



Evento	Salão UFRGS 2022: FEIRA DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA DA UFRGS - FINOVA
Ano	2022
Local	Campus Centro - UFRGS
Título	Desenvolvimento de nanossistemas contendo kójico dipalmitato e óleo de rosa mosqueta para tratamento de melasma
Autor	LARISSA PEDRON DUARTE
Orientador	RENATA VIDOR CONTRI

TÍTULO DO PROJETO: DESENVOLVIMENTO DE NANOSSISTEMAS CONTENDO KÓJICO DIPALMITATO E ÓLEO DE ROSA MOSQUETA PARA TRATAMENTO DE MELASMA

Aluna: Larissa Pedron Duarte

Orientadora: Prof^a Dra. Renata Vidor Contri

RESUMO DAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS PELA BOLSISTA

Introdução: O melasma é uma hiperpigmentação da pele caracterizada pelo surgimento de manchas escuras, principalmente na face, com padrão simétrico e bilateral. É uma condição clínica que impacta diretamente a aparência física dos pacientes, afetando sua autoestima e qualidade de vida. Atualmente, os tratamentos disponíveis são limitados e muitas vezes agressivos para a pele, como por exemplo, peeling químicos e uso de laser. Uma alternativa de tratamento é o uso tópico do ativo dipalmitato de ácido kójico, a forma esterificada e mais estável do ácido kójico. Porém, esse ativo apresenta alta lipofilia, o que afeta a sua incorporação em cosméticos. Desse modo, uma opção para facilitar a solubilização do dipalmitato de ácido kójico seria o emprego de um agente oleoso na formulação, como o óleo de rosa mosqueta, que apresenta propriedades regeneradoras da pele e propriedades antioxidantes. O óleo de rosa mosqueta é rico em ácidos graxos, ácido ascórbico e sais minerais, além de possuir ácido trans-retinóico em sua composição. Aliar ambos os ativos em uma nanoemulsão, sistema nanotecnológico com partículas de aproximadamente 100 nm, surge como uma ferramenta para o desenvolvimento de formulação com alto desempenho, possibilitando a incorporação do ativo lipofílico, de forma a também permitir a proteção do ativo e a sua chegada em camadas mais profundas da pele. **Objetivo:** Desenvolver e caracterizar nanoemulsões óleo em água contendo dipalmitato de ácido kójico e óleo de rosa mosqueta com potencial para o tratamento do melasma. **Metodologias:** As nanoemulsões óleo em água foram desenvolvidas por meio de método de alta energia, para isso foi empregado o equipamento Ultra-Turrax® (IKA T10), com 6 ciclos de 10 minutos cada. Foram desenvolvidas nanoemulsões com 1 e 2 mg/mL de dipalmitato de ácido kójico (NE1 e NE2, respectivamente), 5% de óleo de rosa mosqueta, 7,5 % de tensoativos e água purificada. Uma nanoemulsão sem dipalmitato de ácido kójico (NE0), bem como dispersões com o 1 e 2 mg/mL do ativo (D1 e D2, respectivamente) também foram desenvolvidas para fins de comparação. As formulações foram caracterizadas quanto ao aspecto (análise visual), densidade (com uso de picnômetro de vidro), diâmetro médio e distribuição de gotículas (com uso de duas técnicas diferentes: difração de laser e espalhamento de luz dinâmico), potencial zeta (técnica de mobilidade eletroforética), pH (análise potenciométrica), teor de ativo (análise por CLAE-UV), taxa de encapsulação (ensaio de ultrafiltração-centrifugação, seguido por CLAE-UV) e estabilidade em diferentes temperaturas. A permeação cutânea do ativo foi avaliada *in vitro*, com uso de Células de Franz, e de membrana sintética (Strat-M®, Transdermal Diffusion Test Model, Millipore). O meio receptor foi mantido a $32 \pm 1^\circ\text{C}$ com agitação magnética constante. 2 mL das amostras (NE1, NE2, D1, D2) permaneceram por 24h em contato com a membrana e, após este período, foram coletadas amostras do meio receptor e extraídas para análise em CLAE-UV. A atividade antioxidante foi analisada *in vitro* através do uso do DPPH (2,2-diphenyl-

1-picrylhydrazyl). 500 µL das amostras (NE1, NE2, NE0, D1, D2) e controles (BHT 0,01%, controle positivo e etanol, controle negativo) foram adicionadas a 3,5 mL de solução de DPPH em etanol (60 µM) e mantidas ao abrigo da luz durante 24 horas. Após, as amostras foram submetidas à centrifugação durante 5 minutos e 3600 rpm e as absorbâncias dos sobrenadantes foram medidas por meio de um espectrofotômetro (UV-2600 UV-VIS spectrophotometer, Shimadzu) no comprimento de onda de 517 nm. Para a avaliação da atividade clareadora *in vitro* foi realizado o ensaio *in vitro* de inibição da tirosinase. Para isso, 625 µL de substrato L-tirosina (2 mM) diluída em tampão fosfato (0,1 M, pH 6,8), 313 µL de tampão fosfato 0,1 M e 250 µL de amostras (NE1, NE2, NE 0, D1, D2) e controles (ácido ascórbico 1 mM como controle positivo e tampão fosfato como controle negativo) foram adicionadas em tubos falcon e incubadas durante 5 minutos em temperatura de 37°C. Em seguida, 50 µL de tampão fosfato com ou sem tirosinase (0,0625 mg/mL, de tirosinase 50 kU) foram adicionadas aos tubos. Após 15 minutos de incubação (37°C), a quantidade de dopacromo foi determinada pela leitura das absorbâncias em espectrofotômetro (UV-2600 UV-VIS spectrophotometer, Shimadzu) no comprimento de onda de 405nm. Os ensaios foram realizados em triplicata. Por fim, foi avaliada a possibilidade do aumento da escala de produção da nanoemulsão em 10x, com uso do equipamento Ultra-Turrax® (IKA T25 basic), **Resultados:** Foram obtidas nanoemulsões com os ativos propostos (óleo de rosa mosqueta e dipalmitato de ácido kójico), sendo possível a incorporação de diferentes concentrações de dipalmitato de ácido kójico (1 e 2 mg/mL). As formulações desenvolvidas apresentaram-se homogêneas e opacas, com características nanotecnológicas adequadas, apresentando diâmetro de gotícula inferior a 130 nanômetros (com distribuição homogênea de tamanho de gotículas), teor e eficiência de encapsulação superior a 95%, e potencial zeta de aproximadamente -10mv. As nanoemulsões apresentaram densidade próxima a 1 mg/mL e pH levemente ácido, em torno de 6, se mostrando adequadas para aplicação tópica. Foi constatada estabilidade das formulações por 30 dias sob refrigeração. A nanoemulsão sem dipalmitato de ácido kójico (NE0) apresentou as mesmas características, demonstrando que a adição do ativo ao nanossistema não interferiu em suas características. A incorporação do dipalmitato de ácido kójico em nanoemulsão não impediu a permeação cutânea do ativo. A atividade antioxidante foi superior a 70% para NE1 e NE2. As dispersões de KDP também apresentaram atividade antioxidante, com atividade de cerca de 20%. A nanoemulsão sem KDP teve atividade antioxidante de cerca 58%, provavelmente devido à presença do óleo de rosa mosqueta, o qual possui propriedades antioxidantes. A atividade inibidora da tirosinase das nanoemulsões foi de cerca de 20% (similar ao observado para o ácido ascórbico 1mM), enquanto as dispersões de KDP inibiram cerca de 80% e a nanoemulsão sem KDP (NE0) não apresentou atividade. Devido ao curto tempo de ensaio, os ativos podem não ter sido liberados da nanoestrutura, impactando na sua atividade. Além disso, foi possível realizar o escalonamento das nanoemulsões em 10x o seu volume, de 35 mL para 350 mL, sendo que a formulação escalonada NE1 não apresentou alterações significativas com relação às propriedades observadas para a formulação em escala de bancada. **Conclusão:** Foi possível desenvolver nanoemulsões contendo óleo de rosa mosqueta e dipalmitato de ácido kójico em diferentes concentrações (1 e 2 mg/mL), com características nanotecnológicas adequadas e com grande potencial para aplicação em formulações cosméticas para o tratamento do melasma.