camada mais externa da epiderme, denominada de estrato córneo, servecomo barreira altamente especializada e protege o corpo contra agentes tóxicos, invasão de microrganismos e, também, mais criticamente, evita a perda de água e de outras substâncias. O estrato córneo responde a variações ambientais, especialmente de umidade, a fim de manter-se hidratado adequadamente, regulando o fluxo e a retenção de água (HARDING et al., 2003).

A hidratação da pele pode afetar a função de barreira e exerce desse modoum efeito na difusão da água e na penetração de outras substâncias através doestrato córneo. A quantidade de água no estrato córneo é responsável pela flexibilidade, suavidade e plasticidade da pele (CORTE, 2006).

Os produtos com ação hidratante aplicados na pele, em geral, procuram alterar o teor de água da camada córnea, o que depende das propriedades de barreira e do gradiente de água através do estrato córneo (ROBERTS et al., 2008).

Os óleos vegetais são componentes usuais de produtos cosméticos, em virtude de algumas de suas propriedades, como baixo peso molecular e viscosidade, serem menos oclusivos que os óleos minerais, apresentarem boa penetração cutânea, melhor compatibilidade com a pele e por serem fonte de ácidos graxos essenciais e vitaminas (CORTE, 2006). Desse modo, o uso tópico aumenta a biossíntese desses lipídios, melhorando assim a função da barreira cutânea.

Essas características tornam os óleos vegetais bons candidatos à utilização em preparações cosméticas, podendo, inclusive, agirem como promotores de permeação, compostos desprovidos de ação farmacológica que

quando incorporados em uma formulação podem permear ou interagir com os componentes do estrato córneo, reduzindo a resistência da pele à difusão do fármaco e incrementar a atividade termodinâmica do mesmo.

A administração tópica é uma via alternativa à administração oral de ativos medicamentosos e oferece muitas vantagens, como a ausência de efeito de primeira passagem, o fato de ser indolor e a facilidade de aplicação (SILVA et al., 2009). No entanto, a eficácia clínica de um fármaco aplicado por via tópica depende, não só das suas propriedades farmacológicas, mas também da sua disponibilidade no local de ação. Desse modo, a utilização clínica de fármacos por esta via está limitada pela capacidade destes ultrapassarem a barreira da pele.

A permeação de substâncias na pele pode ser facilitada através de artifícios que diminuam a resistência oferecida pelo estrato córneo sem, contudo, causar danos à epiderme viável (PATHAN, SETTY, 2009). Os fármacos alcançam a epiderme viável, por um processo de difusão passiva, através de duas vias: a via transepidérmica ou a via transapêndices. A via transepidérmica constitui a principal via de permeação (ZAMPIERI, 2009).

Agentes físicos ou químicos podem ser utilizados para aumentar a velocidade de penetração cutânea de fármacos. Como promotores físicos podem ser citadas técnicas de iontoforese, sonoforese, eletropermeabilidade e magnetização (CHORILLI et al., 2007).

Os promotores de permeação químicos são excipientes, que incorporados em uma preparação tópica podem permear ou interagir com os componentes do estrato córneo, reduzindo a resistência da pele à difusão do fármaco e aumentando a atividade termodinâmica do mesmo (MARTINS, VEIGA, 2002; STORPIRTIS et al, 2009). À nível de estrato córneo, os promotores de permeação podem alterar as propriedades físico-químicas, a composição, organização de lipídios e proteínas ou mesmo interferir na permeabilidade por possuir capacidade de hidratação (SILVA et al, 2010).

O uso de ácidos graxos saturados e insaturados como promotores para a permeação de fármacos é de interesse tanto em liberação tópica como

transdérmica de fármacos, pois uma das vantagens desta classe de promotores é que eles são componentes endógenos da pele humana, incluindo oestrato córneo (CAROLLO, 2007).

De modo geral, as características de um promotor de absorção ideal são: não possuir atividade farmacológica, ser não tóxico, não-alergênico, não-irritante, possuir ação imediata previsível e reprodutível, ser compatível com o fármaco e demais excipientes, favorecer a solubilidade do fármaco, ter ação reversível ao ser removido da pele, não causar perda de eletrólitos, fluidos corporais e substâncias endógenas, ser inodoro, insípido, incolor, possuir boa capacidade sensorial de espalhabilidade na pele (AULTON, 2005; MARTINS, VEIGA, 2002; PATHAN, SETTY, 2009).

O Brasil apresenta um grande potencial produtivo de óleos vegetais, e o seu aproveitamento constitui fonte de alimentos e economia para o país. Entretanto, existem muitas espécies nativas pouco exploradas economicamente, principalmente, na região nordeste. Dentre os óleos existentes, o de licuri desperta interesse por sua ampla aplicabilidade.

O licuri (*Syagrus coronata*) é uma palmeira pertencente à família Arecaceae, típica da região nordeste, ocorrente principalmente em áreas do semi-árido e de caatinga, sendo bem conhecida pela população rural. De suas amêndoas se extrai um óleo com alto teor de ácidos graxos saturados e insaturados, de cadeias médias, o que confere a este óleo excelente espalhabilidade e penetração. (GOMES NETO et al., 2009; MIRANDA, 2011).

No âmbito científico e patentário foram realizadas buscas a fim de encontrar documentos publicados que foquem em soluções para aumentar a quantidade de água no estrato córneo baseadas no óleo vegetal extraído de *Syagrus coronata*. Contudo, não foram encontrados documentos antecipando ou sugerindo os ensinamentos da presente invenção, de forma que a solução aqui proposta possui todos os requisitos de patenteabilidade frente ao estado da técnica.

Sumário da Invenção

Em um aspecto, a presente invenção revela uma composição farmacêutica que compreende óleo de *Syagrus coronata* e pelo menos um fármaco.

Em uma configuração preferencial, o fármaco é de natureza hidrofílica, lipofílica ou anfifílica.

Em uma configuração preferencial, o óleo de *Syagrus coronata* está numa concentração que varia entre 0,5% em peso/peso e 30% em peso/peso.

Em uma configuração mais preferencial, a composição contém pelo menos 5% em peso/peso de óleo de *Syagrus coronata.*

Em uma configuração preferencial, a composição compreende adicionalmente pelo menos um composto escolhido do grupo que consiste em: antioxidante, tensoativo, agente de viscosidade, promotor de estabilidade, conservante microbiológico, umectante ou veículo.

Adicionalmente, a presente invenção proporciona uma composição cosmecêutica que compreende óleo de *Syagrus coronata* e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

Em uma configuração preferencial, a composição contém o óleo de *Syagrus coronata* numa proporção que varia de 1% a 99% em peso/peso.

Em uma configuração mais preferencial, a composição contém pelo menos 10% em peso/peso de óleo de *Syagrus coronata*.

Em uma configuração preferencial, a composição é na forma de solução, emulsão, emulsão fluida, sérum, creme, loção, gel ou emulgel.

Em uma configuração preferencial, a composição compreende adicionalmente pelo menos um composto escolhido do grupo que consiste em: antioxidante, tensoativo, agente de viscosidade, promotor de estabilidade, conservante microbiológico, umectante ou veículo.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona um método de promoção da permeabilidade cutânea de fármacos que compreende contatar a composição farmacêutica, conforme definida anteriormente, com a pele de um indivíduo

Ainda, a presente invenção provê um método de promoção da hidratação cutânea que compreende contatar a composição cosmecêutica, conforme definida anteriormente, com a pele de um indivíduo.

Estes e outros objetos da invenção serão imediatamente valorizados pelos versados na arte e pelas empresas com interesses no segmento, e serão descritos em detalhes suficientes para sua reprodução na descrição a seguir.

Breve Descrição das Figuras

A figura 1 mostra o perfil de liberação in vitro das formulações 1, 2 e 3 (n = 3), (Exemplo 1).

A figura 2 mostra operfil de liberação in vitro das formulações 4, 5 e 6 (n = 3), (Exemplo 1).

A figura 3 mostra o perfil de permeação cutânea in vitro através de biomembrana das formulações 1,2 e 3 (n = 4), (Exemplo 1).

A figura 4 mostra o perfil de permeação cutânea in vitro através de biomembrana das formulações 4,5 e 6 (n = 4), (Exemplo 1).

A figura 5 mostra os reogramas da formulação 1 (obtida no Exemplo 2) nos tempos inicial e 30 dias sob diversas condições de armazenamento.

A figura 6 mostra os reogramas da formulação 2 (obtida no Exemplo 2) nos tempos inicial e 30 dias sob diversas condições de armazenamento.

A figura 7 mostra os reogramas da formulação 3 nos tempos inicial e 30 dias e sob diversas condições de armazenamento (Exemplo 2).

A figura 8 mostra o gráfico das espalhabilidades das emulsões (Exemplo 2).

A figura 9 mostra a microfotografia da formulação 1 (Exemplo 2).

A figura 10 mostra a microfotografia da formulação 2 (Exemplo 2).

A figura 11 mostra a microfotografia da formulação 3 (Exemplo 2).

A figura 12 mostra o conteúdo aquoso do estrato córneo das regiões avaliadas dos antebraços antes e após 2 horas de uma única aplicação das formulações estudadas (Exemplo 2).

A figura 13 mostra o conteúdo aquoso do estrato córneo das regiões avaliadas dos antebraços antes e 20 dias de aplicação diárias das formulações (Exemplo 12.

Descrição Detalhada

Conforme já previamente descrito, a presente invenção apresenta métodos de aumentar o conteúdo aquoso do estrato córneo que compreendem contatar óleo de licuri (*Syagrus coronata*) com a pele de um indivíduo.

Em um aspecto, a presente invenção revela uma composição farmacêutica que compreende óleo de *Syagrus coronata* e pelo menos um fármaco.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona um método de promoção da permeabilidade cutânea de fármacos que compreende contatar a composição farmacêutica, conforme definida anteriormente, com a pele de um indivíduo

Ainda, a presente invenção provê um método de promoção da hidratação cutânea que compreende contatar a composição cosmecêutica, conforme definida anteriormente, com a pele de um indivíduo.

O contato do óleo de licuri (*S. coronata)* com a pele de um indivíduo promove um aumento significativo no conteúdo aquoso do estrato córneo, sendo, portanto, capaz de promover a hidratação, que é responsável por aumentar a flexibilidade, suavidade e plasticidade da pele. Além disso, altera sua função de barreira, exercendo um efeito na difusão da água e na penetração de substâncias através do estrato córneo.

A presente invenção possui inúmeras vantagens que consistem em: utilizar um óleo vegetal extraído de uma palmeira típica do nordeste brasileiro, proporcionando uma contribuição para o desenvolvimento da região em que se extrairá o referido óleo; utilizar um óleo com propriedades como baixo peso molecular e viscosidade, sendo assim menos oclusivo que os óleos minerais; possuir em sua composição componentes endógenos da pele humana, proporcionando melhor compatibilidade e menor ou nenhum efeito irritante em

relação a outros; utilizar uma matéria-prima de baixo custo; além de representar uma alternativa a outros óleos vegetais usualmente empregados para este fim.

São apresentadas a seguir algumas definições dos termos que são apresentados ao longo do pedido de patente.

Óleo de Licuri (*Syagrus coronata)*

O licuri (*Syagrus coronata*) é uma palmeira típica do semiárido nordestino. A espécie tem uma nítida preferência pelas regiões secas e áridas das caatingas, abrangendo o norte de Minas Gerais, ocupando toda a porção oriental e central da Bahia, até o sul de Pernambuco, incluindo também os estados de Sergipe e Alagoas. Outros nomes populares incluem Aricuri, nicuri, alicuri e ouricuri. Possui estipe não perfilhado de 3-10 metros de altura e 15-25 cm de diâmetro. Possui cinco fileiras de folhas com fibras grossas, chatas na bainha. Seus frutos são elipsóides, amarelados, também amarronzados, de 2,5 a 3,0 cm de comprimento, com mesocarpo suculento adocicado. Os frutos do licuri apresentam um alto de teor de lípidos (49,2%), possibilitando a extração, a partir de suas amêndoas, de um óleo composto por ácidos graxos, saturados de cadeias médias (ácidos caprílico, cáprico e láurico).

O óleo de licuri, no contexto da presente invenção, pode ser obtido por qualquer um dos processos de extração conhecidos na técnica. Preferencialmente, pode ser obtido por extração através de uma prensa hidráulica manual.

O óleo de licuri possui teor de hidrogênios vinílicos de 0,825; massa molecular de 828,24 g/mol; índice de iodo de 12,64 gI_2/100g; índice de saponificação que varia entre 200,00mgKOH/g e 210,00mgKOH/g, preferencialmente variando entre 203,12 mgKOH/g e 208,01 mgKOH/g;índice de acidez variando entre 2,5 mgKOH/g e 3,0 mgKOH/g, preferencialmente variando entre 2,7524 mgKOH/g e 2,911 mgKOH/g; contendo aproximadamente 0,24% de matéria insaponificável; com índice de peróxidos de aproximadamente 5,8 mmol/kg.

Método de promoção da permeabilidade cutânea de fármacos

O método de promoção da permeabilidade cutânea de fármacos compreende as etapas de:

a) misturar óleo de *Syagrus coronata* com pelo menos um fármaco, e

b) contatar a composição formada com a pele de um indivíduo.

A composição formada contém pelo menos um fármaco como composto ativo e óleo de licuri como excipiente para promoção da permeação do dito fármaco.

O método compreende, opcionalmente, a adição de outros excipientes farmaceuticamente aceitáveis conhecidos na técnica.

Permeabilidade cutânea de fármacos

A permeabilidade cutânea de fármacos consiste na capacidade de um fármaco de atravessar barreiras da pele. A permeação cutânea se mostra necessária nas vias de administração tópica de fármacos, em que o fármaco, para atingir seu local de ação, precisa ultrapassar as barreiras cutâneas.

Estrato córneo

O estrato córneo é a camada mais externa da pele, e representa uma barreira à permeação de fármacos e outras substâncias químicas, microrganismos e agentes físicos. É a camada mais superficial da epiderme, e é constituído por varias camadas e células mortas, anucleadas, denominadas corneócitos, que estão ligadas por uma matriz extracelular composta por bicamada lipídica. Contém apenas 20% de água, sendo caracterizado como uma barreira lipofílica.

Fármaco

No contexto da presente invenção, fármaco compreende qualquer substância química dotada de ação biológica. O fármaco pode ter caráter hidrofílico, lipofílico ou anfifílico.

Método de promoção da hidratação cutânea

Sendo assim, o método de promoção da hidratação cutânea consiste em contatar uma composição dermocosmética contendo óleo de *Syagrus coronata* com a pele de um indivíduo.

Hidratação cutânea

A hidratação da pele consiste na quantidade de água presente no tecido, principalmente na camada mais externa, estrato córneo. A quantidade de água é responsável pela flexibilidade, suavidade e plasticidade da pele.

Flexibilidade da pele

A flexibilidade da pele, no contexto da presente invenção, consiste na capacidade dos tecidos corporais esticarem sem danos ou lesões e com ampla movimentação.

Suavidade da pele

A suavidade da pele, no contexto da presente invenção, consiste num aspecto sensorial e está relacionada à maciez e delicadeza da pele, aspectos qualitativos que refletem a hidratação da pele.

Plasticidade da pele

A plasticidade da pele, no contexto da presente invenção, consiste num aspecto qualitativo, indicativo de uma pele hidratada, e está diretamente relacionada à capacidade de distensão da pele.

Composição cosmecêutica

No contexto da presente invenção, a composição cosmecêutica é uma composição que compreende pelo menos um composto fisiologicamente ativo; sendo a dita composição formulada para aplicação tópica, e que possui ação no estrato córneo.

Em uma configuração preferencial, a composição contém o óleo de *Syagrus coronata* numa proporção que varia de 1% a 99% em peso/peso.

Em uma configuração mais preferencial, composição contém pelo menos 10% em peso/peso de óleo de *Syagrus coronata*.

Em uma configuração preferencial, a composição cosmecêutica é na forma de solução, emulsão, emulsão fluida, sérum, creme, loção, gel ou emulgel

Em uma configuração preferencial, a composição cosmecêutica compreende adicionalmente pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, sendo estes bem conhecidos na técnica. Exemplos não-limitantes de excipientes farmaceuticamente aceitáveis consistem em: antioxidante,

tensoativo, agente de viscosidade, promotor de estabilidade, conservante microbiológico, umectante, veículo, entre outros.

Realizações Preferenciais

Os exemplos aqui mostrados têm o intuito somente de exemplificar uma das inúmeras maneiras de se realizar a invenção, contudo sem limitar, o escopo da mesma.

Exemplo 1: Avaliação in vitro do óleo de licuri como promotor da permeação cutânea do lapachol e do diclofenaco sódico

O lapachol (4-hidroxi-3-(3-metilbut-2-enil)-naftaleno-1,2-diona) é uma quinona natural que pode ser isolada a partir de muitas espécies de Bignoniaceae encontradas no Brasil (SILVA JÚNIOR et al.,2011). É um póamarelo,ligeiramente ácido, altamente lipofílico, com uma solubilidade limitadaem água,mas bastantesolúvelemsoluções alcalinas. Uma série de estudos tem examinado esta quinona natural, incluindo a sua ação anticancerígena, antiviral, antimicrobiano, anti-malária, bem como sua significativa atividade anti-inflamatória (EYONG et al.,2008; LIRAetal.,2008; OLIVEIRAetal.,2010).

O diclofenaco sódico é anti-inflamatório não esteroide derivado do ácido fenilacético, indicado para uso em condições dolorosas crônicas e agudas, inflamação pós-operatória e pós-traumática, aliviando a dor e diminuindo a reação inflamatória e o edema (TODD & SORKIN, 1988). O diclofenaco também foi usado como modelo de fármaco, devido à sua característica hidrofílica que dificulta sua absorção transdérmica (ESCRIBANO et al, 2003).

O potencial do óleo de licuri como promotor de permeação foi avaliado através da comparação entre a quantidade de lapachol e diclofenaco sódico (fármacos utilizados como marcadores lipofílico e hidrofílico, respectivamente) liberada e permeada das formulações contendo, ou não, óleo de licuri.

O perfil de liberação de cada fármaco foi definido empregando células de difusão tipo Franz com membranas artificiais; e para a avaliação da permeação cutânea *in vitro*, optou-se pelo emprego da pele de cobra da espécie *Boa*

constrictor. A pele de cobra é utilizada quando se investiga a alteração biofísica de formulações ou promotores de permeação cutânea. Considerando a composição, disposição lipídica e o fluxo de evaporação de água, o estrato córneo humano e a pele de cobra apresentam similaridades importantes que credenciam a pele deste animal como modelo alternativo de estrato córneo (BABY et al., 2008).

Para a avaliação do óleo de licuri como promotor de permeação, foram preparadas seis formulações, em quatro delas o óleo de licuri estava presente em diferentes concentrações como um excipiente farmacêutico para promoção da permeação cutânea dos fármacos em estudo, conforme demonstrado nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1: Formulações com marcador lipofílico

Formulações	**1**	**2**	**3**
Lapachol (%)	0,5	0,5	0,5
Óleo de licuri (%)	--	5	10
Carbopol (%)	0,5	0,5	0,5
Etanol/glicerina (70/30) (%)	40	40	40
Água q.s.p (g)	100	100	100

Tabela 2: Formulações com marcador hidrofílico

Formulações	**4**	**5**	**6**
Diclofenaco sódico (%)	1,5	1,5	1,5
Óleo de licuri (%)	--	5	10
Carbopol (%)	0,5	0,5	0,5
Etanol/glicerina (70/30) (%)	40	40	40
Água q.s.p (g)	100	100	100

Estudo de liberação e permeação in vitro

O estudo de liberação e permeação *in vitro* do lapachol e diclofenaco foi realizado utilizando células de difusão tipo Franz com área difusional de 1,15 cm^2, volume de ± 6 mL, usando membranas artificiais hidrofílicas de acetato de celulose 0,45 µm para o estudo de liberação e pele de cobra *Boa constrictor* para o estudo de permeação. O compartimento receptor foi preenchido com tampão fosfato pH 7,4 num sistema composto de seis células individuais conectadas a um banho termostatizado à 37 ± 0,5 °C sob agitação constante em agitador magnético por um período de 6 horas para perfil cinético de liberação e de 24 horas para perfil cinético de permeação. As membranas foram colocadas na parte superior da célula receptora. Previamente à realização do estudo, as membranas foram hidratadas em tampão fosfato pH 7,4 por um período de 12 horas. No compartimento doador, foram aplicados 500 mg da formulação diretamente sobre a membrana. As amostras da solução receptora foram coletadas nos seguintes tempos 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0 e 6,0 horas para o perfil cinético de liberação e 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10; 12 e 24 horas para o estudo de permeação. Foram coletados volumes de 3mL (estudo de liberação) e 1 mL (ensaios de permeação), da solução receptora, sendo imediatamente reposto o meio receptor com tampão fosfato pH 7,4 para manutenção da condição *sink* do sistema.

Após cada coleta, as amostras foram quantificadas por espectrofotometria no ultravioleta para a avaliação da liberação e para o estudo de permeação através de CLAE – UV. As metodologias foram validadas conforme RE nº 899/03 – ANVISA.

A quantidade corrigida do fármaco permeado foi dividida pela área de pele utilizada (1,15 cm^2) e esses valores foram plotados em função do tempo (µg/cm2 x tempo) para visualização do perfil de liberação e permeação dos fármacos.

Quantificação dos fármacos no fluido receptor

Quantificação por espectrofotometria UV

Para o estudo de liberação a quantificação dos fármacos foi realizada por espectrofotometria em 278nm para o lapachol e 283nm para o diclofenaco. Uma curva de calibração no intervalo de concentrações de 0,1 – 20 µg/mL foi preparada a partir de uma solução mãe em solução tampão fosfato pH 7,4 100 µg/mL.

As metodologias foram validadas segundo RE n° 899/03 da ANVISA (BRASIL, 2003), onde a linearidade do método foi verificada nas concentrações de 0,1; 0,5; 1,0; 5,0; 10 e 20 µg/mL, sendo a concentração de 10 µg/mL equivalente a 100% de concentração teórica.

Quantificação dos fármacos por CLAE-UV

A análise de teor dos fármacos foi realizada utilizando cromatógrafo líquido Shimadzu com controlador SCL-10, auto Injetor SIL-10AD, bomba LC-10AD e UV-VIS Detector SPD-10AV. Para o doseamento do lapachol a fase móvel composta por metanol e ácido acético 5% (80:20 v/v), bombeada sob fluxo de 1,0 mL/min,volume de injeção de 20 µL e detecção por ultravioleta em comprimento de 278 nm, com tempo de análise de 5 minutos (FONSÊCA et al., 2004). Quanto ao doseamento do diclofenaco, a fase móvel composta de metanol: ácido acético solução de água de 3% v / v (74:26), foi bombeada sob fluxo de 1,0 mL/min,volume de injeção de 30 µL e detecção por ultravioleta em comprimento de 283 nm (LOPES et al., 2008).

Cálculo do fluxo (J) e do coeficiente de permeabilidade (Kp)

O fluxo (µg/cm²/h) foi calculado a partir do coeficiente de inclinação da reta que obteve um coeficiente de correlação linear superior a 0,9. O *Kp*foi calculado através da relação entre o fluxo e a concentração do fármaco no compartimento doador (OLIVEIRA et al., 2010).

Resultados e Discussão

Observando o perfil de liberação do lapachol (Figura 1) e do diclofenaco (Figura 2) *in vitro*, é possível verificar que a difusão do fármaco a partir das formulações que contém óleo de licuri, foi maior em relação à formulação sem óleo. Alguns fatores podem influenciar a penetração cutânea de fármacos, dentre eles, um dos mais importantes é a viscosidade da formulação (LIRA,

2003; WANG et al, 2001). Neste caso específico, as formulações 1, 2 e 3, apresentaram viscosidades semelhantes, 26.95, 26.55 e 27.1 (Pa.s), respectivamente. As formulações 4, 5 e 6, também apresentaram viscosidades próximas, 28.23, 27.825 e 27.65 (Pa.s), respectivamente Dessa forma, observa-se que a viscosidade não foi o fator determinante para a menor difusão do fármaco a partir da formulação sem óleo. As Figuras 1 e 2 mostram ainda que os perfis de liberação das formulações não apresentaram diferenças significativas no intervalo de confiança de 95%.

Para a avaliação da permeação *in vitro* do fármaco, foi escolhida como biomembrana, a pele da região dorsal de cobra *Boa constrictor.* A utilização de pele de cobra como modelo de biomembrana, apresenta vantagens por possuir similaridades quanto à composição lipídica e a permeabilidade aquosa do estrato córneo humano, sendo útil quanto ao fornecimento de dados reprodutíveis (NUNES et al, 2005).

Os resultados do estudo de permeação (Figuras 3 e 4) corroboram com os resultados do estudo de liberação, uma vez que as formulações com óleo apresentaram maior perfil de permeação em relação à formulação sem óleo. No entanto, foi perceptível que não só a presença, mas o aumento da concentração do óleo na formulação, promoveram o aumento da quantidade de fármaco no compartimento receptor.

O modelo cinético de ordem zero apresentou um maior coeficiente de correlação (r^2 0,9719 - 0,9908), indicando que o fluxo independe da concentração do fármaco (CARVALHO, 2012; SILVA et al, 2009).

Conclusão

Os resultados deste trabalho mostraram que o óleo de licuri, nas concentrações utilizadas, influenciou de forma significativa a permeação do lapachol e do diclofenaco através do modelo de biomembrana empregado. Diante disto, o óleo de licuri apresentou-se como um bom candidato a promotor de absorção cutânea de fármacos lipofílicos e hidrofílicos.

Exemplo 2: Desenvolvimento de emulsões cosméticas hidratantes contendo óleo de licuri, avaliação da estabilidade física e dos efeitos hidratantes na pele humana por bioengenharia cutânea

Desenvolvimento das formulações

Foram preparadas três formulações contendo óleo de licuri. Para caracterização da estabilidade, as amostras foram examinadas macroscopicamente e submetidas às análises de pH, centrifugação, sentido de fase, tamanho de gotícula, espalhabilidade, pH e reologia.

No que diz respeito ao delineamento do estudo clínico, foi avaliado o poder hidratante de formulação contendo óleo de licuri, comparando-a com a formulação veículo e com a mesma formulação contendo óleo de amêndoas doces (OAD), utilizando o *Corneometer®*, que mede o conteúdo aquoso do estrato córneo, baseado no princípio da medida da capacitância elétrica. A formulação nº3 apresentou-se mais estável com propriedades pseudoplásticas e tixotrópicas. Foi possível observar que as formulações com óleo de licuri e OAD apresentaram um aumento significativo no conteúdo aquoso do estrato córneo após única aplicação e com uso diário durante 20 dias, quando comparadas com os valores basais.

As emulsões foram preparadas utilizando óleo de licuri, BHT como antioxidante, Span80 e Tween 80 como tensoativos, carbopol 940 e/ou hidroxietilcelulose como agentes de viscosidade e promotores da estabilidade, metilparabeno e propilparabeno como conservantes microbiológicos, em concentrações demonstradas na Tabela 1. A proporção dos tensoativos foi definida em estudo previamente realizado para a determinação do EHL crítico do óleo de licuri utilizando este par de tensoativos, resultando em um valor de EHL 11,8.

Tabela 1: Formulações de emulsões com óleo de licuri

Matérias-primas	Concentração das matérias-primas (p/p)		
	Form. nº1	Form. nº 2	Form. nº 3
Óleo de licuri	10,0%	10,0%	10,0%

Span 80	1,5%	1,5%	1,5%
Tween 80	3,5%	3,5%	3,5%
Hidroxietilcelulose	0,2%	--	--
Carbopol	0,4%	0,5	0,6
Metilparabeno	0,18%	0,18%	0,18%
Propilparabeno	0,02%	0,02%	0,02%
BHT	0,1%	0,1%	0,1%
Essência de frutas exóticas	0,05%	0,05%	0,05%
Água q.s.p	100g	100g	100g

As emulsões foram preparadas aquecendo-se as fases separadamente à temperatura não superior a 70°C. Dipersou-se na fase aquosa a hidroxietilcelulose e o Carbopol 940, seguido do ajuste do pH (pH 5,5 – 6,0) com uma solução de NaOH 20% p/v. A este sistema verteu-se a fase oleosa, submetendo-o à agitação a 1000 rpm (agitador mecânico Fisatom 713D) por 20 minutos. Finalizado o processo de agitação as emulsões foram acondicionadas em recipientes plásticos.

Estabilidade acelerada das emulsões

O estudo de estabilidade acelerada seguiu o método proposto pelo Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2004), com a finalidade de obter informações sobre a estabilidade das emulsões no menor tempo possível.

A duração do estudo foi de 30 dias. As amostras (triplicadas) foram submetidas ao aquecimento em estufa à 50 ± 2°C, ao resfriamento em refrigeradores à -5 ± 2°C, à temperatura ambiente sob ao abrigo da luz. As amostras foram analisadas após a fabricação,no tempo de 24 horas e aos 15° e 30° dias. Os parâmetros avaliados foram: características organolépticas (aspecto, cor e odor), separação de fase por centrifugação, sentido de fase e pH.

Avaliação organoléptica

As formulações foram avaliadas visualmente para verificarse ocorreram modificações macroscópicas, tais como: separação de fase, formação de grumos, precipitados; bem como a cor e o odor em relação ao padrão estabelecido.

As emulsões submetidas aos ensaios de estabilidade demonstraram semelhança, no que se refere à cor, odor e aparência, em relação às emulsões recentemente elaboradas, independente das condições e períodos de armazenamento.

Sentido de fase

O teste de diluição foi realizado com o objetivo de identificar o tipo de emulsão água/óleo ou óleo/água (A/O ou O/A) (SILVA, 1997).

Todas as emulsões apresentaram sentido óleo/água (o/a), mesmo quando submetidas a tratamentos térmicos. Confirmando a predominância do tensoativo de características hidrofílicas nas emulsões.

Centrifugação

Em tubo de ensaio cônico graduado para centrífuga (Centribio 80 2B)foram adicionados 10,0 g de cada amostra e submetidas à centrifugação a 3500 rpm durante trinta minutos.

As emulsões mantiveram-se estáveis nos ensaios de centrifugação, não apresentando cremeação, tão pouco separação de fase, dessa forma,a velocidade de centrifugação não provocou alterações no sistema.

Determinação do pH

O pH das formulações foi verificado utilizando um pHmetro digital modelo Hanna pH 21, previamente calibrado com soluções tampão fosfato pH 4,0 e 7,0 a uma temperatura de 25 °C.

O pH das emulsões em estudo foi ajustado para valores entre 5,5 e 6,0 e acompanhado durante os estudos de estabilidade. Os valores obtidos estão expressos na Tabela 2.

Tabela 2: Valores dos pHs das emulsões armazenadas sob diferentes condições e períodos.

	24 horas	15 dias	30 dias

	F1	F2	F3	F1	F2	F3	F1	F2	F3
Controle	5,70	5,95	5,60	5,74	5,90	5,45	5,62	5,87	5,49
Estufa	5,72	6,02	5,54	5,81	5,98	5,51	5,90	5,67	5,46
Refrigerador	5,65	5,91	5,58	5,72	5,89	5,45	5,64	5,81	5,62

Controle (temperatura ambiente); Estufa (50 ± 2°C); Refrigerador (-5 ± 2°C).

O pH deve assegurar a estabilidade dos ingredientes de uma formulação, sua eficácia e segurança (BRASIL, 2004), bem como ter compatibilidade com os fluidos biológicos de acordo com a via de administração pretendida. É importante acompanhar o pH de uma formulação de acordo com o tempo porque a maior estabilidade dos sistemas ocorre quando estes são mantidos dentro de uma pequena variação de pH.

As formulações estudadas tiveram o pH ajustado para valores levemente ácidos, em razão de esta ser a faixa de pH ideal para as finalidades propostas, e ainda, para otimizar a viscosidade do polímero utilizado. De acordo com os resultados demonstrados na Tabela 2 observa-se que as emulsões armazenadas nos períodos (24 horas, 15 e 30 dias) e em condições diversas de temperatura (ambiente, 50± 2°C e -5 ± 2°C), não apresentam variação significativa de pH, quando comparadas com o pH das emulsões recentemente obtidas ($p>0,05$). No entanto, observa-se uma discreta diminuição do pH das emulsões armazenadas em estufa e em refrigerador. Segundo Masmoudiet al. (2005), a diminuição do pH pode representar uma oxidação da fase oleosa com formação de hidroperóxidos ou mesmo a hidrólise de triglicerídeos levando à formação de ácidos graxos.

Estudo da estabilidade física por determinação do comportamento reológico

Para a avaliação da estabilidade física das formulações objeto de estudo, estas foram novamente preparadas 24 horas antes da primeira análise e acondicionadas em potes plásticos opacos, sendo então armazenadas no ambiente(25°C) e em estufa termostatizada a 45°C por um período de 30 dias.

Nos tempos 0 e 30 dias foram retiradas amostras das formulações que permaneceram por 24 horas em temperatura ambiente, para a determinação da viscosidade e do comportamento reológico (CAMARGO JÚNIOR, 2006).

As propriedades reológicas e a viscosidade das formulações foram avaliadas com auxílio de viscosímetro rotacional da marca Rheology International.Procederam-se às análises utilizando15 gramas das amostras e spindle ASTM 7. Todas as medidas foram efetuadas a 25°C e utilizando velocidade de rotação, progressivamente maiores (5–50 rpm), para se obter a curva ascendente.

O procedimento foi repetido no sentido inverso com velocidades, progressivamente menores (50–5 rpm), para se obter a curva descendente. Os gráficos obtidos relacionam valores de velocidade de cisalhamento (1/s) e valores de tensão de cisalhamento (N/m²). A viscosidade aparente de cada formulação foi verificada com velocidade de rotação do spindle a 30 rpm.

O estudo do comportamento reológico das formulações objeto de estudo foi avaliado por meio dos reogramas (Figuras 5 a 7) e dos valores de viscosidade aparente (Tabela 3), obtidos ao longo do período de 30 dias.

Tabela 3: Valores da viscosidade aparente (Pa/s) das emulsões nos tempos inicial e 30 dias sob diversas condições de armazenamento.

	T0	30 dias à 25°C	30 dias à 45°C
F1	14,6	13,9	12,1
F2	20,4	17,1	15,4
F3	23,7	23,2	21,9

Os valores de viscosidade aparente obtidos mostram que a viscosidade de todas as formulações decresceu durante o período de estudo. As formulações de nº 1 e 2 a presentaram redução nos valores de viscosidade no ambiente e quando submetidasà temperatura de 45 °C. A formulação de nº3 apresentou maior viscosidade aparente e menor variação deste valor nos períodos e nas condições estudadas.

De acordo com Aulton (2005), o aumento da temperatura leva à diminuição da viscosidade aparente e ao aumento da motilidade cinética, tanto da fase dispersa,quanto do próprio agente emulsionante na interface óleo/água, fazendo com que a barreira energética seja facilmente vencida, aumentado, assim, o número de colisões entre as gotículas.

Durante o período de análise, os reogramas das formulações de nº 2 e 3 praticamente não apresentaram alterações significativas, tais como picos de instabilidade. Entretanto, apresentaram pequenas variações em relação ao perfil dos reogramas obtidos no tempo inicial e uma discreta área de histerese, conferindo-lhes características tixotrópicas.

Todas as formulações apresentaram comportamento pseudoplástico, ou seja, índice de fluxo menor que 1, o que é uma característica interessante para emulsões, pois os valores de viscosidade são reduzidos com o aumento da tensão de cisalhamento, facilitando o seu espalhamento na pele ((MORAIS et al., 2005). Tal comportamento é frequente em formulações que contém gomas naturais ou sintéticas e polímeros (FERRARI et al., 2008).

A tixotropia é uma variável da viscosidade dependente do tempo. Este parâmetro fornece informações da capacidade e do tempo necessário para o produto retornar à sua estrutura após a retirada da tensão (LEONARDI et al., 2009).

Esta característica é desejável, pois os produtostixotrópicos tornam-se mais fluidos, facilitando a espalhabilidade e recuperam a viscosidade original ou parcial, com o término da tensão, evitando assim que o produto escorra sobre a pele (CORRÊA et al., 2005). O fenômeno de tixotropia da emulsão deve-se provavelmente ao aumento mobilidade cinética das gotículas após agitação mecânica, fato que propicia a diminuição da viscosidade e após o encerramento da agitação, as gotículas tendem retornar a condição inicial sob influência do movimento browniano (AULTON, 2005).

Determinação da espalhabilidade

A determinação da espalhabilidade foi realizada por método adaptado de Borghetti e Knorst (2006). Em uma placa de vidro disposta sobre papel

milimetrado, aplicou-se 0,5 g da amostra de cada preparação e sobre a amostra foi colocada uma placa de vidro de peso conhecido. Após um minuto de espalhamento, o diâmetro foi aferido em posições opostas e calculado o diâmetro médio. Subsequentemente, o mesmo procedimento foi repetido até um total de 5 placas. Os resultados foram expressos em espalhabilidade da amostra em função do peso aplicado, de acordo com a equação abaixo:

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

Onde, Ei = espalhabilidade da amostra para um determinado peso i (mm^2);

d = diâmetro médio (mm).

Os valores de espalhabilidade obtidos para as emulsões, em função do peso adicionado estão representados na Figura 8.

A espalhabilidade, definida como a expansão de uma formulação semi-sólida sobre uma superfície após um determinado período de tempo, é uma das características essenciais das formas farmacêuticas destinadas à aplicação tópica, pois está intimamente relacionada com a aplicação destas formulações no local de ação (Knorst, 1991).

Os valores de espalhabilidade entre as formulações mostraram-se bastante semelhantes não havendo diferenças estatisticamente significativas entre os valores da espalhabilidade das três emulsões ($p<0,05$). Contudo, a formulação de nº1 obteve maior valor de espalhabilidade que a formulação de nº 2 e esta maior que a de nº 3, corroborando com os valores de viscosidade apresentados, uma vez que a espalhabilidade e a viscosidade são inversamente proporcionais.

As emulsões cosméticas devem se espalhar rapidamente durante a aplicação. A aceitação pelo consumidor é dada pela aparência, sensação pelo contato inicial com a pele, espalhabilidade e oleosidade residual após a aplicação (CORTE, 2006).

Análise do tamanho das gotículas das emulsões

As amostras foram observadas em microscópio óptico Bioval com objetivas de 10, 40 ou 100x de magnitude e uma ocular de 10 aumentos, onde foi feita a aferição do diâmetro de 100 gotículas com régua em escala micrométrica acoplada à ocular (COELHO, 2005).

A observação microscópica das gotículas é uma técnica vantajosa para se obter informações sobre a uniformidade da fase interna da emulsão (COELHO, 2005). As figuras 9 a 11 mostram a dispersão das gotículas na fase contínua. O tamanho médio das gotículas foi3,6 µm (±2,0), 3,2 µm (±1,5) e 2,5 µm (±1,0) para as formulações 1, 2 e 3, respectivamente. As formulações 1 e 2 mostraram gotículas bem formadas, mas com grande variação de tamanho, portanto é grande a possibilidade de os menores agregarem-se aos maiores desestabilizando o sistema rapidamente. Na formulação 3 a distribuição de tamanho dos glóbulos é mais homogênea, e, assim, maior a estabilidade do sistema emulsionado.

Avaliação do efeito hidratante das formulações na pele humana

Para a realização deste estudo foi utilizado o equipamento Corneometer (Courage&Khazaka), que mede o conteúdo aquoso do estrato córneo, baseado no princípio da medida da capacitância elétrica, ou seja, na variação da constante dielétrica da água. Os resultados são fornecidos em unidades arbitrárias (UA) onde se estima que 1 UA corresponda a 0,2 - 0,9mg de água por grama de estrato córneo.

Foi avaliado o poder hidratante de formulação contendo óleo de licuri, comparando-a com a formulação veículo e com a mesma formulação contendo óleo de amêndoas doces (OAD), utilizado como referência por suas reconhecidas qualidades cosméticas, suavizante e tonificante da pele seca, apresentando excelente ação emoliente (SILVA, 1997).

A região escolhida para a realização dos estudos foi a porção inferior média dos antebraços de 20 voluntárias, previamente selecionadas.

Foram efetuadas 10 medições em cada região dos antebraços das voluntárias, sendo calculada a média dos valores obtidos. O número de medições realizadas foi determinado conforme o tamanho da região estudada,

de tal forma a garantir que todo o local fosse avaliado (CAMARGO JÚNIOR, 2006).

As voluntárias apresentavam idades entre 20 e 40 anos,ausência do hábito de fumar, não apresentavam alterações hormonais significativas como menopausa, hiper ou hipotireoidismo, entre outros e não apresentavam nenhum tipo de alergia ou dermatose nas regiões dos antebraços. As voluntárias não usaram nos antebraços produto cosmético algum 24 horas antes dos experimentos.

Os experimentos foram realizados em sala climatizada, com temperatura ambiente de 20 °C ± 5 °C e umidade relativa do ar de 50 ±5%. As voluntárias permaneceram 15 minutos nesse local, antes das medidas da hidratação cutânea.

Os dados foram analisados estatisticamente para a discussão dos resultados obtidos.

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco/Brasil, sob o registro CEP/CCS/UFPE Nº 167/11 e SISNEP FR – 417180. Todas as voluntárias leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declarando que estavam plenamente de acordo em participar desta pesquisa, estando cientes dos procedimentos, dos riscos e dos benefícios.

Avaliação dos efeitos das formulações após uma única aplicação

Neste estudo, para a determinação dos efeitos imediatos, as formulações foram aplicadas nos antebraços de 20 voluntárias, sendo realizadas medidas antes(valores basais)e após 2 horas da aplicação única, do conteúdo aquoso do estrato córneo.

O antebraço direito foi subdividido em duas regiões (25 cm^2), onde foram aplicadas, a formulação veículo e a formulação veículo acrescida de 10% de óleo de amêndoas doces. Em uma área também de 25 cm^2, no braço esquerdo, foi aplicada a formulação veículo acrescida de10% do óleo de licuri. Essas regiões e as formulações aplicadas nas mesmas foram randomizadas

entre as voluntárias a fim de minimizar as diferenças entre as análises (DAL' BELO et al., 2006).

Avaliação dos efeitos das formulações a longo prazo

Para a realização do estudo a longo prazo, 20 voluntárias levaram para suas casas duas das três formulações estudadas, que foram aplicadas uma em cada antebraço, duas vezes ao dia, por um período de 20 dias. As duas formulações objeto estudo (formulação com10%óleo de licuri e outra acrescida de 10% de óleo de amêndoas doces) foram fornecidas às voluntárias de forma randomizada, a fim de minimizar as diferenças entre as análises. Após 20 dias as voluntárias retornaram ao laboratório para a realização de novas medidas do conteúdo aquoso do estrato córneo.

A fim de evitar engano durante a aplicação pelas voluntárias, estas foram instruídas adequadamente em termos de quantidade a ser aplicada de cada formulação na sua região específica.

Os resultados obtidos na avaliação dos efeitos das formulações após uma única aplicação e após 20 dias foram submetidos à análise estatística para verificar se as alterações observadas com a aplicação das formulações foram estatisticamente significativas e estão demonstrados nas tabelas 4 e 5 e figuras 12 e 13.

Tabela 4: Conteúdo aquoso do estrato córneo das regiões avaliadas dos antebraços após uma única aplicação das formulações estudadas

Tempo	Regiões avaliadas	Média
Antes	1- veículo	35,114
	2- veículo + 10% óleo de licuri	37,319
	3- veículo + 10% óleo de amêndoas	35,481
Após 2 horas	1- veículo	36,598
	2- veículo + 10% óleo de licuri	46,789
	3- veículo + 10% óleo de amêndoas	42,961

De acordo com os resultados é possível observar que, após 2 horas da aplicação apenas as formulações acrescidas com 10% de óleo de licuri e 10%

de óleo de amêndoas doces aumentou o conteúdo aquoso do estrato córneo significativamente em relação aos valores basais. Não havendo diferenças estatisticamente significativas entres os perfis de hidratação dessas duas formulações ($p<0,05$).

Tabela 5: Conteúdo aquoso do estrato córneo das regiões avaliadas dos antebraços antes e 20 dias de aplicação diárias das formulações

Tempo	Regiões avaliadas	Média
Antes	1- veículo + 10% óleo de licuri	36,218
	2- veículo + 10% óleo de amêndoas	37,354
Após 20 dias	1- veículo + 10% óleo de licuri	44,960
	1- veículo + 10% óleo de amêndoas	45,729

Os resultados obtidos na avaliação dos efeitos a longo prazo mostraram que ambas as formulações provocaram um aumento significativo do conteúdo aquoso do estrato córneo após 20 dias de aplicação. E mais uma vez, não houve diferenças estatisticamente significativas entres os perfis de hidratação das duas formulações ($p<0,05$).

A avaliação dos efeitos imediatos de produtos cosméticos é de grande importância, uma vez que permite verificar a ação destes produtos na pele logo após a sua aplicação. Da mesma forma, avaliar um produto dermocosmético nas reais condições de uso permite a elucidação científica dos seus efeitos na pele a longo prazo (CAMARGO JÚNIOR, 2006).

Os resultados foram expressos em unidades arbitrárias e segundo o manual do equipamento Corneometer valores abaixo de 30 representam pele muito seca, entre 30 e 45 pele seca e valores superiores a 45, pele suficientemente hidratada.

Portanto, percebe-se que a utilização das formulações contendo óleos vegetais contribuiu de forma significativa para melhorara hidratação da pele das voluntárias, que, em geral, apresentava-se como pele seca.

Quando se atribui a um produto um benefício específico é necessário possuir dados comprobatórios que atestem a qualidade, segurança e eficácia (BRASIL, 1999).

Desse modo, as técnicas de Bioengenharia Cutânea têm ocupado umaposição de destaque para a avaliação da eficácia de produtos cosméticos, pois consistem na determinação dascaracterísticas biológicas e funcionais da pele através da medição rigorosa de determinadas variáveis, por métodos cientificamente comprovados e não invasivos (DOBREV, 2005; RODRIGUES, 1996).

Reivindicações

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE PROMOÇÃO DA PERMEABILIDADE CUTÂNEA DE FÁRMACOS, COMPOSIÇÃO COSMECÊUTICA E MÉTODO DE PROMOÇÃO DA HIDRATAÇÃO CUTÂNEA

1. Composição farmacêutica **caracterizada** por compreender óleo de *Syagrus coronata* e pelo menos um fármaco.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** por conter óleo de *Syagrus coronata* numa concentração que varia entre 0,5% em peso/peso e 30% em peso/peso.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizada** por compreender adicionalmente pelo menos um composto escolhido do grupo que consiste em: antioxidante, tensoativo, agente de viscosidade, promotor de estabilidade, conservante microbiológico, umectante ou veículo.

4. Composição cosmecêutica **caracterizada** por compreender óleo de *Syagrus coronata* e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizada** por compreender óleo de *Syagrus coronata* numa proporção que varia de 1% a 99% em peso/peso.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 4 ou 5, **caracterizada** por ser na forma de solução, emulsão, emulsão fluida, sérum, creme, loção, gel ou emulgel.

7. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 6, **caracterizada** por compreender adicionalmente pelo menos um composto escolhido do grupo que consiste em: anti-oxidante, tensoativo, agente de viscosidade, promotor de estabilidade, conservante microbiológico, umectante ou veículo.

8. Método de promoção da permeabilidade cutânea de fármacos **caracterizado** por compreender contatar a composição conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 com a pele de um indivíduo.

10. Método de promoção da hidratação cutânea **caracterizado** por compreender contatar a composição conforme definida em qualquer uma das reivindicações 4 a 7 com a pele de um indivíduo.

Figuras

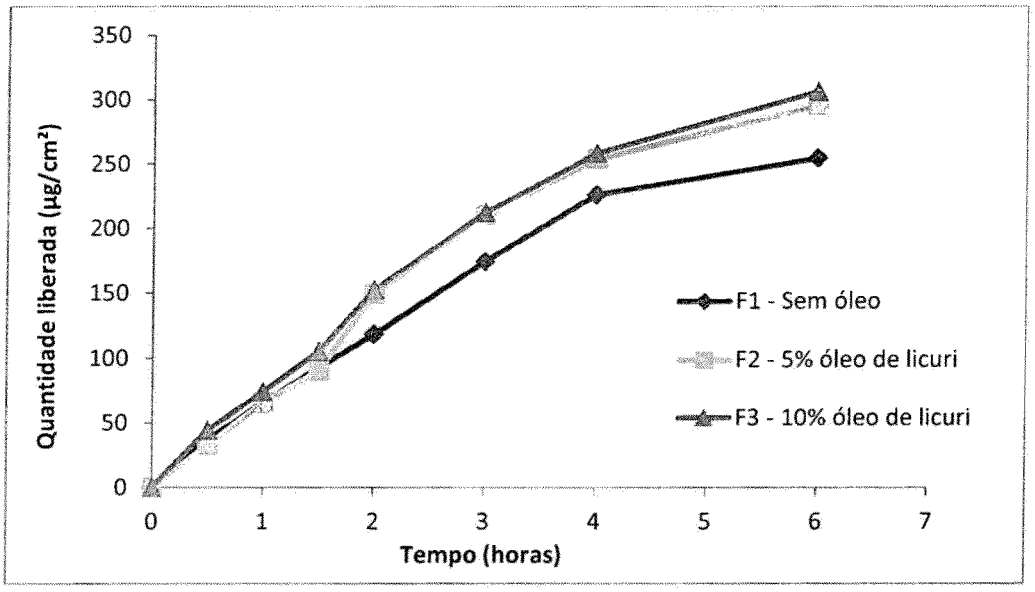


Figura 1

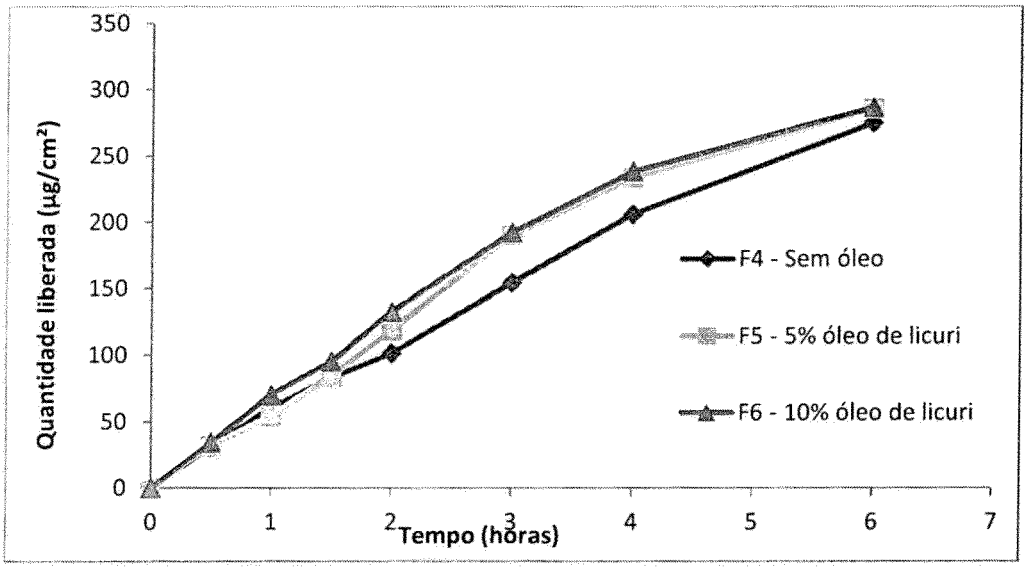


Figura 2

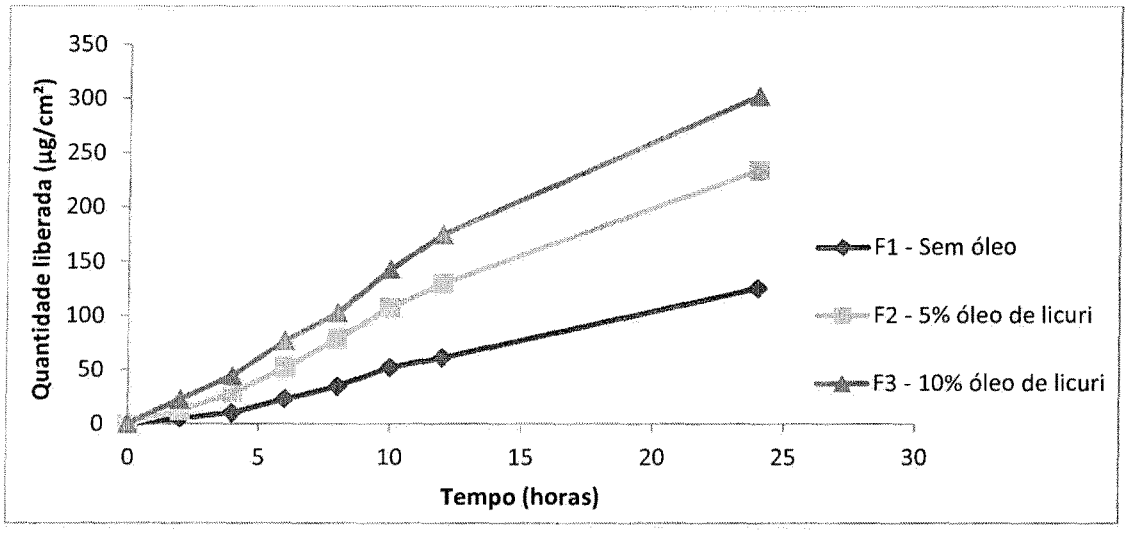


Figura 3

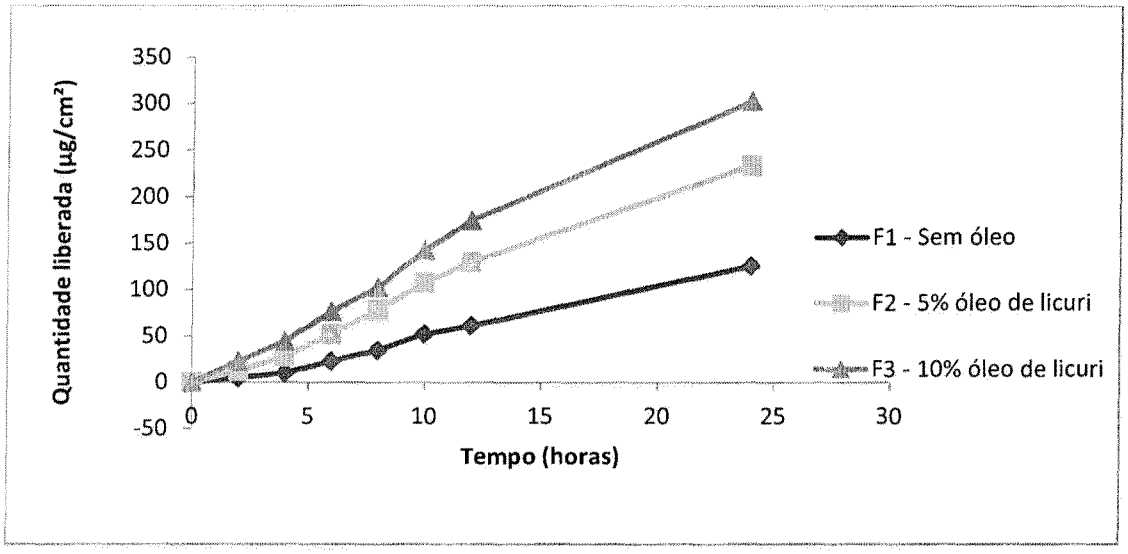


Figura 4

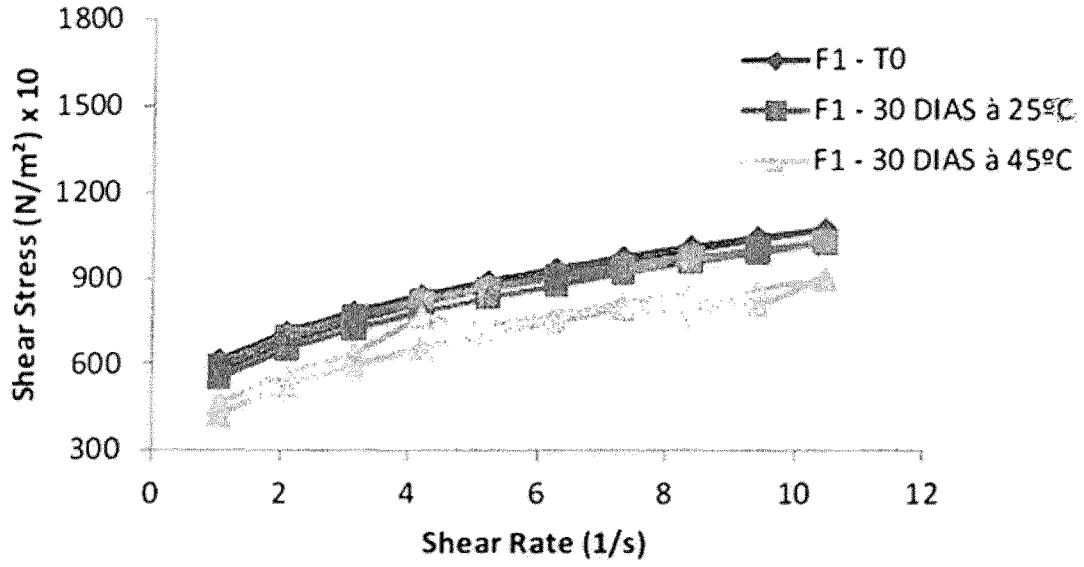


Figura 5

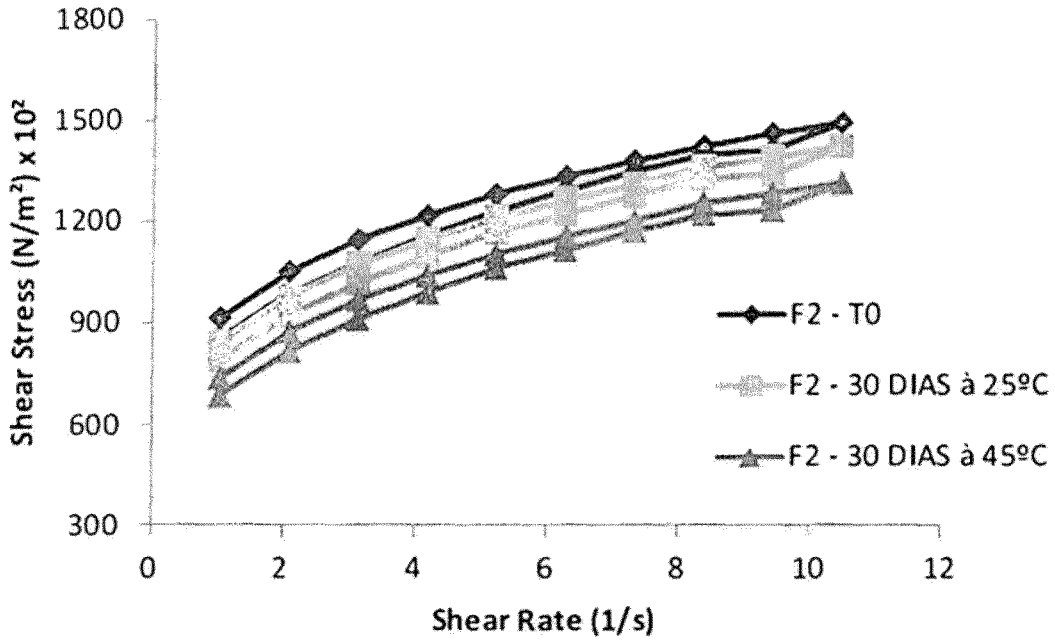


Figura 6

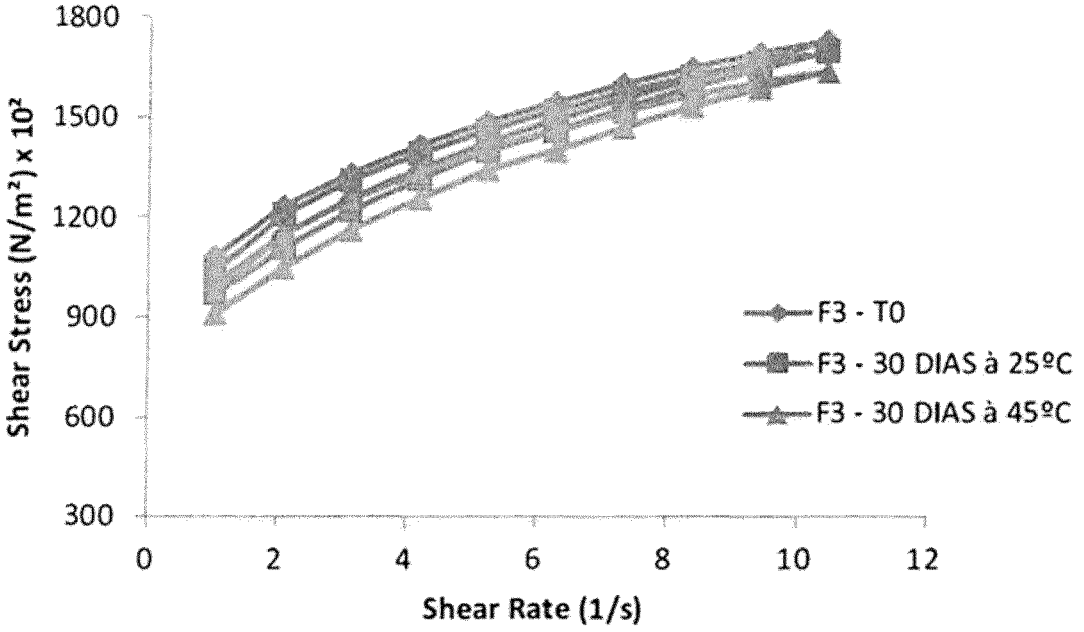


Figura 7

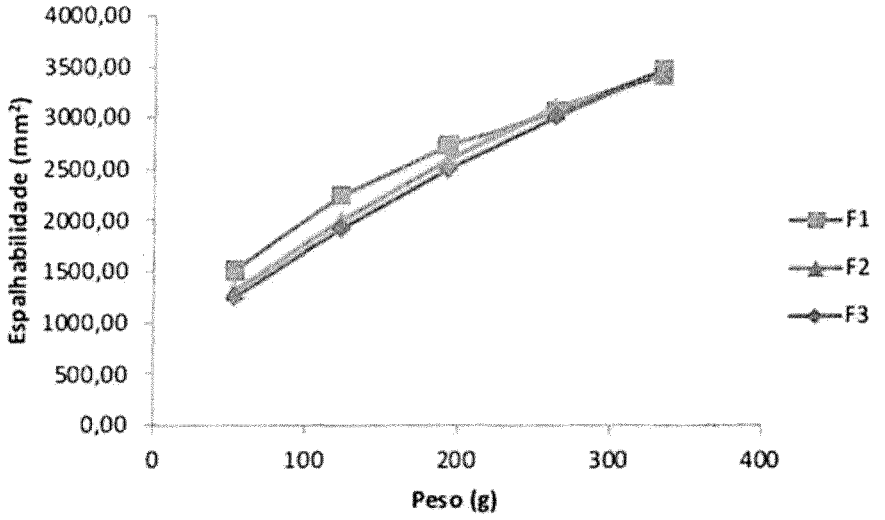


Figura 8

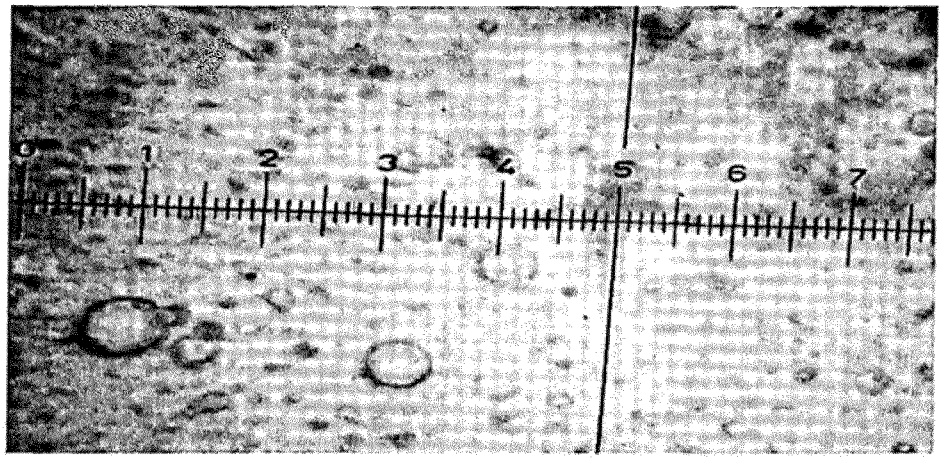


Figura 9

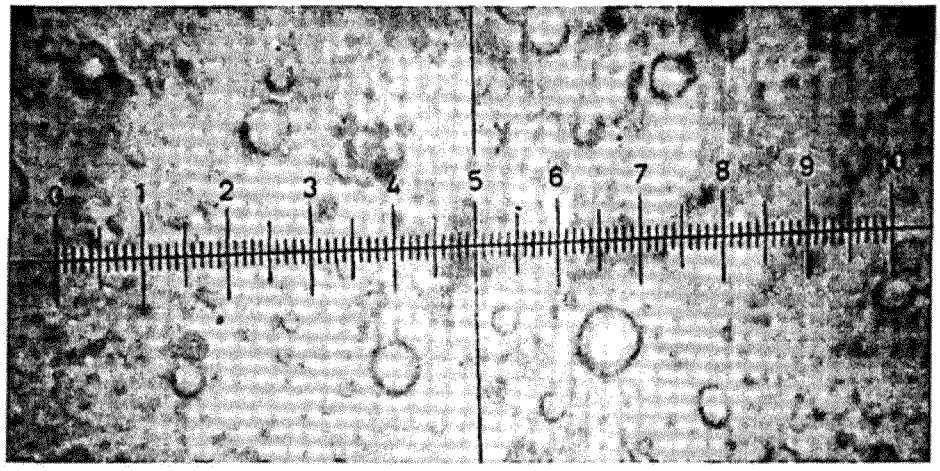


Figura 10

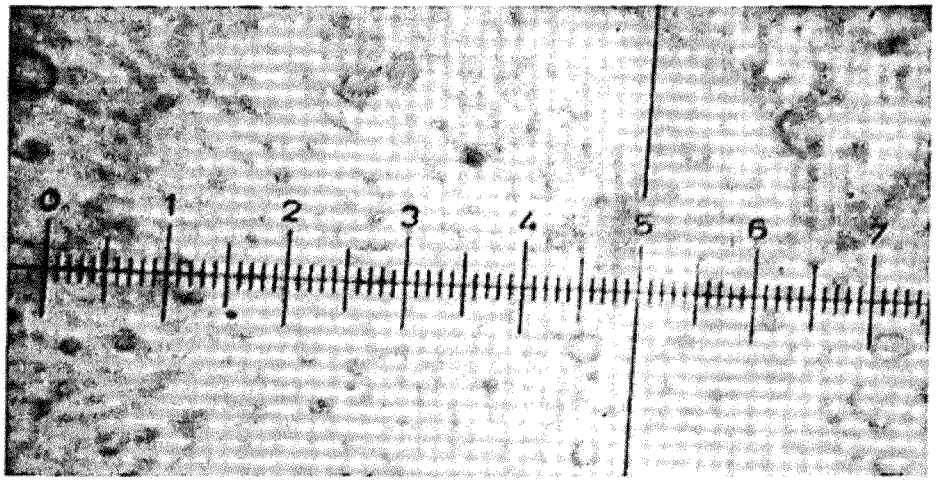


Figura 11

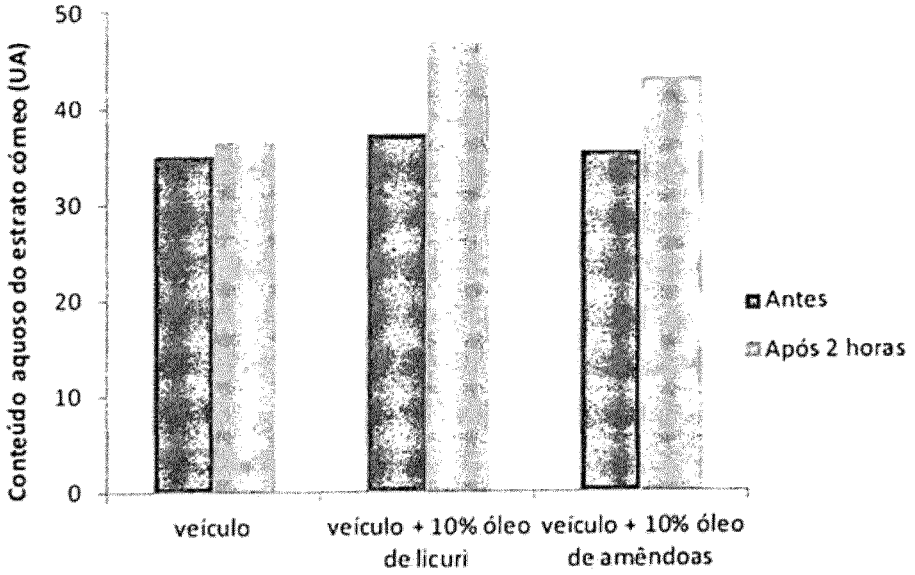


Figura 12

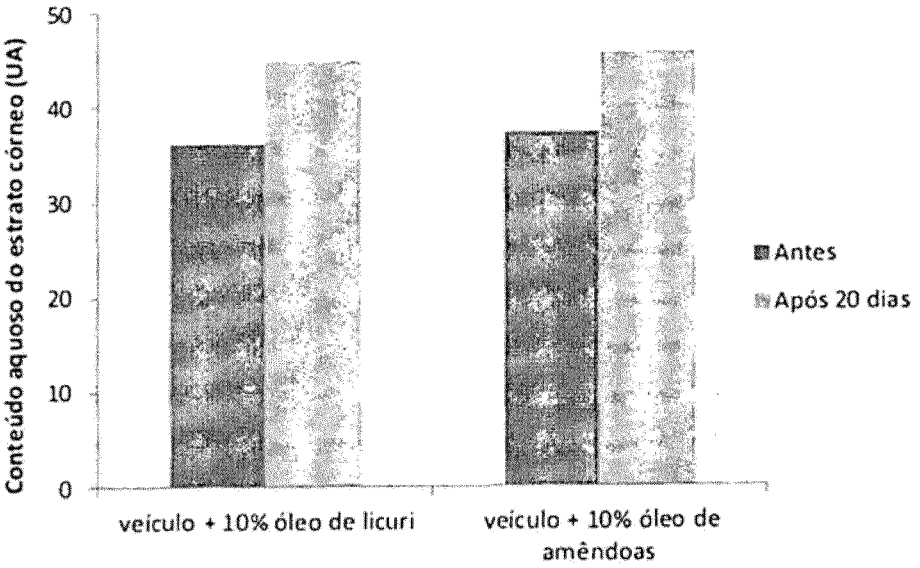


Figura 13

Resumo

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE PROMOÇÃO DA PERMEABILIDADE CUTÂNEA DE FÁRMACOS, COMPOSIÇÃO COSMECÊUTICA E MÉTODO DE PROMOÇÃO DA HIDRATAÇÃO CUTÂNEA

A presente invenção descreve métodos de alterar a quantidade de água no estrato córneo. Em um aspecto, a presente invenção revela uma composição farmacêutica que compreende óleo de *Syagrus coronata* e pelo menos um fármaco. Em outro aspecto, a presente invenção revela um método de promoção da permeabilidade cutânea de fármacos compreendendo as etapas de: misturar óleo de *Syagrus coronata* com pelo menos um fármaco, e contatar a composição formada com a pele de um indivíduo. Ainda, a presente invenção proporciona uma composição cosmecêutica que compreende óleo de *Syagrus coronata* e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em outro aspecto, a presente invenção compreende um método para promoção da hidratação que compreende contatar uma composição dermocosmética contendo óleo de *Syagrus coronata* com a pele de um indivíduo.