

DESENVOLVIMENTO DE NANOEMULSÕES À BASE DE ÁCIDO FERÚLICO ENCAPSULADO EM ÁCIDO OLEICO COM POTENCIAL FOTOPROTETOR

Fabianny C. Queiroz¹; Nágila M. P. S. Ricardo²; Caroline G. Sampaio³; Maria L. A. Alves⁴;
Louhana M. Rebouças⁵

¹ Instituto Federal do Ceará – Campus Maracanaú

² Universidade Federal do Ceará

³ Instituto Federal do Ceará – Campus Maracanaú

⁴ Instituto Federal do Ceará – Campus Maracanaú

⁵ Instituto Federal do Ceará – Campus Maracanaú

louhanar@gmail.com

Palavras-Chave: Fotoproteção, Nanoencapsulação, Ácidos graxos

Introdução

A radiação ultravioleta (UV), proveniente da exposição solar, está associada a diversos efeitos nocivos à pele, como queimaduras, envelhecimento precoce e aumento do risco de câncer cutâneo. O uso de protetores solares é uma medida eficaz para reduzir tais impactos, contudo, a segurança e a sustentabilidade dos filtros químicos tradicionalmente empregados, como homosalato, oxibenzona e octinoxato, têm sido alvo de preocupação devido aos riscos à saúde humana e ao meio ambiente. Nesse contexto, cresce o interesse por alternativas naturais com ação antioxidante e fotoprotetora, capazes de complementar ou substituir parcialmente os filtros sintéticos em formulações cosméticas.

O ácido ferúlico (AF), um composto fenólico amplamente encontrado em grãos integrais, vegetais e frutas, tem se destacado pelo seu elevado potencial antioxidante e pela capacidade de absorver radiação UV, especialmente na faixa UV-B. Estudos recentes demonstram sua eficácia na prevenção do fotoenvelhecimento e no reforço da proteção dérmica contra o estresse oxidativo (Shi; Shen; Zhang, 2024). No entanto, o uso do AF apresenta limitações significativas relacionadas à sua baixa solubilidade em meio aquoso e instabilidade em formulações convencionais, fatores que comprometem sua biodisponibilidade cutânea (Larionov; Larionova; Kozlova, 2022).

Para superar esses desafios, diferentes sistemas nanoestruturados vêm sendo investigados. Entre eles, destacam-se as nanoemulsões, sistemas coloidais constituídos por óleo, água e surfactante, com diâmetro de gotículas variando entre 100 e 500 nm. Essas formulações apresentam vantagens como a proteção contra a degradação, o aumento da permeabilidade cutânea e a melhora da biodisponibilidade de ativos hidrofóbicos (Mishra et al., 2024; Pandey; Bawiskar; Wagh, 2024). Trabalhos prévios já demonstraram que nanoemulsões contendo ácido ferúlico podem potencializar sua ação antioxidante e fotoprotetora, promovendo maior eficácia na prevenção dos danos induzidos pela radiação UV (Harwansh; Deshmukh, 2015).

O ácido oleico (AO), por sua vez, é um ácido graxo insaturado que apresenta propriedades favoráveis à permeabilidade cutânea, sendo capaz de aumentar a penetração de moléculas bioativas na pele (Chu; Yang, 2022). Apesar de seu uso consolidado em formulações cosméticas, sua aplicação em sistemas nanoestruturados ainda é pouco explorada, o que abre espaço para estudos que avaliem sua eficácia como fase oleosa em nanoemulsões destinadas ao encapsulamento de ativos com baixa solubilidade aquosa, como o ácido ferúlico.

Dessa forma, o desenvolvimento de nanoemulsões à base de ácido ferúlico encapsulado em ácido oleico surge como uma estratégia promissora para contornar os problemas de solubilidade e instabilidade do ativo, além de potencializar sua ação antioxidante e fotoprotetora.

Este trabalho teve como objetivo desenvolver nanoemulsões de ácido ferúlico encapsulado em ácido oleico, estabilizadas com Pluronic® F127, visando avaliar sua estabilidade, eficiência de encapsulamento e potencial fotoprotetor.

A busca por alternativas naturais e seguras para a fotoproteção tem se intensificado diante das restrições regulatórias e ambientais impostas aos filtros solares sintéticos. Nesse cenário, as nanoemulsões contendo ácido ferúlico apresentam relevância científica e

tecnológica por aliarem eficácia, segurança dermatológica e potencial de aplicação em formulações cosméticas inovadoras. Além disso, esse estudo contribui para o avanço no campo da nanotecnologia aplicada à dermocosmética, oferecendo uma possibilidade concreta de redução no uso de filtros químicos potencialmente prejudiciais.

Material e Métodos

O desenvolvimento das nanoemulsões foi realizado a partir da combinação de ácido ferúlico (AF) como ativo hidrofóbico, ácido oleico (AO) como fase oleosa e Pluronic® F127 como surfactante. Inicialmente, foram preparadas quinze formulações variando as concentrações de ácido oleico (0,5–8,0 % m/m) e Pluronic® F127 (0,5–3,0 % m/m), completando o volume com água destilada. O ácido ferúlico foi incorporado à fase oleosa em concentrações de 0,2 %, 0,3 % e 0,5 % (m/m).

As fases foram pesadas em balança analítica de precisão (0,1 mg) e misturadas sob agitação magnética. Em seguida, as amostras foram submetidas ao processo de ultrassonicação (70 % de amplitude, ciclos de 5 s ligado/5 s desligado, por 2 min, em banho de gelo) utilizando um ultrassom de sonda de alta energia, com o objetivo de reduzir o tamanho das gotículas e formar as nanoemulsões estáveis.

A estabilidade termodinâmica foi avaliada por ciclos de aquecimento (45 °C) e resfriamento (4 °C), cada um com 48 h de duração, além de centrifugação a 3.500 rpm por 30 min. Alterações visuais como separação de fases, precipitação e mudanças de cor foram registradas.

As características físico-químicas das nanoemulsões foram determinadas por espalhamento dinâmico de luz (DLS) e microeletroforese Doppler, empregando um equipamento NanoZS® (Malvern Instruments, Worcestershire, Reino Unido). Foram analisados o diâmetro hidrodinâmico médio das partículas (nm), o índice de polidispersão (PdI) e o potencial zeta (mV). As amostras foram previamente diluídas 2.000 vezes em água ultrapura.

A eficiência de encapsulamento do AF foi quantificada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE, Shimadzu LC-2050C 3D), equipada com detector UV-Vis (320 nm) e coluna Kinetex EVO C18 (250 mm × 4,6 mm, 5 µm). A fase móvel foi composta por metanol e solução aquosa de ácido acético (60:40 v/v), fluxo de 1 mL·min⁻¹, a 28 °C. O cálculo da eficiência de

encapsulamento foi realizado após ultrafiltração em tubos Vivaspin® (cut-off 3.000 Da), de acordo com a equação:

$$EE(\%) = (M \div Mi) \times 100$$

em que **M** é a quantidade encapsulada e **Mi** a quantidade inicial de ativo.

A espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) foi realizada por meio da técnica de reflectância total atenuada (ATR), na faixa de 600–3.700 cm⁻¹, para avaliar possíveis interações químicas entre os componentes.

A atividade fotoprotetora in vitro foi determinada por espectrofotometria UV-Vis, no intervalo de 290–320 nm, aplicando o método de Mansur et al. (1986) para o cálculo do Fator de Proteção Solar (FPS), conforme a equação:

$$FPS = CF \times \sum EE(\lambda) \times I(\lambda) \times Abs(\lambda)$$

em que **CF=10**, **EE(λ)** é o efeito eritemogênico da radiação, **I(λ)** a intensidade de luz solar em cada comprimento de onda e **Abs(λ)** a absorbância da amostra.

As análises foram realizadas em triplicata, e os resultados expressos como média. A comparação dos valores de FPS foi feita por meio do teste de Tukey, considerando diferenças estatisticamente significativas quando **p<0,05**.

Resultados e Discussão

O desenvolvimento das nanoemulsões de ácido ferúlico encapsulado em ácido oleico demonstrou resultados satisfatórios quanto à estabilidade físico-química, eficiência de encapsulamento e potencial fotoprotetor. Os dados obtidos confirmam que as formulações produzidas apresentaram características compatíveis com os parâmetros esperados para sistemas nanoestruturados empregados em cosméticos.

As análises de estabilidade termodinâmica evidenciaram que apenas as formulações E2 e E3 mantiveram-se estáveis após ciclos de aquecimento, resfriamento e centrifugação, sem apresentar sinais de separação de fases, precipitação ou alteração de cor. Esse comportamento pode ser atribuído à maior concentração de ácido oleico, que favorece a formação de um núcleo lipofílico adequado para o encapsulamento do ácido ferúlico. Resultados semelhantes foram descritos por Reboças (2019), que também observou melhor estabilidade em sistemas com teores mais elevados de fase oleosa.

Os valores de tamanho de partícula encontrados ($246,8 \pm 3,6$ nm para E2 e $208,5 \pm 2,6$ nm para E3) situam-se dentro da faixa característica de nanoemulsões (100–500 nm). O índice de polidispersão ($0,171 \pm 0,01$ para E2 e $0,113 \pm 0,02$ para E3) indicou distribuição relativamente homogênea, próxima ao monodisperso, o que favorece a estabilidade coloidal (Tabela 4). Além disso, os potenciais zeta ($-33,2 \pm 0,2$ mV e $-33,6 \pm 0,5$ mV) sugerem forte repulsão eletrostática entre as gotículas, condição essencial para evitar coalescência e agregação (Honary; Zahir, 2013). Esses achados estão em consonância com Mishra et al. (2024), que destacam a relação direta entre estabilidade e baixos valores de PDI associados a potenciais zeta superiores a ± 30 mV.

A eficiência de encapsulamento foi superior a 99,94 % para ambas as formulações, indicando que praticamente todo o ácido ferúlico adicionado foi retido na fase oleosa. Esse resultado é expressivo, superando valores obtidos em outros estudos. Bhavana et al. (2023) relataram eficiência de 98 % em nanoemulsão de óleo de capim-limão contendo ácido ferúlico,

utilizada para cicatrização de feridas. A alta taxa de encapsulação encontrada neste trabalho pode estar relacionada à afinidade lipofílica do ácido ferúlico com o ácido oleico, confirmando a escolha adequada da fase oleosa.

A análise espectroscópica por FT-IR confirmou que não houve incompatibilidade química entre os componentes das formulações. As bandas observadas foram atribuídas a vibrações características do ácido oleico e do Pluronic® F127, sem evidência de novas interações químicas indesejadas. Esse resultado é fundamental para a estabilidade do sistema e já havia sido apontado em estudos de Harwansh e Deshmukh (2015), que relataram compatibilidade semelhante em formulações de ácido ferúlico veiculado em nanoemulgéis.

No que se refere à atividade fotoprotetora, as formulações contendo 0,2 %, 0,3 % e 0,5 % de ácido ferúlico apresentaram fatores de proteção solar (FPS) presumidos de 2,28, 2,70 e 2,96, respectivamente. Embora esses valores sejam modestos quando comparados a filtros convencionais, destacam-se pelo fato de terem sido obtidos em baixas concentrações de ativo, com potencial de complementar a proteção de filtros já utilizados em cosméticos. Peres (2015) relatou que formulações com ácido ferúlico a 1 % apresentaram FPS em torno de $1,0 \pm 0,1$, mas quando associadas a outros filtros solares houve incremento significativo da proteção, evidenciando o potencial sinérgico desse antioxidante.

A comparação com o homosalato, filtro químico amplamente utilizado, mostrou resultados interessantes. A nanoemulsão dopada com 1 % de homosalato apresentou FPS de apenas 0,21, valor inferior aos observados para o ácido ferúlico encapsulado. Esse dado reforça a relevância do presente estudo, considerando que o homosalato tem sido alvo de restrições regulatórias na União Europeia e no Brasil (Journal Officiel de l'Union Européenne, 2022; SCCS, 2022). Assim, a utilização do ácido ferúlico em sistemas nanoemulsionados pode representar uma alternativa promissora para reduzir a concentração de filtros sintéticos em formulações comerciais.

Do ponto de vista tecnológico, os resultados confirmam a aplicabilidade das nanoemulsões como sistemas eficientes para o transporte de ativos hidrofóbicos. A associação entre ácido oleico e ácido ferúlico possibilitou não apenas a melhora da solubilidade do ativo, mas também sua proteção contra a degradação, aumentando a estabilidade e a biodisponibilidade cutânea. Além disso, a alta eficiência de encapsulamento e os valores de FPS obtidos destacam o potencial dessas formulações em complementar a ação de filtros solares tradicionais, ampliando o espectro de proteção e reduzindo o impacto ambiental dos produtos cosméticos.

Em síntese, os achados do presente estudo corroboram a literatura existente e avançam no sentido de explorar a nanotecnologia aplicada à fotoproteção. As nanoemulsões de ácido ferúlico em ácido oleico apresentaram propriedades físico-químicas adequadas, compatibilidade entre os componentes, estabilidade coloidal e atividade fotoprotetora significativa em baixas concentrações. Esses resultados reforçam a viabilidade da aplicação dessas formulações como alternativas inovadoras e sustentáveis para a indústria cosmética, sobretudo em um cenário de crescente demanda por produtos mais seguros e ambientalmente responsáveis.

Conclusões

Dante dos resultados apresentados a nanoemulsão foi obtida com sucesso sendo adequada para a encapsulação do ácido ferúlico e apresentando-se promissora como fotoprotetor solar quando complementada com ativo sintético podendo este ser usado em menor quantidade e desta forma reduzir o impacto no ambiente.

No entanto como perspectivas futuras outros testes devem ser realizados para validação dos resultados in vivo.

Agradecimentos

As autoras agradecem ao IFCE – Campus Maracanaú e ao CNPq pelo apoio e incentivo à pesquisa.

Referências

- ALBERNAZ, V. L. Síntese verde de nanopartículas de prata com extrato aquoso de folhas de Brosimum gaudichaudii, caracterização físico-química, morfológica e suas aplicações no desenvolvimento de um nanobiossensor eletroquímico. Dissertação (Mestrado em Nanociência e Nanobiotecnologia) – Universidade de Brasília, 2014. ANDREOLLI, A. C.; BARON, A. P.; MACHADO, K. E. Cosméticos Naturais: Tendências de Consumo. Cosmetics & Toiletries Brasil, 2020.
- ATEF, B.; ISHAK, R.; BADAWY, S.; OSMAN, R. Exploring the potential of oleic acid in nanotechnology-mediated dermal drug delivery: An up-to-date review. *J. Drug Delivery Sci. Technol.*, 67, 103032, 2022.
- BHAVANA, V.; CHARY, P.; DEVABATTULA, N.; SAUB, S.; GODUGU, C.; KALIA, N.; SINGH, S.; MEHRA, N. Multimodal lemongrass oil-based topical nanoemulgel ingrained with ferulic acid for wound healing activity. *J. Mol. Liq.*, 389, 122870, 2023.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 166, 24/07/2017. Guia para validação de métodos analíticos, 2017.
- CHU, T.; YANG, M. Oleic acid promotes atherosclerosis via multiple pathophysiological mechanisms: a narrative review. *J. Bio-X Res.*, 5(2), 64-66, 2022.
- GALANI, E.; GALATIS, D.; TZOKA, K.; PAPADIMITRIOU, V.; SOTIROUDIS, T. G.; BONOS, A.; XENAKIS, A.; CHATZIDAKI, M. D. Natural antioxidant-loaded nanoemulsions for sun protection enhancement. *Cosmetics*, 10(4), 102, 2023.
- HARWANSH, R. K.; DESHMUKH, P. K.; BAHADUR, S.; BISWAS, R. Enhanced permeability of ferulic acid loaded nanoemulsion-based gel through skin against UVA mediated oxidative stress. *Life Sci.*, 141, 202-211, 2015.
- HERNÁNDEZ, M.; ROMERO-GUIDO, C.; TORRES-RAMÍREZ, E. Oxidación biocatalítica de contaminantes aromáticos por la peroxidasa proveniente de la soya. *Rev. Ing. Investig. Desarr.*, 22(2), 44-50, 2022.
- HONARY, S.; ZAHIR, F. Effect of zeta potential on the properties of nano-drug delivery systems – a review. *Trop. J. Pharm. Res.*, 12(2), 265-273, 2013.
- JOURNAL OFFICIEL DE L'UNION EUROPÉENNE. Règlement (UE) 2022/2195 de la Commission du 10 novembre 2022 modifiant le règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne l'utilisation des substances « Butylated Hydroxytoluene », « Acid Yellow 3 », « Homosalate » et « HAA299 ». Off. J. Eur. Union, 11 nov. 2022.
- LARIONOV, E. A.; LARIONOVA, V. M.; KOZLOVA, E. M. A UV spectroscopic study of the photoprotective properties of troxerutin, ferulic acid, and aqueous extracts of *Melissa officinalis* and *Mentha piperita*. *Russ. J. Appl. Chem.*, 95(12), 1823-1828, 2022.
- MALVERN PANALYTICAL. Potencial zeta. Disponível em: <https://www.malvernpanalytical.com.br/products/measurement-type/zeta-potential>. Acesso em: 11 set. 2024.
- MANSUR, J. S.; BREDER, M. N. R.; MANSUR, M. C. A.; AZULAY, R. D. Determination of sun protection factor by spectrophotometry. *An. Bras. Dermatol.*, 61(1), 121-124, 1986.
- MARCATO, D. C. Estudo da eficácia in vitro e citotoxicidade do ácido ferúlico e sua incorporação em emulsão cosmética. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista, 2019.

MISHRA, I.; MISHRA, R.; DUBEY, A.; DHAKAD, P. K. A perspective on various facets of nanoemulsions and its commercial utilities. *Assay Drug Dev. Technol.*, 22(3), 97-117, 2024. PANDEY, A. S.; BAWISKAR, D.; WAGH, V. Nanocosmetics and skin health: A comprehensive review of nanomaterials in cosmetic formulations. *Cureus*, 16(1), e52589, 2024.

PERES, D. Ácido ferúlico em protetores solares: Desenvolvimento e eficácia multifuncional in vitro, ex vivo e in vivo. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de São Paulo, 2015.

REBOUÇAS, L. M. Nanoemulsões de ácido betulínico e óleo de linhaça: uma proposta para o tratamento de carcinoma colorretal. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Ceará, 2019.

REIS, Y. L. Caracterização de óleos vegetais com potencial uso cosmético. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2022. RODRIGUES, F. et al. Spondias purpurea L. stem bark extract: Antioxidant and in vitro photoprotective activities. *J. Braz. Chem. Soc.*, 32(10), 2021.

SAYRE, R. M.; DESROCHERS, D. L.; WILSON, C. J.; MARLOWE, E. Skin type, minimal erythema dose (MED), and sunlight acclimatization. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 5(4), 439-443, 1981.

SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER SAFETY (SCCS). Opinion on homosalate. Eur. Union Scientific Committees, 2022.

SHI, Y.; SHEN, C.; ZHANG, W. Efficacy and safety of a topical skincare regimen containing CE ferulic serum and resveratrol BE serum following ablative fractional CO₂ laser treatment. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 38(6), 17-25, 2024.

URSICA, L.; TITA, D.; PALICI, I.; TITA, B.; VLAIA, V. Particle size analysis of some water/oil/water multiple emulsions. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 37(5), 931-936, 2005.

WU, J.; MA, G. Recent studies of Pickering emulsions: Particles make the difference. *Small*, 12(34), 4633-4648, 2016.

XENAKIS, A.; GALANI, E.; PAPADIMITRIOU, V.; CHATZIDAKI, M. D. Soft nanostructures for sun protection formulations. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, 101803, 2024.

YU, S.; TAN, G.; LIU, D.; YANG, X.; PAN, W. Nanostructured lipid carrier (NLC)-based novel hydrogels as potential carriers for nepafenac applied after cataract surgery: design, characterization and in vitro studies. *RSC Adv.*, 7, 16668, 2017.

ZHAI, Y.; WANG, T.; FU, Y.; YU, T.; DING, Y.; NIE, H. Ferulic acid: A review of pharmacology, toxicology, and therapeutic effects on pulmonary diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 24(9), 8011, 2023.