

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Nanoencapsulação da vitamina K1 como estratégia de fotoestabilização e redução  
do potencial irritante

ANA LUIZA MAURER DA SILVA

PORTO ALEGRE, 2012



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Nanoencapsulação da vitamina K1 como estratégia de fotoestabilização e redução  
do potencial irritante

Tese apresentada por **Ana Luiza Maurer da  
Silva** para obtenção do TÍTULO DE DOUTOR  
em Ciências Farmacêuticas

Orientadora: Profa. Dr. Sílvia Stanisçuaski Guterres

Porto Alegre, 2012



Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Doutorado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovado em 29.11.2012, pela Banca Examinadora constituída por:

Profa. Dr. Cristiane de Bona da Silva  
Universidade Federal de Santa Maria

Prof. Dr. Helder Ferreira Teixeira  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Renata Platcheck Raffin  
Centro Universitário Franciscano

Prof. Dr. Ruy Carlos Ruver Beck  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

#### CIP - Catalogação na Publicação

Silva, Ana Luiza Maurer da  
Nanoencapsulação da vitamina K1 como estratégia de  
fotoestabilização e redução do potencial irritante /  
Ana Luiza Maurer da Silva. -- 2012.  
86 f.

Orientadora: Sílvia Stanisçuaski Guterres.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre, BR-  
RS, 2012.

1. Nanocápsulas. 2. Vitamina K1. 3. Permeação. 4.  
Fotoestabilidade. 5. Irritabilidade. I. Guterres,  
Sílvia Stanisçuaski, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).



Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório 405 da Faculdade de Farmácia da UFRGS junto ao grupo de pesquisa *Sistemas Nanoestruturados para Administração de Fármacos* e contou com o financiamento do CNPq e da Rede de Nanocosméticos. O autor recebeu bolsa de estudos do CNPq.





*“Aos meus pais, Luiz e Ruth,  
pelo amor incondicional,  
incentivo, entusiasmo e compreensão.”*



## **Agradecimentos**

A Deus, pela vida e a saúde.

A professora Dra. Sílvia Stanisçuaski Guterres pela confiança, estímulo a pesquisa e orientação, e principalmente pela oportunidade concedida de crescimento e amadurecimento pessoal e profissional.

A professora Dra. Adriana Raffin Pohlmann e ao Professor Dr. Ruy Carlos Ruver Beck, pelo estímulo a pesquisa, por contribuírem na qualidade das discussões dos seminários e por instigarem a curiosidade de aprender.

A Universidade Federal do Rio Grande do Sul, por ser uma Instituição Pública de excelência e reconhecimento Nacional e Internacional.

Ao Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, coordenação, professores e secretárias, pela atenção. Em especial as professoras Dra. Teresa Dalla Costa e Dra. Grace Gosmann, pela acolhida no período que fui representante Discente.

Ao CNPq e Rede de Nanocosméticos, pela bolsa e financiamento.

Aos professores que tive oportunidade de ter aula durante o período do Doutorado pelos ensinamentos em sala de aula.

Aos colegas e ex-colegas do laboratório 405 da Faculdade de Farmácia e K204 do Instituto de Química, pelos momentos de parceria e amizade nos estudos, nas trocas de conhecimentos, companhia nas bancadas de trabalho e confraternizações.

As colegas colaboradoras desta Tese Doutoranda Msc. Renata Vidor Contri, Dra. Denise Soledade Jornada, Msc. Kelly Bueno Condotta, Doutoranda Cássia Britto Detoni, pela troca de conhecimentos, respeito, pelo comprometimento com o trabalho e aos colegas Doutorandos Msc. Karina Paese, Msc. Francisco Noé da Fonsceca, Júlia Scherer dos Santos e Gabriele Dadalt Souto e Dra. Fernanda Poletto, por ajudarem em várias atividades práticas do trabalho.

Aos colegas dos outros laboratórios, funcionários da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela amizade e respeito.

Aos Professores Dra. Letícia Koester, Dra. Nádia Volpato, Dr. Pedro Petrovick, Dr. Helder Teixeira, Dra. Silvia Guterres, Dr. George Ortega, a Dra. Fernanda Bruxel e a Geni, pelas orientações e ensinamentos no período em que tive oportunidade de ser Professora Substituta na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Aos alunos de Farmacotécnica, Produção de Formas Farmacêuticas Sólidas e Tecnologia Farmacêutica II (2011/2), pela oportunidade de conhecer, ensinar e aprender com vocês.

Aos professores, colegas de trabalho da Unisinos e aos alunos pela acolhida e pelos momentos de trocas de conhecimentos.

Aos amigos, colegas e ex-professores da Universidade Federal de Pernambuco, Fundações Getúlio Vargas, Universidade Federal de Santa Maria, Colégio Estadual Ruy Barbosa, Colégio Evangélico Augusto Pestana e Escola Municipal Soares de Barros, pelos momentos de ensinamentos e crescimento.

Aos amigos Elisabete, Eliane, Viviane, Anelise, Bárbara, Marcos, Roberto, Josélia, Elisângela, Eliane, Elisana, Flávia, Rosali, Kévia, Rudimar Frozza, Andressa Bernardi, Letícia Cruz, Scheila Schaffazick e tantos outros pelo acolhimento e amizade.

Aos meus irmãos Rodrigo, Roberto e Luís Eduardo, pelo carinho, apoio, incentivo, momentos de descontração e de muita amizade. As minhas cunhadas Camille, Juliane e Raquel pela amizade. As minhas sobrinhas Isabela, Rafaela e Mariana por alegrarem ainda mais a minha vida e de nossa família com a beleza, inocência e carinho.

Aos meus avós maternos e paternos, e demais familiares, pela acolhida, amor, orações e simplicidade.

Aos meus pais Luiz e Ruth, pelos momentos de alegria, de entusiasmo, respeito, ensinamentos, orações, pelo amor incondicional e por sempre acreditarem em mim e valorizarem os meus sonhos.

## **Resumo**

As nanocápsulas são estruturas coloidais constituídas por vesículas de um fino invólucro de polímero biodegradável e uma cavidade central com núcleo oleoso. São consideradas como sistemas reservatórios de fármacos lipofílicos, capazes de prolongar e controlar a sua liberação percutânea podendo aumentar a adesividade e o tempo de permanência do fármaco na pele, além de estabilizar substâncias lábeis. A vitamina K1 atua como uma coenzima durante a síntese de várias proteínas envolvidas na coagulação sangüínea e no metabolismo ósseo. Pode ser empregada topicamente no tratamento de lesões purpúricas e equimoses. Estudos demonstraram que a vitamina K1 é responsável por um aumento da hipersensibilidade na pele e que tem alto índice de fotoinstabilidade. O objetivo do presente trabalho foi a obtenção e caracterização físico-química de nanocápsulas de vitamina K1, bem como a determinação da influência do revestimento polimérico na permeação cutânea desta substância. A avaliação da interferência/efeito da nanoencapsulação sobre a estabilidade desta substância frente à exposição à radiação UVA, assim como a verificação da potencialidade da nanoencapsulação em reduzir a irritabilidade da vitamina K1 também foram objetivos da tese. Os resultados demonstraram que as nanocápsulas de vitamina K1 foram desenvolvidas com sucesso e caracterizadas apropriadamente. Os parâmetros físico-químicos avaliados (tamanho das partículas, índice de polidispersão, pH, potencial zeta) indicaram sua adequabilidade para uso em produtos dermatológicos. O revestimento polimérico das nanocápsulas foi determinante para a liberação controlada e gradativa da vitamina K1 ao longo do estudo de permeação cutânea. Após exposição à radiação UVA, foi possível observar por mais tempo quantidades maiores de vitamina K1 quando esta foi encapsulada em relação as formulações que estavam na forma livre (controles). No estudo de irritabilidade foi possível observar que o revestimento polimérico impediu a irritação da vitamina K1 quando esta foi exposta à membrana córeo-alantóide. Na avaliação de permeação e penetração cutânea, os resultados indicam que a formulação com nanocápsulas de núcleo lipídico de 1 mg/mL apresenta segurança porque a vitamina K1 não permeou através da pele, o que indica um baixo potencial para a distribuição sistêmica.

**Palavras-chaves:** nanocápsulas, vitamina K1, permeação, penetração, fotoestabilidade, irritabilidade.



## **Abstract**

Nanocapsules are vesicular colloidal structures formed by a thin shell of biodegradable polymer and a central core containing the oil core. They are considered reservoir systems for lipophilic drugs capable of prolonging and controlling their percutaneous release and of increasing the adhesion and residence time of the drug in the skin as well as able to stabilize labile substances. Vitamin K1 acts as a coenzyme in the synthesis of several proteins involved in blood coagulation and bone metabolism. It can be used topically to treat bruises and purpuric lesions. Studies have demonstrated that vitamin K1 is a photo-unstable substance and is responsible for increased skin hypersensitivity. Thus, the objective of this study was to prepare and characterize vitamin K1-loaded nanocapsules as well as to determine the influence of polymer coating on skin permeation of this substance. The evaluation of the effect of nanoencapsulation of vitamin K1 on the stability against to UVA radiation exposure, and the capability nanoencapsulation to reduce the irritability of vitamin K1 were also goals of the thesis. The results showed that nanocapsules containing vitamin K1 have been successfully developed and characterized appropriately. The physico-chemical properties (particle size, polydispersity index, pH, zeta potential) indicated their suitability for use in dermatological products. The polymeric coating of the nanocapsules was decisive for the gradual and controlled release of vitamin K1 along the skin permeation study. After exposure to UVA radiation, it was observed larger amounts of vitamin K1 when it was encapsulated compared to the controls. In the irritability study it was observed that the polymeric coating was able to prevent the irritative effect of vitamin K1 when the formulation was applied on chorio-allantoic membrane. In the skin penetration and permeation study, the results indicate that the formulation of nanocapsules at 1 mg / mL of vitamin K1 presents safety because the drug was not permeated through the skin, which suggests a low potential for systemic distribution.

**Keywords:** Nanocapsules, vitamin K1, permeation, penetration, photostability, irritability.





## Sumário

Introdução	19
Objetivos	23
Revisão	27
Publicação 1: <i>Vitamin K1–loaded Lipid Core Nanocapsules: Physicochemical, Characterization and in vitro Skin Permeation</i>	35
<i>Abstract</i>	37
<i>Introduction</i>	37
<i>Experimental</i>	38
<i>Materials</i>	38
<i>Methods</i>	38
<i>Polymer swelling test</i>	38
<i>Nanocapsule preparation</i>	38
<i>Physicochemical characterization of the formulations</i>	38
<i>pH values</i>	38
<i>Drug content</i>	39
<i>Size determination by laser diffraction</i>	39
<i>Size determination by light scattering</i>	39
<i>Zeta potential</i>	39
<i>Viscosity</i>	39
<i>Physical stability</i>	39
<i>Morphology</i>	39
<i>Skin penetration experiments</i>	39
<i>Skin preparation</i>	39
<i>Experimental</i>	40
<i>Statistical analysis</i>	40
<i>Results and discussion</i>	40
<i>Development and characterization</i>	40
<i>In vitro skin permeation</i>	42
<i>Conclusions</i>	43
<i>Acknowledgement</i>	43
<i>References</i>	44
Publicação 2: <i>Influence of the polymeric coating of nanocapsules on</i>	45

*photostability, irritability and skin permeation of vitamin K1 in a topical formulation*

<i>Abstract</i>	48
<i>Introduction</i>	50
<i>Materials and methods</i>	53
<i>Chemicals</i>	53
<i>Preparation of vitamin K1-loaded-lipid core nanocapsules</i>	53
<i>Characterization vitamin K1-loaded-lipid core nanocapsules</i>	54
<i>Photostability study</i>	54
<i>HET-CAM (Hen's Egg Test on the Chorioallantoic Membrane)</i>	55
<i>Skin penetration experiments</i>	56
<i>Porcine skin preparation</i>	56
<i>Experimental</i>	56
<i>Statistical analysis</i>	57
<i>Results and Discussion</i>	58
<i>Conclusion</i>	62
<i>Acknowledgement</i>	62
<i>References</i>	63
<i>Discussão</i>	67
<i>Conclusão</i>	75
<i>Referências Complementares</i>	79
<i>Biografia</i>	83

## Introdução

---



## Introdução

Inseridos dentro da grande área da nanotecnologia, os nanocosméticos têm sido particularmente estudados nos últimos anos. Como se tratam de formulações de uso externo foram os primeiros produtos na área de nanotecnologia a transporem a barreira dos laboratórios de pesquisa, tendo sido introduzidos no mercado já na década de 90. Na atualidade, há uma grande variedade de formulações de nanocosméticos disponíveis comercialmente contendo diferentes tipos de nanoestruturas como os lipossomas, as nanoemulsões, as nanocápsulas, as nanopartículas poliméricas e as lipídicas sólidas, ou, ainda, nanopartículas inorgânicas como as de óxidos metálicos.

Como estratégia de formulação, a nanoencapsulação propicia uma série de vantagens, várias delas de interesse para a administração cutânea (GUTERRES *et al.*, 2007). A incorporação de substâncias em nanocarreadores pode modular e/ou controlar seus perfis de entrega (imediate ou sustentada) e permeação através da pele (WISSING, S. A. & MÜLLER, R. H., 2002). A entrega imediata (rápida dissolução) é interessante para melhorar a penetração de uma substância na epiderme, e a sustentada é útil para a administração de substâncias ativas irritantes por contato direto ou àquelas cuja entrega na pele necessite ocorrer por um período prolongado de tempo. Por conseqüência, um tratamento tópico à base de ativos nanoencapsulados pode reduzir a absorção sistêmica do mesmo. Outros benefícios decorrentes da nanoencapsulação são o aumento da estabilidade de moléculas lábeis e a melhoria das características oclusivas de formulações (efeito hidratante) devido ao tamanho nanométrico dos sistemas (WEISS-ANGELI *et al.*, 2008, MÜLLER *et al.* 2002). Além disso, a compartimentalização dos fármacos nas nanopartículas pode contribuir para a redução de efeitos irritantes cutâneos, sobretudo aqueles decorrentes do contato direto substância/pele.

Os nanocarreadores preparados através da técnica de deposição interfacial de polímeros pré-formados (nanoprecipitação) e emulsificação espontânea são, respectivamente, as nanocápsulas poliméricas, nanoesferas e as nanoemulsões. Os três tipos de formulações têm sido amplamente estudados como carreadores de fármacos e ativos cosméticos e apresentam organizações moleculares distintas, o que conduz a arquiteturas específicas para cada tipo, influenciando o comportamento *in vivo* e, conseqüentemente, a aplicabilidade de cada sistema. As

nanocápsulas são formadas por um invólucro polimérico disposto ao redor de um núcleo lipofílico, podendo o fármaco estar disperso ou dissolvido no núcleo lipofílico e/ou adsorvido à parede polimérica. As nanoesferas, por sua vez, não possuem óleo em sua composição, estando o fármaco retido e/ou adsorvido à matriz polimérica. As nanoemulsões são emulsões submicrométricas, nas quais uma dispersão líquido-líquido é estabilizada por agregados de tensoativo (GUTERRES *et al.*, 2007).

Recentemente, em nosso grupo de pesquisa foi realizado um estudo comparativo em relação ao comportamento de permeação cutânea *in vitro* (pele humana) da nimesulida a partir de formulações de nanocápsulas, nanoesferas e nanoemulsão (ALVES *et al.*, 2007). Foi demonstrado que as nanocápsulas apresentam um efeito de depósito do fármaco na epiderme, enquanto que a nanoemulsão possibilitou a permeação direta do mesmo para a derme. Assim, foi claramente evidenciado o papel da organização molecular das partículas sobre o comportamento dos sistemas.

Considerando o exposto, o presente trabalho está focado no desenvolvimento de formulações à base de nanocápsulas poliméricas para a administração cutânea da vitamina K1. Trata-se de um ativo de grande relevância dermatológica, porém que apresenta certas limitações, como a elevada instabilidade frente à luz e os intensos efeitos irritantes à pele. O racional da proposta considera que a nanoencapsulação poderá se apresentar como ferramenta viável para melhorar as limitações de uso supra-citadas da vitamina K1.

## Objetivo

---





## **Objetivos**

O presente trabalho tem como objetivo inicial a obtenção e a caracterização físico-química de nanocápsulas de vitamina K1, bem como a determinação da influência do revestimento polimérico na permeação cutânea desta substância. Também constituem objetivos específicos da presente tese, a avaliação da interferência/efeito da nanoencapsulação sobre a estabilidade desta substância frente à exposição à radiação UVA, assim como a verificação da potencialidade da nanoencapsulação em reduzir a irritabilidade da vitamina K1.



## **Revisão da Literatura**

---



## Revisão de literatura

### 1.1. Nanocápsulas

O prefixo “nano” vem do grego e significa “anão” Um nanômetro é a medida correspondente à bilionésima parte do metro ou a milionésima parte do milímetro. A nanotecnologia refere-se às tecnologias nas quais a matéria é manipulada em escala atômica e molecular para criar novos materiais e processos com características funcionais diferentes. A nanotecnologia não trata apenas do estudo dessas entidades tão pequenas, mas da aplicação desse conhecimento.

Carreadores coloidais de fármacos, incluindo nanoemulsões, nanoesferas, nanocápsulas, lipossomas e complexos lipídicos, apresentam-se como veículos interessantes para administração intravenosa de fármacos lipofílicos, bem como para a administração oral e cutânea, possibilitando a otimização da velocidade de cedência e do regime de dosagem das substâncias. As nanopartículas (10 a 1000 nm), constituídas por polímeros biodegradáveis, possuem vantagens em relação aos lipossomas devido às suas potencialidades terapêuticas, à maior estabilidade *in vivo* e durante o armazenamento (ALVAREZ-ROMÁN *et al.*, 2001; SCHAFFAZICK *et al.*, 2003; WISSING e MÜLLER, 2003).

As nanocápsulas são constituídas por um invólucro polimérico disposto ao redor de um núcleo oleoso, podendo o fármaco estar dissolvido neste núcleo e/ou adsorvido à parede polimérica (WEISS, 2001; SCHAFFAZICK *et al.*, 2003). Corroborando com a definição anterior, nanocápsulas poliméricas são partículas vesiculares menores do que 1 µm, composto basicamente de um núcleo oleoso rodeado por uma parede polimérica ultrafina. Estes dispositivos são estabilizadas por tensoativos e a distribuição de tamanho monomodal e estreita é fundamental para garantir a sua qualidade nanotecnológica (POLETTO *et al.*, 2011).

Recentemente o nosso grupo de pesquisa desenvolveu as nanocápsulas de núcleo lipídico, que são nanocápsulas com núcleo composto por uma dispersão nanométrica de lipídeos sólidos e líquidos (JÄGER *et al.*, 2009).

Existem vários métodos para a preparação de nanopartículas descritos na literatura, dentre os quais se destaca o método de deposição do polímero pré-formado, proposto por Fessi e colaboradores (1989), no qual o polímero biodegradável é dissolvido em um solvente orgânico juntamente com o componente oleoso, o tensoativo lipofílico e o fármaco ou ativo a encapsular. Esta fase oleosa é

injetada, sob agitação moderada, sobre a fase aquosa, a qual é composta de água e o tensoativo hidrofílico. Esta mistura origina, de forma espontânea, as nanocápsulas, com diâmetros médios situados entre 200 e 500 nm (SCHAFFAZICK *et al.*, 2003).

Algumas características físico-químicas são fundamentais para a estabilidade dos sistemas, como o tamanho de partícula, um importante parâmetro utilizado no controle de qualidade do sistema disperso que, particularmente, auxilia na garantia de qualidade, pois a estabilidade física das dispersões depende do tamanho da partícula e de sua distribuição (MÜLLER-GOYMANN, 2004). O potencial zeta reflete o potencial de superfície das partículas, o qual é influenciado pelas mudanças na interface com o meio dispersante, em razão da dissociação de grupos funcionais na superfície da partícula ou da adsorção de espécies iônicas presentes no meio aquoso de dispersão. Este parâmetro é determinado utilizando-se técnicas de eletroforese. O pH também se apresenta como uma característica físico-química importante a ser avaliada, pois alterações de seus valores podem estar associados à degradação do polímero ou de outros componentes pertencentes à formulação (SCHAFFAZICK *et al.*, 2003).

Nos produtos cosméticos e dermatológicos, as suspensões coloidais aquosas podem aumentar a estabilidade do ativo cosmético, retardar e controlar a liberação destes, e aumentar a sua adesividade na pele (POLETTO *et al.*, 2011). As nanopartículas têm sido utilizadas nas formulações dermatológicas com o objetivo de aumentar a eficácia de substâncias ativas, proporcionar melhores resultados na pele e no caso dos antioxidantes, aumentar a proteção oxidativa destes ativos na pele dos pacientes (DRAELOS, 2012).

## **1.2. Pele**

A pele abrange uma superfície de cerca de 2 m<sup>2</sup> em adultos e ela é a primeira linha de defesa entre o corpo e o meio ambiente, protegendo de produtos tóxicos, radiação ultravioleta, microorganismos e traumas mecânicos. Ela representa um papel extremamente importante, impedindo a perda de água e eletrólitos (HWA *et al.*, 2012).

As três camadas principais da pele incluem a epiderme, a derme e o tecido subcutâneo subjacente, sendo que dentre estas a epiderme desempenha um importante papel de barreira. O estrato córneo é uma barreira altamente resistente, o

que limita a penetração de inúmeras substâncias ativas na pele. Exerce através de sua estrutura uma função de barreira para a perda de água transepidermal e proteger a pele contra agentes externos (FÖRSTER *et al.*, 2009; HWA *et al.*, 2012).

### **1.3. Envelhecimento cutâneo**

O envelhecimento ou senescência cutânea é caracterizado por uma série de alterações estruturais da pele, decorrentes de fatores próprios do indivíduo (envelhecimento intrínseco) e fatores externos ao mesmo, decorrentes da ação de radiações UV (envelhecimento extrínseco) (GARCIA *et al.*, 2006).

O envelhecimento pode ser definido como sendo um conjunto de alterações morfológicas, fisiológicas e bioquímicas inevitáveis que ocorrem progressivamente no organismo ao longo de nossas vidas. Essas alterações levam à perda gradativa das funções dos vários órgãos que formam o organismo humano, entre eles a pele, aumentando a vulnerabilidade ao meio ambiente e diminuindo a sua capacidade de homeostasia (RIBEIRO, 2006).

### **1.4. Hiperpigmentação peri, infra ou suborbital**

Olheiras ou hiperpigmentação peri, infra ou suborbital são denominações para o escurecimento da região ao redor dos olhos, em forma de semicírculos, que afetam principalmente a região palpebral inferior (ROH *et al.*, 2006).

Sabe-se que a pele da região palpebral é muito delgada, fator que, na região inferior, contribui para uma maior transparência nessa área, levando à fácil visualização de vasos sanguíneos e da melanina. Sua fisiopatologia permanece desconhecida, porém, acredita-se que alterações na microcirculação local levariam a processos inflamatórios crônicos, que culminariam com o aumento da produção de melanina local (GARCIA *et al.*, 2006).

O tratamento das olheiras é variável e consiste de várias técnicas: uso de cremes e ativos clareadores; substâncias com atividade vasoprotetora; cuidados com o edema podem ajudar, *peeling* químicos, *Ressurfacing* com laser de CO<sub>2</sub> ou mesmo Rubi. Além destes, o uso de cosméticos corretivos pode ser uma solução temporária para a melhora do aspecto das olheiras; a correção cirúrgica pode ser realizada na presença de flacidez cutânea ou de bolsas infraoculares, para permitir a melhora do aspecto da pele a ser tratada. (GARCIA *et al.*, 2006).

## 1.5. Vitamina K1

A vitamina K1 ou fitonadiona (2-metil-3-fetil-4-naftoquinona) foi descoberta em 1930 por Henrik Dam, o qual a denominou de vitamina K (*Koagulation Vitamin*) (CRANENBURG *et al.*, 2007; DORES *et al.*, 2001). Atualmente, sabe-se que a vitamina K1 esta presente em plantas verdes folhosas e verduras. Esta vitamina foi considerada essencial para o funcionamento normal da hemostasia. Além disso, um certo número de condições clínicas em que a deficiência de vitamina K foi considerado o problema de base fisiopatológica foram descobertos. Estas condições incluem a doença hemorrágica do recém-nascido, icterícia obstrutiva, além da síndrome de má absorção (MERLI *et al.*, 2008).

A vitamina K1 é uma vitamina lipofílica (Peso molecular: 451; estimado log de P: 11,7) (LOPES *et al.*, 2007) e apresenta-se como um líquido viscoso, amarelo, praticamente insolúvel em água, solúvel em solventes orgânicos (acetona, éter, clorofórmio, hexano), óleos e gorduras. Deve ser conservada em recipiente hermeticamente fechados e ao abrigo da luz, devido à sua fotoinstabilidade. A vitamina K1 é decomposta por radiação UV, ácidos, bases fortes e agentes redutores, porém é estável sob condições oxidantes e aquecimento (PENTEADO, 2003). A aplicação tópica de vitamina K1 tem sido utilizada para o tratamento de olheiras, supressão de pigmentação e redução de hematomas (MITSUISHI, 2004; LOPES *et al.*, 2007, HUANG *et al.*, 2009).

Entre as substâncias utilizadas para o tratamento, encontra-se a vitamina K1 por apresentar ação vasoprotetora, reparadora de vasos sangüíneos e clareadora (GARCIA *et al.*, 2006). A vitamina K1 pode ser associada a outras substâncias ativas. Para o tratamento de olheiras um estudo foi feito utilizando um gel tópico contendo a vitamina K1 a 2%, retinol a 0,1%, 0,1% de vitamina C e vitamina E a 0,1% o qual se demonstrou moderadamente eficaz em reduzir as olheiras abaixo dos olhos, principalmente nos casos de hemostasia, durante um período de tratamento curto em pacientes japoneses adultos saudáveis. Este tratamento também diminuiu ligeiramente as rugas (MITSUISHI, 2004).

Os cosméticos destinados a esta região devem ser seguros ao usuário, uma vez que as formulações podem penetrar nos olhos causando irritação ou problemas mais graves. Convém ressaltar que algumas alterações estéticas nesta região não são eliminadas, mas apenas atenuadas. Por este motivo a Câmara Técnica de



Cosméticos (CATEC), em seu parecer técnico n° 8, de 28 de junho de 2002, diz que: “Produtos cosméticos que apresentem indicações para olheiras, bolsas e inchaços ao redor dos olhos devem ser referidos como suavizantes, clareadores ou atenuadores de bolsas, inchaços e olheiras. Os mesmos devem ter eficácia e segurança devidamente comprovadas.” (ANVISA, 2002).

A vitamina K1 é comercializada em vários cosméticos indicados para a redução de hematomas e para a prevenção e correção do aparecimento de olheiras e bolsas dos olhos, um exemplo é o produto Fluidbase K<sup>®</sup> (Genové, S.A.). Igualmente, existe disponível no mercado um creme de vitamina K1, chamado Pro-K<sup>®</sup>, indicado para o tratamento das telangiectasias. Entretanto, existem na literatura relatos de hipersensibilidade causada após a aplicação de vitamina K1, tanto na forma de aplicação injetável, como aplicação tópica, na forma de creme de uso cosmético (FIMKELSTEIN, 1987; VENEZIANO, 2005; RUIZ-HORNILLOS, 2006).

Em 2006, a revista *Contact Dermatitis* relatou um caso de dermatite de contato alérgica devido à presença de vitamina K1 em um creme cosmético. De acordo com os autores, a tendência é aumentar o número de relatos de casos devido ao grande número de pessoas que utilizam cremes que contenham a vitamina K1 em sua formulação (RUIZ-HORNILLOS *et al.*, 2006). Adicionalmente, o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFRAMED, Portugal) teve conhecimento, através do Instituto do Consumidor, da emissão de um alerta referente ao recolhimento dos produtos cosméticos Ekyced (lotes M103, M104) e Auriderm (Auridermic Corpo, Auridermic K2 gel) no mercado internacional, na seqüência da notificação de casos de sensibilização à vitamina K1 por via tópica (INFRAMED, 2005).

No Brasil, a ANVISA emitiu um parecer técnico n°1, em 4 de janeiro de 2010 com o assunto “Proibição do uso de vitamina K em cosméticos”. Este parecer teve como embasamento os poucos artigos da literatura, os quais relatam ocorrência de dermatite de contato alérgica e dermatoses ocupacionais alérgicas relacionadas a vitamina K. Considerando que a vitamina K se encontra na lista de substâncias que não devem fazer parte da composição de produtos cosméticos da Diretiva 2009/6/EC da Comunidade Européia, a Câmara Técnica (CATEC) recomendou proibição de vitamina K em todas as suas formas para produtos cosméticos. O uso desta vitamina permanece no âmbito farmacêutico, como medicamento.

Esta tese está apresentada sob a forma de duas publicações, a primeira intitulada “*Vitamin K1–Loaded Lipid Core Nanocapsules: Physicochemical Characterization and in vitro Skin Permeation*” aceito no periódico Skin Research and Technology e a segunda intitulada “*Influence of the polymeric coating of nanocapsules on photostability, irritability and skin permeation of vitamin K1 in a topical formulation*” a ser submetida em periódico indexado.

**Publicação 1:** *Vitamin K1–loaded Lipid Core Nanocapsules: Physicochemical, Characterization and in vitro Skin Permeation*

---

**Publicado na *Skin Research and Technology***

*Skin Res Technol.* 2013 Feb;19(1):e223-30. doi: 10.1111/j.1600-0846.2012.00631.x. Epub 2012 Jun 7.





















**Publicação 2:** *Influence of the polymeric coating of nanocapsules on photostability, irritability and skin permeation of vitamin K1 in a topical formulation*

---

**A ser submetido**

















































## **Discussão**

---



## Discussão

Para o desenvolvimento das nanocápsulas de vitamina K1 foi selecionado o polímero poli( $\epsilon$ -caprolactona). Como não existe relato na literatura da formação de nanocápsulas poliméricas com esta vitamina foi necessário realizar o teste de inchamento do polímero, de acordo com metodologia desenvolvida por Guterres e colaboradores (2000). Após 30 dias de estudo da massa do filme polimérico observou-se que não ocorreu interação da vitamina K1 com o polímero escolhido para o desenvolvimento das nanocápsulas de núcleo lipídico.

Assim, as nanocápsulas de núcleo lipídico contendo vitamina K1 foram desenvolvidas de acordo com Jägger e colaboradores (2009). Para obter uma formulação com características físico-químicas nanométricas e baixo índice de polidispersão foi necessário fazer variações na fase oleosa [concentrações de monoestearato de sorbitano (Span 60<sup>®</sup>) e de triglicerídeos capríco-caprílico]. A segurança desta etapa de desenvolvimento foi possível através avaliação do perfil granulométrico através de difratometria de laser (Masterziser<sup>®</sup>) logo após a preparação de cada formulação. Inicialmente, não foi observada a presença de um pico monomodal na região de tamanho nanométrico e, sim, a presença de um pico nanométrico e um pico micrométrico. Para resolver esta questão, foi necessário fazer novamente modificação na formulação. Optou-se por retirar da fase oleosa os triglicerídeos capríco-caprílico e manter o monoestearato de sorbitano (0,038 g) e vitamina K1 (0,1 g) para obter uma concentração final de vitamina K1 a 1% na formulação de volume final de 10 mL, assim como para observar um pico monomodal na região de tamanho nanométrico. Quando se obteve a formulação com partículas nanométricas, exclusivamente, o estudo das características físico-químicas da formulação foi aprofundado. Foi realizada uma análise de tamanho de partícula, índice de polidispersão e potencial zeta no equipamento Zetasizer<sup>®</sup>. Adicionalmente, levando-se em consideração a importância e interferência do pH para aplicação cutânea a análise deste parâmetro também foi efetuada. O pH obtido para a formulação de nanocápsulas lipídicas contendo vitamina K1 foi inferior a 7, sendo este valor considerado ideal para aplicação cutânea.

O estudo de reologia também foi considerado essencial para a análise das nanocápsulas de vitamina K1 em virtude da interferência da viscosidade do produto ao ser aplicado na pele, sendo também um fator importante capaz de influenciar na

estabilidade do produto, bem como a sua permeação na pele. A estabilidade da formulação foi avaliada através do Turbiscan<sup>®</sup>. A quantificação da vitamina K1 foi realizada por cromatografia líquida de alta pressão. As condições cromatográficas foram baseadas e adaptadas de Lopes e colaboradores (2007). O tempo de retenção da vitamina K1 para este método validado foi de aproximadamente 5,5 minutos. O pico apresentou boa simetria. O método analítico validado foi considerado linear na faixa de 0.5 - 20 µg/mL ( $R^2 = 0.9999$ ), preciso ( $1.1 \pm 0.7 \%$ ), exato (96 %) e específico. A suspensão de nanocápsulas apresentou um teor de vitamina K1 de 10 mg / mL, o que corresponde a 102,1% em relação ao valor adicionado. O método proposto foi também adequado para a quantificação de vitamina K1 retida nas camadas da pele e na fita adesiva e solubilizado no meio receptor, nos estudos de permeação cutânea.

Após o desenvolvimento e caracterização físico-química, as nanocápsulas de núcleo lipídico contendo vitamina K1, o método de quantificação do fármaco nas diferentes camadas extraídas da pele: estrato córneo, epiderme e derme, assim como no meio receptor foi validado. O estudo de permeação cutânea das nanocápsulas de vitamina K1 foi realizado comparando-se com um controle [dispersão de vitamina K1 (100 mg) em água (10 mL), preparada com Ultra Turrax<sup>®</sup> (IKA<sup>®</sup>)]. Como as nanocápsulas de vitamina K1 são suspensões aquosas, optou-se por utilizar o aparato diferenciado na célula de Franz, especialmente projetado para amostras líquidas. Após 8 horas, as peles foram retiradas cuidadosamente das células de Franz e foi realizada a técnica de *tape stripping*, com objetivo de quantificar a vitamina K1 nas camadas da pele. As amostras coletadas do meio receptor do controle e das nanocápsulas foram analisadas por cromatografia líquida a alta pressão e somente do controle foi quantificada a vitamina K1 e nas suspensões de nanocápsulas de vitamina K1 não foi quantificado, pois a concentração situava-se abaixo do limite de quantificação do método. Isto é importante, pois próximo a região da derme existem pequenos vasos que irrigam a região, o que é de suma importância para ação desta vitamina. Além disso, o fato dela não ter sido quantificada no meio receptor demonstra o papel do revestimento polimérico, contribuindo para a liberação gradativa do fármaco nas camadas viáveis da pele.

Buscando explorar mais a importância do revestimento polimérico das nanocápsulas de vitamina K1 foi realizado, no segundo artigo o estudo de fotoestabilidade das nanopartículas frente à radiação UVA. A motivação deste estudo foi a instabilidade desta substância na presença da luz (Trissel, 2009) e o fato de não haver relatos na literatura sobre a aplicação de nanocarreadores como ferramentas para a sua estabilização. Igualmente, se julgou importante realizar um estudo de irritabilidade, tendo em vista os relatos de casos de pacientes que apresentaram algum tipo de irritação e/ou dermatite de contato na pele após a aplicação da vitamina na forma livre. Para tanto foram estudadas as nanocápsulas de vitamina K1 em comparação com as formulações controles com vitamina K1.

Com o objetivo de avaliar as nanocápsulas de núcleo lipídico contendo vitamina K1 frente a exposição forçada de radiação ultravioleta (UVA), a sua capacidade de reduzir a irritabilidade da vitamina K1, comportamento de penetração e permeação cutânea após aplicação *in vitro* em pele abdominal de porco, o segundo artigo foi proposto nesta tese de doutorado.

Inicialmente testou-se a formulação do primeiro artigo, nanocápsulas de núcleo lipídico de vitamina K1 na concentração de 10 mg/mL. Entretanto, os resultados não foram satisfatórios, possivelmente devido à grande concentração de vitamina K1 na formulação. Através de um estudo de desenvolvimento de formulação duas novas concentrações foram testadas uma com nanocápsulas de núcleo lipídico de vitamina K1 na concentração de 5 mg/mL e outra com nanocápsulas de núcleo lipídico de 1 mg/mL. Ambas foram avaliadas frente à radiação UVA, sendo selecionada a formulação com menor concentração, pois esta demonstrou proteger melhor a vitamina K1 frente a exposição à radiação.

Após encontrar a concentração da formulação para os experimentos, foram produzidos dois controles. O controle I foi constituído de uma emulsão contendo vitamina K1 e o controle II uma solução etanólica de vitamina K1. Tanto as nanocápsulas de núcleo lipídico como os controles I e II foram preparados na mesma concentração, 1 mg/mL.

As nanocápsulas de núcleo lipídico de vitamina K1 foram caracterizadas quanto ao pH ( $5,7 \pm 0,15$ ), tamanho de partícula ( $123,2 \text{ nm} \pm 0,05$ ) e índice de polidispersão ( $0,1 \pm 0,06$ ) e doseamento ( $1,05 \text{ mg/mL} \pm 1,45$ ). As formulações apresentaram pH adequado, levando em consideração na estabilidade físico-

química da formulação e na aplicação cutânea (Alves *et al.*, 2007), assim como tamanho de partícula e índice de polidispersão esperados para uma formulação em escala nanométrica (Almeida *et al.*, 2010). Por fim, o doseamento nos assegurou a concentração de formulação a ser utilizada nos experimentos de fotoestabilidade e penetração/permeação cutânea.

No estudo de fotoestabilidade, as nanocápsulas de núcleo lipídico de vitamina K1, a emulsão de vitamina K1 (controle I) e a solução etanólica de vitamina K1 (controle II) foram expostas primeiramente à radiação UVA por um período de 10 horas, durante os intervalos de tempo (0, 2, 4, 6, 8, 10 h). Alíquotas das amostras foram coletadas, diluídas em acetonitrila, filtradas para *vials* e analisadas por cromatografia líquida de alta eficiência. Na análise dos resultados, foi observado que este estudo deveria ser realizado em uma faixa menor de tempo. Neste sentido, foi proposto o estudo de fotoestabilidade durante 1 hora tendo os tempos de coletas de amostras realizados em espaços curtos de tempo (0, 5, 10, 15, 20, 30 e 60 minutos). Avaliando os resultados, estatisticamente foi observado que as nanocápsulas de núcleo lipídico protegeram de forma mais significativa a vitamina K1 quando comparada com os resultados obtidos no controle I e controle II.

Diante dos resultados promissores de fotoestabilidade da vitamina K1 pela nanoencapsulação, foi proposto o estudo de irritabilidade usando a técnica de HET-CAM (membrana córneo-alantóide). Para tanto, além de testar a formulação no tempo zero (sem a exposição à radiação UVA), também foram analisadas as formulações após 2 e 8 horas de exposição à radiação UVA, com o objetivo de demonstrar que o revestimento polimérico protegeria a membrana córneo-alantóide do ovo embrionado do contato direto com a substância, contribuindo para a redução de seu efeito irritante. Este estudo também permitiu analisar se substância pura degradada apresentaria potencial de irritabilidade. As nanocápsulas de núcleo lipídico de vitamina K1 a 1 mg/mL não apresentaram irritação quando em contato com a membrana córneo-alantóide, pois não foi observada nenhuma modificação vascular na região aplicada. Para o controle I (emulsão contendo vitamina K1 a 1 mg/mL) no tempo zero foi verificada uma ligeira irritação e após a exposição em 2 e 8 horas foi observado um aumento de irritação, chegando a irritação moderada e irritação intensa, respectivamente. Para o controle II (solução etanólica de vitamina K1 a 1 mg/mL) foi verificado que ele é muito irritante desde o tempo zero, assim como nos



demais tempos de análise (2 e 8 horas). Com base nestes resultados foi possível verificar que o revestimento polimérico reduz a irritação da vitamina K1 quando em contato com a membrana cório-alantóide.

Para concluir este segundo artigo, foi proposto o estudo de penetração e permeação cutânea das nanocápsulas de núcleo lipídico a 1 mg/mL. Neste estudo foram usadas membranas biológicas de pele abdominal de porco (fêmeas), as quais foram limpas e armazenadas em freezer, até o momento do experimento. A emulsão de vitamina K1 a 1 mg/mL foi usada como controle neste experimento, por não apresentar revestimento polimérico e a composição ser muito próxima da formulação contendo revestimento polimérico.

O estudo de permeação cutânea foi realizado através de células de Franz automatizadas (temperatura 32 °C, meio receptor contendo água ultrapura e polissorbato 80 (5%), tempo de 8 horas). Foram aplicados 300 µL de nanocápsulas de núcleo lipídico de vitamina K1 e 300 µL de controle I. As células foram fechadas com adaptadores de líquidos e após 8 horas 1,5 mL de meio receptor de cada uma das células de Franz foram coletadas e quantificadas em HPLC.

O estudo de penetração cutânea se deu a partir da técnica de *tape stripping*, técnica que permite a quantificação das camadas da pele (estrato córneo). Seguido da quantificação da epiderme (retirada da fina película com auxílio de uma espátula) e derme (cortar em pequenos pedaços o que restou da pele).

Avaliando os resultados obtidos no estudo de permeação cutânea, não foi detectada e quantificada vitamina K1 no meio receptor. Além disso, o revestimento polimérico não interferiu na penetração da vitamina K1 na pele. Ambas as formulações foram detectadas até o nível da epiderme, com perfís de permeação similares. Estes resultados indicam a segurança da formulação porque a vitamina K1 não permea através da pele, o que indica um baixo potencial para a distribuição sistêmica. Este resultado é importante, uma vez que a vitamina K1 tem efeitos anticoagulantes, que podem causar hemorragias, dependendo da dose sistêmica atingida.



## **Conclusão**

---



## Conclusões

Diante dos resultados obtidos, é possível concluir que as nanocápsulas de vitamina K1 foram desenvolvidas com sucesso e caracterizadas apropriadamente. Os parâmetros físico-químicos avaliados (tamanho das partículas, índice de polidispersão, pH, potencial zeta) indicaram sua adequabilidade para uso em produtos dermatológicos. O revestimento polimérico das nanocápsulas foi determinante para a liberação controlada e gradativa da vitamina K1 ao longo do estudo de permeação. As nanocápsulas possibilitaram a chegada do fármaco nas camadas mais viáveis da pele, de forma que ele possa realizar da melhor forma ação no local aplicado.

No estudo de fotoestabilidade, irritabilidade e permeação e penetração cutânea foi possível aprofundar o estudo da importância do revestimento polimérico nas nanocápsulas de vitamina K1. No estudo de fotoestabilidade, foi possível observar por mais tempo quantidades maiores de vitamina K1 quando esta foi encapsulada em relação as formulações que estavam na forma livre (controles). No estudo de irritabilidade, foi possível observar que o revestimento polimérico impediu a irritação da vitamina K1, quando esta foi exposta na membrana córneo-alantóide. Na avaliação de permeação e penetração cutâneas, os resultados indicam que a formulação com nanocápsulas de núcleo lipídico de 1 mg/mL apresenta segurança porque a vitamina K1 não permeou através da pele, o que indica um baixo potencial para a distribuição sistêmica.

Sendo assim, conclui-se que a nanoencapsulação da vitamina K1 exerceu importante papel em relação à permeação controlada do fármaco, assim como foi de suma importância para a proteção parcial da vitamina frente à exposição à radiação UVA. Adicionalmente, esta estratégia demonstrou resultados interessantes no que diz respeito à redução e até mesmo impedimento da irritação localizada ocasionada por esta vitamina. Em síntese, os conjuntos dos resultados indicam que as nanocápsulas de vitamina K1 são promissoras para o desenvolvimento de formulações de aplicação dermatológica.



## **Referências Complementares**

---





## Referências complementares

ALVES MP *et al.* **International Journal of Pharmaceutics**, (341):215-220, 2007

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara Técnica de Cosméticos – CATEC. Parecer Técnico n° 8, de 28 de junho de 2002. **Produtos indicados para olheiras, bolsas e inchaços ao redor dos olhos**. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/informe/parecer\\_olhos.htm](http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/informe/parecer_olhos.htm)>. Acesso em: 12 dezembro 2007

CRANEMBURG EC *et al.* Vitamin K: the coagulation vitamin that became omnipotent. **Tromb Haemost** 98 (1):120-125, 2007

DORES, S. *et al.* Vitamina K: Metabolismo e Nutrição. **Revista de Nutrição**. Campinas, 14(3): 207-218, 2001

DRAELOS Z.D. Cosmetics, diet and the future. **Dermatologic Therapy**. (25): 267-272, 2012

FIMKELSTEIN, H. *et al.* Cutaneous hypersensitivity to vitamin K1 injection. **J. Am. Acad. Dermatol**. 16(3Pt 1): 540-5, 1987

FÖRSTER M.; BOLZINGER, MA.; FESSI H., BRIANÇON S. Topical delivery of cosmetics and drugs. Molecular aspects of percutaneous absorption and delivery. **Eur J Dermatol** 19 (4): 309-323, 2009

GARCIA, B., STAHLKE, E., VIEIRA, I. *et al.* **Cosmeatria : Manual Dermatológico-Farmacêutico**. 1ª ed. Curitiba: Farmácia Phytoquímica. p. 351-355, 2006

GUTERRES, S. S.; ALVES, M.P.; POHLMANN, A.R. Polymeric nanoparticles, nanospheres and nanocapsules, for cutaneous applications. **Drug Target Insights**. (2): 147-157, 2007

HWA C., BAUER E.A., COHEN D.E. Skin biology. **Dermatologic Therapy** (24): 464-470, 2012

LOPES LB, SPERETTA F, BENTLEY MV: Enhancement of skin penetration of vitamin K using monoolein-based liquid crystalline systems. **European Journal of Pharmaceutical Sciences** (32): 209-215, 2007

MERLI G.; FINK J. Vitamins K and Thrombosis. **Vitamins & Hormones**. (78): 265-279, 2008

MITSUISHI, T. *et al.* The effects of topical application of phytonadione, retinol and vitamins C and E on infraorbital dark circles and wrinkles of the lower eyelids. **Journal of Cosmetic Dermatology**. April; 3 (2): 73-75, 2004

PENTEADO, M. **Vitaminas: aspectos nutricionais, bioquímicos, clínicos e analíticos**. 1ª ed. São Paulo: Ed. Manole, Cap. 5, p. 167-190, 2003

POLETTO F.S.; BECK R.C.R.; GUTERRES S.S.; POHLMANN A.R. Polymeric nanocapsules: Concepts and Applications. **Nanocosmetics and Nanomedicines – New Approches for Skin Care**. Springer (1): 49-68, 2011

PORTUGAL. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (em vez de Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento) e Conselho Directivo (em vez de Conselho de Administração). (INFARMED). Circular Informativa.nº 027/CA. Data:07/03/2005. **Assunto: Recolha dos produtos Cosméticos EKYCED (lotes M 103, M 104) e AURIDERM (Auridermic Corpo, Auridermic K2 Gel)**. Disponível em: <<http://www.infarmed.pt>>. Acesso em: 10 dezembro 2007

RIBEIRO, C.; GONÇALVES, S. **Cosmetologia Aplicada a Dermoestética**. 1ª ed. São Paulo: Pharmabooks, 2006

RUIZ-HORNILLOS, F.J.; PRIETO, A.; *et al.* Allergic contact dermatitis due to vitamin K<sub>1</sub> contained in cosmetic cream. **Contact Dermatitis**. (55) (4):246-7, 2006

TRISSEL, L. **Trissel's stability of compounded formulations**. 4ª ed. Washington, D.C.: American Pharmacists Association, 2009

VENEZIANO, L.; SILVANI, S.; VOUDOURIS, S.; TOSTI, A. Contact dermatitis due to topical cosmetic use of vitamin K. **Contact Dermatitis**, Feb;52(2):113-4, 2005

WEISS, V. *et al.*, Nanocapsules of octyl methoxycinnamate containing quercetin delayed the photodegradation of both components under ultraviolet A radiation. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, (4): 80-89, 2008

WISSING, S. A. e MÜLLER, R. H. Cosmetic applications for solid lipid nanoparticles (SLN). **International Journal of Pharmaceutics**, (254): 65-68, 2002

## **Biografia**

---



## Biografia

Ana Luiza Maurer da Silva, Farmacêutica, com habilitação em Farmácia Industrial, formada pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM/RS) em agosto de 2003. No mesmo ano morou em Recife para fazer estágio curricular no Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE/PE), referente ao curso de Farmácia (UFSM/RS), tendo como orientador o Professor Dr. Pedro Rolim, o qual veio ser em 2004, após seleção, o orientador de Mestrado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE/PE). O trabalho desenvolvido durante o Mestrado foi intitulado “Desenvolvimento da forma farmacêutica suspensão à base de benznidazol para utilização no tratamento da doença de Chagas”, os experimentos foram realizados no laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento do LAFEPE e a apresentação do Mestrado ocorreu em 2006. Paralelo ao Mestrado trabalhou na Pharmapele, rede de Farmácia de Manipulação, sendo responsável técnica por uma das unidades da empresa. Na Pharmapele coordenou equipes de laboratório de semissólidos, fez atendimento ao cliente, fez parte da equipe de treinamentos de colaboradores e franqueados da Pharmapele, e também atuou na propaganda médica. No final de 2007 voltou a morar no Rio Grande do Sul, em Porto Alegre. Em abril de 2008 iniciou MBA em Marketing na Fundação Getúlio Vargas (FGV/RS) e para finalizar o curso de especialização apresentou em 2010 a monografia com o título “Auditoria de Produto - Medabil Sistemas Construtivos S.A.”, tendo como orientador o Professor Luis Carlos Sá. Em 2008 foi aprovada na seleção de Doutorado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS/RS), tendo como orientadora a Professora Dra. Sílvia Stanisçuaski Guterres. O trabalho de Doutorado foi desenvolvido no laboratório 405 da Faculdade de Farmácia da UFRGS e no K 204 no Instituto de Química da UFRGS. Durante o Doutorado além de desenvolver o projeto teve a oportunidade de co-orientar dois Trabalhos de Conclusão de Curso (um dos trabalhos foi publicado em 2011 na *Cosmetic & Toiletes* com o título “*Peelings: Classificações, Aplicações e Importância da Equipe Multiprofissional*”). Foi representante Discente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (período de um ano), foi aprovada no Concurso da UFRGS para ser Professora Substituta na Faculdade de Farmácia e deu aulas teóricas e práticas de Farmacotécnica, Produção e Controle de Formas

Farmacêuticas Sólidas e Tecnologia Farmacêutica (em 2011, no período de seis meses), sendo Profissional Homenageada na Formatura de Farmácia da UFRGS (setembro de 2012) e em agosto de 2012 foi aprovada no Concurso da UNISINOS no curso de Farmácia onde é atualmente professora de Farmacotécnica. Durante o desenvolvimento da Tese participou de workshops, Congressos a nível estadual, nacional e internacional. Colaborou com trabalhos de alguns colegas, sendo um deles publicado em 2012 na *Photostability and Photobiology* com o título “*Photostability and Skin Penetration of Different E-Resveratrol-Loaded Supramolecular Structures*”. Em 2011 Qualificou a sua Tese de Doutorado e em 2012, defenderá a Tese de Doutorado intitulada “Nanoencapsulação da vitamina K1 como estratégia de fotoestabilização e redução do potencial irritante”.