

# Obtenção e avaliação de sistemas micelares contendo extrato de frutos do oiti [*Licania tomentosa* (Benth.) Fritsch]

Obtaining and evaluation of micellar systems containing oiti fruit extract [*Licania tomentosa* (Benth.) Fritsch]

DOI 10.32712/2446-4775.2020.820

Ramos, Ygor Jessé<sup>1\*</sup>; Silva, Neilson Queiroz da<sup>2</sup>; Costa-Oliveira, Claudete da<sup>3</sup>; Pereira, Rudá Antas<sup>1</sup>; Motta, Milleno Dantas<sup>2</sup>; Cerqueira-Silva, Lidércia Cavalcanti Ribeiro<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Instituto de Pesquisas Jardim Botânico do Rio de Janeiro (IPJBRJ), Centro de Responsabilidade Socioambiental. Rua Pacheco Leão - até 914/915, Jardim Botânico, CEP 22460-030, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Farmácia, Departamento do Medicamento. Rua Barão de Geremoabo, S/N, Campus Universitário de Ondina, Ondina, CEP 40170-290, Salvador, BA, Brasil.

<sup>3</sup>FIOCRUZ, Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Avenida Comandante Guarany, 447, Jacarepaguá, CEP 22775-903, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

\*Correspondência: [ygorjessse@gmail.com](mailto:ygorjessse@gmail.com).

## Resumo

O objetivo deste trabalho foi desenvolver e caracterizar formulações de sistemas micelares, organogéis e emulsões (O/A), veiculados ou não ao extrato etanólico do fruto do oiti [*Licania tomentosa* (Benth.) Fritsch], visando seu uso tópico. Estas foram analisadas quanto as suas características organolépticas, macroscópicas e microscópicas. Testes para estabilidade acelerada, ótica, distribuição, tamanho de gotas e potencial zeta foram realizados, assim como avaliações *in vitro* de espalhabilidade e textura. Os organogéis e emulsões de oiti, veiculados ou não, se mantiveram estáveis, dentro da sua faixa ideal de pH; tendo suas características sensoriais apreciáveis por até 90 dias, demonstrando que é possível o desenvolvimento de sistemas organogéis e emulsões a partir do extrato etanólico do pericarpo do oiti, brindando fatores sensoriais que valorizam a flora brasileira, como matéria prima para produção de cosméticos.

**Palavras-chave:** Organogel. Emulsão. Formulação. Estabilidade.

## Abstract

The objective of this study was to develop and characterize thermodynamically stable micellar systems, organogels and emulsions (O / A), with and without ethanolic extracts of the fruit of oiti [*Licania tomentosa* (Benth.) Fritsch], for topical use. The formulations were evaluated as their organoleptic, macroscopic, microscopic characteristics. Accelerated stability, optics and distribution, droplet size and zeta potential were tested. Evaluated too its spread ability and texture *in vitro*. The organogels and oxy-emulsions were stable

up to 90 days, within the optimum pH range for topical use, and with appreciable *in vitro* sensory characteristics. Therefore, it is possible to develop organogel systems and emulsions from the ethanolic extract of the oiti pericarp, bringing sensory factors that value the Brazilian flora as raw material for the production of cosmetics.

**Keywords:** Organogel. Emulsion. Formulation. Stability.

---

## Introdução

O oitizeiro [*Licania tomentosa* (Benth.) Fritsch] sin. [*Moquilea tomentosa* Benth.], família Chrysobalanaceae, também chamado de goiti e oiti-da-praia, nomes esses derivados da palavra *uĩtĩ*, oriunda do Tupi que significa “de massa branca”, é uma planta endêmica do Brasil e foi difundida com maior facilidade a partir da criação do Jardim Botânico do Rio de Janeiro na metade do século XIX, devido ao seu grande potencial paisagístico<sup>[1-5]</sup>.

Dos extratos provenientes do fruto do oiti já foram identificados os ácidos: caféico, clorogênico, betulínico, elágico, gálico, oleanólico, ursólico, tormêntico; lupeol, licanolídeo, catequina, epicatequina, rutina, quercitrina, quercetina, kaempferol, glicosídeo de kaempferol; ácido graxo como o palmitoleico e hexadecanoico, e esteroides como estigmasterol e sitosterol<sup>[6-11]</sup>.

Também há relatos referentes às substâncias voláteis dos referidos frutos, mostrando uma predominância do hexanol (33,5%), seguido de 3-hexanona-2-ol (21,0%) e hexanal (16,7%). Identificou-se monoterpenos como mirceno (2,1%), terpinen-4-ol (1,0%) e  $\alpha$ -terpineol (0,8%), um alifático e dois oxigenados. Os álcoois alifáticos são as principais substâncias, porém os ésteres demonstraram diversidade: etil butanoato, butil butanoato, pentil butanoato, hexil butanoato e venil butanoato<sup>[9]</sup>. No que se refere à atividades biológicas, foram isolados triterpenóides (ácido betulínico, oleanólico e pomólico), de folhas e frutos da planta em questão, verificando-se atividade antitumoral contra linhagens de células leucêmicas<sup>[12]</sup>. O ácido oleanólico, isolado dos seus frutos, também apresentou atividade leishmanicida<sup>[8]</sup>.

Foram demonstradas atividades antioxidantes significativas para extratos polares das sementes, folhas e pericarpos<sup>[13-15]</sup>, quando comparadas a outros frutos tropicais. As sementes e folhas apresentaram um baixo resultado para atividade antimicrobiana<sup>[15]</sup>. Os extratos das sementes inibiram a atividade de replicação do vírus herpes simples (HSV-1), *in vitro*, em concentrações não tóxicas, com um efeito antiviral bastante acentuado<sup>[16]</sup> e baixa atividade anticolinesterase<sup>[17]</sup>.

O potencial de expansão do mercado mundial de fitoterápicos e de cosméticos vem impulsionando avanços tecnológicos, como o desenvolvimento de sistemas micelares, emulsões, microemulsões, lipossomas e organogéis, cujos benefícios estão associados a uma maior eficácia e segurança no uso de plantas medicinais, formulações dermocosméticas e produtos naturais, através do aumento da biodisponibilidade, liberação controlada do fármaco, redução de efeitos adversos, proteção do fármaco no sistema biológico<sup>[18-21]</sup>, diminuição da dose terapêutica, do número de administração e o aumento da aceitação da terapia pelo paciente<sup>[22,23]</sup>.

As emulsões podem ser definidas como dois líquidos imiscíveis, em que um deles está finamente dividido e distribuído, em forma de gotículas. Esses sistemas são estabilizados por emulsionantes. A fase dispersante é a fase externa, ou contínua, a fase dispersa é a interna. Quando a fase dispersa é oleosa são consideradas emulsões óleo em água (O/A), e quando esta é aquosa, são emulsões água em óleo (A/O).

Dependendo da viscosidade e da composição as emulsões podem ser líquidas ou semissólidas, sendo as semissólidas de aplicação tópica<sup>[19,20]</sup>.

*Pluronic*<sup>®</sup> *Lecithin* Organogel (PLO) é um sistema micelar utilizado para a administração de fármacos pela via transdérmica, podendo carrear diversos tipos de fármacos e/ou bioativos. Os organogéis são sistemas micelares emulsionados, viscoelásticos, com qualidades sensoriais semelhantes a um gel. Possui natureza anfífilica o que lhe confere uma capacidade para entrega de uma ampla variedade de compostos, fármacos polares e apolares. Devido a sua baixa ou nenhuma irritabilidade à pele, se destaca como um sistema promissor para a liberação de fármacos<sup>[24,25]</sup>.

Existem diversos métodos de preparo de organogel, dentre os mais usados, podemos citar o que utiliza força de extrusão, onde a mistura é passada por duas seringas conectadas, com a inserção de uma força necessária para formação de micelas reversas "lipossomais" e consequentemente o encapsulamento dos bioativos<sup>[26,24]</sup>. Muitos autores caracterizam os sistemas PLO como uma microemulsão, porém o PLO não pode ser definido como "microemulsão", pois não possui isotropia, nem transparência e o tamanho de suas partículas não atinge níveis nanométricos de forma uniforme, com técnicas convencionais de agitação e mistura.

Assim, a proposta deste trabalho foi a obtenção e caracterização de sistemas micelares estáveis contendo os extratos etanólico do fruto do oiti [*Licania tomentosa* (Benth.) Fritsch] para uso tópico.

## Materiais e Métodos

### Obtenção do material botânico e extrato do fruto de oiti

Os frutos maduros do oiti foram coletados na Escola Politécnica da Universidade Federal da Bahia (UFBA) na cidade de Salvador/BA (13°00'00.1"S 38°30'41.2"W). Separou-se 600 g de pericarpos dos frutos. Estes foram cominuídos em liquidificador industrial e submetido à percolação com álcool etílico (70% v/v) por 20 dias. Rotaevaporado, seco em dessecador e armazenado em frascos opacos. A exsicata foi identificada pela Prof.<sup>a</sup> Maria L. S. Guedes e depositada no Herbário Alexandre Leal Costa, no Instituto de Biologia da UFBA, sob o número 113784.

### Obtenção das formulações

Para obtenção das formulações do sistema PLO utilizou-se o sistema de extrusão, constituído de duas seringas acopladas por um adaptador do tipo *luer lock* com capacidade para 60 mL. A fase oleosa composta por lecitina granulada (50%; Embrafarma - lote: 20609FI), palmitato de isopropila (50%; Embrafarma - lote:19966FI), ácido sórbico (1%; Embrafarma - lote: 11455FI), extrato do fruto oiti (EO; 5%) e aquosa, composta por poloxamer 407 (20%; Embrafarma - lote: 19966FI), sorbato de potássio (0,2%; Embrafarma - lote:11209FI), e Keathon CG [INCI: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona e 2-metil-4-isotiazolin- 3-ona] (0,05%; Acofarma - lote: 0044598) e água destilada (*qsp*), foram vertidas da fase oleosa para aquosa<sup>[27]</sup>. Foram preparadas duas formulações, um sistema com extrato (PLO – EO) e um sistema sem o ativo - placebo (PLO-P). Para o preparo das emulsões O/A foi utilizada a metodologia de inversão de fases<sup>[28,29]</sup>. Foram preparadas emulsões base controle - placebo (EBC), emulsão com EO (EEO) e emulsão com o sistema PLO-EO (EPL0). Sendo que a fase oleosa contém cera auto emulsionante (Polawax<sup>®</sup>; 12%; MAPRIC - Lote: AUTO092872), óleo mineral (2% USP – lote: 8485) e a fase aquosa EO (5%), propilenoglicol

(2%; USP– lote: 707001), Keathon CG (0,05% Guinama – lote: 0044598) e água destilada (*qsp*). A incorporação do extrato foi realizada juntamente com a fase aquosa antes da inversão de fases e no sistema PLO por técnica de espatulação em placa de vidro após preparação da emulsão, como é realizado em farmácia magistral.

### Estabilidades e caracterização das formulações

Foram avaliadas suas características físico-químicas, macro e microscópica com a finalidade de verificar sua estabilidade frente ao tempo e a condições extremas<sup>[30]</sup>. Para a realização de tais testes, as amostras preparadas foram separadas e armazenadas em temperatura ambiente (25°C), refrigeração (-5°C) e estufa (40°C) e as formulações foram avaliadas em triplicatas em todas as análises.

As características organolépticas foram avaliadas através da cor, odor e aparência. As análises de pH foram realizadas nos tempos de 0 horas, 1, 7, 15, 30, 60, 90, 120 e 180 dias, utilizou-se o pHmetro digital Gehaka® PG 2000 previamente calibrado, e também, foram realizadas medições de pH do extrato em solução a 5%. Para as avaliações microscópicas, utilizou-se microscópio de luz polarizada Carl Zeiss® Axio Scope. A1, observou-se os efeitos do tempo nas estruturas, tamanhos das gotículas/estruturas, fusão de micelas e vesículas, desse incorporado com a base, e como contraste foram utilizados os corantes sudan III e azul de metileno, com e sem diluição em água (1:1 *w/w*), e as imagens passaram por processamento e análises no *AxioVision LE Digital Imaging Software* (AxioVision LE - 64 BIT version, USA).

Para caracterização das dispersões líquidas, os potenciais *zetas* (potencial elétrico no plano hidrodinâmico de cisalhamento) foram realizados no aparelho Zetasizer Nano ZSP (Malvern Instrument, Reino Unido), seguindo metodologia<sup>[31]</sup> as formulações foram avaliadas em 7 e 180 dias<sup>[31]</sup>.

### Avaliações sensoriais *in vitro* das formulações

A espalhabilidade *in vitro* das amostras foi determinada<sup>[32]</sup> através da sobreposição de duas placas de vidro com 10 x 18 cm e 0,5 cm de espessura, sendo a placa base coberta com papel milimetrado, contendo quantidade conhecida, de massa da amostra, de modo a se calcular o alcance da espalhabilidade em milímetros, nos eixos horizontal e vertical. Foi utilizado massa de 0,5 g das amostras das formulações PLO – EO, EBC, EEO e EPLO. A espalhabilidade da formulação (*E<sub>i</sub>*) foi calculada, à temperatura ambiente, por meio da equação<sup>[33]</sup>:

$$E_i = d^2 \times \pi / 4$$

Onde: **E<sub>i</sub>**: espalhabilidade da amostra para o peso *i* (mm<sup>2</sup>)

**d<sup>2</sup>**: diâmetro médio (mm); **π**: 3,14

O fator de espalhabilidade (mm<sup>2</sup>/g)<sup>[29]</sup>, que consiste na relação entre a média da área de espalhamento conseguido com a aplicação de esforço sobre o produto e o esforço limite, também foi determinado.

A textura *in vitro* foi determinada<sup>[34]</sup>, as formulações PLO – EO, EBC, EEO e EPLO foram transferidas para copos plásticos descartáveis PS de 50 mL (CF-052 – Copobras), a análise foi realizada utilizando *Stable Micro Systems* TA-XT2i, Reino Unido, operando nas seguintes condições: Modo de compressão; Sonda cilíndrica de 13 mm (P0.5); Distância de penetração de 10 mm; Velocidade teste de 1 mm/s; Força de gatilho de 0,050 N. Todas as análises de avaliação sensorial *in vitro* foram realizadas no tempo zero hora e em triplicata.

## Resultados e Discussão

Para o processo de extração foi obtido um rendimento, com base no pericarpo do fruto *in natura*, de 76,14% de extrato etanólico após rotaevaporação, valor maior que 70%, encontrado na literatura<sup>[15]</sup>. A percolação<sup>[35]</sup>, como método de extração, tende a possuir maiores rendimentos que outro método utilizado em processo a frio, como a maceração simples. Este fato se justifica, pois o método possibilita um maior contato amostra, por maior tempo de arraste do solvente.

No preparo de uma formulação, as características organolépticas é uma das principais análises para a avaliação, no controle de processo e pós-processo. Possibilitando observar a boa uniformidade do sistema e garantindo a detecção de variações macroscópicas, antes mesmo das análises mecânicas e físicas serem realizadas, trazendo reduções de custos.

Observando as características organolépticas dos sistemas mostradas na **TABELA 1**, pode-se observar de maneira consistente uma estabilidade, em temperatura ambiente, de até 120 dias. Houve um processo de oxidação (rancificação) das formulações PLO – EO e EPLO, essa poderá estar associada a não efetividade da concentração dos agentes antioxidantes, a presença e a concentração elevada de água e aos fosfolipídios<sup>[36]</sup>. Foi observado que este processo foi acelerado com o aumento da temperatura, e reduzido com a diminuição da mesma, isso se deve ao aumento/diminuição da energia cinética, quando há um aumento ou diminuição da temperatura, respectivamente, acelerando as reações e paralelamente aumentando a oxidação<sup>[36]</sup>.

O aumento da temperatura leva a diminuição da viscosidade<sup>[20,37]</sup> aparente e ao aumento da motilidade cinética, em ambas as fases. A diminuição dessa temperatura leva a formulação a cristalizar, desestruturando a formação inicial das micelas, levando a alterações macroscópicas e microscópicas dos sistemas.

A solução a 5% do extrato de oiti apresentou pH de  $4,4 \pm 0,8$ , associando-se este fato a presença dos grupamentos fenólicos dos flavonoides, taninos e outros grupamentos ácidos possivelmente carregados na extração com etanol<sup>[15]</sup>.

Na **FIGURA 1** são apresentadas variações do pH das formulações em diferentes condições de temperatura através do tempo, sendo que as formulações EBC, PLO – EO e EPLO apresentaram variações significativas a partir de 60 dias, este quadro pode ser comparado com as alterações macroscópicas observadas para a formulação PLO –EO em 90 dias, visto que houve uma redução significativa.

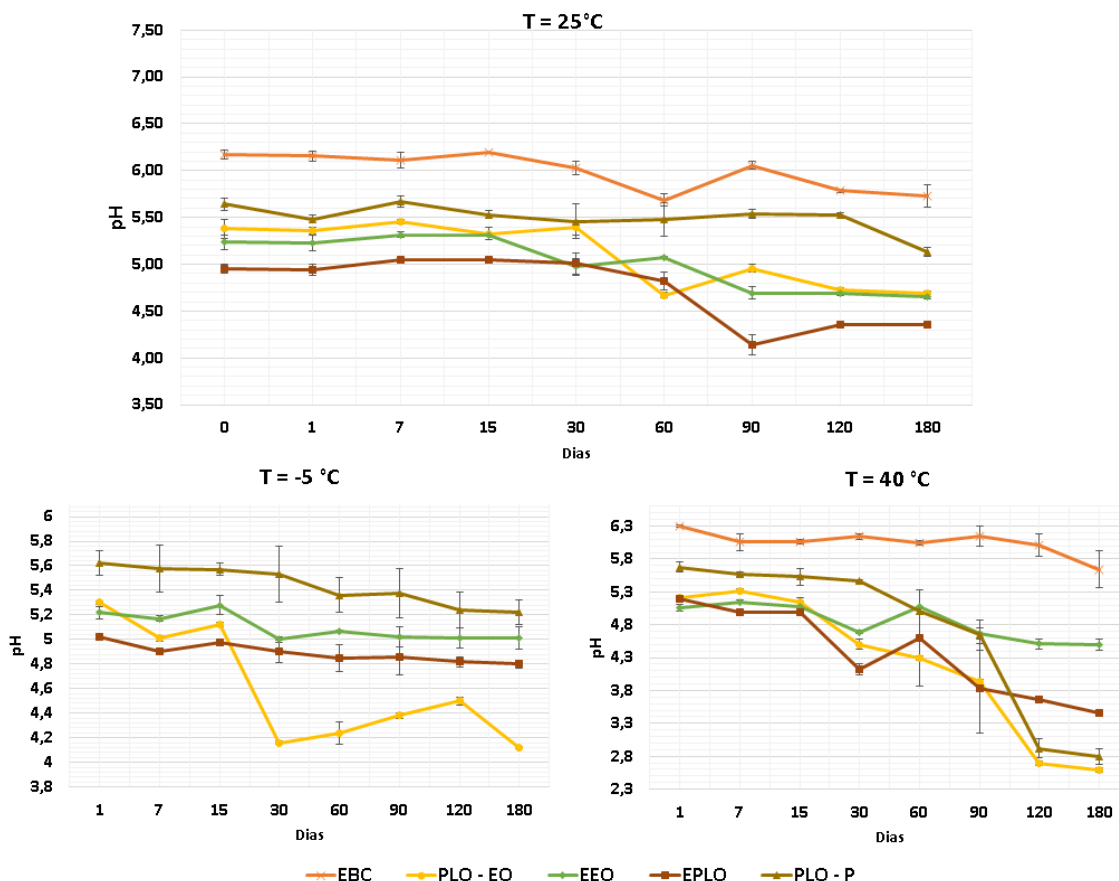
O pH é responsável pela manutenção das cargas superficiais das gotículas lipídicas, de forma a garantir a estabilidade do sistema micelar. Alterações no pH podem reduzir o potencial eletrostático, facilitando o processo de coalescência dos glóbulos lipídicos resultando na instabilidade da formulação<sup>[38]</sup>.

**TABELA 1:** Características organolépticas das formulações PLO-P, PLO-EO, EBC, EEO e EPLO diferentes condições de temperatura. N: Não houve alteração; BL- Bege levemente escuro; BE – Bege escuro; R: Rancificada; LR: Levemente rancificada; HT: Heterogêneo; AL: Amarelo Levemente Escuro; SO: Sem Odor

Formulações	Características	Tempo de análise																									
		Zero Hora	1 dia			7 dias			15 dias			30 dias			60 dias			90 dias			120 dias			180 dias			
	Temperatura (°C)	25	-5	25	40	-5	25	40	-5	25	40	-5	25	40	-5	25	40	-5	25	40	-5	25	40	-5	25	40	
PLO - P	Cor	Bege claro	N	N	BL	N	N	BL	N	N	BL	BL	N	BE	BL	N	BE	BL	N	BE	BL	N	BE	BL	N	BE	
	Odor	Sem odor	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	LR	N	N	R
	Aspectos	Homogêneo	N	N	HT	N	N	HT	N	N	HT	N	N	HT	N	N	HT	N	N	HT	N	N	HT	N	N	HT	
PLO - EO	Cor	Bege	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	BE	N	N	BE	N	N	BE	N	N	BE	N	N	BE	
	Odor	Doce cítrico	N	N	N	N	N	N	N	N	N	SO	N	N	SO	N	N	SO	N	N	SO	N	N	SO	R	R	
	Aspectos	Homogêneo	N	N	N	N	N	HT	N	N	HT	N	N	HT	N	N	HT	N	N	HT	N	N	HT	N	N	HT	
EBC	Cor	Branca	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
	Odor	Sem odor	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
	Aspectos	Homogêneo	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
EEO	Cor	Amarelo Claro	N	N	N	N	N	AL	N	N	AL	N	N	AL	AL	N	AL	AL	N	AL	AL	AL	AL	AL	AL	AL	
	Odor	Levemente Doce	N	N	SO	N	N	SO	SO	N	SO	SO	N	SO	SO	N	SO	SO	SO	SO	SO	SO	SO	SO	SO	SO	
	Aspectos	Homogêneo	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	HT	
EPLO	Cor	Branco amarelado	N	N	N	N	N	N	N	N	N	B	N	N	B	N	N	B	N	N	B	N	N	B	N	N	
	Odor	Sem Odor	N	N	N	N	N	LR	N	N	LR	N	N	LR	N	N	LR	N	N	LR	N	LR	LR	N	LR	LR	
	Aspectos	Homogêneo	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	HT	N	N	HT	N	HT	HT	

A formulação EBC, apresenta pH na faixa de 6,0 – 6,5 quando adicionado o ativo (EO), formando EEO, esse pH equilibra-se para uma faixa de 4,5 – 5,0, valor esse denotado ao pH da solução a 5% do extrato de oiti. A formulação EPLO, a redução do pH, pode estar associado a um processo de “rearranjo” do sistema micelar lipídicos do PLO – EO, quando este é incorporado ao EBC, fazendo com que libere esse ativo no meio emulsionado e diminua o pH, consequentemente.

FIGURA 1: Variação do pH das formulações em diferentes condições de temperatura ambiente em relação ao tempo.



Constata-se que não existe diferença entre os valores de pH dos sistemas micelares, PLO – EO em relação a emulsão clássica (EEO), sendo que, os dois mantiveram o pH em um faixa maior que a apresentada na solução a 5% do extrato.

Visualizam-se variações, dos pHs e organolépticas, das formulações PLO-EO, EPLO e PLO-P submetidas a temperaturas de -5°C e 40°C (FIGURA 1), com separação de fase para PLO-EO, EPLO e PLO-P e isto, pode estar associado a diversos fatores, entre eles estão, a oxidações dos triglicerídeos e fosfolipídios, liberando substâncias com características ácidas, como ácidos graxos e aldeídos, a liberação do próprio extrato que já possui concentrações elevadas de substâncias ácidas e no processo de destruição dos glóbulos, características inerentes às propriedades físico-químicas do polímero Poloxamer 407<sup>[36,39]</sup>.

A FIGURA 1 mostra que todas as formulações estão contidas na faixa de pH da pele, 4,1 – 5,8, em condições ambientais, mostrando o potencial dermatológico, desde que se mantenha o acondicionamento adequados desses produtos<sup>[41]</sup>.

Assim como a  $\Delta pH$ , outros fatores podem contribuir para caracterizar as instabilidades dos sistemas micelares, como, o aumento do tamanho das partículas; alargamento da distribuição no tamanho das gotas; e formação de fase separada do líquido livremente. São necessários outros métodos que avaliem essa distribuição, para que se possam afirmar os fenômenos de instabilidade.

A **TABELA 2** avalia os tamanhos dos diâmetros hidrodinâmicos das micelas nos sistemas. Na **FIGURA 2** são apresentados fotomicrografias das formulações testadas. Foi perceptível um aumento significativo das micelas de PLO – P para PLO – EO em 7 dias de preparo. Este aumento pode estar associado ao encapsulamento do extrato de Oiti. Em comparação com o sistema PLO – EO, aos 180 dias houve uma manutenção da média do tamanho da partícula com uma variação.

Quando comparado ao volume de distribuição destas partículas observa-se outro comportamento, que sugere um aumento das partículas em 180 dias proveniente do processo de agregação e coalescência, partindo-se do princípio de formação de uma fase contínua com o sistema disperso, corroborando com o achado na análise macroscópica (**TABELA 1**), a partir de 120 dias. Quando observado na **FIGURA 2** em A2 - 90 dias já na apresentaram sinais de agregação e coalescência, na A3 – 180 dias o número de glóbulos lipídicos já não está presente em igual proporção quando em A1 – 7 dias.

**TABELA 2:** Caracterização granulométrica e potencial zeta das partículas das formulações. TMP – Tamanho médio da partícula; PDI – Índice de polidispersão; DP – Desvio Padrão.

Parâmetro	PLO – P	PLO-EO 7 dias	PLO – EO 180 dias	EBC	EEO	EPLO
TMP $\pm$ DP (nm)	200,3 $\pm$ 6,2	285,7 $\pm$ 2,2	256,3 $\pm$ 27,9	1.959 $\pm$ 57,0	927,2 $\pm$ 43,1	522,9 $\pm$ 65,1
PDI $\pm$ DP	0,307 $\pm$ 0,032	0,407 $\pm$ 0,068	0,487 $\pm$ 0,062	1,000 $\pm$ 0,200	0,983 $\pm$ 0,18	0,729 $\pm$ 0,043
Potencial $\zeta$ $\pm$ DP (mV)	-35,30 $\pm$ 2,14	-40,20 $\pm$ 2,14	-52,79 $\pm$ 2,80	-36,70 $\pm$ 1,41	-45,13 $\pm$ 1,20	- 43,81 $\pm$ 0,82

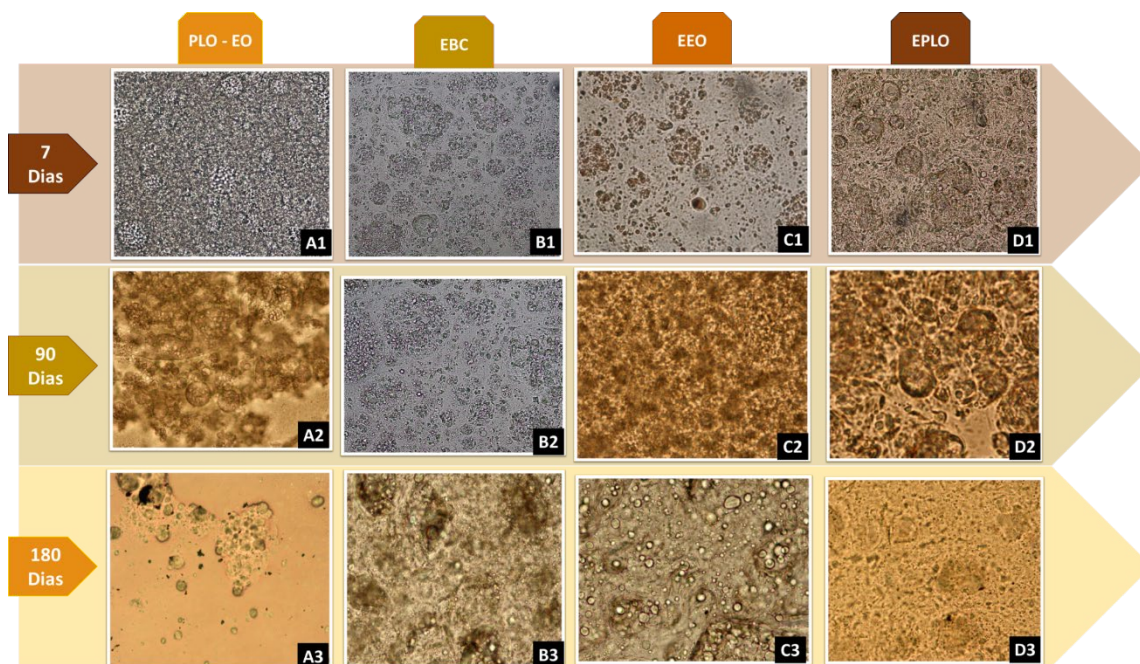
Para os sistemas emulsionados clássicos, EBC, EEO e EPLO. Observou-se a presença de partículas uniformizadas para o EBC, confirmando pelo perfil de distribuição das gotículas e analisando o seus comportamentos na microscopia B1, B2 e B3 (**FIGURA 2**), existem também linearidades nos tamanhos dos glóbulos lipídicos das formulações, justificada pelo não aparecimento  $\Delta pH$  significativo (**FIGURA 1**) e nas suas características organolépticas (**TABELA 1**).

Os métodos de análise utilizando difração<sup>[31]</sup> sofrem desvios para geração de erros na determinação do diâmetro hidrodinâmico da partícula, que é influenciado pela escolha do equipamento. Alguns autores afirmam que o modelo de diluição da amostra pode comprometer a fase dispersa e contínua da formulação levando a leituras errôneas. Outros afirmam que, gotículas da fase dispersa sempre estarão estáveis com a adição de sua fase contínua por tempo determinado, desde que haja compatibilidade<sup>[43]</sup>.

O método de microscopia óptica pode ser uma ferramenta para a avaliação destes erros nos estudos de sistemas micelares, pois possibilitam visualizar de forma direta os aspectos reais das gotículas lipídicas, e consequentemente detectar possíveis alterações<sup>[44]</sup>.



**FIGURA 2:** Fotomicrografias dos glóbulos micelares das formulações em temperatura ambiente avaliada por tempo. A1 – A3: PLO-EO; B1 – B3: EBC; C1 – C3: EEO; e D1 – D3: EPLO em 7, 90 e 180 dias após o preparo.



Nos sistemas micelares, como emulsões e organogéis, os triglicerídeos, ácidos graxos livres e fosfolipídios (lecitina de soja), atuam como agente emulsionantes [20,37,45], os agentes emulsionantes comportam-se de maneira tal, a formar uma barreira alterando a razão de coalescência da fase dispersa, ou criam um filme interfacial que produz forças eletrostáticas repulsivas entre as fases dispersas [20,31,37,38,45].

A **TABELA 2** mostra que os sistemas estão todos superiores a 25 mV em módulo, sistemas micelares lipídicos [46] estão estáveis quando compreendido entre – 30 mV a – 50 mV, observando o sistema PLO – EO 180 dias vemos que o mesmo apresenta valores significativos de instabilidade.

Os resultados somente poderão ser analisados como um todo ao observar-se, microscopia, índice de polidispersão, correlograma, volume de distribuição, potencial zeta e difração de luz, a análise poderá ser invalidada caso sejam observadas alterações discrepantes nas replicatas.

Os resultados de estabilidade comprovam a segurança para uso das formulações em até 90 dias, para produtos preparados em farmácia magistrais, como preconizado para os preparados com a presença de água na composição.

Os resultados de texturas e espalhabilidade das formulações (**TABELA 3**) demonstram que o sistema PLO – EO, a dureza e adesividade apresentaram propriedades e características bem acentuadas para um gel/sol [47], confirmando sua característica emulgel, uma elasticidade bem acentuada em comparação a demais formulações, que possibilitará maior coesividade a região de uso.

**TABELA 3:** Resultados das texturas e espalhabilidade das formulações PLO – EO, EBC, EEO e EPLO.

	PLO – EO	EBC	EEO	EPLO
Dureza (g)	18,5 ± 0,3	57,5 ± 1,6	64,1 ± 2,4	37,8 ± 1,2
Adesividade (g.s)	-16,2 ± 3,4	-377,4 ± 2,6	-377,4 ± 0,2	-179,0 ± 0,3
Elasticidade	1,07 ± 0,01	0,98 ± 0,00	0,98 ± 0,01	0,98 ± 0,01
Gomicidade	17,34 ± 0,12	44,32 ± 3,4	44,32 ± 0,32	27,54 ± 0,27
Coesividade	0,93 ± 0,01	0,74 ± 0,02	0,69 ± 0,03	0,98 ± 0,01
Resiliência	0,14 ± 0,00	0,02 ± 0,00	0,02 ± 0,00	0,03 ± 0,01
Espalhabilidade (mm <sup>2</sup> )	47,15 ± 8,31	29,20 ± 6,31	17,71 ± 5,11	77,00 ± 9,11
Fator de Espalhabilidade (mm <sup>2</sup> /g)	94,30	58,41	35,42	153,88

A espalhabilidade <sup>[47,48]</sup> do PLO – EO apresenta uma relação positiva, já que o sistema não é fluído e apresenta uma adesividade relativamente baixa. É notório que não há uma relação linear, entre dureza e adesividade, necessitando, assim, de maiores estudos para comprovar tal afirmação.

Quando esse sistema PLO – EO é incorporado ao sistema emulsionado clássico, as propriedades rígidas da formulação EBC são diminuídas, criando um sistema mais fluído, com menor dureza e menor adesividade, sensorialmente, levando a um toque mais leve e menos pegajoso<sup>[47]</sup>.

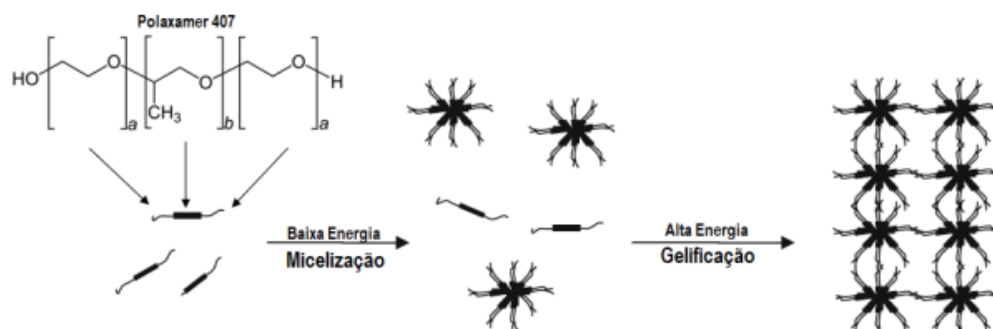
A espalhabilidade da formulação EBC é elevada ao triplo quando ocorre a adição do PLO – EO, e quando comparada a adição do extrato em EBC gerando EEO, observando-se uma diminuição da espalhabilidade, significativa.

Quando aumenta a relação de graxas da composição<sup>[49]</sup> existe um aumento acentuado na espalhabilidade do produto, o que está associado à incorporação do sistema PLO – EO ao EBC, desbalanceado, assim, o sistema graxo, com adição da lecitina de soja, e elevando a espalhabilidade.

O polímero Poloxamer 407 (Polaxamer 407 ou Pluronic<sup>®</sup> F127), presente na formulação, é um co-surfactante não iônico com características hidrofílicas. Este copolímero é composto de um bloco hidrofóbico central de poli(óxido de propileno) (b) e dois blocos hidrofílicos de poli(óxido de etileno) na extremidade (a), que possui uma produção em larga escala e que tem aplicação farmacêuticas para diversos sistemas de liberação<sup>[50]</sup>.

Na **FIGURA 3** observa-se a diferença de hidrofobicidade entre os blocos *a* e *b* do polímero, esse rapidamente configura-se em micelas na presença de água, acima de determinada concentração. Quando é fornecida ou tirada energia térmica aos sistemas, esses sofrem o processo de *gelificação*, formando tubos poliméricos. Os poloxamers exibem uma propriedade de transição sol-gel, termo reversível em resposta a mudanças na temperatura, favorecendo a aplicação tópica desses sistemas, uma vez que o contato com a pele promove a formação de um gel não oclusivo, ou seja, sem alteração da perda de água transepidermal, em solvente aquoso a temperaturas próximas à corporal<sup>[50-51]</sup>.

**FIGURA 3:** Estrutura química do polímero, *Poloxamer 407* ( $a=101$ ,  $b=56$ ) e representação esquemática do mecanismo de associação de *Poloxamer 407* em água e na formulação (Adaptado [50]).



Após o preparo, foi obtido um sistema gelificado, opaco, de coloração amarela e mais viscosa. Concentrações altas de água<sup>[26]</sup> tornam-se um fator determinante para a opacidade do sistema, mas em compensação sistemas menos fluidos e mais gelificados facilitarão a adesão sobre os ferimentos, fator necessário na administração do fitocomplexo para o tratamento da HSV-1 labial e leishmaniose cutânea.

Para os preparos das emulsões simples O/A, foi delineado uma formulação com poucos componentes para simular bases de uso comercial, neste sentido, a incorporação do sistema PLO – EO foi realizado com base nas práticas realizadas na farmácia magistral. Na elaboração de uma formulação transdérmica, a preocupação com o tamanho dos glóbulos (partículas), potencial zeta, características organolépticas, pH, espalhabilidade e textura é importante, pois esses fatores conduzirão e facilitarão os mecanismos necessários para se vencer a barreira biológica e para uma maior aceitação do produto pelo pacientes<sup>[28]</sup>.

Em sistemas micelares, como emulsões e microemulsões, considerados estáveis, é possível observar que as gotas dispersas mantêm suas estruturas iniciais e continuam uniformemente distribuídas sobre a fase contínua da formulação. Em um sistema termodinâmico instável, tendem a ocorrer vários tipos de desvios de comportamento que levam ao processo de cremeação, floculação e/ou separação<sup>[19, 20, 28,37]</sup>.

## Conclusão

O estudo demonstrou que é possível o desenvolvimento de sistemas micelares (emulsões clássicas e Pluronic® Lecithin Organogel) a partir de extrato etanólico dos pericarpos do oiti, com estabilidade de 90 dias, o esperado para formulações contendo água, desenvolvidas para farmácia magistral.

## Agradecimentos

Os autores agradecem à UFBA, CAPES, CNPq e à FAPESB pelos financiamentos concedidos. Às professoras Kelly R. B. Leite, Maria L. S. Guedes e ao Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos/Fiocruz pelo suporte com equipamentos.

## Referências

1. Prance GT, Sothers C. *Licania* in **Lista de Espécies da Flora do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: [\[Link\]](#). Acesso em: 5 jun. 2014.

2. Almeida DN, Rondon Neto RM. Análise da arborização urbana de três cidades da região norte do Estado de Mato Grosso. **Acta Amaz.** 2010; 40(4): 647-656. ISSN 0044-5967. [[CrossRef](#)].
3. Nepomuceno R. **O Jardim de D. João**: a aventura da aclimação das plantas asiáticas à beira da lagoa e o desenvolvimento do Jardim Botânico do Rio de Janeiro, que vence dois séculos de umidade, enchentes, transformações da cidade, novos padrões científicos e mantém-se exuberante, com seus cientistas e suas árvores. 2ª ed. Rio de Janeiro: Casa das Palavras; 2008. ISBN-13: 9788577340835.
4. Souza PE, Silva LMM, Sousa FC, Martins JJA, Gomes JP. Características físicas e físico-químicas dos frutos de oiti. **Tecnol Cien Agropec.** 2013; 7(12): 39-43. [[Link](#)].
5. Monteiro KL, Oliveira C, Silva-Silva BM, Môro FV, Carvalho DA. Caracterização morfológica de frutos, de sementes e do desenvolvimento pós-seminal de *Licania tomentosa* (Benth.) Fritsch. **Cien Rural.** 2012; 42(1): 90-97. ISSN 0103-8478. [[CrossRef](#)].
6. Pessoa PI, Lopes Neto JJ, Almeida TS, Farias DF, Vieira LR, Medeiros JL et al. Polyphenol Composition, Antioxidant Activity and Cytotoxicity of Seeds from Two Underexploited Wild *Licania* Species: *L. rigida* and *L. tomentosa*. **Molecules.** 2016; 21(12): 1755. ISSN 1420-3049. [[CrossRef](#)].
7. Feitosa EA, Xavier HS, Randau KP. Chrysobalanaceae: traditional uses, phytochemistry and pharmacology. **Braz J Pharmacogn.** Sept./Oct. 2012; 22(5): 1181-1186. ISSN 0102-695X. [[CrossRef](#)].
8. Macedo JBM. **Capacidade antioxidante *in vitro* e avaliação da toxicidade aguda *in vivo* de extratos de folhas de *Licania rigida* Benth., *Licania tomentosa* (Benth.) Fritsch e *Couepia impressa* Prance (Chrysobalanaceae).** Natal, RN. 104f. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas], Universidade Federal do Rio Grande do Norte. UFRN, 2011. [[Link](#)].
9. Castilho RO, Kaplan MAC. Volatile components of Oiti fruit (*Licania tomentosa* Benth.). **Rec Nat Prod.** 2010; 4(4): 238-241. ISSN 1307-6167. [[Link](#)].
10. Castilho RO, Oliveira RR, Kaplan MAC. Licanolide, a new triterpene lactone from *Licania tomentosa*. **Fitoterapia.** 2005; 76(6): 562-566. ISSN 0367-326X. [[CrossRef](#)].
11. Castilho RO, Kaplan MAC. Constituintes químicos de *Licania tomentosa* Benth. (Chrysobalanaceae). **Quim Nova.** 2008; 31(1) 66-69. ISSN 1678-7064. [[CrossRef](#)].
12. Fernandes J, Castilho RO, Costa MR, Wagner-Souza K, Kaplan MAC, Gattassa CR. Pentacyclic triterpenes from Chrysobalanaceae species: cytotoxicity on multidrug resistant and sensitive leukemia cell lines. **Cancer Letter.** 2003; 190(2): 165-169. ISSN 0304-3835. [[CrossRef](#)].
13. Farias DF, Souza TM, Viana MP, Soares BM, Cunha AP, Vasconcelos IM et al. Antibacterial, Antioxidant, and Anticholinesterase Activities of Plant Seed Extracts from Brazilian Semiarid Region. **BioMed Res Inter.** 2013; 2013: 1-9. [[CrossRef](#)].
14. Silva JBNF, Menezes IRA, Coutinho HDM, Rodrigues FFG, Costa JGM, Felipe CFB. Antibacterial and antioxidant activities of *Licania tomentosa* (Benth.) Fritsch (Chrysobalanaceae). **Arch Biol Sci.** 2012; 64(2): 459-464. ISSN 1821-4339. [[CrossRef](#)].
15. Teixeira LL, Silva GA, Macedo JBM, Almeida MG, Moura MFV. Physicochemical Characterization and Phenolic Profile of Oiti Fruits *Licania tomentosa* Benth. Fritsch. **J Nutr Food Technol.** 2019, 2, 7-12. [[CrossRef](#)].
16. Miranda MM, Gonçalves JLS, Romanos MTV, Silva FP, Pinto L, Silva MH, et al. Anti-herpes simplex virus effect of a seed extract from the tropical plant *Licania tomentosa* (Benth.) Fritsch (Chrysobalanaceae). **Phytomedicine.** 2002; 9(7): 641-645. ISSN 0944-7113. [[CrossRef](#)].

17. Marques THC, Santos PSD, Freitas RMD, Carvalho Rbfd, Melo CHSD, David JPDL et al. Atividade anticolinesterásica e perfil químico de uma fração cromatográfica ativa do extrato etanólico das flores *Bellis perennis* L.(Asteraceae), **Quím Nova**. 2013; 36(4): 549-553. ISSN 0100-4042. [[CrossRef](#)].
18. Pereira NP, Dourado D. The profile of Brazilian agriculture as source of raw material to obtain organic cosmetics. **J Pharm Pharmacogn Res**. 2017; 5: 165-166. ISSN 0719-4250. [[Link](#)].
19. Ansel HC, Popovich NG, Loyd VO. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. 9ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. ISBN-13: 9788565852845.
20. Aulton ME. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. ISBN-13: 9788536301525.
21. Buck P. Skin barrier function: effect of age, race and inflammatory disease. **Inter J Aromath**. 2004; 14(2): 70-76. ISSN 0962-4562. [[CrossRef](#)].
22. Pimentel LF, Jacome Junior AT, Mosqueira VCF, Santos-Magalhães NS. Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. **Rev Bras Cien Farm**. 2007; 43(4): 503-514. ISSN 1516-9332. [[CrossRef](#)].
23. Sakata S, Uchida K, Kaetsu I, Kita Y. Programming control of intelligent drug releases in response to single and binary environmental stimulation signals using sensor and electroresponsive hydrogel. **Rad Physics Chem**. 2007; 76(4): 733-737. ISSN 0969-806X. [[CrossRef](#)].
24. Allen Jr LV. The History of Lecithin Pluronic Organogel. **Inter J Pharm Compoun**. 2003; 7(3): 180-182. [[Link](#)].
25. Jesus PC, João JJ, Silva PLF, Burlin G, Nascimento MG. Organo-gel: um novo sistema para a imobilização de lipases e sua aplicação em síntese orgânica. **Quím Nova**. 1997; 20(6): 664-672. ISSN 1678-7064. [[CrossRef](#)].
26. Raut AS, Bhadoriyaa SS, Uplanchiwara V, Mishrab V, Gahanea A, Jain SK. Lecithin organogel: a unique micellar system for the delivery of bioactive agents in the treatment of skin aging. **Acta Pharm Sinica B**. 2012; 2(2): 8-15. ISSN 2211-3835. [[CrossRef](#)].
27. Willmann H, Walde P, Luisi PL, Gazzaniga A, Stroppolo F. Lecithin organogel as matrix for transdermal transport of drugs. **J Pharm Sci**. 1992; 81(9): 871-874. [[CrossRef](#)].
28. Prista LNC, Morgado R. **Tecnologia farmacêutica e farmácia galênica**. 2ª ed. v. 2, Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2008. ISBN: 9789723109757.
29. Zanin SMW, Miguel MD, Chimelli M, Dalmaz AC. Parâmetros físicos no estudo da estabilidade das emulsões. **Rev Visão Acad**. 2001; 2(2): 47-58. ISSN 1518-8361. [[CrossRef](#)].
30. International Conference on Harmonization - ICH; Q1A2, **Guidance for Industry - Stability Testing of New Drug Substances and Products**. 2003, Rev. 2. Disponível em: [[Link](#)]. Acesso em: 10 jan. 2019.
31. Roland I, Piel G, Delattre L, Evrard B. Systematic characterization of oil-in-water emulsions for formulation design. **Inter J Pharm**. 2003; 263(16): 85-94. ISSN 0378-5173. [[CrossRef](#)].
32. Bachhav YG, Patravale VB. SMEDDS of glyburide: formulation, *in vitro* evaluation, and stability studies. **AAPS PharmSciTech**. 2009; 10(2): 482-487. ISSN 1530-9932. [[CrossRef](#)].
33. Knorst MT. **Desenvolvimento tecnológico de uma forma farmacêutica plástica contendo extrato concentrado de *Achyrocline satureoides* (lam.) DC. *Compositae* (marcela)**. Porto Alegre, 1991. 228p. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas], Universidade Federal do Rio Grande do Sul. [[Link](#)].



34. Krambeck K. **Desenvolvimento de preparações cosméticas contendo vitamina C**. Porto, 2009. 96p. Dissertação de Mestrado [em Tecnologia Farmacêutica], Universidade do Porto. Portugal. [\[Link\]](#).
35. List PH, Schmidt PC. **Phytopharmaceutical technology**. North American ed. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1989. ISBN: 0849377099.
36. Ramalho VC, Jorge N. Antioxidantes utilizados em óleos, gorduras e alimentos gordurosos. **Quím Nova**, 2006; 29(4): 755-760. ISSN 1678-7064. [\[CrossRef\]](#).
37. Frange RCC, Garcia MTJ. Desenvolvimento de emulsões óleo de oliva/água: avaliação da estabilidade física. **Rev Cien Farmac Básica Apl**. 2010; 30(3): 263-271. ISSN 1808-4532. [\[Link\]](#).
38. Castagnaro D, Gadotti G, Canabarro IM, Tagliari MP, Silva MAS. Estabilidade físico-química de formulações para nutrição parenteral neonatal manipuladas em hospital universitário. **Rev Cien Farmac Básica Apl**. 2013; 34(2) 275-280. [\[Link\]](#).
39. Ruiz MA, Clares B, Morales ME, Gallardo V. Preparation, rheological study, and characterization of an organogel as a system for transdermal release of active principles. **Pharmac Tevelop Technol**. 2007; 12(6) 637-644. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
40. Segger D, Aßmus U, Brock M, Erasmy J, Finkel P, Fitzner A et al. Multicenter study on measurement of the natural pH of the skin surface. **Inter J Cosmetic Scie**. 2008; 30(1): 75. [\[CrossRef\]](#).
41. Leonardi GR, Gaspar LR, Campos PMBGM. Estudo da variação do pH da pele humana exposta à formulação cosmética acrescida ou não das vitaminas A, E ou de ceramida, por metodologia não invasiva. **An Bras Dermatol**. 2002; 77(5): 563-569. ISSN 1806-4841. [\[CrossRef\]](#).
42. Kumar R, Katare OP. Lecithin organogels as a potential phospholipid-structured system for topical drug delivery: a review. **AAPS PharmSciTech**. 2005; 6(2): 298-310. ISSN 1530-9932. [\[CrossRef\]](#).
43. Oliveira AG. **Caracterização da Distribuição do Tamanho de Gotas em Emulsões Água e Óleo Utilizando Diferentes Técnicas de Medição**. Itajubá, 2010. 144p. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica], Instituto de Engenharia Mecânica, Universidade Federal de Itajubá/MG. [\[Link\]](#).
44. Gouveia MA. **Obtenção e caracterização de dispersões sólidas de nimesulida**. São Paulo, 2011. 128p. Mestrado [Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos], Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo/SP. [\[Link\]](#).
45. Lieberman HA, Rieger MM, Banker GS. **Pharmaceutical dosage forms: disperse systems**, v. 2. New York: Marcel Dekker; 1989. ISBN: 9780824797133. [\[Link\]](#).
46. Netz PA, Ortega G. **Fundamentos de físico-química: uma abordagem conceitual para ciências farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed; 2002. ISBN: 9788536300092.
47. Almeida IFM. **Desenvolvimento e caracterização de oleogeles**, Porto, 2002. 221p. grau de Mestrado [Tecnologia Farmacêutica], Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto. Portugal. [\[Link\]](#).
48. Borghetti GS, Knorst MT. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de loções O/A contendo filtros solares. **Rev Cien Farmac Bas Apl**. 2006; 42: 531-537. ISSN 1516-9332. [\[CrossRef\]](#).
49. Pereira NP. **Estudo fitoquímico do óleo da semente de [*Camomilla recutita* (L.) Rauschert] camomila, com avaliação de propriedades físico-químicas, biológicas e funcionais em emulsões**. Curitiba, 2008. 192p. Tese de Doutorado [Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas], Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná. [\[Link\]](#).

50. Dumortier G, Grossiord JL, Agnely F, Chaumeil JC. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. **Pharmac Res.** 2006; 23(12): 2709-2728. ISSN 1573-904X. [[CrossRef](#)].

51. Cuenca CMR. **Micelas poliméricas termo reversíveis como sistemas para liberação modificada de fármacos por via tópica.** Santo André, 2013. Trabalho de Conclusão de Curso [Curso de Graduação em Química], Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC. [[Link](#)].

---

**Histórico do artigo** | **Submissão:** 19/07/2019 | **Aceite:** 18/11/2019 | **Publicação:** 31/03/2020

**Conflito de interesses:** O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

**Como citar este artigo:** Ramos YJ, Silva NQ, Costa-Oliveira C, Pereira RA et al. Obtenção e avaliação de sistemas micelares contendo extrato de frutos do oiti [*Licania tomentosa* (Benth.) Fritsch]. **Rev Fitos.** Rio de Janeiro. 2020; 14(1): 88-102. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/820>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

**Licença CC BY 4.0:** Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.

