

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS- GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMAS
LÍQUIDO CRISTALINOS CONTENDO ÓLEO DE AÇAÍ
(*Euterpe oleraceae* Mart.)**

RAYANNE ROCHA PEREIRA

BELÉM- PA

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS- GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMAS
LÍQUIDO CRISTALINOS CONTENDO ÓLEO DE AÇAÍ
(*Euterpe oleraceae* Mart.)**

Autor (a): Rayanne Rocha Pereira

Orientador(a): José Otávio Silva Júnior Carrera

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração: Fármacos e Medicamentos, do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará como requisito para o título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

BELÉM- PA

2015

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Biblioteca do Instituto de Ciências da Saúde – UFPA

Pereira, Rayanne Rocha.

Obtenção e caracterização de sistemas líquido cristalinos contendo óleo de açaí (*Euterpe oleraceae* Mart.) / Rayanne Rocha Pereira ; orientador, José Otávio Silva Júnior Carrera. — 2015.

102 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências da Saúde (ICS), Programa de Pós- Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Belém, 2015.

Inclui bibliografias.

1. Cristais líquidos. 2. Óleos vegetais. 3. *Euterpe oleraceae* Mart. 4. Liberação prolongada - Fármacos. 5. Procetyl AWS.

CDD 22. ed. :

RAYANNE ROCHA PEREIRA

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMAS
LÍQUIDO CRISTALINOS CONTENDO ÓLEO DE AÇAÍ
(*Euterpe oleraceae* Mart.)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração: Fármacos e Medicamentos, do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará como requisito para o título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof^o..Dr^o Antônio Manoel da Cruz Rodrigues
Instituição: Universidade Federal do Pará

Prof^a..Dr^a Roseane Maria Ribeiro Costa
Instituição: Universidade Federal do Pará

Prof. Dr. José Otávio Carréra Silva Júnior (Orientador)
Instituição: Universidade Federal do Pará

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, MARIA DE JESUS e CLOVES FILHO, e à minha segunda
mãe ADALZIRA GÁLVÃO pelo amor e apoio incondicional.

À meu irmão JOÃO pelo apoio e ombro amigo de todas as horas.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por guiar meus passos em todos os momentos da minha vida, especialmente nos mais difíceis.

Aos meus pais, Cloves Filho e Maria de Jesus, pela compreensão e apoio. Por todo amor, dedicação e sacrifícios, que culminaram em todas as conquistas da minha vida. A meu irmão João ligo pela indispensável presença e amizade. À minha mãe Adalzira Galvão, pelo incentivo e apoio.

À meu orientador, Prof. Dr^o. José Otávio Carrera Silva Júnior, pela orientação concedida, apoio e confiança em mim depositados, pelos ensinamentos, respeito, compreensão e paciência nesses dois anos de convivência.

À professora Prof Dr^a Roseane Maria Ribeiro Costa por, gentilmente, disponibilizar o Laboratório de Controle de Qualidade para realização de análises físico-química e microbiológica do óleo.

Ao Prof Dr^o Antonio Manoel da Cruz pelo apoio e disponibilidade durante as análises reológicas e a execução da cromatografia gasosa.

Ao Prof Carlos Emmerson pela disponibilização do laboratório de Oleoquímica da UFPA.

Ao professor Paulo Gorayeb por disponibilizar o laboratório de Petrografia da UFPA, onde foram realizadas as análises em microscópio de luz polarizada.

À professora Jaqueline Rodrigues pelo apoio e amizade durante sua estadia como professora visitante na UFPA.

À professora Kariane Mendes Nunes pela dedicação, apoio e amizade durante a execução deste trabalho.

Aos meus queridos amigos do laboratório P&D medicamento e cosmético, Luan, Russany, Diego, Tais, Juliana e Laís pela amizade e apoio. E em especial à Denise, colega de classe e de laboratório.

Aos colegas que ingressaram junto comigo no mestrado, pela troca de experiências, em especial ao Valdicley.

Às secretárias do curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFPA, Brasília e Cliciane, pelo apoio e paciência durante esses dois anos de trabalho.

Aos colegas do Laboratório de Controle Qualidade, Nathalia, Tais, Kallene, Taylon, Elane, Lorena, pelo apoio e amizade.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico(CNPq) pela bolsa concedida.

Enfim a todos que contribuíram direta e indiretamente para a realização deste trabalho, meus profundos agradecimentos.

RESUMO

PEREIRA, R.R. OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMAS LÍQUIDO CRISTALINOS CONTENDO ÓLEO DE AÇAÍ (*Euterpe oleraceae* Mart.). 2015. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Pará. 2015

A *Euterpe oleraceae* Mart. é uma palmeira amazônica, conhecida popularmente como açaí. A partir da polpa do fruto de açaí pode-se extrair o óleo fixo, constituído principalmente de ácidos graxos mono e poli-insaturados. Esse óleo é uma promissora matéria-prima para a indústria farmacêutica, onde pode ser aproveitado por suas atividades biológicas e como matéria-prima no desenvolvimento de sistemas de liberação prolongada de fármacos. Os cristais-líquidos são exemplos de sistemas de liberação prolongada de fármacos. O objetivo deste trabalho foi desenvolver sistemas líquido cristalino contendo óleo de açaí como fase oleosa e o Procetyl AWS como tensoativo. Inicialmente o óleo de açaí foi analisado quanto a suas características físico-química. A cromatografia gasosa revelou o ácido oleico (47,58%), ácido palmítico (24,06%) e ácido linoleico (13,58%), como os principais constituintes. A caracterização físico-química mostrou valores de acidez, iodo, saponificação, refração e densidade dentro dos limites e padrões recomendados. A espectroscopia na região do infravermelho revelou bandas características do óleo de açaí. A termogravimetria do óleo de açaí evidenciou um único evento que possivelmente deve-se à degradação dos ácidos graxos, este evento localiza-se na faixa de temperatura de 241,71 à 481,14°C. O tempo de indução do óleo de açaí foi de 11,79h. Os estudos de pré-formulação realizados com o óleo de açaí e com o tensoativos não mostrou indícios de interação química ou degradação resultante da mistura binária entre o óleo e o Procetyl AWS. Foram preparadas 36 formulações com auxílio do diagrama ternário, entre estas formulações foram identificadas mesofases hexagonal e cúbica. A análise reológica evidenciou comportamento pseudoplástico ($n < 1$) com características plásticas que remetem aos fluidos de Bingham. O estudo de estabilidade realizado durante 30 dias não revelou qualquer sinal de instabilidade dos sistemas avaliados. A realização desse trabalho demonstrou que o óleo de açaí é uma matéria-prima promissora no desenvolvimento de sistema de liberação prolongada de fármacos.

Palavras-chave: cristal líquido. Óleo de açaí. *Euterpe oleracea* Mart. Sistemas de liberação de fármacos. Procetyl aws.

ABSTRACT

PEREIRA, R.R. ATTAIMENT AND CHARACTERIZATION LIQUID CRYSTAL (*Euterpe oleraceae* Mart.). CONTAINNING AÇAÍ OIL. Universidade Federal do Pará. 2015

The *Euterpe oleracea* Mart. is an Amazonian palm tree, popularly known as acai. From the pulp of the acai fruit can extract the fixed oil, consisting mainly of fatty mono and polyunsaturated acids. This oil is a promising raw material for the pharmaceutical industry, which can be exploited by their biological activities and as a raw material in the development of sustained drug delivery systems. Liquid crystals are examples of sustained drug delivery systems. The objective of this study was to develop liquid crystalline systems containing acai oil as the oil phase and the Procetyl AWS as surfactant. Initially acai oil was analyzed for its physical and chemical characteristics. Gas chromatography revealed oleic acid (47.58%), palmitic acid (24.06%) and linoleic acid (13.58%) as major constituents. The physicochemical characterization showed values of acidity, iodine, saponification, refraction and density within the limits and recommended standards. Spectroscopy in the infrared region showed characteristic bands of acai oil. Thermogravimetry açai oil showed a unique event that possibly due to the degradation of fatty acids, this event is located in the temperature range of 241.71 to 481,14°C. The acai oil induction time was 11,79h. The pre-formulation studies with acai oil and the surfactants showed no evidence of chemical interaction or resulting degradation of binary mixture between the oil and the Procetyl AWS. Formulations were prepared 36 with the aid of ternary diagram between these formulations were identified hexagonal and cubic mesophases. The rheological analysis showed pseudoplastic behavior ($n < 1$) with plastic characteristics that refer to the Bingham fluids. The stability study conducted over 30 days did not reveal any signs of instability of the evaluated systems. The realization of this study demonstrated that the acai oil is a promising raw material in the development of sustained drug delivery system.

Palavras- chave: liquid crystal. Açai oil. *Euterpe oleracea* Mart. Drug delivery. Procetyl AWS.

Lista de Ilustrações

Figura 1:	Palmeiras de açaí: A) <i>E. precatória</i> B) <i>E. oleraceae</i>	25
Figura 2:	Cristais líquidos termotrópicos: A) fase nemática, B) fase esmética A C) esmética C, D) esmética C*, E) esmética helicoidal	35
Figura 3:	Esquema da transição de fase dos cristais líquidos liotrópicos: a) fase cubica, b) fase hexagonal e c) fase lamelar	37
Figura 4:	Influência do PEC sobre a formação de sistemas líquido cristalinos, microemulsionados e micelares	37
Figura 5:	Representação gráfica dos fluidos newtonianos e não- newtonianos	41
Figura 6:	Diagrama ternário água /Procetyl AWS/ óleo de açaí	49
Figura 7:	Avaliação da presença de bactérias (1) em amostras do óleo de açaí e fungos (1) no óleo de açaí. 1- (A) 1/10 (B) 1/100; (C) 1/1000 e (D) controle: caldo TSB, meio ágar nutriente e Tween® 80. 2- (A) Controle; amostra diluída (B) 1:1000; (C) 1:100 e (D) 1:10	54
Figura 8:	Avaliação da presença de microorganismos patogênicos em amostras do óleo de açaí: (A) <i>S. aureus</i> ; (B) <i>P. aeruginosa</i> e (C) <i>E. coli</i>	54
Figura 9:	Cromatograma do óleo de açaí	58
Figura 10:	Espectro da região do infravermelho do óleo de açaí	59
Figura 11:	Tempo de indução do óleo de açaí	61
Figura 12:	Curvas TG, DTG e DTA referentes ao óleo de açaí	62
Figura 13:	Curva DSC do óleo de açaí	63
Figura 14:	Estrutura da cadeia carbônica do Procetyl AWS	64
Figura 15:	Espectros na região do infravermelho do óleo de açaí, Procetyl AWS® e da mistura binária	64
Figura 16	Curva TG e DTG do Procetyl AWS	66

Figura 17	Análises por DSC do Procetyl AWS, óleo de acai e mistura binária	67
Figura 18:	Diagrama ternário- SLI (sistemas líquidos isotrópicos); CL (cristal líquidos), E (emulsão) e EI (emulsão instável)	71
Figura 19:	Fotomicrografias dos sistemas líquido cristalinos	76
Figura 20:	Reogramas das formulações F14, F20 e F26	79
Figura 21:	Reogramas da amostra F14 submetidas à diversas faixas de Temperatura	83
Figura 22:	Reogramas das amostras F 20 submetidas à diversas faixas de temperatura	85
Figura 23:	Reogramas das amostras F26 submetidas à diversas faixas de temperatura	87

Lista de tabelas

Tabela 1:	Concentrações das amostras no diagrama ternário	50
Tabela 2:	Características físico- químicas do óleo de açaí	55
Tabela 3:	Composição de ácidos graxos do óleo de <i>Euterpe oleracea</i> Mart. por cromatografia gasosa	57
Tabela 4:	Bandas de absorção na região do infravermelho, correspondente ao óleo de açaí	60
Tabela 5:	Dados termogravimétricos (TG) e termodiferenciais (DTA) do óleo de açaí	63
Tabela 6:	Bandas de absorção da região do infravermelho do Procetyl AWS	65
Tabela 7:	Resultado das formulações obtidas com auxílio do diagrama ternário	69
Tabela 8	Constituição dos cristais líquidos	71
Tabela 8:	Resultado do pH da formulações	78
Tabela 9:	Valores dos índices de consistência das formulações	79
Tabela 11:	Tensão de cisalhamento (Pa) inicial das formulações	87

Lista de Siglas e abreviaturas

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
a0	Área do grupamento polar
AOCS	<i>American Oil Chemists's Society</i>
CL	Cristal líquido
CLL	Cristais líquidos liotrópicos
CMC	Concentração micelar crítica
COX-1	Enzima ciclooxygenase 1
COX-2	Enzima ciclooxygenase 2
DSC	Calorimetria experimental exploratória
DTA	Análise térmica diferencial
DXR	Dexorribucina
E	Emulsões
EHL	Equilíbrio hidrófilo lipófilo
EI	Emulsões instáveis
FAMES	<i>Fatty acid methyl esters</i>
FID	<i>Flame Ionization Detection</i>
IC-50	Concentração inibitória
Lc	Comprimento da cadeia
MLP	Microscopia de luz polarizada
N _c	nemática uniaxial calamítica ou cilíndrica
N _d	nemática uniaxial discótica
N ₂	Nitrogênio
OSI	<i>oxidative stability index</i>
PBLG	Poli-γ-benzil-L-glutamato
PEC	Parâmetro de empacotamento crítico

Ph	Potencial hidrogenionico
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SANS	Espalhamento de nêutrons a baixo ângulo
SAXS	Espalhamento de raios- X a baixo ângulo
SLI	Sistema líquido isotrópico
T	Temperatura
T	Tempo
TEP	Testes de estabilidade preliminar
TG	Termogravimetria
V	Volume de porção apolar do tensoativo
ΔH	Varição de entalpia
ΔT	Varição de temperatura

Lista de Símbolos e Unidades

Cm	Centímetro
mg/ml	Miligrama por mililitro
cm ⁻¹	Centímetro inverso
Mμ	Micrometro
°C	Graus celcius
°C/min	Graus por minutos
N	Normal
mol/L	Mol por litro
M	Metro
mg KOH/g	Miligramas de hidróxido de potássio por grama
Mm	Milímetro
mL/min	Mililitro por minuto
MI	Mililitro
Rpm	Rotação por minuto
p/p	Peso peso
gI ² /100g	Gramas de iodo por 100 gramas
g/mL	Gramas por mililitro
J	Joule
mW/mg	Milivolts por mg

Lista de Equações

Equação 1:	Índice de acidez	46
Equação 2:	Índice de iodo	46
Equação 3:	Índice de saponificação	47
Equação 4:	Densidade relativa	47
Equação 5:	Modelo de Ostwald-De-Walle	52

Sumário

1 INTRODUÇÃO	19
2 REVISÃO DE LITERATURA	22
2.1 Desenvolvimento sustentável e Inovação tecnológica na Amazônia	22
2.2 <i>Euterpe oleraceae</i> Mart	23
2.2.1 Distribuição geográfica e aspectos botânicos	24
2.2.2 Componentes ativos da <i>Euterpe oleracea</i>	26
2.2.3 Atividade biológica da <i>E. oleraceae</i>	27
2.3 Ensaio físico-químico para caracterização de óleos vegetais	28
2.3.1 Cromatografia gasosa	28
2.3.2 Espectroscopia na região do infravermelho	29
2.3.3 Estabilidade oxidativa- RANCIMAT	30
2.4 Análises térmicas	31
3. Cristais líquidos	33
3.1 Caracterização físico-química dos sistemas líquido- cristalinos	39
3.1.1 Microscopia de luz polarizada	39
3.1.2 Reologia	39
3 OBJETIVOS	42
3.1 OBJETIVO GERAL	42
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	42
4 MATERIAL E MÉTODOS	43
4.1 Material	43
4.1.3 Material vegetal	43
4.2 Métodos	43

4.2.1	Controle de qualidade microbiológico do óleo de açaí	43
4.2.1.1	Determinação da presença de microorganismos mesófilos na amostra	43
4.2.1.1.1	Preparo da Amostra	43
4.2.1.1.2	Determinação da presença de bactérias	43
4.2.1.1.3	Determinação da presença de fungos	44
4.2.1.2	Pesquisa e identificação de microorganismos patogênicos nas amostras	44
4.2.1.2.2	<i>Staphylococcus aureus</i>	44
4.2.1.2.3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	45
4.2.1.2.4	<i>Escherichia coli</i>	45
4.2.2	Caracterização físico- química, perfil de ácidos graxos, análise na região do infravermelho (FT-IR) e comportamento térmico do óleo de açaí	45
4.2.2.1	Caracterização físico- química do óleo de açaí	45
4.2.2.1.1	Índice de acidez	45
4.2.2.1.2	Índices de saponificação e de iodo	46
4.2.2.1.3	Densidade Relativa	47
4.2.2.1.4	Índice de refração	47
4.2.2.2	Determinação do perfil de ácidos graxos do óleo de açaí por cromatografia gasosa	47
4.2.2.3	Espectroscopia na região do infravermelho do óleo de açaí	48
4.2.2.4	Estabilidade oxidativa do óleo de açaí- Rancimat	48
4.2.2.5	Análises térmica do óleo de açaí	48
4.2.3	Estudos de pré-formulação	49
4.2.4	Obtenção e Caracterização dos sistemas líquido cristalinos	49
4.2.4.1	Construção do diagrama ternário Procetyl AWS®/ água/ óleo de açaí	49

4.2.4.2 Caracterização dos sistemas líquido cristalinos por microscopia de luz polarizada	51
4.2.4.3 Determinação do comportamento reológico	51
4.2.5 Estudos de estabilidade dos sistemas líquido cristalinos	52
4.2.5.1 Testes de estabilidade preliminares (TEP)	52
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
5.1 Controle de qualidade microbiológico do óleo de açaí	53
5.1.1 Determinação da presença de microorganismos mesófilos e patógenos na amostra	53
5.2 Caracterização físico- química, perfil de ácidos graxos e comportamento térmico do óleo de açaí	55
5.2.1 Caracterização físico-química do óleo de açaí	55
5.2.2 Determinação do perfil de ácidos graxos do óleo de açaí por cromatografia gasosa	56
5.2.3 Espectroscopia na região do infravermelho do óleo de açaí	58
5.2.4 Estabilidade oxidativa do óleo de açaí- RANCIMAT	60
5.2.5 Análises térmica do óleo de açaí	61
5.3 Estudos de pré-formulação	64
5.5 Obtenção de sistemas líquido cristalinos	68
5.6 Caracterização reológica	76
5.6 Estudos de estabilidade	78
6. CONCLUSÕES	89
REFERÊNCIAS	91

1 INTRODUÇÃO

A Amazônia é considerada a principal fonte de biodiversidade do mundo. São inúmeros os insumos inovadores de interesse para a indústria farmacêutica. Aproveitar esses recursos de maneira sustentável, incorporando tecnologia e agregando valor aos produtos é satisfatório para o crescimento da região, além de manter os recursos proporcionados pelo ecossistema (BARATA, 2005; FERREIRA e SAMPAIO, 2013).

São vastos os recursos de origem vegetal na Amazônia, estes têm sido amplamente estudados como fonte de moléculas ativas como protótipos para o desenvolvimento de novos fármacos e como fontes de matérias-primas, usadas como adjuvantes farmacêuticos (KUNLE et al., 2012). Nesse âmbito, pode-se citar os óleos vegetais, matérias-primas importantes no desenvolvimento de medicamentos e detentores de substâncias ativas, como polifenóis, carotenóides, vitaminas, entre outros (SANTOS et al., 2011).

Os óleos fixos, tais como, os extraídos do açaí (*Euterpe oleracea* Mart), pracaxi (*Pentaclethra maculoba*), castanha-do-Pará (*Bertholletia excelsa*), andiroba (*Carapa guianensis*), babaçu (*Orbignya oleífera*), buriti (*Mauriti aflexuosa*) murumuru (*Astrocaryum murumuru*), tucumán (*Astrocaryum tucuma*) e ucuúba (*Virola spp.*), são insumos de grande valor para produção de novos medicamentos, alimentos e cosméticos, sua utilização fora dos limites da Amazônia, valoriza a região e impulsiona a economia local (COSTA et al., 2013).

A espécie *Euterpe oleraceae* Mart, conhecida popularmente como açaí, é uma palmeira muito comum nos Estados do Pará, Amazonas, Tocantins, Maranhão e Amapá. O açaí fornece uma bebida rica em vitaminas, sais minerais, ácidos graxos essenciais, flavonoides e polifenóis. Muito consumida nos estados nativos, no resto do Brasil, e atualmente tem se popularizado na Europa e na América do Norte (NASCIMENTO et al., 2008; PACHECO-PALENCIA et al., 2008a).

A partir da polpa do açaí extrai-se o óleo fixo de açaí, que semelhante ao suco, possui uma variedade de polifenóis, conhecidos, principalmente por sua propriedade antioxidante, anti-inflamatória e anti-proliferativa (BORGES et al., 2013). Além disso, o óleo é constituído de ácidos graxos essenciais com potencial de emprego em uma diversidade de formulações farmacêuticas e cosméticas (MANTOVANI et al., 2003; PACHECO-PALENCIA et al., 2008, SANTOS et al., 2011).

O uso de óleos vegetais no desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos nanoestruturados vem sendo constantemente reportados na literatura (ANDRADE et al., 2007; MORAIS et al., 2008; BERNARDI et al., 2011; SANTOS et al., 2011). O desenvolvimento de sistemas nanoestruturados, como as nanoemulsões, as nanocápsulas, nanopartículas, cristais líquidos, entre outros, permite o aumento da eficiência de fármacos utilizados na terapêutica atual, a reintrodução de outros anteriormente descartados por suas propriedades indesejáveis e o aprimoramento de novos fármacos antes que seja utilizados na terapêutica. Isso, porque esses sistemas podem promover alterações nas características de solubilidade do fármaco, diminuição dos efeitos adversos e/ou colaterais, aumento da eficácia terapêutica, proteção do fármaco frente a fatores de degradação, tais como a luz e o calor, entre outras aplicações (ALICE et al., 2011).

Cristais líquidos constituem uma fase intermediária entre sólidos e líquidos, exibindo propriedades de ambas as fases. Eles têm a capacidade de fluir como os líquidos, e mostram a organização molecular semelhante aos sólidos. Por essa razão, são também chamados de mesofases, *meso*, significa intermediário. Cristais líquidos formados pela adição de solventes são chamados cristais líquidos liotrópicos, e esses são amplamente estudados como sistemas de liberação de fármacos (HYDE, 2001; OTTO, 2009).

Cristais líquidos liotrópicos podem ser considerados micelas ordenadas com arranjo molecular caracterizado por regiões hidrofóbicas e hidrofílicas alternadas. Conforme o aumento da concentração de tensoativo, estruturas líquido-cristalinas podem ser formadas, como as mesofases lamelares, hexagonais e cúbicas (FORMARIZ et al., 2005). O emprego de fases líquido cristalinas como sistema de liberação de fármacos são promissores devido sua microestrutura e propriedades físico-químicas. Várias moléculas com diferentes propriedades, físico- química podem ser solubilizados em grande quantidade, tanto na fase aquosa como na fase oleosa, podendo portanto veicular fármacos lipo e hidrossolúveis.

Assim, o objetivo desta pesquisa foi o desenvolvimento de sistemas líquido cristalinos contendo óleo de açaí como fase oleosa. Para isso, avaliamos as características físico-química do óleo de açaí, a fim de reconhecer sua estabilidade térmica, oxidativa, seu perfil de ácido graxos e seu estado de conservação. Após o

estudo do óleo partimos para a obtenção dos sistemas líquido cristalinos, caracterização e por fim a avaliação de sua estabilidade preliminar.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Desenvolvimento sustentável e Inovação tecnológica na Amazônia

Atualmente a inovação tecnológica tem sido reconhecida como um fator diferencial na competitividade entre as empresas e países, além de ser capaz de promover a melhoria econômica de uma região. A inovação farmacêutica pode ser resultado da parceria e da transferência de conhecimento entre a universidade e o setor produtivo, por vezes, utilizando recursos naturais (VIEIRA e OHAYBON, 2006; MATOS e BLAIR, 2014).

A floresta Amazônica, maior centro de biodiversidade do mundo, é capaz de fornecer uma grande gama de ingredientes inovadores para a indústria farmacêutica (BLOISE, 2003). Concretizar esse cenário, passa pelo estabelecimento de mecanismos econômicos diferenciados, que integrem governos, empresas e academia, de maneira que estes setores se aproveitem desses recursos de maneira não predatória, apoiando-se no conceito de desenvolvimento sustentável (MATOS e BLAIR, 2014).

Apesar de palco de grandes processos extrativos e grande fonte de recursos naturais a Amazônia é uma região economicamente subdesenvolvida. Por isso, reconsiderar a utilização dessas riquezas a partir das perspectivas do desenvolvimento sustentável é de fundamental importância (LASMAR e MACULAM, 2005). Desenvolvimento sustentável pode ser conceituado como “o desenvolvimento que atende às necessidades do presente sem comprometer a possibilidade das futuras gerações de atenderem suas próprias necessidades” (COMISSÃO MUNDIAL SOBRE MEIO AMBIENTE E DESENVOLVIMENTO, 1991).

Segundo Carvalho e Carvalho (2011), o desenvolvimento de um país ou de uma região está relacionado com a capacidade de utilizar o conhecimento científico de forma criativa e produtiva para inovar, e aplicar na prática o conhecimento tecnocientífico na solução de problemas de uma região, isso constitui o principal componente de sucesso para geração de novos produtos, processo e serviços.

Desenvolver produtos de qualidade, de maneira sustentável, na maior diversidade biológica do mundo, além de agregar valor ao produto nacional, ajuda a preservar o meio ambiente e impulsiona social e economicamente as comunidades locais (BARATA, 2005). O exemplo disso está no sucesso do setor de perfumaria,

higiene pessoal e cosméticos, que vem utilizando extratos vegetais, óleos fixos e essenciais, resinas e outros produtos extraídos da floresta amazônica (VILHA e CARVALHO, 2005).

No campo da pesquisa e desenvolvimento de medicamentos, os recursos vegetais são de grande relevância, tendo em vista a utilização das substâncias ativas como protótipos para o desenvolvimento de fármacos e como fonte de matérias-primas farmacêuticas, ou, ainda de medicamentos elaborados exclusivamente à base de drogas vegetais, os fitoterápicos (KUNLE et al., 2012).

Ainda no campo da pesquisa e desenvolvimento de fármacos, esse produtos vegetais podem ser utilizados no desenvolvimento de sistemas nanoestruturados para liberação prolongada de fármacos. Esta é uma opção menos onerosa e mais rápida cronologicamente, que o isolamento de substâncias ativas ou a introdução de um novo fármaco no mercado (MORAES et al., 2008; SANTOS et al., 2011; CARVALHO et al., 2013). Sistemas nanoestruturados, como as nanoemulsões, microemulsões, cristais líquidos, nanocápsulas, entre outros promovem algumas alterações nas características dos fármacos e favorecem sua aplicação do ponto de vista clínico e em escala industrial (CHIME et al., 2013).

Assim perante ao que foi exposto observa-se que a utilização de recursos amazônicos de maneira racional é importante para o desenvolvimento social e econômico da região. Agregar valor tecnológico aos produtos da região amazônica, sem esquecer de preservar os recursos do ecossistema, aliando pesquisa e inovação farmacêutica é uma maneira de produzir novos sistemas de liberação de fármacos, introduzindo dessa forma novos medicamentos no mercado e ampliando o leque terapêutico para o consumidor.

2.2 *Euterpe oleraceae* Mart

A *E. oleraceae* pertence à família Arecaceae que é uma das maiores famílias do reino vegetal. Era conhecida anteriormente como *Palmae* e engloba cerca de 200 gêneros e 2600 espécies distribuídas, principalmente, em áreas tropicais e subtropicais (ALVES e CARVALHO, 2010). Dentro dessa, família o gênero *Euterpe* reúne a cerca de 28 espécies e esta distribuído pela América Central e do Sul e por toda bacia Amazônica. A *E. oleraceae*, junto com a *E. precatória* e *E. edulis* são as espécies que ocorrem com maior frequência (NOGUEIRA et al., 1995).

Por muito tempo o palmito extraído dessas palmeiras representou uma importante fonte de renda para o setor agroindustrial brasileiro, porém, atualmente o fruto é o principal produto de interesse, esse é conhecido popularmente como açai, juçara, açai do Pará, açai de touceira, entre outros nomes (BARRETO *et al.*, 2012).

O açai após um processo de despulpamento manual ou mecânico, produz uma bebida cremosa, que tem estado no centro da alimentação da população amazônica durante séculos (MENEZES *et al.*, 2008). O consumo dessa bebida na Amazônia é realizado de diversas maneiras, pode ser combinado com outros alimentos regionais ou, ainda, na forma de sorvetes, cremes, mingaus, geléias e licores (NASCIMENTO *et al.*, 2008). A partir do ano 2000 essa fruta ganhou notoriedade no resto do Brasil, nos Estados Unidos, Austrália, Japão e países europeus. Esse sucesso, deve-se principalmente a seu alto valor nutricional. Ele é rico em minerais, vitaminas e componentes antioxidantes, e, apresenta propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, sendo por isso conhecido como super-fruta (HEINRICH *et al.*, 2011).

2.2.1 Distribuição geográfica e aspectos botânicos

O açazeiro ocorre espontaneamente nos estados brasileiros do Pará, Maranhão, Amapá, Mata Atlântica e Tocantins (NOGUEIRA *et al.*, 1995; BORGES *et al.*, 2013). Fora do Brasil pode ser encontrado na Guiana, Guiana Francesa, Suriname e Venezuela. Entretanto, as maiores áreas ocupadas por essa espécie ocorre na Amazônia oriental brasileira, mais precisamente no estuário do Rio Amazonas (NOGUEIRA *et al.*, 1995).

Açaizais nativos, densos e quase homogêneos são encontrados em terrenos constantemente inundado e terra firme. E desenvolvem-se melhor em lugares com chuvas abundantes e bem distribuídas durante o ano (OLIVEIRA *et al.*, 2000).

As plantas adultas da *E. oleracea* tem estipes de 3 a 20 m de altura e 7 a 18 cm de diâmetro. As folhas são compostas pinadas com arranjo espiralado de 40 a 80 pares de folíolos. As inflorescências do tipo cacho possui flores estaminadas e pistiladas. A disposição das flores é ordenada em tríades, de tal forma que cada flor feminina fica ladeada por duas flores masculinas. O fruto produzido pela *E. oleraceae*, o açai, é uma drupa, caracterizada pela forma esférica, com diâmetro de

1,0 a 0,5 cm e cor violácea quase negra, a palmeira frutifica a partir do terceiro ano (CABO e MORAIS, 2000).

Além da *E. oleraceae* a *E. precatória* é outra espécie de açaí muito comum na Amazônia. Essa é muito parecida com a *E. oleraceae*, tanto nos aspectos botânicos, quanto na constituição química. Mas podem ser diferenciada pelo seguinte hábito, a *E. precatória* normalmente cresce isoladamente, como mostra a Figura 1, por isso é conhecido pelo nome popular de açaí solitário (KANG et al., 2012).

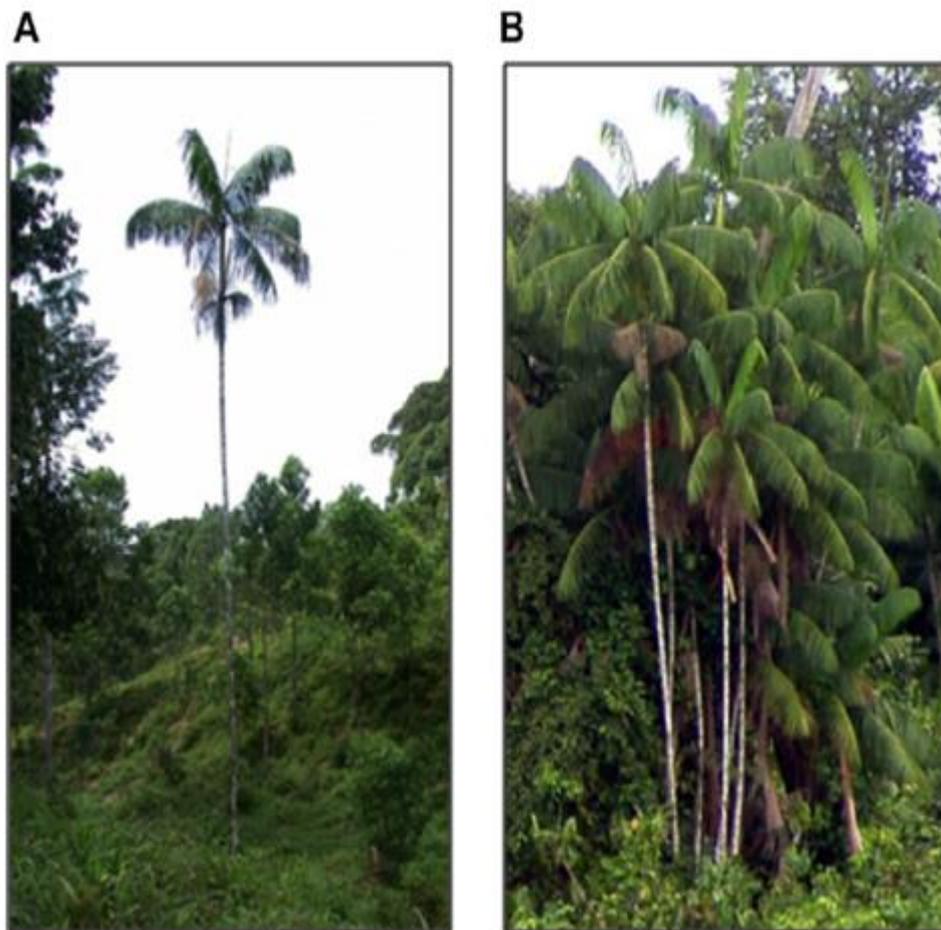


Figura 1: Palmeiras de açaí: A) *E. precatória* e B) *E. oleraceae* (KANG et al., 2012)

2.2.2 Componentes ativos da *Euterpe oleracea*

Diversos trabalhos têm mostrado a alta atividade antioxidante *in vitro* do açaí, explicado pela sua elevada concentração de compostos fenólicos, como por exemplo, os flavonoides, incluindo as antocianinas, e os ácidos fenólicos. Essas substâncias são geralmente associadas à promoção de saúde e prevenção de doenças degenerativas (LICHTENTHÄLER et al., 2005; PACHECO-PALENCIA et al., 2009). Outro interesse, é o uso das antocianinas, como corantes naturais, em vista do grande número de exigências que existe sobre o uso de corantes artificiais (PAZMINO-DURAN et al., 2001). Além disso, os polifenóis podem ser usados como agentes antioxidantes e antimicrobianos em alimentos e produtos farmacêuticos (EL-HELA e ABDULLAH, 2010).

A antocianinas representam os principais flavonoides encontrado na polpa da *E. oleraceae* (PACHECO-PALENCIA et al., 2009). Estas são o maior e mais diversificado grupo de flavonoides, derivam da via do fenilpropanoide e são pigmentos responsáveis pelas cores laranja, rosa, vermelha, violeta e tons de azul das frutas e flores (BRAVO, 1998).

A principal função biológica atribuída as antocianinas é a sua atividade antioxidante. As antocianinas são derivadas, estruturalmente, das antocianidinas. Há cerca de 20 antocianidinas que diferem entre si pela posição dos grupos hidroxilas e metoxilas em torno de seu anel flavílico. A glicosilação do anel flavílico das antocianidinas ou a substituição por cadeias aromáticas ou alifáticas gera centenas de antocianinas. (BRAVO, 1998).

As antocianinas já descritas na polpa de *E. oleraceae* são cianidin-3-glucoside e cianidina-3-rutinosídeo, que estão em maior quantidade (PACHECO-PALENCIA et al., 2009), a peonidina-3-rutinosídeo, pelargonidina 3-glicosídeo (DEL POZO-INSFRAN, 2004), cianidina 3-sambubiosideo, peonidina 3-glicosideo (SHAUSS, et al 2006a).

Essas substâncias não são encontradas no fruto verde, sua síntese ocorre durante o processo de maturação do fruto. A cianidin-3-glicosideo e cianidin-3-rutinosideo, podem ser detectadas em um estágio intermediário da maturação e a cianidina 3-O-sambubiosideo, pelargonidina 3-O-glicosideo, peonidina 3-O-glucosideo, peonidina 3-O-rutinosideo apresentam-se acima de seu limite de

detecção apenas quando o fruto encontra-se completamente maduro (GORDON et al., 2012).

Outros flavonoides importantes reportados na polpa de *E. oleraceae* são: homoorientina, orientina, isovitexina (GALLORI et al., 2004), (2S,3S)-dihidrocaempferol 3-O- β -D-glicosídeo, (2R,3R)-dihidrocaempferol 3-O- β -D-glicosídeo, velutina, 5,40-dihidroxi-7,30,50-trimetoxiflavone (KANG et al., 2011).

Os ácidos fenólicos também tem sido referidos com frequência na polpa de *E. oleraceae*, são eles: protocatecuico, p-hidroxibenzoico, vanílico, siringico e ferulico (PACHECO-PALENCIA et al., 2008b).

Cerca de 50% da polpa seca tem constituição lipídica (SILVA e ROGEZ, 2013). Essa fração lipídica, o óleo fixo de açaí, é constituído preminantemente por ácidos graxos mono e poli-insaturados, e, apresenta-se como um valioso subproduto, em virtude de suas propriedades sensoriais singulares, como sua cor verde escura, em razão da alta quantidade de clorofilas, e seu grande potencial à saúde (PIOTKIN, 1984).

Estudos anteriores a respeito do óleo fixo de açaí revelaram que o ácido oleico, ácido palmítico, ácido linoleico, são os principais ácidos graxos de sua composição, os ácidos esteárico e palmitoleico são retratados em quantidades vestigiais (LUBRANO et al., 1994; SILVA e ROGEZ, 2013). E, pelo menos cinco fitoesteróis já foram relatados no óleo: β -sitosterol, estigmasterol, δ -5-avenasterol, campesterol e o colesterol (LUBRANO et al., 1994).

A exemplo da polpa, o óleo fixo também apresenta polifenóis em sua constituição, segundo Pacheco-Polencia et al., (2008a), pode-se encontrar no óleo os mesmos metabólitos fenólicos existentes na polpa, com exceção das antocianinas, essas ficam retidas na porção hidrofílica, por esse motivo o óleo apresenta coloração verde, pois sem a cor característica das antocianinas o verde das clorofilas sobressai.

2.2.3 Atividade biológica da *E. oleraceae*

O açaizeiro é uma palmeira que se destaca entre as palmeiras que ornamentam a flora amazônica e tem sido usado para a subsistência dos habitantes rurais. Diferentes partes da planta têm sido amplamente utilizados na medicina popular. Por exemplo, o óleo do fruto tem ação antidiarréica e a raiz, combinada com

Carica papaya, *Citrus* sp. (limão) e *Quassia amara*, funciona como um agente anti-malárico (COISSON et al., 2005; AGRA et al., 2007; FAVACHO et al., 2010).

Ultimamente, considerável interesse cresceu em torno das propriedades farmacológicas do açaí, que incluem atividade antiproliferativa, anti-inflamatória, antioxidante e cardioprotetora (LICHTENTHÄLER et al., 2005; PACHECO-PALENCIA et al., 2008b; BORGES et al., 2013).

Ribeiro et al., (2010) avaliaram a atividade antiproliferativa da polpa de açaí nas seguintes dosagens: 3,33, 10,0 e 16,67 gde polpa de açaí/kg do animal em tratamentos agudos e subagudos; concluíram que o açaí não causou genotoxicidade na medula óssea dos ratos tratados ou células de rim e fígado, além disso desempenhou papel na inibição da genotoxicidade pela DXR. Matheus et al. (2006) investigaram a atividade antiinflamatória- *in vitro* dos extratos etanólico, acetato de etila e de n- butanol das flores e do fruto (1–300mg/mL), e observaram atividade antiinflamatória do açaí através da inibição dos efeitos de óxido nítrico produzido por macrófagos. Shauss et al. (2006b) constataram atividade efeito inibitorio moderado com valor de IC₅₀-6.96 mg/mL para COX-1 e 12.50 mg/mL para COX-2.

2.3 Ensaios físico-químicos para caracterização de óleos vegetais

As propriedades físico- químicas dos óleos vegetais são dependentes de sua constituição graxa. Existem várias técnicas de análise dos óleos vegetais, algumas mais simples, como as titulações ácido-base que resultam nos valores dos índices de acidez, iodo, saponificação e peróxidos. E algumas técnicas que dependem de equipamentos sofisticados para suas realização, exemplos a ser citados são a cromatografia gasosa, as espectroscopias, as análises térmicas, o índice de estabilidade oxidativa, entre outras (GUNGSTONE, 2004).

2.3.1 Cromatografia gasosa

A cromatografia gasosa é a técnica mais utilizada na determinação do perfil de ácidos graxos dos óleos vegetais. Essa é a principal técnica de análise de produtos voláteis ou volatilizáveis. Os ácidos graxos possuem baixa volatilidade o que torna possível sua análise por cromatografia gasosa somente depois da etapa de derivatização, onde os grupos carboxílicos são constituídos em

grupos mais voláteis, os metil-ésteres (GUNGSTONE, 2004; SILVA et al., 2009; SOLÍS- FUENTES et al., 2010; COSTA et al., 2013; WALIA et al; 2014)

Os compostos a serem separados são arrastados por um gás inerte (fase móvel) através da fase estacionária, esse gás inerte é normalmente o gás hélio, nitrogênio ou hidrogênio. A fase estacionária pode ser um sólido ou um líquido que propicia a distribuição dos componentes da mistura entre as duas fases através de processos físicos e químicos, tais como a adsorção, diferenças de solubilidades, volatilidades ou partilha. Os ácidos graxos emergem da coluna, em tempos diferentes e são detectados por meios que convertem a concentração dos componentes arrastados pela fase móvel em um sinal elétrico, que por sua vez é registrado. O detector por ionização de chamas (*Flame Ionization Detection- FID*) é o mais utilizado na análise de ácidos graxos (GUNGSTONE, 2004).

2.3.2 Espectroscopia na região do infravermelho

A caracterização química de óleos pode ser realizada, além da cromatografia gasosa, por técnicas espectroscópicas, tal como a espectroscopia na região do infravermelho. Esta é uma técnica auxiliar, não sendo conclusiva na análise da constituição dos óleos. A espectroscopia no infravermelho fornece evidências da presença de vários grupos funcionais na estrutura orgânica devido à interação das moléculas ou átomos com a radiação eletromagnética em um processo de vibração molecular (FONSECA e YOSHIDA, 2009; COSTA et al., 2013, JADVÍNIA et al., 2013).

As ligações covalentes que constituem as moléculas orgânicas estão em constantes movimentos axiais e angulares. A radiação no infravermelho faz com que átomos e grupos de átomos de compostos orgânicos vibrem com amplitude aumentada ao redor das ligações covalentes que os ligam. O processo é quantizado, porém o espectro vibracional costuma aparecer como uma série de bandas, porque a cada mudança de nível de energia vibracional corresponde uma série de mudanças de níveis de energia rotacional, desta forma, as linhas se sobrepõem dando origem às bandas observadas no espectro. As posições das bandas no espectro podem ser apresentadas em número de ondas, utilizando a unidade centímetro inverso ($400- 400\text{cm}^{-1}$) ou em micrômetros (2,5- 16 μm). (SILVERSTEIN, 2006; FONSECA e YOSHIDA, 2009; COSTA et al., 2013).

2.3.3 Estabilidade oxidativa- RANCIMAT

Más condições de processamento e armazenamento, como exposição à luz, à altas temperaturas, ao ar atmosféricos e a microorganismos, favorecem a deterioração dos óleos vegetais. A própria constituição dos óleos, como a composição de ácidos graxos, o grau de insaturações, a presença de pró e antioxidantes, também afetam a estabilidade oxidativa. Esse processo de deterioração é referido como auto-oxidação (OSTROWSKA-LIGEZA et al., 2010).

A auto-oxidação de lipídios procede através de um mecanismo radicalar e envolve três etapas: iniciação, propagação e terminação. A iniciação compreende a formação de um radical livre a partir de uma fonte energética (luz, calor, O₂, entre outros) (OSTROWSKA-LIGEZA et al., 2010; PARDAUIL et al., 2011).

O radical livre formado pela quebra homolítica da ligação e muito reativo, pois possui uma deficiência de elétrons na camada de valência e procura fazer novas ligações químicas para se estabilizar. Este radical pode reagir com o oxigênio atmosférico formando novos radicais livres, principalmente o radical peróxido. A formação desses radicais pode ser repetida, em cadeia, por milhares de vezes. O radical peróxido livre é um forte iniciador de novos radicais livres com a formação de hidroperóxidos, que são considerados produtos primários da oxidação, essa é a etapa de propagação da auto-oxidação (GUNGSTONE, 2004).

Na terminação os radicais formados podem se ligar entre si, formando os mais diversos produtos inativos para a reação em cadeia como hidrocarbonetos, aldeídos, álcoois, ésteres, etc. Estes são denominados produtos secundários da oxidação. Os aldeídos são também suscetíveis à oxidação e transformam-se em ácidos. Os ácidos livres formados a partir de produtos secundários são ditos produtos terciários da oxidação (GUNGSTONE, 2004).

Existem meios de verificar e avaliar o grau de oxidação dos óleos vegetais são eles: índice de peróxidos, análise sensorial, determinação de dienos conjugados, valor de carbonila, análise de voláteis, entre outras. E, existem meios para determinar a suscetibilidade do óleo à oxidação. Nestes testes a amostra geralmente é submetida a condições que aceleram sua oxidação, tais como, elevação de temperatura, adição de metais, aumento da pressão de oxigênio, estocagem sob luz e agitação (ANTONIASI, 2001; GUNGSTONE, 2004).

Entre os métodos que avaliam a suscetibilidade do óleo à oxidação, o Rancimat é um dos mais utilizados. Desenvolvido por Hardon e Zurcher, ele fornece o índice de estabilidade oxidativa de óleos vegetais baseando-se no aumento da condutividade. A análise é realizada da seguinte maneira: um fluxo de ar atravessa o óleo, que está numa temperatura entre 100 a 140 °C, e depois borbulha em água deionizada; esse ar é capaz de arrastar ácidos graxos de cadeia curta, produto da oxidação lipídica, como o ácido fórmico, que aumentam a condutividade da água (ANTONIASSI, 2001; GUNGSTONE, 2004).

O Rancimat apresenta os resultados em tempo de indução, que é o período necessário para que a amostra atinja grau de oxidação detectável pelo aparelho. Quanto maior for o tempo, em horas, mais estável é amostra (ANTONIASSI, 2001).

2.4 Análises térmicas

As análises térmicas é definida como “grupo de técnicas por meio das quais uma propriedade física de uma substância e/ou de seus produtos de reação é medida em função da temperatura e/ou tempo, enquanto essa substância é submetida a um programa controlado de temperatura e sob uma atmosfera específica”(IONASHIRO e GIOLITO,1980).

As técnicas termo analíticas mais utilizadas são: TG (termogravimetria), DTA (análise térmica diferencial) seguido de DSC (calorimetria exploratória diferencial) (SILVA et al., 2007). No estudo de óleos vegetais e nas ciências farmacêuticas em geral estas técnicas são úteis na caracterização, avaliação de pureza, compatibilidade de formulação farmacêutica, identificação de polimorfismo, estabilidade e decomposição térmica de fármacos e medicamentos (OLIVEIRA et al., 2011).

A TG fornece informações com relação às variações de massa em função do tempo e/ou temperatura sob determinadas condições atmosféricas. A DTG é a derivada primeira da curva TG. Nesta, a perda de massa é observada através de picos, essa representação torna o resultado mais fácil de ser compreendido (DECOMUNE, 1999). Na área farmacêutica o uso dessa técnica está relacionada com a determinação de pureza e de umidade, identificação de pseudopolimorfismo, na avaliação da estabilidade de fármacos, matérias- primas e medicamentos e em estudos de cinética de degradação (OLIVEIRA et al., 2011).

A DSC é a técnica de análise térmica, na qual se mede a diferença de energia fornecida à substância e a um material de referência (termicamente estável), em função da temperatura, enquanto a substância e o material de referência são submetidos a uma programação controlada de temperatura (SILVA et al., 2007). As curvas DSC obtidas nesse sistema mostram picos ascendentes que caracterizam eventos exotérmicos, enquanto os descendentes eventos endotérmico. Na área farmacêutico seu uso esta relacionado com a caracterização térmica e determinação da pureza de fármacos, estudos de compatibilidade entre os constituintes da formulação e identificação de polimorfismo com determinação das entalpias de cada forma cristalina (BAZZO e SILVA, 2005).

A DTA é a técnica pela qual a diferença de temperatura (ΔT) entre a substância e o material de referência (termicamente estável) é medida em função da temperatura, enquanto ambos são submetidos a uma programação controlada de temperatura (OLIVEIRA et al., 2011). A temperatura é medida por termopares conectados aos suportes metálicos das cápsulas de amostra e do material de referência, ambos contidos no mesmo forno. As variações de temperatura na amostra são devidas às transições entálpicas ou reações endotérmicas ou exotérmicas. As curvas DTA representam os registros de ΔT (diferença de temperatura) em função da temperatura (T) ou do tempo (t), de modo que os eventos são apresentados na forma de picos. Os picos ascendentes caracterizam os eventos exotérmicos e os descendentes os endotérmicos (SILVA et al., 2007)

As técnicas termo analíticas tem sido usadas em diversas áreas, entre elas na cosmetologia, onde são utilizadas, tanto nos estudos de pré- formulação, quanto no controle de qualidade das matérias- primas. Os óleos fixos e essenciais, gorduras, ceras e ácidos graxos livres são matérias-primas amplamente utilizadas na área cosmética em função de suas características de emoliência e hidratação da pele; fabricação de perfumes ou mesmo como fonte para síntese de outros produtos. Diversos trabalhos citaram a análise térmica como método de caracterização, de avaliação do comportamento térmico e da estabilidade, podendo ser empregada no controle de qualidade de matérias-primas e produtos (COSTA et al., 2013; COSTA et al., 2013; SILVA et al., 2007).

3. Cristais Líquidos

A pesquisa sobre cristais líquidos começou em 1888, quando o botânico austríaco Friederich Reinetzer observou que o material conhecido como benzoato de colesterila apresentava dois pontos de fusão. Pouco tempo depois, em 1889, Otto Lehmann observou que o oleato de amônio e o p-azoxi-fenetol fundiam passando por um estado intermediário no qual o líquido era birrefringente. Fundamentado nesta observação, Lehmann conclui que a diferença entre cristais líquidos e cristais sólidos resumia-se ao grau de fluidez (TYLE, 1989; CIOCA e CALVO, 1990).

Atualmente, sabe-se, que os cristais líquidos representam um estado intermediário entre sólidos e líquidos por isso, são, também, denominados mesofases. São caracterizados pela perda total ou parcial da ordem posicional característica dos sólidos, porém, mantém a ordem orientacional de suas moléculas. Apresentam propriedades óticas, anisotropia, birrefringência e dicromismo típicas do estado cristalino e fluidez do estado líquido. Constituem, portanto, uma fase fluida ordenada, ou seja, cristais líquidos ou mesofases (TYLE, 1989; CIOCA e CALVO, 1990).

A anisotropia é uma tendência direcional de uma propriedade física de um material, ou seja, a variabilidade ou distribuição espacial dos objetos de um sistema ocorre mais intensamente em uma direção e menos intensamente em outra direção (CAMARGO et al., 2001). A birrefringência apresentada pelos cristais líquidos é resultado de sua anisotropia, esses materiais reagem à polarização como um prisma o faz em relação ao comprimento de onda (ZILIO, 2009).

O dicromismo ocorre quando um componente de luz polarizada é absorvido mais fortemente que o outro. Em parte, ele irradia para o cristal líquido quando este é iluminado com luz natural. A coloração que apresenta quando submetido ao microscópio polarizado, é resultado da estrutura ordenada das moléculas, que por sua vez é semelhante àquela dos cristais verdadeiros. Quando a luz é branca, uma mistura de todas as cores reluz sobre um cristal líquido, a maioria das cores consegue atravessá-lo e uma pequena faixa de comprimento de onda é refletida e o cristal parece com a cor desses comprimentos de onda (CHORILLI, 2007).

Os cristais líquidos são classificados em termotrópicos e liotrópicos. Os cristais líquidos termotrópicos são induzidos pela mudança na temperatura, e em menor grau a pressão (COLLINGS e HIRD, 1997). Esses foram classificados em

1922 por Friedel, de acordo com suas propriedades moleculares e ordem posicional, em três categorias: esméticos, nemáticos e colestéricos (Figura 2) (BECHTOLD, 2005).

Os cristais nemáticos são um fluido unidimensionalmente ordenado em que os longos eixos moleculares estão, na média, orientados ao longo de um vetor n (o diretor) (Figura 2A). (COLLINGS e HIRD, 1997; ELY et al., 2007). Eles podem apresentar duas fases nemáticas uniaxiais, de acordo com a simetria da molécula utilizada: nemática uniaxial calamítica ou cilíndrica (N_c), no caso de uma molécula alongada; ou nemática uniaxial discótica (N_d), no caso de uma molécula achatada (em forma de disco)(BECHTOLD, 2005).

Os colestéricos, assim como os nemáticos, não apresentam ordem posicional de longo alcance, mas apresentam ordem orientacional. Localmente os colestéricos se assemelham aos nemáticos, a diferença é que a ordem orientacional, é em uma escala maior, varia seguindo uma conformação helicoidal, conforme mostra a Figura 2E (COLLINGS e HIRD, 1997).

As fases esméticas são diferenciadas por apresentarem uma ordem posicional ao longo de uma dimensão, onde as moléculas estão organizadas em camadas periódicas com ordem orientacional bem definida no interior das camadas, o que difere as fases esméticas entre si (COLLINGS e HIRD, 1997). Na fase esmética *A* as moléculas estão orientadas com seu eixo de simetria normal ao plano das camadas (Figura 2B). Já na fase esmética *C*, a orientação média das moléculas está inclinada com um ângulo q em relação à normal (Figura 2C). Existe ainda a fase esmética *B*, que pode ser considerada uma fase cristalina, por apresentar ordem posicional em três dimensões. E por fim a fase esmética *C**, esta é composta por moléculas quirais, a diferença para a fase esmética *C* usual, é que existe uma rotação da direção de inclinação em torno do eixo que coincide com a direção normal às camadas, mantendo fixo o ângulo q (Figura 2D)(BECHTOLD, 2005).

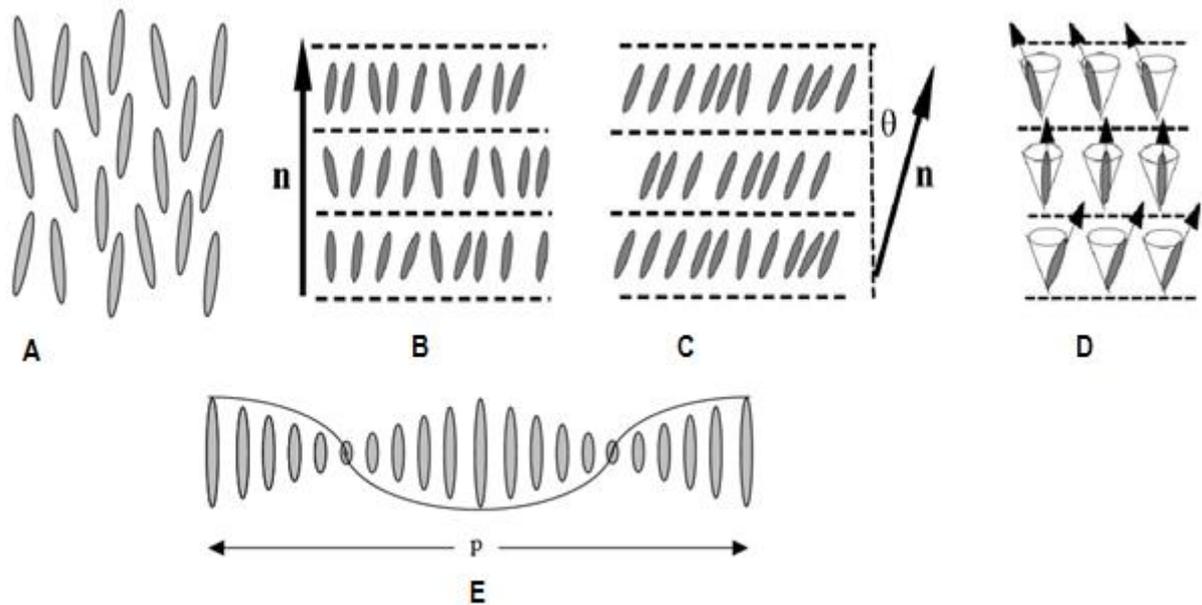


Figura 2: Cristais líquidos termotrópicos. A) fase nemática, B) fase esmética A, C) esmética C, D) esmética C*, E) esmética helicoidal (BECHTOLD, 2005).

Os cristais líquidos liotrópicos (CLL) foram observados pela primeira vez em 1950 por Elliot e Ambrose, eles observaram a formação de uma fase líquida birrefringente dissolvendo-se poli- γ -benzil-L-glutamato (PBLG) em clorofórmio (BECHTOLD, 2005). Essa categoria de cristal líquido contém no mínimo dois componentes químicos; o solvente e uma molécula orgânica. A molécula orgânica deve apresentar alguma complexidade, caso contrário o solvente simplesmente dissolveria a molécula, não formando assim nenhuma estrutura, apenas uma solução molecular (HYDE, 2001). Tensoativos apresentam a complexidade requerida para a formação de cristais líquidos liotrópicos. Por apresentarem ambas as regiões lipofílicas e hidrofílicas, quando adicionados em água têm sua região hidrofílica hidratada e sua região lipofílica evitada. Esse comportamento é responsável pela auto-organização dessas moléculas, que resulta em estruturas complexas (LAWRENCE, 1994).

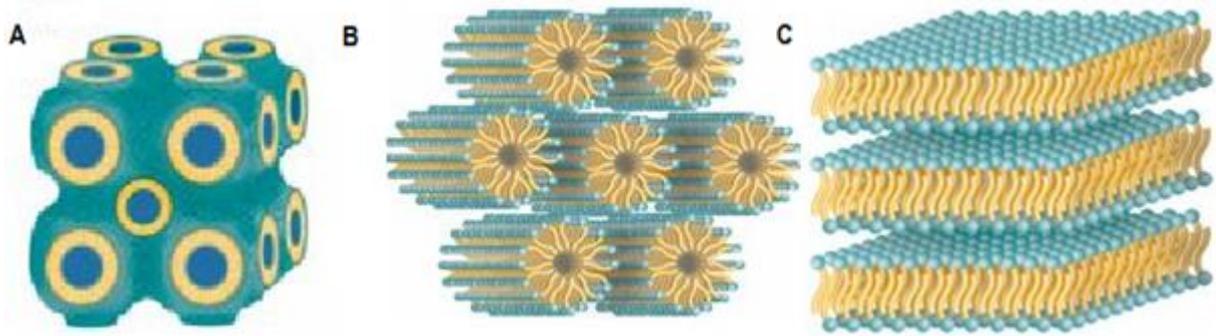
Os CLL são classificados em três tipos básicos, de acordo com sua organização molecular, em mesofases lamelar, hexagonal e cúbica (TYDE, 1980) (Figura 3). Esses sistemas podem ser encontrados em diversas regiões do organismo humano, tais como cérebro, músculos, a retina, entre outros. No passado esses sistemas tinham sua aplicação limitada à indústria química, porém nos últimos anos ganhou vastas aplicações na síntese de nanomateriais, em reações químicas, na recuperação de petróleo terciário, na terapia gênica e como sistemas *drug*

delivery, a literatura relata sua aplicação como veículo de drogas de natureza lipofílica e hidrofílica (GUO et al., 2010; ZHEN et al., 2011).

A formação dos CLL é um processo espontâneo, dependente da concentração de tensoativo no sistema (WANG et al., 2006). Devido à natureza anfifílica as moléculas do tensoativo exibem duas propriedades importantes, diminuir a tensão interfacial e a capacidade de autoorganização. O desenvolvimento de uma solução micelar e a posterior organização dessas micelas em fases líquido cristalinas depende da concentração de tensoativo no sistema. A mudança de uma solução monomolecular para uma solução micelar ocorre quando o tensoativo atinge a concentração micelar crítica (CMC), nesse ponto começa a ocorrer a micelização e o aumento da concentração de tensoativo acima da CMC promove a organização dessas micelas, formando os CLL (LAWRENCE 1994, MALONE et al., 2010).

A formação destas estruturas leva em consideração a composição do sistema, presença de sais, de óleos e de co-tensoativos, assim como a temperatura e geometria do tensoativo (ALAM e ARAMAKI, 2014). Um modo simples de tratar com a geometria é usar o conceito de parâmetro de empacotamento crítico (PEC). O PEC depende da área do grupo polar (cabeça), a_0 , bem como do volume de sua parte apolar, V , e o comprimento da cadeia, L_c . O valor de a_0 é governado por forças hidrofílicas repulsivas atuando entre a cabeça polar e as forças hidrofóbicas atrativas atuando na interface água-hidrocarboneto. Interações estéricas cadeia-cadeia e a penetração do óleo determinam V e L_c . O valor do PEC dado por V/a_0L_c determina o tipo de agregado que formará espontaneamente na solução (NAGARANJAN, 2002).

Quando os valores de PEC são inferiores a $1/3$ é provável que haja formação de esferas: tais como micelas e a fase cúbica. Os valores de PEC entre $1/3$ e $1/2$, pode-se inferir a possível formação fase hexagonal e valores de PEC Entre $1/2$ e 1 , é possível o desenvolvimento de fase lamelar (Figura 4). Portanto, com aumento da concentração de moléculas anfifílicas, ocorre a transição da fase como esta representado na Figura 4. Dependendo da lipofilicidade do solvente e o EHL do tensoativo, pode ocorrer a formação de fase hexagonal (mais hidrofílico) ou fase hexagonal reversa (mais lipofílico) (OTTO, 2008).



Aumento da concentração das moléculas de tensoativo

Figura 3: esquema da transição de fase dos cristais líquidos liotrópicos a) fase cubica, b) fase hexagonal e c) fase lamelar (adaptado de OTTO, 2008 figuras disponíveis em: <http://www.particlesciences.com/news/technical-briefs/2012/cubic-phase-particles-in-drug-delivery.html>, acessado em: fev.2015).

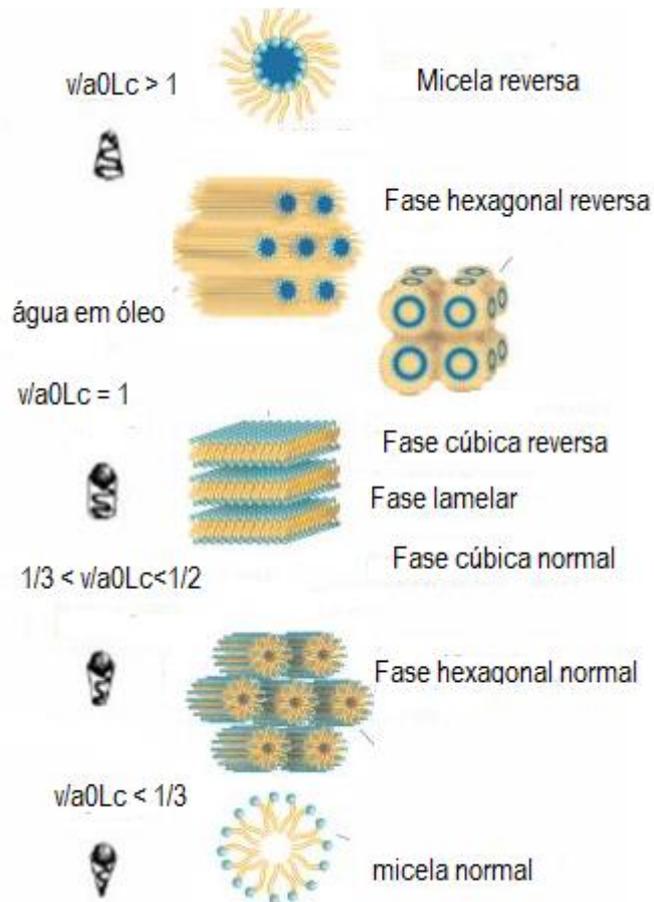


Figura 4: Influência do PEC sobre a formação de sistemas líquido cristalinos, microemulsionados e micelares (adaptado de BORNE, 2001, figuras disponíveis em: <http://www.particlesciences.com/news/technical-briefs/2012/cubic-phase-particles-in-drug-delivery.html>, acessado em: fev.2015)

Os cristais líquidos são sistemas termodinamicamente estáveis, a distinção entre suas fases dos CLL é determinada pelas diferentes organizações moleculares. A fase lamelar é formada por camadas paralelas e planas de bicamadas de tensoativo separadas por camadas de solvente, formando rede unidimensional (Figura 3C). Já na fase hexagonal, os agregados são formados pelo arranjo de cilindros longos, originando estruturas bidimensionais (Figura 3B). Na fase HI (fase hexagonal normal), as moléculas do tensoativo se agrupam em micelas cilíndricas circulares, com água preenchendo o volume entre os cilindros, enquanto que na fase HII (fase hexagonal reversa), os cilindros contêm canais de água circundados pelas cabeças polares do tensoativo e a porção oleosa localizada ao redor dos cilindros (TYDE, 1980; HYDE, 2001; FORMARIZ et al, 2005).

A fase cúbica apresenta estrutura mais complexa e com maior dificuldade de ser identificada que as demais (Figura 3A). Ela tem arranjo tridimensional e normalmente é classificada em fase cúbica bicontinua (V_I) e fase cúbica micelar. A primeira consiste no domínio contínuo de água dividindo-se em duas bicamadas contínuas de tensoativo; a segunda é a cúbica micelar (II), que consiste em micelas de tensoativo arranjadas em forma cúbica e separadas por uma fase aquosa contínua. Com base em estudos de cristalografia de raios-X, a fase cúbica bicontinua pode ser diferenciada em três fases: a dupla de diamantes treliça ($Pn3m$, Q224), a fase cúbica de corpo centrado ($Im3m$, Q229) e da rede Gyroid ($Ia3d$, Q230) (GUO et al., 2010; CHEN et al., 2014).

Nas últimas décadas houve um aumento do interesse no emprego de cristais líquidos como sistemas *drug delivery*. Isso porque essas estruturas oferecem diversas vantagens à formulação: aumentam a estabilidade de emulsões, promovem liberação controlada de substâncias ativas; protegem substâncias incorporadas em suas matrizes da degradação térmica ou fotodegradação, sendo utilizados como excipientes para proteger óleos, vitaminas e antioxidantes; promovem aumento da retenção de água no estrato córneo, proporcionando aumento na hidratação cutânea; são capazes provocar mudanças na estrutura do estrato córneo, facilitando a difusão dos ativos veiculados (BRINON et al., 1999; MORAIS et al, 2008).

3.1 Caracterização físico-química dos sistemas líquido- cristalinos

A identificação das mesofases é realizada com auxílio da microscopia de luz polarizada. Outras técnicas, como espalhamento de raios- X a baixo ângulo (SAXS), espalhamento de nêutrons a baixo ângulo (SANS), medidas reológicas, microscopia eletrônica de transmissão e ressonância magnética nuclear, também são frequentemente utilizados para caracterização físico-química destas estruturas (TYLE, 1989; CIOCA e CALVO, 1990, CHORILLI et al., 2009).

3.1.1 Microscopia de luz polarizada

A microscopia de luz polarizada está entre as técnicas mais utilizadas na identificação dos cristais líquidos. 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. O arranjo hexagonal é revelado pela presença de estrias quando o plano de luz polarizada incide sobre a amostra. O arranjo lamelar apresenta-se com várias camadas (lamelas) sobrepostas, formando estruturas denominadas “cruzes-de-malta” (HYDE, 2001; CHORILLI et al, 2009).

3.1.2 Reologia

A reologia estuda a deformação e o escoamento de materiais, ou seja, modo como os materiais respondem à aplicação de uma tensão (BARNES, 2000). A caracterização reológica dos sistemas líquido cristalinos fornece informações sobre o nível de complexidade interna das mesofases. Assim, à grosso modo, pode-se dizer que a fase lamelar apresenta-se como um líquido viscoso, a fase hexagonal tem viscosidade aparente de um gel e a fase cúbica é altamente viscosa (TIDY, 1980; HYDE, 2001).

Os fluidos são classificados de acordo com seu comportamento reológico por meio da análise da relação entre tensão de cisalhamento e a taxa de deformação, para condições de temperatura e pressão conhecidas. Quando uma força é aplicada a um fluido, diferentes padrões de resposta ocorrem e dependendo do

comportamento desse fluido, ele pode ser classificado como fluido newtoniano e não-newtoniano (BARNES, 2000).

Os fluidos newtonianos são aqueles onde embora a viscosidade possa variar com a pressão ou a temperatura, não variam com a taxa de deformação ou com o tempo (Figura 5). Os óleos vegetais e a água são exemplos de fluidos newtonianos (BARNES, 2000). Os fluidos não newtoniano são caracterizados por uma relação não linear entre a tensão de cisalhamento e a taxa de deformação (BARNES, 2000; LEE et al., 2009).

Os fluidos não-newtonianos podem ainda ser classificados em função da sua dependência do tempo (Figura 5). Aqueles fluidos que não variam em função do tempo são classificados como pseudoplásticos, dilatantes e plástico de Bingham. Os fluidos dependentes do tempo são denominados tixotrópicos e reopéticos (CHHABRA, 2010).

Os fluidos pseudoplásticos representam a maior parte dos fluidos não-newtonianos (TONELI et al., 2005). Eles são caracterizados pela diminuição de sua viscosidade aparente com o aumento da taxa de cisalhamento. Os plásticos de Bingham caracterizam-se por apresentarem uma tensão inicial ou residual, necessária para induzir o fluxo. Os fluidos dilatantes são reconhecidos quando há aumento da viscosidade aparente em frente ao aumento da taxa de deformação (BARNES et al., 1993).

Os fluidos tixotrópicos e reopéticos são dependentes do tempo (Figura 5). O primeiro caracteriza-se por apresentar um decréscimo na viscosidade aparente com o tempo de aplicação da tensão. No entanto, após o repouso, tendem a retornar à condição inicial de viscosidade. O grau de tixotropia é avaliado pela área resultante entre a curva ascendente e descendente do reograma, denominada histerese (LEE et al., 2009). Os fluidos reopéticos caracterizam por apresentarem aumento da viscosidade quando é exercida sobre eles uma taxa de deformação, tal como os tixotrópicos quando essa força é retirada eles tendem à voltar ao estágio inicial (CHHABRA, 2010).

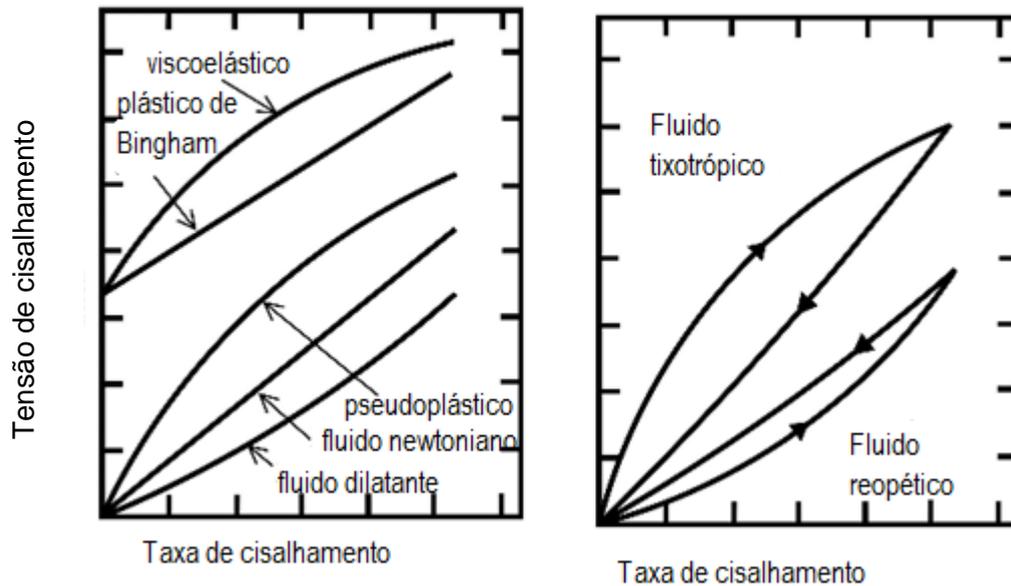


Figura 5: Representação gráfica dos fluidos newtonianos e não- newtonianos (CHHABRA, 2010).

Em vista de tudo que já foi exposto, pode-se afirmar que o estudo reológico dos produtos farmacêuticos é importante desde a fase de desenvolvimento farmacotécnico até a liberação do ativo no organismo vivo (LEE et al., 2009). Pianoviski et al (2008) realizaram estudos reológicos em suas formulações à bases de óleo de pequi a fim de avaliar a estabilidade física do material e avaliar seu comportamento reológico quanto à pseudoplasticidade e à tixotropia, já que estas são características vantajosas para emulsões cosméticas. Ferreira e Rocha Filho (2011), assim como Morais et al (2008) utilizaram a mesma metodologia, com a intenção de obter as mesmas informações. Em frente ao exposto observa-se que a reologia é de grande utilidade para as ciências farmacêuticas.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Obter e caracterizar sistemas líquidos cristalinos contendo óleo de açaí como fase oleosa, com a finalidade de empregá-los como sistema de liberação prolongada de fármacos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterização físico-química do óleo de açaí- determinação dos índices de iodo, acidez, saponificação, refração e densidade;
- Avaliação por espectroscopia na região do infravermelho (FT-IR);
- Determinação do perfil de ácidos graxos do óleo de açaí;
- Avaliação da estabilidade oxidativa do óleo de açaí-Rancimat;
- Análise térmica do óleo de açaí;
- Estudos de pré-formulação do óleo de açaí;
 -
- Construção do diagrama de fases;
-
- Caracterização das estruturas líquido- cristalinas por microscopia de luz polarizada (MLP) e reologia;
-
- Estudo de estabilidade física dos sistemas líquido cristalinos.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Material

4.1.3 Material vegetal

O óleo de açaí foi adquirido da empresa Beraca Sabará, situada no município de Santa Bárbara do Oeste, São Paulo. Foi adquirido 1 Kg de óleo, este foi fracionado em frascos âmbar em quantidades de 150 mL e hermeticamente fechados, armazenados sob atmosfera inerte de nitrogênio sob temperatura de $25 \pm 2^\circ\text{C}$.

O tensoativo utilizado nas formulações foi o PPG- 5- ceteth-20, álcool cetílico etoxilado (20 óxidos de etileno) e propoxilado (5 óxidos de propileno), conhecido comercialmente como Procetyl AWS® e comprado através da empresa Mapric (Croda 2002).

4.2 Métodos

4.2.1 Controle de qualidade microbiológico do óleo de açaí

4.2.1.1 Determinação da presença de microorganismos mesófilos na amostra

O teste de contagem geral de microorganismos foi realizado conforme a Farmacopéia Brasileira parte I (2005) e Pinto et al. (2003), utilizando o método de *pour -plate*.

4.2.1.1.1 Preparo da Amostra

A amostra de óleo de açaí, previamente solubilizada em Tween® 80 (LabSinth) , foi diluída em caldo peptona caseína soja (Kasvi) nas diluições de 1/10, 1/100 e 1/1000.

4.2.1.1.2 Determinação da presença de bactérias

Para a execução do método de determinação da presença de bactérias, adicionou-se 1mL da amostra e 20mL do meio de cultura seletivo para bactéria, ágar nutriente (Kasvi) liquefeito à $\pm 45^\circ\text{C}$, estéril, em placas petri (100x 200mL). Foram

preparadas três placas de petri para cada diluição, 1/10, 1/100 e 1/1000, incubadas à 37° numa estufa estufa incubadora Quimis (modelo Q316m4) por 4 dias e observado a presença ou não de crescimento bacteriano.

4.2.1.1.3 Determinação da presença de fungos

Para a execução do método de determinação da presença de fungos adicionou-se 1mL da amostra e 20mL do meio de cultura seletivo para fungos ágar sabourand dextrose (Kasvi) liquefeito à \pm 45°C, estéril, em placas petri (100x 200mL). Foram preparadas três placas de petri para cada diluição, 1/10, 1/100 e 1/1000, incubadas numa estufa incubadora Quimis (modelo Q316m4) à 37° por 7 dias, e observado se houve crescimento bacteriano.

4.2.1.2 Pesquisa e identificação de microorganismos patógenos nas amostras

Os testes de pesquisa de microorganismos patógenos foram realizados conforme descrito na Farmacopéia Brasileira parte I (2005) e Pinto et al. (2003), pelo método de semeadura em meio sólido por estrias em superfície, com auxílio do *swab*.

Inicialmente foi realizada a diluição 1/10 da amostra misturada com Tween® 80 em caldo peptona caseína soja (Kasvi); mantida em incubadora à 37°C por 24 horas. Após esse período a amostra foi semeada em meios específicos para *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*, como descrito a seguir.

4.2.1.2.2 *Staphylococcus aureus*

A pesquisa de *S. aureus* foi realizada da seguinte maneira: transferiu-se, com auxílio do *swab* a amostra teste enriquecida no caldo peptona caseína soja, para uma placa de petri que contém o meio de crescimento ágar sal manitol- vermelho de fenol (Kasvi), usando o método de estrias em superfície. A placa foi incubada em uma estufa incubadora Quimis (modelo Q316m4) à 37° C durante 48 horas.

4.2.1.2.3 *Pseudomonas aeruginosa*

A pesquisa de *P. aeruginosa* foi realizada da seguinte maneira: transferiu-se, com auxílio do *swab*, a amostra teste enriquecido no caldo peptona caseína soja, para uma placa de petri contendo o meio de crescimento ágar cetrimida (Kasvi), usando o método de estrias em superfície. A placa foi incubada à 37° C em uma estufa incubadora Quimis (modelo Q316m4) durante 48 horas.

4.2.1.2.4 *Escherichia coli*

A pesquisa de *E. coli* foi realizada da seguinte maneira: transferiu-se, com auxílio do *swab*, a amostra teste enriquecido no caldo peptona caseína soja, para uma placa de Petri contendo o meio de crescimento ágar Mac Conkey (Kasvi), usando o método de estrias em superfície. A placa foi incubada à 37° C durante 48 horas.

Todos os testes microbiológicos foram realizados em vidrarias esterilizadas em autoclave e todos os procedimentos foram feitos em uma capela de fluxo laminar (Fluxo –BIO SEG 09. GRUPO VECO).

4.2.2 Caracterização físico- química, perfil de ácidos graxos, análise na região do infravermelho (FT-IR) e comportamento térmico do óleo de açaí

4.2.2.1 Caracterização físico- química do óleo de açaí

4.2.2.1.1 Índice de acidez

O índice de acidez do óleo de açaí foi determinado segundo o protocolo da *American Oil Chemists's Society* AOCS Cd3d-63.

O procedimento consistiu em pesar 0,2g da amostra em um frasco erlenmeyer de 125mL e 50mL de uma solução éter etílico: etanol etílico (1:1), previamente neutralizada com KOH 0,1N. Em seguida foram adicionadas 2 gotas de fenolftaleína e a solução foi titulada com KOH 0,1N, até coloração rósea, que permaneceu por aproximadamente 30 segundos o índice de acidez foi calculado com auxílio da Equação 1.

Equação 1:

$$IA = 5,61n/m$$

Onde IA é o índice de acidez, n é o volume de hidróxido de potássio 0,1N gasto na titulação e m a massa da amostra.

4.2.2.1.2 Índices de saponificação e de iodo

Os índices de saponificação e de iodo foram determinados pelo método indireto, de acordo com os protocolos AOCS Cd 1c- 85 e AOCS Cd 3a- 94, respectivamente.

Seguindo o método AOCS Cd 1c- 85, o índice de iodo foi calculado da seguinte maneira (Equação 2):

Equação 2:

$$\text{Índice de iodo} = (\% \text{ ácido palmitoleico} \times 0,950) + (\% \text{ ácido oleico} \times 0,860) + (\% \text{ ácido linoleico} \times 1,732) + (\% \text{ ácido linolênico} \times 2,616)$$

Seguindo a AOCS Cd 3a- 94, o índice de saponificação foi calculado através da equação matemática abaixo:

Equação 3:

$$I.S. = \frac{3 \times 56,1 \times 1000}{PM \times 3 + 92,09 - (3 \times 18)}$$

Onde:

PM= peso molécula (ou massa molar) médio dos ácidos graxos (g/mol);

3= número de ácidos graxos por triacilglicerol;

56,1= peso molecular do KOH (g/mol);

1000= conversão de g para mg;

92,09= peso molecular do glicerol (g/mol);

18= peso molecular da água.

4.2.2.1.3 Densidade Relativa

A densidade do óleo de açaí foi determinado à temperatura ambiente de 24°C, através do método do picnômetro. O picnômetro com capacidade de 5mL, previamente calibrado, limpo e seco.

A quantidade de 5mL da amostra foi transferida para o picnômetro, caso necessário foi retirado o excesso de amostra, e conferido a temperatura. A massa da amostra foi obtida através da diferença de massa do picnômetro cheio e vazio. A densidade relativa é igual a razão entre a massa da amostra líquida e a massa da água, ambas na mesma temperatura. A densidade foi calculada com auxílio da Equação 4. O ensaio foi feito em triplicata. A determinação da densidade foi realizada conforme a metodologia proposta pela Farmacopéia Brasileira (2010).

Equação 4:

$$\text{Densidade relativa a } 25^{\circ}\text{C} = A - B/C,$$

Onde A refere-se à massa do picnômetro com óleo; B à massa do picnômetro vazio e C é a massa da água à temperatura de 24°C.

4.2.2.1.4 Índice de refração

Para a determinação do índice de refração utilizou-se o refratômetro de Abbé, marca Jena acoplado a um banho térmico (Thermo Haake) com temperatura controlada. A leitura foi feita na temperatura de 29,7°C, obedecendo o protocolo AOCS Cc7-25.

4.2.2.2 Determinação do perfil de ácidos graxos do óleo de açaí por cromatografia gasosa

A composição de ácidos graxos foi determinada pela conversão de ácidos graxos em ésteres metílicos (FAMES). Os ácidos graxos foram convertidos no seu éster metílico correspondente por meio de saponificação e esterificação com KOH em metanol (0,1mol/L) e ácido clorídrico em metanol (0,12mol/L) (RODRIGUES et al, 2010). Os FAMES foram detectados utilizando cromatografia gasosa (Varian modelo CP 3380) equipado com um detector de ionização de chama e com uma coluna capilar CP-Sil 88 (comprimento 60 m, diâmetro interno 0,25 mm, espessura 0,25 mm; Varian Inc., EUA). As condições de operação foram: hélio como gás de arraste com vazão de 0,9 mL / min, um detector FID a 250 ° C, um injetor (split razão de

1:100) a 250 ° C, um volume de injeção de 1 µL. A temperatura programada da coluna: 4 min a 80 ° C e um aumento subsequente a 205 ° C a 4 ° C / min. Os picos de ácidos graxos individuais foram identificados por comparação dos tempos de retenção com os de misturas conhecidas de padrão de ácidos graxos. Os resultados foram expressos em porcentagem relativa do total de ácidos graxos.

4.2.2.3 Espectroscopia na região do infravermelho do óleo de açaí

A espectroscopia de absorção na região do infravermelho do óleo de açaí foi realizada em um espectrofotômetro com transformador de Fourier (Shimadzu Corporation IR Prestige 21 Cat. No. 206-73600-36- Kyoto-Japan) utilizando discos de KBr na região espectral de 4000 a 500 cm⁻¹ (COSTA et al., 2013).

4.2.2.4 Estabilidade oxidativa do óleo de açaí- Rancimat

O índice de estabilidade oxidativa (OSI) foi avaliado por um Rancimat 743 Metrohm (Herissau/ Suíça), à 100°C sob fluxo de ar de 20L/ h, utilizando-se 5g de óleo, seguindo o método AOCS Official Method Cd 12b-92.

4.2.2.5 Análises térmica do óleo de açaí

O óleo de açaí foi submetido as análises termoanalíticas TG (termogravimetria), DTA (análise térmica diferencial) e DSC (calorimetria diferencial exploratoria). A TG e a DTA foram realizadas simultaneamente em um analisador térmico Shimadzu® (modelo TGA: 50) o DSC foi realizado em um Shimadzu DSC-60.

As análises foram realizadas nas seguintes condições: foram pesados de 5 a 10 mg da amostra em um cadinho de alumínio, para as análises de DSC esses cadinhos foram hermeticamente fechados. As análises foram realizadas em atmosfera de nitrogênio (50mL/ min) e razão de aquecimento de 10°C/ min numa faixa de temperatura de 25 a 550°C. Os cálculos de perda de massa e variação de entalpia foram realizados com auxílio do programa TA 60w Shimadzu® (NUNES et al., 2009; COSTA et al., 2013).

4.2.3 Estudos de pré-formulação

A caracterização do Procetyl AWS® e da mistura com o óleo de açaí por espectroscopia (IV) na região do infravermelho e calorimetria exploratória diferencial (DSC) foi realizada da seguinte maneira: o IV e as análises térmicas foram feitas nas mesmas condições relatadas nos itens 4.2.1.3 e 4.2.1.5, respectivamente (Silva Junior, 2000; Costa *et al.*, 2013).

A mistura binária consistiu na combinação do óleo de açaí e procetyl na proporção de 1:1. As análises em IV foram realizadas nas condições citadas no ponto 4.2.1.1.

As análises em DSC foram realizadas nas seguintes condições: 25°C a 550 °C, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50,00 mL/min) e razão de aquecimento de 5 °C/min, usando cadinho de alumínio (Costa *et al.*, 2013).

4.2.4 Obtenção e Caracterização dos sistemas líquido cristalinos

4.2.4.1 Construção do diagrama ternário Procetyl AWS®/ água/ óleo de açaí

O diagrama ternário foi construído a partir do óleo de açaí, Procetyl AWS® e água, variando-se a concentração de tais substâncias de 10 em 10%, totalizando o número de 36 formulações, a Figura 6, mostra o diagrama ternário, onde o ponto P, representa uma formulação com 50% de óleo de açaí, 30% de Procetyl AWS® e 20% de água e a Tabela 1 mostra as concentrações de todas as 36 formulações (SILVA JÚNIOR, 2000).

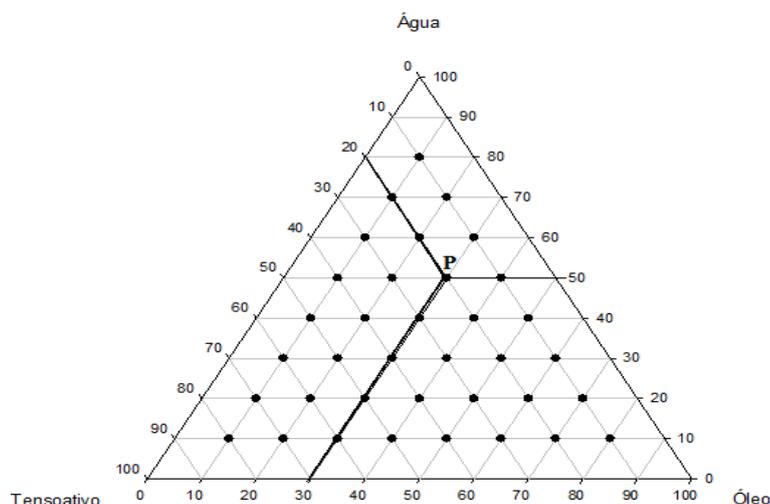


Figura 6: Diagrama ternário água/Procetyl AWS®/ óleo de açaí

Tabela 1: Concentrações das amostras no diagrama ternário

Formulação	Óleo %	Tensoativo %	Água %
1	80	10	10
2	70	20	10
3	70	10	20
4	60	30	10
5	60	20	20
6	60	10	30
7	50	40	10
8	50	30	20
9	50	20	30
10	50	10	40
11	40	50	10
12	40	40	20
13	40	30	30
14	40	20	40
15	40	10	50
16	30	60	10
17	30	50	20
18	30	40	30
19	30	30	40
20	30	20	50
21	30	10	60
22	20	70	10
23	20	60	20
24	20	50	30
25	20	40	40
26	20	30	50
27	20	20	60
28	20	10	70
29	10	80	10
30	10	70	20
31	10	60	30
32	10	50	40
33	10	40	50
34	10	30	60
35	10	20	70
36	10	10	80

As formulações foram preparadas pelo método da inversão de fases: a mistura de óleo e tensoativo foi aquecida em banho-maria à temperatura de 70-75°C, na qual foi adicionada água recém destilada aquecida na mesma temperatura. O sistema foi agitado manualmente, com auxílio de um bastão de vidro até o resfriamento. As formulações foram avaliadas macroscopicamente após 24h de preparo (Silva Júnior, 2000; Morais *et al.*, 2008).

4.2.4.2 Caracterização dos sistemas líquido cristalinos por microscopia de luz polarizada

A microscopia de luz polarizada é uma técnica rápida e de fácil acesso para a identificação dos arranjos líquidos cristalinos. A análise foi realizada após 24 horas do preparo das formulações com auxílio do modelo Leica Leitz DM RXE, com capturador de imagens Moticam 2000. O procedimento adotado foi o seguinte: adicionar em uma lamina uma alíquota da formulação e cobri-la com uma lamínula, após esse procedimento a lâmina foi submetida à análise de microscopia polarizada. As amostras foram analisadas sob lentes de aumento de 5, 10 e 20 vezes (Silva Júnior, 2000).

4.2.4.3 Determinação do comportamento reológico

As análises reológicas foram realizados em um reomêtro Brookfield, modelo R/S plus Rheometer , Spindle placa- placa Rp3- 25, Gap de 1mm (Lauda Re 2006). Aproximadamente 0,5 g de amostra a 25°C (FERRARI e ROCHA- FILHO, 2011). As medidas foram feitas a velocidades de rotação progressivamente mais altas (1–100 rpm) para obter-se a curva ascendente, e o procedimento foi repetido no sentido inverso com velocidades progressivamente mais baixas (100–1 rpm) para obter-se a curva descendente.

Todos os experimentos foram realizados em triplicata. As curvas ascendentes de fluxo foram analisadas segundo o modelo de Ostwald-De-Walle (Lei da Potência) -segundo equação 5:

Equação 5:

$$\tau = k \cdot \dot{\gamma}^n$$

Onde:

τ = tensão de cisalhamento;

k = índice de consistência

$\dot{\gamma}$ = gradiente de cisalhamento;

n = Índice de fluxo.

4.2.5 Estudos de estabilidade dos sistemas líquido cristalinos

4.2.5.1 Testes de estabilidade preliminares (TEP)

Os sistemas líquidos cristalinos, após vinte quatro horas de sua manipulação foram submetidos a testes de estabilidade preliminares (FERRARI e ROCHA-FILHO, 2011)

Após 24 horas aproximadamente 5g das amostras foram pesadas e centrifugadas numa rotação de 3000 rpm por 30 minutos (FERRARI e ROCHA-FILHO, 2011).

As amostras que não separaram de fase foram submetidas à condições estresse em diferentes temperaturas. Onde aproximadamente 50g de cada formulação armazenadas durante um mês nas seguintes condições:

- Temperatura ambiente $25 \pm 2^\circ\text{C}$ (controlada diariamente através de um termometro Equiterm max- mi Thermohygro);
- Geladeira $4 \pm 2^\circ\text{C}$ (Venex Eletrodomestic LTDA);
- Estufa $45^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ (Estufa 502 Fanem SP- BR).

As formulações foram submetidas às temperaturas citadas por um período de trinta dias e as análises realizadas no 1º, 7º e 30º dias.

As análises realizadas foram a determinação do pH, reologia e microestrutura do cristal líquido.

Os valores de pH foram determinado com auxílio de um potenciometro-HANNA Instruments (modelo H1221) inserindo-se o eletrodo diretamente na diluição aquosa 1:10 (p/p) das amostras (PIANOSVIKI et al., 2008). Este teste foi realizado em triplicata.

5. Resultados e Discussão

5.1 Controle de qualidade microbiológico do óleo de açaí

5.1.1 Determinação da presença de microorganismos mesófilos e patógenos na amostra

A análise microbiológica da matéria- prima vegetal é um modo de avaliar as condições de coleta, extração e estocagem pelo qual o vegetal foi submetido, uma vez que esses processos podem ser porta de entrada para microorganismos não patogênicos e patogênicos (BUGNO et al., 2005). Microorganismos fermentadores, como os fungos, microorganismos patogênicos como o *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, entre outros, podem alterar as características físico- químicas dos óleos, além de provocar danos em seus usuários, como impetigo, foliculite, pneumonia, conjuntivite, entre outras (RODRÍGUEZ-GÓMEZ et al., 2013)

Os aspectos regulatórios sobre os limites máximo de microorganismos na material- prima vegetal têm variações entre os países e por vezes dentro do próprio país. Contudo os testes utilizados de controle de qualidade microbiológico do material vegetal normalmente segue as especificações para produtos não- estéreis (SILVA JÚNIOR et al., 2011). A Farmacopeia Brasileira exige a ausência de *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *Salmonella*. Além de requisitar limites de 10^3 UFC/mL de fungos e leveduras, 10^3 UFC/mL de enterobactérias e bactérias gram-negativas e 10^5 UFC/mL de bactérias aeróbias.

As análises de cotrole de qualidade microbiologico do óleo de acaí revelou que este não esta contaminado, pois não foi observado crescimento microbiologico de nem a presença de microorganismos patógenos Figuras 7 e 8.

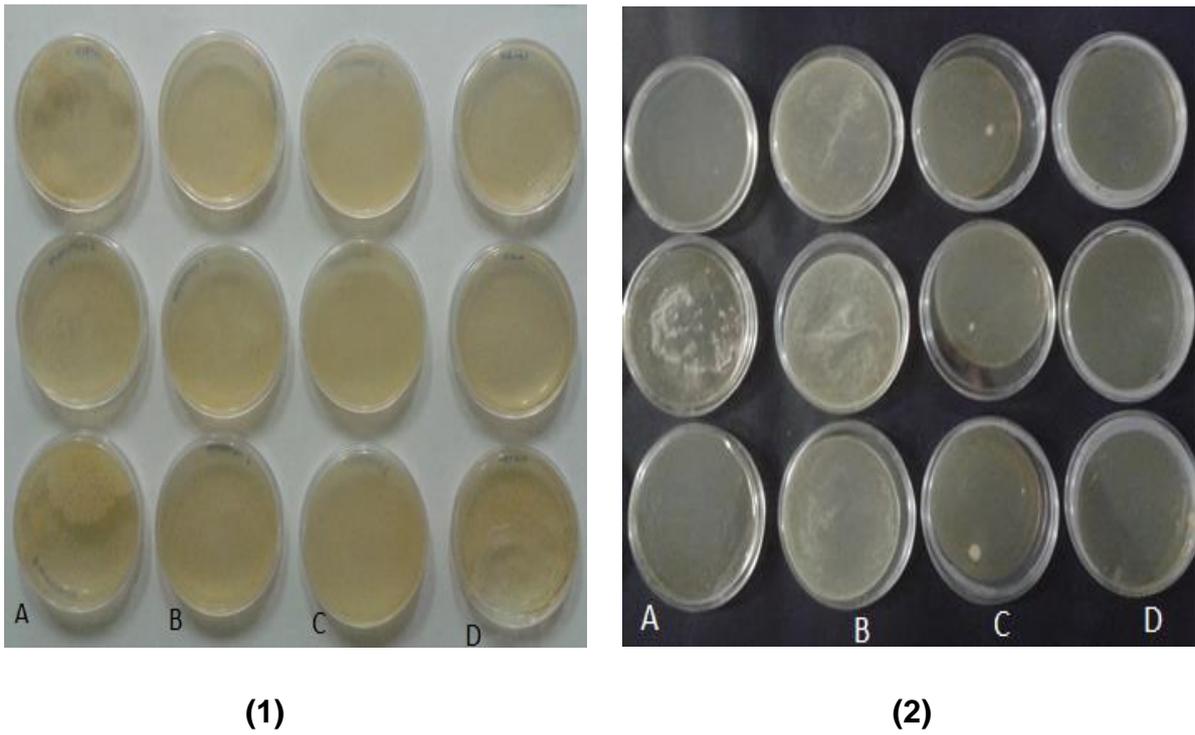


Figura 7: Avaliação da presença de bactérias (1) em amostras do óleo de açai e fungos (1) no óleo de açai. 1- (A) 1/10 (B) 1/100; (C) 1/1000 e (D) controle: caldo TSB, meio ágar nutriente e Tween® 80. 2- (A) Controle; amostra diluída (B) 1:1000; (C) 1:100 e (D) 1:10.

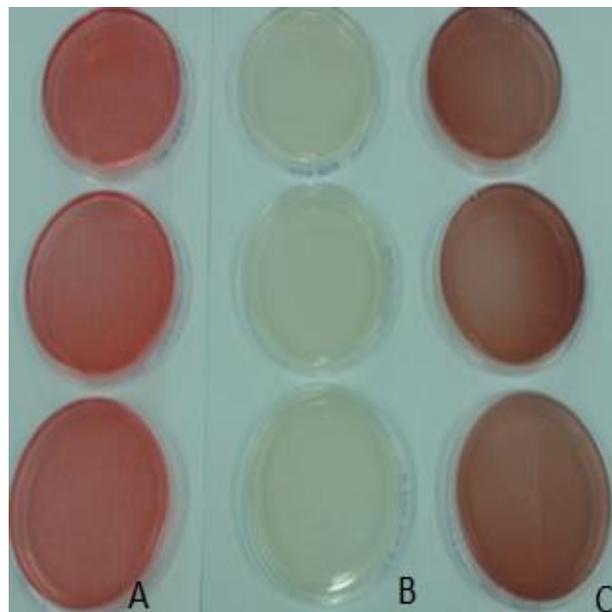


Figura 8: Avaliação da presença de microorganismos patogênicos em amostras do óleo de açai. (A) *S. aureus*; (B) *P. aeruginosa* e (C) *E. coli*.

5.2 Caracterização físico- química, perfil de ácidos graxos e comportamento térmico do óleo de açaí

5.2.1 Caracterização físico-química do óleo de açaí

A caracterização físico-química dos óleos vegetais fornece dados importantes a respeito da natureza destes, esses procedimentos podem ser realizados com auxílio de equipamentos caros e sofisticados, como exemplo, os espectrofotômetros e cromatógrafos. Porém existem análises químicas tradicionais realizadas normalmente por meio de titulações, estas apesar de requerer uma grande quantidade de material químico e mão de obra dentro do laboratório, fornecem dados muito importantes sobre a natureza e controle de qualidade do óleo em questão (GUNGSTONE, 2004), como os mostrados pela Tabela 2.

Tabela 2: Características físico- químicas do óleo de açaí

Parâmetros	Média
Índice de acidez mg KOH/ g	3,66
Índice de iodo $\text{gl}^2/100\text{g}$	71
Índice de refração	1,46
Densidade g/mL a 24°C	0,952
Índice de saponificação mg KOH/ g	199

O índice de acidez é um dos mais importantes parâmetros de qualidade do óleo vegetal, ele reflete o grau de rancidez hidrolítica resultado da deterioração dos triacilgliceróis, que resulta no aumento de ácidos graxos livres ocasionando mudanças sensoriais no óleo, como diferenças na cor e no odor, e consequentemente nos produtos derivados deste óleo (FERREIRA et al., 2008; NEDHI, 2013; SILVA et al, 2009; WALIA et al., 2014).

O valor do índice de acidez do óleo de açaí foi de 3,66 mg de KOH/ g de óleo. Segundo a RDC 270 da ANVISA, é recomendado valores abaixo de 4 mg de KOH/g para óleos vegetais. Alguns fatores podem favorecer o aumento do grau de rancidez hidrolítica, são eles: temperatura, ar atmosférico, luz e amadurecimento do fruto.

Armazenar o óleo de maneira correta para evitar sua deterioração ocasionada por estes fatores ajuda a aumentar a vida de prateleira do produto (MORETTO e FETT; 1998). Mesmo assim, óleos vegetais extraídos de polpa, tal como o óleo de açaí, apresentam maiores taxas de ácidos graxos livres porque a polpa apresenta enzimas lipolíticas que aceleram a degradação dos triacilgliceróis (COIMBRA e JORGE, 2011).

O índice de iodo, índice de refração e a densidade dos óleos vegetais são parâmetros físicos influenciados pelo grau de insaturação dos ácidos graxos. O valor de iodo significa a média dos ácidos graxos insaturados presentes nos óleos vegetais. No óleo de açaí o índice de iodo é de $71\text{gl}^2/100\text{g}$, valor semelhante aos óleos extraídos da polpa de macaúba $76\text{gl}^2/100\text{g}$ e do caroço do bacuri $74,04\text{gl}^2/100\text{g}$ (SILVA et al., 2009; COIMBRA e JORGE, 2011; WALIA et al., 2014). A densidade e o índice de refração do óleo de açaí foi $0,950\text{g/mL}$ e $1,46$, respectivamente, valores semelhantes aos encontrados por Pacheco- Palencia et al (2008a) e Silva e Rogez (2013.)

O valor de saponificação é a medida do peso molecular médio dos ácidos graxos presentes no óleo. Esse parâmetro fornece informações importantes a respeito de adulterações dos óleos vegetais, quando estes são misturados com matéria insaponificável, como óleo mineral. O valor de saponificação do óleo de açaí foi de 199mg KOH/g . Valor similar aos índices de saponificação dos óleos de girassol ($188,98\text{mg KOH/g}$), óleo de oliva ($191,93\text{mg KOH/g}$) e buriti (192mg KOH/g) (SILVA et al., 2008; NEHDI, 2013; WALIA et al., 2014).

5.2.2 Determinação do perfil de ácidos graxos do óleo de açaí por cromatografia gasosa

A análise da composição de ácidos graxos por cromatografia gasosa constitui um mecanismo importante para avaliar a autenticidade dos óleos vegetais. Estes são ácidos monocarboxílicos com cadeias de 8 a 24 átomos de carbonos e vários graus de insaturações. Conforme a espécie oleaginosa, variações na composição química do óleo vegetal são expressas por variações na relação molar entre os diferentes ácidos graxos presentes na estrutura do triacilglicerol (MORETTO; FETT, 1998). Por isso, a determinação do perfil de ácidos graxos pode ser visto como o

principal parâmetro de autenticidade do óleo vegetal e este procedimento é geralmente realizado por meio de cromatografia gasosa (GUNGSTONE, 2004).

A Tabela 3 apresenta a composição e a Figura 9 apresenta o perfil de ácidos graxos presentes no óleo de açaí. Como foi observado em outras pesquisas, (ROGEZ, 2000; MANTOVANI et al., 2003; NASCIMENTO et al., 2008; PACHECO-PALENCIA et al., 2008a) o óleo de açaí apresenta cerca de 70% de ácidos graxos insaturados, esses são representados principalmente pelo ácido oleico (47,58%), ácido linoleico (13,58%) e ácido palmitoleico (6,9).

Tabela 3: Composição de ácidos graxos do óleo de *Euterpe oleracea* Mart. por cromatografia gasosa

Ácidos graxos	Óleo de açaí	Óleo de oliva*	Óleo de abacate**
Ácido oleico 18:1	47,58%	55,5-83%	45,7%
Ácido linoleico 18:2	13,58%	3,5-21%	15,4%
Ácido palmítico 16:0	24,06%	7,5- 20%	28,1%
Ácido palmitoleico 16:1	6,94%	0,3-3,5%	9,1%
Ácido mirístico14:0	1,75%	-	-
Ácido láurico 12:0	4,77%	-	-
Traços	-	-	-

*Brasil (1999)

** Rogez (2000)

Alguns pesquisadores (ROGEZ 2000; NASCIMENTO et al., 2008; SILVA e ROGEZ, 2013) compararam o perfil de ácidos graxos do óleo de açaí com o perfil dos óleos de oliva e de abacate. Estes são dois produtos vegetais muito apreciados no mercado, utilizados na indústria de alimentos e de cosméticos na forma *in natura* e como matéria- prima.

Tal como os óleos de abacate e de oliva o óleo extraído da polpa do açaí também apresenta grande potencial de emprego em produtos cosméticos, farmacêuticos e alimentícios (FERRARI e ROCHA- FILHO, 2011). Além de servir como matéria- prima o óleo apresenta um leque de atividades farmacológicas já

avaliadas em outros trabalhos, tais como anti-proliferativa, anti-inflamatória, antioxidante e hipocolesterolêmica (SHAUSS et al., 2006b; BORGES et al., 2011; KANG et al., 2012).

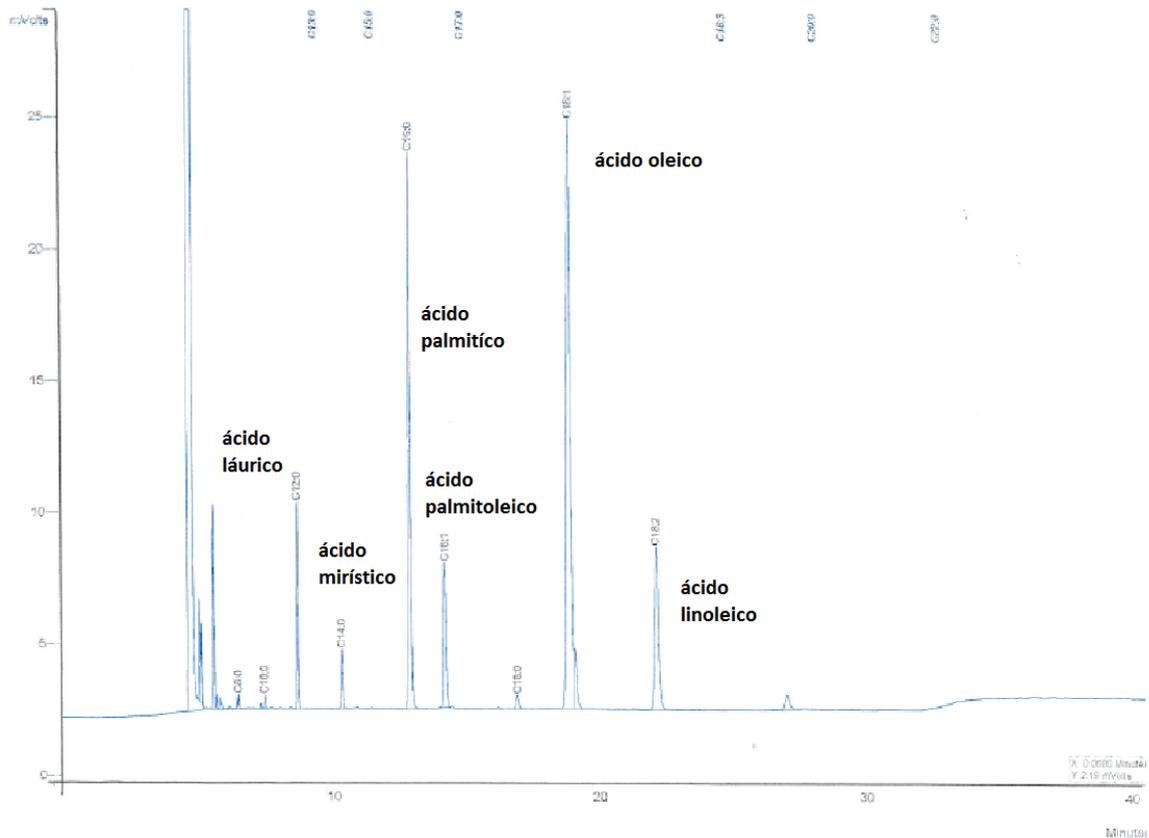


Figura 9 : Perfil de ácidos graxos do óleo de açaí

5.2.3 Espectroscopia na região do infravermelho do óleo de açaí

A espectroscopia na região do infravermelho tem o objetivo de identificar ou mesmo determinar os grupos funcionais característicos dos compostos orgânicos, propiciando um conhecimento preliminar da sua estrutura química. A constituição química dos óleos vegetais, em geral, é muito parecida. Estes são compostos, principalmente por triacilgliceróis, tri-ésteres formados pela ligação do glicerol com três moléculas de ácido graxo (FONSECA e YOSHIDA, 2009; JADVANIA et al., 2013).

O espectro do óleo de açaí, apresentado na Figura 10, revelou uma banda em 3476 cm^{-1} que corresponde as vibrações de grupamentos hidroxilas. Um estiramento em 3012 cm^{-1} característica das vibrações de grupamentos CH com duplas ligações, sugestivo de cadeias insaturadas de ácidos graxos. Um estiramento em 2935 cm^{-1}

que corresponde a ligação CH, dando diagnóstico de cadeias carbônicas alifáticas saturadas. Uma banda de alta intensidade em 1750 cm^{-1} corresponde a grupos carbonilas, presentes em ácidos carboxílicos e ésteres (FERREIRA et al., 2012; JAVDINIA et al., 2013; COSTA et al., 2013). O estiramento em 1162 cm^{-1} , segundo Fonseca e Yoshida (2009), sugere as ligações ester presentes nos triacilgliceróis (Tabela 4).

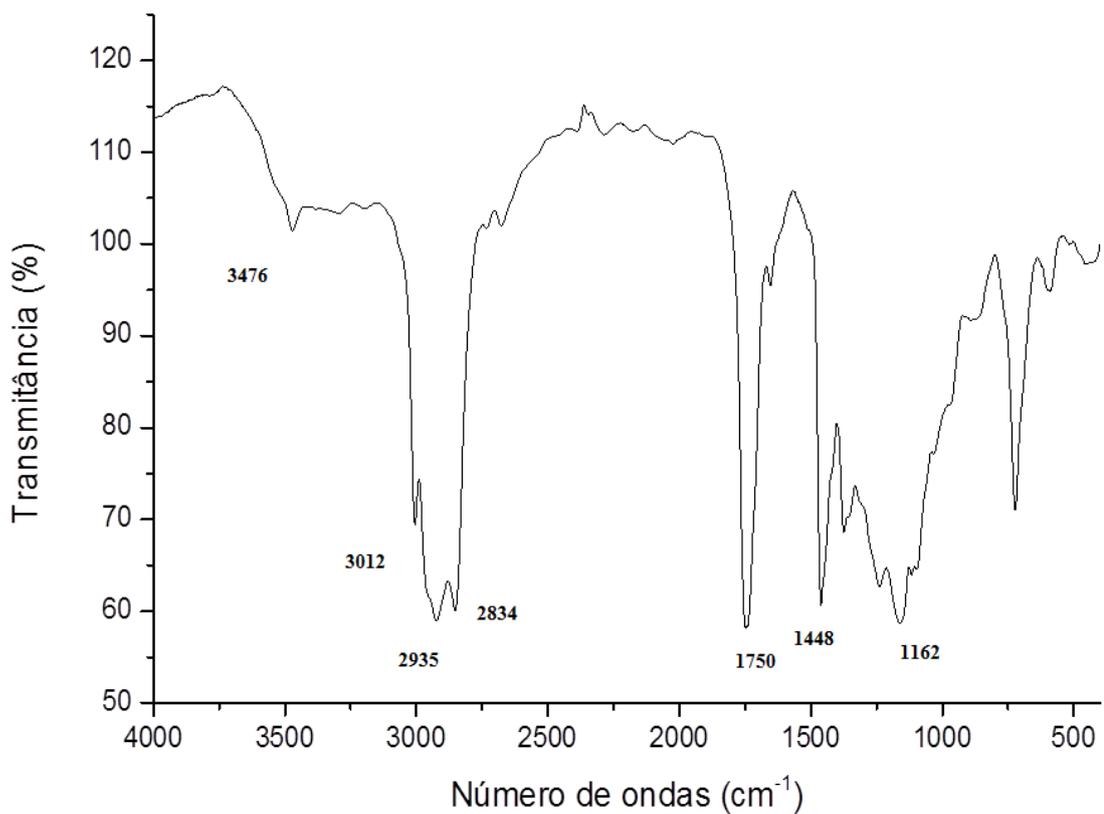


Figura 10: espectro da região do infravermelho do óleo de açaí

Tabela 4: Bandas de absorção na região do infravermelho, correspondente ao óleo de açaí.

Faixa de absorção (cm ⁻¹)	Tipo de ligação
3476	OH
3012	CH
2935	CH
1750	C=O
1448	-C=C-
1162	C-O

5.2.4 Estabilidade oxidativa do óleo de açaí- RANCIMAT

A estabilidade oxidativa é um parâmetro global de qualidade de óleos vegetais. A partir da curva de condutividade (μs) vs tempo obtém-se um ponto que corresponde ao índice de estabilidade oxidativa ou o período de indução, esse período foi de 11,79 h para o óleo de açaí (Figura 11), de acordo com a ANP No.14/2012 o óleo de açaí tem um tempo de indução aceitável, que deve ser de no mínimo 6 horas. Abaixo desse ponto praticamente não existe formação de compostos provenientes da oxidação, enquanto que acima do mesmo ocorre rápido aumento da taxa de oxidação, do índice de peróxidos, da absorção de oxigênio e da formação de voláteis (ANTONIASSI, 2001). Os principais produtos resultantes da oxidação de óleos vegetais são os ácidos orgânicos, principalmente o ácido fórmico, ácido acético, ácido caproico, ácido propiônico, ácido butírico e ácido valérico (DEMAN et al., 1987).

A suscetibilidade dos óleos vegetais de sofrer oxidação depende de vários fatores, os mais importantes são: grau de instauração, luz, temperatura, presença de antioxidantes e de pró-antioxidantes (clorofila e metais), enzimas e microorganismos. Com exceção dos antioxidantes, eles protegem os ácidos graxos da deterioração lipídica (LEONARDIS e MACCIOLA, 2012), todos esses fatores contribuem para a

deterioração lipídica com conseqüente diminuição do tempo de indução e do tempo de prateleira do óleo vegetal e dos produtos derivados desse (ANTONIASSI, 2001).

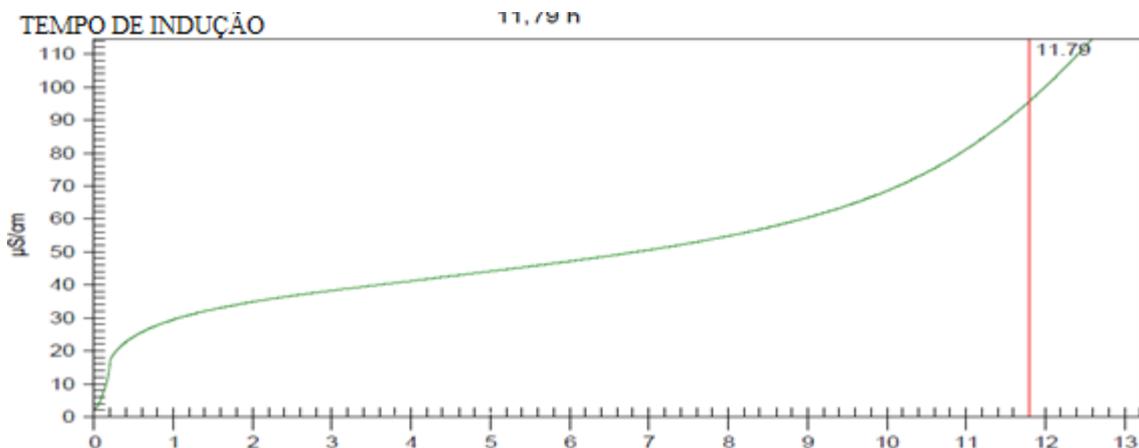


Figura 11: tempo de indução do óleo de açaí

5.2.5 Análises térmica do óleo de açaí

A Figura 12 mostra as curvas de TG e DTG. A curva TG (Figura 12) fornece informações com relação às variações da massa do óleo de açaí em função da temperatura sob atmosfera inerte de N_2 . A DTG é a primeira derivada da curva TG. Nesta, os “degraus” correspondentes às variações de massa da curva TG são substituídos por picos que determinam áreas proporcionais às variações de massa, tornando as informações, referentes à estabilidade térmica do óleo de açaí, visualmente, mais acessíveis e com melhor resolução (SILVA et al., 2007).

A estabilidade térmica do óleo foi determinada pelo intervalo de tempo que a massa permaneceu inalterada, esse intervalo durou até a amostra atingir a temperatura de $241,71\text{ }^\circ\text{C}$. A curva DTG mostra claramente um único pico descendente resultado dessa perda de massa, que ocorreu durante o intervalo de temperatura de $241,71\text{ }^\circ\text{C}$ a $481,14\text{ }^\circ\text{C}$, com 99,545 % de perda e massa (Tabela 5). Essa perda deve-se principalmente a degradação dos ácidos graxos, tipicamente quanto maior for o grau de insaturação do ácido graxo, menor a estabilidade térmica. Portanto os ácidos oleico, linoleico, palmitoleico, presentes no óleo de açaí, provavelmente foram degradados antes que os ácidos láurico, palmítico e mirístico. Isso ocorre porque o ponto de ebulição dos ácidos graxos insaturados é menor, em relação aos seus equivalentes saturados (SOLÍS-FUENTES et al., 2010; COSTA et al., 2013).

A ΔH foi registrada pela curva de DTA Figura 12. A curva DTA representa os registros da ΔH em função da temperatura (T), de modo que os eventos são apresentados na forma de picos. Os picos ascendentes caracterizam os eventos exotérmicos e os descendentes os endotérmicos, o óleo de açaí apresentou apenas um pico descendente caracterizando um evento endotérmico, provavelmente consequência da decomposição térmica da amostra (CHEIKH-ROUHOU et al., 2007, COSTA et al., 2013). Esse pico está compreendido na faixa de temperatura de 259,80 °C a 483,23 °C, $\Delta H = -12,02$ J (Tabela 5). Esse evento provavelmente corresponde à degradação dos ácidos graxos saturados e insaturados, devido a oxidação quase que completa da amostra (COSTA et al., 2013).

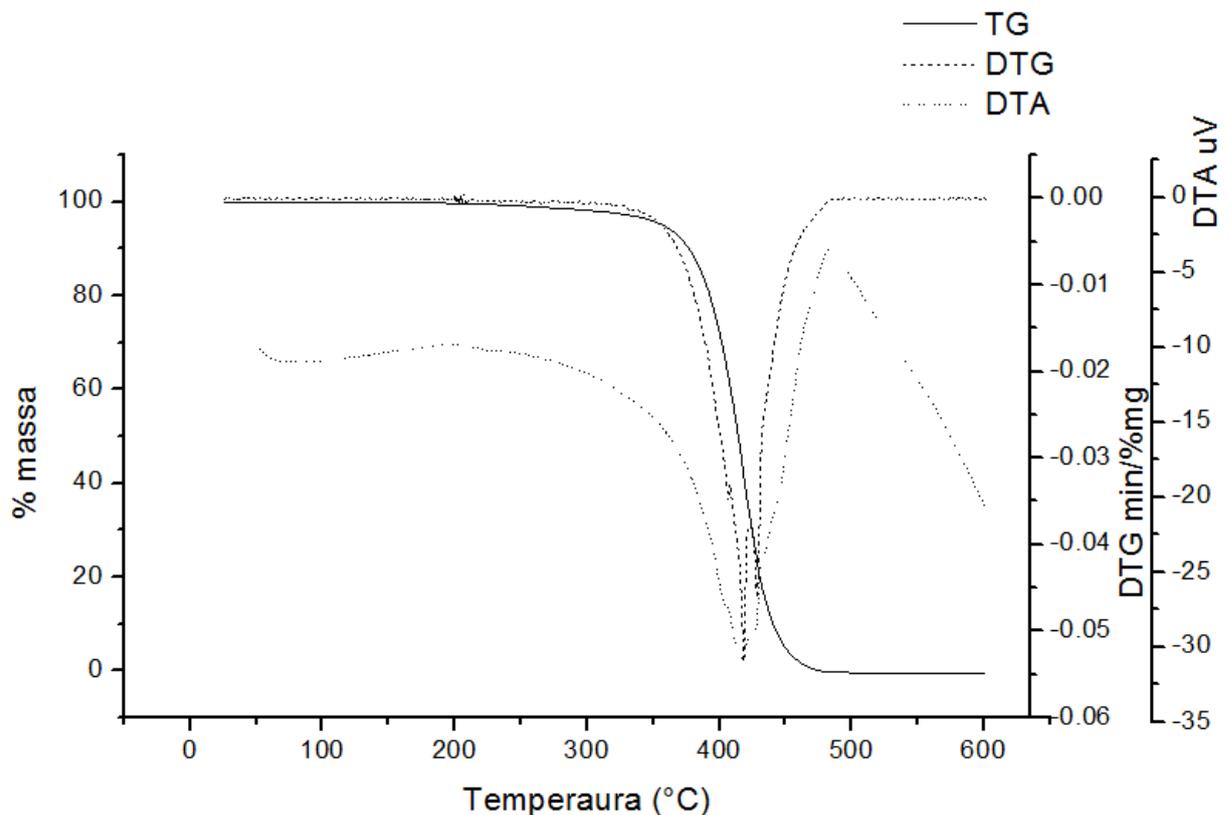
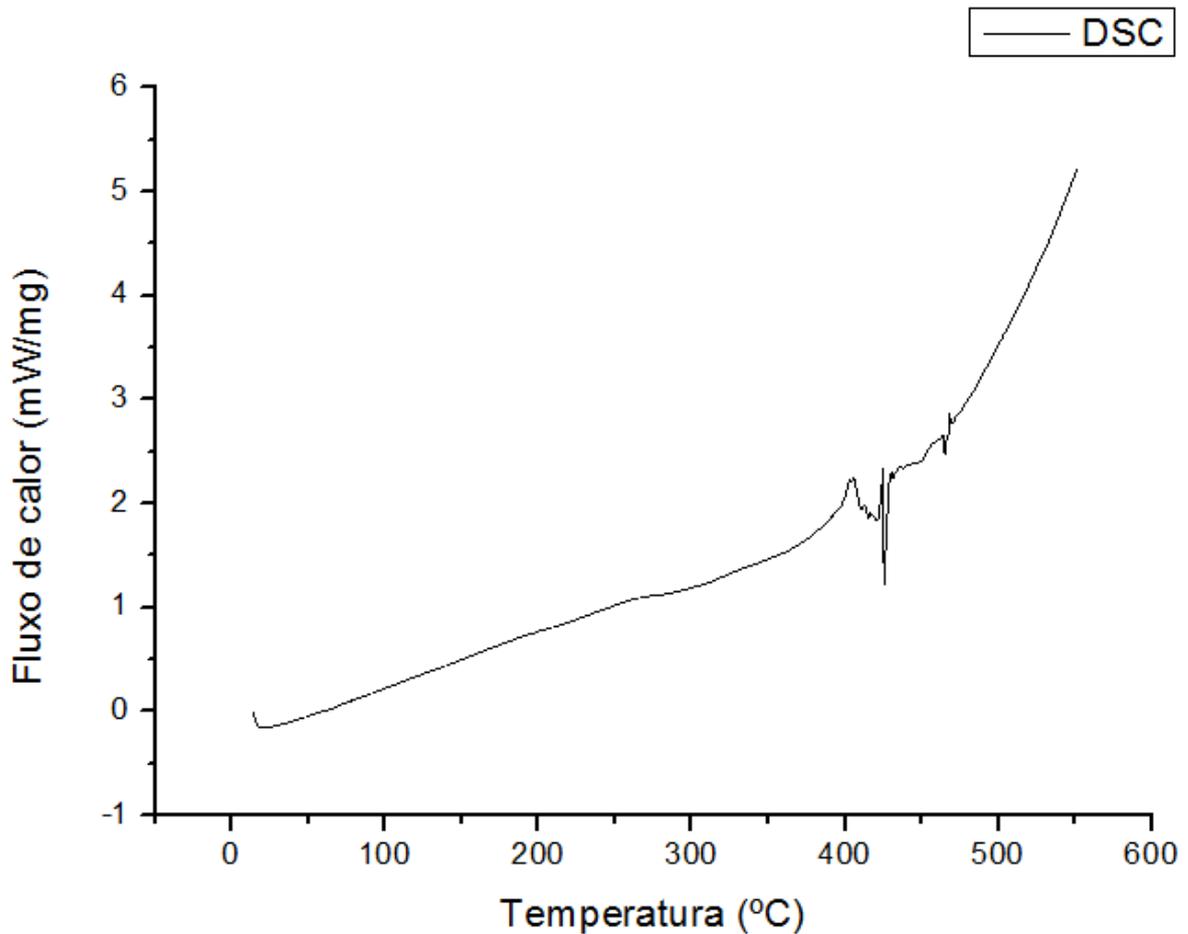


Figura 12: Curvas TG, DTG e DTA referentes ao óleo de açaí.

Tabela 5: dados termogravimétricos (TG) e termodiferenciais (DTA) do óleo de açaí.

Etapas de decomposição	Temperatura inicial (°C)	Temperatura final (°C)	Perda de massa (%)	ΔH (J)
1	241,71	481,14	99,541	-8,29

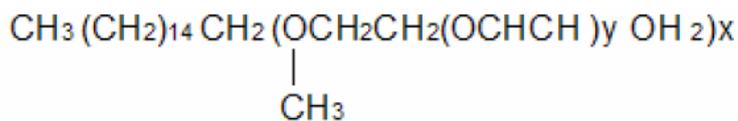
As análises de DSC do óleo de açaí obtiveram resultados semelhantes as das análises de DTA. Como mostra a Figura 13, foi observado eventos na mesma faixa de temperatura em que foi registrado perda de massa do óleo. Foi registrado dois eventos endotérmico na curva DSC do óleo de açaí, o primeiro está na faixa de 300-410°C, com $\Delta H= 6,74\text{J/g}$ e o segundo está na faixa de 433-426°C, com $\Delta H= 0,24\text{J/g}$.

**Figura 13:** Curva DSC do óleo de açaí

5.3 Estudos de pré-formulação

O desenvolvimento de uma forma farmacêutica eficaz, segura e de qualidade, requer estudos de pré-formulação associado à Boas Práticas de Fabricação. Esse estudo é fundamental para o pesquisador conhecer as propriedades físico-químicas dos excipientes e dos fármacos quando associados, e à interação dos mesmos (PRISTA et al., 2003).

O Procetyl AWS® é um tensoativo não-iônico da classe dos polioxietilinos e polioxiopropileno, obtida pela reação de um álcool, de origem natural, com 20 moléculas de óxido de etileno (OE) mais 5 moléculas de óxido de propileno (OP) (DI SERIO et al., 2005). A Figura 14 mostra a cadeia carbônica do Procetyl AWS® e a figura 15 o espectro na região do infravermelho do Procetyl AWS®.



(Sendo, x em média 5 e y em média 20)

Figura 14: Estrutura da cadeia carbônica do Procetyl AWS® (KLEIN, 2007)

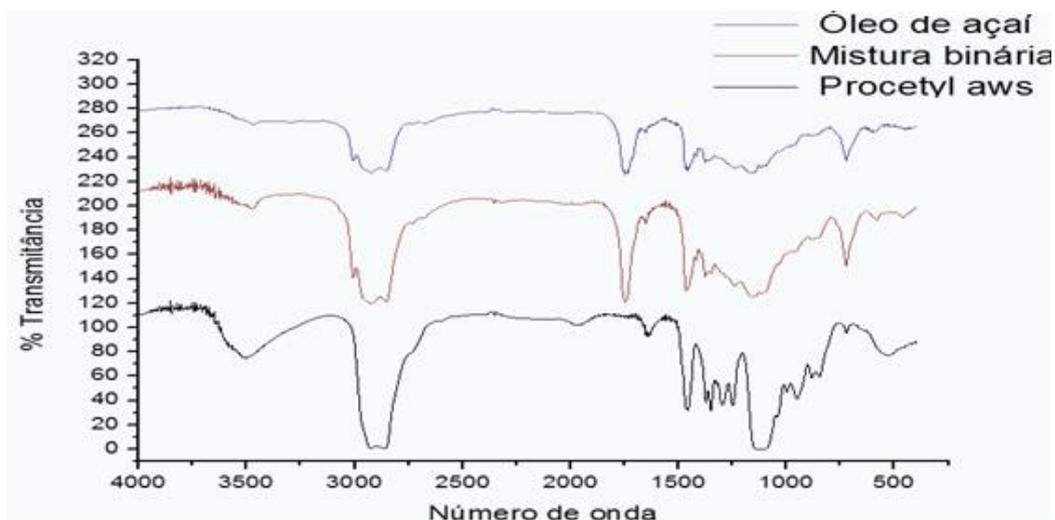


Figura 15: espectros na região do infravermelho do oleo de açaí, Procetyl AWS® e da mistura binária

Tabela 6: Bandas de absorção na região do infravermelho correspondente ao Procetyl AWS®.

Faixa de absorção (cm^{-1})	Tipo de ligação
3496	OH
2902	C-H (alcanos)
1454	CH ₃
1250-950	C-O-O

As bandas do espectro na região do IV do Procetyl AWS® descritas na tabela 6 e mostradas na Figura 15 são coerentes com a cadeia carbônica exposta na figura 14. O estiramento 3496 cm^{-1} corresponde à hidroxila, provavelmente procedente da região polar do tensoativo. Já as bandas na faixa de 2902 cm^{-1} e 1454 cm^{-1} é devido à cadeia carbônica do Procetyl AWS®. As bandas consecutivas, observadas na figura 15 na faixa de $950-1250 \text{ cm}^{-1}$ são provavelmente originadas a partir das vibrações dos grupamentos epoxi dos óxido de etileno (SILVERTEIN et al., 2006).

A Figura 15 mostra os espectros da mistura do óleo de açaí e do Procetyl AWS® na proporção 1:1. Além de observar as bandas características dos grupos funcionais dos componentes da formulação, a espectroscopia na região do infravermelho auxilia na comprovação de que não houve interação química dessas substância quando misturadas. Pois o espectro da mistura não apresenta qualquer banda que seja estranho ao óleo de açaí ou ao Procetyl AWS®, ele apenas repete as bandas características dessas substâncias (NUNES, 2008).

Os estudos de análise térmica do Procetyl AWS® mostraram que este possui apenas um estágio de decomposição, observado na Figura 16. Aproximadamente 98,9% da massa total do Procetyl AWS® foi perdida no intervalo de temperatura de $345,77 \text{ }^\circ\text{C}$ e $486,38 \text{ }^\circ\text{C}$, como uma $\Delta H = -4,01 \text{ J}$.

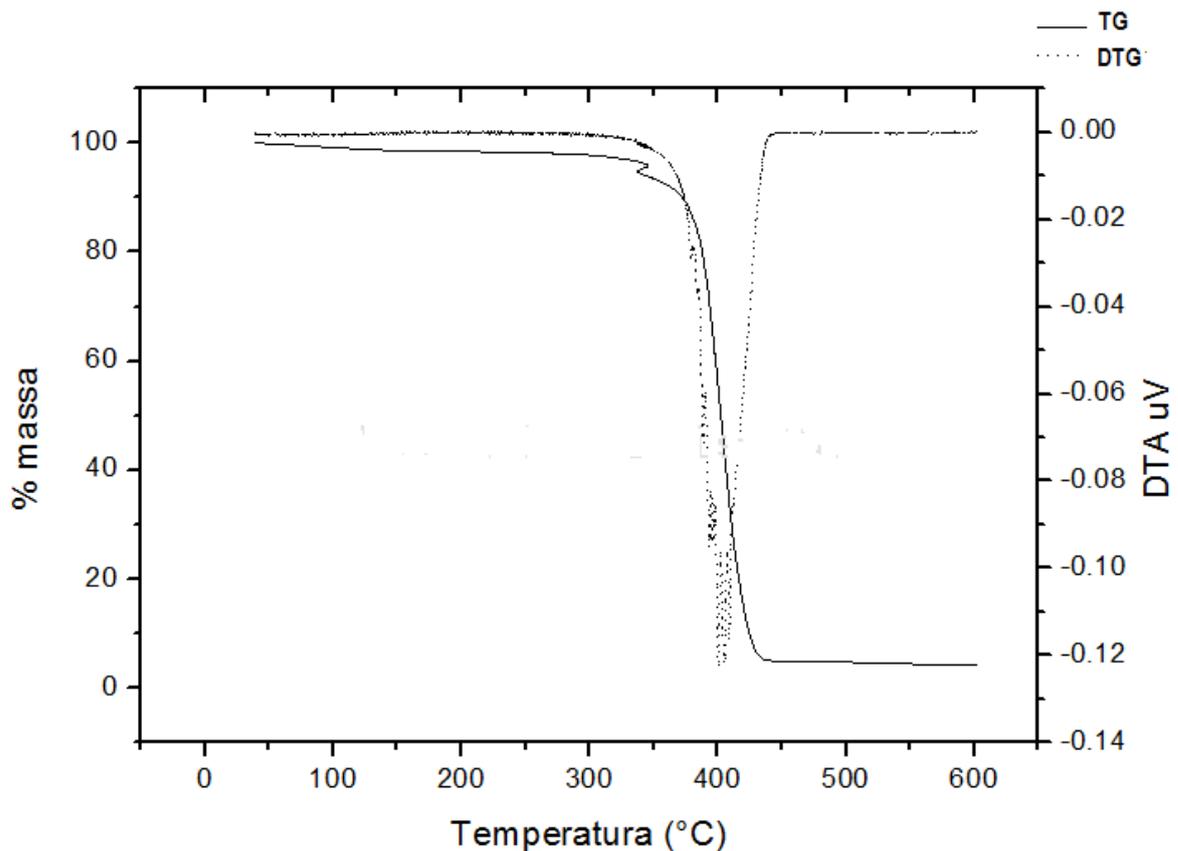


Figura 16: Curva TG e DTG do Procetyl AWS®

As análises térmicas do Procetyl AWS® foram concluídas quando este foi submetido ao DSC. A Figura 17 apresenta as curvas de DSC do óleo de açaí, do Procetyl AWS® e da mistura dos dois numa proporção de 1:1. O Procetyl AWS® apresenta dois picos ascendente indicativo de evento exotérmico. O primeiro pico está no intervalo de temperatura de 368,69°C- 395,51°C, com $\Delta H = -10,44$ j/g. O segundo pico está no intervalo de temperatura de 405,52°C- 427,77°C, com $\Delta H = 42,99$ j/g.

A curva de DSC do óleo de açaí revela um único pico descendente, característico de eventos endotérmicos (Figura 17). Este pico está compreendido no intervalo de temperatura de 398,55°C- 410,63°C, com $\Delta H = 6,74$ J/g. A mistura binária do procetyl e do óleo de açaí revela dois picos, um ascendente, característico de eventos exotérmicos e um descendente característico de eventos endotérmicos. O primeiro está compreendido no intervalo de 332,65°C- 374,25°C, com $\Delta H = 15,21$ J/g, esses dados são semelhantes aos observados na curva do Procetyl AWS® sozinho. O segundo evento da curva da mistura binária ocorre no intervalo de temperatura de 452,66°C- 415,41°C, com $\Delta H = 66,41$ J/g, esses dados são semelhantes aos dados observados quando analisou-se somente o óleo de açaí.

Portanto pode-se concluir que o Procetyl AWS® e o acai não interagem entre si, já que não foi observado nenhum evento na curva da mistura binária fora da faixa de temperatura dos eventos observados no óleo de acai e no Procetyl AWS®.

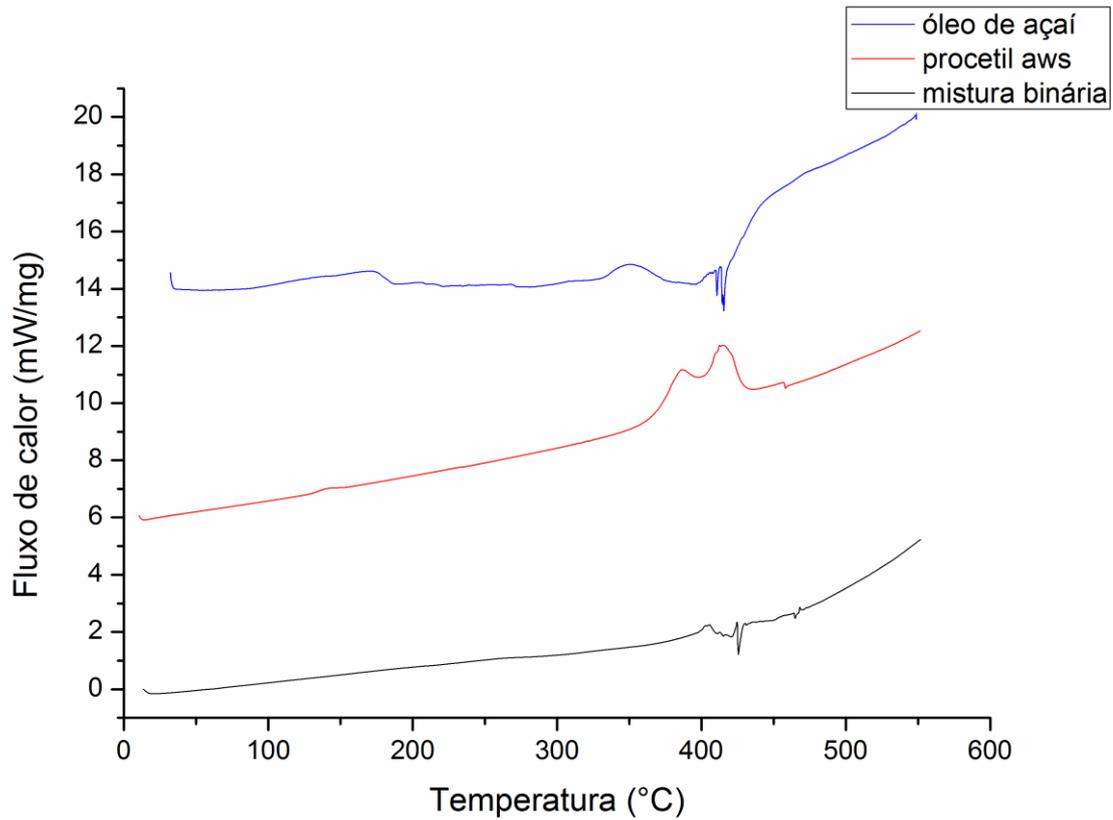


Figura 17: Análises por DSC do óleo de acai, Procetyl AWS® e mistura binária

5.5 Obtenção de sistemas líquido cristalinos

O diagrama ternário é uma excelente ferramenta para investigação de sistemas líquido cristalinos, através dele é possível descrever graficamente os diversos sistemas formados a partir da mistura dos três componentes do diagrama (CARVALHO et al., 2013). A variação das proporções desses componentes ao longo do diagrama permite a obtenção de um grande número de formulações com diferentes propriedades físico-químicas (CARVALHO et al., 2013).

A modificação progressiva da composição dessas formulações, influenciam as propriedades termodinâmicas do sistema, minimizando sua energia livre (KULKARNI, 2012). As observações dessas propriedades e sua evolução com a composição das formulações podem fornecer informações específicas sobre a estrutura do meio. De acordo com as condições e proporções dos componentes do diagrama, pode-se delimitar regiões em que ocorre a formação de sistema homogêneo de característica isotrópica (sistemas microemulsionados e cristais líquidos de fase cúbica), anisotrópica (cristais líquidos de fase hexagonal e lamelar) e sistemas emulsionados comuns (OLIVEIRA et al., 2004).

Assim o diagrama ternário foi empregado com o objetivo de delimitar as condições experimentais da formação de cristais líquidos. Ele foi construído variando-se de 10 em 10% as concentrações de água, óleo de açaí e Procetyl AWS® obtendo-se 36 formulações. Após 24 horas da manipulação as emulsões foram inspecionadas visualmente com o propósito de investigar sua estabilidade física, características óticas e viscosas, para então realizar-se um mapeamento prévio do diagrama ternário.

Todas as emulsões apresentaram coloração verde, característica do óleo de açaí. A respeito da viscosidade, elas foram divididas em emulsões leitosas de alta viscosidade, sistemas de alta viscosidade com propriedades ressonantes, sistemas de média viscosidade com aspecto de gel e sistemas líquidos. A Tabela 7 descreve todas as características macroscópicas das formulações, 24 horas após a preparação.

Tabela 7: Resultado das formulações obtidas com auxílio do diagrama ternário

Formulação	Resultados
1	Separação de fases
2	Separação de fases
3	Separação de fases
4	Separação de fases
5	Separação de fases
6	Emulsão leitosa de alta viscosidade
7	Separação de fases
8	Separação de fases
9	Emulsão leitosa de alta viscosidade
10	Separação de fases
11	Separação de fases
12	Gel translúcido
13	Emulsão leitosa de alta viscosidade
14	Gel ressonante de alta viscosidade
15	Separação de fases
16	Separação de fases
17	Gel translúcido
18	Gel ressonante de alta viscosidade
19	Emulsão leitosa de alta viscosidade
20	Gel ressonante de alta viscosidade
21	Separação de fases
22	Emulsão líquida
23	Emulsão líquida
24	Emulsão leitosa de alta viscosidade
25	Gel ressonante de alta viscosidade
26	Gel ressonante de alta viscosidade
27	Emulsão leitosa
28	Separação de fases
29	Emulsão líquida
30	Emulsão líquida
31	Emulsão leitosa de alta viscosidade
32	Emulsão leitosa de alta viscosidade
33	Emulsão leitosa de alta viscosidade
34	Emulsão leitosa de alta viscosidade
35	Separação de fases
36	Separação de fases

A Figura 18 mostra o diagrama ternário água/Procetyl AWS[®]/ óleo de açaí. As áreas especificadas como SLI (sistema líquido isotrópico), CL (cristais líquidos) não mostraram sinais de instabilidade física. Diferente da área EI que é constituída por formulações que apresentaram separação de fases ou outro sinal de instabilidade física, como floculação ou cremeação. A área do diagrama identificada como E corresponde à sistemas emulsionados comuns.

Esses processos de instabilidade, observados nas formulações da área EI provavelmente foi produto das seguintes condições: fração volumétrica inadequada das fases, categoria química e concentração inadequada do emulsificante, tempo e velocidade de agitação inadequados e tempos de aquecimento e resfriamento impróprios para os sistemas (SILVA JÚNIOR, 2000).

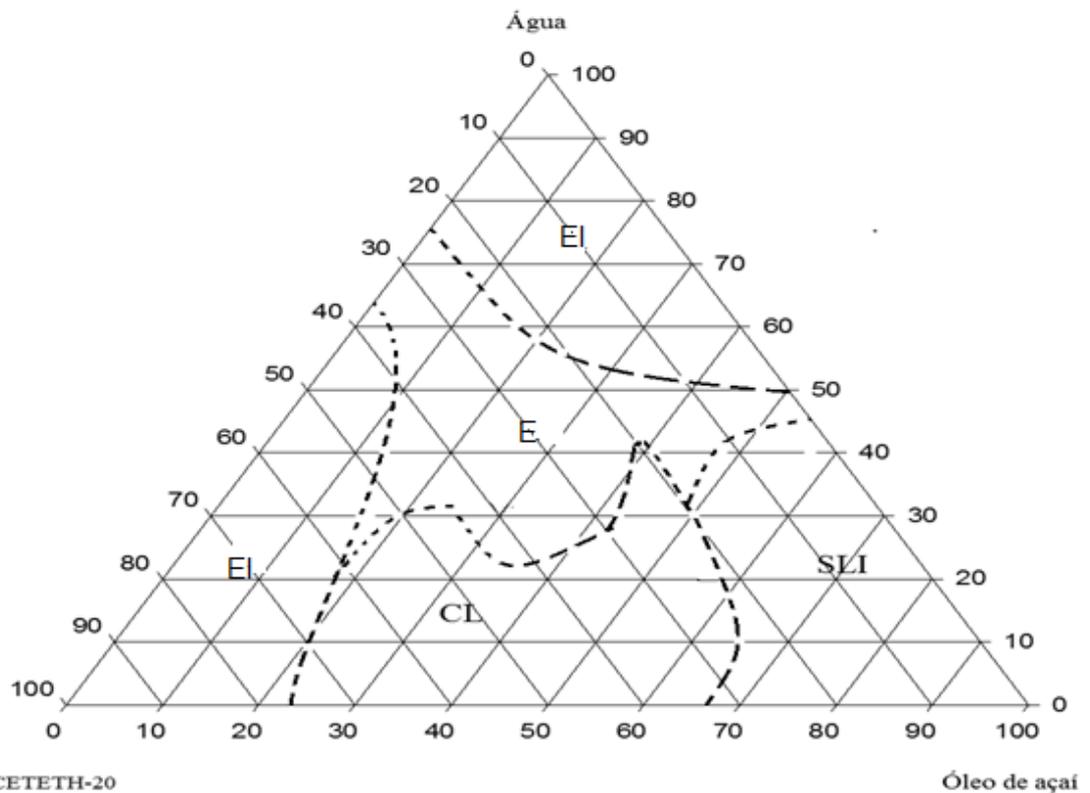


Figura 18: Diagrama ternário- SLI (sistemas líquidos isotrópicos); CL (cristais líquidos), E (emulsão) e EI (emulsão instável).

As formulações localizadas nas áreas do diagrama identificadas como CL e SLI foram submetidas à análise por MLP. Aquelas localizadas na área SLI são formulações líquidas e quando submetidas à microscopia de luz polarizada comportam-se como materiais isotrópicos. As formulações localizadas na área CL desviaram o plano luz revelando estruturas birrefringentes com textura característica de arranjos angulares na forma de “estrias”, característica de cristais líquidos de fase hexagonal (Figura 19). Algumas formulações presentes na área CL não desviaram o plano de luz polarizada, porém diferente das microemulsões, apresentaram-se como sistemas de alta viscosidade com ressonância. Tais características são atribuídas à cristais líquidos de fase cúbica (CARVALHO et al., 2013). A área do diagrama ternário não identificada é constituída por sistemas dispersos emulsionados.

Por serem sistemas isotrópicos a fase cúbica não é identificada por MLP, por isso vem-se empregando outras técnicas, como o espalhamento de raios-X a baixo ângulo (SAXs), com o objetivo de realizar esse procedimento de identificação de mesofases cúbicas de maneira mais segura. Através do SAXs obtêm-se informações

sobre o tamanho, forma, quantidade e o arranjo dos objetos espalhados na amostra. As curvas de SAXS para sistemas líquido cristalinos exibem picos, cujo número e razão entre as distâncias de correlação permitem determinar o arranjo que os átomos formam na matriz (CHORILLI et al., 2009; CARVALHO et al., 2013).

A formação de cristais líquidos ocorre quando a concentração do tensoativo é superior a CMC, os tensoativos com uma única cadeia de hidrocarboneto tendem a formar cristais líquidos a partir da concentração de 25 a 30% (MILAK e ZIMMER, 2014). O tensoativo utilizado, Procetyl AWS®, é classificado como não-iônico da classe dos polietilenos e polioxipropilenos e pode ser usado em preparações de uso tópico e em mucosas, segundo Rocha e Silva et al., (2010) numa concentração de até 60%, sem provocar danos ao usuário.

Neste trabalho foi observado a formação de cristais líquidos nas concentrações de 20 a 50% de tensoativo, as fases identificadas foram a hexagonal e a cúbica. As formulações F14 e F20 quando submetidas à MLP e não desviaram o plano de luz polarizada, mas são sistemas de alta viscosidade e apresentaram ressonância (Figura 19). Os cristais líquidos de fase cúbica são reconhecidos pela sua alta viscosidade e alguns autores os descrevem como géis ressonantes, porque quando tocados tem a propriedade de “vibrar” (SILVA JÚNIOR, 2000; WANG et al., 2006).

De acordo com Alam et al., (2010) existe pelo menos dois tipos de fase cúbica: descontínua e bicontínua. A fase descontínua ainda é fracionada em fase micelar I_1 e fase micelar reversa I_2 . A formação de cristais líquidos cúbicos ocorre em altas concentrações de fase aquosa e geralmente quando o sistema é constituído por tensoativos altamente hidrofílicos, tal como o Procetyl AWS®, que apresenta EHL 16 (Croda 2002). O aumento da quantidade de água em torno das cabeças polares (óxido de etileno) do tensoativo tende a promover organizações mais complexas e rígidas, tal como as mesofases cúbicas. Os mesmos autores, Alam et al., (2010), afirmam que quando trata-se de um tensoativo mais lipofílico geralmente há formação de um sistema micelar.

As formulações F18, F25 e F26 semelhante a F14 e F20, são sistemas de alta viscosidade que quando tocados também é observado a propriedade de ressonância, porém quando submetido à MLP observa-se “estrias” (Figura 19). Normalmente a fase hexagonal é formada quando há altas concentrações de tensoativo, estas formulações apresentam maiores concentrações de tensoativo e

menor concentração de fase aquosa que a F14 e F20, por isso sugere-se que estas formulações, F18, F25 e F26, podem estar em uma fase intermediária entre a fase hexagonal e fase cúbica (Tabela 8). Propondo-se uma futura análise de SAXs para a caracterização desses sistemas, a fim de identificar a real mesofase de tais sistemas.

Tabela 8: Constituição dos cristais líquidos

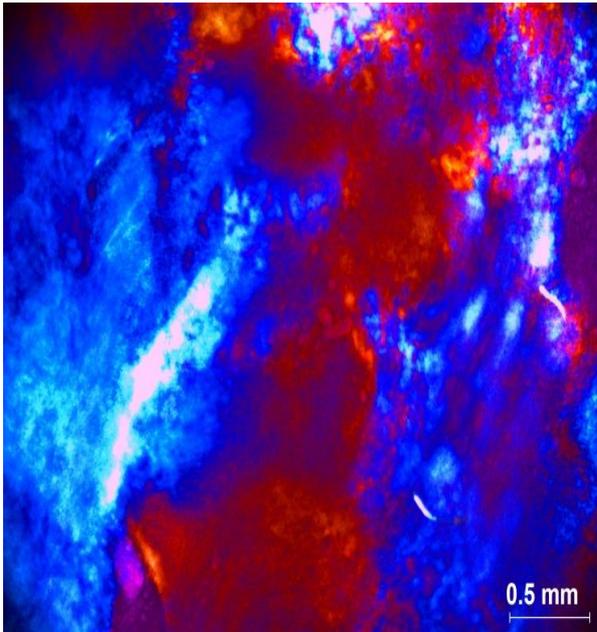
Formulações	Tensoativo (%)	Água (%)	Óleo de açaí (%)	Mesofases
12	40	20	40	Hexagonal
14	20	40	40	Cúbica*
17	50	20	30	Hexagonal
18	40	30	30	Cúbica*/ hexagonal
20	20	50	30	Cúbica*
25	40	40	20	Cúbica*/hexagonal
26	30	50	20	Cúbica*/hexagonal

*Sugestivo de cúbica por apresentar ressonância, porém é necessário avaliação por SAXS

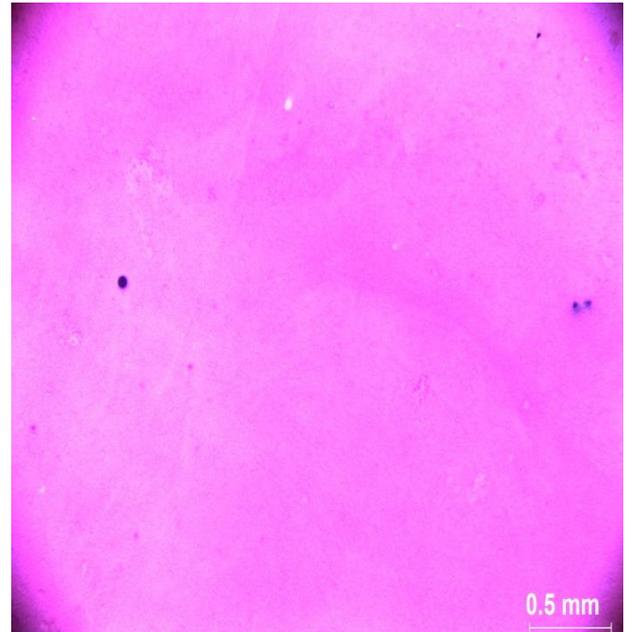
Por fim as formulações F12 e F17 foram caracterizadas como sistemas líquido cristalinos de fase hexagonal, tanto pelas suas características macroscópicas, aparência de gel, quanto pela suas características microscópicas, sistemas anisotrópicos com arranjos angulares com característica de “estrias” (Figura 19).

As mesofases hexagonal e cúbica obtidas, são de grande interesse como sistemas *drug delivery*, devido ao seu potencial excepcional como veículos de drogas. Estes sistemas são capazes de veicular fármaco hidrofílicos e lipofílicos. Alguns autores relatam que estes sistemas possuem características não-tóxicas, biodegradáveis e bioadesivas, podendo ser, por isso veículos de escolha para sistemas *drug delivery* de uso gastrointestinal, pulmonar, nasal, oral e retal (CLOGSTON e CAFFREY, 2005; GUO et al., 2010). A formulação 20, por apresentar menor quantidade de tensoativos, portanto ser mais segura, melhor apresentação

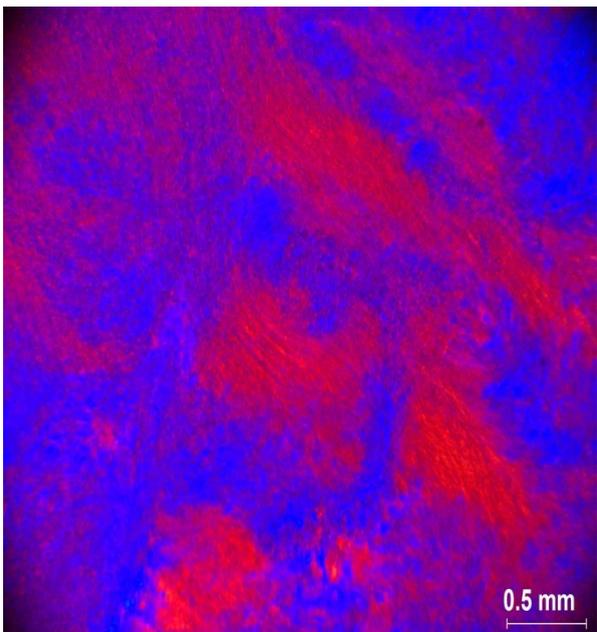
física, maior quantidade de água, pouca quantidade de óleo, o que a torna mais barata, poderia ser explorada em outros estudos a fim de ser analisada suas características bioadesivas e sua possibilidade de ser empregada como um sistema de liberação prolongada de drogas.



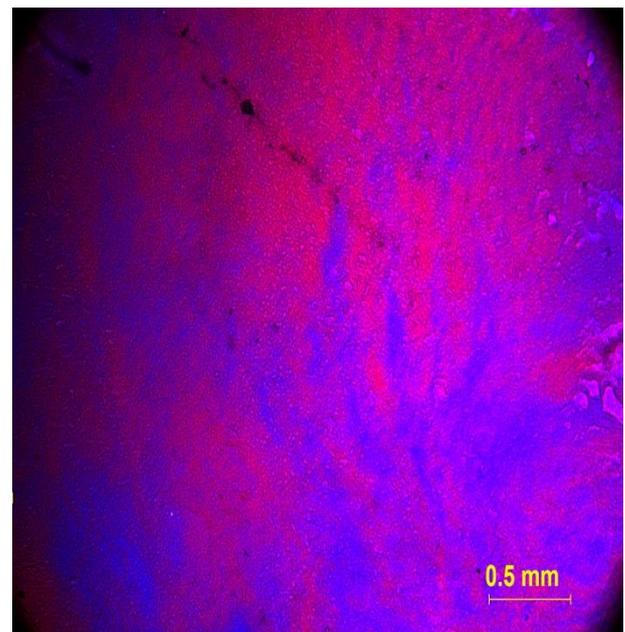
F 12 “estrias” sistema anisotrópico



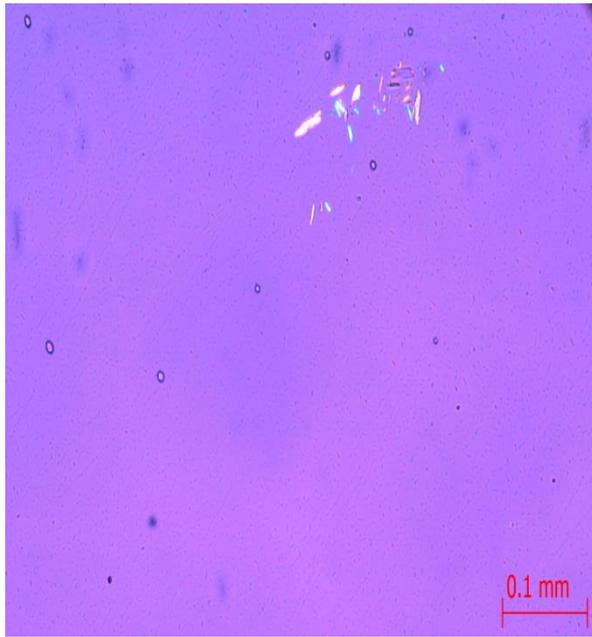
F 14 campo escuro sistema isotrópico



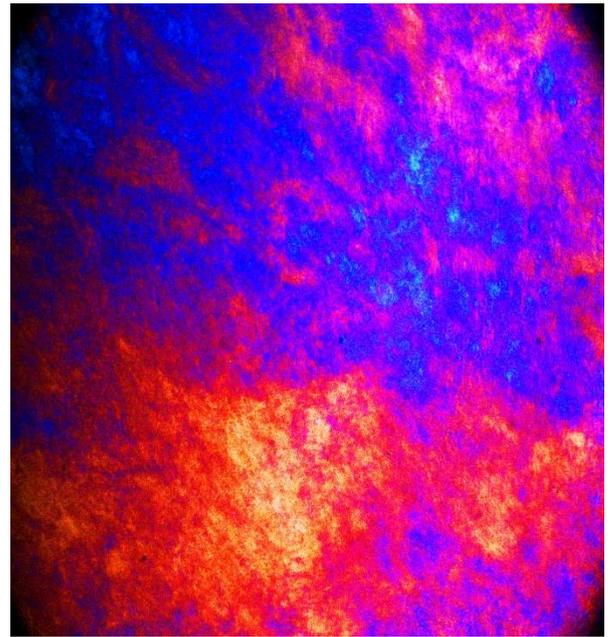
F 17 “ estrias” sistema anisotrópico



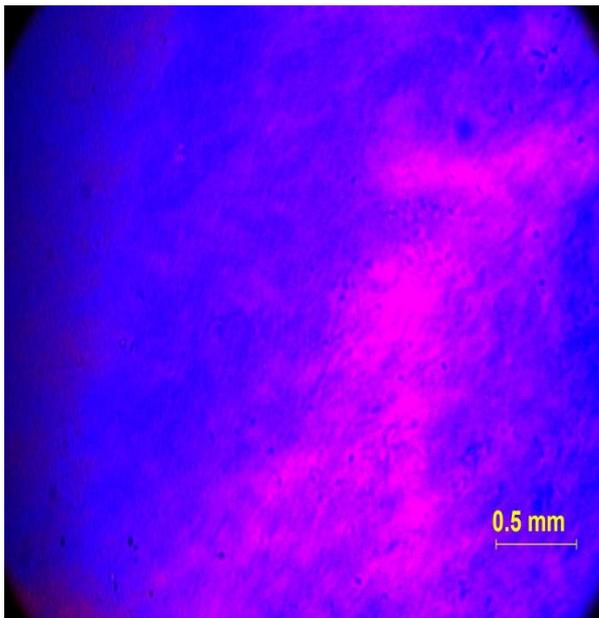
F 18 “estrias” sistema anisotrópico



F 20 campo escuro sistema isotrópico



F 25 "estrias" sistema anisotrópico



F 26 "estrias" sistema anisotrópico

Figura 19: Fotomicrografias dos sistemas líquido cristalino

5.6 Caracterização reológica

O conhecimento do comportamento reológico dos produtos farmacêuticos é essencial durante o desenvolvimento farmacotécnico. Pois várias etapas deste são influenciadas pela reologia da formulação, tais como, o envase, a homogeneização, a escolha da embalagem, a remoção do roduto da embalagem antes da aplicação e ainda seu comportamento *in vivo* (LEE et al., 2009).

A reologia da emulsão é uma manifestação direta da organização molecular do sistema (TADROS, 2013). Por isso, a caracterização reológica, junto com os resultados da MLP, permitiu uma melhor compreensão sobre o nível de organização interna das formulações. Através da análise da Figura 20, que traz o comportamento reológico dos sistemas líquido cristalinos, observa-se que as curvas que traduzem o comportamento reológico, das formulações F14, F20 e F26, a tensão de cisalhamento varia de acordo com a força de deformação empregada, caracterizando um fluido não-newtoniano (Figura 20).

Quando aplicada-se uma força de cisalhamento nota-se que a viscosidade do sistema diminui de acordo com o aumento da intensidade da força, esse fato, e o valor do índice de fluxo (n) ser inferior a 1 é indicativo de pseudoplasticidade.

Observa-se também, que para escoar essas formulações necessitam de uma força mínima para começar o escoamento, denominado ponto de escoamento, esse comportamento é observado nos plásticos de Bingham. Segundo Barnes (2000) esses fluidos se comportam como um sólido sob condições estáticas, e necessitam de uma força mínima para iniciar o escoamento. Isso pode ser atribuído à formação de uma rede tridimensional (LEE et al., 2009).

As formulações F18 e F26 quando analisadas, não foi possível verificar o comportamento reológico, por conta de sua alta viscosidade o reômetro utilizado para análise não teve condições técnicas de prosseguir a análise e gerar um resultado. As formulações F12 e F17 quando foram submetidas a uma força de cisalhamento separam de fase e não apresentam resultado conclusivo; assim as amostras não seguiram no estudo.

Segundo Wang et al. (2006), os cristais líquidos de fase cúbica são suficientemente rígidos e não fluem até que seja aplicada uma força sobre eles; têm sido referidos entre outras coisas, como sistemas isotrópicos de alta viscosidade, gel viscoelástico e géis ressonantes. Seu comportamento reológico é semelhante ao de

sólidos em razão de sua organização tridimensional, que tornam esses sistemas altamente viscosos.

As formulações revelaram área de histerese (Figura 20). A área de histerese é o espaço entre a curva descendente e a curva ascendente das curvas de fluxo, quanto maior for esta variável maior o grau de tixotropia do sistema. Um material tixotrópico tem sua viscosidade aparente diminuída quando aplica-se uma força de cisalhamento, porém, com a diminuição dessa força a viscosidade aparente volta a ser como era antes da aplicação da força (Lee et al., 2009).

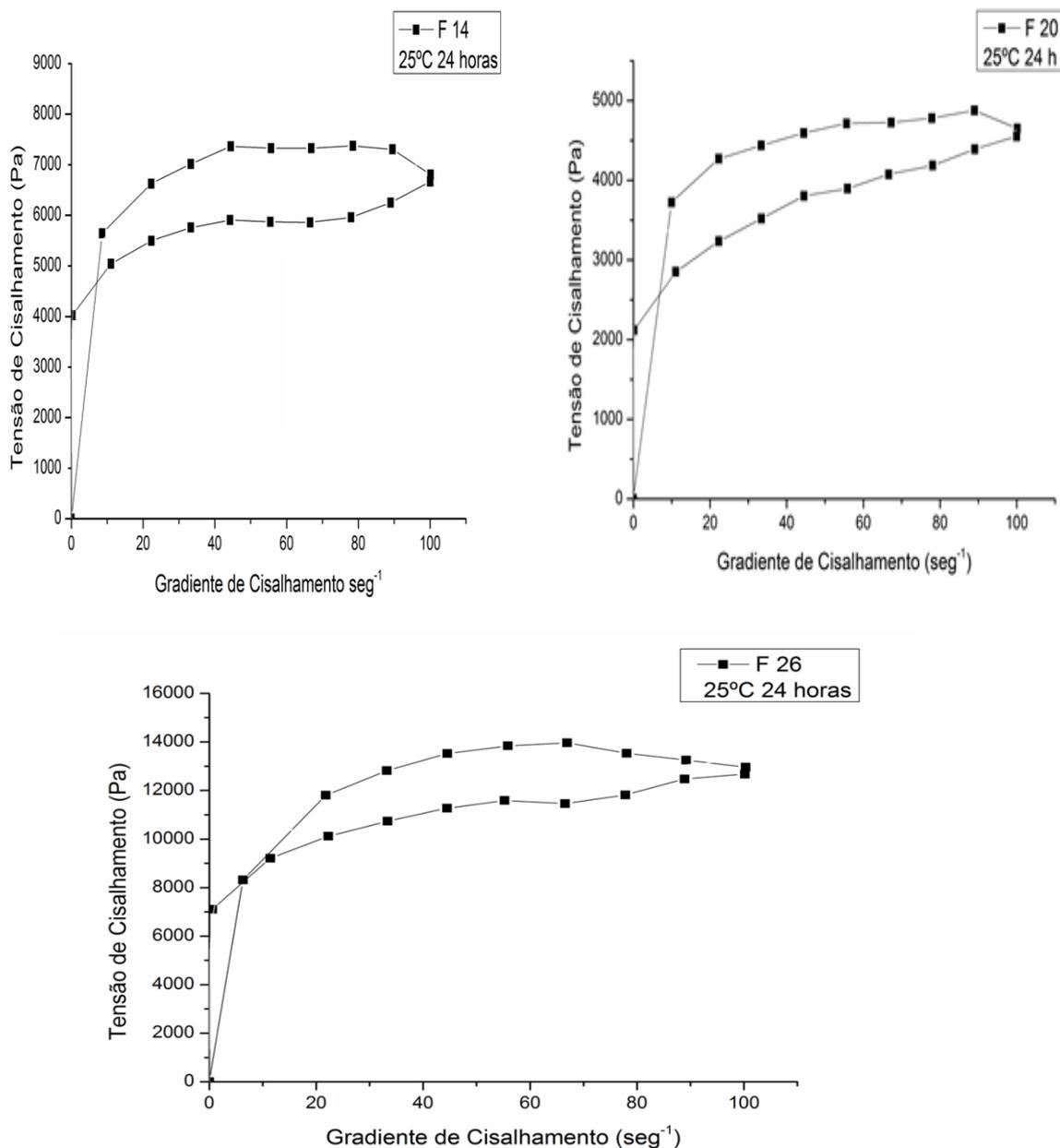


Figura 20: Reogramas das formulações F14, F20 e F26

Na dermocosmética a tixotropia é desejável, pois os produtos tixotrópicos tornam-se mais fluidos com aplicação da taxa de cisalhamento, isso ajuda a espalhar o produto no local de aplicação, quando a força é retirada o produto volta ao normal evitando que este flua sobre a pele (PIANOSVIKI, 2008). Produtos tixotrópicos também são importantes sistemas de *drug delivery*, pois tendem a permanecer mais tempo no local da administração, aumentando a biodisponibilidade sistêmica do fármaco (LEE et al., 2009).

5.6 Estudos de estabilidade

De acordo com a Farmacopeia Americana (USP, 2004), estabilidade pode ser definida como a capacidade de um produto manter dentro de limites especificados, as mesmas propriedades e características que possuía quando de sua fabricação durante o seu período de armazenamento e uso.

A estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem (BRASIL, 2005).

Quando fala-se em sistemas emulsionados a instabilidade física pode se manifestar através de três maneiras: cremação, floculação e coalescência. A cremação é resultado da influência de forças externas sobre o sistema emulsionado, geralmente a força gravitacional e centrípeta. Essas forças excedem o movimento Browniano das gotículas, que tendem a depositar-se na parte inferior (sedimentação) ou superior (cremação) da formulação, dependendo da densidade destas em relação à fase externa (TADROS, 2013). A floculação ocorre quando as forças de repulsão entre as gotículas diminuem e estas se agrupam, entretanto sem aumentar de tamanho. Diferente da cremação e da floculação que são processos reversíveis, a coalescência leva a total separação das fases da emulsão, ocasionada pela ruptura dos filmes em volta das gotículas, que tendem a juntar-se em gotículas maiores até a total separação de fases (PIANOVSKI et al., 2008; TADROS, 2013).

À medida que as emulsões se tornam instáveis, suas características físico-químicas variam. Para verificar tais variações pode-se determinar o valor do pH,

viscosidade, densidade, condutividade elétrica, umidade, tamanho da partícula, entre outros (ANVISA, 2004).

Os testes de estabilidade preliminar são importantes para auxiliar na triagem de formulações. A centrifugação enquadra-se nesta categoria. Quando centrifuga-se um sistema emulsionado pode-se verificar se há possibilidade de haver coalescência ou cremação com aquele sistema, já que a centrifugação simula a ação da gravidade sobre aquele sistema (FERRARI e ROCHA-FILHO, 2011; TADROS, 2013). Neste trabalho todas amostras que não separaram no intervalo de 24 horas foram submetidos a ciclo de centrifugação, aquelas que apresentaram separação de fases foram retiradas do estudo.

A avaliação macroscópica também se enquadra como um teste de triagem. As formulações são analisadas quanto a sua aparência física, isso não significa apenas avaliar sinais instabilidade física, mas também sua estética. Avalia-se também a cor e o odor das formulações, por isso pode-se dizer que todas apresentaram tons de verde, algumas verde mais claro outras mais escuro. Essa tonalidade deve-se ao óleo de açaí rico em clorofilas. Todas as formulações tinham o odor característico do óleo de açaí, e mesmo depois de 30 dias armazenadas em estufa numa temperatura de 45°C o odor não modificiou.

A verificação do pH foi outro teste de estabilidade preliminar, este foi realizado nas primeiras 24 horas e no 7º e 30º dias. A Tabela 9 mostra o resultado do pH nas primeiras 24 horas, 7º e 30º dias, através desta tabela observa-se que matematicamente não houve muita variação no pH das formulações, com exceção daquelas armazenadas em temperatura de 45°C. Provavelmente isso aconteceu por conta da temperatura de armazenamento, segundo Masmoudi et al., (2005) a diminuição do pH pode representar uma oxidação da fase oleosa com formação de hidroperóxidos ou mesmo a hidrólise de triglicérides levando à formação de ácidos graxos livres.

A formação de ácidos graxos livres, depende das condições de armazenamento, da exposição à luz do amadurecimento do fruto entre outros. Segundo Coimbra e Jorge (2011) o fato do óleo de açaí ser extraído da polpa do fruto contribui para o aumento do índice de acidez, isso porque na polpa há enzimas que iniciam o processo de degradação dos triacilglicerois, mesmo antes da extração do óleo. O aumento do índice de acidez pode ser acompanhado por alteração nas características organolépticas do óleo, dependendo do nível de oxidação, e,

consequentemente, da formulação obtida através deste, porém não foi percebido nenhuma alteração de cor ou odor nas formulações armazenadas na estufa.

Tabela 9: Resultado do pH da formulações

Período	Amostra	Temp. Ambiente	Estufa	Geladeira
24 horas	14	6,5 ±0,050	-	-
	20	7,2±0,50	-	-
	26	6,8±0,20	-	-
7 dias	14	6,4±0,30	7,21±0,10	6,48±0,030
	20	6,32±0,40	7±0,010	6,94±0,10
	26	6,55±0,20	7,18±0,10	7,05±0,120
30 dias	14	7,05±0,080	5,7±0,50	6,68±0,30
	20	7,02±0,20	5,9±0,50	7,1±0,210
	26	6,99±0,40	5,8±0,090	7,2±0,20

A determinação do comportamento reológico das formulações foi realizado nas primeiras 24 horas e nos 7^o e 30^o dias. As análises reológicas são fundamentais para se obter informações da estabilidade física e consistência do produto. As propriedades sensoriais dos produtos farmacêuticos são características fundamentais e muitas destas estão, muitas vezes, relacionadas com as propriedades reológicas (WERTEL et al., 2014)

A Tabela 10 apresenta os índices de fluxo e de consistência (k) das formulações durante o período de armazenamento. Observa-se que o índice de consistência é bem alto, isso significa que tais formulações apresentam alta viscosidade, pois o índice de consistência representa a resistência do fluxo ao escoamento, portanto quanto maior for este valor maior a viscosidade do sistema (BARNES et al., 2000).

Tabela 10: Valores dos índices de fluxo e consistência das formulações

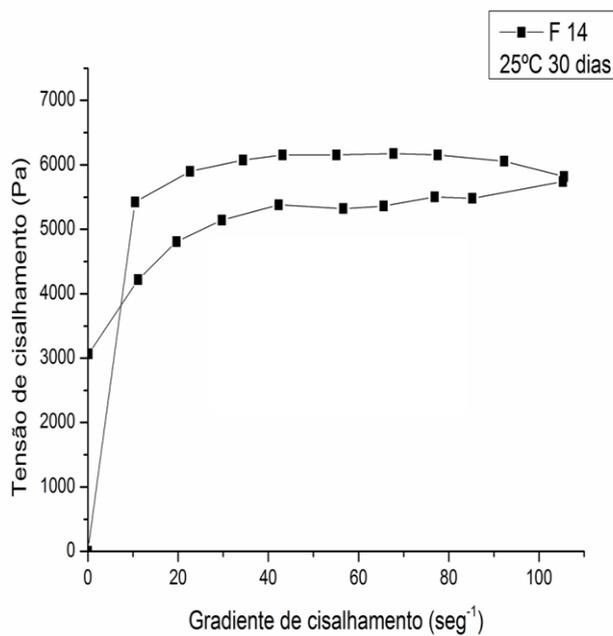
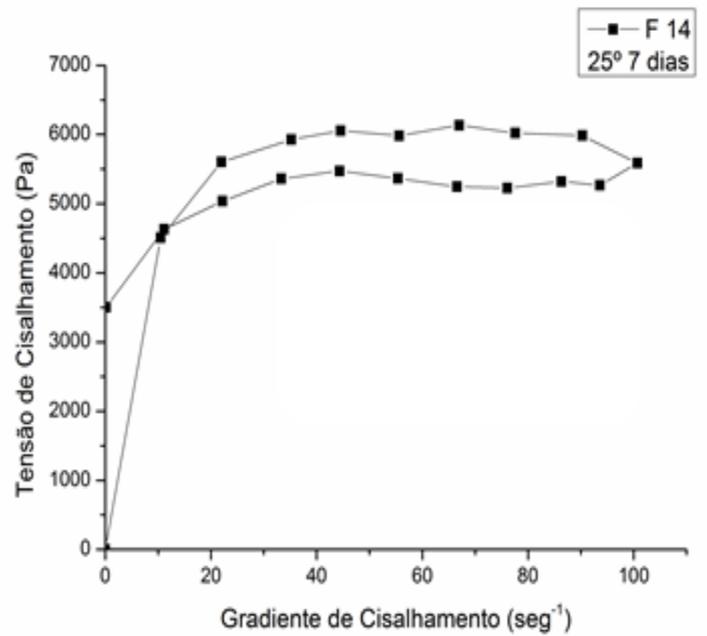
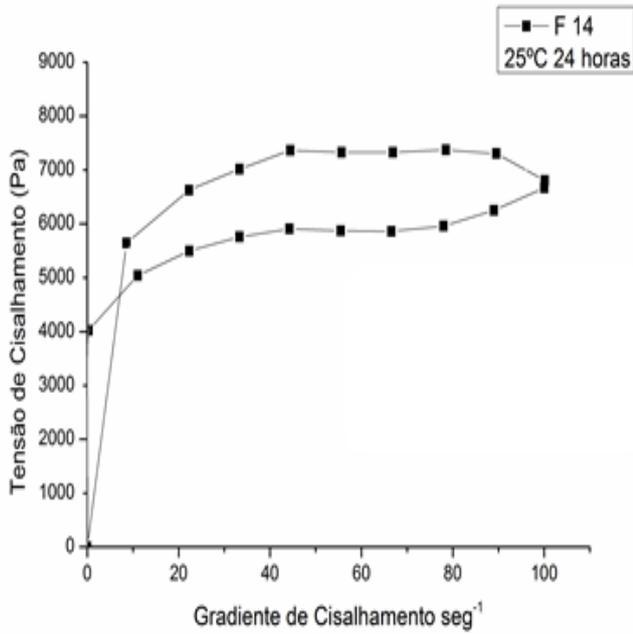
Condições	Período	Índice de consistência (k)		
		F 14	F 20	F 26
Ambiente	24 horas	4516,86	2508,75	7237,09
	7 dias	4085,23	2329,00	6822,59
	30 dias	3931,46	2079,25	6948,63
Estufa	7 dias	3684,18	2299,62	6814,27
	30 dias	3707,2	2202,73	5449,48
Geladeira	7 dias	3702,6	3148,64	7594,27
	30 dias	3258,87	2500,88	6611,99

Estatisticamente não houve variações nos índices de consistência das formulações em estudo, ou seja, os índices de consistência não apresentaram diferença significativa ($p < 0,05$) da primeira à última semana de armazenamento em diferentes condições de temperatura (Tabela 10). Estes resultados configuram que não houve alteração na viscosidade durante o período de armazenamento, evidenciando a estabilidade física das formulações durante o tempo armazenado (PIANOVISKI et al., 2008).

As Figuras 21, 22 e 23, referem-se ao comportamento reológico das formulações durante todo o período de armazenamento nas diferentes condições estabelecidas. A análise dessas Figuras nos permite concluir que não houve alteração do comportamento reológico das formulações durante o estudo de estabilidade. Observa-se também que todas as formulações mantiveram suas áreas de histerese, sem grandes alterações durante o período de armazenamento nas condições em que foram armazenadas.

Outro ponto analisado foi as tensões de cisalhamento inicial. Avaliou-se se houve variação entre as tensões de cisalhamento inicial das formulações armazenadas em diferentes temperaturas. Os resultados da ANOVA revelaram que esses pontos são significativamente diferentes ($p > 0,05$), ou seja, existe diferença

entre as tensões, e o primeiro fator a ser levado em consideração é a temperatura, esta tem influência direta sobre o comportamento reológico dos fluidos.



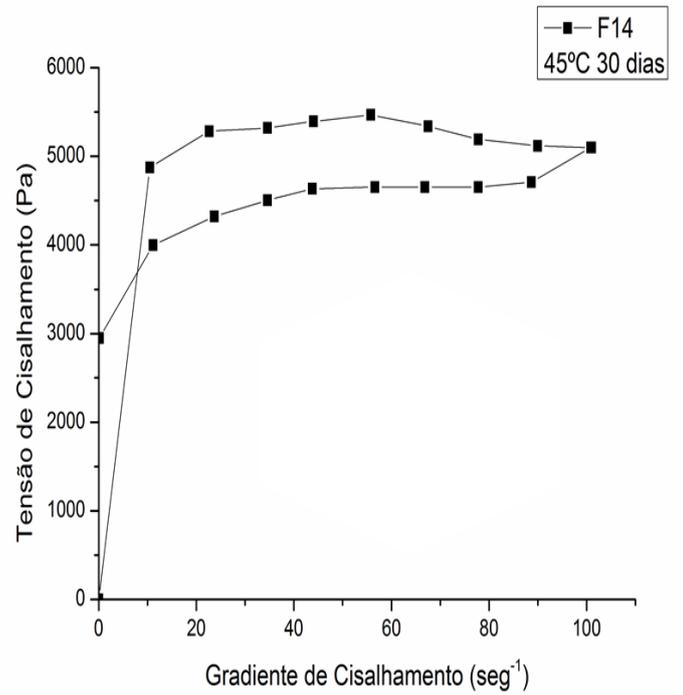
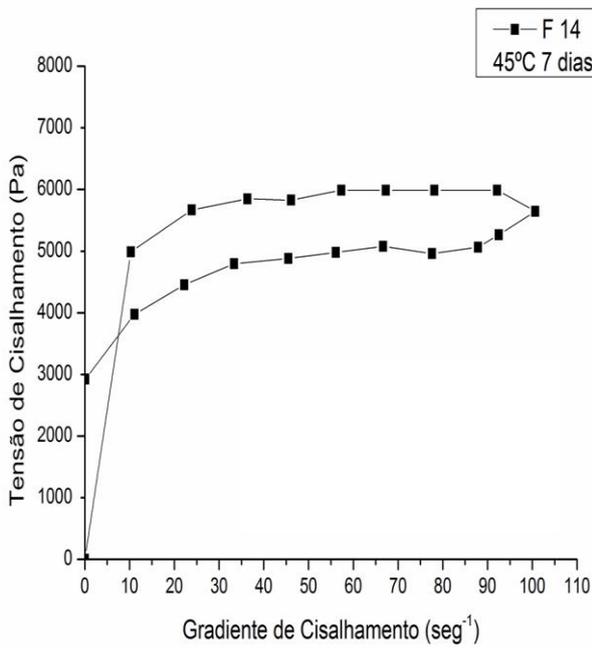
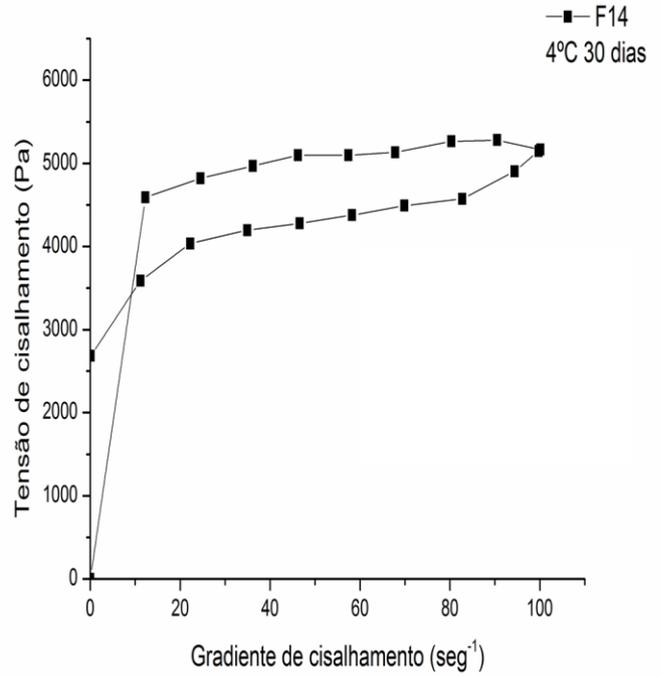
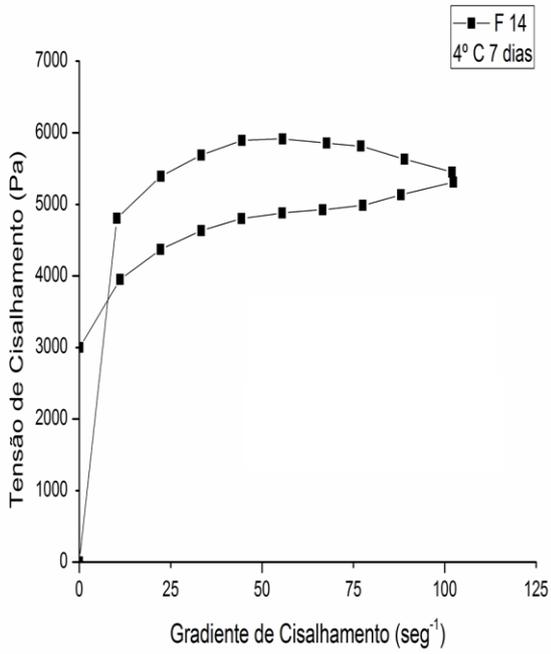
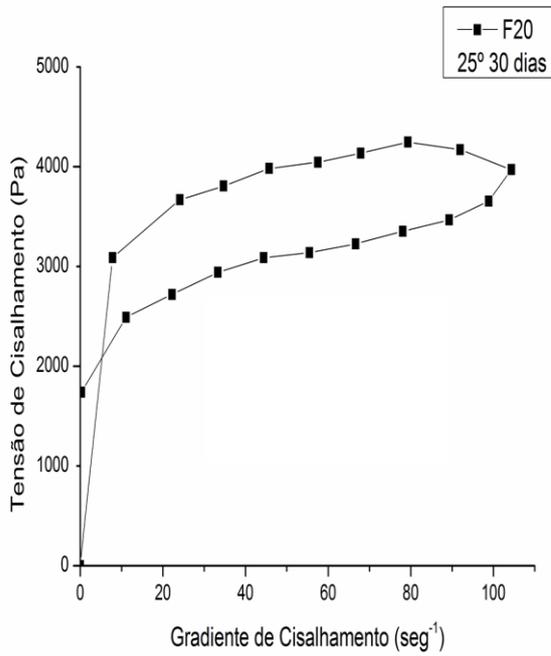
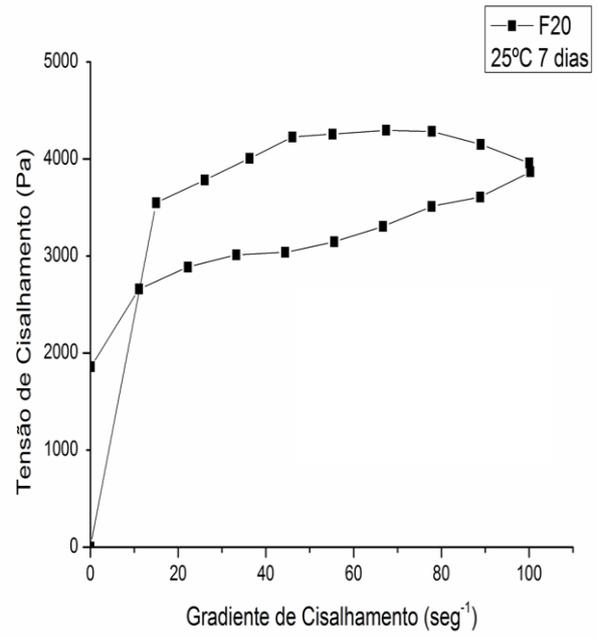
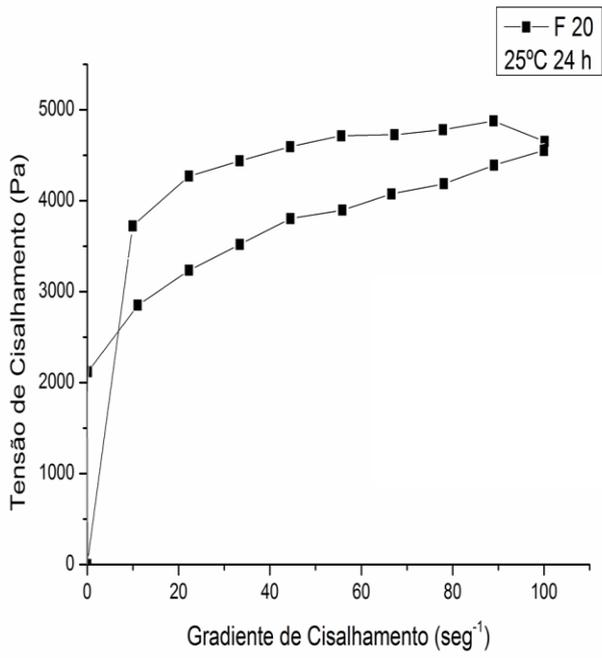


Figura 21: Reogramas da amostra F14 submetidas à diversas faixas de temperatura



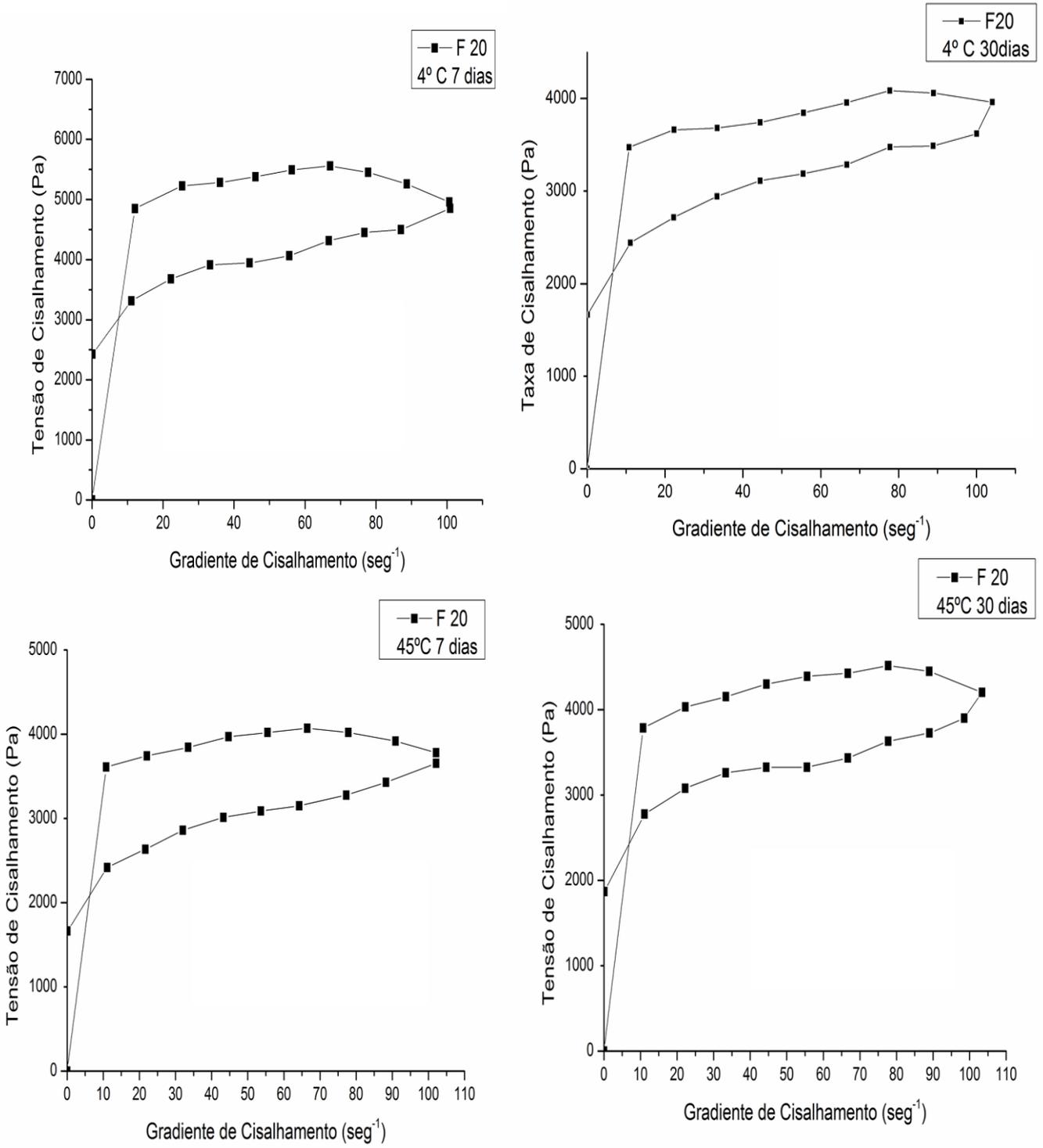
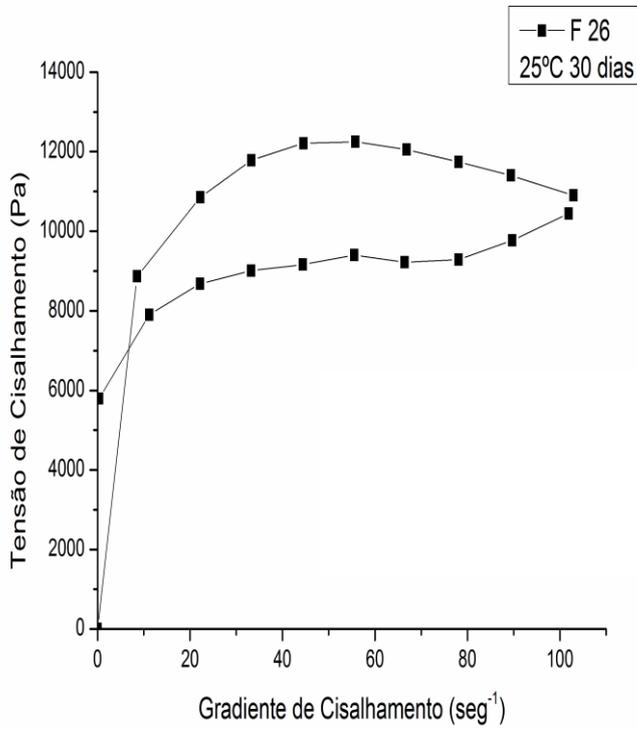
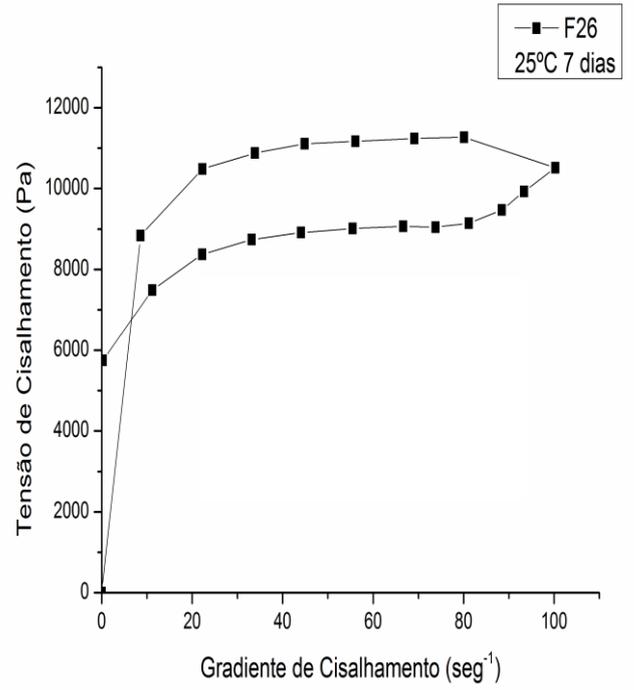
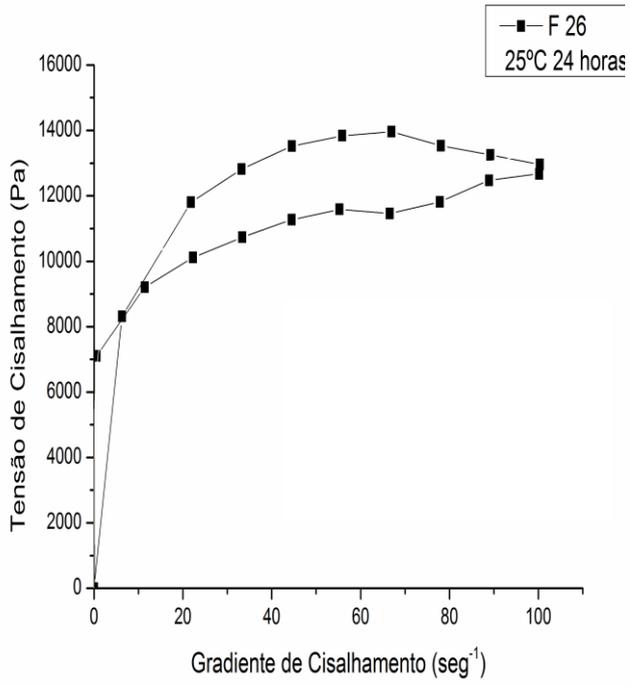


Figura 22: Reogramas das amostras F 20 submetidas à diversas faixas de temperatura.



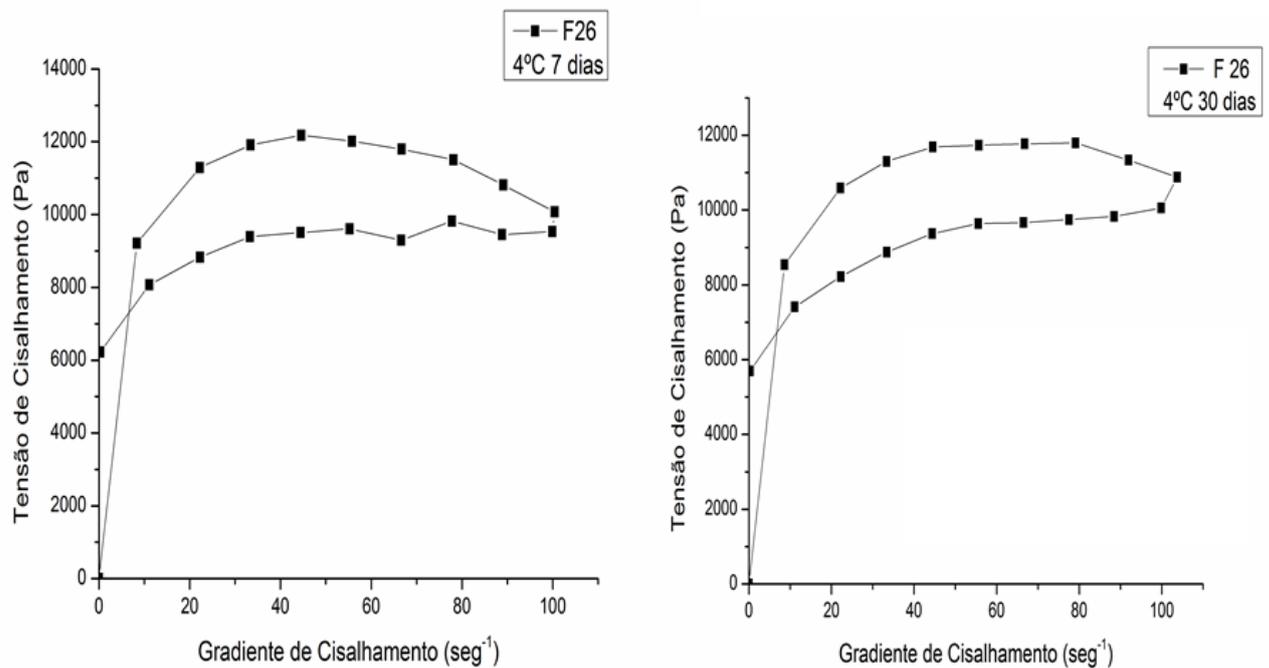


Figura 23: Reogramas das amostras F26 submetidas à diversas faixas de temperatura.

Tabela 11: Tensão de cisalhamento (Pa) inicial das formulações

Condições	Período	Tensão de cisalhamento (Pa)		
		F14	F20	F26
Ambiente	7 dias	504249	383026	914417
	30 dias	546649	370250	886776
Estufa	7 dias	461954	347318	873520
	30 dias	493404	236573	642286
Geladeira	7 dias	564249	371353	9122738
	30 dias	523244	37025	854774

F14 7º dia de armazenamento ($p > 0,05$), F14 30º dia de armazenamento ($p > 0,05$), F20 7º dia de armazenamento ($p > 0,05$), F20 30º dia de armazenamento ($p > 0,05$), F26 7º dia de armazenamento ($p > 0,05$), F26 30º dia de armazenamento.

Portanto não foi observado processos de instabilidade nas formulações em estudo. Isso pode ser atribuído à estabilidade das emulsões com cristais líquidos, estes aumentam a resistência mecânica da interface óleo água (PASQUALI, et al., 2008).

As fotomicrografias das formulações revelou campo escuro, característico das fases cúbicas. Além disso, observou-se que apesar de estarem armazenadas em diferentes condições de temperatura, durante o período de 30 dias, as formulações ainda apresentavam ressonância e seu comportamento reológico estava semelhante ao observado nas primeiras 24 horas, isso nos leva à ainda classifica-las como mesofases cúbicas, porém acrescenta-se que há necessidade de análises por SAXs.

6. CONCLUSÕES

- A caracterização físico-química do óleo de açaí revelou que este apresenta-se dentro dos limites recomendados, apresentando índice de acidez 3,66mg KOH/g; índice de iodo de 71 $\text{gI}^2/100\text{g}$; índice de refração 1,46; densidade 0,952g/mL e índice de saponificação 199mg KOH/g;
- A cromatografia gasosa evidenciou que o óleo de açaí é constituído principalmente de ácido oleico, linoleico e palmítico;
- A espectroscopia na região do infravermelho revelou bandas características dos grupos funcionais existentes nas cadeias carbônicas dos ácidos graxos, tais como grupamentos carbonilas, ligações carbono-hidrogênio de cadeias carbônicas saturadas e insaturadas e ligações esteres presentes nos triacilgliceróis;
- A avaliação da estabilidade oxidativa do óleo revelou que este apresenta um tempo de indução acima de 10 horas;
- A termogravimetria evidenciou apenas um evento, provavelmente decorrente da degradação dos ácidos graxos, localizado na faixa de temperatura de 241,71 à 481,14°C;
- Os estudos de pré-formulação não revelaram qualquer indício de interação química entre o óleo de açaí e o Procetyl AWS®;
- O diagrama de fases foi uma ferramenta útil para a obtenção dos sistemas líquido-cristalino, ele permitiu demonstrar graficamente os diversos sistemas formados a partir da interação entre o óleo, o tensoativo e a água;
- Além de sistemas líquido cristalino foi observado uma área composta de sistemas líquidos isotrópicos, possivelmente são microemulsões. As microemulsões também são sistemas de interesse no estudo de desenvolvimento de medicamentos, estas formulações podem ser exploradas em um outro estudo;
- Foram identificadas mesofases lamelar e cúbicas, estas apresentaram comportamento reológico característico de fluidos pseudoplásticos;
- A formulação 20 apresentou as mais vantagens que as demais, sendo esta mais barata, mais segura e com melhor apresentação física. Esta formulação tem grande potencial para ser explorada em outros estudos;

- Os estudos de estabilidade mostrara que os sistemas líquidos cristalinos matém as mesmas características físicas durante 30 dias de armazenamentos em diferentes condições de temperatura.

REFERÊNCIAS

- AGRA, M. F.; FREITAS, P. F.; BARBOSA FILHO, J. M. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17(1), 2007.
- ALAM, M. M.; SUGIYAMA, Y.; WATANABE, K.; ARAMAKI, K. Phase behavior and rheology of oil-swollen micellar cubic phase and gel emulsions in nonionic surfactant systems. **Journal of Colloid and Interface Science**, n. 341, p. 267–272, 2010.
- ALAM, M. M.; ARAMAKI, K. Liquid Crystal-based emulsions progress and prospects. **Journal of óleo Science**. Vol. 63, p. 97-108, 2014.
- ALICE, L.; RUPPENTHAL, J. E.; BECK, R. C. R. A inovação em nanotecnologia farmacêutica no bloco econômico do BRIC. **Revista Ciência e Tecnologia**, v.14, n.24/25, p.65-76, jan./dez. 2011.
- ALVES, J. A. ; CARVALHO, A. D. Família Arecaceae, palmeiras no município de Lavras, MG. **Cerne**, Lavras, v. 16, n. 2, p. 163-170, abr./jun. 2010.
- AMERICAN OIL CHEMISTS SOCIETY. **Official Methods and recommend practices of the American oil Chemists Society**. 4th ed. Champaign: A.O.C.S. Official Methods Ce 1-62; 1995.
- ANDRADE, F. F.; SANTOS, O. D. H.; OLIVEIRA, W. P.; ROCHA FILHO, P. A. . Influence of PEG- 12 dimethicone addition on stability and formation of emulsions containing liquid crystals. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 29, p. 211-218, 2007.
- ANSEL, H.C.; POPOVICH, V.G.; ALLEN, Jr. L.V. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6ª ed. São Paulo: Editoral Premier, 2000.
- ANTONIASSI, R. Métodos de avaliação da estabilidade oxidativa de óleos e gorduras. **B. CEPPA**, Curitiba, v. 14, n. 9, p 353-380. 2001.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. Brasília: ANVISA, 2004. v.1, 52 p.
- BARATA, G. Sobram razões para transformar biodiversidade em produtos. **Inovação Uniemp** [online]. Campinas, vol. 1, n. 3, p. 38-39, 2005. Disponível em: <http://inovacao.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180823942005000300023&lng=en&nrm=is>. Acesso em: 05 Jan. 2015.
- BARNES, H. A.; HUTTON, J. F.; WALTERS, K. F. R. S. **An introduction to rheology**. Elsevier Science Publishers, 3º ED. 1993.
- BARNES, H. A. **A handbook of elementary rheology**. University of Wales Institute of Non-Newtonian. Fluid Mechanics, Aberystwyth. 2000.
- BARRETO, C. L.; SILVA, G. V.; PENA, A.: "Análise de viabilidade econômica: um estudo aplicado a estrutura de custo da cultura do açaí no estado do Amazonas". **Observatorio de la Economía Latinoamericana**, Nº 161, 2012.

BAZZO, G. C.; SILVA, M. A. S. Estudo termoanalítico de comprimidos revestidos contendo captopril através de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 41, n. 3, jul./set., 2005.

BECHTOLD, I. H. Cristais líquidos: um sistema complexo de simples aplicação. **Revista Brasileira Ensino de Física**, v. 27, n. 3, p. 333-342, 2005.

BERNARDI, D. S.; PEREIRA, T.A. ; MACIEL, N. R. ; VIEIRA, G. S.; BORTOLOTO, J.; OLIVEIRA, G. C. ; ROCHA FILHO, P. A.. Formation and stability of oil-in-water nanoemulsions containing rice bran oil: in vitro and in vivo assessments. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 9, p. 44-50, 2011.

BLOISE, M. I. Óleos vegetais e especialidades da Floresta Amazônica. **Cosmetics e Toiletries**, v. 15, n. 5, p. 46- 56, set/out. 2003.

BUGNO, A.; BUZZO, A. A.; NAKAMURA, C. T.; PEREIRA, T. C.; MATOS, D.; PINTO, T. J. A. Avaliação da contaminação microbiana em drogas vegetais. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, vol. 41, n. 4, out./dez., 2005.

BORGES, G. S. C., GONZAGA, L. V., MANCINI FILHO, F. A. J.,J.; HELLER , M.; MICKE , G.; COSTA, A. C. O.; FETT, R. Protective effect of *Euterpe edulis* M. on Vero cell culture and antioxidant evaluation based on phenolic composition using HPLC-ESI-MS/MS. **Food Research International**, v 51. 363-369, 2013.

BORNE, J.; NYLAMDER, T.; KHAN, A. Phase behaviour and aggregate formation for the aqueous monoolein system mixed with sodium oleate and Ácido Oleico. **Langmuir**, v. 17, p. 7742-7751, 2001.

BRAVO, L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism and nutritional significance. **Nutrition Reviews**, New York, v. 56, n. 11, p. 317-333, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução - RDC Nº 270, de 22 de setembro de 2005. REGULAMENTO TÉCNICO PARA ÓLEOS VEGETAIS, GORDURAS VEGETAIS E CREME VEGETAL. Diário Oficial da União, 23, set. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução - RDC Nº 211, de 14 de julho de 2005. Estabelece a Definição e a Classificação de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, conforme Anexo I e II desta Resolução e dá outras definições. Diário Oficial da União, 23, jul. 2005.

BRINON, L.; GEIGER, S.; VALÉRIE, A.; DOUCET, J.; TRANCHANT, J. P.; COVARRAZE, G. Percutaneous absorption of sunscreens from liquid crystalline phases. **Journal Control Rel**, v. 60, p. 67-76, 1999.

CABO, M. E. R., MORAES, J. A. P. V. Efeitos da deficiência de água em plantas da *Euterpe oleraceae*. **Revista Brasileira de Botânica**. São Paulo, v. 23, n. 3, p. 225-230, set. 2000.

CAMARGO, E. C. G; FELGUEIRAS, C. A; MONTEIRO, A. M. V. A importância da modelagem da anisotropia na distribuição espacial de variáveis ambientais utilizando procedimentos. **Anais X SBSR**, Foz do Iguaçu, 21- 26 de abril 2001.

CARVALHO, D. F.; CARVALHO, A. C. Biodiversidade, Biotecnologia e Indústria de Fitoterápicos na Amazônia: uma alternativa para o Desenvolvimento Sustentável. In: **IX Encontro Nacional da Economia Ecológica**, Brasília-DF. IX Encontro Nacional da ECOECO, v. 1. p. 25-45, 2011.

CARVALHO, F. C; CAMPOS, M. L.; PECCINI, R. G.; GREMIÃO, M. P. D. Nasal administration of liquid crystal precursor mucoadhesive vehicle as an alternative antiretroviral therapy. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, n. 84, p. 219–227, 2013.

CHEN, Y; MA, P.; Gui, S. Cubic and Hexagonal Liquid Crystals as Drug Delivery Systems. **BioMed Research International**, v. 1, p. 1-12, 2014.

CHIME, S. A.; KENECHUKWU; ATAMA, P. A. Nanoemulsions — Advances in Formulation, Characterization and Applications in Drug Delivery. In: Sezer, D. **Nanotechnology and Nanomaterials "Application of Nanotechnology in Drug Delivery"**. Intechi, cap. 3, p. 77-126, 2014.

CHHABRA, R.P. **Non-Newtonian Fluids: An Introduction**. In: Rheology of complex fluids, DESHPANDE,A.P.; KUMAR, S.P.B.; KRISHMAN,J.M. Springer editor, New York, 2010.

CHEIKH-ROUHO, S., BESBES, S., HENTATI, B., BLECKER, C., DEROANNE, C., ATTIA, H. Nigella sativa L.: chemical composition and physicochemical characteristics of lipid fraction. **Food Chemistry**, v. 101, p. 673–681, 2007.

CHORILLI, M. PRESTES, P. S.; RIGON, R. B.; LEONARDI, G. R.; CHIAVACCI, L. A.; SCARPA, M. V. Desenvolvimento de sistemas líquido - cristalinos de co-polímero glicol e poliéter funcional siloxano. **Quim Nova**, v. 32, p. 1036-1040, 2009.

CHORILLI, M. Desenvolvimento e caracterização físico-química de sistemas nanoestruturados contendo palmitato de retinol: controle microbiológico, avaliação da segurança e eficácia no tratamento do envelhecimento cutâneo. 2007. 174f. **Tese (Doutorado)** – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas. 2007.

CIOCA, G.; CALVO, L. Liquid Crystal and cosmetics applications. **Cosmetics & toiletries**, v. 105, nº 5, p. 57-62.

CLOGSTON, J.; CAFFREY. M. Controlling release from the lipidic cubic phase. Amino acids, peptides, proteins and nucleic acids. **Journal Control Release**, v. 107, v. 1, p. 97-111. 2005.

COIMBRA, M. C.; JORGE, N. Characterization of the Pulp and Kernel Oils from *Syagrus oleracea*, *Syagrus romanzoffiana*, and *Acrocomia aculeata*. **Journal of Food Science**, v. 76, Nº. 8, 2011.

COÏSSON, N. J. D.; TRAVAGLIA, F.; PIANA G.; CAPASSO M.; ARLORIO M. *Euterpe oleracea* juice as functional pigment for yogurt. **Food Res Int** vol. 38, p. 847-853, 2005.

COLLINGS, P. J.; HIRD, M. **Introduction to liquid Crystal: chemistry and physics**. Angewandte Chemie International Edition in English, 1^o ed. 1997

COMISSÃO MUNDIAL SOBRE MEIO AMBIENTE E DESENOVLVIMENTO. **Nosso futuro comum**. Rio de Janeiro: Editora FGV, 1991

CORSINI M. S.; JORGE, N. Estabilidade oxidativa de óleos vegetais utilizados em frituras de mandioca palito congelada. **Ciênc. Tecnol. Aliment**, v. 26, p. 27-32, 2006

COSTA, M. N. F. S; MUNIZ, M. A. P.; NEGRÃO, C. A. B.; COSTA, C. E. F.; LAMARRÃO, M. L. N.; MORAIS, L.; SILVA JÚNIOR, J. O. C; COSTA., R. M. R. Characterization of *Pentaclethra maculoba* oil. **J. Thermal Anl. Calorim.**, p.12-28, 2013.

COSTA, R. S.; BRITO, N. A.; CAMELO, S. R. P.; RIBEIRO-COSTA, R. M.; BARBOSA, W. L. R.; COSTA, C. E. F.; SILVA JÚNIOR, J. O. C. Investigation of thermal behavior of *Heliotropium indicum* L. lyophilized extract by TG and DSC. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 111, p. 1959-1964, 2013.

CRODA DO BRASIL. Folha de informações de segurança de produto químico – FISPQ. **Procetyl AWS**, 2002.

DEL COMUNE, A. P. Thermal Analysis - Principles, applications and relevance in drug and medicaments. **Lecta-USF**, v. 17, n. 2, p. 87-94, jul.-dez. 1999.

DEL POZO-ISFRAN, D.; BRENES, C. H.; TALCOTT, S. T. Phytochemical composition and pigment stability of Açaí (*Euterpe oleracea*). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, p. 1539-1545, 2004.

DEMAN, J. M.; TIE, F.; deMAN, L. Formation of short chain volatile organic acids in the automated AOM method. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 64, n. 7, p. 993-996, 1987.

DI SERIO, M. TESSER, R. SANTACESARIA, E. Comparison of Different Reactor Types Used in the Manufacture of Ethoxylated, Propoxylated Products. **Ind Eng Chem Res**, v. 44, p. 9482-9489, 2005.

EL-HELA, A.; ABDULLAH, A. Antioxidant and antimicrobial activities of methanol extracts of some Verbena species: In vitro evaluation of antioxidante and antimicrobial activity in relation to polyphenolic content. **Journal of Applied Sciences Research**, n. 6, p. 683–689, 2010.

ELY, F.; Hamanaka, M. H. M. O; Mammana, A. P. Cristais líquidos colestéricos: a quiralidade revela as suas cores. **Químimica Nova**, v. 30, n. 7, São Paulo, 2007.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 5^a ed. Parte I. São Paulo, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010.

FAVACHO, H. A. S.; OLIVEIRA, R. B.; SANTOS, K. C.; BENEDITO J. L.; MEDEIROS, B. P.; SOUSA, P. J. C.; PERAZZO, F. F.; CARVALHO, J. C. T. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Euterpe oleracea* Mart., Arecaceae, oil. **Revisão brasileira de farmacognosia**, v. 21, n. 1, 2010

FERRARI, M.; ROCHA-FILHO, P. A. Multiple emulsions containing amazon oil: açai oil (*Euterpe oleracea*). **Revista brasileira de farmacognosia**, v. 21, p. 737-743, 2011.

FERREIRA, E. S.; LUCIEN, V. G.; AMARAL, A. S.; SILVEIRA, C. S. Physicochemical characterization of the fruit and oil extracted from tucuman (*Astrocaryum vulgare* Mart.). **Alim. Nutr.**, Araraquara, v. 19, n. 4, p. 427-433, out./dez. 2008.

FERREIRA, S. B.; FAZA, L. P.; HYARIC, M. L. A comparison of the physicochemical properties and fatty acid composition of indaiá (*Attalea dubia*) and babassu (*Orbignya phalerata*). **The Scientific World Journal**, 2012.

FERREIRA, S. N.; SAMPAIO, M. J. A. M. **Biodiversidade e conceitos tradicionais associados: implementação da legislação de acesso e repartição de benefícios no Brasil**. São Paulo. Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência, 2013, 360 p.

FONSECA M. M., YOSHIDA M. I. Análise térmica do óleo de linhaça natural e oxidado. **VÉRTICES**, v. 11, n. 1/3, 2009.

FORMARIZ, T. P.; URBAN, M. C. C.; A. A. SILVA-JUNIOR; GREMIÃO, M. D.; OLIVEIRA, A. G. Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistema de liberação de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, p. 301- 313, 2005.

GALLORI, S.; BILIA, A. R.; BERGONZI, M. C.; BARBOSA, W. L. R.; VINCIERI, F. F. Polyphenolic constituents of fruit pulp of *Euterpe oleracea* Mart. (açai palm). **Chromatographia**, v. 59, p. 739-743, 2004.

GORDON, A.; CRUZ, A. P. G.; CABRAL, L. M. C.; FREITAS, S. C.; TAXI, C. M. A. D.; DONANGELO, M. C.; MATTIETTO, R. A.; FRIEDERICH, M.; MATTA, V. M.; MARX., F. Chemical characterization and evaluation of antioxidant properties of Açai fruits (*Euterpe oleraceae* Mart.) during ripening. **Food Chemistry**, v. 133, p. 256–263, 2012.

GUNSTONE, F. D. **The Chemistry of Oils and Fats: Sources, Composition, Properties and Uses**. USA: CRC Press, 2004.

GUO, C., WANG, J.; CAO, F.; LEE, R. C.; ZHAI, G. Lyotropic liquid crystal systems in drug delivery. **Drug Discovery Today**, v. 15, N. 23/24, p. 1032-1040, 2010.

HEINRICH, M.; DHANJI, T., CASSELMAN, I. Açai (*Euterpe oleracea* Mart.)—A phytochemical and pharmacological assessment of the species' health claims. **Phytochemistry Letters**, nº 4, p. 10–21. 2011.

HYDE, S. T.; HOLMBERG K. **Handbook of Applied Surface and Colloid Chemistry**. Nova Iorque: John Wiley & Sons, 2001.

IONASHIRO, M. A.; GIOLITO, I. Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica. **Cerâmica**, São Paulo, v. 26, n. 121, p. 17-24, 1980.

JARDIM, M. A. G.; ANDERSON, A. B. Manejo de populações nativas de açazeiro no estuário amazônico. **Boletim de Pesquisa Florestal**, n. 15, p. 1-18, 1987.

JAVIDNIA, K.; PARISH, M.; KARIMI, S.; HEMMATEENEJAD, B. Discrimination of edible oils and fats by combination of multivariate pattern recognition and FT-IR spectroscopy: A comparative study between different modeling methods. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 104, p. 175–181, 2013.

KANG, J.; THAKALI, K. M.; XIE, C.; KONDO, M.; TONG, Y.; OU, B.; JENSEN, G.; MEDINA, M. B.; SCHAUSS, A. G.; WU, X. Bioactivities of açai (*Euterpe precatoria* Mart.) fruit pulp, superior antioxidant and anti-inflammatory properties to *Euterpe oleracea* Mart. **Food Chemistry**, v. 133, p. 671–677, 2012.

KANG, J.; XIE, C.; LI, Z.; NAGARAJAN, S.; SHAUSS, A. G.; WU, T.; WU, X. Flavonoids from açai (*Euterpe oleracea* Mart.) pulp and their antioxidant and anti-inflammatory activities. **Food Chemistry**, v. 128, p. 152–157, 2011.

KLEIN, T. **Desenvolvimento de sistemas nanoestruturados estabilizados com álcool cetílico etoxilado e propoxilado contendo fluconazol potencialmente ativo contra esporotricose**. Araraquara: Universidade Estadual Paulista, 2007. 114f. Dissertação (Mestrado em Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara.

KULKARNI, C. V. Lipid crystallization: from self-assembly to hierarchical and biological ordering. **Nanoscale**, v. 4, n. 5779, 2012.

KUNLE, O. F.; EGHAREVBA, H. O.; AHMADU, P. O. Standardization of herbal medicines-A review. **International Journal of Biodiversity and Conservation**, v. 4(3), p. 101-111, 2012.

LASMAR, D. J.; MACULAN, A. Emergência de atividades inovadoras na cadeia produtiva da fitoindústria no Amazonas. In: **XI Seminário de Gestão Tecnológica ALTEC, 2005, Salvador - BA**. XI Seminário de Gestão Tecnológica ALTEC, 2005. v. Único.

LAWRENCE, M. J. Surfactant Systems: Their use in drug delivery. **Chem. Soc. Rev**, n. 23, p. 417-424, 1994.

LEE, C. H.; MOTURI, V.; LEE, Y. Thixotropic property in pharmaceutical formulations. **Journal of Controlled Release**, v. 136, p. 88–98, 2009.

LEONARDIS, A.; MACCIOLA, V. Heat-oxidation stability of palm oil blended with extra virgin olive oil. **Food Chemistry**, v. 135, p. 1769–1776, 2011.

LICHTENTHÄLER, R.; BELANDRINO, R.; MAIA, J.; PAPAGIANNOPOULOS, M.; FABRICIUS, H.; MARX, F. Total antioxidant scavenging capacities of *Euterpe oleracea* Mart. (açai) fruits. **International Journal of Food Sciences Nutrition**, v. 56, p. 53-64, 2005.

LUBRANO, C.; ROBIN, J.; KHAIAT, A. Composition en acides gras, sterols, et tocopherols d'huiles de pulpe de fruits de six especes de palmiers de Guyane. **Oleagineux**, v. 49, p. 59-65, 1994.

MALONE, S. M; TRABELSI, S.; ZHANG, S.T.; LEE, R.; SCHWARTZ, D.K. Self-Assembly of Linactants: Micelles and Lyotropic Liquid Crystals in Two Dimensions. **Journal Phys. Chem. B**, v. 114, p. 8616-8620, 2010.

MANAIA, E. B.; KAMINSKI, R. C. K.; SOARES, C. P.; MENEAU, F.; PULCINELLI, S. H.; SANTILLI, C. V.; CHIAVACCI, L. A. Liquid crystalline formulations containing modified surface TiO₂ nanoparticles obtained by sol-gel process. **Journal Sol-Gel Sci Technol**, vol. 63, p. 251-257, 2012.

MANTOVANI, I. S. B.; FERNANDES, S. B.; FERNANDES, S. B. O.; MENEZES, F. S. Constituintes apolares do fruto do açai (*Euterpe oleracea* M. – Arecaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 13, supl., p. 41-42, 2003.

MASMOUDI, H.; LE DRÉAU, Y.; PICCERELLE, P.; KISTER, J. The evaluation of cosmetic and pharmaceutical emulsions aging process using classical techniques and a new method: FTIR. **Int. Journal Pharm.**, v. 289, n. 1/2, p. 117-131, 2005.

MATHEUS, M. E.; FERNANDES, S. B. O.; SILVEIRA, C.S.; RODRIGUES, V. P.; MENEZES, F. S.; FERNANDES, P. D. Inhibitory effects of *Euterpe oleracea* Mart. On nitric oxide production and iNOS expression. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 107, p. 291-296, 2006.

MATOS, J.; BLAIR, C. Cosméticos amazônicos: ingredientes que brotam das árvores, 2014. Disponível em: < <http://planetaorganico.com.br/site/index.php/cosmeticos-amazonicos/>>. Acesso em: 05 Jan. 2015.

MORAIS, G.G; SANTOS, O.D.H.; OLIVEIRA, W.P., ROCHA FILHO, P.A.. Attanment of o/w emulsions containing liquid Crystal from annatto oil (*Bixa orellana*), coffe oil, and tea tree oil (*Melaleuca aternifolia*) as oily phase using HLB and ternary phase diagram. **Journal of dispersion sciense and technology**, v. 29, p. 297-306, 2008.

MORETTO, E.; FETT, R. **Tecnologia de óleos e gorduras vegetais na indústria de alimentos**. São Paulo. Livraria Varela, 1998

NAGARAJAN, R. Molecular Packing Parameter and Surfactant Self-Assembly: The Neglected Role of the Surfactant Tail. **Langmuir** , v. 18, p. 31-38, 2002.

NASCIMENTO, R. J. S.; COURI, S.; ANTONIASSI, R.; FREITAS, S. P. Composição em ácidos graxos do óleo da polpa de açai extraído com enzimas e com hexano. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 30, nº2, p. 498-502, Jun., 2008.

NEHDI, I. A. Cupressus sempervirens var. horizontalis seed oil: Chemical composition, physicochemical characteristics, and utilizations. **Industrial Crops and Products**, v. 41, p. 381– 385, 2013.

NOGUEIRA, O. L.; CARVALHO, C.; MULLER, C.; GALVÃO, E.; SILVA, H.; RODRIGUES, J.; OLIVEIRA, M.; CARVALHO NETO, J. O.; NASCIMENTO, W.; CALVAZARRA, B. A **Cultura do açaí**. Brasília: Embrapa/Centro de Pesquisa Agroflorestal da Amazônia Oriental, 1995.

NUNES, K. M. **Caracterização química e físico-química e estudos preliminares de planejamento da formulação fitoterápica semi-sólida contendo tintura de *Calendula officinalis* L.** 2008. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Pará, Belém, 2008.

OLIVEIRA, A. G.; SCARPA, M. V.; CORREA, M. A.; CERA, L. F. R.; FORMARIZ, T. P. Microemulsões: estrutura e aplicações como sistema de liberação de fármacos. **Química Nova**, v. 27, n. 1, p. 131-138, 2004.

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E. C. L. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Química nova**, v. 34, N. 7, p. 1224-1230, 2011.

OLIVEIRA, M. S. P.; CARVALHO, J. E. U.; NASCIMENTO, W. M. O. **Açaí (*Euterpe oleracea* Mart.)**. Jaboticabal: Funep, v. 1, 52 p, 2000.

OSTROWSKA-LIGEZA, E.; BEKAS, W.; KOWALSKA, D.; LOBACZ, M.; WRONIAK, M.; KOWALSKI, B. Kinetics of commercial olive oil oxidation: Dynamic differential scanning calorimetry and Rancimat studies. **European Journal of Lipid Science and Technology**, v. 112, n. p. 2 268–274. 2010.

OTTO, A.; PLESSIS, J. D.; WIECHERS, J. W. Formulation effects of topical emulsions on transdermal and dermal delivery. **Int J Cosmet Sci**, v.31, p. 1–19, 2009.

PARDAUIL, J. J. R.; SOUZA, L. K. C.; MOLETTA, F. A.; ZAMIAN, J. R.; ROCHA FILHO, N.; COSTA, C. E. F. Determination of the oxidative stability by DSC of vegetable oils from the Amazonian área. **Bioresource Technology**, v. 102, p. 5873-5877, 2011.

PACHECO-PALENCIA, L. A.; TALCOTT, S. T.; SAFE, S.; MERTENS-TALCOTT, S. Absorption and Biological Activity of Phitochemical-Rich Extracts from Açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) Pulp and Oil in Vitro. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, p. 3593-3600, 2008 a.

PACHECO-PALENCIA, L. A.; MERTENS-TALCOTT, S.; TALCOOT, S. T. Chemical Composition, Antioxidant Properties, and Thermal Stability of a Phytochemical Enriched Oil from Açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) **Journal Agric Food Chemistry**, v, p., 2008b.

PACHECO-PALENCIA, L. A.; DUNCAN, C. E.; TALCOTT, S. T. Phytochemical composition and thermal stability of two commercial açai species, *Euterpe oleracea* and *Euterpe precatória*. **Food Chemistry**, v. 115, p. 1199–1205, 2009.

PATRAVALE, V. B.; MANDAWGADE, S. D. Novel cosmetic delivery systems: an application update. **Int Journal Cosmet Sci**, v. 30, p. 19–33, 2008.

PAZMINO-DURAN, E. A.; GIUSTI, M. M.; WROLSTAD, R. E.; GLORIA, M. B. A.. Anthocyanins from *Oxalis triangularis* as potential food colorants. **Food Chemistry**, v. 75, p. 211–216, 2001.

PIANOVSKI, A. R.; VILELA, A. F. G.; SILVA, A. A. S.; LIMA, C. G.; SILVA, K. K.; CARVALHO, V. F. M.; MUSIS, C. R. Uso do óleo de pequi (*Caryocar brasiliense*) em emulsões cosméticas: desenvolvimento e avaliação da estabilidade física. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas** vol. 44, n. 2, p. 249-251, abr./jun., 2008.

PINTO, T. J. A., KANEKO, T. M., OHARA, M. T. **Controle Biológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos**. Ed. Atheneu, 2003. p. 326.

PLOTKIN, M. J.; BALICK, M. J. Medicine uses of South American palms. **Journal Ethnopharmacol**, v. 10, n. 2, p. 157–179, 1984.

RIBEIRO C. R.; ANTUNES L. M. G.; AISSA A. F.; DARIN J. D. C.; De ROSSO V. V.; MERCADANTE A. Z.; BIANCHI M. L. P. Evaluation of the genotoxic and antigenotoxic effects after acute and subacute treatments with açai pulp (*Euterpe oleracea* Mart.) on mice using the erythrocytes micronucleus test and the comet assay. **Mutat Res**, v. 695. 22-28, 2010.

RODRIGUES, A. M. C; DARNET, S.; SILVA, L. H. M. Fatty acid profiles and tocopherol contents of buriti (*Mauritia flexuosa*), patawa (*Oenocarpus bataua*), tucuma (*Astrocaryum vulgare*), mari (*Poraqueiba paraensis*) and inaja (*Maximiliana maripa*) fruits. **Journal Braz. Chem. Soc**, v. 21, n. 10, São Paulo, 2010.

RODRIGUEZ-GOMEZ, F.; BAUTISTA-GALLEGO, J.; ROMERO-GIL, V.; LOPEZ-ARROIO, F. N.; FERNANDEZ, A. G. Influence of Yeasts on the Oil Quality Indexes of Table Olives. **Journal of Food Science**, v. 78, n. 8, p. 1208-1207, 2013.

ROCHA e SILVA, H.; LUZ, M.; CORREA, B. C.; GREMIÃO, D.; OLIVEIRA, G. H. Evaluation of acute dermal toxicity of components of nanostructured systems. **Abstracts / Toxicology Letters**, n. 196S, p. S37–S351, 2010.

ROGEZ, H. Açai: Preparo, Composição e Melhoramento da Conservação. Belém, Brazil: EDUFPA, 2000. p. 313.

SANTOS, O. D. H; MORAIS, J. M.; ANDRADE, F. F.; AGUIAR, T. A.; ROCHA FILHO, P. A. Development of vegetable oil emulsions with lamellar liquid-crystalline structures. **Jornal of dispersions Science and technology**, v. 32, p. 433-438, 2011.

SCHAUSS, A. G.; WU, X.; PRIOR, R.; OU, B.; PATEL, D.; HUANG, D.; KABABICK, J. Phytochemical and nutrient composition of the freeze-dried amazonian palm berry *Euterpe oleracea* Mart. (açai). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, p. 8598-8603, 2006 a.

SCHAUSS, A. G.; WU, X.; PRIOR, R. L.; OU, B.; HUANG, D.; OWENS, J.; AGARWAL, A.; JENSEN, G. S.; HART, A. N.; SHANBROM, E. Antioxidant capacity and other bioactivities of the freeze-dried Amazonian palm berry, *Euterpe oleracea* Mart. (açai). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54 n. 22, p. 8604–8610. 2006 b.

SILVA, E. C.; PAOLA, M. V. R. V.; MATOS, J. R. Análise térmica aplicada à cosmetologia. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 3, jul./set., 2007.

SILVA JÚNIOR, J. O. C; COSTA, R. M. R.; TEIXEIRA, F. M.; BARBOSA, W. L. R. Processing and Quality Control of Herbal Drugs and Their Derivatives. In: **Quality control of herbal medicines and related areas**. SOYAMA, Y. Intech, 1º ed. 2011.

SILVA JÚNIOR, J. O. C. **Aplicação de diagrama ternário água-tensoativo-óleo no desenvolvimento de formulações farmacêuticas e/ou cosméticas**. 2000. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade São Paulo, Ribeirão Preto, 2000.

SILVA, J. J. M.; ROGEZ, H. Avaliação da estabilidade oxidativa do óleo bruto de açai (*Euterpe oleracea*) na presença de compostos fenólicos puros ou de extratos vegetais amazônicos. **Química Nova**, v. 36, n. 3, 2013.

SILVA, S. M; SAMPAIO, K. A.; TAHAM, T; ROCCO, S. A.; CERIANI; MEIRELLES, A. J. A. Characterization of oil extracted from buriti fruit (*Mauritia flexuosa*) grown in the brazilian amazon region. **Journal American Oil Chemistry Society**, v. 86, p. 611-616, 2009.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7ª edição, Editora: LTC, p. 86-87, 2006.

SOARES, S. E. Ácidos fenólicos como antioxidantes. **Revista de Nutrição**, v. 15, n. 1, p. 71-81, 2002.

SOLÍS-FUENTES, J. A.; CARNEY-ORTÍZ, G.; HERNÁNDEZ-MENDEL; MARIA DEL ROSÁRIO, PÉREZ-MENDOZA, F.; DURÁN-DE-BAZÚA, C. **Bioresource Technology**, v. 101, p. 799-803, 2010.

SOUZA, D. F. S.; ANTONIASSI, R.; FREITAS, S. C.; BIZZO, H. U. Estabilidade oxidativa dos óleos de macadâmia e de pistache. **B. CEPPA**, v. 25, n. 1, p. 141-156, 2007.

TADROS, F. T. Emulsion Formation, Stability, and Rheology. In: **Emulsion Formation, Stability, and Rheology**, TADROS, F. T. WILEY VCH. 1º ED, 2013.

TIDDY, G. J. T. Surfactant – water liquid crystal phases. **Phys Rep**, North – Holland, v. 57, n. 1, p. 1-46, 1980.

TONELI, J. T. C. L.; MURR, F. E. X. M.; Park, K. J. Estudo da reologia de polissacarídeos utilizados na indústria de alimentos. **Revista Brasileira de Produtos Agroindustriais**, Campina Grande, Especial, v. 7, n. 2, p. 181-204. 2005.

TYLE, P. Liquid crystals and their applications in drug delivery. In: ROSOFF, M. **Controlled of drugs: polymers and aggregate systems**. New York: VCH publishes, p. 125-162, 1989.

USP: United States Pharmacopoeia. 23 ed. Rockville: **United States Pharmacopoeial Convention**, 1990. p.1703-1705.

VIEIRA, V. M. M.; OHAYON, P. Innovation for pharmaceuticals and drugs: state of the art in Brazil and R&D policies. In: XXIX EnANPAD 2005, 2005, Brasília- DF. **Anais do XXIX ENANPAD 2005**. Rio de Janeiro: ANPAD, 2005. v. 1. p. 1-15.

VILHA, A. M., CARVALHO, R. Q. Desenvolvimento de novas competências e práticas de gestão da inovação voltadas para o desenvolvimento sustentável: estudo exploratório da Natura. **Cadernos EBAPE.BR** - Edição Especial 2005.

WALIA, M.; RAWAT, K.; BHUSHAN, S.; PADWAD, Y. S.; SINGH, B. Fatty acid composition, physicochemical properties, antioxidant and cytotoxic activity of apple seed oil obtained from apple pomace. **Journal SCIENCE Food Agriculture**, v. 94, p. 929-934, 2014.

WANG, H.; ZHANG, G.; DU, Z.; LI., Q; WANG, W.; LIU, D.; ZHANG, X. Effect of temperature on dynamic rheological behavior of discontinuous cubic liquid crystal. **Journal of Colloid and Interface Science**. v. 300, p. 348-353. 2006.

WANG, Z.; DIAO, Z.; LIU, F.; LI, G.; ZHANG, G. Microstructure and rheological properties of liquid crystallines formed in brij 97/water/ipm system. **Journal Colloid Interface Science**, v. 297, p. 813-818, 2006.

WORTEL, V. A. L.; VERBOOM, C.; WIECHERS, J. W.; TAELEMAN, M-C; LEONARD, S; TADROS, T. Relação entre Características Sensoriais e Reológicas. **Cosmeticsonline**. Disponível em: <http://www.cosmeticsonline.com.br/ct/dossie/lt/At_608_Relacao.pdf>. Acesso em: já. 2015.

ZHENG, M.; WANG, Z.; LIU, F.; MI, Q.; WU, J. Study on the microstructure and rheological property of fish oil lyotropic liquid Crystal. **Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects**, n. 385, p. 47– 54. 2011.

ZILIO, S. C. **Óptica moderna: fundamentos e aplicações**. Editora: instituto de física de São Carlos. 1º ed. 2009. 307 p.

ZIMMER, A.; MILAK, S. Glycerol monooleate liquid crystalline phases used in drug delivery systems. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 478, p. 569-587, 2015.

