

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso

**Desenvolvimento de hidrogéis contendo Microsilver BG<sup>TM</sup> incorporado em  
nanoemulsões com vistas ao tratamento de dermatite atópica**

Adriana Darde

Porto Alegre, junho de 2013.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**Desenvolvimento de hidrogéis contendo Microsilver BG™ incorporado em nanoemulsões com vistas ao tratamento de dermatite atópica**

Adriana Darde

Trabalho de conclusão apresentado como requisito parcial para a obtenção de título de Farmacêutico, pelo curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Helder Teixeira

Co-orientadora: Prof. Dr<sup>a</sup>. Fernanda Bruxel

Porto Alegre, junho de 2013.

## **DEDICATÓRIA**

À minha família, pelo apoio, compreensão e por acreditar que eu chegaria até aqui.  
Meus pais, Adão pelo amor incondicional e Marilene, por me guiar na escolha de minha profissão e minha irmã, Ana Paula, por ser meu modelo de sucesso.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Helder Teixeira, por ter me incentivado a ir além e pelo brilhante tema, Prof. Dr<sup>a</sup>. Fernanda Bruxel, por aceitar meu convite para me orientar, pelos ensinamentos, por me mostrar a paixão pela nossa profissão.

Às queridas amigas Soraia Lunardelli, pela ajuda nos meus experimentos, Andressa Barros, Gabriela Bolfe e Daiane Mainardi por partilhar esse momento tão intenso e maravilhoso comigo.

Aos companheiros de CEU-UFRGS, sem vocês o caminho até a diplomação não teria sido tão doce e emocionante.

À equipe de pesquisadores do LDG – Laboratório de Desenvolvimento Galênico – da Faculdade de Farmácia da UFRGS, pelo acolhimento durante meus experimentos e em especial à Bruna Medeiros Neves pelas análises de MEV.

À Lipoid pela gentil doação das lecitinas, à Farmacêutica Inara B. Bagesteiro pelo fornecimento do MicroSilver BG<sup>TM</sup> e à CAPES/CNPq pelos auxílios à pesquisa.

Este trabalho foi escrito em formato de artigo científico da revista INFARMA CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, cujas normas para submissão estão apresentadas em Anexo. Para facilitar a leitura, as tabelas e imagens foram inseridas no texto.

**Desenvolvimento de hidrogéis contendo Microsilver BG™ incorporado em nanoemulsões com vistas ao tratamento de dermatite atópica**

**Development of hydrogels containing Microsilver BG™ incorporated into nanoemulsions as a way for the treatment of atopic dermatitis**

Adriana DARDE, Bruna Medeiros NEVES, Fernanda BRUXEL, Helder Ferreira  
TEIXEIRA \*

Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

\* Endereço para correspondência:

Faculdade de Farmácia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Av. Ipiranga, 2752, 90610-000, Porto Alegre, RS, Brazil

Tel.: (55) 51 3308 5231

[helder.teixeira@ufrgs.br](mailto:helder.teixeira@ufrgs.br)

## RESUMO

Aliando as necessidades do paciente com dermatite atópica às propriedades antimicrobianas dos íons prata (comercialmente disponível como MicroSilver BG<sup>TM</sup>), foi proposta a preparação de hidrogéis de hidroxietilcelulose contendo MicroSilver BG<sup>TM</sup> incorporado em nanoemulsões lipídicas. Para produção das nanoemulsões, foi utilizada lecitina de canola, como uma alternativa com menor potencial alergênico em relação do uso da lecitina de gema de ovo na estabilização das formulações. As nanoemulsões foram produzidas pelo método de emulsificação espontânea, contendo lecitina de canola ou gema de ovo (controle), polissorbato 80 e triglicerídeos de cadeia média em sua composição. As formulações apresentaram gotículas de tamanho nanométrico (180 a 290 nm) e potencial zeta negativo (-30 a -50 mV). Após a incorporação do MicroSilver BG<sup>TM</sup> nas nanoemulsões, e estas no hidrogel, não foram observadas alterações nas propriedades físico-químicas das nanoestruturas. O hidrogel apresentou comportamento não-Newtoniano do tipo pseudoplástico, cuja viscosidade apresentou-se diminuída após a incorporação das nanoemulsões contendo MicroSilver BG<sup>TM</sup>. Os resultados gerais deste trabalho indicam a viabilidade de preparação de hidrogéis contendo MicroSilver BG<sup>TM</sup> incorporado em nanoemulsões lipídicas visando o tratamento da dermatite atópica.

## PALAVRAS-CHAVE

Dermatite Atópica, Nanotecnologia, Emulsão, Lecitina, Canola, Prata.

## ABSTRACT

Combining the requirements of the patient with atopic dermatitis to the antimicrobial properties of silver ions (commercial available as MicroSilver BG™), we proposed the preparation of hydroxyethylcellulose hydrogel containing MicroSilver BG™ incorporated in lipid nanoemulsions. For nanoemulsion production, rapeseed lecithin was used as a less allergenic alternative to the egg yolk lecithin in emulsion stabilization. Nanoemulsions were prepared by spontaneous emulsification method, containing rapeseed or egg yolk (control) lecithin, polissorbate 80 and medium chain triglycerides in their composition. The formulations presented nanometric droplet size (180 to 290 nm) and negative zeta potential (-30 to -50 mV). After the MicroSilver BG™ incorporation into nanoemulsions, and those into the hydrogel, no changes in the physicochemical properties of the nanostructures were observed. The hydrogel presented a pseudoplastic non-Newtonian behavior, with a lower viscosity after the incorporation of nanoemulsions containing MicroSilver BG™. The global results showed the feasibility of preparing hydrogels containing MicroSilver BG™ incorporated in lipid nanoemulsions aiming the atopic dermatitis treatment.

## KEYWORDS

Atopic Dermatitis, Nanotechnology, Emulsion, Lecithin, Rapeseed, Silver.

## **INTRODUÇÃO**

Dermatite Atópica (DA) é uma doença hereditária caracterizada por prurido, inflamação crônica e placas eritematosas, que afeta entre 10% e 20% da população (Berroth et al., 2013). A inflamação crônica é decorrente da barreira epidérmica defeituosa, causando lesões na pele (Krishna & Koo, 2013). As causas do aparecimento da doença podem envolver a suscetibilidade genética do indivíduo, o meio ambiente ao qual ele está exposto, reações farmacológicas, alimentação, defeitos na barreira cutânea, fatores imunológicos e a pré-disposição a outras doenças alérgicas, como asma, rinite e urticária (Weber, 2005). A falta de integridade e o ressecamento da pele (xerose) são as causas do aumento da permeabilidade cutânea a antígenos patológicos e alergênicos (Castro, et al., 2006). O controle desta doença pode ser realizado através do monitoramento do ambiente, da hidratação da pele e de tratamento medicamentosos. O monitoramento do ambiente está direcionado à minimização da exposição a fatores irritantes como sabões, detergentes, tecidos sintéticos e condições extremas de temperatura e umidade, visto que estes fatores podem desencadear uma piora na sintomática da DA (SOCIEDADE BRASILEIRA de PEDIATRIA, 2010). A hidratação da pele é importante no reestabelecimento da barreira cutânea, evitando a perda excessiva de líquidos epidérmicos, o ressecamento da pele e conseqüentemente o aumento da permeabilidade cutânea a patógenos diversos (SOCIEDADE BRASILEIRA de PEDIATRIA, 2010). O tratamento medicamentoso sistêmico consiste principalmente na utilização de corticoesteróides para amenizar a inflamação e prurido, e de anti-histamínicos, devido ao efeito sedativo, visto que o prurido se intensifica à noite (SOCIEDADE BRASILEIRA de PEDIATRIA, 2010). O tratamento tópico baseia-se no emprego de antimicrobianos como a sulfadiazina de prata (Fox & Modak, 1974; Fang et al., 2000; Clemente & Jarret, 1994). Apesar de ser usada há muitos anos no combate a

## Hidrogéis contendo Microsilver BG™

microorganismos, apenas recentemente seu mecanismo de ação foi completamente entendido. A prata tem ação antimicrobiana somente quando se encontra na forma ionizada  $\text{Ag}^+$ . Isso ocorre quando ela entra em contato com fluidos biológicos e/ou secreções do corpo. A prata ionizada se liga a diferentes grupos aniônicos das proteínas e membranas celulares (Landsdown & Williams, 2010). Seu mecanismo de ação antimicrobiana decorre da precipitação do DNA ou alteração da permeabilidade da membrana bacteriana, levando a sua morte (Politano et al., 2013). O tamanho da partícula de prata determina o grau de interação da molécula com a bactéria, ocorrendo uma atividade bactericida maior para tamanhos reduzidos (Morones & Frey, 2007).

Neste contexto, uma alternativa à sulfadiazina de prata foi desenvolvida pela empresa alemã Bio Epiderm sob nome de MicroSilver BG™. Esta matéria-prima é constituída de 99,9% de prata metálica pura de origem natural, cuja tecnologia de fabricação é patenteada. MicroSilver BG™ é composta por micropartículas de prata de estrutura esponjosa, capaz de liberar íons prata por períodos de tempo prolongados. E ainda, devido ao seu tamanho reduzido, não colorem o produto farmacêutico final, gerando uma maior aceitação pelo paciente (BioEpiderm, 2011).

A nanotecnologia envolve preparações basicamente de quatro tipos: (i) sistemas lipídicos; (ii) carreadores lipídicos nanoestruturados; (iii) sistemas poliméricos; (iv) nanosuspensões e sistemas coloidais auto-emulsificáveis (Saraceno et al., 2013). As preparações do primeiro grupo são as mais compatíveis com o uso tópico, sendo que as nanoemulsões (NE) do tipo óleo em água (O/A) têm um importante papel na reposição de lipídeos ao estrato córneo (Saraceno et al., 2013). Neste contexto, este tipo de formulação apresenta grande interesse para tratamento da DA, já que nesta condição patológica o estrato córneo apresenta composição de lipídeos defeituosa (Castro et al.,

2006). Além disso, a concentração de tensoativos utilizadas na estabilização da nanoestrutura é inferior em comparação com as microemulsões (Bouchemal et al., 2006).

NE do tipo O/A consistem de gotículas lipídicas nanométricas (100-500 nm) uniformemente dispersas em uma fase aquosa, de aspecto leitoso e baixa viscosidade, sendo esse sistema estabilizado por um ou mais agentes tensoativos adequados (Teixeira et al., 1999). Moléculas podem encontrar-se dispersas e/ou adsorvidas na interface da nanoestrutura (Sonneville-Aubrun et al., 2004). As NE apresentam algumas vantagens em virtude de seu tamanho reduzido de gotícula, formando um depósito homogêneo e de alta aderência sobre a pele (Attama et al., 2009, Bouchemal et al., 2006). Dessa maneira, aumentam o tempo de permanência sobre a pele e diminuem o número de aplicações pelo paciente. E ainda, o contato próximo com a camada córnea da pele, promove a oclusão e conseqüentemente a diminuição de perda de umidade pela pele.

Diversos fatores podem influenciar as características físico-químicas e a estabilidade das NE, incluindo a composição da formulação e parâmetros relacionados ao método de preparação (Zorzi, 2007). Diversos tipos de óleos podem compor a fase oleosa das NE, sendo os triglicerídeos de cadeia média (TCM) o mais freqüentemente utilizados (Zorzi, 2007; Vargas et al., 2012). A escolha de um sistema tensoativo adequado deve obedecer a critérios de baixa toxicidade e alergenicidade. Os tensoativos naturais mais utilizados são as lecitinas de gema de ovo, devido a sua compatibilidade fisiológica e biodegradabilidade (Fasolo et al., 2007; Zorzi, 2007). No entanto, relatos de alergia aos componentes das lecitinas de gema de ovo têm sido descritos para portadores de DA, resultando em pioras no quadro da doença (Celakovska et al., 2011). Assim, a busca por lecitinas provenientes de novas fontes torna-se uma estratégia alternativa para a estabilização de NE de uso tópico destinadas a pacientes com esta doença.

## Hidrogéis contendo Microsilver BG™

Para utilização das nanoemulsões em produtos cosméticos, é necessário que o produto possua uma consistência adequada para facilitar sua aplicação. Assim, a viscosidade pode ser melhorada através da adição de agentes espessantes ou gelificantes (Zorzi, 2007). Derivados semi-sintéticos da celulose são amplamente utilizados em formulações farmacêuticas, devido a sua segurança já comprovadas em uso tópico, simples preparação (não requer neutralização) e custo acessível (Doktorovova & Souto, 2009). Além disso, por se tratar de uma rede polimérica, o gel tem a propriedade de adsorver em sua superfície, quantidades significativas de água e exsudatos, mantendo a hidratação da pele e amenizando o ressecamento provocado pela DA (Nascimento et al., 2009).

Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivo avaliar a viabilidade de preparação de hidrogéis contendo MicroSilver BG™ incorporado em nanoemulsões lipídicas, contendo lecitinas de canola em sua composição, visando o tratamento da dermatite atópica.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **Materiais**

As lecitinas de gema ovo e canola foram gentilmente doados por Lipoid GmbH (Alemanha), de onde também foram adquiridos os triglicerídeos de cadeia média (TCM). As matérias-primas Microsilver BG™, Polissorbato 80 (Tween® 80), hidroxietilcelulose e etanol foram adquiridos respectivamente das empresas Cosmetrade (Brasil), Vetec (Brasil), Alpha Química (Brasil) e Nuclear (Brasil). A água ultrapura foi obtida através de equipamento Millipore (USA).

Hidrogéis contendo Microsilver BG™

### Caracterização microestrutural do MicroSilver BG™

O produto MicroSilver BG™ foi caracterizado por microscopia eletrônica de varredura (MEV) em microscópio eletrônico de varredura modelo JSM 6060, com tensão de 20kV nos aumentos de 500, 1000 e 10000 vezes.

### Preparação das nanoemulsões

As nanoemulsões foram preparadas em duplicata, pelo método de emulsificação espontânea (Vargas et al., 2012). Este método consiste na solubilização dos componentes oleosos (triglicerídeos de cadeia média e lecitina) em uma fase etanólica, a qual foi então vertida sobre e a fase aquosa contendo Tween 80. O volume é então reduzido em evaporador rotatório, a uma temperatura inferior a 50° C, até volume final desejado. A composição das formulações está descrita na tabela 1.

**Tabela 1.** Composição final das nanoemulsões (% , m/m).

	NEO	NEOT	NEC	NECT
Triglicerídeos de cadeia média (TCM)	8,0	8,0	8,0	8,0
Lecitina de gema de ovo	1,2	1,2	-	-
Lecitina de canola	-	-	1,2	1,2
Polissorbato 80 (Tween 80)	-	0,5	-	0,5
Água ultrapura q.s.p.	100,0	100,0	100,0	100,0

### Preparação dos hidrogéis contendo MicroSilver BG™

Os géis de hidroxietilcelulose foram preparados e mantidos sob refrigeração *overnight*. Inicialmente, foram preparados na concentração de 4% (m/m), para após a adição da NE, permanecerem em concentração final de 2% (m/m).

## Hidrogéis contendo Microsilver BG<sup>TM</sup>

O produto MicroSilver BG<sup>TM</sup> foi adicionado às nanoemulsões NEOT e NECT previamente preparadas com auxílio de vórtex por 15 minutos. Em seguida, com o auxílio de gral e pistilo, as nanoemulsões contendo MicroSilver BG<sup>TM</sup> foram incorporadas ao gel de hidroxietilcelulose a 4% (m/m) previamente preparado, na proporção 1:1 (m/m). A concentração final de MicroSilver BG<sup>TM</sup> no hidrogel foi de 0,05% (m/m). A preparação dos géis controles foi realizada pela adição de água ultrapura na mesma proporção que as nanoemulsões.

### **Caracterização físico-química**

As propriedades físico-químicas das nanoemulsões foram avaliadas imediatamente após o preparo. O pH foi determinado em potenciômetro calibrado. O diâmetro de gotícula e índice de polidispersão foram determinados através do espalhamento de luz dinâmico, e o potencial zeta através da mobilidade eletroforética das gotículas, utilizando-se um equipamento Malvern Zetasizer Nano ZS. Para realização destas análises, as amostras foram previamente diluídas em solução de NaCl 1 mM.

Os hidrogéis foram igualmente caracterizados quanto ao pH, diâmetro e ao potencial zeta, conforme técnicas anteriormente descritas.

### **Caracterização reológica dos hidrogéis**

O hidrogel controle, bem como os hidrogéis contendo o MicroSilver BG<sup>TM</sup> incorporado às nanoemulsões foram caracterizados quanto às suas propriedades reológicas em viscosímetro do tipo Brookfield modelo RVDV II+. As análises foram realizadas a temperatura ambiente, com auxílio do spindle SC-27, após sua imersão total na amostra de gel.

Dois conjuntos de taxas de cisalhamento foram programados no viscosímetro: um conjunto ascendente, e outro descendente. As taxas de cisalhamento foram aplicadas

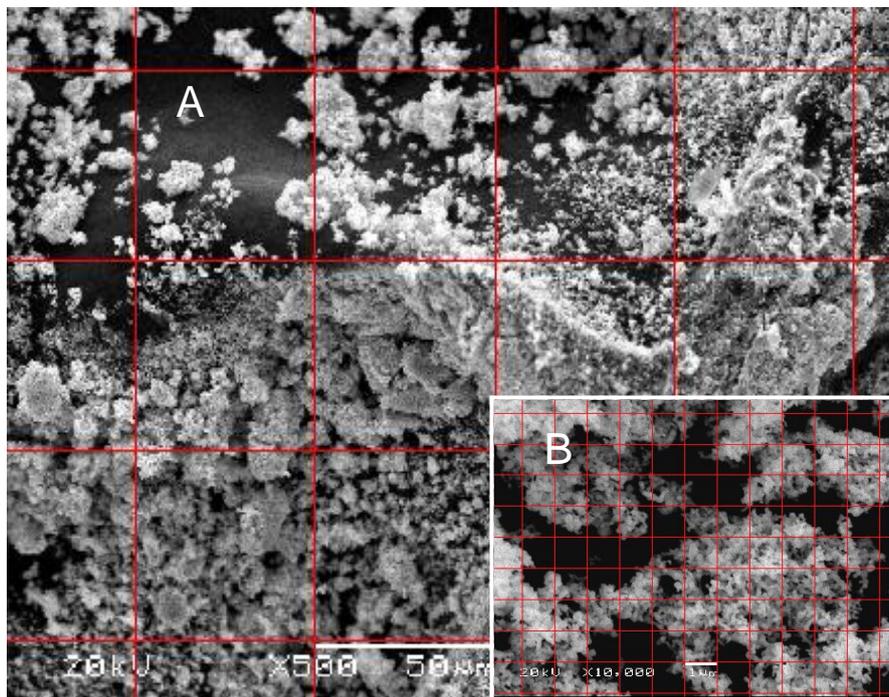
Hidrogéis contendo Microsilver BG™

durante um minuto, de 1 a 40 rotações por minuto para a curva ascendente, e de 40 a 1 rotações por minuto para a curva descendente. As tensões de cisalhamento obtidas foram plotadas em função das diferentes taxas de cisalhamento aplicadas no gel, de forma a obter-se os reogramas.

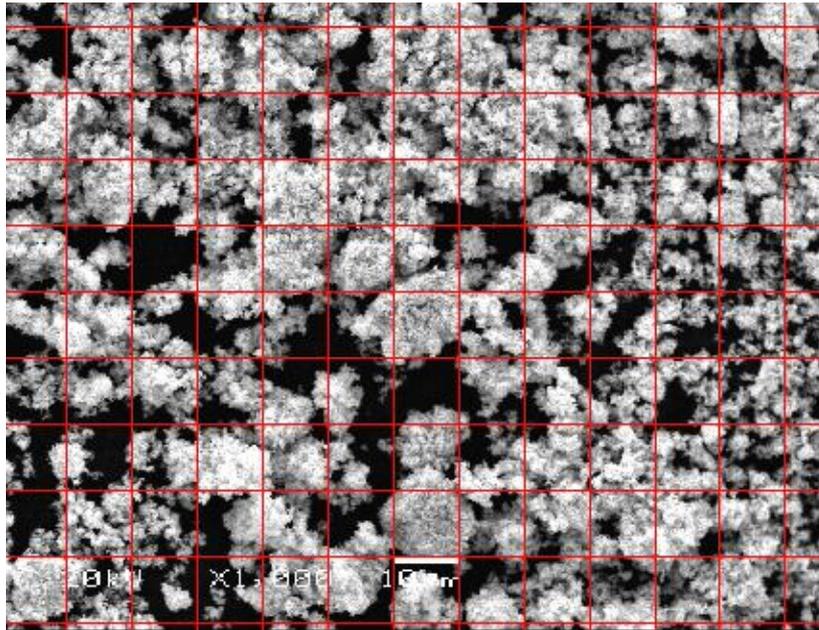
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Caracterização morfológica do MicroSilver BG™

Em uma primeira etapa deste trabalho, o aspecto morfológico e microestrutural do produto MicroSilver BG™ foi avaliado através de microscopia eletrônica de varredura, que permite uma visualização tridimensional da estrutura superficial da matéria-prima. Os resultados obtidos estão apresentados na figuras 1 e 2.



**Figura 1.** Fotomicrografias das partículas de Microsilver BG™ no aumento de 500 vezes (A) e 10000 vezes (B), com escala indicando tamanho de 50µm (A) e 1µm (B).



**Figura 2.** Fotomicrografia das partículas de Microsilver BG™ em aumento de 1000 vezes, com escala indicando 10µm.

Observando-se as imagens obtidas, pôde-se constatar a presença de partículas isoladas ou organizadas na forma de agregados de tamanhos variados. Nas fotomicrografias foi possível observar estruturas nanométricas, bem como aglomerados micrométricos com diâmetro médio entorno de 10 µm. Este resultado está em acordo com as informações do fornecedor, assegurando a qualidade e confiabilidade na matéria-prima, posto que o tamanho de partícula é determinante em se tratando de eficácia e toxicidade de produtos dermatológicos. Assim, com base na estrutura destas partículas, foi proposta sua incorporação em nanoemulsões lipídicas.

### **Preparação e caracterização das nanoemulsões**

As nanoemulsões foram obtidas através do procedimento de emulsificação espontânea, empregando-se condições previamente descritas (Vargas et al. 2012). A composição quantitativa das nanoemulsões foi baseada na composição de nanoemulsões lipídicas previamente descritas na literatura, visto que estes sistemas são estáveis e possuem sua

composição bem estabelecida desde a década de 1960 (Washington, 1996). Nanoemulsões lipídicas são normalmente compostas por lecitinas provenientes da soja ou da gema de ovo (Zorzi, 2007; Bruxel et al., 2012). A lecitina de canola tem se mostrado uma alternativa às lecitinas tradicionalmente utilizadas na produção de lipossomas (Arab Tehrany et al., 2012). Assim, nanoemulsões contendo lecitina de canola foram comparadas a nanoemulsões contendo lecitina de gema de ovo, para fins de controle tecnológico. Visualmente, as nanoemulsões produzidas apresentaram-se fluidas, de aspecto leitoso. Suas propriedades físico-químicas estão descritas na tabela 2.

**Tabela 1.** Propriedades físico-químicas das nanoemulsões.

	NEO	NEOT	NEC	NECT
Diâmetro médio (nm)	200 ± 14	208 ± 8	211 ± 9	252 ± 32
Índice de Polidispersão	0,10 ± 0,04	0,12 ± 0,08	0,26 ± 0,06	0,11 ± 0,05
Potencial Zeta (mV)	-48,8 ± 9,1	-39,0 ± 7,1	-32,8 ± 1,4	-36,9 ± 7,0
pH	4,77 ± 0,14	4,63 ± 0,47	5,64 ± 0,18	5,04 ± 0,50

Conforme pode ser observado, as emulsões apresentaram tamanho nanométrico, de 180 a 290 nm. Estes resultados foram semelhantes aos obtidos previamente para nanoemulsões contendo 2% de lecitina de gema de ovo em sua composição, obtidas através da mesma técnica (Zorzi, 2007). Primeiramente foram obtidas nanoemulsões contendo apenas lecitina de canola como agente emulsificante (NEC). Estas formulações apresentaram um reduzido diâmetro de gotícula e um potencial zeta superior a 30 mV (em módulo), o qual é considerado suficiente para promover repulsão mínima entre as gotículas, evitando a agregação, coalescência e floculação (Jamil et al.,

2012). Entretanto, apesar das propriedades favoráveis, as formulações apresentaram-se instáveis na primeira semana após o preparo, quando fenômenos de coalescência puderam ser detectados visualmente. Contrariamente, a separação de fases não foi observada para as formulações contendo apenas lecitina de gema de ovo em sua composição (NEO), as quais apresentaram maior potencial zeta e menor índice de polidispersão. As diferenças observadas entre os potenciais zeta de NEC e NEO decorrem provavelmente da diferença entre a composição das lecitinas de gema de ovo e canola (Tabela 3). Esta última, contém uma porcentagem maior de fosfolipídeos não carregados em pH fisiológico e logo, uma menor porcentagem de outros fosfolipídeos, os quais incluem fosfolipídeos negativamente carregados (Szuhaj, 2005).

**Tabela 3.** Composição (%) das lecitinas obtidas da empresa Lipoid, utilizadas para produção das nanoemulsões.

Composição* (%)	Lecitina de gema de ovo	Lecitina de canola
Fosfatidilcolina	82,7	95,5
Fosfatidiletanolamina	8,1	0,1
Outros fosfolipídeos	9,2	4,4

\* Conforme laudo de análise fornecido pela empresa Lipoid.

Neste contexto, adicionou-se um tensoativo não iônico às formulações. Agentes emulsionantes (co-tensoativos) auxiliares têm sido empregados para conferir maior estabilidade à emulsão através da formação de filmes interfaciais mistos compactos e/ou por impedimento estérico. Dentre estes, destacam-se os tensoativos não iônicos do grupo dos poloxâmeros e polioxietileno-sorbitanos (Tweens) (Benita & Levy, 1993; Wang et al., 2009). O polissorbato 80 é um agente emulsificante frequentemente empregado para reduzir a tensão interfacial e auxiliar na formação de emulsões, principalmente do tipo O/A (Lyssant, 1974). As formulações NECT apresentaram uma

## Hidrogéis contendo Microsilver BG™

distribuição dos diâmetros de gotícula mais homogênea, conforme indicado pelo índice de polidispersão de 0,11, semelhante ao observado para a formulação controle contendo lecitina de gema de ovo em sua composição (NEOT). Além disso, não foi observada a separação de fases até 20 dias após o preparo, o que comprova a eficiência do co-tensoativo na estabilização das formulações.

Assim, estas nanoemulsões foram utilizadas para a incorporação do produto Microsilver BG™, com auxílio de vortex para dispersão dos agregados do produto. Foi possível detectar a ionização da prata metálica imediatamente após o contato com as nanoemulsões. Para facilitar a aplicação sobre a pele, logo após a incorporação, as nanoemulsões contendo Microsilver BG™ foram incorporadas em uma preparação semissólida (hidrogel) de características não iônicas (hidroxietilcelulose). As propriedades físico-químicas resultantes estão apresentadas na tabela 4.

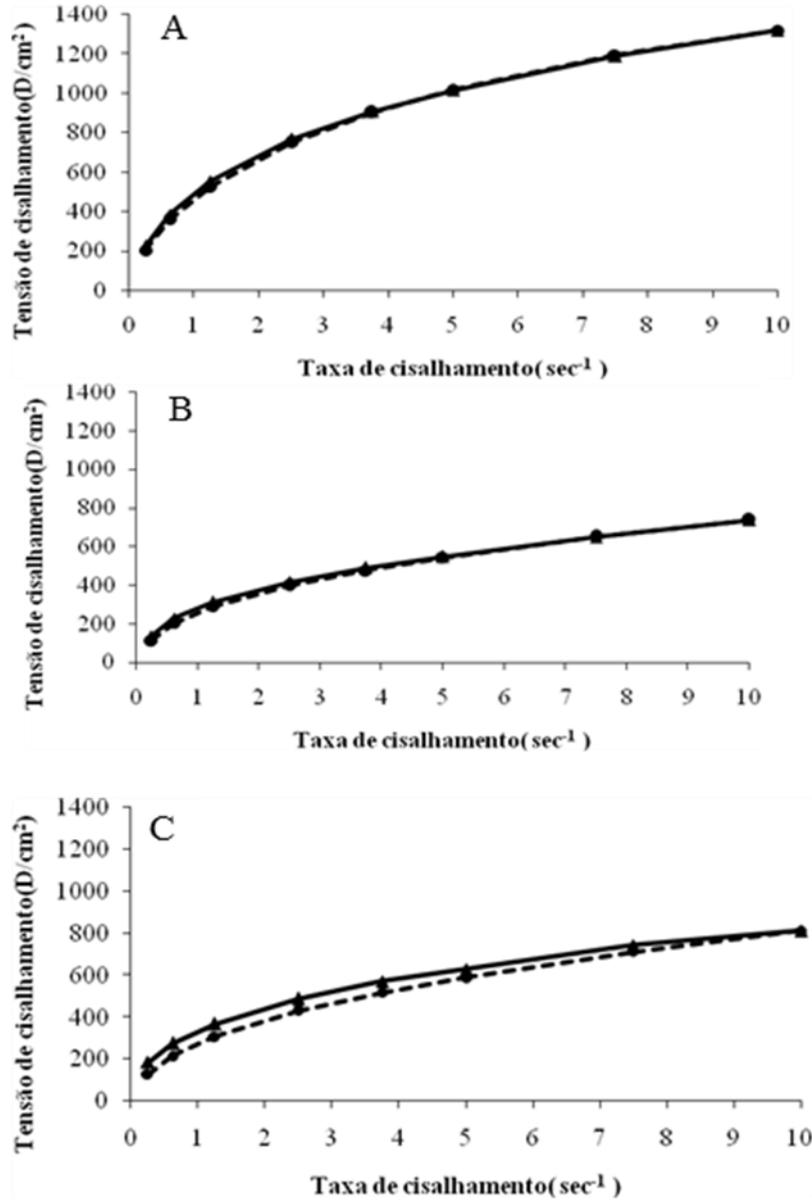
**Tabela 4.** Propriedades físico-químicas das nanoemulsões e dos hidrogéis contendo Microsilver BG™.

	NEOT-MS	Hidrogel contendo NEOT-MS	NECT-MS	Hidrogel contendo NECT-MS
Diâmetro (nm)	202 ± 3	224 ± 4	230 ± 1	239 ± 4
Índice de Polidispersão	0,15 ± 0,02	0,20 ± 0,03	0,17 ± 0,01	0,19 ± 0,01
Potencial Zeta (mV)	-35,8 ± 0,9	-41,5 ± 0,8	-29,4 ± 0,7	-35,0 ± 1,5

Como pode ser observado, não foram detectadas alterações importantes nas propriedades físico-químicas das nanoemulsões após a incorporação do produto Microsilver BG™, na concentração final utilizada (0,05%), nem após a incorporação em hidrogel não iônico, quando comparadas às nanoemulsões brancas NECT e NEOT (Tabela 2). Estes resultados indicam que a estrutura das nanoemulsões foi de fato mantida após a incorporação no veículo semissólido.

### **Preparação e caracterização dos hidrogéis contendo as nanoemulsões**

As nanoemulsões lipídicas contendo Microsilver BG™ foram veiculadas em géis de hidroxietilcelulose logo após a sua preparação a fim de adequar a sua viscosidade à aplicação sobre a pele. A caracterização reológica das preparações semissólidas também foi realizada a fim de verificar a possível interferência das nanoemulsões na estrutura da rede polimérica do gel. As propriedades reológicas dos hidrogéis foram determinadas antes e após a incorporação das nanoemulsões contendo Microsilver BG™. Os reogramas obtidos encontram-se apresentados na figura 3.



**Figura 3** Reogramas do hidrogel controle (A), hidrogel contendo Microsilver BG<sup>TM</sup> incorporado em NEOT (B) e hidrogel contendo Microsilver BG<sup>TM</sup> incorporado em NECT (C). As linhas contínuas correspondem às curvas ascendentes e as linhas pontilhadas correspondem às curvas descendentes.

Como pode ser observado, as formulações apresentam curvas típicas de fluidos não-Newtonianos, visto que suas viscosidades não são constantes à aplicação da força de cisalhamento (Netz & Ortega, 2005). Com o aumento da força de cisalhamento aplicada, observou-se uma diminuição da viscosidade, caracterizando um

## Hidrogéis contendo Microsilver BG™

comportamento pseudoplástico para todos os hidrogéis preparados (Netz & Ortega, 2005). O comportamento pseudoplástico foi considerado apropriado para o produto estudado, visto que a diminuição da viscosidade da preparação mediante existência de uma força facilita a aplicação tópica sobre a pele atópica (Milan et al., 2007; Morais et al., 2005). Nas condições utilizadas neste estudo, as curvas ascendentes e descendentes estão praticamente sobrepostas, indicando um comportamento não tixotrópico.

Após a incorporação das nanoemulsões contendo Microsilver BG™ no hidrogel, foi detectada uma diminuição em sua viscosidade em relação ao hidrogel controle, apesar da concentração final do polímero doador de viscosidade (hidroxietilcelulose) ter sido mantida em 2% para todas as preparações. Assim, a redução na viscosidade do gel pode estar relacionada à desestruturação da rede polimérica devido à presença das nanemulsões. Resultados semelhantes têm sido observados após a incorporação de nanoemulsões em diferentes tipos de hidrogéis (Vargas et al., 2012; Alves et al., 2005).

## **CONCLUSÃO**

Os resultados gerais deste trabalho indicam a viabilidade de preparação de hidrogéis contendo MicroSilver BG™ incorporado em nanoemulsões lipídicas visando o tratamento da dermatite atópica. Foi demonstrada a viabilidade de preparação de nanoemulsões lipídicas contendo lecitina de canola em sua composição como uma alternativa às nanoemulsões lipídicas comercialmente disponíveis, a fim de reduzir seus efeitos alergênicos em pacientes com dermatite atópica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, P. M.; POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S. S. Semisolid topical formulations containing nimesulide-loaded nanocapsules, nanospheres or nanoemulsion: development and rheological characterization. **Pharmazie**, v. 60, n. 12, p. 900-4, 2005.

ARAB TEHRANY, E. et al. Elaboration and characterization of nanoliposome made of soya; rapeseed and salmon lecithins: application to cell culture. **Colloids Surf B Biointerfaces**, v. 95, p. 75-81, 2012. ATTAMA, A. A. et al. Formulation and in vitro evaluation of a PEGylated microscopic lipospheres delivery system for ceftriaxone sodium. **Drug Deliv**, v. 16, n. 8, p. 448-57, 2009.

BAKER, B. S. The role of microorganisms in atopic dermatitis. **Clin Exp Immunol**, v. 144, n. 1, p. 1-9, Apr 2006.

BENITA, S.; LEVY, M. Y. Submicron emulsions as colloidal drug carriers for intravenous administration: comprehensive physicochemical characterization. **J Pharm Sci**, v. 82, n. 11, p. 1069-79, 1993.

BERROTH, A. et al. Role of fibroblasts in the pathogenesis of atopic dermatitis. **J Allergy Clin Immunol**, Apr 2013.

BIOEPIDERM GMBH / BIO-GATE AG. A new and innovative active ingredient for personal care products. Disponível em: [http://www.in-cosmetics.com/\\_\\_\\_novadocuments/2514](http://www.in-cosmetics.com/___novadocuments/2514). Acesso em: 10 de mai. 2013

BOUCHEMAL, K. et al. Stability studies on colloidal suspensions of polyurethane nanocapsules. **J Nanosci Nanotechnol**, v. 6, n. 9-10, p. 3187-92, 2006.

## Hidrogéis contendo Microsilver BG™

BRUXEL, F. et al . Nanoemulsões como sistemas de liberação parenteral de fármacos. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 35, n. 9, 2012 .

CASTRO, A. P. M. et al. Guia Prático para o Manejo da Dermatite Atópica – opinião conjunta de especialistas em alergologia da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. **Rev. bras. Alergia imunopatol**, São Paulo, v. 29, n. 6, p. 268-82. 2006.

CELAKOVSKÁ, J. et al. Atopy patch test in diagnosis of food allergy to egg in adult patients suffering from atopic eczema. Three case reports. **Acta Medica (Hradec Kralove)**, v. 54, n. 1, p. 29-35, 2011.

CLEMENT, J. L.; JARRETT, P. S. Antibacterial silver. **Met Based Drugs**, v. 1, n. 5-6, p. 467-82, 1994.

DOKTOROVOVA, S.; SOUTO, E. B. Nanostructured lipid carrier-based hydrogel formulations for drug delivery: a comprehensive review. **Expert Opin Drug Deliv**, v. 6, n. 2, p. 165-76, Feb 2009.

FANG, J. Y. et al. Lipid nano/submicron emulsions as vehicles for topical flurbiprofen delivery. **Drug Deliv**, v. 11, n. 2, p. 97-105, 2004.

FASOLO, D.; BASSANI, V. L.; TEIXEIRA, H. F. Development of topical nanoemulsions containing quercetin and 3-O-methylquercetin. **Pharmazie**, v. 64, n. 11, p. 726-30, 2009.

FOX, C. L.; MODAK, S. M. Mechanism of silver sulfadiazine action on burn wound infections. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 5, n. 6, p. 582-8, 1974.

Hidrogéis contendo Microsilver BG™

JAMIL, N.M., SAMAH, N.H.A., EFFENDI, T.J.B., SaLLEH, S.H.A. Palm Oil Nanoemulsion Hydrogels: Formulation And Stability Studies. In: SYMPOSIUM ON BUSINESS, ENGINEERING AND INDUSTRIAL APPLICATIONS, 2012, Bandung. IEEE Symposium on Business, Engineering and Industrial Applications (ISBEIA), Bandung: IEEE, 2012. p. 829-833.

LANDSDOWN, A. B.; WILLIAMS, A. Bacterial resistance to silver in wound care and medical devices. **J Wound Care**, v. 16, n. 1, p. 15-9, 2007.

LOO, C. et al. Effect of compositions in nanostructured lipid carriers (NLC) on skin hydration and occlusion. **Int J Nanomedicine**, v. 8, p. 13-22, 2013.

LYSSANT, K., Emulsions and Emulsions Tecnology, **Surfactant Science Series**, Volume 6, New York, 1974.

MILAN, A. L. K.; MILÃO, D., SOUTO, A. A.; CORTE T. W. F. **J. Pharm. Sci.** v 43, n. 4. 2007.

MORAIS, G. G., SANTOS, O. D. H., MASSON, D. S., OLIVEIRA, W. P., ROCHA FILHO, P.A. Development Of O/W Emulsions With Annato Oil (Bixa Orellana) Containing Liquid Crystal. **J Dispers Sci Technol.** v 26, n. 5, p. 591-96, 2005

MORONES, J. R.; FREY, W. Environmentally sensitive silver nanoparticles of controlled size synthesized with PNIPAM as a nucleating and capping agent. **Langmuir**, v. 23, n. 15, p. 8180-6, 2007.

MUTGI, K.; KOO, J. Update on the role of systemic vitamin d in atopic dermatitis. **Pediatr Dermatol**, v. 30, n. 3, p. 303-7, 2013

Hidrogéis contendo Microsilver BG™

NASCIMENTO, E. G. et al. Evaluation of chitosan gel with 1% silver sulfadiazine as an alternative for burn wound treatment in rats. **Acta Cir Bras**, v. 24, n. 6, p. 460-5, 2009.

NETZ, P. A., ORTEGA, G. G. **Fundamentos de fisico-quimica**: uma abordagem conceitual para ciências farmacêuticas. São Paulo: Artmed, 2005. 299p.

POLITANO, A. D. et al. Use of silver in the prevention and treatment of infections: silver review. **Surg Infect (Larchmt)**, v. 14, n. 1, p. 8-20, 2013.

SARACENO, R. et al. Emerging applications of nanomedicine in dermatology. **Skin Res Technol**, v. 19, n. 1, p. e13-9, 2013. ISSN 1600-0846.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Atualização em dermatite atópica. Disponível em: [http://www.sbp.com.br/pdfs/dermatite\\_atopica.pdf](http://www.sbp.com.br/pdfs/dermatite_atopica.pdf). Acesso em: 15 de mai. 2013.

SONNEVILLE-AUBRUN, O.; SIMONNET, J. T.; L'ALLORET, F. Nanoemulsions: a new vehicle for skincare products. **Adv Colloid Interface Sci**, v. 108-109, p. 145-9, 2004.

SZUHAJ, B. F. Lecithins. In: FERREIDON SHAHIDI, (Ed). **Bailey's Industrial Oil and Fat Products**. Fort Wayne, Indiana: John Wiley & Sons, Inc. 2005. p. 361-440.

TEIXEIRA, H. et al. Submicron cationic emulsions as a new delivery system for oligonucleotides. **Pharm Res**, v. 16, n. 1, p. 30-6, 1999.

DE VARGAS, B. A. et al. Development of topical hydrogels containing genistein-loaded nanoemulsions. **J Biomed Nanotechnol**, v. 8, n. 2, p. 330-6, 2012.

Hidrogéis contendo Microsilver BG™

WANG, J., CUI, Y., TANG, X. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v. 35, n. 508. 2009.

WASHINGTON, C. **Adv. Drug Delivery Rev.**, v. 20, n. 131. 1996

WEBER, M. B. **Avaliação do prurido e da qualidade de vida de pacientes atópicos infantis e da qualidade de vida de seus familiares após sua inserção em grupos de apoio.** 2005. 182 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas – Pediatria) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2005.

ZORZI, G. K. **Nanoemulsões contendo solução extrativa de achyrocline satureioides: formulação, permeação cutânea e atividade antioxidante.** 2007. 100 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2007.

## **ANEXO**

### **INFORMAÇÕES GERAIS**

A Infarma, sessão da revista PHARMACIA BRASILEIRA, é voltada exclusivamente à publicação de artigos, revisões, resenhas, ensaios e traduções técnico-científicos na área farmacêutica. Trabalhos cujos assuntos sejam de interesse da profissão, dirigidos à prática ou à formação continuada. Só serão aceitas resenhas de livros que tenham sido publicados, no Brasil, nos dois últimos anos, e no exterior, nos quatro últimos anos. Os trabalhos deverão ser redigidos em português. É permitida a sua reprodução em outras publicações ou a sua tradução para outro idioma somente com a autorização prévia do representante legal do Conselho Federal de Farmácia, órgão responsável pela revista Infarma.

### **PREPARAÇÃO DOS ORIGINALS**

**Apresentação.** Os trabalhos devem ser apresentados em arquivo eletrônico e encaminhados exclusivamente através do site [www.cff.org.br](http://www.cff.org.br), menu “Pharmacia Brasileira”, no formulário do link [Clique aqui para enviar seu trabalho à Infarma](#). Artigos submetidos, por outra via, somente serão considerados, caso a cidade de origem dos autores não tenha meio de comunicação por Internet. Neste caso, os arquivos poderão ser encaminhados em disquetes acompanhados do arquivo printer (cópia impressa fiel, do disquete), digitados no programa Word for Windows. Os textos deverão ser apresentados em lauda-padrão A4, espaços duplos, com margem superior e inferior de 2,5cm e margem direita e esquerda de 3cm; parágrafo justificado e não hifenizado, digitados usando fonte Times New Roman – tamanho 12. Os textos devem

ter, no mínimo, cinco, e no máximo 25, páginas. Os artigos que estiverem fora dessas especificações não serão considerados para análise.

Estrutura do trabalho. Os trabalhos devem obedecer à seguinte seqüência: título; autores (por extenso e apenas o sobrenome em maiúscula); filiação científica dos autores (indicar a instituição ou o departamento, instituto ou faculdade, universidade-sigla, CEP, Cidade, Estado, País, e-mail do autor responsável); texto (introdução, material e métodos, resultados, discussão e conclusão); agradecimentos; referências bibliográficas (todos os trabalhos citados no texto). O autor responsável pela publicação deve ser expressamente indicado entre os colaboradores.

Referências bibliográficas. Deverão ser relacionadas em ordem alfabética pelo sobrenome do primeiro autor, seguindo a NBR 10520 de 2001 e NBR 6023 de 2000, da ABNT. A seguir, são transcritos alguns exemplos:

• **Livros e outras monografias**

KIBBE, A.H. (Ed.) Handbook of pharmaceutical excipients. 3. Ed. Washington: Pharmaceutical Press, 2000. 665p.

FARMACOPÉIA brasileira, 4. Ed., São Paulo: Atheneu, 1988. pte. 1, 526p.

• **Capítulos de livros**

FIGE, E.F.; HAGEN, T.A. Pré-formulação. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.K. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 2001. p.295-340.

- **Teses e dissertações**

PERES-PERES, P. Obtenção de sistema multiparticulado flutuante de metilcelulose e ftalato de hidroxipropilcelulose de liberação controlada utilizando rifampicina como fármaco modelo. 2001. 91f. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista-Unesp, Araraquara.

- **Artigos de periódicos**

Abreviaturas. Os títulos de periódicos deverão ser abreviados conforme o Biological Abstracts, Chemical Abstracts, Index Medicus, Current Contents.

Exemplo:

LIMA, E.M.; OLIVEIRA, A.G. Tissue tolerance of diclofenac sodium encapsulated in liposomes after intramuscular administration. Drug Dev. Ind. Pharm. v.28, p.673-80, 2002.

- **Trabalho de congresso ou similar**

**(publicado)**

FONSECA, S.G.C.; CASTRO, R.F.; SANTANA, D.P. Validation of analytical methodology for stability evaluation of lapachol in solution. In: VI PHARMATECH: ANUAL MEETING OF THE SBTF, 2001, Recife. Proceedings of VI Pharmatch, Recife: SBTF, 2001. p.336-337.

- **Manuais**

BRASÍLIA. Ministério da Fazenda. Secretaria do Tesouro Nacional. sistema integrado de administração financeira do governo federal. Brasília, 1996. 162 p. (Manual SIAF, 5).

- **Citações da Internet**

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução 357. Disponível em: [http://www.cff.org.br/legislação/resoluções/res\\_357\\_2001.htm](http://www.cff.org.br/legislação/resoluções/res_357_2001.htm) . Acesso em: 11 jan. 2004.

- **Citação no texto**

A citação de autores no texto (quando necessária) deverá ser feita pelo sobrenome do primeiro autor. No caso de dois autores, os sobrenomes devem ser separados por &. Mais de dois autores, indicar apenas o sobrenome do primeiro seguido de et al., e pelo ano da publicação.

- **Anexos e/ou apêndices**

Serão incluídos somente, quando imprescindíveis à compreensão do texto. Tabelas. Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, encabeçadas pelo título e inseridas diretamente no texto nos locais apropriados.

**Figuras**. Desenhos, gráficos, mapas, esquemas, fórmulas, modelos (em papel vegetal e tinta nanquim, ou computador); fotografias (em papel brilhante); radiografias e cromos (em forma de fotografia). As figuras e suas legendas devem ser claramente legíveis, após sua redução no texto impresso de 10 X 17cm. Devem ser inseridas diretamente nos locais em que aparecerão no texto. As legendas deverão ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos e iniciadas pelo termo FIGURA, seguidas

pelo número correspondente. As figuras devem ser inseridas, quando estritamente necessárias para a compreensão do texto e não podem caracterizar repetições de dados de tabelas.

**Unidades de medida e símbolos.** Devem restringir-se apenas àqueles usados convencionalmente ou sancionados pelo uso. Unidades não-usuais devem ser claramente definidas no texto. Nomes dos fármacos devem ser citados, de acordo com a DCB e nomes comerciais devem ser citados entre parênteses.

## RESPONSABILIDADE

Os dados e conceitos emitidos nos trabalhos, a exatidão do conteúdo do texto e das referências bibliográficas e informações extraídas de outras fontes com reserva de direitos autorais são de inteira responsabilidade dos autores do texto. Os trâmites legais para a reprodução de publicações traduzidas ou utilização de ilustrações retiradas de outras publicações serão de inteira responsabilidade dos autores. Os trabalhos que não se enquadrarem nessas normas serão devolvidos aos autores