

DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS LÍQUIDO-CRISTALINOS EMPREGANDO SILICONE FLUIDO DE CO-POLÍMERO GLICOL E POLIÉTER FUNCIONAL SILOXANO

Marlus Chorilli*

Faculdade de Americana, Rua Joaquim Boer, 733, 13477-360 Americana – SP, Brasil

Paula Souza Prestes, Roberta Balansin Rigon e Gislaine Ricci Leonardi

Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba, Rodovia do Açúcar, km 156, 13400-911 Piracicaba – SP, Brasil

Leila Aparecida Chiavacci e Maria Virgínia Scarpa

Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, Universidade Estadual Paulista, Rodovia Araraquara-Jaú, km 1, 14801-902 Araraquara – SP, Brasil

Recebido em 16/1/08; aceito em 22/9/08; publicado na web em 15/4/09

DEVELOPMENT OF LIQUID-CRYSTALLINE SYSTEMS USING SILICON GLYCOL COPOLYMER AND POLYETHER FUNCTIONAL SILOXANE. For the construction of the phase diagrams, the method of the aqueous titration was used. There were prepared 5 ternary diagrams, varying the surfactant and the oil phase. The liquid-crystalline phases were identified by polarized light microscopy. The formulations prepared with silicon glycol copolymer, polyether functional siloxane (PFS) and water (S_1) and with diisopropyl adipate, PFS and water (S_4) presented liquid-crystalline phases with lamellar arrangement. Moreover, after 15 days in hot oven (37 °C), the formulations presented hexagonal arrangement, evidencing the influence of the temperature in the organization of the system.

Keywords: liquid-crystalline systems; silicon; polarized light microscopy.

INTRODUÇÃO

Durante os últimos anos, muita atenção tem sido dada ao desenvolvimento de novos veículos com o objetivo não só de aumentar a eficácia terapêutica de uma substância ativa, como também permitir a redução da sua dose total necessária, minimizando os efeitos colaterais tóxicos.^{1,2}

Os cristais líquidos (CLs) são conhecidos desde 1889, quando Lehmann descreveu um estado intermediário na transformação térmica a partir do estado sólido para o líquido. Em 1922, Friedel usou o termo “estado mesomórfico” (*mesos* – intermediário e *morphé* – forma) para definir este quarto estado da matéria; com isso, os CLs passaram a ser denominados como fases mesomórficas ou mesomórficas cristalinas.^{3,4}

Esta fase intermediária apresenta propriedades características tanto de sólidos quanto de líquidos, ou seja, possui ordem estrutural, rigidez e ligações definidas como os sólidos e mobilidade, regiões desordenadas e fluidas como os líquidos.^{3,5}

Os CLs podem ser divididos em duas principais classes: os termotrópicos e os liotrópicos. Os termotrópicos são formados pela influência da temperatura e são pouco estáveis. Os liotrópicos são misturas de compostos anfífilos em um solvente, em geral a água. Dentre as mesofases liotrópicas, as mais importantes e comumente observadas são lamelar, hexagonal e cúbica.^{1,4,6}

A fase lamelar é formada por camadas paralelas de bicamadas de tensoativo separadas por camadas de solvente, formando uma rede uni ou bidimensional. Na fase hexagonal, os agregados são formados pelo arranjo de cilindros longos formando estruturas bi ou tridimensionais. Fases cúbicas liotrópicas, por sua vez, apresentam estruturas mais complicadas de serem visualizadas, geralmente de simetria cúbica, apesar das fases romboédricas e tetragonais também serem detectadas em alguns sistemas.^{1,4,5}

A elucidação da estrutura interna de um sistema líquido cristalino, além de ser muito importante, é também complexa. Técnicas como espalhamento de raios-X a baixo ângulo (SAXS), espalhamento de nêutrons a baixo ângulo (SANS), espalhamento de luz (*light scattering*), microscopia eletrônica de transmissão e ressonância magnética nuclear estão sendo cada vez mais utilizadas.⁷⁻¹⁰ Outros métodos mais comuns, como a condutividade iônica, medidas reológicas, espectroscopia de fotocorrelação, microscopia de luz polarizada, entre outros, também são freqüentemente utilizados para o estudo do comportamento físico-químico interno de tais sistemas.^{11,12}

A microscopia de luz polarizada é uma ferramenta vital para a identificação dos materiais líquido-cristalinos. Sob um plano de luz polarizada, uma substância pode ser classificada como anisotrópica ou isotrópica. A amostra é anisotrópica se for capaz de desviar o plano de luz incidente, como é o caso dos arranjos hexagonal e lamelar, ou isotrópica, se não desviar a luz, como é o caso do arranjo cúbico, que só é detectado com outras técnicas de análise, como o SAXS. O arranjo hexagonal apresenta uma forma chapada típica, com os agregados de tensoativo organizados em cilindros. O arranjo lamelar apresenta-se com várias camadas (lamelas) sobrepostas, formando estruturas denominadas “cruzes-de-malta”.^{1,13-15}

O SAXS é uma ferramenta que tem sido muito empregada na elucidação estrutural de sistemas líquido-cristalinos, fornecendo informações sobre tamanho, forma, quantidade e arranjo dos objetos espalhadores da amostra. As curvas de SAXS para sistemas líquido-cristalinos exibem picos, cujo número e razão entre as distâncias de correlação permitem determinar o tipo de arranjo que os átomos formam na matriz.^{16,17}

Na caracterização de sistemas líquido-cristalinos, as medidas reológicas são de extrema importância, pois fornecem idéias relacionadas ao arranjo das moléculas de tensoativo num sistema tensoativo/água/óleo. A fase lamelar geralmente apresenta-se como líquido viscoso e a fase hexagonal tem a viscosidade semelhante à de um gel, enquanto que a viscosidade da fase cúbica é extremamente elevada.^{18,19}

*e-mail: chorilli@fcar.unesp.br

Dentre os tipos de CLs encontrados nos produtos farmacêuticos e cosméticos, os liotrópicos são os mais predominantes e formam-se espontaneamente em muitos tipos de sistemas emulsionados. Quando presentes, por exemplo, na interface de uma emulsão A/O, aumentam a estabilidade da emulsão, pois promovem aumento na rigidez da membrana interfacial.^{3,5}

A utilização de CLs em produtos de uso tópico apresenta vantagens funcionais relacionadas aos fatos de promoverem liberação controlada de substâncias ativas; incorporarem princípios ativos em matrizes líquido-cristalinas ou mesmo em formulações que os contenham, pois os CLs protegem as substâncias ativas sensíveis à degradação térmica ou fotodegradação; promoverem aumento da retenção de água no estrato córneo, proporcionando aumento na hidratação cutânea.^{3,5}

Gabboun e colaboradores¹⁸ estudaram a liberação de ácido salicílico incorporado em sistemas estruturados liotrópicos anisotrópicos (fases lamelar e hexagonal) e isotrópicos (sistema micelar) através da pele de ratos sem pêlo. Os resultados indicaram que o transporte de ácido salicílico foi maior quando incorporado em sistemas isotrópicos micelares que em anisotrópicos.

Spiclin e colaboradores¹¹ verificaram que sistemas líquido-cristalinos foram empregados para promoverem liberação controlada do fosfato de ascorbil sódico. Santos e colaboradores²⁰ observaram aumento da estabilidade de sistemas líquido-cristalinos contendo óleo de calêndula. Nielsen e colaboradores²¹ também observaram que a fase cúbica exerce ação protetora contra degradação enzimática de fármacos peptídicos, com conseqüente aumento da estabilidade química de compostos contendo pontes amídicas.

No desenvolvimento de sistemas líquido-cristalinos, é extremamente importante a escolha dos componentes, de maneira a atingir os critérios desejados, como eficácia, segurança, estabilidade e aceitação pelo consumidor. Logo, a tendência é ter-se cada vez mais disponíveis matérias-primas que permitam bom sensorial e boa estabilidade da formulação, propiciando um prazo de validade viável para comercialização do produto.²²⁻²⁴

Dentre as matérias-primas empregadas com tal finalidade, destacam-se os silicones, muito empregados por propiciarem sensação de sedosidade à pele sem ocasionarem a aparência oleosa, além de ajudarem na espalhabilidade da formulação e não serem irritantes, garantindo melhor homogeneidade das matérias-primas e ocasionando bom sensorial.^{25,26}

Além disso, tensoativos com baixo potencial irritante são interessantes para serem empregados em sistemas líquido-cristalinos. Destacam-se a utilização de derivados do ácido fosfórico, que apresentam ação emoliente, como o triéster fosfórico de álcool laurílico etoxilado (Hostaphat KL 340 D), além de tensoativos não iônicos clássicos, como o polissorbato 80.²⁷⁻²⁹

O objetivo deste trabalho foi desenvolver sistemas líquido-cristalinos empregando diferentes silicones.

PARTE EXPERIMENTAL

Material e métodos

Material

Adipato de diisopropila (Ceraphyl 230[®], Germinal, Brasil); água destilada; poliéter funcional siloxano (DC 5329[®], Dow Corning, U.S.A.); polissorbato 80 (Sorbix 80[®], polysorbate 80, Polytechno, Brasil); silicone fluido de co-polímero glicol (DC 193[®], Dow Corning, U.S.A.); trilauril-4-Fosfato (Hostaphat KL 340[®], Clariant, Switzerland).

Equipamentos

Microscópio luz polarizada - TYPE 102M - Motic; banho termostático Fanem - Mod.100; balança semi-analítica Marte - AS 2000C.

Preparação das formulações

Os componentes (fase oleosa e tensoativo) foram pesados em balança semi-analítica e analítica. Em um frasco transparente com tampa, foram transferidas quantidades adequadas de tensoativo e óleo sendo, em seguida, realizada a titulação com água (fase aquosa).

Diagrama de fases

Para a construção do diagrama de fases, utilizou-se o método da titulação aquosa, ou seja, titulou-se, com a água, a mistura formada pelos outros dois componentes (óleo e tensoativo). Para a titulação, prepararam-se 9 formulações na quantidade de 2 mL cada, compostas por 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 e 90% de tensoativo e concentrações decrescentes de fase oleosa correspondentes a 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 e 10%, respectivamente. As formulações foram tituladas com água utilizando-se micropipeta. Os sistemas foram preparados por mistura direta dos componentes aquecidos em banho termostático a 45 °C para melhor homogeneização daqueles com alta viscosidade, seguida de leve homogeneização com a utilização de bastão de vidro. Para todos os sistemas, misturou-se óleo e tensoativo e adicionou-se a fase aquosa por último. Dessa maneira, construiu-se um diagrama ternário para cada sistema, conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1. Composição dos diagramas ternários

Sistema	Composição		
	Fase Oleosa	Tensoativo	Fase Aquosa
S ₁	Silicone fluido de co-polímero glicol	Poliéter funcional siloxano	Água
S ₂	Silicone fluido de co-polímero glicol	Trilauril-4-fosfato	Água
S ₃	Silicone fluido de co-polímero glicol	Polissorbato 80	Água
S ₄	Adipato de diisopropila	Poliéter funcional siloxano	Água
S ₅	Adipato de diisopropila	Silicone fluido de co-polímero glicol	Água

Durante o processo de titulação, os sistemas formados e suas consistências foram analisados visualmente, contra fundo escuro. Foram calculadas as concentrações de cada componente da formulação, obtendo-se misturas que foram utilizadas na delimitação das diferentes regiões existentes no diagrama de fases, representado por um triângulo equilátero. Cada vértice do triângulo corresponde a 100% de cada fase, estando representado no vértice superior o tensoativo, no vértice esquerdo a fase aquosa e, no direito, a fase oleosa.

Microscopia de luz polarizada

A microscopia de luz polarizada foi realizada colocando-se uma pequena quantidade das formulações constituídas por 30% de água, 10% de óleo e 60% de tensoativo sobre lâmina de vidro, coberta com lamínula, as quais foram analisadas com auxílio de microscópio de luz polarizada. Avaliou-se a homogeneidade da dispersão e, com auxílio de polarização, observou-se a presença de área de anisotropia, indicativo da presença de CLs. A análise foi realizada a temperatura ambiente (25 ± 2 °C).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Preparação das formulações

O método da titulação foi escolhido para a construção do diagrama de fases por apresentar a vantagem de se estudar um grande

número de composições com relativa rapidez.^{30,31} Os diagramas foram construídos para os 5 sistemas estudados e descritos na Tabela 1, podendo ser visualizados nas Figuras 1 a 5. A leitura dos diagramas foi feita no sentido anti-horário. Os sistemas foram classificados como: sistema líquido transparente (SLT), sistema viscoso transparente (SVT), sistema semitransparente (ST), sistema líquido opaco (SLO), sistema viscoso opaco (SVO) e separação de fases (SF).

Os sistemas opticamente transparentes e líquidos foram considerados SLT, enquanto os sistemas transparentes mais viscosos, que apresentavam pouca ou nenhuma fluidez ao se verter o frasco onde estavam contidos, foram denominados SVT. Os pontos no diagrama em que se observou opacidade e liquidez nas formulações foram denominados SLO. Sistemas viscosos e opacos, por sua vez, foram denominados SVO. Além disso, sistemas que apresentaram separação de fases ao se misturar determinadas proporções de tensoativo:óleo:água, foram denominados SF.³²

Para Garti e Aserin,³³ a transparência apresentada por estes sistemas pode ser explicada pela capacidade do tensoativo de diminuir a tensão interfacial entre água e óleo a ponto de formar estruturas de

tamanhos muito reduzidos, menores que $\frac{1}{4}$ do comprimento de onda da luz visível, que não desviam luz.

A Figura 1 apresenta o diagrama de fases do sistema S_1 constituído por DC 5329[®] (tensoativo), água (fase aquosa) e DC 193[®] (fase oleosa). Observa-se ampla área de SLT e duas regiões de SVT. Nota-se SF em proporções de tensoativo e óleo inferiores a 30%. À medida que a proporção de óleo aumenta (entre 30 e 55%), mesmo com concentrações de tensoativo inferiores a 30%, observa-se formação de SVT. A formação de SVT foi ainda observada em faixas com concentração de tensoativo superiores a 55%. São observadas a formação de SVO, SLO e ST.

A Figura 2 apresenta o diagrama de fases do sistema S_2 constituído por Hostaphat KL30[®] (tensoativo), água (fase aquosa) e DC 193[®] (fase oleosa). Observa-se ampla área de SF. A região de SLT apresenta-se em área formada por baixas concentrações de tensoativo (máximo de 40%). A faixa de SLO apresenta-se em uma área com concentrações de tensoativo entre 50 a 75%. Não são observadas as formações de regiões de SVT e SVO.

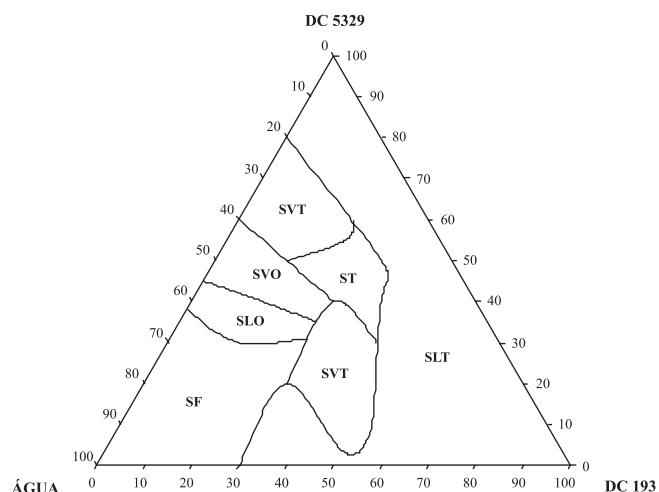


Figura 1. Diagrama de fases fechado do sistema S_1 constituído por DC 5329[®] (tensoativo), água (fase aquosa) e DC 193[®] (fase oleosa), no qual: SLT = sistema líquido transparente; SVT = sistema viscoso transparente; ST = sistema semitransparente; SLO = sistema líquido opaco; SVO = sistema viscoso opaco; SF = separação de fases

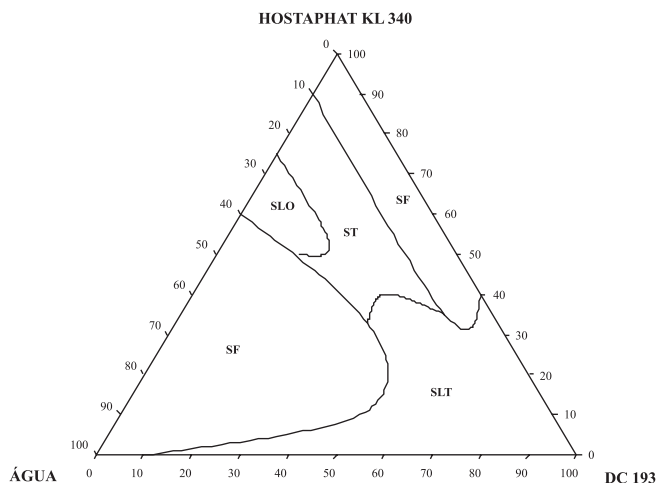


Figura 2. Diagrama de fases fechado do sistema S_2 constituído por Hostaphat KL30[®] (tensoativo), água (fase aquosa) e DC 193[®] (fase oleosa), no qual: SLT = sistema líquido transparente; SLO = sistema líquido opaco; ST = sistema semitransparente; SF = separação de fases

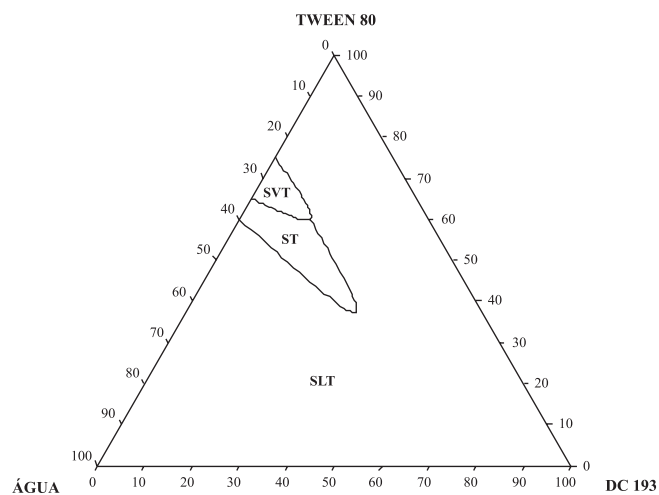


Figura 3. Diagrama de fases fechado do sistema S_3 constituído por Tween 80[®] (tensoativo), água (fase aquosa) e DC 193[®] (fase oleosa), no qual: SLT = sistema líquido transparente; SVT = sistema viscoso transparente; ST = sistema semitransparente

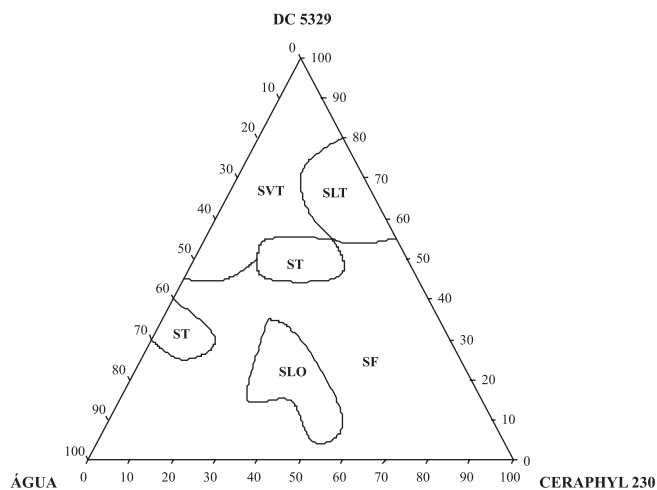


Figura 4. Diagrama de fases fechado do sistema S_4 constituído por DC 5329[®] (tensoativo), água (fase aquosa) e Ceraphyl 230[®] (fase oleosa), no qual: SLT = sistema líquido transparente; SVT = sistema viscoso transparente; SLO = sistema líquido opaco; ST = sistema semitransparente; SF = separação de fases

A Figura 3 apresenta o diagrama de fases do sistema S_3 constituído por Tween 80® (tensoativo), água (fase aquosa) e DC 193® (fase oleosa). Nota-se que o diagrama é formado quase que em sua totalidade por área de SLT. Encontra-se pequena área de SVT numa faixa de alta concentração de tensoativo e baixa concentração de óleo e água.

A Figura 4 apresenta o diagrama de fases do sistema S_4 constituído por DC 5329® (tensoativo), água (fase aquosa) e Ceraphyl 230® (fase oleosa). Observa-se área de SLT numa região de alta concentração de tensoativo (entre 58 a 80%) e baixa concentração de óleo (entre 10 a 32%). A área de SVT é encontrada a partir de 45% de tensoativo. Existe uma ampla área de SF e duas regiões em que ocorre o aparecimento de ST. A área de SLO é pequena e situa-se numa região que abrange por volta de 5 a 38% de tensoativo.

A Figura 5 apresenta o diagrama de fases do sistema S_5 constituído por DC 193® (tensoativo), água (fase aquosa) e Ceraphyl 230® (fase oleosa). Observam-se apenas regiões de SLT e SF. A região de SLT apresenta-se em duas regiões distintas, uma com alta concentração de tensoativo, enquanto a outra numa região de no máximo 20% de tensoativo.

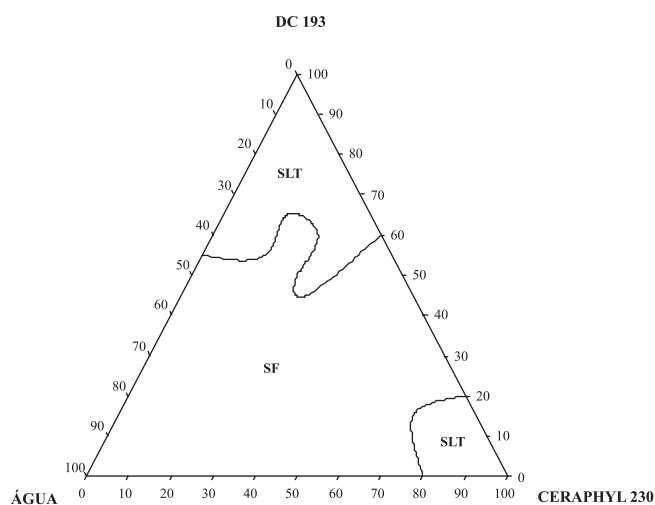


Figura 5. Diagrama de fases fechado do sistema S_5 constituído por DC 193® (tensoativo), água (fase aquosa) e Ceraphyl 230® (fase oleosa), no qual: SLT = sistema líquido transparente; SF = separação de fases

Microscopia de luz polarizada

As análises microscópicas foram realizadas no tempo 24 h (T_1) e 15 dias (T_{15}) após a manipulação, sendo que os resultados podem ser observados nas Figuras 6, 7, 1S, 2S, 3S, 4S, 5S e 6S (Material Suplementar). Pôde-se verificar que os sistemas S_1 e S_4 apresentaram fases líquido-cristalinas lamelares em sua estrutura, evidenciado pela presença de estruturas semelhantes a “cruzes de malta”, as quais são características de fase lamelar.

Nas Figuras 6, 1S, 2S e 3S foi possível observar, sob microscopia de luz polarizada, áreas anisotrópicas indicando presença de fases líquido-cristalinas do tipo lamelar, tanto nas primeiras 24 h após a manipulação quanto depois de 15 dias, armazenadas sob diferentes condições térmicas, o que indica que possivelmente não houve mudanças conformacionais severas na estrutura interna do sistema, mesmo submetido ao estresse térmico. Na Figura 3S, além da presença de fases líquido-cristalinas do tipo lamelar, observou-se possível presença de fase hexagonal, caracterizada pela presença de estrias.

A fase lamelar, ao se formar, assume um estado intumescido pelo fato da água ser adsorvida entre as camadas de tensoativo, formando o domínio hidrofílico do CL. A água situada entre as lamelas possui características de água ligada, devido às fortes interações entre suas

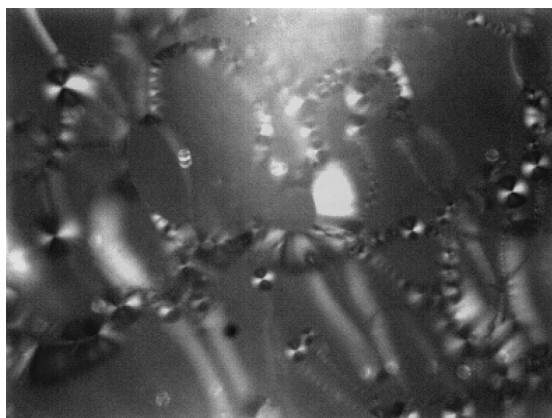


Figura 6. Fotomicrografia sob luz polarizada do sistema S_1 (silicone fluido de co-polímero glicol, poliéter funcional siloxano e água) 24 h após manipulação à temperatura ambiente ($25 \pm 2^\circ\text{C}$) (400x)

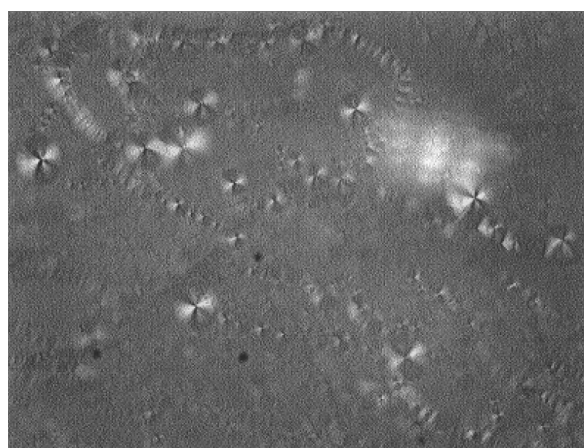


Figura 7. Fotomicrografia sob luz polarizada do sistema S_4 (adipato de diisopropila, poliéter funcional siloxano e água) 24 h após manipulação à temperatura ambiente ($25 \pm 2^\circ\text{C}$) (400x)

moléculas e os grupos polares dos tensoativo. Isto não permite a perda por evaporação, necessitando de maior energia que a disponível à temperatura da superfície cutânea para evaporar.^{34,35}

A organização interna da fase hexagonal pode estar relacionada com o arranjo ocorrido entre os três componentes constituintes das formulações, principalmente entre a água e o tensoativo. Com o aumento da quantidade da água e consequente diminuição do tensoativo, a disposição da água em torno das cabeças polares do tensoativo pode se rearranjar para outras formas. As cabeças polares do tensoativo, na presença de aumento de fase aquosa estariam sendo hidratadas pela água devido à alta hidrofilia desses grupos, promovendo organizações mais rígidas e mais complexas, típicas de fase hexagonal.^{36,37}

Na Figura 7 também foi possível observar, sob luz polarizada, a presença de “cruzes de malta”, sugerindo a presença de fase líquido-cristalina do tipo lamelar. Quando o sistema foi mantido em estufa a $37 \pm 2^\circ\text{C}$ por 15 dias (Figura 6S) observou-se a presença de “estrias”, o que sugere o aparecimento de fase líquido-cristalina hexagonal. Respostas mais conclusivas visando melhor elucidação da estrutura formada podem ser obtidas pela associação da técnica de SAXS. O que pode ser concluído desse sistema, através das análises de microscopia de luz polarizada, é que os resultados obtidos foram resposta direta da influência da temperatura.

É importante considerar também a temperatura em que as formulações foram armazenadas. De acordo com Cadwallader,³⁸ a temperatura é importante na verificação da estabilidade da formulação uma

vez que os produtos não podem ser isolados do seu meio ambiente. Logo, a influência de fatores, como a variação de temperatura, não pode ser desprezada nas avaliações de estocagem.

Segundo Klein,³⁹ a estabilidade está intrinsecamente relacionada com a temperatura à qual o produto é exposto. Logo, se as formulações forem expostas a temperaturas elevadas, as estruturas lamelares podem ser destruídas.

A diferença entre os resultados dos sistemas pode ser explicada a partir da fase oleosa, uma vez que esta é a única diferença entre os dois sistemas. Logo, pode-se sugerir que a formulação do sistema S₁ apresentou-se mais estável que a formulação do sistema S₄, pois esta permaneceu sem alterações estruturais com o passar do tempo, podendo ser observados os CLs do tipo lamelar nos tempos 24 h e 15 dias, não ocorrendo o mesmo para o sistema S₄.

Para Rosoff,⁴⁰ a proporção correta entre fase oleosa/tensoativo/fase aquosa é de extrema importância para a formação de sistemas líquido-cristalinos lamelares, uma vez que a interação óleo/tensoativo/água proporciona a formação de CLs ao redor dos glóbulos, aumentando a estabilidade das formulações.

Observou-se nestes sistemas que a formação de CLs influenciou de forma positiva a estabilidade, possibilitando a formação de formulações estáveis.

Estudos de Friberg,⁴¹ Brinon e colaboradores²⁷ e Klein³⁹ sugerem que os CLs do tipo lamelar são responsáveis pela estabilização das formulações devido às estruturas lamelares formarem uma proteção ao redor dos glóbulos prevenindo a adesão e coalescência.

O uso de tensoativos não iônicos, como o DC 5329[®], segundo Santos,³⁴ promove a formação de fase líquido-cristalina. De acordo com Morais,⁵ os CLs são formados também na presença de modificadores reológicos, tais como álcool estearílico, cetílico e cetosteárfílico. Os álcoois graxos de cadeia longa, na presença de tensoativo não-iônico, formam mesofases lamelares, pois se posicionam entre as moléculas de tensoativo e se intumescem devido à hidratação das cadeias de polioxietileno do tensoativo. Morais⁵ relatou que com tensoativos lipofílicos (estearílico e estearílico) de cadeia longa e saturada obtêm-se emulsões mais estáveis, pois a cadeia longa penetra mais profundamente na gotícula de óleo e é menos rígida em relação à rotação do que uma cadeia oléica que apresenta dupla ligação, além de apresentar porção polar reduzida em relação aos oleatos, o que é favorável à formação de fases lamelares.

CONCLUSÃO

Diante das condições experimentais, pode-se concluir que: tanto o sistema S₁ (silicone fluido de co-polímero glicol, poliéter funcional siloxano e água) quanto o sistema S₄ (adipato de diisopropila, poliéter funcional siloxano e água) apresentaram fases líquido-cristalinas do tipo lamelar em sua estrutura; após 15 dias mantidas em estufa (37 °C), as formulações apresentaram arranjo hexagonal, o que sugere que a temperatura influencia na organização do sistema líquido-cristalino obtido.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Está disponível em <http://quimicanova.sbq.org.br>, na forma de arquivo PDF, com acesso livre e apresenta as Figuras de 1S a 6S.

REFERÊNCIAS

- Ibrahim, H. G.; Sallam, E.; Takiuddin, M.; Habboub, M.; *Pharm. Res.* **1993**, *10*, 737.
- Brinon, L.; Geiger, S.; Alard, V.; Doucet, J.; Tranchant, J. F.; Couarraze, G.; *J. Control. Release* **1999**, *60*, 67.
- Muller-Goymann, C. C.; Frank, S. G.; *Int. J. Pharm.* **1986**, *29*, 147.
- Ferrari, M.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade de São Paulo, Brasil, 1998.
- Morais, G. G.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade de São Paulo, Brasil, 2006.
- Bechtold, I. H.; *Rev. Bras. Ens. Fis.* **2005**, *27*, 333.
- Raman, I. A.; Suhaimi, H.; Tiddy, G. J. T.; *Adv. Colloid Interface Sci.* **2003**, *106*, 109.
- Reynolds, P. A.; Henderson, M. J.; White, J. W.; *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* **2004**, *232*, 55.
- Sintov, A. C.; Shapiro, L.; *J. Control. Release* **2004**, *95*, 173.
- Kreilgaard, M.; *Adv. Drug Del. Rev.* **2002**, *54*, S77.
- Spiclin, P.; Homar, M.; Zupancic-Valant, A.; Gasperlin, M.; *Int. J. Pharm.* **2003**, *256*, 65.
- Lehmann, L.; Keipert, S.; Gloor, M.; *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2001**, *52*, 129.
- <http://microscope.fsu.edu/primer/techniques/polarized/polarizedhome.html>, acessada em Julho 2006.
- Resende, K. X.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho", Brasil, 2004.
- Müller-Goymann, C. C.; *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2004**, *58*, 2004.
- Glatter, O.; *Small-angle x-rays scattering*, Academic Press: London, 1982.
- Lecomte, A.; *Tese de Doutorado*, L'Universite de Limoges, França, 1988.
- Gabboun, N. H.; Najib, N. M.; Ibrahim, H. G.; Assaf, S.; *Int. J. Pharm.* **2001**, *212*, 73.
- Hyde, S. T. Em *Handbook of applied surface and colloid chemistry*; Holmberg, K., ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001.
- Santos, O. D. H.; Miotto, J. V.; Morais, J. M.; Rocha-Filho, P. A.; Oliveira, W. P.; *J. Dispersion Sci. Technol.* **2005**, *26*, 243.
- Nielsen, L. S.; Schubert, L.; Hansen, J.; *Eur. J. Pharm.* **1998**, *6*, 231.
- Ayannides, C. A.; Ktistis, G. G.; *J. Cosmet. Sci.* **2002**, *53*, 165.
- Fox, C.; *Cosm. Toil.* **1986**, *101*, 25.
- Leonardi, G. R.; *Cosmetologia aplicada*, MedFarma: São Paulo, 2004.
- Donolato, C. A.; Gomes, A. L.; Dias, T. C. S.; *Anais do 15º Congresso Brasileiro de Cosmetologia*, São Paulo, Brasil, 2001.
- Gomes, A. L.; Langer, C. M.; Oliveira, E. C.; Vairoletto, L.; *Anais do 12º Congresso Brasileiro de Cosmetologia*, São Paulo, Brasil, 1998.
- Brinon, L.; Geiger, S.; Alard, V.; Tranchant, J. F.; Pouget, T.; Couarraze, G.; *J. Soc. Cosmet. Chem.* **1998**, *49*, 1.
- Kunieda, H.; Umizu, G.; Yamaguchi, Y.; *J. Colloid Interface Sci.* **1999**, *218*, 88.
- Al-Bawab, A.; Friberg, S. E.; *J. Cosmet. Sci.* **2002**, *53*, 151.
- Ferrari, M.; Monteiro, L. C. L.; Netz, D. J. A.; Rocha-Filho, P. A.; *Cosm. Toil.* **2003**, *118*, 61.
- Bhargava, H. N.; Narurkar, A.; Lieb, L. M.; *Pharm. Technol.* **1987**, *3*, 46.
- Friberg, S. E.; Bothorel, P.; *Microemulsions: structure and dynamics*, CRC: New York, 1988.
- Garti, N.; Aserin, A. Em *Drug and the pharmaceutical science*; Banker, G. S.; Rhodes, C., eds.; Marcel Dekker: New York, 1996.
- Santos, O. D. H.; *Tese de Doutorado*, Universidade de São Paulo, Brasil, 2006.
- Park, B. D.; Kim, Y.; Lee, M.; Youm, J. K.; Jeong, S.; Choi, E. H.; Lee, S. H.; *Cosm. Toil.* **2001**, *116*, 65.
- Sotiro, K. R.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho", Brasil, 2007.
- Formariz, T. P.; Urban, M. C. C.; Silva-Júnior, A. A.; Gremião, M. P. D.; Oliveira, A. G.; *Rev. Bras. Ciênc. Farm.* **2005**, *41*, 301.
- Cadwallader, D. E.; *Cosm. Toil.* **1989**, *104*, 87.
- Klein, K.; *Cosm. Toil.* **2002**, *117*, 30.
- Rosoff, M.; *Controlled release of drugs: polymers and aggregate systems*, VCH Publ.: New York, 1989.
- Friberg, S.; *J. Colloid Interface Sci.* **1971**, *32*, 49.