



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO TECNOLÓGICO
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA E ENGENHARIA DE ALIMENTOS
CURSO DE ENGENHARIA DE ALIMENTOS

Julia Beims Lopes

**NANOPARTÍCULAS DE PMMA E POLIESTIRENO CONTENDO ICARIDINA,
OCTOCRILENO E NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE ZINCO, PARA
APLICAÇÃO COSMÉTICA**

Florianópolis

2022

Julia Beims Lopes

**NANOPARTÍCULAS DE PMMA E POLIESTIRENO CONTENDO ICARIDINA,
OCTOCRILENO E NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE ZINCO, PARA
APLICAÇÃO COSMÉTICA**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Engenharia de Alimentos, Departamento de Engenharia Química e Engenharia de Alimentos do Centro Tecnológico da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Engenharia de Alimentos

Orientador: Prof. Dr. Pedro Henrique Hermes de Araújo

Coorientador: Me. Arthur Poester Cordeiro

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Lopes, Julia Beims
NANOPARTÍCULAS DE PMMA E POLIESTIRENO CONTENDO
ICARIDINA, OCTOCRILENO E NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE ZINCO,
PARA APLICAÇÃO COSMÉTICA / Julia Beims Lopes ; orientador,
Pedro Henrique Hermes de Araújo, coorientador, Arthur
Poester Cordeiro, 2022.
54 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico,
Graduação em Engenharia de Alimentos, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Engenharia de Alimentos. 2. encapsulação. 3.
polimerização em miniemulsão. 4. proteção solar. 5.
repelente. I. Hermes de Araújo, Pedro Henrique. II.
Poester Cordeiro, Arthur. III. Universidade Federal de
Santa Catarina. Graduação em Engenharia de Alimentos. IV.
Título.



Julia Beims Lopes

**NANOPARTÍCULAS DE PMMA E POLIESTIRENO CONTENDO ICARIDINA,
OCTOCRILENO E NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE ZINCO, PARA
APLICAÇÃO COSMÉTICA**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Bacharel e aprovado em sua forma final pelo Curso de Engenharia de Alimentos

Florianópolis, 25 de Julho de 2022.

Prof. Dr. Marco Di Luccio
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Pedro Henrique Hermes de Araújo
Orientador
UFSC

Prof^a. Dr^a. Ana Paula Serafini Immich Boemo
Avaliadora
UFSC

Dr^a. Tamara Agner Miguez
Avaliadora
UFSC

Este trabalho é dedicado aos meus familiares, ao meu parceiro e aos meus colegas de laboratório e classe.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer à minha família por me dar suporte, me alegrar e me guiar em momentos difíceis.

Ao meu namorado Kevin, que desde 2016 alegra meus dias e vem me ensinando a levar a vida um passo de cada vez.

Aos meus amigos dentro e fora da universidade: muito obrigado Alice, Ana Carolina, Fernanda, Ísis, Letícia e Patrícia pela companhia, conselhos e carinho. Também gostaria de agradecer aos meus colegas e amigos do LCP, principalmente Tamara, Jaqueline e Tailin que me ajudaram tanto nesse trabalho e deixaram os dias do laboratório mais leves.

Aos professores do Departamento e em especial: Pedro Henrique, Alcilene, Débora, Jaciane, João e Bruno.

Um agradecimento especial ao Arthur Cordeiro, por me instruir com paciência durante todas as derrotas e conquistas, fazendo mais do que o esperado para me ajudar.

Por fim, agradeço à Universidade Federal de Santa Catarina.

RESUMO

Como o índice de câncer de pele é alto e ainda cresce no Brasil, principalmente por ser um país de elevada incidência de raios ultravioleta, o uso de protetor solar é essencial para se evitar a exposição aos raios ultravioleta, causadores do câncer e do fotoenvelhecimento. Pela razão de insetos serem grandes vetores para transmissão de doenças como o vírus Zika, Dengue, Malária e Febre Chikungunya o uso de repelentes tem se tornado cada vez mais necessário em países tropicais e subtropicais, como o Brasil. Desta forma há necessidade de formulações mais avançadas para combater esses problemas. Este trabalho propõe o desenvolvimento de formulações contendo simultaneamente octocrileno (OCT) e icaridina (ICA) e contendo nanopartículas de óxido de zinco (NPs-ZnO) pelo método de polimerização em miniemulsão no copolímero poli(estireno-co-metacrilato de metila). Pelas imagens obtidas por Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET), pode-se observar a encapsulação das NPs-ZnO e confirma o tamanho submicrométrico e distribuição estreita do tamanho de partícula das formulações contendo os óleos, observado na análise de Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS). O tamanho médio das nanopartículas medido por DLS foi de $184,38 \pm 12,67$ nm para as NPs-ZnO, de $426,21 \pm 80,65$ nm para ICA, de $429,36 \pm 107,01$ nm para ICA+Crodamol e de $346,67 \pm 63,86$ para ICA+OCT. O maior índice de polidispersão (PdI) foi para a formulação de ICA+Crodamol, com valor de $0,326 \pm 0,117$, as formulações ICA e ICA+OCT tiveram valores de PdI semelhantes de $0,185 \pm 0,054$ e $0,181 \pm 0,081$ respectivamente, a formulação com NPs-ZnO teve o menor PdI, com valor de $0,022 \pm 0,013$. As formulações contêm valores de potencial zeta abaixo de -30 mV indicando estabilidade coloidal do sistema. A eficiência de encapsulação da ICA foi de 88%, 94% e 86% para as formulações com ICA, ICA+Crodamol e ICA+OCT, respectivamente. A análise de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) comprovou que a ICA foi encapsulada e, também que a adição de Crodamol na formulação não alterou o comportamento térmico do sistema. A eficiência de encapsulação do OCT foi de 97% e a das NPs-ZnO foi de 49%, utilizando o etanol na modificação da superfície das nanopartículas. Portanto, técnica de miniemulsão se mostrou eficiente para a encapsulação simultânea dos óleos, além de permitir a encapsulação de NPs-ZnO, mostrando que essa seria uma estratégia promissora visando o desenvolvimento de uma formulação capaz de desempenhar simultaneamente as atividades de proteção solar e repelente de inseto.

Palavras-chave: encapsulação, polimerização em miniemulsão, óxido de zinco, octocrileno, icaridina, proteção solar, repelente

ABSTRACT

In Brazil the skin cancer rate is high and still growing, mainly because it is a country with a ultraviolet rays high incidence, the sunscreen use is essential to avoid ultraviolet rays exposure, which cause cancer and photoaging. Since insects are great vectors for diseases transmission such as the Zika virus, Dengue, Malaria and Chikungunya Fever, the repellent use has become increasingly necessary in tropical and subtropical countries, such as Brazil. Thus, there is a need for more advanced formulations to combat these problems. This work proposes the development of formulations simultaneously containing octocrylene (OCT) and icaridin (ICA) and containing zinc oxide nanoparticles (NPs-ZnO) by the miniemulsion polymerization method in the poly(styrene-co-methyl methacrylate) copolymer. Through Transmission Electron Microscopy (TEM) images, the encapsulation of NPs-ZnO can be observed and confirms the submicron size and narrow particle size distribution of the formulations containing the oils, observed in the Dynamic Light Scattering (DLS) analysis. The average size of nanoparticles measured by DLS was 184.38 ± 12.67 nm for NPs-ZnO, 426.21 ± 80.65 nm for ICA, 429.36 ± 107.01 nm for ICA+Crodamol and of 346.67 ± 63.86 nm for ICA+OCT. The highest polydispersity index (PdI) was for the ICA+Crodamol formulation, with a value of 0.326 ± 0.117 , the ICA and ICA+OCT formulations had similar PdI values of 0.185 ± 0.054 and 0.181 ± 0.081 respectively, the formulation with NPs-ZnO had the lowest PdI, with a value of 0.022 ± 0.013 . The formulations contain zeta potential values below -30 mV indicating colloidal stability of the system. The ICA encapsulation efficiency was 88%, 94% and 86% for the formulations with ICA, ICA+Crodamol and ICA+OCT, respectively. The Differential Scanning Calorimetry (DSC) analysis proved that the ICA was encapsulated and that the addition of Crodamol in the formulation did not change the thermal behavior of the system. The OCT encapsulation efficiency was 97% and that of NPs-ZnO was 49%, using ethanol to modify the surface of the nanoparticles. Therefore, the miniemulsion technique proved to be efficient for the oils simultaneous encapsulation, in addition to allowing the encapsulation of NPs-ZnO, showing that this would be a promising strategy aimed at the formulation development capable of simultaneously performing the sun protection and insect repellent activities.

Keywords: encapsulation, miniemulsion polymerization, zinc oxide, octocrylene, icaridin, sun protection, repellent

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema do procedimento da reação de modificação da superfície das NPs-ZnO com MPS	28
Figura 2 – Microscopia Eletrônica de Transmissão da formulação com NPs-ZnO	36
Figura 3 – Distribuição em intensidade dos diâmetros das partículas (Dp) polimerizadas.....	37
Figura 4 – Microscopia Eletrônica de Transmissão das formulações: ICA (a, b), ICA+Crodamol (c, d) e ICA+OCT (e, f).....	38
Figura 5 – Fluxo de Calor medido a partir da Temperatura para as formulações Branco, ICA e ICA+Crodamol	41
Figura A 1 – Curva de calibração da análise de absorvância do 3-trimetoxisilil propil metacrilato (MPS)	52
Figura A 2 - Curva de calibração da análise HPLC da Icaridina	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Formulação da reação de modificação da superfície das NPs-ZnO	28
Tabela 2 - Formulação das reações em miniemulsão com NPs-ZnO, Icaridina e Octocrileno	29
Tabela 3 – Valor do diâmetro médio das partículas poliméricas (Dp), índice de polidispersão (PdI) e Potencial Zeta da formulação Branco em diferentes intensidades de sonicação.....	35
Tabela 4 – Valor médio do diâmetro das partículas poliméricas (Dp), índice de polidispersão (PdI) e PotencialZeta das formulações	36
Tabela 5 – Eficiência de Encapsulação (EE%) das NPs formulados com Icarina e Octocrileno	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
COLIPA	Associação Europeia de Cosméticos e Perfumaria
DEET	N,N-dietil-meta-toluamida
DLS	<i>Dynamic Light Scattering</i> (Espalhamento Dinâmico de Luz)
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
Dp	Diâmetro das partículas
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
EI	Eficiência de Incorporação
EQA	Departamento de Engenharia Química e de Alimentos
FPS	Fator de Proteção Solar
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICA	Icaridina
IR3535	Etil Butilacetilaminopropionato
IV	Infravermelho
LCME	Laboratório Central de Microscopia Eletrônica
LCP	Laboratório de Controle e Processos de Polimerização
LINDEN	Laboratório Interdisciplinar para o Desenvolvimento de Nanoestruturas
MET	Microscopia Eletrônica de Transmissão
MMA	Metacrilato de Metila
MPS	3-trimetoxisilil propil metacrilato
NPs	Nanopartículas
NPs-ZnO	Nanopartículas de Óxido de Zinco
OCT	Octocrileno
PdI	Índice de polidispersão
PMMA	Poli(metacrilato de metila)
PS	Poli(estireno)
ST	Estireno
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
UV	Radiação Ultravioleta
UVA	Radiação Ultravioleta na faixa de radiação de 315 a 400 nm
UVA I	Radiação Ultravioleta na faixa de radiação de 340 a 400 nm
UVA II	Radiação Ultravioleta na faixa de radiação de 315 a 340 nm

UVB	Radiação Ultravioleta na faixa de radiação de 280 a 315 nm
UVC	Radiação Ultravioleta na faixa de radiação de 100 a 280 nm
UV/VIS	Faixa de radiação na faixa ultravioleta e visível
Vis	Visíveis
ZnO	Óxido de Zinco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	OBJETIVOS	17
1.1.1	Objetivo Geral.....	17
1.1.2	Objetivos Específicos	17
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
2.1	NANOPARTÍCULAS	18
2.1.1	Nanopartículas Poliméricas	18
2.1.1.1	<i>Poli(metacrilato de metila).....</i>	<i>19</i>
2.1.1.2	<i>Poli(estireno).....</i>	<i>20</i>
2.2	RADIAÇÃO SOLAR E SEUS EFEITOS NA SAÚDE.....	20
2.2.1	Fator de Proteção Solar.....	21
2.2.2	Nanopartículas de Óxido de Zinco.....	23
2.2.3	Octocrileno	24
2.3	REPELENTE E SEUS MECANISMOS DE AÇÃO	24
2.3.1	Icaridina	25
3	MATERIAIS E MÉTODOS	27
3.1	MATERIAIS.....	27
3.2	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	27
3.2.1	Modificação da superfície das NPs-ZnO	27
3.2.2	Encapsulação dos compostos em Nanopartículas de PMMA/PS	29
3.3	CARACTERIZAÇÃO	30
3.3.1	Percentual de MPS incorporado na superfície das NPs-ZnO	30
3.3.2	Morfologia e Caracterização de Superfície	31
3.3.3	Calorimetria Exploratória Diferencial	31
3.3.4	Eficiência de Encapsulação das NPs-ZnO nas Partículas Poliméricas.....	31
3.3.5	Eficiência de Encapsulação do Octocrileno.....	32

3.3.6	Eficiência de Encapsulação da Icaridina.....	33
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	35
4.1	PERCENTUAL INCORPORADO DE MPS NAS NPs-ZnO.....	35
4.2	MORFOLOGIA E CARACTERIZAÇÃO.....	35
4.3	EFICIÊNCIA DE ENCAPSULAÇÃO.....	39
4.4	CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL	40
4.5	PROTEÇÃO SOLAR E REPELÊNCIA	41
5	CONCLUSÃO.....	43
5.1	TRABALHOS FUTUROS	44
	REFERÊNCIAS.....	45
	APÊNDICE A – Curvas de Calibração	52

1 INTRODUÇÃO

Com o crescente índice de câncer de pele no Brasil, o uso de protetor solar é essencial para evitar a exposição aos raios ultravioleta, causadores do câncer e do fotoenvelhecimento (SANTOS et al, 2018). Insetos são grandes vetores para transmissão de doenças como o vírus Zika, Dengue, Malária e Febre Chikungunya o uso de repelentes tem se tornado cada vez mais necessário em países tropicais e subtropicais, como o Brasil (FRADIN, 2019).

Os filtros solares são classificados em químicos (octocrileno, salicilato de octila, oxibenzona, entre outros) constituídos por moléculas orgânicas, e físicos, compostos por partículas metálicas (TiO_2 e ZnO). Os filtros físicos apresentam baixo potencial alergênico, porém tendem a fazer uma camada esbranquiçada na pele ao ser aplicado. Para contornar esse problema, é possível fazer uso de partículas em tamanho nanométrico visando ao aumento da transparência e diminuição da viscosidade do protetor e, conseqüentemente, a melhorar a aplicação e características do produto (FRIZZO, 2016). Um problema existente em filtros solares é a falta de proteção solar em todas as faixas da radiação ultravioleta, por esta razão é comum o uso de diferentes filtros numa mesma formulação, para adequar-se a todos comprimentos de ondas dessa radiação (RIBEIRO, 2006; RAI et al., 2012).

Os repelentes químicos geralmente usados em cosméticos são o N,N-dietil-meta-toluamida (DEET), o etil butilacetilaminopropionato (IR3535) e a icaridina (ICA). A ICA tem a vantagem de não reagir com produtos contendo Fator de Proteção Solar (FPS) sendo, portanto, dentre os repelentes químicos, o mais estável para uso em formulações contendo mais de um agente ativo (FRADIN, 2019). O uso de nanopartícula em repelentes é interessante pelo fato de a técnica permitir a diminuição da volatilidade do repelente, assim, aumentando o tempo de atividade do produto (FREIRE, 2017).

Com intenção de ter um sistema de aplicação e liberação aprimorados de agentes de proteção solar e repelente de insetos, o uso de nanopartículas poliméricas se mostra interessante, por serem um potencial sistema de liberação de ativos, estáveis e versáteis. São geralmente preparadas a partir de polímeros naturais ou sintéticos, sendo possível escolher o polímero de acordo com sua compatibilidade com aquele a ser incorporado (SEVERINO et al., 2011). O poli(metacrilato de metila) (PMMA) apresenta grande potencial de aplicação por possuir boa biocompatibilidade e resistência mecânica fazendo dele uma alternativa interessante para incorporação de bioativos repelentes e materiais com proteção UV. O poli(estireno) (PS) é um polímero de fácil manipulação utilizado em diversos sistemas

complexos devido à capacidade de ser sintetizado em uma grande variedade de tamanhos, de realizar modificações específicas de superfície e de inclusão de compostos, além de melhorar a estabilidade de nanopartículas incorporando moléculas lipossolúveis na formulação por ter caráter hidrofóbico (LIU et al., 2004; HE, PAN, 2004; LUNOV, SYROVETS, LOOS et. al., 2011).

Neste contexto, esse trabalho teve por objetivo desenvolver nanopartículas de poli(estireno-co-metacrilato de metila) contendo OCT, ICA e nanopartículas de ZnO, utilizando a técnica de miniemulsão para síntese das nanopartículas poliméricas e encapsulação dos ativos de interesse. A técnica de miniemulsão é vantajosa por algumas razões, dentre elas está a obtenção de partículas submicrométricas e a possibilidade de realizar a reação de polimerização e encapsulação em uma única etapa. O sistema de nanopartículas foi caracterizado quanto à morfologia por Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET), diâmetro de partícula e índice de polidispersão por Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS), eficiência de encapsulação e incorporação dos compostos de interesse por CLAE, Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e degradação térmica.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Desenvolver um sistema nanoestruturado de PMMA/PS contendo nanopartículas de óxido de zinco, octocrileno e icaridina com propriedades anti-UV e repelente de insetos para aplicação cosmética.

1.1.2 Objetivos Específicos

Para que o objetivo geral seja alcançado, os seguintes objetivos específicos foram definidos:

- investigar a interação entre icaridina e octocrileno após encapsulação conjunta em nanopartículas de PMMA/PS;
- obter um sistema nanoestruturado biocompatível com características simultâneas de proteção UV e repelência de insetos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 NANOPARTÍCULAS

Nanopartículas são definidas como dispersões particuladas ou partículas sólidas com o tamanho na faixa de 1-1000 nm, podendo ser classificadas como nanoesferas e nanocápsulas dependendo da sua morfologia estrutural. Nanocápsulas são sistemas onde a substância de interesse é confinada numa cavidade delimitada por uma única membrana polimérica, enquanto nanoesferas são sistemas de matrizes em que a droga é dispersa física e uniformemente na matriz estrutural (KOMMAREDDY, TIWARI e AMIJI, 2005; LANGER, 1999; TAYLOR, 2013).

Os objetivos principais ao projetar uma nanopartícula para um sistema de entrega de fármacos é controlar o tamanho da partícula, suas propriedades da superfície e de liberação, com intenção de agir em sítios ativos específicos para alcançar a ação específica do fármaco no local ideal com a melhor taxa de liberação e dose (VILA et al., 2001; MU e FENG, 2002).

De acordo com Mohanraj e Chen (2006) as vantagens do uso de nanopartículas como um sistema de entrega de medicamentos incluem os seguintes itens:

1. tamanho e superfície da partícula são facilmente manipuláveis para atingir parâmetros ativos e passivos do fármaco;
2. controle sobre a liberação do fármaco, de forma que seja possível alterar sua distribuição, aumentando a eficácia e diminuindo efeitos colaterais;
3. escolha dos constituintes da matriz permitem liberação controlada e modificação da degradação da partícula, podendo ter alta dose de fármaco incorporado em sistemas sem que reaja, preservando sua atividade;
4. possibilidade de anexar ligantes na superfície ou fazer uso de orientação magnética para realizar ação específica;
5. o sistema pode ser usado em variadas rotas de administração.

Apesar dessas vantagens, existem limitações para nanopartículas, como a aglomeração pela alta área de superfície e pequeno tamanho, tornando difícil o manuseio do material.

2.1.1 Nanopartículas Poliméricas

As nanopartículas poliméricas são um potencial sistema de liberação de ativos, geralmente preparadas a partir de polímeros naturais ou sintéticos, que se apresentam

toxicologicamente seguras com elevada biocompatibilidade e/ou biodegradabilidade. (SCHAFFAZICK et al., 2003).

As nanopartículas poliméricas têm chamado atenção de muitos grupos de pesquisa e são utilizadas em diferentes aplicações como perfumes, farmacêuticos, cosméticos, produtos de tratamentos de tecidos, agentes reguladores de calor, estabilizantes UV e outros. (ELSABAHY e WOOLEY, 2011; KAMALY et al., 2016; NASTINI et al., 2017). Elas podem ser preparadas a partir de polímeros previamente formados utilizando técnicas como nanoprecipitação ou a emulsificação com evaporação de solvente, ou utilizando métodos de polimerização *in situ* como a polimerização em miniemulsão. A técnica de miniemulsão é frequentemente empregada devido à facilidade de encapsular compostos hidrofóbicos em um único passo reacional, produzindo nanopartículas mais estáveis e homogêneas (KUMARI, YADAV e YADAV, 2009; KAMALY et al., 2016; NASTITI et al., 2017; LORCA et al., 2012; REIS et al., 2005; COSTA et al., 2015).

Uma proposta para as nanopartículas poliméricas é como veículo de uso tópico, para prolongar o tempo de residência de agentes, como filtros solares e repelentes no *stratum corneum*, prevenindo a absorção do composto e aumentando sua estabilidade fotoprotetora e duração do efeito repelente (FREIRE, 2017; ALVAREZ-ROMÁN et al., 2004; PERUGINI et al, 2002; OLIVEIRA et al, 2016).

A técnica de polimerização em miniemulsão tem a síntese do polímero e encapsulação do componente em uma única etapa. Para a técnica, monômeros estabilizados por surfactantes são emulsificados na fase contínua iniciam sua polimerização por meio da utilização de um iniciador. As nanopartículas são dispersas diretamente nos monômeros de forma que é possível produzir partículas com controle de morfologia e com maior eficiência de encapsulação (FRIZZO, 2016)

2.1.1.1 Poli(metacrilato de metila)

O Poli(metacrilato de metila) (PMMA) é um polímero sintético derivado da polimerização do monômero metacrilato de metila (MMA) e que encontra ampla aplicação para fins biomédicos como encapsulação e recobrimento de bioativos e fármacos, devido as suas características como biocompatibilidade e alta resistência (FEUSER et al. 2014). Embora não seja biodegradável, o PMMA apresenta excelente biocompatibilidade (REIS et al., 2005).

A preparação de nanopartículas de PMMA é feita simplesmente pela sonicação do monômero MMA, um surfactante, um coestabilizador e um iniciador. A nanopartícula tem

alta eficiência em encapsular ativos hidrofóbicos, assim como aplicabilidade em diversas áreas biomédicas, como vacinação, materiais prostéticos além de encapsulação de ativos.

O poli(metacrilato de metila) (PMMA) apresenta grande potencial de aplicação cosmética por possuir boa biocompatibilidade e resistência mecânica fazendo dele uma alternativa interessante para incorporação de bioativos repelentes e materiais com proteção UV. (SEVERINO et al., 2011; LIU et al., 2004).

2.1.1.2 Poli(estireno)

O poli(estireno) (PS) é um polímero sintético derivado da polimerização do monômero estireno (ST) e tem destaque pela sua fácil manipulação e pelo seu uso em estudos de sistemas mais complexos (HE, PAN, 2004). A exposição humana a elevados níveis de ST pode induzir efeitos adversos no sistema nervoso como mudanças na visão colorida, cansaço, sensação de embriaguez, lentidão no tempo de reação, problemas de concentração ou de equilíbrio (EUA, 2019).

De acordo com Shaath (2010), a utilização de microesferas de um copolímero de estireno e acrilato aumentou a absorvância efetiva de FPS e UVA através do fenômeno físico de refração da luz, pois esse copolímero permite a uma dispersão eficiente da radiação UV. Os raios incidentes penetram no filme em ângulos, aumentando assim o comprimento do caminho e, pela lei de Lambert-Beer, a absorvância da radiação, o que aumenta consideravelmente o valor de FPS do filme protetor solar.

2.2 RADIAÇÃO SOLAR E SEUS EFEITOS NA SAÚDE

Apesar de benéfica em casos como no tratamento de icterícia neonatal, a radiação solar pode trazer prejuízos ao organismo sem os devidos cuidados à dose de radiação recebida. O espectro solar é predominantemente composto de radiações ultravioletas (UV) (100-400 nm), visíveis (Vis) (400-800 nm) e infravermelhas (IV) (acima de 800 nm) e o corpo humano percebe-as de diferentes maneiras. As radiações Vis e IV, são menos energéticas e são percebidas nas formas de cores e energia térmica, respectivamente. A radiação UV é a mais energética, e, portanto, é mais propensa a induzir reações fotoquímicas, a estimular a produção de melanina, e pode levar a produção de leves inflamações ou até graves queimaduras com possibilidade de ocorrer mutações celulares. (FLOR et. al., 2007). A faixa de radiação UV pode ser dividida em UVA, UVB e UVC.

A faixa de radiação UVA é de 320 a 400 nm e é mais abundante que a radiação UVB na superfície terrestre. É a faixa de radiação que mais penetra profundamente na derme e

induz o escurecimento da melanina pela foto oxidação. Dependendo do tipo de pele, do tempo, da frequência e da intensidade da exposição ela induz o câncer de pele, podendo agir também na produção indireta de radicais livres (FLOR et. al., 2007). Radicais livres possuem um elétron desemparelhado em sua órbita, resultando em alta instabilidade. Para estabilizarem-se, eles precisam doar ou retirar elétron do meio, gerando estresse oxidativo, o que leva a modificações celulares. O maior dano causado pelo estresse oxidativo é a morte celular (HIRATA, SATO, SANTOS, 2004).

A faixa de radiação UVB é de 280 a 320 nm, possui alta energia e com grande frequência causa queimaduras solares. Essa faixa de radiação é responsável pela transformação do ergosterol epidérmico em vitamina D e pelo envelhecimento precoce das células. A exposição frequente a intensa radiação UVB pode causar lesões no DNA e suprimir a resposta imunológica da pele (FLOR et. al., 2007).

A faixa de radiação UVC é de 100 a 280 nm e é a mais energética dos três tipos de radiação UV e a que pode trazer mais danos aos seres vivos. Toda a radiação UVC e grande parte da radiação UVB são absorvidas pelo ozônio e pelo oxigênio na estratosfera, porém, devido a fatores ambientais, o excesso de radiação UVB está levando a maior incidência de queimaduras e câncer de peles (FLOR et. al., 2007).

Com maior conhecimento das faixas UV ficou evidente que para reduzir os danos causados pela exposição excessiva ao sol e o desenvolvimento de câncer, a pele precisaria ser protegida de toda faixa UVA/UVB. Por conta disso um protetor solar eficiente deve prevenir não apenas uma possível queimadura, mas também reduzir o acúmulo de todas as lesões induzidas pela radiação UV (FLOR et. al., 2007). Quanto maior o FPS de um protetor solar, maior a proteção que o protetor solar irá fornecer, protegendo de forma mais eficaz dos raios UVA e UVB. Como mencionado anteriormente, os raios UVC são absorvidos na camada de ozônio, desta forma ainda não é necessário um produto que tenha esse tipo de proteção, mas com a destruição da camada de ozônio, é cada vez mais evidente que pode ser uma preocupação do futuro.

2.2.1 Fator de Proteção Solar

A eficácia de um protetor solar é medida pelo Fator de Proteção Solar (FPS). O FPS indica quantas vezes mais o tempo de exposição ao sol pode ser aumentado com o uso do protetor, sem risco de eritema. O eritema, ou queimadura solar, está presente em maior intensidade em indivíduos de pele clara, inicia-se após período de duas a quatro horas de

exposição solar sem proteção e tem sua maior intensidade aproximadamente 24 horas após a exposição. Seu aparecimento é caracterizado como reação inflamatória aguda (SCHALKA et. al., 2014). Quanto maior o FPS, maior será o tempo e o nível de proteção do usuário frente a radiação UVB (FLOR et. al., 2007).

Para a medida do FPS é necessária atenção para a correta aplicação do produto sobre a pele. De acordo com a COLIPA (Associação Europeia de Cosméticos e Perfumaria) (EUROPEAN COMMISSION, 2006) o padrão quantitativo de protetor solar por unidade de pele para o seu correto funcionamento deve ser de $2 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$, dessa forma, um indivíduo adulto de tamanho e peso normais deverá usar cerca de 30-40 g do produto. De acordo com Diffey e Grice (1997) estudos mostram que filtros inorgânicos podem ser aplicados dois terços da quantidade que se aplicaria o filtro orgânico.

A determinação do FPS é feita principalmente com testes *in vivo*, porém já foram propostos testes *in vitro* para auxiliar sua determinação e diminuir os testes em animais. No caso de ensaios *in vitro* os resultados são determinados por espectrofotometria e apresentaram boa correlação com os testes *in vivo* para os protetores orgânicos. Este tipo de ensaio é utilizado para obter resultados preliminares antes dos testes em humanos, reduzindo os riscos de queimaduras nos voluntários (FLOR et. al., 2007). Entretanto, mesmo com bons resultados *in vitro* o teste *in vivo* ainda é necessário para a real determinação do FPS, de forma que não há maneira mais precisa de se avaliar um protetor solar que em testes em voluntários humanos, sob luz natural do sol. O método *in vitro* por espectrofotometria tem grande aplicação na previsão do FPS antes de realizarem testes em seres humanos, reduzindo os riscos de queimaduras nos voluntários submetidos ao teste *in vivo*.

Formas de melhorar a eficácia da proteção solar estão cada vez mais sendo procuradas para diminuir efeitos indesejáveis como o esbranquiçamento e viscosidade da formulação final. Para isso o uso de nanopartículas inorgânicas tem se mostrado uma alternativa promissora (FRIZZO et al. 2019). De acordo com Lin e Lin (2009), o uso de nanopartículas de TiO_2 , comparadas com o uso de partículas submicronizadas, demonstrou menor transmitância na faixa de radiação UVB (290-320 nm) e maior transmitância na faixa de luz visível (500-700 nm). Isso mostra que a nanopartícula pode ser melhor em bloquear a radiação UVB em relação com as partículas submicronizadas. Ainda, os autores observaram que nanopartículas de tamanho igual ou menor que 50 nm tiveram FPS maior que as de tamanho maior ou igual a 100 nm. Esse resultado sugere que as nanopartículas menores se

sobrepõem, e assim diminuem o vazio entre partículas, aumentando a eficiência de proteção solar.

2.2.2 Nanopartículas de Óxido de Zinco

O Óxido de Zinco é uma molécula estável, covalente, com hibridização sp^3 e apresenta caráter anfótero, sendo solúvel tanto em ácidos quanto em bases e praticamente insolúvel em álcool e água (HORAK et al., 1994; GUIDECHEM, 2019).

As partículas de Óxido de Zinco (ZnO) são um dos únicos dois filtros UV inorgânicos aprovados para o uso na Europa e Estados Unidos. As vantagens do uso dessa partícula incluem ampla absorção da radiação UV, tanto na faixa de UVA e UVB, e compatibilidade maior com os filtros orgânicos comumente utilizados (GONZALEZ et al., 2002; MITCHNICK, FAIRHURST, PINNELL, 1999; RASTOGI, 2002).

Filtros inorgânicos como o ZnO, tendem a ser brancos e opacos, além de induzir a produção de radicais livres sob exposição de energia luminosa, podendo causar danos às células. Para resolver o problema do esbranquiçamento dos protetores solares, atualmente o mercado está substituindo o uso em tamanho micro para tamanho nano, com o uso de nanopartículas a opacidade diminuirá enquanto o fator de proteção aumenta. Os efeitos adversos associados à produção de radicais livres pelas nanopartículas inorgânicas podem ser resolvidos através da sua encapsulação (NEWMAN, STOTLAND, ELLIS, 2009; GONZALEZ, LORENTE, CALZADA, 2008).

Uma preocupação emergente com a utilização da nanotecnologia é com a toxicidade das partículas utilizadas, visto que partículas menores possuem maior área de superfície e reatividade. Devido ao tamanho reduzido, tem-se a preocupação de as Nanopartículas de Óxido de Zinco (NPs-ZnO) serem incorporadas na camada mais externa da pele, o *stratum corneum* (SMIJS, PAVEL, 2011). Por esta razão estudos sobre a penetração e distribuição na pele de nanopartículas em cremes vêm sendo realizados, todavia diversos artigos demonstram que a aplicação cutânea de nanopartículas inorgânicas não apresenta efeito citotóxico (SCHULZ et al., 2002; GAMER, LEIBOLD, RAVENZWAAY, 2005; EUROPEAN COMMISSION, 2012). A concentração máxima de ZnO é de 25% conforme a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2016).

As nanopartículas de óxido de zinco (NPs-ZnO) são protetores solares de amplo espectro (UVA e UVB), porém são mais eficientes como protetor solar para a faixa de radiação UVA I (340-400 nm). Para conseguir um FPS superior geralmente é utilizado mais de um protetor solar na formulação inorgânico e orgânico. O octocrileno é um protetor solar

orgânico que protege nas faixas de radiação UVB (280-315 nm) e UVA II (315-340 nm), desta forma sendo uma combinação adequada para a utilização com as NPs-ZnO.

2.2.3 Octocrileno

O Octocrileno (OCT) (2-etilhexil 2-ciano-3,3-difenilprop-2-enoato) é um éster formado pela reação do 3,3-difenilcianoacrilato com 2-etil-hexanol, tem aparência límpida para amarelada e tem seu uso de forma tópica. O OCT tem caráter hidrofóbico, com características de um óleo emoliente, herdado do álcool que é utilizado para formá-lo, (INDICE.EU, 2021).

O OCT é um filtro solar orgânico e tem proteção eficaz contra radiações UVA II (320-340 nm) e UVB (280-320 nm) que apresenta uma excelente fotoestabilidade, sendo comumente utilizado para estabilizar filtros solares e melhorar sua resistência à água. É também um composto miscível com muitos dos óleos utilizados na cosmética, sendo um dos filtros UV com melhor capacidade de incorporação no gel de protetores solares (SCALIA, MEZZENA, 2009; GUIDECHEM, 2020).

Todavia, o OCT é absorvido facilmente pela pele, o que aumenta o risco de formação de radicais livres que podem se tornar instáveis e reagir com outros compostos como proteínas e lipídeos, formando substâncias prejudiciais quando usado em excesso, causando alterações nas camadas mais internas da pele (GAGO-FERRERO, 2012). Para evitar esse processo e tornar a formulação mais segura e estável, é possível encapsular o OCT em nanopartículas poliméricas, também melhorando sua retenção na superfície da pele (FRIZZO et. al., 2019). De acordo com a ANVISA (BRASIL, 2016) a concentração máxima de OCT em formulações é de 10%.

2.3 REPELENTES E SEUS MECANISMOS DE AÇÃO

Artrópodes como mosquitos, moscas, carrapatos, larvas e pulgas são grandes transmissores de doenças. Existem diversas formas de proteção contra picadas, sendo o uso de repelentes a maneira mais efetiva e fácil para muitos consumidores (FRADIN, 2019). De acordo com Fradin (1998) o repelente ideal deve repelir diversas espécies de artrópodes, permanecer efetivo por pelo menos 8 horas, não causar irritação na pele ou membranas mucosas, não possuir toxicidade sistêmica, ser resistente a abrasão e lavagem e ser sem odor e sem gordura. Nenhum repelente atual consegue atender a todos esses critérios, em função da composição heterógena dos repelentes no mercado, visto que nenhum composto repelente é capaz de atuar sobre todas as espécies de artrópodes.

Para ser efetivo como um repelente de insetos, um agente químico deve ser volátil o suficiente para manter uma concentração de vapor prolongada na superfície da pele, porém não evaporar excessivamente rápido a ponto de perder sua efetividade. A efetividade de um repelente depende de diferentes fatores, incluindo concentração, frequência e uniformidade da aplicação e o número de artrópodes sob exposição (FRADIN, 2019).

Os repelentes químicos geralmente usados em cosméticos são o N,N-dietil-meta-toluamida (DEET), o etil butilacetilaminopropionato (IR3535) e a icaridina (ICA). O DEET foi considerado como o repelente de melhor qualidade por décadas. Só recentemente outros repelentes tiveram eficácia de amplo espectro comparáveis ao do DEET. O DEET é eficaz contra mosquitos, moscas, larvas, pulgas e carrapatos. Seu uso pode diminuir a eficácia de protetores solares orgânicos. O DEET tem relatos de toxicidade no qual a maior preocupação envolve 16 casos de encefalopatia, 13 sendo em crianças menores de 8 anos. Três dessas crianças faleceram, as outras crianças se recuperaram sem sequelas (FRADIN, 2019). De acordo com a ANVISA (BRASIL, 2013) o repelente DEET não é permitido para crianças abaixo de 2 anos. Com essa preocupação com o DEET, veio a necessidade de estudar o uso de outros compostos repelentes, como a ICA.

Uma alternativa para tornar os repelentes mais eficazes é utilizar a nanotecnologia para desenvolver uma nanopartícula com liberação prolongada do ativo e, dessa forma, aumentar o tempo em que o repelente volatiliza enquanto reduz a exposição da pele ao ativo. Formulações clássicas contêm moléculas livres de repelente que são capazes de permear a pele, alcançando regiões onde podem ser absorvidas pela corrente sanguínea com a possibilidade de efeitos adversos. A encapsulação em nanopartículas poliméricas tem habilidade de diminuir a permeação do ativo, aumentando a segurança da formulação. Além disso, a encapsulação do repelente pode proteger o ativo de estresse provenientes do ambiente, tais como luz, calor, umidade e oxigênio excessivos (LI et al., 2014; N'GUESSAN et al., 2008; ICHIURA, YAMAMOTO, OHTANI, 2014; KASTING, BHATT, SPEAKER, 2008; SOLOMON et al., 2012; KARR, SPEAKER, KASTING, 2012).

2.3.1 Icaridina

A icaridina (ICA) é um repelente sintético efetivo contra mosquitos, moscas, abelhas, pulgas e carrapatos. A ação repelente da ICA tem início em concentração de 5%, sendo que o uso recomendado varia de 5 a 10% para uma proteção a curto prazo (3 a 5 horas) e 20% para longos períodos (> 10 horas). A ICA é mais efetiva que o DEET contra mosquitos do gênero

Aedes e de eficácia similar contra mosquitos dos gêneros Culex e Anopheles. A ICA pode causar irritação nos olhos e pele de pessoas sensíveis, entretanto é mais tolerada que o DEET. A ICA de 5 a 10% de concentração pode ser usada em crianças acima de 6 meses de idade como alternativa para o DEET. Além disso, a ICA é um repelente sem odor e não causa degradação em plástico ou acrílico (TAVARES et al., 2018).

De acordo com Paumgartten e Delgado (2016), ensaios de genotoxicidade, toxicidade crônica e carcinogenicidade em ratos expostos por via dérmica sugerem que a ICA não é mutagênica ou carcinogênica. Não foram notados efeitos adversos locais ou sistêmicos dignos de registro, nem evidências de toxicidade para a reprodução, exceto por espessamento da derme no local de aplicação do repelente.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 MATERIAIS

As nanopartículas de óxido de zinco (NPs-ZnO) especificadas com tamanho de partícula menor que 100 nm, foram adquiridas em parceria com o laboratório de materiais (LabMAT) da engenharia mecânica da UFSC. A icaridina e o octocrileno foram adquiridos em parceria com o laboratório de fisiopatologia da UNESC.

3.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

As formulações e o procedimento experimentais utilizados no trabalho foram adaptados dos trabalhos realizados por nosso grupo de pesquisa, em especial Frizzo (2016) que fez a encapsulação de NPs-ZnO e OCT em copolímero de poli(estireno-co-metacrilato de metila) com propósito de fazer uma formulação de protetor solar.

3.2.1 Modificação da superfície das NPs-ZnO

Devido a superfície das nanopartículas de óxido de zinco (NPs-ZnO) ter caráter hidrofílico esta etapa é importante para aumentar a compatibilidade com os polímeros, favorecendo a encapsulação. Usou-se o agente de acoplamento 3-trimetoxisilil propil metacrilato (MPS) para incorporar grupos reativos à superfície das NPs-ZnO, este agente deve reagir com as hidroxilas presentes na superfície das nanopartículas.

Uma solução de 200 mL contendo 10% (v/v) de água destilada e 90% (v/v) de etanol/metanol foi usada para dispersar 4 g de NPs-ZnO. A dispersão foi realizada em banho de ultrassom (Unique, Maxiclean Modelo 750) por 60 minutos e em seguida foi usado dispersor ultrassônico (Fisher-Scientific-Ultrasonic Dismembrator 500, 400 W) em quatro alturas diferentes do sistema, ficando para cada altura durante 60 segundos com 70% de amplitude, com intervalo de pulso (10 segundos de sonicação/10 segundos de pausa). Após a dispersão, a solução foi deixada em repouso por 120 minutos, para que as NPs-ZnO com maior tamanho/densidade decantassem e se separassem do restante. O sobrenadante contendo as NPs-ZnO menores foi utilizado na reação de modificação da superfície e o precipitado foi descartado. Em um balão foi adicionado o mesmo volume da solução água e etanol/metanol usado anteriormente, que teve seu pH ajustado com ácido acético para 4,2, com auxílio de um pHmetro (Gehaka pHmetro Microprocessado PG2000). Na sequência, o MPS foi adicionado à solução ácida de água/metanol e deixado sob agitação magnética a 500 rpm por 60 min.

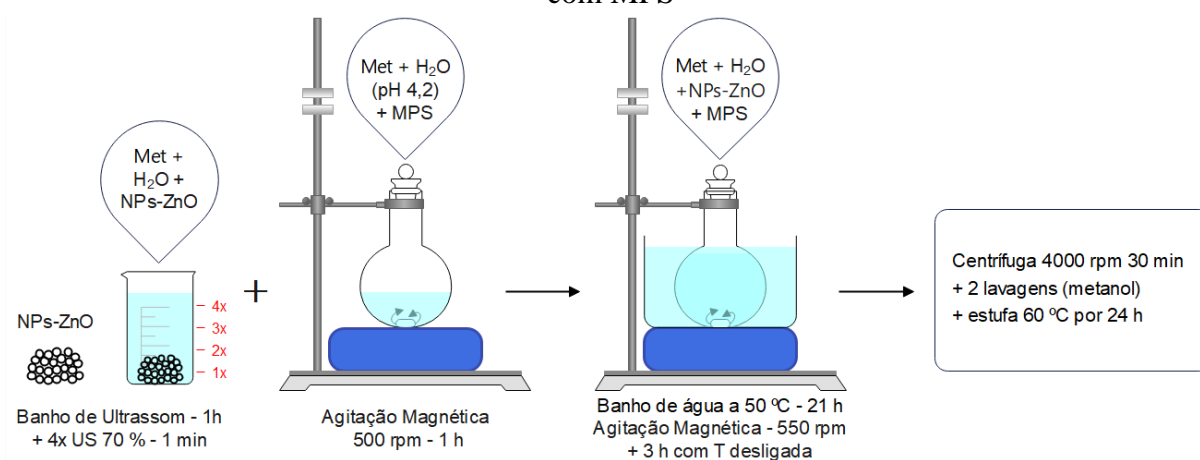
Posteriormente, a solução contendo as NPs-ZnO foi adicionada à solução com MPS e o balão contendo a reação foi fechado e deixado em banho de água a 50 °C por 21 horas sob agitação magnética (600 rpm), seguido de resfriamento até atingir temperatura ambiente por mais 3 horas. As NPs-ZnO modificadas foram centrifugadas a 4000 rpm por 30 minutos (centrífuga Centribio 80-2B), sendo que posteriormente uma alíquota foi retirada do sobrenadante para realizar a análise de percentual de incorporação do MPS e, após essa etapa, o precipitado foi lavado com etanol/metanol 2 vezes para retirada do MPS livre. Por fim, as NPs-ZnO foram colocadas em estufa a 60 °C por 24h. Na Tabela 1 encontra-se a quantidade total utilizada de reagentes na reação de modificação das superfícies das NPs-ZnO. Para a realização do procedimento experimental e formulação utilizou-se como base o trabalho de Frizzo (2016). Na Figura 1 é mostrado um esquema do procedimento da reação de modificação da superfície das NPs-ZnO com MPS.

Tabela 1 – Quantidade de reagentes da modificação da superfície das NPs-ZnO

Reagentes	Quantidade utilizada na reação de modificação
H ₂ O (mL)	40
Metanol (mL)	360
ZnO (g)	4
MPS (g)	2

Fonte: Autora

Figura 1 - Esquema do procedimento da reação de modificação da superfície das NPs-ZnO com MPS



Fonte: Autora

3.2.2 Encapsulação dos compostos em Nanopartículas de PMMA/PS

Para analisar qual melhor a potência de sonicação necessária para atender as necessidades da formulação, teste foram realizados com uma formulação Branco (sem nenhum ativo incorporado) em diferentes intensidades (40% e 70%). Depois de escolhida a melhor intensidade, essa foi aplicada de forma padrão em todas as formulações para realizar as miniemulsões. As formulações utilizadas estão descritas na Tabela 2. Neste sistema a fase contínua também pode ser denominada de fase aquosa e da mesma forma a fase dispersa pode ser denominada de fase orgânica.

Tabela 2 - Formulação das reações em miniemulsão com NPs-ZnO, Icaridina e Octocrileno

Reagentes (g)	Reações				
	Branco	NPs-ZnO	ICA	ICA + Crodamol	ICA + OCT
<i>Fase Aquosa</i>					
H₂O	15,6	7,8	3,9	3,9	3,9
NaHCO₃	-	-	0,0025	0,0025	0,0025
Lutensol AT50	0,17	0,085	0,04	0,04	0,04
<i>Fase Orgânica</i>					
MMA	2,08	1,04	0,52	0,52	0,52
ST	2,08	1,04	0,52	0,52	0,52
NPs-ZnO	-	0,21 ^a	-	-	-
Icaridina	-	-	0,21 ^b	0,21 ^b	0,105 ^a
Octocrileno	-	-	-	-	0,105 ^a
Crodamol	0,17 ^c	0,085 ^c	-	0,0425 ^c	-
<i>Inicializador</i>					
KPS	0,12 ^d	0,06 ^d	0,03 ^d	0,03 ^d	0,03 ^d

^a 10%, ^b 20%, em massa em relação à fase orgânica

^c 4% em massa em relação aos monômeros

^d 1% molar em relação aos monômeros

Fonte: Autora

Para o preparo das formulações Branca e NPs-ZnO a fase orgânica foi homogeneizada em banho de ultrassom por 30 minutos. A fase aquosa foi preparada sob agitação magnética por 30 minutos. Após a mistura das fases, estas foram emulsionadas em agitação magnética por 10 minutos e logo após a adição do iniciador, foram sonicadas por 5 minutos, com 70% amplitude e pulso de 10 segundos on/10 segundos off. A reação de

polimerização aconteceu em tubo de ensaio em banho termocriostático (Microquímica Equipamentos Ltda. MQBTC 99-20) a 70 °C por 4 horas. A formulação Branca não recebeu a adição de nenhum dos ativos de interesse.

Já para as formulações contendo os óleos, ICA, OCT e/ou Crodamol a fase orgânica foi homogeneizada por agitação magnética durante 10 minutos e misturadas sob agitação magnética por 10 minutos. Após a mistura das fases, estas foram sonicadas por 5 minutos com 70% de amplitude e pulso de 10 segundos on/10 segundos off, adicionando o iniciador assim que iniciada a sonicação. A reação de polimerização aconteceu em tubo de ensaio em banho termocriostático a 70 °C por 4 horas.

Nas reações de polimerização em miniemulsão usando os compostos orgânicos ICA e OCT, substituiu-se o uso do Crodamol pelo óleo, uma vez que esse tipo de composto pode assumir também a função de coestabilizador para a formulação. Em função dos resultados positivos anteriormente obtidos por Frizzo (2016) em nosso grupo de pesquisa em relação ao uso do OCT como coestabilizador durante o processo de encapsulação, apenas ICA foi testada na presença e na ausência de Crodamol na formulação.

3.3 CARACTERIZAÇÃO

3.3.1 Percentual de MPS incorporado na superfície das NPs-ZnO

Para esta análise, as amostras foram obtidas a partir de uma alíquota do sobrenadante da emulsão que foi separado da emulsão, ao final da reação de modificação de superfície, por centrifugação a 4000 rpm por 30 min. O percentual de MPS incorporado na superfície das NPs foi determinado a partir da curva de calibração apresentada na Figura A1 do Apêndice em um espectrofotômetro UV/VIS marca HITACHI, U-1900, no Laboratório de Controle e Processos de Polimerização (LCP) da UFSC. Para preparar as amostras foram diluídos 10 µL de sobrenadante em 10 mL de metanol. As leituras foram feitas utilizando cubeta de quartzo no comprimento de 201 nm. A concentração de MPS livre no sobrenadante (que não reagiu) foi calculada usando a equação da curva de calibração ($y = 0,0433x + 0,0672$), Equação 1, e a eficiência de incorporação (EI) foi calculada utilizando a Equação 2.

$$C_{\text{livre}} = (\text{Abs} - 0,0672) / 0,0433 * 1000 \quad (1)$$

Onde, Abs é a absorvância em 201 nm, e C_{livre} é a concentração de MPS livre em ($\mu\text{g. mL}^{-1}$).

$$EI(\%) = (C_{\text{inicial}} - C_{\text{livre}})/C_{\text{inicial}} * 100 \quad (2)$$

Onde, C_{livre} é o valor em ($\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) de MPS livre em metanol que será determinado pela equação 1, e C_{inicial} é o total de MPS ($\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) adicionado na reação.

3.3.2 Morfologia e Caracterização de Superfície

O diâmetro médio das partículas de polímero (D_p) e o índice de polidispersão (PDI) foram determinados pela técnica de Espalhamento Dinâmico de Luz (Dynamic Light Scattering-DLS) utilizando o equipamento Zetasizer Nano S da Malvern Instruments, no LCP da UFSC. O Potencial Zeta utilizando o equipamento Zetasizer Nano S da Malvern, Instrumentos no Laboratório Interdisciplinar para o Desenvolvimento de Nanoestruturas (LINDEN) da UFSC. As leituras das amostras foram feitas após diluição de 3 gotas das triplicatas do látex em 10 mL e os valores finais foram expressos pela média das três medidas.

Para verificar a morfologia das nanopartículas poliméricas contendo ICA e OCT bem como das NPs-ZnO realizou-se a análise de Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET), em um equipamento da marca JEOL, modelo JEM-1011, com voltagem de aceleração máxima de 100 kV e faixa de magnificação de 50 a 600.000 vezes, no Laboratório Central de Microscopia Eletrônica (LCME) da UFSC., As amostras foram preparadas por diluição em água destilada até o teor de sólidos de 0,5%. Após, as amostras foram gotejadas sobre grids de cobre recobertos com carbono e deixadas secar em temperatura ambiente por 48 horas.

3.3.3 Calorimetria Exploratória Diferencial

A análise térmica das nanopartículas foi feita em DSC modelo Jade-DSC (Perkin Elmer) da Central de Análises do Departamento de Engenharia Química e de Alimentos (EQA) da UFSC. As medidas foram feitas usando aproximadamente 10 μg de amostra previamente seca em estufa (60 °C). A análise foi feita na faixa de temperatura de -10 °C a 200 °C com velocidade de aquecimento de 10 °C/min e resfriamento de 20 °C/min.

3.3.4 Eficiência de Encapsulação das NPs-ZnO nas Partículas Poliméricas

Para determinar a porcentagem de NPs-ZnO que foram incorporadas nas nanopartículas poliméricas utilizou-se o forno Mufla da marca Marqlabor, do Laboratório de Controle e Processos de Polimerização (LCP) da UFSC. A separação das NPs-ZnO não

encapsuladas foi feita deixando o látex obtido, logo após a reação de polimerização, em repouso por 48 horas em geladeira. Como a massa específica do ZnO é aproximadamente 5 vezes maior que a massa específica do polímero, observou-se a decantação das NPs-ZnO não encapsuladas. O sobrenadante foi então separado do precipitado, e a parte do látex que precipitou foi seca em estufa a 60 °C por 24 horas e na sequência queimada em mufla a 600 °C por 1 hora. Foram utilizados cadinhos de porcelana para realizar a decomposição térmica das amostras e balança da MARTE (modelo AY 220, com uma precisão de 0,001g) para pesagem das amostras. A concentração de NPs-ZnO não encapsulado foi calculado usando a Equação 3, e a eficiência de encapsulação (EE%) foi calculada utilizando a Equação 4, adaptando o equacionamento descrito por Frizzo (2016)

$$M_{\text{finalreal}} = M_{\text{final}} + EI * M_{\text{final}} \quad (3)$$

Onde $M_{\text{finalreal}}$ (g) é a massa resultante depois da queima e EI é a eficiência de incorporação do MPS na superfície da NPs-ZnO.

$$EE(\%) = (M_{\text{inicial}} - M_{\text{finalreal}}) / M_{\text{inicial}} * 100 \quad (4)$$

Onde, $M_{\text{finalreal}}$ é o valor em (g) de NPs-ZnO não encapsulado que será determinado pela Equação 3 e M_{inicial} é o total em (g) de NPs-ZnO adicionado à reação.

3.3.5 Eficiência de Encapsulação do Octocrileno

A eficiência de encapsulação do OCT no copolímero PMMA-PS foi calculada a partir da curva de calibração de OCT em etanol de Frizzo (2016), determinada em um espectrofotômetro UV/VIS marca HITACHI, U-1900, no LCP da UFSC. Para as análises, 2 mL do látex foram centrifugados (Centrífuga MiniSpin 22331 Hamburg) em filtro AMICON por 30 minutos a 13.300 rpm para separar as fases sólida e aquosa. As amostras foram preparadas diluindo 0,01 mL da fase aquosa (filtrado) em 2 mL de etanol e suas leituras foram realizadas no comprimento de onda de 302 nm utilizando cubeta de quartzo. Foi retirada 1 alíquota das triplicatas de cada formulação com OCT e calculada a média das medidas de absorbância. A concentração de OCT livre (não encapsulado) foi calculada usando a Equação 5, ajustada para a curva de calibração ($y = 0,0355x$) e a eficiência de encapsulação (EE%) foi obtida utilizando a Equação 6.

$$C_{\text{livre}} = (\text{Abs} / 0,0355) * 200 \quad (5)$$

Onde, Abs é a absorvância, e C_{livre} é a concentração de OCT livre que não encapsulou ($\mu\text{g. mL}^{-1}$).

$$\text{EE}(\%) = (C_{\text{inicial}} - C_{\text{livre}}) / C_{\text{livre}} * 100 \quad (6)$$

Onde, C_{livre} é o valor em ($\mu\text{g. mL}^{-1}$) de OCT não encapsulado disperso em metanol que será determinado pela equação 5 e C_{inicial} é o total em ($\mu\text{g. mL}^{-1}$) de OCT adicionado à reação.

3.3.6 Eficiência de Encapsulação da Icaridina

A eficiência de encapsulação da ICA no copolímero PMMA-PS foi determinada por meio de um equipamento de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE, Shimadzu) com uma coluna Supelcosil (250x 4,5 mm, 5 μm , Supelco) e uma pré-coluna do mesmo material LC-18 (20 x 4 mm, 5 μm , Supelco), com detector UV a 210 nm (SPD-20^a, Shimadzu). A fase móvel utilizada foi 40% de água acidificada com ácido fosfórico 85% (pH 3) e 60% de metanol com vazão de 1 mL/min. O volume de injeção de amostra foi de 100 μL e tempo de análise de 15 min. Para o preparo da amostra, as formulações contendo ICA foram centrifugadas (MiniSpin modelo 22331 Hamburg) em uma unidade de filtro AMICON por 30 minutos a 13.300 rpm, então foi retirada do centrifugado 50 μL de amostra e adicionada a 3,6 mL de metanol para as amostras ICA e ICA + Crod e 1,8 mL de metanol para a amostra ICA + OCT. Foi retirada uma alíquota de cada triplicata das formulações contendo ICA e calculada a média dos valores da área da curva referente a ICA no CLAE. A concentração de ICA livre (não encapsulada) foi calculada usando a Equação 7, ajustada para a curva de calibração ($y = 22545x + 162674$) e a eficiência de encapsulação (EE%) foi obtida utilizando a Equação 8. A curva de calibração é apresentada na Figura A2 do Apêndice.

$$C_{\text{livre}} = (\text{área} - 162674) / 22545 \quad (7)$$

Onde, área é a área da curva, e C_{livre} é a concentração de ICA livre que não encapsulou ($\mu\text{g. mL}^{-1}$).

$$EE(\%) = (C_{\text{inicial}} - C_{\text{livre}})/C_{\text{livre}} * 100 \quad (8)$$

Onde, C_{livre} é o valor em ($\mu\text{g. mL}^{-1}$) de ICA não encapsulado disperso em metanol que será determinado pela equação 7 e C_{inicial} é o total em ($\mu\text{g. mL}^{-1}$) de ICA adicionada à reação.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 PERCENTUAL INCORPORADO DE MPS NAS NPs-ZnO

A Equação 1 foi utilizada para calcular a concentração de MPS que não reagiu com as NPs-ZnO, a partir disso, foi usada a Equação 2, para descobrir o percentual de MPS que foi incorporado na superfície das NPs-ZnO, o qual representou 50,67% da quantidade utilizada na reação com metanol, para a reação utilizando o etanol foram obtidos valores de EI% próximos a 40%, assim como no trabalho de Frizzo (2016). Segundo HOSONO et. al. (2004) o metanol é um solvente mais adequado para o preparo de soluções contendo NPs-ZnO, devido ao metanol ter maior constante dielétrica e solubilizar as NPs-ZnO melhor que o etanol e a água.

4.2 MORFOLOGIA E CARACTERIZAÇÃO

Para determinar qual a amplitude de sonicação mais adequada para a formulação utilizada, a formulação Branco foi sonicada a 40% e 70% de amplitude. Pode-se observar pela Tabela 3 que com maior amplitude de sonicação, menor tamanho das nanopartículas, assim como menor polidispersão. Esse mesmo comportamento é visto no trabalho de BITTMANN, HAUPERT e SCHLARB (2009) o qual a maior amplitude utilizada resultou em menores tamanhos de partícula. Não foi possível realizar a análise de tamanho das gotas de monômero formadas antes do processo de polimerização, uma vez que a diluição da amostra sem que as nanopartículas poliméricas já estejam formadas gera uma desestabilização do sistema pela migração dos monômeros da fase orgânica para a fase aquosa (SILVA, 2018).

Tabela 3 – Valor do diâmetro médio das partículas poliméricas (Dp), índice de polidispersão (PdI) da formulação Branco em diferentes intensidades de sonicação

Amostra	Dp (nm)	PdI
Branco 40%	321,68 ± 13,74	0,052 ± 0,022
Branco 70%	278,29 ± 6,03	0,035 ± 0,032

Resultados são mostrados em relação à média das reações (n=3) seguido pelo desvio médio

Após estabelecer a utilização da amplitude de 70% como padrão de operação, foram feitas as encapsulações dos compostos ativos das formulações, sendo que as NPs-ZnO foram encapsuladas separadas da ICA e do OCT.

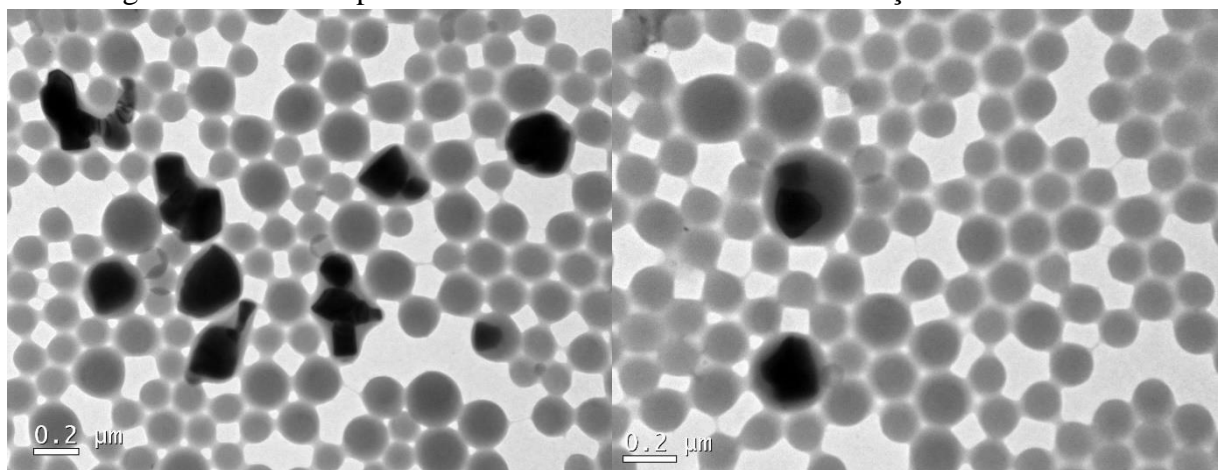
Tabela 4 – Valor médio do diâmetro das partículas poliméricas (Dp), índice de polidispersão (PdI) e PotencialZeta (ζ) das formulações

Amostra	Dp (nm)	PdI	ζ (mV)
Branco 70%	278,29 ± 6,03	0,035 ± 0,032	-41,26 ± 3,18
NPs-ZnO/MPS	184,38 ± 12,67	0,022 ± 0,013	-48,59 ± 12,28
ICA	426,211 ± 80,65	0,185 ± 0,054	-55,87 ± 15,98
ICA + Crodamol	429,36 ± 107,01	0,326 ± 0,117	-42,39 ± 1,12
ICA + OCT	346,67 ± 63,86	0,181 ± 0,081	-43,45 ± 1,36

Resultados são mostrados em relação à média (n=3) seguido pelo desvio médio

A partir da Tabela 4 nota-se que a formulação com NPs-ZnO apresentou o menor Dp e PdI, esse resultado pode ser justificado pelo grande número de nanopartículas poliméricas vazias na amostra como mostra a análise de Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET) da amostra na Figura 2. A Figura permite observar que não são todas as nanopartículas que contém as NPs-ZnO encapsuladas, isso se dá pelo fato de que embora em massa as nanopartículas representem 10% da fase orgânica, o volume de material adicionado é muito baixo em função da sua elevada densidade, fazendo com que o volume de cápsulas com o composto seja consideravelmente menor que as sem ele. O resultado também pode ser justificado pela redução do volume utilizado da formulação, de forma que os parâmetros de sonicação continuaram iguais, então fazendo com que seja mais eficaz a energia aplicada no sistema.

Figura 2 – Microscopia Eletrônica de Transmissão da formulação com NPs-ZnO



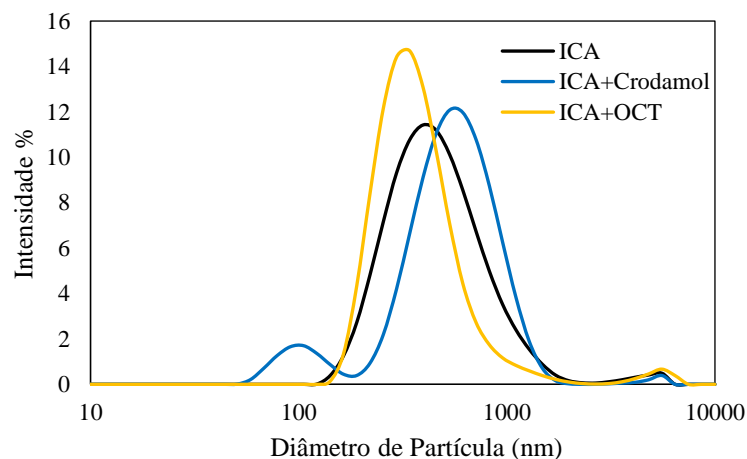
Ao analisar as formulações contendo os óleos, foi possível observar que ao adicionar os óleos o Dp aumentou em todas as formulações. Isso pode ser explicado pelo aumento da viscosidade do sistema. Com a adição dos óleos um aumento da viscosidade global é

esperado, no entanto as condições de sonicação foram mantidas e é possível que a potência utilizada não seja capaz de fornecer a energia necessária para diminuir as gotas de monômero formadas com a mistura de óleos, de forma a obter valores de D_p na mesma faixa das formulações Branca e Np-ZnO.

Comparando o D_p das partículas contendo os óleos é possível observar que a formulação ICA+OCT teve menor D_p e PdI do que a formulação em comparação as demais, o que pode ser justificado pelo comportamento de coestabilizador que o OCT apresenta (Fogaça, 2019). Desta forma realizou-se a formulação ICA+Crodamol para analisar a diferença do uso do Crodamol e do OCT como coestabilizador e foi possível que a utilização de Crodamol no lugar do OCT impactou negativamente os valores de D_p e PdI, sendo essa a formulação que apresentou o maior índice de polidispersão. Assim, entre OCT e Crodamol, a formulação com a combinação de OCT e ICA foi a que obteve o menor D_p e PdI, indicando que o óleo de caráter mais lipossolúvel é mais adequado para ser usado como estabilizador do sistema contendo ICA. A formulação contendo apenas ICA apresentou um PdI semelhante a formulação ICA+OCT, porém seu valor de D_p ficou mais próximo ao obtido na formulação ICA+Crodamol. O valor do Potencial Zeta de todas as formulações feitas nesse trabalho são inferiores a -30 mV, indicando estabilidade coloidal do sistema (HONARY, ZAHIR, 20130

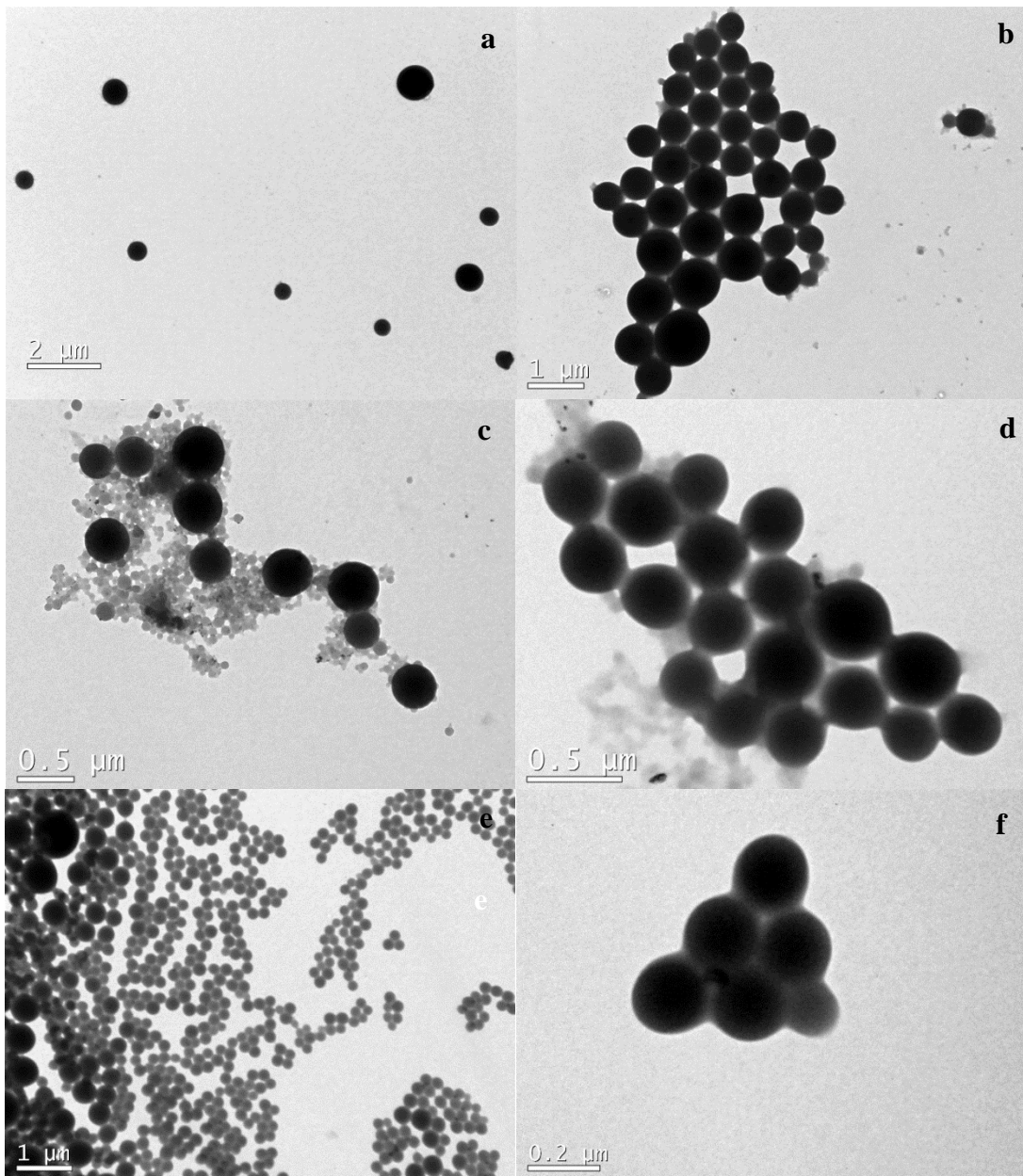
A Figura 3 apresenta a distribuição do diâmetro médio de partícula por intensidade luminosa obtidas por DLS para as formulações formada pelos óleos. Foi possível observar um perfil estreito para a distribuição do tamanho de partícula nas formulações ICA e ICA+OCT, e um caráter um pouco mais polidisperso para a formulação ICA+Crodamol, indicado pela presença de duas modas no gráfico de distribuição.

Figura 3 – Distribuição em intensidade dos diâmetros das partículas (D_p) polimerizadas



A Figura 4 apresenta as imagens obtidas por MET das formulações contendo os óleos. As imagens reforçam os resultados obtidos por DLS, indicando um tamanho submicrométrico das formulações, com diâmetro médio na faixa de 500 nm para a formulação ICA, 450 nm para a formulação ICA+Crodamol e 300 nm para a formulação ICA+OCT. Pode-se observar na Figura 4c a presença de nanopartículas menores no meio, podendo ser referentes à primeira moda da curva da formulação ICA+Crodamol no gráfico de distribuição apresentado na Figura 3.

Figura 4 – Microscopia Eletrônica de Transmissão das formulações: ICA (a, b), ICA+Crodamol (c, d) e ICA+OCT (e, f)



4.3 EFICIÊNCIA DE ENCAPSULAÇÃO

Analisando a eficiência de encapsulação da ICA na tabela 5, quando adicionado individualmente na formulação o composto apresentou uma EE% de 88,08%, já quando o OCT foi adicionado juntamente a ICA a EE% do composto repelente foi de 86,84% enquanto a EE% do agente de proteção solar foi de 96,63%. Esse resultado mostra que a adição do OCT não favoreceu a encapsulação de ICA nas nanopartículas poliméricas, da mesma forma que a presença de ICA na formulação não impactou negativamente a encapsulação de OCT, uma vez que resultados obtidos por Frizzo (2016) mostraram uma EE% de 97% para o OCT quando adicionado individualmente em uma formulação com a mesma composição da usada neste trabalho. Já a formulação ICA+Crodamol foi a que obteve maior eficiência em relação as demais com um valor de EE% de 94,23%. Segundo Meneses (2016) essa situação pode ser justificada pela habilidade do Crodamol de aumentar a capacidade de aprisionamento das NPs ao aumentar as imperfeições na rede de cristal lipídico onde a ICA está inserida.

A formulação ICA+OCT teve a encapsulação da ICA ligeiramente menos eficiente em comparação a formulação contendo apenas ICA. Esse fenômeno pode ser justificado pelo OCT ter um caráter mais lipossolúvel em relação a ICA, fazendo com que na nanopartícula fique com caráter mais apolar quando o OCT é adicionado. Desta forma a ICA, que é um óleo com caráter mais hidrossolúvel, pode apresentar dificuldades em permanecer na matriz da nanopartícula quando existe a presença do OCT, migrando para a fase contínua durante o processo de polimerização. (LACATUSU et. al., 2014).

Resultados de trabalhos que encapsularam dois óleos simultaneamente variaram dependendo dos óleos inseridos. O trabalho de NICULAE, LACATUSU, BADEA, et al. (2014) teve a eficiência de encapsulação do OCT variando de 72 a 90%, enquanto o butilmetoxidibenzoilmetano variando de 70 a 79%, já o trabalho de LACATUSU et. al. (2014) teve eficiência de encapsulação do OCT variando de 60,2 a 67,8%, enquanto da Avobenzona variando de 83 a 92,5%. Dessa forma, os resultados obtidos nesse trabalho estão dentro do esperado para a encapsulação simultânea de óleos.

Tabela 5 – Eficiência de Encapsulação (EE%) das NPs formulados com Icarina e Octocrileno

Formulação	EE%	
	Icaridina	Octocrileno
ICA	88,08 ± 7,15	-
ICA+Crodamol	94,23 ± 0,08	-
ICA+OCT	86,84 ± 2,51	96,63 ± 2,40

Resultados são mostrados em relação à média (n=3) seguido pelo desvio médio

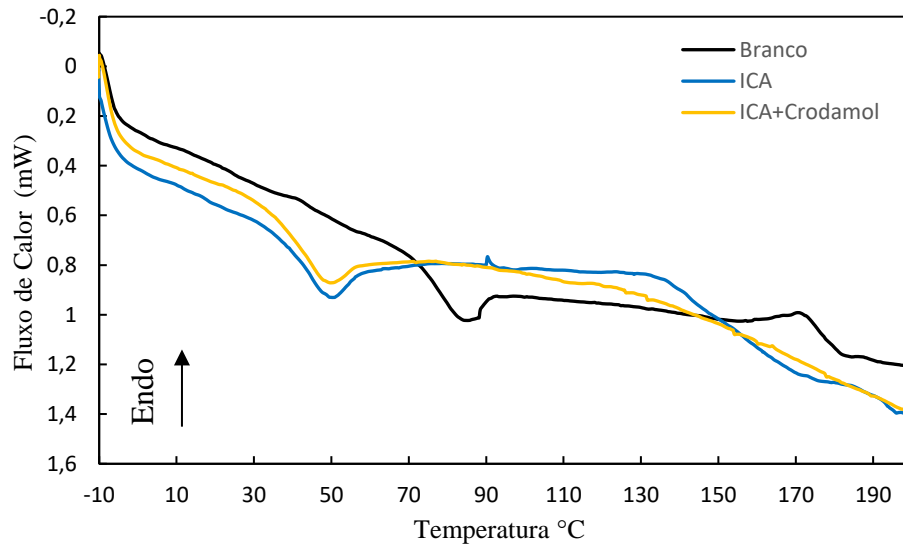
Para analisar a porcentagem das NPs-ZnO que possivelmente foram encapsuladas foi seguido o princípio de que as NPs-ZnO puras tem massa específica maior ($5,61 \text{ g. cm}^{-3}$) que os polímeros utilizados na encapsulação ($1,18 \text{ g.cm}^{-3}$ para PMMA e $1,04 \text{ g.cm}^{-3}$ para PS) e, por esta razão, as nanopartículas não encapsuladas precipitariam. Como não é possível afirmar que no precipitado há somente NPs-ZnO não encapsuladas, esta análise deve ser interpretada de forma qualitativa, de forma que esta análise fornece a quantidade mínima de NPs-ZnO incorporada nas partículas poliméricas. Colocando os valores obtidos nas Equações 3 e 4, foi obtida a EE% de 49,2 %. Esse valor é resultado da modificação de superfície das NPs-ZnO na reação com etanol e água, de forma que o resultado da eficiência de encapsulação das NPs-ZnO modificadas na reação com metanol e água será obtido no intervalo em que este trabalho será avaliado pela banca. A EE% de Frizzo (2016) utilizando o copolímero poli(estireno-co-metacrilato de metila) foi de 87%, valor consideravelmente maior que o obtido neste trabalho e por este motivo resolveu-se alterar o solvente utilizado na reação de modificação de superfície, de forma que foi observado em teste no laboratório que o metanol solubiliza melhor as NPs-ZnO e corroborado pelo trabalho de HOSONO et. al. (2004). Assim se espera observar uma maior EE% nas NPs-ZnO modificadas com metanol.

4.4 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL

Calorimetria Exploratória Diferencial é uma técnica que realiza uma medida exata do calor de transição entre uma amostra e um material de referência, usando a diferença de potência elétrica ou fluxo de calor entre esses materiais. Nesse trabalho está sendo analisada a influência da adição da ICA no ponto de derretimento do copolímero formado por MMA e STY. A partir da Figura 7 é possível observar que para a formulação Branco tem o pico referente ao ponto de derretimento de aproximadamente $86 \text{ }^\circ\text{C}$, as formulações ICA e ICA+Crodamol têm ponto de derretimento de aproximadamente $50 \text{ }^\circ\text{C}$, significando que adição da ICA fez com que a temperatura de ponto de derretimento diminuísse. De acordo com Oliveira, Mezzomo, Gomes e Ferreira (2017) óleos puros têm ponto de derretimento em temperaturas mais baixas ou mostram pouca variação nos picos de fluxo de calor, desta forma o resultado do DSC mostrando que o ponto de derretimento das amostras com ICA está em temperatura inferior à da formulação Branco significa que o composto foi encapsulado pelo copolímero utilizado, corroborando os dados obtidos na análise CLAE. Além disso, pode-se observar que a adição de Crodamol não influenciou na temperatura de ponto de derretimento,

significando que o mesmo pode ser utilizado em formulações com ICA sem que as propriedades térmicas dela sejam alteradas.

Figura 5 – Fluxo de Calor medido a partir da Temperatura para as formulações Branco, ICA e ICA+Crodamol



4.5 PROTEÇÃO SOLAR E REPELÊNCIA

A proteção solar teórica para uma formulação contendo o máximo de ZnO permitido pela ANVISA – 25% (m/m) – tem FPS 10, entretanto para uma formulação contendo além do máximo de ZnO, mas também o máximo de OCT – 10% (m/m) – o FPS aumenta para 30, sendo considerado como de alta proteção solar (FRIZZO, 2016).

A proposta deste trabalho em encapsular as nanopartículas de ZnO separadamente do agente de proteção solar químico OCT e do agente repelente ICA seria uma alternativa para incorporar o máximo de todos os agentes em uma única formulação, e diminuir o teor de sólidos e nanopartículas necessárias para que tal nível seja alcançado. Como visto, durante a encapsulação de nanopartículas de ZnO, um grande número de cápsulas vazias é gerado, utilizando um processo de purificação, como o de separação por membranas (SERGEEV, 2018) seria possível separar apenas as nanopartículas contendo o agente ZnO e incorporar essas nanopartículas a uma formulação contendo nanopartículas de OCT e ICA.

Outra vantagem em manter as encapsulações em sistemas separados é a capacidade de controlar o tamanho de partícula de acordo com o que se deseja encapsular. O diâmetro e distribuição de tamanho interferem diretamente na estabilidade dos agentes de proteção solar e na sua reatividade, bem como na área superficial das nanopartículas que está diretamente relacionada a velocidade de liberação do agente repelente, ICA. Assim a manipulação das

variáveis e características das nanopartículas tem potencial para gerar um sistema nanoestruturado de alto desempenho tanto para proteção solar como para repelência de insetos.

5 CONCLUSÃO

Neste trabalho foram encapsuladas nanopartículas inorgânicas de ZnO, utilizado como agente de proteção solar físico, em um sistema nanoestruturado formado por matriz copolimérica de poli (estireno-co-metacrilato de metila) e que após encapsulação gerou nanopartículas poliméricas com Dp menor que 200 nm e PDI estreito. Entretanto, essa informação junto com a Microscopia Eletrônica de Transmissão possibilitou analisar que no sistema há um grande número de nanocápsulas não preenchidas com as NPs-ZnO, de forma que para incorporar o máximo permitido das NPs-ZnO seria adequado realizar uma purificação para separar as NPs-ZnO e usá-las na formulação contendo OCT e ICA. A eficiência de encapsulação das NPs-ZnO modificadas em reação de etanol e água foram de 49%, indicando que a modificação de superfície das Nps-ZnO pode ser melhorada ao alterar as condições de processo, como o solvente utilizado.

Ao utilizar a mesma matriz copolimérica para encapsulação de óleos com atividade de repelência (ICA) e proteção solar (OCT), as formulações ICA, ICA+OCT e ICA+Crodamol apresentaram Dp menor que 430 nm. O PDI das formulações ICA e ICA+OCT foi estreito já a formulação ICA+Crodamol teve um perfil mais polidisperso, indicado por duas modas no gráfico de dispersão. Apesar da formulação ICA+Crodamol não ter o menor diâmetro médio de partícula e melhor polidispersão, ela teve a melhor eficiência de encapsulação do composto ICA, tendo valor de $94,23 \pm 0,08\%$ de encapsulação em comparação com $88,08 \pm 7,15\%$ para formulação com somente ICA e $86,84 \pm 2,51\%$ para ICA+OCT. A eficiência de encapsulação do OCT foi de $96,63 \pm 2,40\%$. Mesmo com a diferença de eficiência de encapsulação, as formulações com óleos apresentam resultados satisfatórios, visando a aplicação pretendida.

Ao interpretar a curva analisada por DSC, podemos perceber que o ponto de derretimento das nanopartículas contendo ICA foi menor que a da formulação Branca, sem nenhum dos óleos ativos, significando que o composto foi encapsulado. Também é possível notar que o acréscimo do Crodamol não alterou o ponto de derretimento da formulação, significando que o mesmo pode ser utilizado em formulações com ICA sem que as propriedades térmicas da formulação sejam alteradas.

O valor do Potencial Zeta de todas as formulações feitas nesse trabalho são inferiores a -30 mV, indicando estabilidade coloidal do sistema.

Ao realizar encapsulações em sistemas separados é possível controlar o tamanho de partícula de acordo com o que se deseja encapsular, influenciando diretamente na estabilidade

dos agentes de proteção solar devido a distribuição de tamanho e na velocidade de liberação do repelente devido às diferentes áreas superficiais das nanopartículas. Assim a manipulação das variáveis e características das nanopartículas tem potencial para gerar um sistema nanoestruturado de alto desempenho tanto para proteção solar como para repelência de insetos.

5.1 TRABALHOS FUTUROS

- Estudo da formulação com a mistura do ZnO, OCT e ICA;
- Investigação da liberação do repelente ICA;
- Investigação do fator de proteção solar;
- Estudo com diferentes concentrações dos compostos;
- Estudo de toxicidade.

REFERÊNCIAS

- ALVARES-ROMÁN, R. et al. Skin penetration and distribution of polymeric nanoparticles. **Journal of Controlled Release**, v. 99, p. 53–62. Lyon. 14 de ago. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.06.015>. Acesso em: 2 jul. 2022. Acesso exclusivo para assinantes da coleção eletrônica.
- BITTMANN, Birgit; HAUPERT, Frank; SCHLARB, Alois K. Ultrasonic dispersion of inorganic nanoparticles in epoxy resin. **Ultrasonics Sonochemistry**, Kaiserslautern, v. 16, p. 622-628, 25 jan. 2009. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2009.01.006>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n° 19, de 10 de abril de 2013**: dispõe sobre Boas Práticas de fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 10 de abr. 2013. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0019_10_04_2013.html. Acesso em 10 dez. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n° 69, de 23 de março de 2016**: dispõe sobre o “REGULAMENTO TÉCNICO MERCOSUL SOBRE LISTA DE FILTROS ULTRAVIOLETAS PERMITIDOS PARA PRODUTOS DE HIGIENE PESSOAL, COMÉDICOS E PERFUMES”. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 23 de mar. 2016. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2016/rdc0069_23_03_2016.pdf. Acesso em 10 dez. 2020.
- COSTA, Cristiane et. al. Decrease of methyl methacrylate miniemulsion polymerization rate with incorporation of plant oils. **European Journal of Lipid Science and Technology**, v. 118, p. 93-103. 17 nov. 2015. DOI <https://doi.org/10.1002/ejlt.201500192>.
- EUA. Department of Health & Human Services. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **Styrene**. [S. l.], 21 jun. 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/styrene/>. Acesso em: 6 dez. 2019.
- EUROPEAN COMMISSION. Directorate-General for Health and Consumers. **Opinion on Zinc oxide (nano form): COLIPA n° S76**, 2012. Disponível em: <https://data.europa.eu/doi/10.2772/88660>. Acesso em 6 dez. 2019.
- EUROPEAN COMMISSION. Directorate-General for Health and Consumers. **Methods for testing efficacy of sunscreen products**. Bruxelas, 12 Jul 2006.
- DIFFEY, B. L.; GRICE, J. The influence of sunscreen type on photoprotection. **Br J Dermatol**, v. 137(1) p. 5–8, 1997.
- ELSABAHY, Mahmoud; WOOLEY, Karen L. Design of polymeric nanoparticles for biomedical delivery applications. **Chemical Society Reviews**, n. 7, 14 fev. 2012.
- FEUSER, Paulo E. et al. Synthesis and Characterization of Poly(Methyl Methacrylate) PMMA and Evaluation of Cytotoxicity for Biomedical Application. **Macromolecular Symposia**, v. 343(1), p. 65–69. 25 set. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1002/masy.201300194>.

FLOR, Juliana; DAVOLOS Marian R.; CORREA, Marcos A. Protetores Solares. **Quim. Nova**, v. 30, n. 1, p. 153–158. Araraquara, fev. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000100027>

FOGAÇA, Lara Alexandre. **Encapsulação de compostos com fator de proteção solar e atividade antioxidante pela técnica de polimerização em miniemulsão para aplicação cosmética**. 2019. 89 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Química, Centro Tecnológico, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/211679>. Acesso em: 2 jul. 2022.

FRADIN, Mark S. **Insect Protection. Fourth Edition** ed. [S.l.]: Elsevier Inc., [S.d.]. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-54696-6.00006-9>>.

FRADIN, Mark S. Mosquitoes and mosquito repellents: A clinician's guide. **Annals of Internal Medicine**, v. 128, p. 931-940. 1998

FREIRE, Nathália Freitas. **Desenvolvimento de nanopartículas poliméricas contendo óleo essencial de citronela (Cymbopogon winterianus)**. Dissertação (Mestrado-Programa de Pós graduação em Engenharia Industrial - PEI) Universidade Federal da Bahia, Escola politécnica, 2017.

FRIZZO, Marcela Sagrilo. **Encapsulação de Nanopartículas de Óxido de Zinco via polimerização em Miniemulsão para Aplicação em Protetores Solares**. 2016. 118 f. Universidade Federal de Santa Catarina, 2016.

FRIZZO, Marcela S., et al. Simultaneous encapsulation of zinc oxide and octocrylene in poly (methyl methacrylate-co-styrene) nanoparticles obtained by miniemulsion polymerization for use in sunscreen formulations, **Colloids and Surfaces A Physicochemical and Engineering Aspects**, 561, 39-46, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.COLSURFA.2018.10.062>

GAGO-FERRERO, Pablo; DÍAZ-CRUZ, M. Silvia; BARCELÓ, Damià. An overview of UV-absorbing compounds (organic UV filters) in aquatic biota. **Anal Bioanal Chem**, v. 404: p. 2597–2610. 06 jun. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-012-6067-7>

GAMER, A O; LEIBOLD, E; RAVENZWAAY, B Van. The in vitro absorption of microfine zinc oxide and titanium dioxide through porcine skin. **Toxicology in Vitro**, v. 20(3), p. 301–307, 2006. Ludwigshafen/Rhein, 6 abr. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2005.08.008>

GONZALEZ, H Gustavsson; FARBROT, A; LARKO, O. Percutaneous absorption of benzophenone-3, a common component of topical sunscreens. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 27(8) p. 691–694, 2002. Göteborg, Sweden. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2002.01095.x>

GONZÁLEZ, Salvador; FERNÁNDEZ-LORENTE, Manuel; GILABERTE-CALZADA, Yolanda. The latest on skin photoprotection. **Clinics in Dermatology**, v. 26(6), p. 614–626, 2008. Nova Iorque, nov. 2008 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clndermatol.2007.09.010>

GUIDECHEM. **Octocrylene 6197-30-4**. Disponível em:
<https://www.guidechem.com/dictionary/en/6197-30-4.html>. Acesso em 17 dez. de 2020.

GUIDECHEM. **Zinc oxide 1314-13-2**. Disponível em:
<https://www.guidechem.com/dictionary/en/1314-13-2.html>. Acesso em 06 nov. de 2019.

HE, Guangwei; PAN, Qinmin. Synthesis of Polystyrene and Polystyrene/
Poly(methylmethacrylate) Nanoparticles. **Macromolecular Rapid Communications**, [s.l.],
v.25, n.17, p.1545-1548, 9 setembro 2004.

HIRATA, Lilian L; SATO, Mayumi E. O.; SANTOS, Cid A. M. Radicais Livres e o
Envelhecimento Cutâneo. *Acta Farm. Bonaerense*, v. 23 (3), p. 418-24. Curitiba. 05 jun.
2004.

HONARY, S.; ZAHIR, F. Effect of Zeta Potential on the Properties of Nano-Drug Delivery
Systems - A Review (Part 2). **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 2, p.
265–273, 09 abr. 2013.

HORAK, J.; KOULDELKA, L. Morphology of polycrystalline ZnO and its physical
properties. **Journal Materials Science**, v. 29, p. 1497-1500, 1994. DOI:
<https://doi.org/10.1007/BF00368915>

HOSONO, Eiji; FUJIHARA, Shinobu; KIMURA, Toshio et. al. Non-Basic Solution Routes
to Prepare ZnO Nanoparticles. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 29, p. 71–79,
2004. DOI: <https://doi.org/10.1023/B:JSST.0000023008.14883.1e>

INDICE.EU. **Octocrileno (Octocrylene)**. Disponível em:
<https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/octocrileno-octocrylene/informacao-cientifica>.
Acesso em 09 de setembro de 2021

KAMALY, Nazila et al. Degradable Controlled-Release Polymers and Polymeric
Nanoparticles: Mechanisms of Controlling Drug Release. **Chemical Reviews**, p. 2602-2663.
8 fev. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00346>

KARR, J.I., SPEAKER, T.J., KASTING, G.B. A novel encapsulation of N, N-diethyl-3-
methylbenzamide (DEET) favorably modifies skin absorption while maintaining effective
evaporation rates. **Journal of Controlled Release** 160, 502–508, 2012. Ohio. 14 abr. 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.04.023>

KASTING, G.B., BHATT, V.D., SPEAKER, T.J. Microencapsulation decreases the
skinabsorption of N, N-diethyl-m-toluamide (DEET). **Toxicology in Vitro**, v. 22, p. 548–552,
abr. 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2007.11.003>.

KOMMAREDDY, Sushma; TIWARI, Sandip B.; AMIJI, Mansoor M. Long-Circulating
Polymeric Nanovectors for Tumor-Selective Gene Delivery. **Technology in Cancer
Research & Treatment**, v. 4, n. 6, 1 dez. 2005. DOI:
<https://doi.org/10.1177/153303460500400605>

KUMARI, Avnesh; YADAV, Sudesh Kumar; YADAV, Subhash C. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 75, p. 1–18. Palampur, 1 jan. 2010.

LACATUSU, Ioana et. al. Design of soft lipid nanocarriers based on bioactive vegetable oils with multiple health benefits, **Chemical Engineering Journal**, v. 246, p. 311-321. Bucharest, 6 fev. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2014.02.041>

LANGER, Robert. Biomaterials in Drug Delivery and Tissue Engineering: One Laboratory's Experience. **Accounts of Chemical Research**, v. 33, n. 2, p. 94–101, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1021/ar9800993>

Li, Y. et al. Heat-resistant sustained-release fragrance microcapsules. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 131, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/app.40053>

LIN, Cheng-chin; LIN, Wen-jen. Sun Protection Factor Analysis of Sunscreens Containing Titanium Dioxide Nanoparticles. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 19, n. 1, p. 1–8, 2011. Taipei, 18 dez. 2009. DOI: <https://doi.org/10.38212/2224-6614.2181>

LIU, X.; GUAN, Y.; MA, Z.; LIU, H. Surface Modification and Characterization of Magnetic Polymer Nanospheres Prepared by Miniemulsion Polymerization. **Langmuir**, v. 20, n. 23, p. 10278-10282, 2004. Beijing, 06 out. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1021/la0491908>

LORCA, S S et al. Preparation of PMMA Nanoparticles Loaded with Benzophenone-3 through Miniemulsion Polymerization. **Macromolecular Symposia**, v. 319, n. 1, p. 246–250, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1002/masy.201100252>

LUNOV, Oleg, et. al. Differential Uptake of Functionalized Polystyrene Nanoparticles by Human Macrophages and a Monocytic Cell Line. **ACS Nano** v. 5, n. 3, p. 1657-1669, 2011. 23 fev. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1021/nn2000756>

MAZUR, Karin L. et. al. Diethyldithiocarbamate loaded in beeswax-copaiba oil nanoparticles obtained by solventless double emulsion technique promote promastigote death in vitro. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**. Florianópolis, p. 507-512. 18 dez. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.12.048>.

MCKINLAY, A. F.; DIFFEY, B. L. A reference action spectrum for ultraviolet-induced erythema in human skin. **CIE Journal**, v.6, p. 17 – 22, 1987.

MENESES, Alessandra Cristina de. **Encapsulação de óleo de cravo em nanopartículas lipídicas e poliméricas em sistema livre de solvente**. 2016. 115 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Química, Centro Tecnológico, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/167637/339940.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 3 jul. 2022.

MITCHNICK, Mark A; FAIRHURST, David; PINNELL, Sheldon R. Microfine zinc oxide (Z-Cote) as a photostable UVA / UVB sunblock agent. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 40, p. 85–90. São Francisco. 26 mar.1997. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(99\)70532-3](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(99)70532-3)

MOHANRAJ, V J; CHEN, Y. Nanoparticles – A Review. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 5, n. 1 p. 561–573, 2006. DOI: <https://doi.org/10.4314/tjpr.v5i1.14634>

MU, L; FENG, S S. A novel controlled release formulation for the anticancer drug paclitaxel: PLGA nanoparticles containing vitamin E TPGS. **Journal of Controlled Release**, v. 86, p. 33–48, 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(02\)00320-6](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(02)00320-6)

N'GUESSAN, R. et al. DEET microencapsulation: a slow-release formulation enhancing the residual efficacy of bed nets against malaria vectors. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 102, p. 259–262, 2008. Londres, 01 mar. 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2007.10.012>

NASTITI, Christofori M R R et. al. Topical Nano and Microemulsions for Skin Delivery. **Recent Technology of Transdermal and Topical Drug Delivery**, v. 9, p. 1–25, 2017. Perth, 13 set. 2017. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9040037>

NEWMAN, Marissa D; STOTLAND, Mira; ELLIS, Jeffrey I. The safety of nanosized particles in titanium dioxide and zinc oxide-based sunscreens. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 61, n. 4, p. 685–692, 2009. Nova Iorque, 03 ago. 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2009.02.051>

NICULAE, Gabriela, LACATUSU, Ioana, BADEA, Nicoleta. et al. Rice bran and raspberry seed oil-based nanocarriers with self-antioxidative properties as safe photoprotective formulations. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 13, 703–716, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1039/c3pp50290b>

OLIVEIRA, Camila Areias et al. Colloids and Surfaces B : Biointerfaces Safety and efficacy evaluation of gelatin-based nanoparticles associated with UV filters. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 140, p. 531–537, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.11.031>

OLIVEIRA, D.A.; MEZZOMO, N.; GOMES, C.; FERREIRA, S.R.S. Encapsulation of passion fruit seed oil by means of supercritical antisolvent process. **The Journal of supercritical Fluids**, v. 129, p. 96–105, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2017.02.011>

PAUMGARTTEN, Francisco José Roma; DELGADO, Isabella Fernandes. Repelentes de mosquitos, eficácia para prevenção de doenças e segurança do uso na gravidez. **Vigilância Sanitária Em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, v. 4, n. 2, p. 97–104, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3395/2317-269x.00736>

PERUGINI, P et al. Effect of nanoparticle encapsulation on the photostability of the sunscreen agent, 2-ethylhexyl- p -methoxycinnamate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 246, p. 37–45, 2002. Pavia, 26 jun. 2002.

RAI, R.; SHANMUGA, S. C. Update on Photoprotection. **Indian Journal of Dermatology**, v. 57, n. 5, p. 335–342, 2012.

RASTOGI, Suresh Chandra. UV filters in sunscreen products - a survey. **Contact Dermatitis**, v. 46, n. 6, p. 348–351, 21 ago.2002. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2002.460605.x>

REIS, Catarina Pinto; NEUFELD, Ronald J. Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 2, p. 8–21, 2006. Coimbra, 20 dez. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2005.12.003>

RIBEIRO, R. P. **Desenvolvimento e validação da metodologia de análise do teor de filtros solares e determinação do FPS in vitro em formulações fotoprotetoras comerciais**. Dissertação (Mestrado em Farmácia) -Universidade Federal Do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, p.1 104, 2004.

SANTOS, S.O.; SOBRINHO, R.R.; OLIVEIRA, T.A. Importância do uso de protetor solar na prevenção do câncer de pele e análise das informações desses produtos destinados a seus usuários: Skin characterization and suncreans information intended for its users. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 6, n. 3, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v6i3.1913.p279-285.2018>

SCALIA, S., MEZZENA, M. Incorporation in Lipid Microparticles of the UVA Filter, Butyl Methoxydibenzoylmethane Combined with the UVB Filter, Octocrylene: Effect on Photostability, **AAPS PharmSciTech**, v. 10, n. 2, p. 384-390, 2009. Ferrara, 21 abr. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-009-9217-2>

SCHAFFAZICK, S.R.; GUTERRES, S.S.; FREITAS, L.L.; POHLMANN, A.R. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 726-737, 2003. Porto Alegre, out. 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000500017>

SCHULZ, J. e colab. Distribution of sunscreens on skin. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 1, p. 157–163, 2002. Hamburg, 01 nov. 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00120-5](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00120-5)

SERGEEV, Vitaly V. et al. Experimental research of the impact of Filtration processes on the dispersity of emulsion systems with nanoparticles. **Nanotechnologies In Construction: A Scientific Internet-Journal**, v. 11, p. 31-41, 2019. Moscou, 28 nov 2018 DOI: <http://dx.doi.org/10.15828/2075-8545-2019-11-1-31-41>

SEVERINO, Patrícia et. al. Polímeros usados como sistemas de transporte de princípios ativos. **Polímeros**, v. 21, n. 5. São Carlos. 23 nov.2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-14282011005000061>

SHAATH NA. Ultraviolet filters, **Photochemical & Photobiological Sciences**, n. 9, p. 464-469, 17 fev. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1039/B9PP00174C>

SILVA, Gláucia Teixeira da. **Estudo da coalescência de gotas de óleo em água usando nanopartículas**. Dissertação (mestrado). Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Engenharia Mecânica, p. 115, 2018.

SMIJS, Threes G; PAVEL, Stanislav. Titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens: focus on their safety and effectiveness. **Nanotechnology, Science and Applications**, v. 4, p. 95–112, 2011. Rotterdam, 12 out. 2011. DOI: <https://doi.org/10.2147/NSA.S19419>

SOLOMON, B. et. al. Microencapsulation of citronella oil for mosquito-repellent application: Formulation and in vitro permeation studies. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 80, p. 61–66, 2012. Wittenberg, 17 ago. 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.08.003>

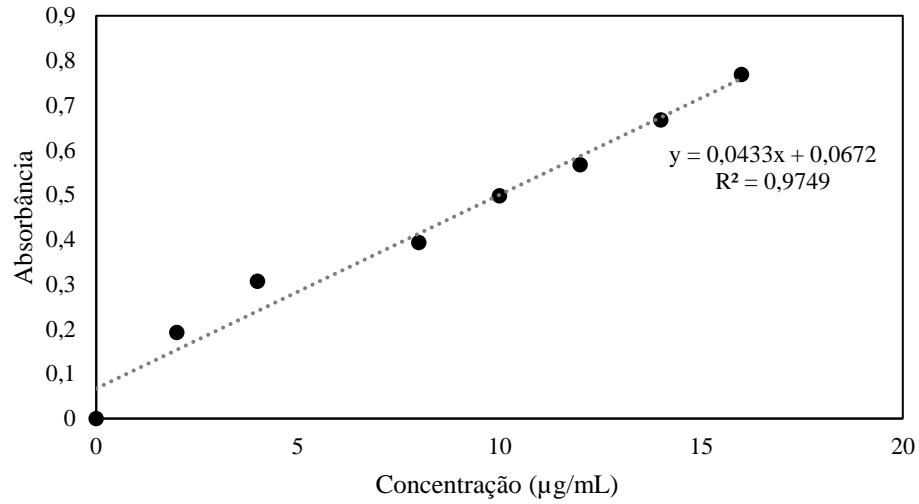
TAVARES, Melanie et al. Trends in insect repellent formulations: A review. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 539, p. 190–209, 2018. Rio de Janeiro, 03 fev. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.01.046>

TAYLOR, Robert e colab. Small particles, big impacts: A review of the diverse applications of nanofluids of nanofluids. **Journal of Applied Physics**, v. 113, jan. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.4754271>

VILA, A et al. Design of biodegradable particles for protein delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 78, p. 15–24, 2002. Santiago de Compostela, 4 jun. 2001 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(01\)00486-2](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(01)00486-2)

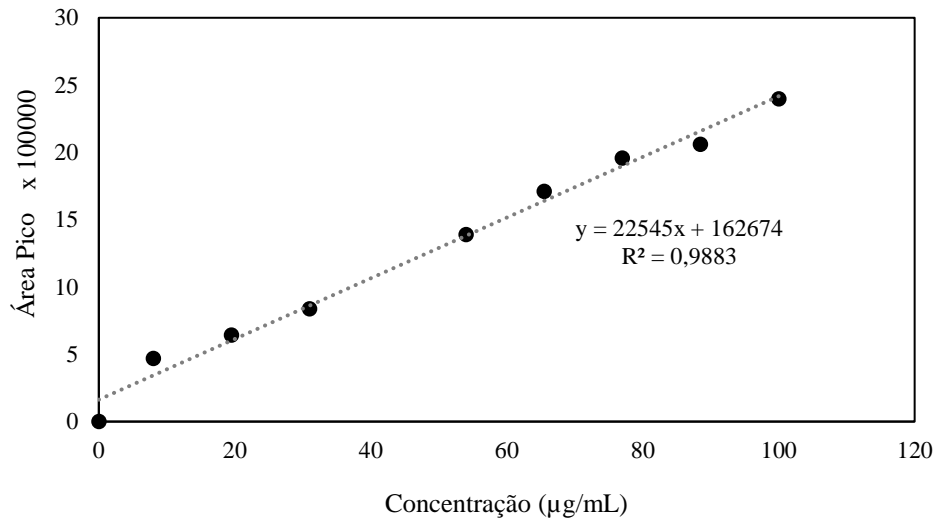
APÊNDICE A – Curvas de Calibração

Figura A 1 – Curva de calibração da análise de absorvância do 3-trimetoxisilil propil metacrilato (MPS)



Fonte: Autora

Figura A 2 - Curva de calibração da análise HPLC da Icaridina



Fonte: Autora