



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UNB
CAMPUS DARCY RIBEIRO
PÓS-GRADUAÇÃO EM NANOCIÊNCIA E NANOBIOTECNOLOGIA - PPGNANO

DIFUSIVIDADE TRANSDÉRMICA DE NANOEMULSÃO POLIMÉRICA SUPERPARAMAGNÉTICA

Laffert Gomes Ferreira da Silva

Orientador: Prof. Dr. Judes Gonçalves dos Santos

FEVEREIRO, 2024

LAFFERT GOMES FERREIRA DA SILVA

**DIFUSIVIDADE TRANSDÉRMICA DE NANOEMULSÃO
POLIMÉRICA SUPERPARAMAGNÉTICA**

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Nanociência de Nanobiotecnologia da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção de título de Doutor em Nanociência e Nanobiotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Judes Gonçalves dos Santos

BRASÍLIA, DF

2024

Tese de Doutorado

Laffert Gomes Ferreira da Silva

Título:

**“DIFUSIVIDADE TRANSDÉRMICA DE NANOEMULSÃO
POLIMÉRICA SUPERPARAMAGNÉTICA”**

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Judes Gonçalves dos Santos (Presidente)-UNIR/DAF

Prof. Dr. Paulo Cesar de Moraes (Membro-Titular)-PPGNANO/UnB

Prof. Dr. Marcio Rodrigues Miranda (Membro-Titular)-IFRO

Prof. Dr. Anselmo Fortunato Ruiz Rodriguez (Membro-Titular)-UFAC

Prof. Dr. Sacha Braun Chaves (Membro-Suplente)-PPGNANO/UnB

Brasília, 19 de fevereiro de 2024

À minha esposa e companheira Cláudia Nascimento Lins Corrêa da Silva, aos meus filhos Cecília Gomes Lins da Silva e César Gomes da Silva Lins, meu pai Amaro Gomes da Silva e minha mãe Maria Ferreira de Araújo pelo amor incondicional e pela paciência durante esta longa caminhada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pois sem sua ajuda jamais conseguiria vencer essa etapa.

A minha família que sempre esteve me apoiando, e me incentivando de forma incondicional durante essa caminhada.

A minha mãe Maria Ferreira de Araújo e meu pai Amaro Gomes da Silva, que mesmo distantes, estiveram sempre ao meu lado me proporcionando amor carinho e apoio durante essa longa caminhada.

A minha amada esposa, Claudia Nascimento Lins Côrrea da Silva, pelo seu amor, carinho e paciência e aos meus filhos: Cecília Gomes Lins da Silva e César Gomes da Silva Lins que me motivaram a cada momento.

Ao professor Dr. Judes Gonçalves dos Santos, pela orientação, incentivo e amizade, que me proporcionaram um maior crescimento como profissional.

À professora Dra. Luciene Batista da Silveira, que mais que uma professora, é um exemplo de profissional e ser humano.

Ao Programa de Pós-graduação em Nanociências e Nanobiotecnologia da Universidade de Brasília, por fornecer os recursos, acadêmicos e financeiros, necessários para o desenvolvimento deste trabalho.

A Fundação Universidade Federal de Rondônia e ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Rondônia, pelo apoio no desenvolvimento deste trabalho.

A professora Dra. Sônia Nair Bão do Instituto de Biologia da Universidade de Brasília e o Laboratório Multiusuário de Microscopia de Alta Resolução da Universidade Federal de Goiás, pelo apoio, no uso do Microscópio Eletrônico de Transmissão e o Microscópio Eletrônico de Varredura.

A professor Dr. Antônio Alonso do Laboratório de Biofísica da Universidade Federal de Goiás, pela medida de Ressonância Paramagnética Eletrônica.

Ao professor Dr. Alessandro Martins do Departamento de Física da Universidade Federal de Jataí, pelas medidas de Espectroscopia de Fluorescência de Raios-X.

Ao professor Dr. Quesle da Silva Martins do Departamento de Física da Universidade Federal de Rondônia, pela amizade, discussões, contribuições e ajuda nas medidas de Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier e Espectroscopia Raman, realizadas no Laboratório de Caracterização e Microscopia de Materiais da Universidade Federal de Alagoas e Laboratório de Espalhamento de Luz da Universidade Federal de Mato Grosso.

À Banca, por participarem da defesa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

"Os próprios átomos ou partículas elementares não são reais; eles formam um mundo de potencialidades ou possibilidades, em vez de um mundo de coisas ou fatos."

Werner Heisenberg

RESUMO

O presente estudo tem por objetivo a síntese, caracterização e avaliação da difusividade passiva em membrana Estrato Córneo (SC) de um complexo nanoestruturado baseado e nanoemulsões à base de polímeros extraídos do óleo fixo da *Carapa Guianensis Aubl*, popularmente conhecida como Andiroba, e dopados com nanopartículas superparamagnéticas de Fe_3O_4 , visando aplicações em Tratamentos Transdérmicos. As nanopartículas foram sintetizadas pelo processo de coprecipitação, já na síntese dos polímeros utilizou-se o método de policondensação e as nanoemulsões foram sintetizadas pelo método homogeneização ultrassônica. Para caracterização do material estudado foram utilizadas diversas técnicas: Espectroscópicas (UV-Vis, NIR, FTIR, RAMAN, XRF e RPE), Micrografias (MO, MET e MEV). No que diz respeito a avaliação difusividade passiva em SC aplicou-se estudos de liberação/permeação *in vitro*, em pele de porco, utilizando uma célula Franz modificada. As Nanoemulsões foram preparadas em quatro proporções diferentes (CGNE 1, CGNE 2, CGNE 3 e CGNE 4) e caracterizadas por TEM, OM, XRF e UV-vis. As Micrografias (TEM) mostraram o formato esférico do CGNE e diâmetro de 340 nm. Os dados de XRF indicam vestígios de Cu e Fe, provenientes do óleo vegetal e das nanopartículas de Fe_3O_4 . As medições UV-Vis mostraram picos em 230nm e 260nm, com aumento de intensidade ao longo do tempo. Nos cálculos de permeação, a amostra CGNE apresentou o maior fluxo molecular e coeficiente de permeabilidade, seguida por CGNE 1, CGNE 2 e CGNE 3. As micrografias OM, MET e MEV da membrana do SC mostraram altas concentrações das amostras nos capilares do SC e estabilidade nas amostras permeadas. Os dados de XRF e RPE indicam que houve a difusão passiva das amostras na membrana SC. A eficiência, no processo de difusão, pode estar relacionada à concentração do Fe_3O_4 em relação ao óleo de *C. Guianensis*. A eficiência na difusão na superfície da membrana indicou que a concentração foi um fator determinante. Os dados indicam que o processo de difusão ocorreu intercelularmente. O material apresentou boa difusividade e pode ser útil para encapsular fármacos para tratamentos transdérmicos.

Palavras-chave: Nanoemulsões, Estrato Córneo, Óleos Vegetais Amazônicos.

ABSTRACT

The present study aims at the synthesis, characterization and evaluation of passive diffusivity in the SC membrane of a nanostructured complex based on polymers extracted from the essential oil of *Carapa Guianensis Aubl*, popularly known as Andiroba, and doped with Fe₃O₄ nanoparticles. The nanoparticles were synthesized by the co-precipitation process, in the polymer synthesis the polycondensation method was used and the nanoemulsions were synthesized by the ultrasonic homogenization method. To characterize the studied material, technical techniques were used: Spectroscopic (UV-VIS, NIR, FTIR, RAMAN, XRF and RPE), Micrographs (MO, MET and SEM). Regarding the passive diffusivity evaluation in SC, in vitro release studies were applied in pig skin using a modified Franz cell. Nanoemulsions were prepared in four different proportions (CGNE 1, CGNE 2, CGNE 3 and CGNE 4) and described by TEM, OM, XRF and UV-vis. TEM Micrographs showed the spherical shape of CGNE and a diameter of 340 nm. The XRF data shows traces of Cu and Fe, coming from vegetable oil and Fe₃O₄ nanoparticles. UV-Vis emissions showed peaks at 230nm and 260nm, with increasing intensity over time. In the permeation calculations, the CGNE sample presented the highest molecular flux and permeability coefficient, followed by CGNE 1, CGNE 2 and CGNE 3. The OM, TEM and SEM micrographs of the SC membrane showed high concentrations of the samples in the SC capillaries and stability in permeated samples. The XRF and RPE data indicate that there was passive diffusion of the samples in the SC membrane. The efficiency in the diffusion process may be related to the concentration of Fe₃O₄ in relation to the *C. Guianensis* oil. The diffusion efficiency on the membrane surface indicated that concentration was a determining factor. The data indicate that the diffusion process occurred intercellularly. The presented material has good diffusion and can be useful for encapsulating drugs for transdermal treatments.

Keywords: Nanoemulsions, Stratum Corneum, Amazon vegetable oils.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	VI
LISTA DE TABELAS	IX
LISTA DE EQUAÇÕES	X
LISTA DE SÍMBOLOS E ACRÔNIMOS	XI
CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO.....	14
CAPÍTULO 2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
2.1 – A PELE.....	16
2.2– TRATAMENTOS TRANSDÉRMICOS	17
2.3 – NANOCIÊNCIA E NANOBIOTECNOLOGIA APLICADA À TRATAMENTOS TRANSDÉRMICOS.....	19
2.3.1 - Nanoemulsões.....	20
2.3.2 – Nanopartículas de Fe ₃ O ₄	22
2.4 – ÓLEOS VEGETAIS DE ORIGEM AMAZÔNICA.....	23
2.4.1 – <i>Carapa Guianensis Aubl.</i>	24
CAPÍTULO 3 - OBJETIVOS	28
3.1 GERAL.....	28
3.2 ESPECÍFICOS	28
CAPÍTULO 4 - METODOLOGIA.....	29
4.1- MATERIAIS UTILIZADOS.....	29

4.2 - PREPARAÇÃO DAS NANOEMULSÕES MAGNETO-POLIMÉRICAS.....	29
4.2.1 – Síntese das Nanopartículas Magnéticas (Fe ₃ O ₄).....	29
4.2.2 – Processo de Polimerização do Óleo Fixo da <i>Carapa Guianensis Aubl.</i> ...	30
4.2.2.2 – Transesterificação da Cadeia de Triglicerídeos	32
4.2.2.3 – Polimerização dos Ácidos Graxos Livres	32
4.2.3 – Preparação da Nanoemulsão.....	33
4.3 – TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO	34
4.3.1 – Espectroscopias.....	34
4.3.1.2 – Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	
.....	34
4.3.1.3 – Espectroscopia no UV, Visível e Infravermelho na Região Próximo (UV-	
VIS-NIR)	35
4.3.1.4 - Espectroscopia RAMAN	35
4.3.1.5 – Espectroscopia de Fluorescência de Raios-X (XRF)	36
4.3.1.6 – Espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica (RPE)	37
4.3.2 – Microscopias	37
4.3.2.1 - Microscopia Óptica (MO)	37
4.3.2.2 - Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET).....	37
4.3.2.3 - Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	38
4.4 – AVALIAÇÃO DA DIFUSIVIDADE PASSIVA EM MEMBRANA ESTRATO	
CÓRNEO.....	38
4.4.1 - Preparo das Membranas do <i>Estrato Córneo</i>	40

4.4.2 - Cálculos da Difusão Passiva das Nanoemulsões Magneto-poliméricas na membrana SC	41
4.4.2.1 – Tratamento dos Dados e Análise Estatística	42
4.4.2.1.1 – Modelo “ <i>One-compartment</i> ” aplicado a Difusividade Molecular	43
CAPÍTULO 5 - RESULTADOS E DISCUSSÕES	45
5.1 – MEDIDAS DE PH, CONDUTIVIDADE, ÍNDICE DE ACIDEZ E TEMPERATURA	46
5.2 - CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA	47
5.3 - ANÁLISE MORFOLÓGICA DAS AMOSTRAS.....	57
5.4 - AVALIAÇÃO DA DIFUSIVIDADE NA MEMBRANA <i>ESTRATO CÓRNEO</i>.....	60
CAPÍTULO 6 - CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	74
ATIVIDADES FUTURAS	76
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
ARTIGOS PUBLICADOS DURANTE O DOUTORADO	88

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura e componentes da pele (DANG <i>et al.</i> , 2017, Adaptado)	17
Figura 2 - Representação esquemáticas das possíveis rotas de penetração de substâncias através da pele (HADGRFT, 2001).	18
Figura 3 - Imagem da semente da <i>Carapa Guianensis</i> Aubl. (<i>Fonte: Próprio Autor</i>).	25
Figura 4 - Diagrama ilustrativo com detalhes pertinentes a Tese.	27
Figura 5 - Etapas do processo de síntese das nanopartículas a) Diluição dos sais Fe^{2+} e Fe^{3+} e H_2O destilada. b) Amostra após a adição da solução de NaOH. c) Processo de secagem. d) Processo de maceração. e) Nanopartículas de Fe_3O_4 (<i>Fonte: Próprio Autor</i>).	30
Figura 6 - Etapas da polimerização do óleo vegetal da <i>C. Guianensis</i> a) Diluição o óleo de <i>C. Guianensis</i> em solução de KOH. b) Processo de separação do Ácidos Graxos e do Glicerol. c) e d) Os Ácidos Graxos, antes e depois da polimerização.....	32
Figura 7 - Demonstração da Nanoemulsão Polimérica reagindo a campos magnéticos externos.....	33
Figura 8 - Diagrama esquemático do aparato experimental da célula Franz Modificada (<i>Fonte: Próprio Autor</i>).....	39
Figura 9 - a) Célula para estudos de permissão passiva construída neste trabalho b) Componente do aparato que foi modelado e impresso em 3d (<i>Fonte: Próprio Autor</i>).....	39
Figura 10 - Aparato experimental utilizando dois dessecadores para separar o Estrato Córneo das outras camadas da pele (derme e epiderme) (<i>Fonte: Próprio Autor</i>).....	41
Figura 11 - a) SC inserido entre as câmaras da célula b) Célula de difusividade em SC (<i>Fonte: Próprio Autor</i>).	42
Figura 12 - Diagrama do modelo de um compartimento aplicado a superfície da pele (MCCARLEY <i>et al.</i> , 2001).	43
Figura 13 - a) Espectrofotometria no UV-Vis do óleo natural em diferentes linhas de base, H_2O (preto), C_6H_{14} (Vermelho) e $C_2H_6O_4$ (Azul) b) Primeira derivada da Absorbância (<i>Fonte: Próprio Autor</i>).....	47
Figura 14 - a) Espectro no UV-VIS das amostras durante a polimerização do óleo “ <i>in natura</i> ”. b) Primeira derivada das amostras (<i>Fonte: Próprio Autor</i>).....	48

Figura 15 - Espectrofotometria no UV-Vis a) Absorbância b) Primeira derivada da Absorbância (SILVA et al.,2022).	49
Figura 16 - Espectroscopia na região do NIR do Óleo natural, do Polímero e das Nanoemulsões com ranges: a) de 800 nm à 1750 nm. b) de 800 nm à 1420 nm (SILVA et al.,2022).	50
Figura 17 - Espectro FTIR do óleo fixo da <i>C. Guianensis</i> , do polímero sintetizado e das nanoemulsões (SILVA et al.,2023).	51
Figura 18 - Espectros RAMAN das amostras CGEO, CGPO e CGNE (SILVA et al.,2023).	53
Figura 19 - Estrutura do ácido oleico ($C_{18}H_{34}O_2$). Em vermelho está o oxigênio (O), em cinza claro o hidrogênio (H) e em cinza o carbono (C) (SILVA et al., 2023)..	54
Figura 20 - Espectro teórico do FTIR e Raman do Ácido Oleico a) FTIR (80 - 2000 cm^{-1}) b) FTIR (2800 cm^{-1} - 4000 cm^{-1}) c) RAMAN (80 cm^{-1} - 2000 cm^{-1}) e d) RAMAN (2800 cm^{-1} - 4000 cm^{-1}) (SILVA et al., 2023).	56
Figura 21 - a) Micrografias feita por MET das Nanopartículas Magnéticas de Fe_3O_4 . b) Histograma das Nanopartículas (SILVA et al.,2022).	57
Figura 22 - a) Micrografia feita por MO. b) Histograma da amostragem (Fonte: Próprio Autor).	58
Figura 23 - Micrografias feitas por MET. a) Parte externa da CGNE b), c) e d) Parte interna da CGNE (SILVA et al.,2022).	59
Figura 24 - Micrografias feitas por MEV. a) Magnificação de 5000x b) Magnificação de 20000x (SILVA et al.,2022).	59
Figura 25 - Espectros XRF das amostras CGNE, CGNE 1, CGNE 2, CGNE 3, após o estudo in-vitro, a) da Fase doadora. b) da Fase Receptora, c) da Membrana SC.	61
Figura 26 - Espectro RPE a) da solução receptora. b) da membrana SC.	62
Figura 27 - Micrografias feitas por MO da membrana Estrato Córneo. A) CGNE com ampliação de 20x; b) CGNE 1 com ampliação de 20x; c) CGNE 2 com ampliação de 25x; d) CGNE 3 com ampliação de 25x.	63
Figura 28 - Micrografia da solução tampão coletada após a passagem pela célula Franz. a) escala de 200 nm. b) 100 nm. c) 5nm. B) Contagem das nanoemulsões na solução receptora.	64
Figura 29 - Micrografias feitas pelo MEV das membranas SC, lado superior em contato com a solução doadora e lado inferior em contato com a solução receptora.	65

Figura 30 - Espectro de absorvância em função do comprimento de onda, utilizando a técnica de UV-VIS das amostras: a) CGNE. b) CGNE 1. c) CGNE 2. d) CGNE 3.	66
Figura 31 - Pico da maior absorvância feita pela técnica de UV-VIS em função da concentração, com seus respectivos ajustes lineares. a) CGNE b) CGNE 1 c) CGNE 2 d) CGNE 3.....	67
Figura 32 - Espectro de absorvância em função do comprimento de onda da solução receptora medidas a cada hora por dez horas. a) CGNE. b) CGNE 1. c) CGNE 2. d) CGNE 3.....	68
Figura 33 - Quantidade de massa permeada na membrana SC em função do Tempo. a) todas as amostras. b) escala ao retirar amostra CGNE.....	69
Figura 34 - Taxa de eficiência na permeação em função da concentração da amostra.....	71
Figura 35 - Taxa de eficiência na adsorção em função da concentração da amostra.	72
Figura 36 - Gráfico da Concentração em Função do Tempo das amostras utilizando modelagem matemática.....	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estudos com avaliação de nanoemulsões em tratamentos dermatológicos (Souza et al., 2018, adaptado).....	21
Tabela 2 - Identificação das amostras analisadas no processo de polimerização o óleo vegetal “in-natura” (Fonte: Próprio Autor).....	45
Tabela 3 - Quadro de amostras analisadas, suas nomenclaturas e respectivas técnicas a que foram submetidas (Fonte: Próprio Autor).....	46
Tabela 4 - Parâmetros Físico-químicos dos materiais estudados (Fonte: Próprio Autor).....	46
Tabela 5 - Os modos de frequência IR e Raman da molécula de ácido oleico calculada B3LYP/6-311G+(d,p) e atribuições. Comparativo entre o modelo teórico e experimental (SILVA et al., 2023).	55
Tabela 6 - Concentração de Fe e Cu encontrado solução doadora, receptora e membrana SC usando XRF.	61
Tabela 7 - Compilado dos dados de difusividade passiva em membrana SC de Nanoemulsão magneto-polimérica à base do óleo vegetal da C. Guianensis.	70
Tabela 8 - Compilado dos dados utilizados como parâmetros para o modelo de um compartimento.	72

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1 – Equação de Fick para difusão unidimensional	18
Equação 2 – Lei de Fick para difusão unidimensional em estado estacionário.....	19
Equação 3 – Equação geral da modelagem para os estudos de permeação na membrana SC, utilizando o modelo de um compartimento.....	44
Equação 4 – Equação simplificada da modelagem para os estudos de permeação na membrana SC, utilizando o modelo de um compartimento.....	44
Equação 5 – Caso particular do estudo de permeação para o modelo de um compartimento.....	44
Equação 6 – Equação da taxa de transferência de massa do fármaco entre as interfaces separadas pela membrana SC.....	44

LISTA DE SÍMBOLOS E ACRÔNIMOS

A - Área em Contato com a Pele

ASPACS - Associação dos de Produtores Agroextrativistas da Colônia do Sardinha

ATR - Modo Refletância Total Atenuada

C₂₀H₁₄O₄ – Fenolftaleína

C₂H₆O₂ - Etilenoglicol

C₃H₈O – Isopropanol

C₆₄H₁₂₄O₂₆ - Polisorbato 80

C₇H₈ – Tolueno

CGA - Óleo Fixo/ H₂O

CGE - Óleo Fixo / C₂H₆O₄

CGEO - Óleo da C. Guianensis

CGH - Óleo Fixo / C₆H₁₄

CGNE - Nanoemulsão Magnética

CGPO - Polímero Sintetizado

CGS - Sistema de medidas centímetro–grama–segundo (cm-g-s)

c_{s,m} - Solubilidade na Pele

c_{s,v} - Solubilidade do Fármaco na Formulação

c_v - Concentração do Fármaco

C₀ - Concentração da Fase Doadora em $t=0$

C_{FD} - Concentração da Fase Doadora

C_{SC} - Concentração da Fase Receptora

D - Coeficiente de Difusão através do SC

EM - Espectroscopia Mössbauer

Fe₃O₄ - Magnetita

FeCl₂.4H₂O - Cloreto Ferroso

FeCl₃.6H₂O - Cloreto Férrico

FNCG - Fase não Polimerizada

FTIR - Espectroscopia no Infravermelho por transformada de Fourier

h - Espessura

H₂O - Água Deionizada

J - Fluxo molecular

KOH - Hidróxido de Potássio

K_p - Coeficiente de permeabilidade

K₁ - Taxa de Transferência de Material (Fase doadora para membrana SC)

K_{.1} - Taxa de Transferência de Material (membrana SC para Fase Doadora)

K₂ - Taxa de Transferência de Material (membrana SC para Fase Receptora)

K₋₂ - Taxa de Transferência de Material (Fase Receptora para membrana SC)

K₀ - Taxa de Geral de Transferência de Material (Fase Doadora para Fase Receptora).

LCG1 - Ácidos Graxos Livres

LCG2 - Ácidos Graxos Livres/ C₂H₆O₄

MET - Microscopia Eletrônica de Transmissão

MEV - Microscopia Eletrônica de Varredura

N&N&Nb - Nanociência, Nanotecnologia e Nanobiotecnologia

NaOH - Hidróxido de Sódio

NH₄OH - Hidróxido de Amônio

NIR - Espectroscopia no Infravermelho Próximo

NPs - Nanopartículas baseadas e óxidos de ferro

PED - Distribuição de Energia Potencial

Q - Quantidade de Fármaco permeado pela membrana SC

RAMAN - Espectroscopia Raman

RPE - Ressonância Paramagnética Eletrônica

SC - Estrato Córneo

t - Tempo

TCG1 - Transesterificação (f. inferior)

UFAL - Universidade Federal de Alagoas

UFG - Universidade Federal de Goiás

UFJ - Universidade Federal de Jataí

UnB - Universidade de Brasília

UNIR – Fundação Universidade Federal de Rondônia

UV-VIS - Espectroscopia no UV-Visível

XRF - Espectroscopia de Fluorescência de Raios-X

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO

Tratamentos Transdérmicos são uma abordagem farmacológica não invasiva que oferece várias vantagens. Entre elas, a minimização dos efeitos colaterais frequentemente associados a outros tipos de tratamento. (GOH *et al.*, 2017). A grande dificuldade nesse tipo de tratamento está em produzir um material capaz de permear e/ou difundir na primeira camada de proteção da pele, o *Estrato Córneo* (SC) (CARDOSO *et al.*, 2019; SCHMITT *et al.*, 2018).

O SC é um dos componentes mais importantes da epiderme, que é uma barreira complexa contra agentes nocivos ao corpo humano. O principal mecanismo de estudo para garantir a passagem por essa barreira é conhecido como difusividade passiva, no qual o medicamento é coberto por um determinado composto com propriedades específicas, capazes de interagir de forma intracelular com o SC, permitindo assim a passagem do fármaco pelo sistema (PROW *et al.*, 2011). Utilizando os conceitos das *Leis de Fick* associados a uma modelagem experimental conhecida como “*Célula Franz*”, é possível gerar informações importantes sobre o fluxo molecular de um fármaco para as camadas mais internas da pele, sendo um importante parâmetro para a formulação de novos fármacos aplicados a tratamentos dessa natureza (SANTOS *et al.*, 2021; MENDANHA *et al.*, 2018; TAMAYO *et al.*, 2017; HARWANSH *et al.*, 2011; MUIR *et al.*, 2011; ELSHAFFEEY *et al.*, 2009).

Destaca-se que o uso de nanomateriais pode melhorar a performance de fármacos tradicionais em aplicações. Porém, um dos maiores desafios está em encontrar um equilíbrio entre o aprimoramento no poder de penetração e a estabilidade do encapsulamento do fármaco. Com isso, as diferentes características dos nanomateriais, como: tamanho, tipo, carga, modificações em sua superfície e forma, podem levar a mecanismos únicos no processo de permeação no SC (MENDANHA *et al.*, 2018; DANG *et al.*, 2017).

Dentre os grupos nanoestruturados que vem ganhando bastante destaque, em tratamentos transdérmicos, temos: as nanoemulsões, devido a sua capacidade, versatilidade e poder de penetração no SC, estando associadas a suas diferentes

propriedades (diâmetro e viscosidade), ou sua composição (LEDET *et al.*, 2013; HARWANSI *et al.*, 2011) e as nanopartículas magnéticas, que possuem uma propriedade conhecida como superparamagnetismo, ou seja, não possuem campo magnético residual após serem retiradas da presença de um campo magnético externo, o que facilita sua vetorização na entrega de fármacos no organismo (MUDSHINGE *et al.*, 2011; ARRUEBO *et al.*, 2007).

Pensando nesta temática e entendendo que todos os tratamentos transdérmicos podem se beneficiar de estudos sobre a permeação passiva em Estrato Córneo, o presente trabalho se dedicou ao desenvolvimento de nanoemulsões poliméricas com propriedades magnéticas. Estas foram sintetizadas a partir de polímeros complexados com óleo vegetal “*in natura*” extraídos de plantas amazônicas e com nanopartículas com propriedades magnéticas. Esse novo nanomaterial passou por diversas etapas de caracterização, e foram realizados ensaios para verificar o grau de difusividade em SC e os efeitos dessa interação na presença de campo magnético externo.

Foi abordada uma profunda revisão da literatura científica sobre os tópicos relativos ao uso de nanotecnologias utilizando componentes de origem natural nos tratamentos transdérmicos.

CAPÍTULO 2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste capítulo, fizemos uma profunda revisão sobre a aplicação de nanomateriais aplicados a tratamentos transdérmicos com ênfase das nanoemulsões, a partir de óleos de origem vegetal e nanopartículas magnéticas.

2.1 – A PELE

A pele é a principal interface entre os ambientes internos e externos do nosso organismo. Seu sistema previne a penetração de substâncias nocivas, e devido a sua acessibilidade e grande área de superfície, possui um alto potencial em tratamentos não invasivos e na administração de medicamentos de forma transcutânea (PROW *et al.*, 2011).

A histologia da pele é constituída basicamente por duas camadas: derme e epiderme (Figura 1) (LEMOS *et al.*, 2018). A derme possui poucas células e é composta por matrizes extracelulares como: colágeno, elastina, mastócitos e fibroblastos entre outros. Sendo responsável por produzir, resistência, elasticidade, sensibilidade e respostas alérgicas. Já a epiderme possui quase na sua totalidade *Queratinócitos*, que são células responsáveis pela produção de queratina, além de, células *Langherans* e *Melanócitos*. Sua principal função é proteger inicialmente o corpo humano de agentes nocivos, sejam eles de forma mecânica ou através de radiações como a ultravioleta (DANG *et al.*, 2017). Sua primeira camada de proteção é conhecida como *Estrato Córneo* (SC) que é uma complexa barreira hidrofílica, com uma espessura que varia de 6 à 13 μm , composta por células mortas com altas concentrações de queratina, ou seja, é uma barreira *lipofílica* natural contra agentes nocivos ao corpo humano (DANG *et al.*, 2017; HADGRAFT, 2001; CARDOSO *et al.*, 2019; SCHMITT *et al.*, 2018).

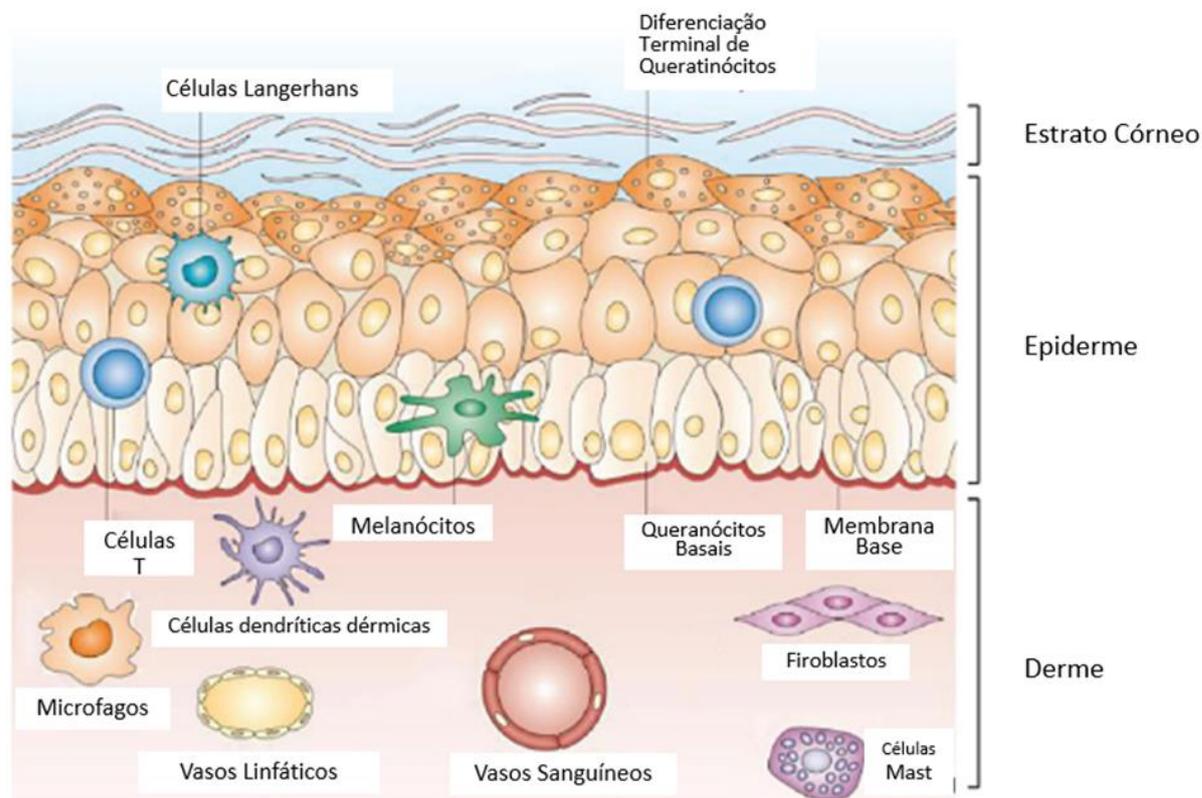


Figura 1 - Estrutura e componentes da pele (DANG *et al.*, 2017, Adaptado)

Por possuir essas características únicas, o SC é a primeira barreira imunológica a ser vencida para o uso de fármacos em tratamentos (BHOWMIK *et al.*, 2010).

2.2- TRATAMENTOS TRANSDÉRMICOS

Como uma alternativa a tratamos por via oral ou injetados em sistemas circulatórios, temos os tratamentos transdérmicos (GOH *et al.*, 2017; MUELLER *et al.*, 2016). Que são aplicações de soluções farmacológicas na superfície da pele, onde as mesmas possam se difundir para camadas interiores do organismo humano, agindo na enfermidade pretendida (PRAUSNITZ *et al.*, 2008). Por se tratar de uma aplicação não invasiva, este tipo de tratamento pode reduzir os efeitos colaterais comuns a outros tratamentos, ocasionando uma redução na frequência de reaplicações, um maior controle nas concentrações dos fármacos, uma flexibilização no término da administração do medicamento e uma maior bioavaliação do tratamento (BHOWMIK *et al.*, 2010). É comum o uso de adesivos comerciais, contendo medicamentos para

tratamentos contra o vício em nicotina, anticoncepcionais e soluções analgésicas (OLIVEIRA *et al.*, 2010; OTERO *et al.*, 2006).

Como representado na Figura 2, em tratamentos transdérmicos os fármacos podem penetrar através da pele por três importantes vias de entrada: a via intercelular, a via transcelular e via apêndice (*glândulas écrinas e folículos pilosos*) (HADGRFT, 2001).

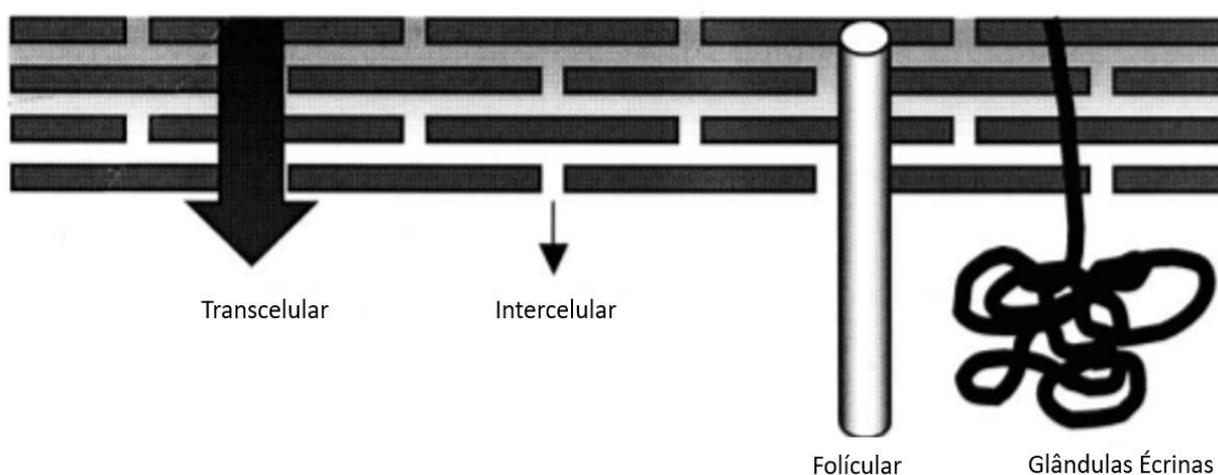


Figura 2 - Representação esquemáticas das possíveis rotas de penetração de substâncias através da pele (HADGRFT, 2001).

O principal mecanismo para garantir a passagem do fármaco pelo SC é conhecido como difusividade passiva (LEVINTOVA *et al.*, 2011). Esse tipo de interação, que envolve a permeação e retenção cutânea é ser descrito através das Leis de Fick's, que podem ser definidas como: um conjunto de análises diferenciais que relacionam o fluxo molecular em função do gradiente da concentração do fármaco (MUIR *et al.*, 2011), sendo representada de forma unificada na Equação de Fick para difusão unidimensional Equação 1.

$$J = \frac{Q}{At} = \frac{Dc_{s,m}}{h} \times \frac{c_v}{c_{s,v}} , [cgs] \quad \text{Equação 1}$$

onde J é o fluxo molecular, A é a área em contato com a pele, Q é a quantidade de fármaco penetrando na pele, t é o tempo, D é o coeficiente de difusão através do SC,

$c_{s,m}$ é a solubilidade na pele, h é a espessura, c_v é a concentração do fármaco e $c_{s,v}$ é a solubilidade do fármaco na formulação (HARWANSH *et al.*, 2011).

Quando a concentração do fármaco (c_v) é muito maior do que a concentração de solubilidade do fármaco na formulação ($c_{s,v}$) a Equação 1 pode ser simplificada para Equação 2. Esta pode ser definida como: Lei de Fick para difusão unidimensional em estado estacionário, de forma que:

$$J = K_p \cdot c_v \quad , \quad [cgs] \quad \text{Equação 2}$$

onde K_p é o coeficiente de permeabilidade, que está relacionada com a massa molecular absorvida pela membrana da pele, sendo uma informação de grande relevância na determinação de tratamentos terapêuticos e avaliações de risco para o tratamento transdérmico (HARWANSH *et al.*, 2011; HADGRFT, 2001).

Barbero e Frasch (2017) demonstraram, através de um conjunto de funções matemáticas e análises computacionais, que a taxa de permeação/difusão passiva para as camadas mais internas da pele está diretamente relacionada com a composição e geometria da substância em contato com a pele. Isso ocorre quase que em sua totalidade de forma transcelular, ou seja, o transporte é feito através das células. Outro consenso é que a camada lipídica deve cobrir o composto a ser utilizado. Já Dutra e colaboradores (2013) realizaram ensaios para o estudo de difusão e permeação do fármaco acetato de hidrocortisona em membrana sintética (acetato de celulose) e biológica (SC de pele de cobra). Os resultados indicaram que a permeação foi satisfatória em ambos os testes.

2.3 – NANOCIÊNCIA E NANOBIOTECNOLOGIA APLICADA À TRATAMENTOS TRANSDÉRMICOS

Temos uma área da ciência multidisciplinar que pode ser primordial em aplicações relacionadas à liberação controlada de fármacos, que é a Nanociência,

Nanotecnologia e Nanobiotecnologia (N&N&Nb). Uma das vantagens em se utilizar materiais em escala nanométrica está relacionado com suas propriedades particulares, como uma maior reatividade, associada a uma maior proporção de átomos na superfície em relação a compostos macrométricos, sendo importante tanto no encapsulamento de fármacos, quanto na vetorização em diferentes ambientes (CARDOSO *et al.*, 2019; ZHANG *et al.*, 2017; CHAUDHURI; PARIA, 2012).

Lemos e colaboradores (2018) destacam que o uso de nanomateriais pode melhorar a performance de fármacos tradicionais em aplicações transdérmicas. Porém um dos maiores desafios na entrega de fármacos com esse tipo de material está em encontrar um equilíbrio entre o aprimoramento no poder de penetração e a estabilidade do encapsulamento do fármaco. Com isso, as diferentes características dos nanomateriais, como: tamanho, tipo, carga, modificações em sua superfície e forma, podem levar a mecanismos únicos no processo de permeação no SC.

Diversos fatores relacionados à interação entre os nanomateriais podem contribuir com esse equilíbrio, como: aspectos físico-químicos, cinéticos e termodinâmicos. Além temos: o tamanho, a forma, propriedade, carga de superfície e o tipo de nanoestrutura. Os grupos de nanoestruturas utilizadas nesses estudos podem-se dividir em dois grupos: os flexíveis e/ou biodegradáveis, que acabarão por se desintegrar após a aplicação (Lipossomas, Nanoemulsão, nanomicellas, Nanogel e etc.) e partículas sólidas (Nanopartículas Poliméricas, Dióxido de Titânio, Magnética, Quantum Dots e etc.) (MENDANHA *et al.*, 2018; DANG *et al.*, 2017). Dentre esses grupos nanoestruturados, um que vem ganhando bastante destaque em aplicações farmacológicas nos últimos anos, especialmente em tratamentos transdérmicos, são as nanoemulsões (TAMAYO *et al.*, 2017; HARWANSH *et al.*, 2011; ELSHAFFEEY *et al.*, 2009).

2.3.1 - Nanoemulsões

As Nanoemulsões já têm sido empregadas há cerca de 40 anos como fonte de calorias, de ácidos graxos fixos e, mais recentemente, como sistemas de liberação de

fármacos. Essa nanoestrutura é formada por dispersões de dois ou mais líquidos imiscíveis: óleo, água e solução emulsificante e seu tamanho pode variar de 50 a 500 nm (KUMAR *et al.*, 2018; SHARMA *et al.*, 2008; MASON *et al.*, 2006). Numerosos tipos de métodos para se preparar as nanoemulsões se baseiam na quantidade energia empregada no processo: Baixa intensidade (Químico) e Alta intensidade (Mecânico). Os modelos que empregam alta intensidade energética são os mais comuns, como: a microfluidização, homogeneização à alta pressão e sonicação, porém requerem equipamentos específicos para a obtenção de diâmetros reduzidos (PORTO *et al.*, 2020; MEHMOOD *et al.*, 2017).

Tabela 1 - Estudos com avaliação de nanoemulsões em tratamentos dermatológicos (Souza *et al.*, 2018, adaptado).

Composto Ativo	Atividade Farmacológica
Clorexidina	Antimicrobial
Óleo de Eucalipto	Antimicrobial
Anfotericina B	Antifúngica
Nistatina	Antifúngica
Ácido Oleanólico	Anti-inflamatório
Ácido Ursólico	Anti-inflamatório
Meloxicam	Anti-inflamatório
Foscan	Câncer de Pele
Dacarbazina	Epidermóide Carcinoma
Óleo de Açaí	Melanoma

Estudos indicam que esse tipo de nanoestrutura pode ser produzido em larga escala utilizando operações industriais comuns, ou seja, pode ser facilmente introduzido em aplicações comerciais, que vão desde desinfetantes, entrega de fármacos, sistemas de qualidade alimentar e cosméticos (NASEEMA *et al.*, 2021; MCCLEMENTS e JAFARI, 2018; SUTRADHAR e AMIN 2013; LEDET *et al.*, 2013). Souza e colaboradores (2018) apresentaram, em seu artigo de revisão, mais de 15 formulações contendo nanoemulsões aplicadas a tratamentos dermatológicos (Tabela 1). Vale destacar a variedade de composições e atividades farmacológicas, que vão

desde efeitos antifúngicos até tratamentos de células cancerígenas, como melanoma e câncer de pele.

Nesta perspectiva, as nanoemulsões podem garantir a passagem pela barreira formada pelo SC, podendo ser uma solução vantajosa na administração de anti-inflamatórios de forma não invasiva. Além disso, estudos indicam a possibilidade de potencializar a interação dessas nanoemulsões com a superfície da pele, utilizando componentes orgânicos ou com propriedades magnéticas, como é o caso das nanopartículas de Fe_3O_4 (CARDOSO *et al.*, 2019; HUBER *et al.*, 2015; BRUXEL *et al.*, 2012; PROW *et al.*, 2011; EROKHIN *et al.*, 2008).

2.3.2 – Nanopartículas de Fe_3O_4

Por serem altamente responsivas aos campos magnéticos externos as nanopartículas de Fe_3O_4 possuem um grande enfoque nos estudos ligados a N&N&Nb (ZHAO *et al.*, 2021; SALMANIAN *et al.*, 2021).

Além dessa característica, conhecida como superparamagnetismo, esse tipo de nanoestrutura possui propriedades como: alta coercividade, baixa temperatura de Curie, estabilidade, baixa toxicidade, biocompatibilidade e biodegradabilidade em meios orgânicos (WU; HE; JIANG, 2008). Estudos mais recentes indicam que ao serem incorporadas a outras estruturas, essas nanopartículas podem adicionar novas propriedades, além do mais, o uso de nanopartículas magnéticas incorporadas a nanoemulsões pode ser utilizado em aplicações como agentes de contraste, entrega de fármacos, magnetohipertermia e tratamentos fotodinâmicos (PELLOSI *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2017; BROJABASI *et al.*, 2014).

As nanopartículas possuem propriedades magnéticas que dependem do método de síntese utilizado, que podem ser: Microemulsão, Decomposição Térmica, Coprecipitação, Sol-gel, entre outros (CHIN; YAACOB, 2007, LAURENT *et al.*, 2008; YUE-JIAN *et al.*, 2010).

2.4 – ÓLEOS VEGETAIS DE ORIGEM AMAZÔNICA

A Amazônia está presente em 7 países da América do Sul e ocupa uma área de cerca de 7 milhões de quilômetros quadrados, nesse ecossistema se concentra boa parte da fauna e da flora do planeta (PEREIRA *et al.*, 2012). Os compostos oleaginosos de origem vegetal, extraídos na região, apresentam propriedades ainda pouco exploradas, porém já servem de matéria prima para diversas indústrias ligadas a saúde, alimentação e cosméticos, sendo os produtos naturais mais comercializados atualmente na Amazônia (KUSS *et al.*, 2015; TAVARES TRINDADE *et al.*, 2013; REDA; CARNEIRO, 2007). Esses óleos podem ser extraídos das sementes, frutos ou do próprio caule das plantas, os processos de extração ainda são feitos de forma artesanal, envolvendo metodologias de prensagem com a utilização de solventes, sendo que sua comercialização causa um grande impacto na economia dos povos tradicionais amazônicos (RAMALHO; SUAREZ, 2013).

Esses compostos orgânicos são constituídos por diversas estruturas, como exemplo: fenilpropanóides, monoterpenos, sesquiterpenos, terpenos, fenóis, ésteres, aldeídos, cetonas e álcoois. A diferenciação entre os tipos de óleos fixos está na distribuição das concentrações dos variados componentes químicos em sua constituição (JOBIN *et al.*, 2014). Vale ressaltar a presença de cadeias longas de triglicerídeos que formam quase que a totalidade dos componentes existentes no óleo fixo de origem natural (GOMIDE *et al.*, 2013). Devido a essas características, existem diversas aplicações envolvendo o uso de óleos fixos e seus derivados em áreas da indústria cosmética, têxtil, mecânica e farmacêutica (BRICARELLO *et al.*, 2021).

Segundo Lucca e colaboradores (2015), o uso de nanoemulsões, utilizando como componente os óleos de origem vegetal da *Copaifera Spp.*, conhecida popularmente como copaíba, mostrou dados promissores no que diz respeito à difusividade em SC. Além disso, a formulação sintetizada apresentou facilidades na penetração, atingindo camadas mais profundas da pele. Já Moraes e colaboradores (2018) apontam aplicações de nanoemulsões baseadas em óleos vegetais no tratamento contra as infecções por *Leishmania Infantum* e *Leishmania Amazonensis*,

onde o tratamento levou à redução dos níveis de infecção e efeitos positivos em todos os parâmetros avaliados na experimentação.

O processo de polimerização dos óleos vegetais Amazônicos pode produzir polímeros, particularmente dos compostos ácidos diterpênicos e láuricos, extraídos dos óleos de copaíba, andiroba, pupunha, buriti e babaçu, que possuem propriedades próximas de sua matéria-prima e sugerem a possibilidade de adsorção dessas moléculas na superfície das nanopartículas por meio da complexação dos grupos carboxílicos aos íons Fe^{3+} superficiais usando uma camada estabilizante (SILVA, 2020; RODRIGUEZ *et al.*, 2013; PEREIRA e TONINI, 2012; RIGAMONTE-AZEVEDO *et al.*, 2004).

2.4.1 – *Carapa Guianensis Aubl.*

A planta *Carapa guianensis Aubl.*, conhecida popularmente como Andiroba, faz parte da família *Meliaceae*. O vegetal é encontrado em toda a região Amazônica. Seu caule atinge uma altura de até 30 metros e seus frutos possuem diversas sementes que, juntas, formam uma espécie de cápsula (Figura 3). No Brasil, essa planta é encontrada ao longo de toda a bacia Amazônica, principalmente nas proximidades dos leitos de rios e faixas alagáveis, sendo também encontrada em terra firme (PEREIRA; TONINI, 2012).



Figura 3 - Imagem da semente da *Carapa Guianensis* Aubl. (Fonte: Próprio Autor).

O óleo vegetal da *C. Guianensis* é extraído de forma artesanal, utilizando o método de prensagem, com decantação. O composto possui uma aparência com coloração amarelada, um sabor amargo e se solidifica a temperatura ambiente. É rico em ácidos graxos insaturados (palmítico, oleico, linoleico e linolênico), algumas vitaminas (A e B2), alguns minerais (Cu, Au) e, devido a suas propriedades anti-inflamatória, antibactericida, antioxidante e sua origem renovável, já está presente em diversas aplicações (SILVA *et al.*, 2020; SARQUIS *et al.*, 2020; ROMA *et al.*, 2013; VENDRAMINI *et al.*, 2012).

Com a devida fundamentação abordada e entendendo que todos os tratamentos médicos feitos de forma cutânea podem se beneficiar de estudos sobre a difusividade passiva em membrana Estrato Córneo, o presente trabalho se dedica a apresentar todo o desenvolvimento e o estudo de permeação e difusão em membrana SC de Nanoemulsões Magneto-poliméricas, sintetizadas a partir de polímeros complexados por composto oleaginoso à base do óleo vegetal extraído de planta Amazônica e dopado com nanopartículas com propriedades magnéticas. Esse novo nanomaterial

passou por diversas etapas de caracterização físico-químicas, e foram realizados ensaios para avaliar as interações com a camada externa da pele, o SC. Alguns detalhes da Tese estão descritos no diagrama apresentado na Figura 4

Nos próximos capítulos (3 e 4) abordaremos os objetivos (geral e específicos), a metodologia empregada na pesquisa.

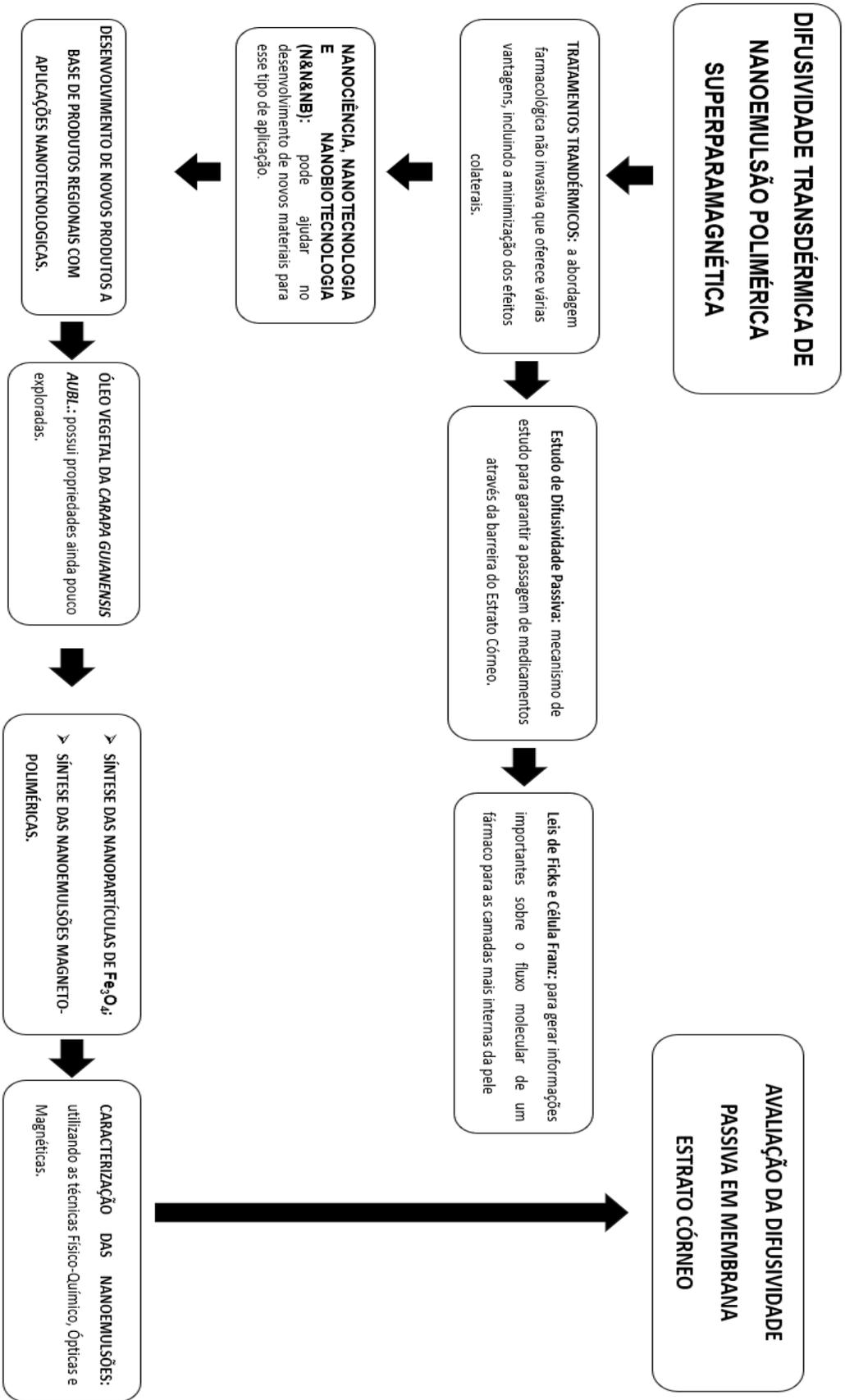


Figura 4 - Diagrama ilustrativo com detalhes pertinentes a Tese.

CAPÍTULO 3 - OBJETIVOS

3.1 GERAL

O objetivo geral deste projeto é sintetizar, caracterizar e avaliar a difusividade passiva em membrana *Estrato Córneo* de um complexo nanoestruturado baseado em nanoemulsões sintetizadas a partir da polimerização do óleo vegetal extraído da planta *C. Guianensis Aubl.* e dopado com nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 .

3.2 ESPECÍFICOS

- Sintetizar nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 ;
- Realizar o processo de polimerização do óleo vegetal extraído dos frutos da *Carapa Guianensis Aubl.*;
- Preparar as Nanoemulsões Magneto-poliméricas;
- Caracterizar o material desenvolvido utilizando diferentes Métodos: Físico-Químico, Ópticos e Magnéticos;
- Avaliar o grau de difusividade das Nanoemulsões através de ensaios “*in vitro*”.

CAPÍTULO 4 - METODOLOGIA

Neste capítulo, abordamos os processos de síntese das nanopartículas, da polimerização do óleo natural e da preparação das nanoemulsões. Também abordaremos as técnicas de caracterização utilizadas para elencar as propriedades: ópticas e magnéticas dos nanomateriais. Por fim, foram descritas as etapas do processo de análise experimental da difusividade transdérmica das nanoemulsões em membrana SC.

4.1- MATERIAIS UTILIZADOS

Foram utilizados os seguintes reagentes: Cloreto Férrico ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), Cloreto Ferroso ($\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), Hidróxido de Sódio (NaOH), Etilenoglicol ($\text{C}_2\text{H}_6\text{O}_2$), Hexano (C_6H_{14}), Isopropanol ($\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$), Tolueno (C_7H_8), Fenolftaleína ($\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_4$), Hidróxido de Amônio (NH_4OH), Polisorbato 80 ($\text{C}_{64}\text{H}_{124}\text{O}_{26}$) e Hidróxido de Potássio (KOH), Água Deionizada (H_2O) e os Óleos vegetais *in natura* extraídos de sementes de *C. Guianensis*.

4.2 - PREPARAÇÃO DAS NANOEMULSÕES MAGNETO-POLIMÉRICAS

O processo de síntese das amostras estudadas passa por diversas etapas: Síntese das Nanopartículas de Fe_3O_4 , Polimerização do óleo fixo e “*in natura*” da *C. Guianensis Aubl.*, preparo das Nanoemulsões magneto-poliméricas. Essas etapas serão melhor descritas nos tópicos a seguir.

4.2.1 – Síntese das Nanopartículas Magnéticas (Fe_3O_4)

As nanopartículas foram sintetizadas pelo método de coprecipitação por hidrólise em meio alcalino, que também é conhecido como método *Massart* (CHIN; YAACOB, 2007; LAURENT *et al.*, 2008; SANTOS *et al.*, 2012).

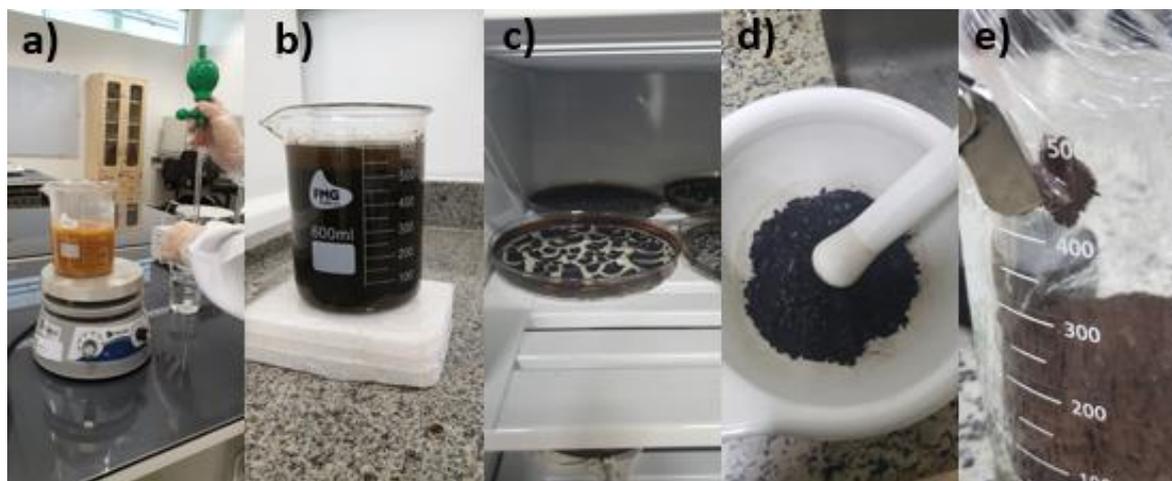


Figura 5 - Etapas do processo de síntese das nanopartículas a) Diluição dos sais Fe^{2+} e Fe^{3+} e H_2O destilada. b) Amostra após a adição da solução de NaOH . c) Processo de secagem. d) Processo de maceração. e) Nanopartículas de Fe_3O_4 (Fonte: Próprio Autor).

Misturou-se em um béquer 50 g de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ juntamente com 100 g $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e H_2O deionizada até a homogeneização da solução. Logo em seguida a amostra foi levada a um agitador magnético a cerca de 1200 rpm mantendo uma temperatura de 70°C por 20 minutos. Ao adicionar o NaOH (1 molar) à solução inicial, ocorreu o rompimento das ligações dos compostos ocasionando a mudança de coloração para cor escura, a amostra foi então deixada no agitador até atingir 94°C . A solução foi colocada em ambiente onde ocorra a facilitação da decantação das nanopartículas que estão suspensas no fluido resultante da síntese. Os precipitados foram então lavados com água deionizada para retirar resíduos do processo, colocados para secagem em estufa a temperatura ambiente, macerados para separar as nanopartículas e peneirados, utilizando peneiras micrométricas (Figura 5). Para este trabalho foram sintetizadas aproximadamente 32 g de nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 .

4.2.2 – Processo de Polimerização do Óleo Fixo da *Carapa Guianensis Aubl.*

O processo de polimerização do óleo fixo da *C. Guianensis* foi feito através do método de policondensação ou polimerização por condensação que consiste em uma reação onde vários monômeros reagem entre si, formando macromoléculas (SOKOLSKY-PAPKOV *et al.*, 2011; LLIGADAS *et al.*, 2010). O método usa ácidos

graxos livres como monômeros precursores que serão diluídos em monômeros menores com a função de forçar a ligação, neste trabalho foi utilizado o álcool etilenoglicol ($C_2H_6O_4$) em ambiente de estresse térmico promovendo uma reação de polimerização. Para a aquisição dos ácidos graxos livres a partir do óleo, a amostra vegetal passará pelo processo de transesterificação da cadeia de triglicerídeos. Ao fim o material polimerizado será centrifugado e liofilizado, estando pronto para as próximas etapas (MIAO *et al.*, 2014; SENIHA GÜNER; YAĞCI; TUNCER ERCIYES, 2006; SHARMA; KUNDU, 2008). As etapas do processo foram melhor descritas nos tópicos a seguir.

4.2.2.1 – Parâmetros Iniciais do Óleo “*in natura*” e Cálculo do índice de Acidez

O óleo de origem vegetal extraído da semente da planta *C. Guianensis* foi adquirido junto da Associação dos Produtores Agroextrativistas da Colônia do Sardinha (ASPACS), localizada na cidade de Lábrea-AM, passando por processos de filtragem, aquecimento e centrifugação, garantindo assim um maior grau de pureza na amostragem. Por se tratar de uma amostra “*in natura*” alguns parâmetros físico-químicos foram medidos como: PH e IA (índice de Acidez).

O cálculo do índice de acidez foi utilizado para medir a quantidade de Hidróxido de Potássio (KOH) necessária para neutralizar os ácidos graxos existentes no óleo fixo, sendo uma medida indireta para verificar a quantidade de KOH que pode ser utilizada para quebrar as cadeias de triglicerídeos existentes no óleo “*in natura*”. O método utilizado para determinar o grau de acidez é conhecido como Cd 3a-63 da *Official Methods and Recommended Practices of the American Oil Chemists Society*. Uma solução de Isopropanol (C_3H_8O) e Tolueno (C_7H_8) na razão 1:1 é preparada e depois através do método de titulação é neutralizada com uma solução de Hidróxido de Potássio (KOH) $0,1 \text{ mol. L}^{-1}$, na mistura, adicionou-se uma quantidade de óleo “*in natura*” e $C_{20}H_{14}O_4$ que novamente passa pelo processo de titulação (OLIVEIRA *et al.*, 2013; FROEHNER *et al.*, 2007).

4.2.2.2 – Transesterificação da Cadeia de Triglicerídeos

Para quebrar a cadeia de triglicerídeos existentes no óleo, formando assim ácidos graxos livres, prontos para serem polimerizados, as amostras passaram pelo processo de transesterificação. Essa técnica é comumente utilizada em etapas do processo de produção de biodiesel a partir de monômeros orgânicos (ZHANG *et al.*, 2017; KUSS *et al.*, 2015; FROEHNER *et al.*, 2007).

No preparo, 200 mL do óleo “*in natura*” foram colocados sobre agitação constante, em uma temperatura de 100 °C, enquanto uma solução contendo 20 g do KOH diluída em 100 mL de água destilada foi adicionada lentamente, a amostra foi deixada sob agitação vigorosa por cerca de 10 min, após esse procedimento, foram adicionados mais 200 mL de água destilada. A solução foi deixada sobre agitação constante por cerca de 30 min, mantendo a temperatura de 100 °C. Ao término do processo a amostra foi colocada para decantar por 72 h. A amostra foi dividida em duas fases, uma contendo o glicerol e outra com os ácidos graxos livres prontos para a etapa de polimerização.

4.2.2.3 – Polimerização dos Ácidos Graxos Livres



Figura 6 - Etapas da polimerização do óleo vegetal da *C. Guianensis* a) Diluição o óleo de *C. Guianensis* em solução de KOH. b) Processo de separação do Ácidos Graxos e do Glicerol. c) e d) Os Ácidos Graxos, antes e depois da polimerização.

No processo de polimerização, utilizando os ácidos graxos como monômeros precursores as amostras foram colocadas sob agitação vigorosa a uma temperatura

ambiente e misturadas com o monômero ligante ($C_2H_6O_2$). Após homogeneização, a amostragem é aquecida a uma temperatura de $127\text{ }^\circ\text{C}$ e a uma pressão de $1,5\text{ atm}$ (kgf/cm^2) por 3 h. No término do processo a amostragem é colocada para decantar por um período de 72 h. Novamente ocorre uma separação das fases que são recolhidas, o sobrenadante é a fase polimerizada, que após filtragem e secagem está pronta para caracterização e as próximas etapas do processo. (SILVA *et al.*, 2020). Algumas etapas são apresentadas na Figura 6.

4.2.3 – Preparação da Nanoemulsão

Para a preparação da nanoemulsão do composto polimérico sintetizado a partir dos óleos fixos, foi feito através do processo top-down conhecido como Homogeneização Ultrassônica. A técnica, de alta intensidade, consiste na aplicação de ultrassom em interface hidrofóbica/hidrofílica, na presença de uma solução emulsificante, de forma a gerar ondas instáveis que romperão as gotas inicialmente macrométricas até uma escala nanométrica. As amostras poliméricas foram diluídas em diferentes concentrações em um sistema água/óleo/nanopartículas/emulsificante, onde serão homogeneizadas e depois passarão pelo Ultrassom (MEHMOOD *et al.*, 2017; BRUXEL *et al.*, 2012).

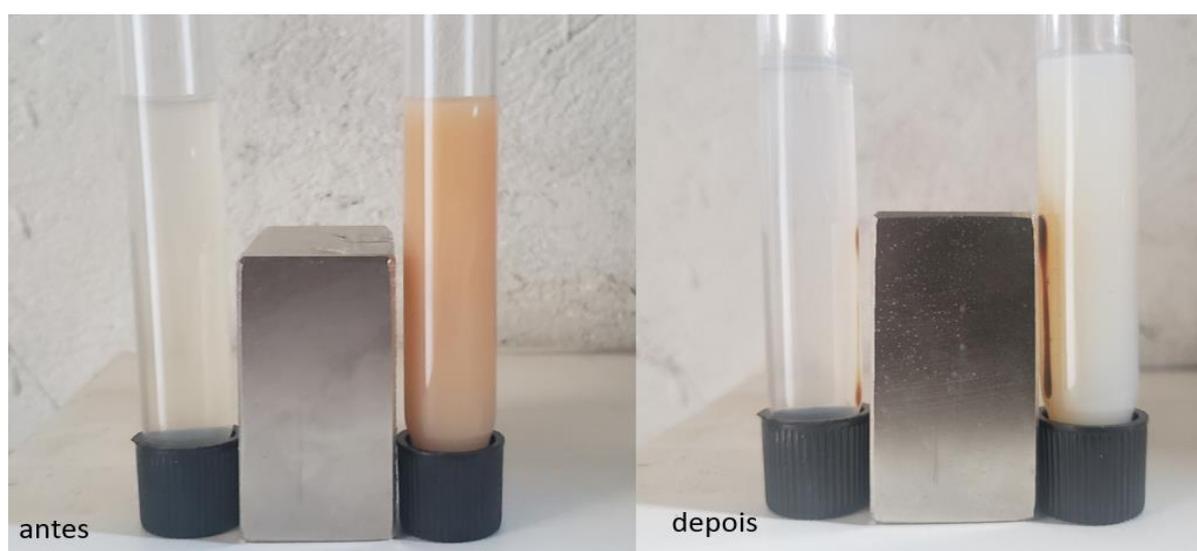


Figura 7 - Demonstração da Nanoemulsão Polimérica reagindo a campos magnéticos externos.

Para a preparação da nanoemulsão, as nanopartículas de Fe_3O_4 foram diluídas em diferentes concentrações no Polímero do Óleo da *C. Guianensis*, após a homogeneização forma-se um fluido magnético, que foi disperso em solução contendo o composto surfactante (Polisorbato 80) diluído, com diferentes concentrações, em água deionizada e homogeneizada por agitação mecânica à 1000 rpm por cerca de 10 min. Após essa etapa temos formação de emulsões que foram observadas no Microscópio Óptico. Para reduzir o tamanho das amostras, para escalas nano, o material passou por um Sonicador Ultrassônico à 20 kHz por 10 min. Após a estabilização da amostragem a temperatura ambiente (25 °C), as nanoemulsões magneto-poliméricas estão prontas para os processos de caracterização (Figura 7).

4.3 – TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO

As amostras produzidas neste trabalho foram caracterizadas utilizando as técnicas Físico-Químico, Ópticas e Magnéticas descritas a seguir.

4.3.1 – Espectroscopias

As técnicas espectroscópicas são importantes ferramentas na determinação de grupos funcionais ligados às moléculas e átomos, por isso foram muito utilizadas para caracterização de compostos orgânicos (DYER, 1965; SARAVANAN; BALACHANDRAN, 2014).

4.3.1.2 – Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros na região do infravermelho foram adquiridos utilizando um espectrômetro FTIR IR-Prestige-21, (SHIMADZU) no modo refletância total atenuada (ATR) com as amostras em estado líquido. Para análise, uma gota de cada amostra (sem diluição), foi depositada em um cristal de diamante e os espectros foram obtidos na região entre 4.000 a 400 cm^{-1} , com resolução de 4 cm^{-1} e 60 scans. As medidas

foram executadas no Laboratório de Caracterização e Microscopia de Materiais da Universidade Federal de Alagoas - UFAL.

4.3.1.3 – Espectroscopia no UV, Visível e Infravermelho na Região Próximo (UV-VIS-NIR)

A técnica de espectroscopia de absorção no Ultravioleta, Visível e Infravermelho na região Próximo utiliza o espectro eletromagnético para identificar e quantificar os grupos funcionais ligados à moléculas de estruturas orgânicas. O equipamento consiste em uma fonte de luz que opera em uma faixa que vai de 200 à 400 nm (UV), 400 a 800 nm (VIS) e 800 nm à 3300 nm (NIR) que emite ondas eletromagnéticas em um monocromador (SILVA *et al.*, 2022; 2021; OLIVEIRA *et al.*, 2020; FIELD *et al.*, 2008).

Para as análises por UV-VIS as amostras foram diluídas em diferentes concentrações em água destilada, uma alíquota da amostra foi retirada e inserida em uma cubeta de quartzo que passa pelo espectrofotômetro. Para este trabalho utilizou-se o Espectrofotômetro no UV-VIS, marca: Nova, modelo: 2102 UVPC, localizado nas dependências do Laboratório de Nanomateriais e Nanobiomagnetismo da Fundação Universidade Federal de Rondônia – UNIR.

Para as medidas de NIR foi utilizado o Espectrômetro UV-VIS-NIR (UV-3600, Shimadzu), localizado no Laboratório de Caracterização e Microscopia de Materiais da Universidade Federal de Alagoas – UFAL.

4.3.1.4 - Espectroscopia RAMAN

A Espectroscopia RAMAN foi utilizada para analisar a composição molecular do óleo fixo, do polímero e das nanoemulsões. Na obtenção dos espectros utilizou-se um Espectrômetro Raman Labram HR800, excitado por um laser com comprimento de onda de 633,5 nm, na faixa de 50 a 3400 cm^{-1} . As análises foram realizadas no Laboratório de Espalhamento de Luz da Universidade Federal de Mato Grosso - UFMT.

Uma abordagem computacional foi adotada para analisar os espectros de FTIR e RAMAN utilizando como base a molécula do ácido oleico, principal componente do Óleo Vegetal da *Capara Guianensis* (ABKARI *et al.*, 2016). Para essa abordagem, utilizou-se a Teoria de Densidade Funcional (DFT). Assim, obtiveram-se através de uma otimização molecular, as frequências e os espectros calculados da molécula de ácido oleico, que foram comparados com resultados experimentais. Para investigar a estrutura geométrica otimizada e prever as frequências vibracionais harmônicas, executaram-se os programas do pacote *Gaussian 09* (LAM *et al.*, 2020). As funções B3LYP e 6-311+G(d,p) foram selecionadas para ajustar os tipos de átomo envolvidos e as informações foram obtidas utilizando o *Software VEDA 4* (MARTINS, *et al.*, 2020; JAMROZ *et al.*, 2013; BAETEN, *et al.*, 2010).

4.3.1.5 – Espectroscopia de Fluorescência de Raios-X (XRF)

A Espectroscopia de Fluorescência de Raios-X é uma importante técnica para a caracterização elementar dos materiais. O XRF foi utilizado para avaliar, de forma quantitativa, a composição elementar do óleo natural, das nanoemulsões e também estimar de forma indireta a Fluxo Molecular e Constante de Permeabilidade durante as medidas de permeabilidade na membrana estrato córneo.

O equipamento de XRF utilizado foi o modelo Ray Ny EDX-720 da Shimadzu, que se encontra na Central Analítica do Curso de Física da Universidade Federal de Jataí - UFJ. As amostras foram preparadas de acordo com orientações do fabricante do equipamento, possui 8 portas amostras e podem ser medidas em um vácuo primário, sob pressão de $2,0 \times 10^{-2}$ mBar ou a pressão atm. Utiliza-se nitrogênio líquido para refrigerar o detector de fótons.

As análises das amostras foram feitas em ambiente de atmosfera (*liquid mode*) com colimador de 10 mm, também foi utilizado o método por parâmetros fundamentais Qual-Quant FP® com padrões internos. Utilizou-se um canal analítico por amostra, para a quantificação dos elementos químicos do Sódio (Na) até Urânio (U.) O equipamento não é sensível a elementos mais leves que o sódio (Na). A precisão das quantificações realizadas varia em torno de 1% para as fases presentes em maior concentração no material.

4.3.1.6 – Espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica (RPE)

As medidas de RPE foram realizadas a $(25\pm 1)^{\circ}\text{C}$ utilizando um espectrômetro Bruker® ESP300 (Rheinstetten, Alemanha), operando na banda Xe (9,84 GHz) com um filme de cavidade ressonante ER4102 ST (Formvar) inserido no equipamento. Os espectros foram registrados usando os seguintes ajustes instrumentais: potência de micro-ondas, 20 mW; frequência de modulação, 100 kHz; amplitude de modulação, 2,0 G; varredura de campo magnético, 200 G; tempo de varredura, 100 s.

4.3.2 – Microscopias

As micrografias feitas pelos microscópios (óptico, transmissão e varredura), geram importantes informações, a cerca, da morfologia, do diâmetro e das características da superfície dos materiais estudados (FARINA, 2010).

4.3.2.1 - Microscopia Óptica (MO)

A técnica de Microscopia Óptica foi utilizada em conjunto com o Sonicador Ultrassônico no preparo das nanoemulsões, com a finalidade de comprovar a redução dos diâmetros das emulsões para a escala nano. Uma gota de cada amostra foi depositada nas superfícies de lâminas de vidro e inserida no equipamento. O modelo utilizado foi o LEICA DM2000 equipado com câmera LEICA DFC295 localizado nas dependências do Laboratório de Ictiologia e Pesca da Fundação Universidade Federal de Rondônia – UNIR.

4.3.2.2 - Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)

As nanopartículas e nanoemulsões sintetizadas foram submetidas a análises por MET para identificação de sua morfologia. As amostras foram diluídas e depositadas em telas, sendo então recobertas por películas poliméricas de *Formvar*. As imagens de MET foram adquiridas utilizando um microscópio eletrônico JEOL 100 CXII do Laboratório de Microscopia Eletrônica de Transmissão do Instituto de Biologia

da Universidade de Brasília – UnB. Para o estudo da permeação na membrana SC, utilizou-se o Microscópio Eletrônico de Transmissão (MET), JEM-2100, Jeol, Tokyo, Japan, equipado com EDS, Thermo scientific do Laboratório Multiusuário de Microscopia de Alta Resolução da Universidade Federal de Goiás (LabMic/UFG).

4.3.2.3 - Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Com o objetivo de obter informações morfológicas e topográficas das nanoemulsões, utilizou-se a técnica de MEV. As amostras foram diluídas, passaram por um processo de secagem e foram metalizadas com uma microcamada de ouro. As micrografias foram feitas utilizando o equipamento JEOL, JSM-700 1-F do Laboratório de Microscopia Eletrônica de Transmissão do Instituto de Biologia da Universidade de Brasília – UnB. Para o estudo da difusão na superfície da membrana SC utilizou-se o Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV), modelo JSM – 6610, marca Jeol, Tokyo, Japan, equipado com EDS, Thermo scientific NSS Spectral Imaging do Laboratório Multiusuário de Microscopia de Alta Resolução da Universidade Federal de Goiás (LabMic/UFG).

4.4 – AVALIAÇÃO DA DIFUSIVIDADE PASSIVA EM MEMBRANA ESTRATO CÓRNEO

Para avaliar a difusividade passiva, foram realizados estudos de permeação *in-vitro*, das nanoemulsões magneto-poliméricas, na membrana SC, foram realizadas utilizando a técnica de difusão do *tipo Franz modificada*, conforme diagrama apresentado na Figura 8.

O Aparato consiste em duas câmaras, uma com o agente ativo (Nanoemulsão Magneto-polimérica) e a outra contendo uma solução receptora, separadas por uma membrana biológica (*Etrato Córneo*). O SC foi retirado da superfície da pele traseira da orelha suína, já que esta possui propriedades próximas da humana. Na parte receptora existe um sistema que cria um fluxo térmico, com temperatura controlada,

e está ligado a uma barra magnética e um agitador magnético na parte de baixo do aparato (LEVINTOVA *et al.*, 2011; SCHMOOK *et al.*, 2001).

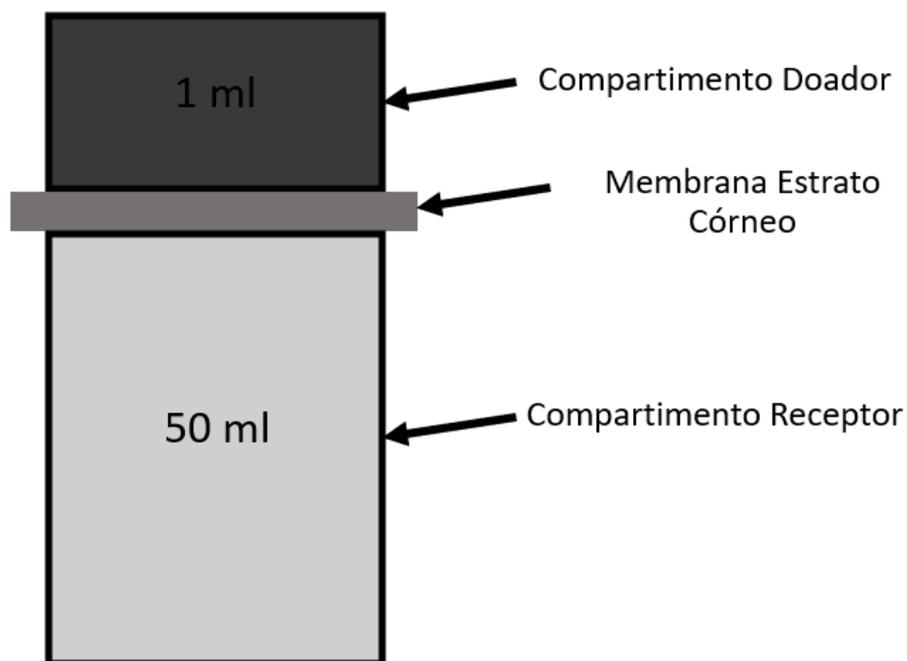


Figura 8 - Diagrama esquemático do aparato experimental da célula Franz Modificada (Fonte: Próprio Autor).

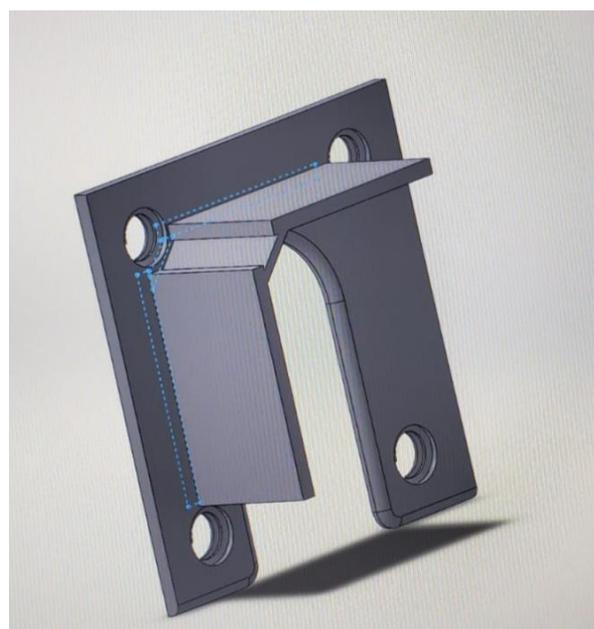


Figura 9 - a) Célula para estudos de permissão passiva construída neste trabalho b) Componente do aparato que foi modelado e impresso em 3d (Fonte: Próprio Autor).

Conforme mostra a Figura 9, o aparato experimental construído para este trabalho consistiu em uma célula do tipo *Franz* com permeação passiva utilizando como base um balão volumétrico de destilação com saída lateral e capacidade para 50 mL. A entrada principal do balão foi vedada com uma pequena peça de vidraria, que possui um pequeno orifício lateral. Para pressionar as duas superfícies com a membrana biológica, foram utilizadas placas de plástico PLA modeladas em software gratuito e impresso em impressora 3D, o sistema de trava foi montado com um sistema de parafusos, porcas e molas. O aparato foi construído nas dependências do Laboratório de Nanomateriais e Nanobiomagnetismo da Fundação Universidade Federal de Rondônia - UNIR.

4.4.1 - Preparo das Membranas do *Estrato Córneo*

A membrana contendo as camadas do *Estrato Córneo* (SC) utilizada neste trabalho foi retirada da pele suína, sendo adquirida junto a frigoríficos especializados, em Porto Velho – RO. As amostras foram removidas da parte traseira da orelha suína utilizando bisturi, nas quais foram retiradas partes homogêneas de dimensões 2 cm x 2 cm com espessuras que variam de 0,9 mm até 1,1 mm, e a parte externa da pele foi protegida por um papel filtro neutro. O material foi mantido esticado em água destilada e depois passou por um processo de secagem que consistiu no uso de dois dessecadores, um contendo a amostra suspensa e cerca de 500 ml de Hidróxido de Amônio (NH_4OH), interligado, por um sistema de válvulas, a um segundo dessecador que se encontra seco e com total vácuo em seu interior (Figura 10).

Durante a abertura da válvula que liga os dois dessecadores, ocorre a movimentação do ar contido no primeiro dessecador para preencher o vazio provocado pelo vácuo deixado no segundo dessecador. Quando a válvula é fechada, o dessecador, contendo a membrana de SC é preenchido somente por gases liberados pela solução de Hidróxido de Amônio. A membrana foi deixada nesse ambiente por cerca de 5 minutos e após esse processo, a amostra foi retirada e colocada em água destilada por cerca de 2h. Devido a esse processo, a membrana SC desprende das demais (Derme, Epiderme e Tecido Gorduroso) através de pequenos movimentos atritados e lavagem com água destilada. A amostra foi

novamente mergulhada em água destilada e depois retirada por uma tela de teflon e colocadas para secar em um dessecador contendo 500 g de sílica gel, onde permaneceu por aproximadamente 2 dias. Por fim, as amostras são condicionadas entre papéis-filtro e mantidas dentro do dessecador prontas para os próximos processos.



Figura 10 - Aparato experimental utilizando dois dessecadores para separar o Estrato Córneo das outras camadas da pele (derme e epiderme) (Fonte: Próprio Autor).

4.4.2 - Cálculos da Difusão Passiva das Nanoemulsões Magneto-poliméricas na membrana SC

As nanomemulsões foram preparadas em 4 diferentes concentrações, variando a proporção entre as nanopartículas e o polímero sintetizado. Para as medidas utilizando a *célula Franz adaptada*, 1 mL das nanoemulsões foram adicionados ao compartimento doador e 50 mL de uma solução de tampão foram adicionados ao compartimento receptor, separados pela membrana SC, conforme descrito no diagrama da Figura 7 e apresentado na Figura 11. Após a estabilização, coletou-se 3 mL da solução receptora a cada hora, e logo em seguida, a mesma quantidade de solução foi reinserida no compartimento. Os mesmos procedimentos

foram executados durante um período de 10 h para cada amostra e repetidos por mais 2 vezes (LEMOS *et al.*, 2018; LUCCA *et al.*, 2015; ELSHAFEEY *et al.*, 2009).

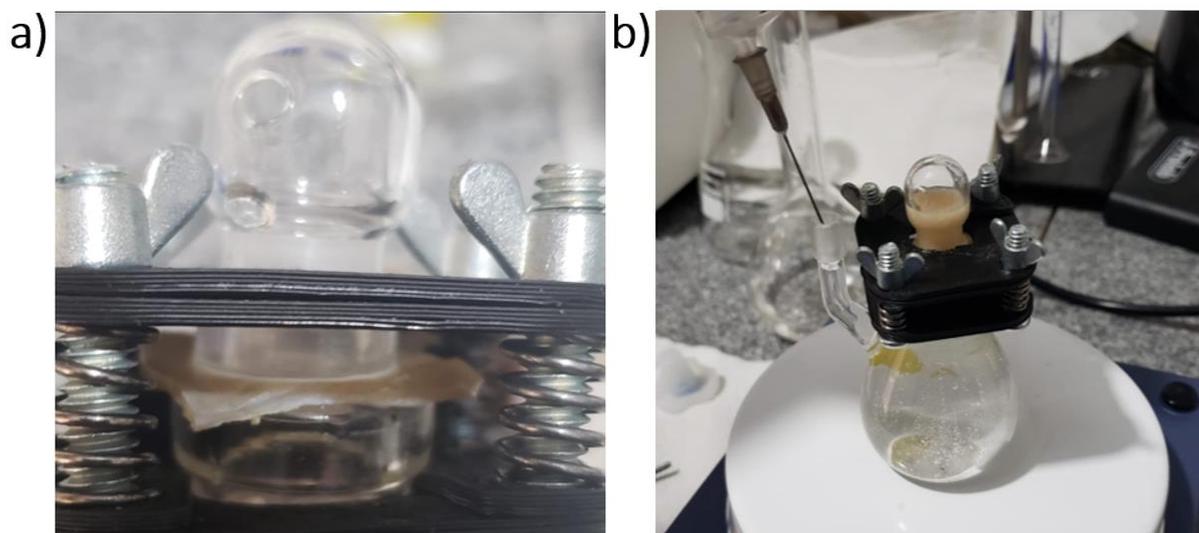


Figura 11 - a) SC inserido entre as câmaras da célula b) Célula de difusividade em SC (Fonte: *Próprio Autor*).

Após o experimento, as amostras são então caracterizadas utilizando as técnicas de XRF, RPE, MO, MET e MEV, gerando assim parâmetros iniciais para o estudo. Utilizando a técnica de Espectroscopia no UV-Vis, em conjunto com as demais técnicas, foi possível avaliar indiretamente a permeação da solução pela membrana do SC, gerando assim os parâmetros para o cálculo de fluxo de massa molecular descrito na *Lei de Fick's*, o coeficiente de permeabilidade e a taxa de difusão (SATO *et al.*, 2021; HARWANSH *et al.*, 2011).

4.4.2.1 – Tratamento dos Dados e Análise Estatística

Os dados obtidos utilizando as técnicas de caracterização foram tratados utilizando o software Origin 8.5 (Origin Lab Corporation) e refinados utilizando o modelo de suavização *Savitzky-Golay*, com polinômios de segunda ordem (ABU-KHALAF *et al.*, 2020). As micrografias foram analisadas pelo software de processamento de imagem, *ImageJ*®. Os espectros de XRF e RPE foram linearizados através da subtração da linha de base e deslocamentos no eixo-y. Os dados de difusividade passiva foram reportados com suas médias \pm erro padrão médio. Foram adicionadas as análises de variância (ANOVA) e o teste de Turkey para determinar as

diferenças entre as médias das amostras utilizadas. Um valor de $p = 5\%$ foi considerado significativo para o estudo.

4.4.2.1.1 – Modelo “*One-compartment*” aplicado a Difusividade Molecular

O modelo matemático abordado para descrever o comportamento da difusão molecular na membrana SC foi o modelo de compartimento da pele “*one-compartment*” ou modelo *McCarley*, que em aplicações farmacocinéticas pode descrever a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um fármaco no corpo. O modelo considera mudanças na concentração da fase doadora ao decorrer do tempo (OLIVEIRA *et al.*, 2022; ANISSIMOV *et al.*, 2013; DAVIES *et al.*, 2010; MCCARLEY *et al.*, 2001).

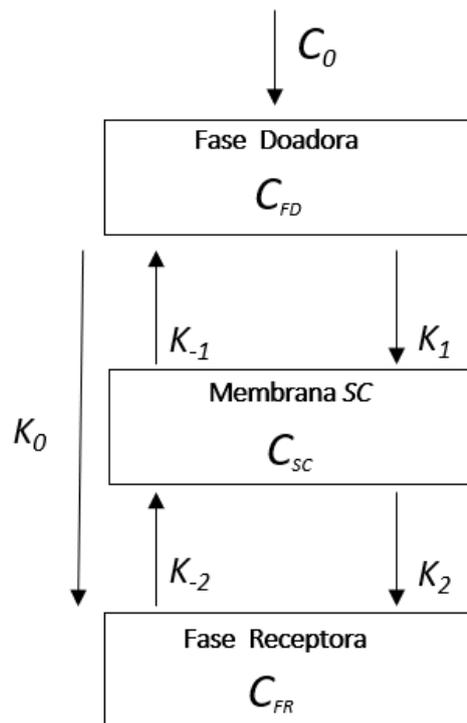


Figura 12- Diagrama do modelo de um compartimento aplicado a superfície da pele (MCCARLEY *et al.*, 2001).

A Figura 12 apresenta o diagrama geral do modelo de um compartimento aplicado a superfície da pele, onde: C_0 = Concentração da Fase Doadora em $t=0$; C_{FD} = Concentração da Fase Doadora; C_{SC} = Concentração da Fase Receptora; K_1 = Taxa

de Transferência de Material (Fase doadora para membrana SC); K_{-1} = Taxa de Transferência de Material (membrana SC para Fase Doadora); K_2 = Taxa de Transferência de Material (membrana SC para Fase Receptora); K_{-2} = Taxa de Transferência de Material (Fase Receptora para membrana SC; K_0 = Taxa de Geral de Transferência de Material (Fase Doadora para Fase Receptora).

A equação geral pode ser descrita, através da Equação 3,

$$-\frac{dC_{FD}}{dt} = (K_1 \cdot C_{FD} - K_{-1} \cdot C_{SC}) - (K_2 \cdot C_{SC} - K_{-2} \cdot C_{FR}) \quad \text{Equação 3}$$

Simplificando, temos que em $t=0$, o fármaco está concentrado na fase doadora, logo, $C_{FD} = C_0$ com isso: $C_{SC} = 0$, $C_{FR} = 0$, $K_1 = K_0$. Assim temos que a Equação 3 pode ser simplificada na equação abaixo (Equação 4):

$$-\frac{dC_{FD}}{dt} = K_0 \cdot C_0 \quad \text{Equação 4}$$

Aplicando as regras de derivada, temos a equação geral para esse modelo, representado na Equação 5.

$$C_{FD} = C_0 \cdot e^{-k_0 t}, \quad \text{Equação 5}$$

Onde, k_0 pode ser descrito através da Equação 6.

$$K_0 = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}} \quad \text{Equação 6}$$

O tempo de meia vida da concentração das amostras é representado por ($t_{1/2}$). Os parâmetros associados ao tempo de meia vida, foram retirados dos dados experimentais da permeação.

Após apresentar o embasamento teórico e metodológico desta pesquisa, o capítulo seguinte, aborda os resultados e as discussões referentes à síntese, caracterização e os estudos da difusividade passiva das amostras.

CAPÍTULO 5 - RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo foram apresentados os resultados obtidos ao longo desta pesquisa. O capítulo está dividido em quatro subtópicos:

- Medidas de pH, Condutividade, e Índice de Acidez, como análise inicial das amostras e preparo pré-polimerização;
- Análise morfológica das nanoemulsões poliméricas à base do polímero sintetizado do óleo vegetal da *C. Guianensis* e nanopartículas de Fe_3O_4 ;
- Caracterizações espectroscópicas, para avaliar a formação do polímero sintetizado e determinar agrupamentos funcionais ligados a interações eletrônicas e vibracionais das amostras;
- Avaliação da Difusividade Passiva em Membrana Estrato Córneo de nanoemulsão sintetizada.

Tabela 2 - Identificação das amostras analisadas no processo de polimerização o óleo vegetal “*in natura*” (Fonte: Próprio Autor).

Amostras	Siglas
Óleo Vegetal/ H_2O	CGA
Óleo Vegetal / C_6H_{14}	CGH
Óleo Vegetal / $C_2H_6O_4$	CGE
Ácidos Graxos Livres	LCG1
Ácidos Graxos Livres/ $C_2H_6O_4$	LCG2
Transesterificação (f. inferior)	TCG1
Fase não polimerizada	FNCG

Para facilitar a leitura, foram atribuídas nomenclaturas aos materiais estudados. Na Tabela 2, apresentamos as amostras derivadas do processo de polimerização do óleo vegetal “*in natura*”. Nesta etapa, toda a amostragem foi caracterizada pela técnica de Espectroscopia no UV-VIS. Já na Tabela 3, temos todas as amostras desenvolvidas após o preparo do polímero, com suas respectivas siglas e as técnicas de caracterização às quais foram submetidas.

Tabela 3 - Quadro de amostras analisadas, suas nomenclaturas e respectivas técnicas a que foram submetidas (*Fonte: Próprio Autor*).

Amostras	Siglas	Técnicas							
		UV-Vis	NIR	FTIR	MET	MEV	XRF	RAMAN	RPE
Óleo da <i>C. Guianensis</i>	CGEO	x	x	x				x	
Polímero Sintetizado	CGPO	x	x	x				x	
Nanoemulsão Magneto-Polimérica (Conc. 1)	CGNE	x	x	x	x	x	x	x	x
Nanoemulsão Magneto-Polimérica (Conc. 2)	CGNE 1	x			x	x	x		x
Nanoemulsão Magneto-Polimérica (Conc. 3)	CGNE 2	x			x	x	x		x
Nanoemulsão Magneto-Polimérica (Conc. 4)	CGNE 3	x			x	x	x		x
Nanopartículas Magnéticas	NPs				x		x		

5.1 – MEDIDAS DE PH, CONDUTIVIDADE, ÍNDICE DE ACIDEZ E TEMPERATURA

Tabela 4 - Parâmetros Físico-químicos dos materiais estudados (*Fonte: Próprio Autor*).

Amostras	pH	Cond. (mV)	IA (mg KOH g ⁻¹)	Temp. (°C)
CGEO	3,23	502,2	3,6	26,3
CGPO	6,5	812	-	26,8
FNCG	9,17	-121	-	27
CGNE	8,9	756,3	-	27

Alguns parâmetros físico-químicos foram medidos e apresentados na Tabela 4. Para as medidas de pH e Condutividade foram utilizado o PHmetro de bancada *Bel Engineering* PHS3BW. Os dados iniciais indicam que houve um aumento no PH das

amostras (CGEO, CGPO e FNCG) com uma redução na nanoemulsão sintetizada (CGNE) que ficou com uma condutividade próxima à do polímero sintetizado (CGPO).

5.2 - CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA

Na Figura 13a, temos o espectro de absorção eletrônica do espectro no UV-Visível (190 -1100 nm) do óleo natural da *C. Guianensis* utilizando diferentes linhas de base. Devido à alta sensibilidade do equipamento, as amostras foram diluídas a uma concentração de 0,5% no material utilizado como linha de base. A amostra de CGA, apresentou picos de interação eletrônica em 390 nm, 385 nm, 375 nm e saturação em 290 nm. Já a amostra CGH mostrou picos em 446 nm, em 325 nm, saturando entre 415 e 370 nm e depois a partir de 250 nm. Por fim, a amostra CGE mostrou picos em 382 nm, em 325 nm, saturando entre 380 nm e 370 nm e a partir de 250 nm. As interações eletrônicas apresentadas, entre 450 nm e 415 nm, na amostra CGH são suprimidas nas outras duas amostras, ao analisarmos a estruturas das linhas de base utilizadas, foi possível indicar que essa interação pode estar associada as ligações de O_2 existentes na amostra.

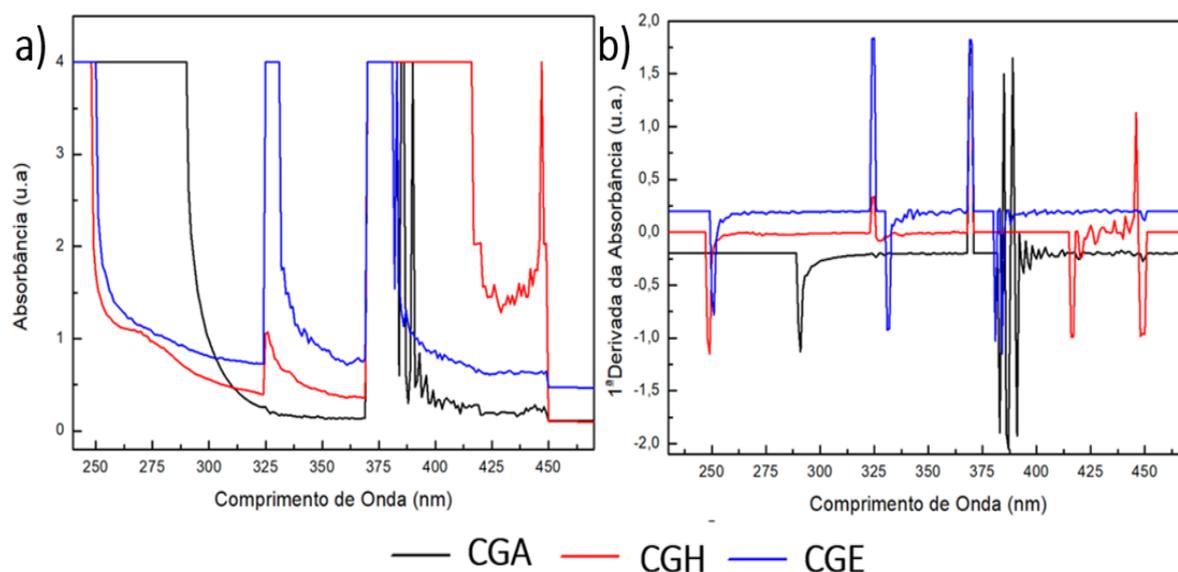


Figura 13 - a) Espectrofotometria no UV-Vis do óleo natural em diferentes linhas de base, H_2O (preto), C_6H_{14} (Vermelho) e $C_2H_6O_4$ (Azul) b) Primeira derivada da Absorbância (Fonte: Próprio Autor).

Ao analisarmos a Figura 13b o com a 1ª derivada da absorbância podemos verificar algumas interações. Todas as amostras apresentam picos de interação em 370 nm, essa interação pode estar ligada a composição principal do óleo natural (ZHANG *et al.*, 2017). Para a amostra CGA, observa-se os picos de interação eletrônica em 390 nm e 385 nm. Já a amostra CGE apresenta picos de interação em 330 nm e 325 nm, esse último também aparece com menor intensidade na amostra CGH. Entre 480 nm e 1100 nm houveram poucas interações perceptíveis.

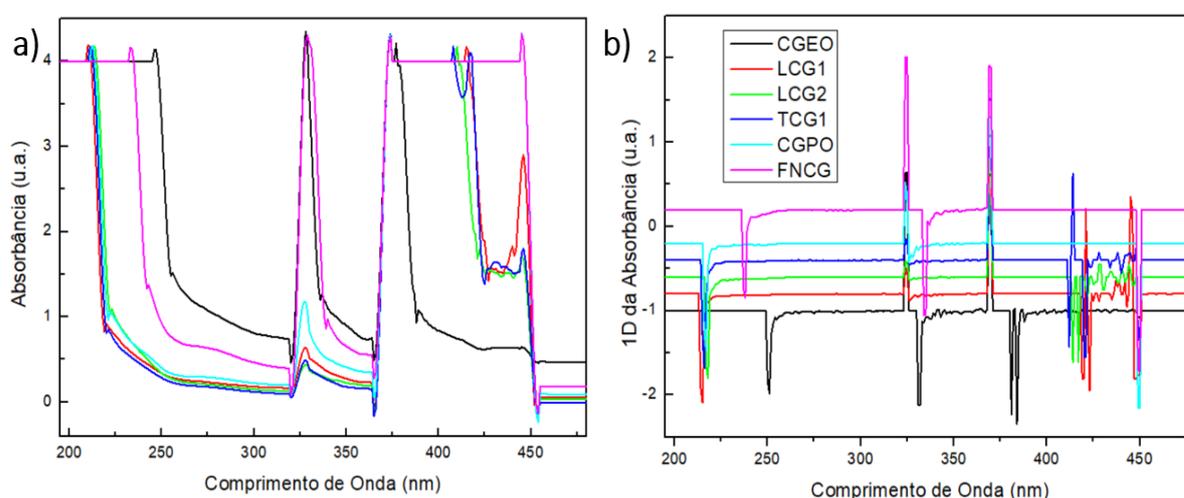


Figura 14 - a) Espectro no UV-VIS das amostras durante a polimerização do óleo “*in natura*”. b) Primeira derivada das amostras (Fonte: Próprio Autor).

Na Figura 14a, temos o espectro de absorção eletrônica no UV-Visível (190 - 1100 nm), utilizando como linha de base o álcool etilenoglicol ($C_2H_6O_4$) e sua primeira derivada (Figura 14b). Todas amostras foram diluídas a uma concentração de 0,5 % (v/v) em etilenoglicol e apresentaram interações entre 450 nm e 190 nm. O óleo “*in natura*” já foi demonstrado na Figura 13 (CGA). A amostra LCG1 apresentou picos em 446, 419, 325 nm, saturando entre 429 nm e 370 nm e abaixo de 215 nm. Nas amostras de LCG2 e TCG1 temos os mesmos picos, porém ocorre a supressão do pico em 446 nm, a única diferença está do deslocamento do pico de 419 nm, na TCG1 para 416 nm na amostra LCG2. Para as amostras FNCG e CGPO temos um pico de interação em 350 nm e interações de saturação entre 450 nm e 369 nm. O polímero sintetizado (CGPO) apresentou alta intensidade no pico de 350 nm e um deslocamento da saturação para 237 nm, já as outras amostras saturaram em 215 nm.

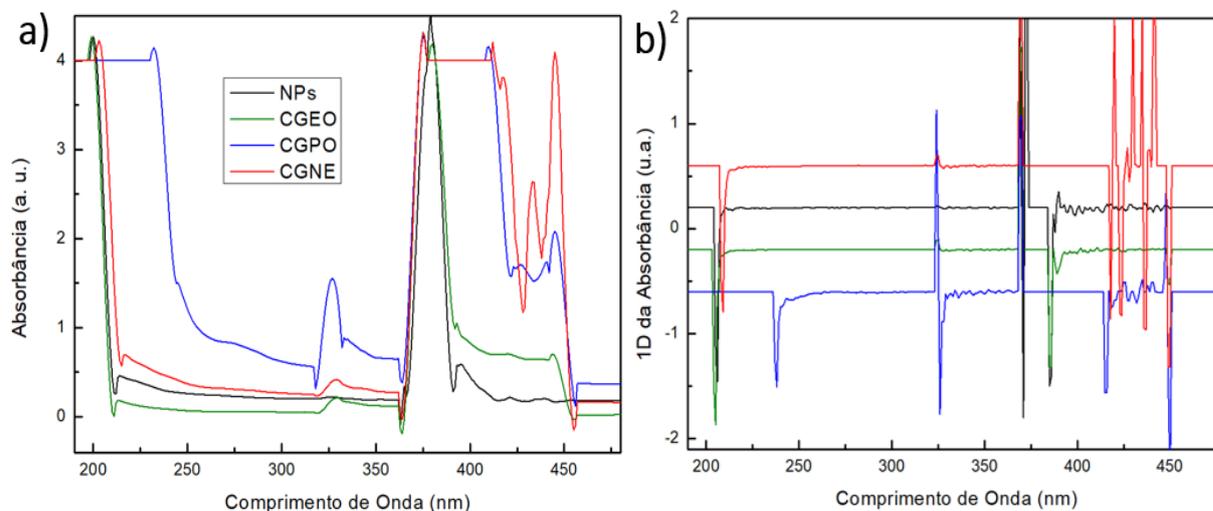


Figura 15 - Espectrofotometria no UV-Vis a) Absorbância b) Primeira derivada da Absorbância (SILVA et al.,2022).

As Figuras 15a e 15b mostram o espectro de absorvância no UV-Vis das amostras NPs, CGEO, CGPO e CGNE. Verificou-se que na amostra NPs existem picos em 394 nm, 379 nm e satura em 200 nm. Já nas amostras CGEO, CGPO e CGNE, apresentam picos de interação em 450 nm, 410 nm e 325 nm com diferentes intensidades. A nanoemulsão apresentou picos característicos em 432 nm e 418 nm e satura em 200 nm. Enquanto o CGPO mostrou pico de saturação em 232 nm.

A Figura 16 apresenta as medidas no espectrofotômetro NIR das amostras CGNE, CGPO e CGOE em um espectro que varia de 800 nm até 1750 nm. O gráfico foi separado em Zonas do espectro eletromagnético. Na primeira Zona do espectro eletromagnético (Zona A) que vai de 800 nm à 1090 nm, também é conhecida como Zona de Transição no infravermelho, para esse setor foi possível observar fracas interações em todas as amostras, esses picos podem estar associados a vibrações moleculares de ligações – CH₂. Já para o segundo intervalo (Zona B), que vai de 1090 nm à 1260 nm, temos interações em 1210 nm, que estão associadas as ligações – CH₂ e - CH=CH- característicos dos ácidos graxos insaturados ligados ao óleo fixo da *C. Guianensis*. Na amostra CGNE ocorre um deslocamento do pico de interação para posição de 1160 nm. Ao observarmos a Zona C, que vai de 1760 nm até 1630 nm, é perceptível um pico em 1450 nm na amostra CGNE, esse pico pode estar associado a ligações -OH; resultantes da diluição das nanoemulsões em água destilada. As

amostras CGOE e CGPO apresentaram picos de interação em 1390 nm e 1421 nm, que também estão associadas às ligações – OH. Provavelmente esses picos de interação foram sobrepostos na amostra CGNE. Para última zona do espectro eletromagnético (Zona D), que vai de 1650 nm à 1750 nm, houve um pico de interação em 1727 nm, nas amostras CGOE e CGPO, que podem estar associadas as ligações -CH₂, CH₃ e -CH=CH-. As vibrações de baixa intensidade encontradas na amostra CGNE também podem indicar as associações descritas anteriormente (ABU-KHALAF *et al.*, 2020).

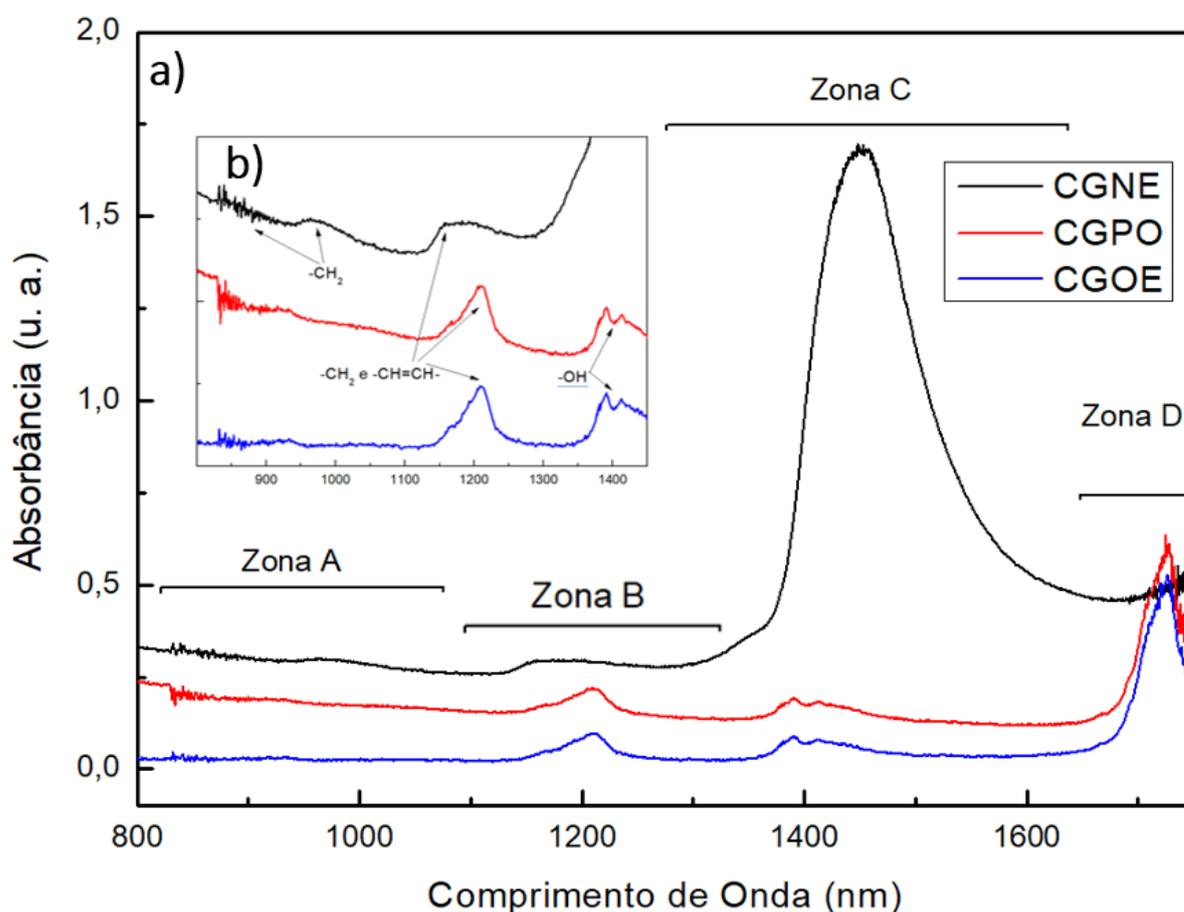


Figura 16 - Espectroscopia na região do NIR do Óleo natural, do Polímero e das Nanoemulsões com ranges: a) de 800 nm à 1750 nm. b) de 800 nm à 1420 nm (SILVA *et al.*, 2022).

Na Figura 17 temos as medidas de FTIR feita nas amostras das nanoemulsões (CGNE), do polímero sintetizado (CGPO e do óleo vegetal da planta *C. Guianensis Aubl.* (CGEO) na região entre 4000 e 500 cm⁻¹. O espectro de CGEO é visto em vermelho, CGPO em azul e CGNE em preto. As bandas do FTIR apresentaram picos

de interação referente aos agrupamentos OH, CH, COC, C=O e CH₃. FTIR de CGEO mostraram bandas em 2935 cm⁻¹, 2853 cm⁻¹, 1743 cm⁻¹ e em 1235 cm⁻¹ e 725 cm⁻¹. O espectro de CGPO mostraram bandas em 3299 cm⁻¹, 2935 cm⁻¹ e 2853 cm⁻¹ (associados as ligações CH₂ e CH₃), em 1411 cm⁻¹ (ligadas a vibrações CH₃), em 1161 cm⁻¹ e em 1093 cm⁻¹ (grupo OCC). Para CGNE as principais bandas foram encontradas em 3299 cm⁻¹, 1550 cm⁻¹ e 680 cm⁻¹.

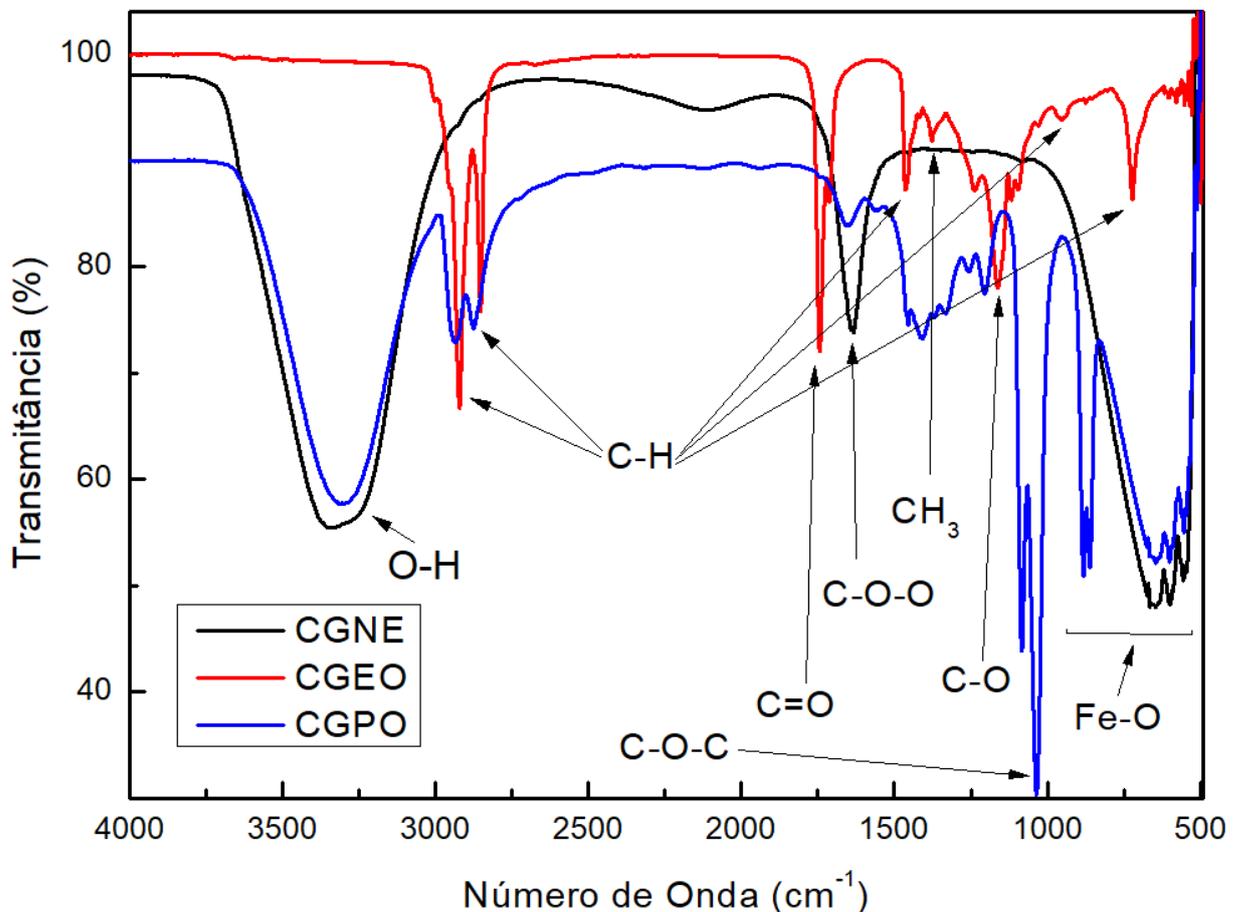


Figura 17 - Espectro FTIR do óleo fixo da *C. Guianensis*, do polímero sintetizado e das nanoemulsões (SILVA *et al.*, 2023).

Os resultados do FTIR indicam que CGPO e CGNE contêm bandas em 3299 cm⁻¹, uma banda larga e intensa comum a estiramentos OH. Também podemos ver bandas ligadas CH₂ e CH₃ (grupo metil) em 2935 cm⁻¹ e 2853 cm⁻¹ para CGPO e CGEO. A região entre 4000 cm⁻¹ - 2800 cm⁻¹ mostraram que CGEO não contêm banda de OH (3299 cm⁻¹) e CGNE não apresenta bandas de CH₂ e CH₃. Na região entre 2000 – 1000 cm⁻¹ temos banda intensa e fina em 1743 cm⁻¹ para CGEO, indicando a

presença de estiramento C=O. Logo abaixo, na região de 1628 cm^{-1} , CGPO e CGNE mostraram bandas do grupamento C-O-O. Abaixo de 1250 cm^{-1} , o CGPO apresentou uma banda conjugada com marcação em 1090 cm^{-1} e 1030 cm^{-1} associados a vibrações dos grupamentos C-O-C. As Ligações de ésteres CO, são indicadores em 1235 cm^{-1} de CGEO (SILVA *et al.*, 2021; SENHORINI *et al.*, 2012). A região que entre $750 - 500\text{ cm}^{-1}$, mostraram uma banda de CH em 725 cm^{-1} para CGEO. Considerando o ácido carboxílico como um grupamento de cadeia longa, associa-se a banda em 725 cm^{-1} , presente nesse tipo de estrutura (MARTINS *et al.*, 2019; 2019; SANTANA *et al.*, 2018). Já para CGPO e CGNE vemos uma banda larga entre $900 - 500\text{ cm}^{-1}$ que podem estar associadas as interações do oxigênio com demais compostos na dispersão, como é o caso das ferritas magnéticas.

Sendo CGPO fruto do processo de polimerização, podemos ver que o espectro FTIR mostra que poucas bandas foram preservadas em relação ao óleo fixo, exceto pelas bandas de CH em 2935 , e 2853 cm^{-1} . As novas bandas encontradas estão relacionadas ao novo polímero sintetizado (SILVA *et al.*, 2021). Neste caso, o monômero ligante utilizado no processo de polimerização do CGEO foi o Etilenoglicol (EG), cujo composto sintetizado é um derivado do Polietilenoglicol (PEG). As principais bandas são de OH (3299 cm^{-1}), COO (1628 cm^{-1}) e COC (1090 e 1030 cm^{-1}) conforme o NIST Standard Database SRD Number 69. Ao analisarmos os dados obtidos de FTIR do polímero sintetizado, observou-se que as bandas predominantes são semelhantes ao do PEG teórico. O espectro FTIR de CGNE segue essa tendência. Em CGNE, há bandas associadas a ligações OH e CO, como em CGPO, além bandas de vibrações na região que vai de 750 cm^{-1} a 500 cm^{-1} . Nesse caso, destaca-se a ausência das bandas de CH no entorno de 2850 cm^{-1} e o aparecimento de banda centrada em 1550 cm^{-1} e uma banda entre $750 - 500\text{ cm}^{-1}$ que podem estar associadas as interações do oxigênio de FeO com demais compostos na dispersão. Isso pode explicar o alargamento da banda, como relatado para caso de ferritas magnéticas (SILVA *et al.*, 2021; SILVA *et al.*, 2020; MARTINS *et al.*, 2019; SHAMELI *et al.*, 2012; ROUMANET *et al.*, 2013; SILVERSTEIN; WEBSTER, 2006).

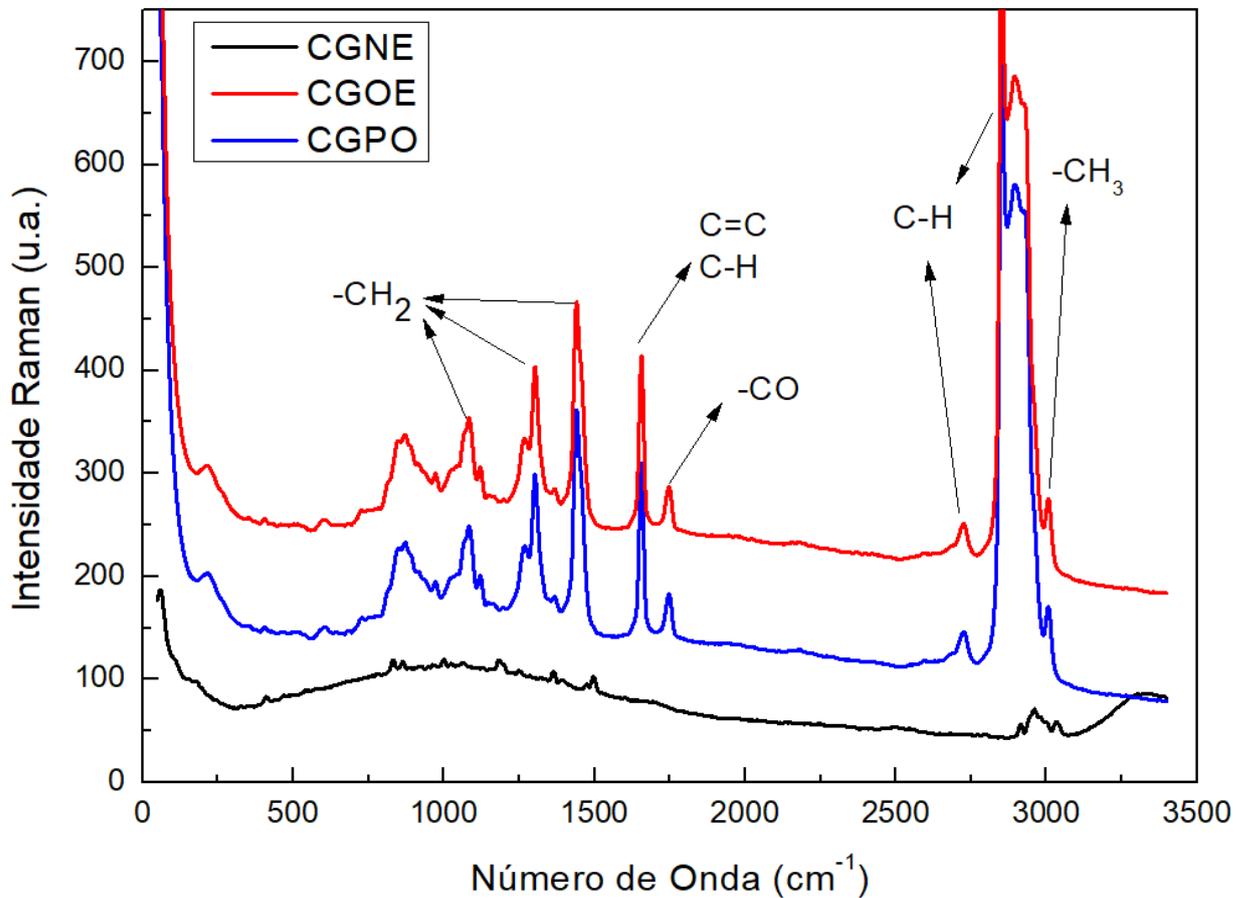


Figura 18 - Espectros RAMAN das amostras CGEO, CGPO e CGNE (SILVA *et al.*, 2023).

A Figura 18 mostra os espectros RAMAN das amostras CGEO, CGPO e CGNE. Observa-se que os resultados trazem na região de impressão digital, um conjunto de 5 a 6132 bandas de intensidade média para CGEO e CGPO, muito comuns espectros de óleos vegetais (HUANG *et al.*, 2016). Essas bandas estão em 1080 cm^{-1} , 1302 cm^{-1} e 1438 cm^{-1} , fazendo referência a grupos de $-\text{CH}_2$. Em 1657 cm^{-1} uma banda típica para ligações C=C e C-H, comum em ácidos graxos insaturados, muito associado a modos de estiramento simétricos (RUMINSKA *et al.*, 2020; HU *et al.*, 2019). Em 1749 cm^{-1} para amostras de CGEO e CGPO temos uma banda associada ao estiramento grupo carbonila (C=O). A banda em 1749 cm^{-1} , pode ser facilmente notada nos espectros nas medidas de FTIR na Figura 17, por ser uma banda intensa e estreita. Acima de 2500 cm^{-1} aparecem bandas comuns a grupamentos CH. Assim, bandas em 2724 cm^{-1} , 2848 cm^{-1} , 2893 cm^{-1} , 3007 cm^{-1} que estão associados a

ligações -CH e -CH₃ (MARTINS *et al.*, 2019 e SARAVANAN; BALACHANDRAN, 2014).

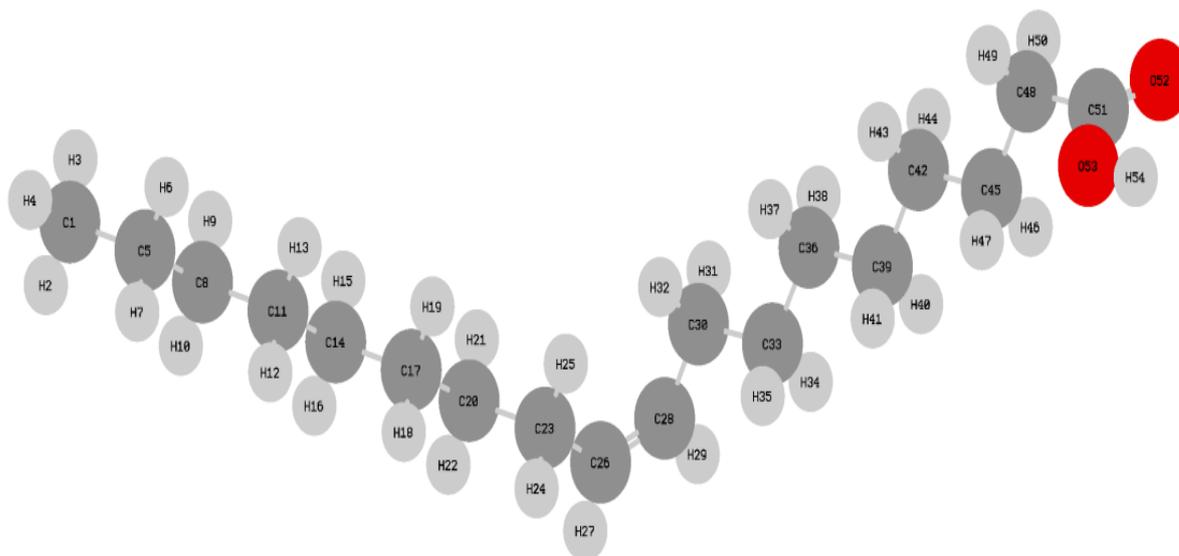


Figura 19 - Estrutura do ácido oleico (C₁₈H₃₄O₂). Em vermelho está o oxigênio (O), em cinza claro o hidrogênio (H) e em cinza o carbono (C) (SILVA *et al.*, 2023).

Ainda no espectro RS de CGNE observa-se uma supressão total ou parcial das bandas para uma larga curva de fluorescência, como visto principalmente na região entre 300 - 1800 cm⁻¹, que indica o envelopamento das bandas presentes. Nas proximidades de 3000 cm⁻¹, nota-se um conjunto de bandas que remetem aos grupamentos CH existente. Ainda em CGNE, acima de 3200 cm⁻¹, uma suave elevação, pode indicar a presença de modos de OH. Em estudos já citados (LIMA *et al.*, 2020; MARINA *et al.*, 2009), indicam que não há referências de uma banda larga nessa região para óleos vegetais, mesmo que contenham ácidos graxos, que possuam o radical hidroxila (Figura 19), algo aparece para espectros calculados (ver Figura 20). Abaixo de 500 cm⁻¹, todos os espectros mostram uma banda com características comum. Para CGEO e CGPO temos a banda em 238 cm⁻¹ e CGNE está em 210 cm⁻¹. Todas as amostras mostram uma banda em 372 cm⁻¹, associada a deformações CC. A Figura 19 é a estrutura do ácido oleico, pertence ao grupo de ponto C₁ de simetria. Apresenta vibrações fundamentais expressas por 53 estiramento (ν), 52 flexões (δ) e 51 torção (τ), foram atribuídas com o software VEDA. A atribuição vibracional dos modos normais da molécula foi realizada com base na

análise da Distribuição de Energia Potencial (PED). Apenas valores de PED superiores a 10% são fornecidos (JAMRÓZ *et al.*, 2013).

Tabela 5 - Os modos de frequência IR e Raman da molécula de ácido oleico calculada B3LYP/6-311G+(d,p) e atribuições. Comparativo entre o modelo teórico e experimental (SILVA *et al.*, 2023).

Experimental		Teórico		Atribuições (PED%)
ω_{IR}	ω_{RS}	ω_{calc}	ω_{scal}	
3299	-	3759	3635	usOH(1 54) (100)
-	-	3123	3020	usCHcis(17 48) (58)
-	-	3098	2996	uasCHcis(16 47) (56)
-	3007	3083	2981	uasCH3(19 52) (74)
-	-	3078	2976	uasCH3(19 51) (43)
-	-	3077	2975	uasCH3(19 51) (43)
-	-	3054	2953	uasCH2(18 49 50) (27)
2935	-	3037	2937	usCH2(14 43) (37)
-	-	3017	2917	usCH3(19 51) (37)
-	-	3009	2910	usCH2(8 32 31) (27)
2853	2893	2993	2894	usCH(3 22) (38)
	2724			Não definido
1743	1749	1812	1752	usC=O(2 20) (85)
1628	1657	1714	1657	usC=C(17 16) (72)
1460	-	1514	1464	$\delta_{sci}CH_2(26 5 25)$ (19)
	1438	1488	1439	$\delta_{sci}CH_2(46 15 45)$ (23)
1411		1414	1367	$\delta_{sci}CH_2(52 19 51)$ (31)
	1302	1352	1307	$\delta_wCH(40 12 16 17)$ (21)
		1325	1281	$\delta_tCH_2(27 6 9)$ (14)
1235		1237	1196	$\delta_rCH(41 13 17)$ (13)
		1143	1105	usOC(1 20) (31)
1093	1080	1099	1063	usCC(18 14) (11)
1030		1071	1035	usCC(11 5) (27)
937		957	925	usCC(13 17) (27)
725		647	626	$\tau OHCC(54 1 20 18)$ (55)
	636	636	615	$\delta_{sci}OC=O(2 20 1)$ (60)
	372	380	367	$\delta CCC(4 8 12)$ (24)
	238	200	193	$\delta CCC(8 12 16)$ (23)
	210	182	176	$\delta CCC(9 13 17)$ (10)

us = symmetrical; uas = asymmetrical; δ_{sci} = scissor; δ_t = twist; δ_w = wagg; δ_r = rock and τ = torsion

A Tabela 5 apresenta os dados vibracionais obtidos, incluindo as frequências harmônicas fundamentais calculadas e seus valores escalados correspondentes são comparados com os Espectros RAMAN e FTIR.

A Figura 20, mostra espectros teóricos da estrutura do ácido oleico otimizada usando B3LYP/6-311+G(d,p). Na Figura 20a, temos o espectro FTIR, a banda intensa

da ligação C=O, que aparece em 1832 cm^{-1} . Essa banda aparece menos intensa em no espectro Raman (Figura 20c). Essa situação mostra como grupos simétricos ou não simétricos podem ser distintos em ambas as técnicas. A situação é semelhante ao verificar a banda em 1714 cm^{-1} na Figura 20c. Ela aparece estreita e intensa no espectro RAMAN, mas no FTIR essa banda praticamente é omitida.

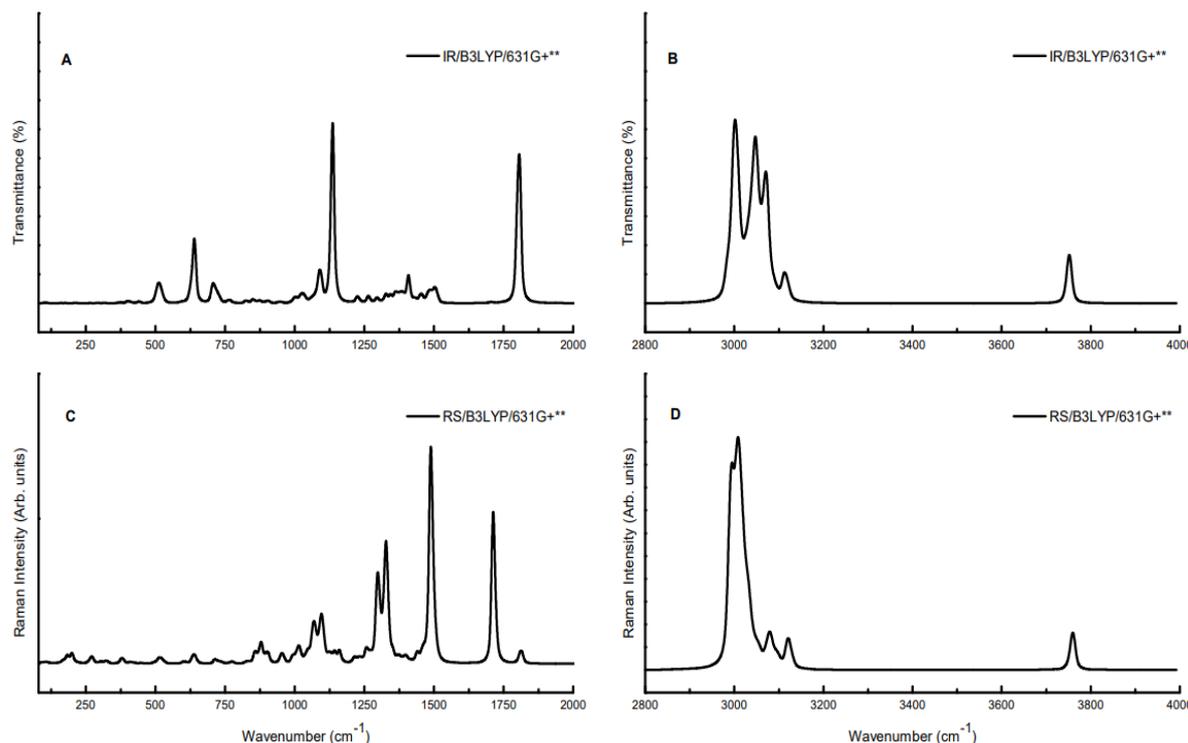


Figura 20 - Espectro teórico do FTIR e Raman do Ácido Oleico a) FTIR ($80 - 2000\text{ cm}^{-1}$) b) FTIR ($2800\text{ cm}^{-1} - 4000\text{ cm}^{-1}$) c) RAMAN ($80\text{ cm}^{-1} - 2000\text{ cm}^{-1}$) e d) RAMAN ($2800\text{ cm}^{-1} - 4000\text{ cm}^{-1}$) (SILVA et al., 2023).

Nas Figura 20b e 20d observou-se que as bandas relacionadas a grupamentos CH têm perfis similares, intensos e fracionados. O destaque fica para a banda centrada em 3083 cm^{-1} , que é intensa e ambos os espectros. Ainda em Figura 18b, em 3759 cm^{-1} temos bandas que indicam modos de estiramento simétricos de OH. Nos espectros experimentais essa banda não está presente para CGEO e CGPO. Já para CGNE a presença de banda larga pode ser a evidência de grupos OH da amostra (MARTINS *et al.*, 2020). As bandas em 636 cm^{-1} e 647 cm^{-1} estão ligadas ao grupamento carboxila com modo de deformação e torção respectivamente, como visto na Tabela 5. Esses grupamentos podem indicar que em CGOE e CGPO, podem ser

responsáveis pela banda de baixa intensidade na região de 636 cm^{-1} . O método DFT teve sucesso na previsão de bandas importantes do ácido oleico, possibilitando a atribuição de modos vibracionais para *Carapa guianensis*.

5.3 - ANALISE MORFOLÓGICA DAS AMOSTRAS

As análises morfológicas das NPs e da CGNE foi feita através das medidas de MET e MEV. O material estudado foi diluído com água destilada em diferentes concentrações, sendo centrifugado e homogeneizado com equipamento de ultrassom. Em relação as nanopartículas magnéticas, as medidas de MET indicam o formato esférico com vários sítios de aglomeração (Figura 21).

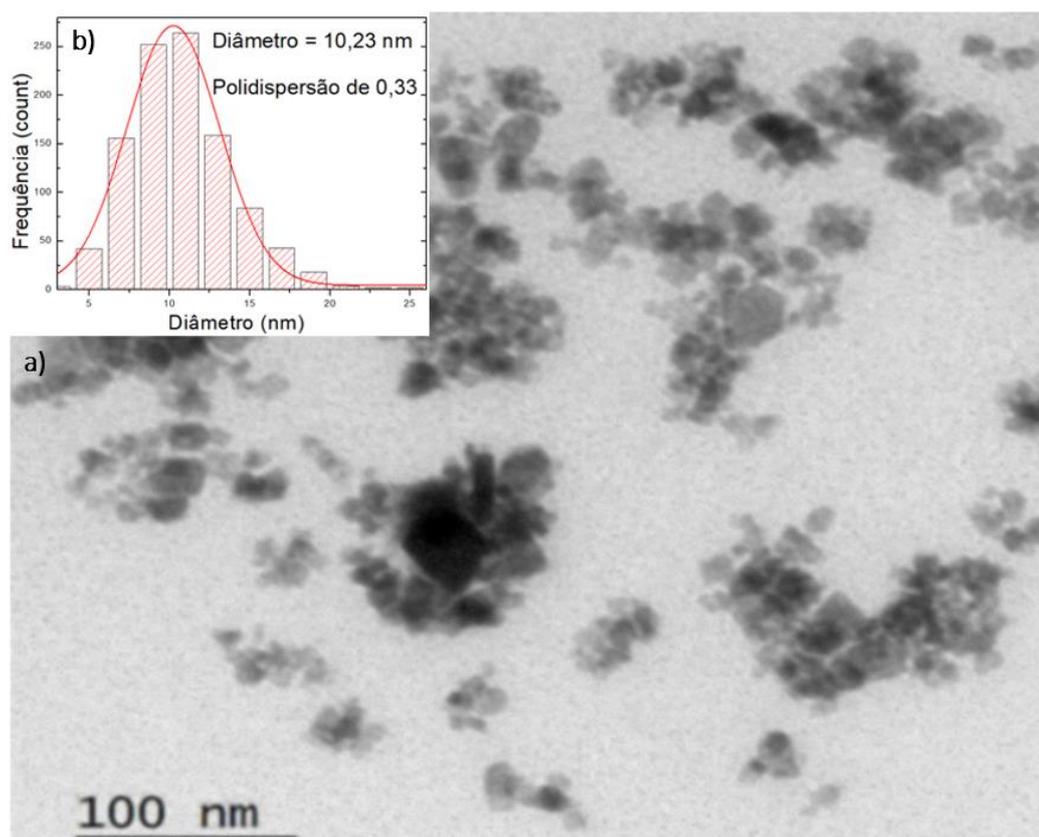


Figura 21 - a) Micrografias feita por MET das Nanopartículas Magnéticas de Fe_3O_4 . b) Histograma das Nanopartículas (SILVA *et al.*, 2022).

Utilizando um processador de imagem, foi possível realizar uma contagem dos diâmetros das nanopartículas, construir um gráfico em formato de histograma, normalizado com uma equação log normal (GREGORIO-JAUREGUI *et al.*, 2012).

Após a análise dos dados, foi possível indicar que o diâmetro médio das nanopartículas ficou em $10,23 \text{ nm} \pm 3,4 \text{ nm}$ com uma polidispersão de $0,33 \pm 0,1$.

As micrografias feitas por MO (Figura 22a) apresentaram as emulsões (pré-nanoemulsões) e mostram que elas possuem um formato esférico polidisperso. O histograma apresentado na Figura 22b, mostrou que o diâmetro dessa emulsão estava em torno de $3,12 \mu\text{m} \pm 0,29 \mu\text{m}$. Após essas análises as amostras passaram por um processo de redução do diâmetro (top-down) utilizando um Sonicador de alta potência.

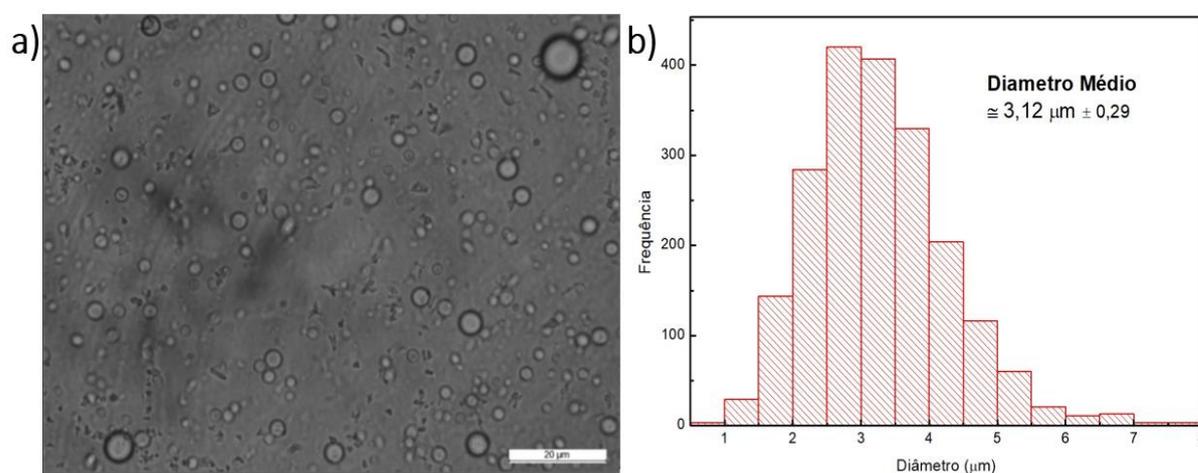


Figura 22 - a) Micrografia feita por MO. b) Histograma da amostragem (*Fonte: Próprio Autor*).

As micrografias feitas por MET indicam que a síntese da CGNE está em conformidade com o descrito na literatura científica. A estrutura morfológica do material pode ser apresentada na Figura 23, onde os dados mostram que as nanopartículas se encontram no núcleo da nanoemulsão. O material apresentou um formato esférico com diâmetro de 340 nm com uma polidispersão de 35%. As micrografias apresentadas na Figura 23 a), b), c) e d), indicam que as NPs, apesar de presentes em todo o nanomaterial, se concentram em seus extremos. Os dados podem indicar que as nanopartículas magnéticas estão presentes e interagindo, tanto com o núcleo da CGNE, formado pelo CGPO, quanto com sua interface com o ambiente externo, constituído pelo Polisorbato 80. De fato, as NPs podem interagir primariamente com o CGPO e secundariamente com o Polisorbato 80 através de modulações de dupla ligação, coexistindo ambas interfaces da CGNE (PASCUAL-VILLALOBOS *et al.*, 2019).

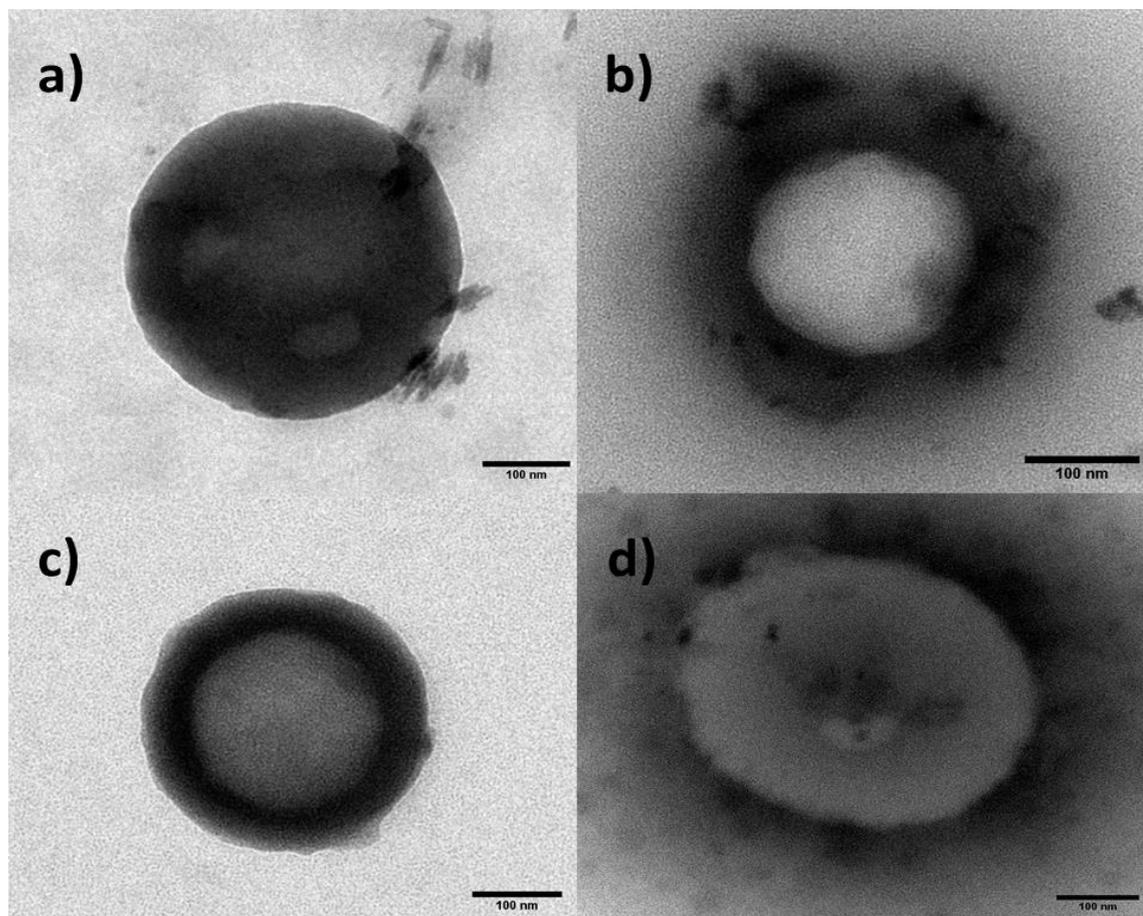


Figura 23 - Micrografias feitas por MET. a) Parte externa da CGNE b), c) e d) Parte interna da CGNE (SILVA et al.,2022).

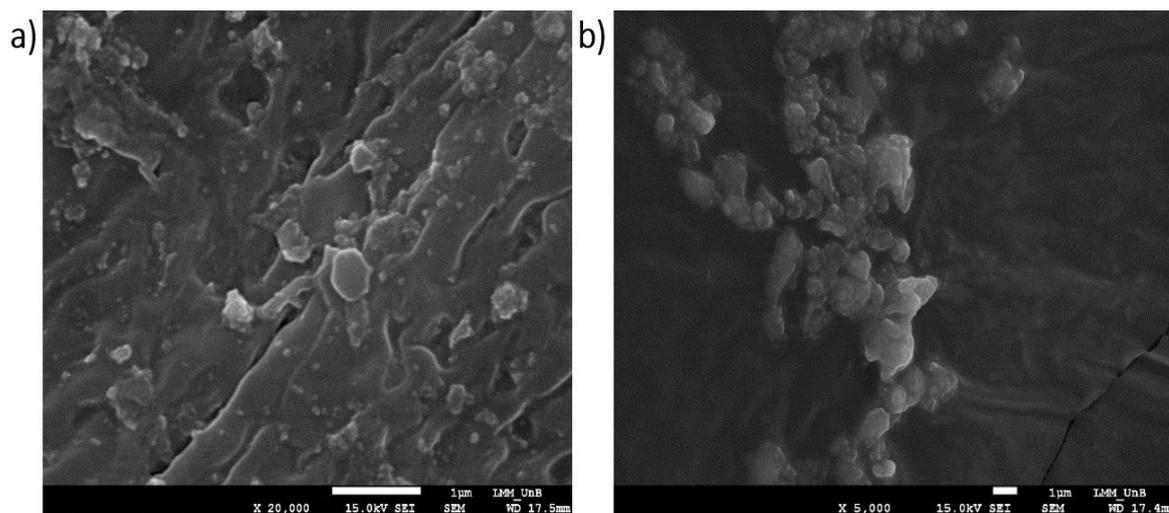


Figura 24 - Micrografias feitas por MEV. a) Magnificação de 5000x b) Magnificação de 20000x (SILVA et al.,2022).

As micrografias feitas por MEV, como uma magnificação de 5.000x (Figura 24a) e 20.000x (Figura 24b), comprovam o formato esférico das Nanoemulsões, que possuem uma superfície não homogênea, o que pode indicar a existência das NPs em sua superfície. Os dados obtidos são semelhantes aos descritos utilizando Nanoemulsões Magnéticas semelhantes (LAHIRI *et al.*, 2017; NANDY *et al.*, 2021).

Com os dados de caracterização elencados, as amostras estão prontas para os testes “*in-vitro*” utilizando a *célula Franz adaptada*, a seguir os dados obtidos durante o experimento de difusividade passiva em membrana SC.

5.4 - AVALIAÇÃO DA DIFUSIVIDADE NA MEMBRANA ESTRATO CÓRNEO

Os espectros de XRF, apresentados na Figura 25a mostram as nanoemulsões: CGNE, CGNE 1, CGNE 2, CGNE 3 e o óleo vegetal extraído da planta *Carapa Guianensis Aubl.*, na região entre 4 – 10 KeV, antes do experimento de difusividade. O óleo vegetal apresenta um pico de fluorescência em 8 KeV, característico do elemento Cu, na banda *Ka*. As nanoemulsões apresentam, picos de fluorescência em 6,4 KeV, 7,1 KeV e 8 KeV, característicos das Fe (banda *Ka* e *Kb*), derivados das nanopartículas de Fe₃O₄ e novamente do Cu, proveniente do óleo vegetal.

A estimativa das concentrações dos elementos encontrados baseadas na Figura 25a, foram apresentados na Tabela 6, os dados mostram a uma maior concentração das NPs na amostra CGNE (1564 µg/cm³), seguida de aproximadamente 415 µg/cm³, 270 µg/cm³ e 59 µg/cm³, para as amostras CGNE 1, CGNE 2, CGNE 3, respectivamente. Os dados mostram uma redução na concentração de Cu nas amostras, sendo que a amostra CGNE apresenta uma concentração de 17,059 µg/cm³, enquanto a amostra CGNE apresenta uma de 27,867 µg/cm³ os dados confirmam que houve variações nas diluições dos compostos durante o processo de síntese, conforme descrito na metodologia.

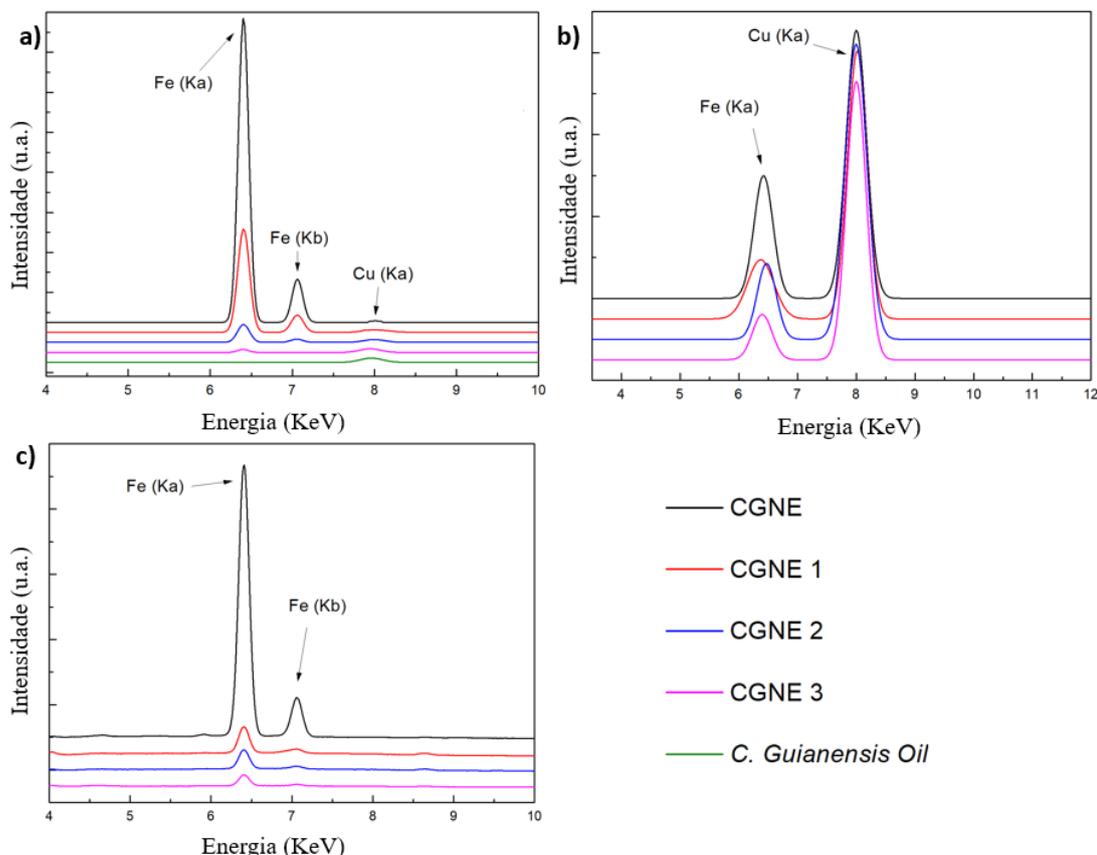


Figura 25 - Espectros XRF das amostras CGNE, CGNE 1, CGNE 2, CGNE 3, após o estudo *in-vitro*, a) da Fase doadora. b) da Fase Receptora, c) da Membrana SC.

Tabela 6 - Concentração de Fe e Cu encontrado solução doadora, receptora e membranda SC usando XRF.

Amostras	Solução Doadora		Solução Receptora		SC membrana	
	Fe	Cu	Fe	Cu	Fe	Cu
	Conc. ($\mu\text{g}/\text{cm}^3$)		Conc. ($\mu\text{g}/\text{cm}^3$)		Conc. (%)	
CGNE	1564,297	17,059	-	16,1	42,658	-
CGNE 1	415,673	26,496	-	20,7	12,345	-
CGNE 2	270,137	24,806	-	20,5	10,264	-
CGNE 3	59,506	27,876	-	21,6	7,571	0,167
C. Guianensis	-	39,779	-	-	-	-

Os espectros XRF da fase receptora, após os experimentos, foram apresentados na Figura 25b, as amostras apresentam sinais ligados ao elemento Fe na banda Ka e Cu na banda Ka, há uma supressão da banda Kb do Fe, isso pode ser devido à baixa concentração do elemento presente na amostragem. Conforme apresentado na

Tabela 6, a concentração de Cu possui um comportamento parecido com as alíquotas depositadas no compartimento doador. Apesar de traços de Fe serem detectados pela técnica, devido à baixa concentração, não foi possível identificar a concentração das nanopartículas na solução receptora (Figura 25a). Os dados indicam que houve a permeação pela membrana SC. Na Figura 25c temos o espectro da membrana SC, após a execução do experimento de difusividade passiva, o elemento Fe foi detectado em ambas as bandas ($K\alpha$ e $K\beta$), temos também a supressão do elemento Cu. Ao analisarmos as concentrações, também adicionadas na Tabela 6, observa-se que a amostra CGNE apresentou a maior concentração de Fe na superfície da membrana SC (42,7%), seguido de: CGNE 1 (12,3%), CGNE 2 (10,3%) e a CGNE 3 (7,6%). Apenas a amostra CGNE 3 apresenta traços de Cu nas medidas. Os dados apresentados indicam que houve a difusão das amostras na membrana SC.

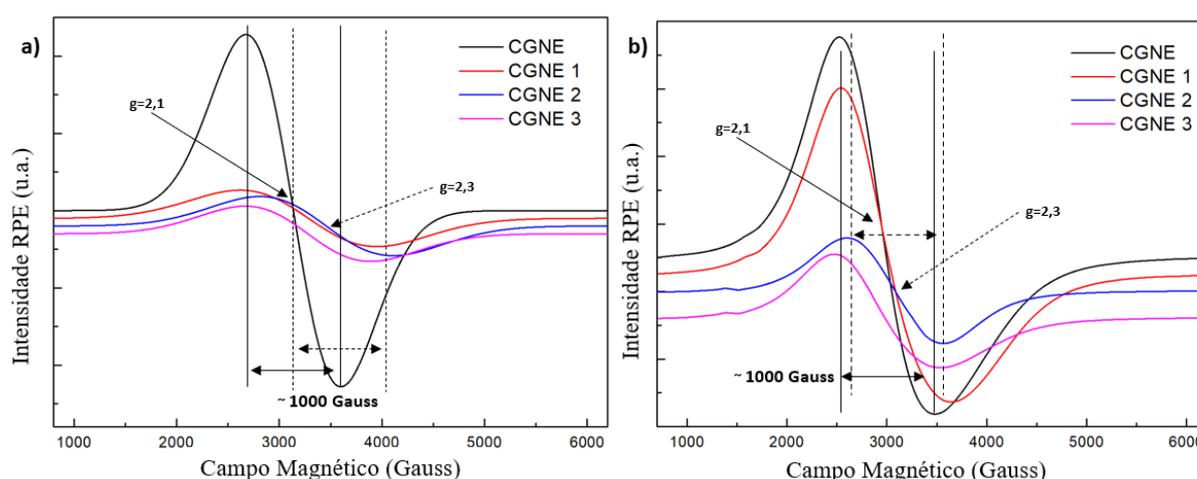


Figura 26 - Espectro RPE a) da solução receptora. b) da membrana SC.

A Figura 26a, apresentou os espectros RPE, medidos na banda X (9,84 GHz), obtidos à temperatura ambiente, das amostras coletadas na solução receptora após o experimento. Foi possível observar um forte sinal de ressonância em torno de 3130 Gauss. Essa ressonância, com valor $g = 2,1$, pode estar associada a aglomerados de spins dos cristais formados pelas nanopartículas de Fe^{2+} e Fe^{3+} interagindo entre si, o que indica que o comportamento superparamagnético ainda é mantido (SHAHEANE *et al.*, 2013; LEE *et al.*, 2011). Das soluções receptoras analisadas, a que incluía a amostra CGNE foi a que apresentou o pico de ressonância mais evidente. As outras amostras apresentaram um fraco sinal, além de seu estiramento, o que pode indicar

a pequena concentração de massa permeada. As medidas feitas por RPE, das membranas SC, após o experimento, são apresentadas na Figura 26b e mostraram o sinal de ressonância associado as NPs em todas as amostras. Também foi possível observar um alargamento da banda com a redução da concentração das nanopartículas, nas CGNE 2 e CGNE 3. O deslocamento de $g = 2,10$ para $2,30$, pode estar associado ao aumento da proporção do polímero, do óleo vegetal em relação as NPs, indicativo do efeito do revestimento nas propriedades magnéticas do material (ADAMS *et al.*, 2018).

Na Figura 27, temos as micrografias feitas por Microscopia Óptica na membrana SC. Foi possível observar aglomerações das amostras, possivelmente as nanopartículas de Fe, em regiões específicas da superfície da membrana SC, o que pode indicar que a permeação ocorre, prioritariamente, de forma intercelular e/ou folicular (BARBERO *et al.*, 2017).

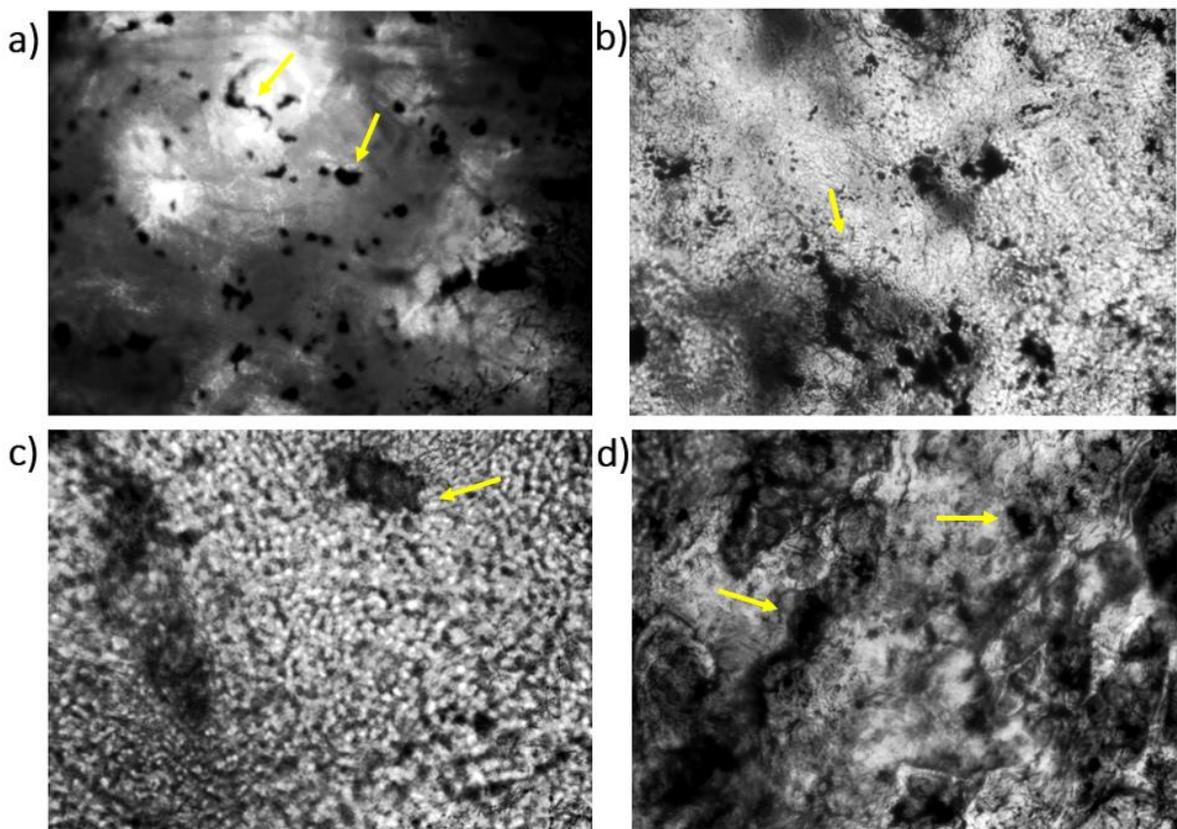


Figura 27 - Micrografias feitas por MO da membrana Estrato Córneo. A) CGNE com ampliação de 20x; b) CGNE 1 com ampliação de 20x; c) CGNE 2 com ampliação de 25x; d) CGNE 3 com ampliação de 25x.

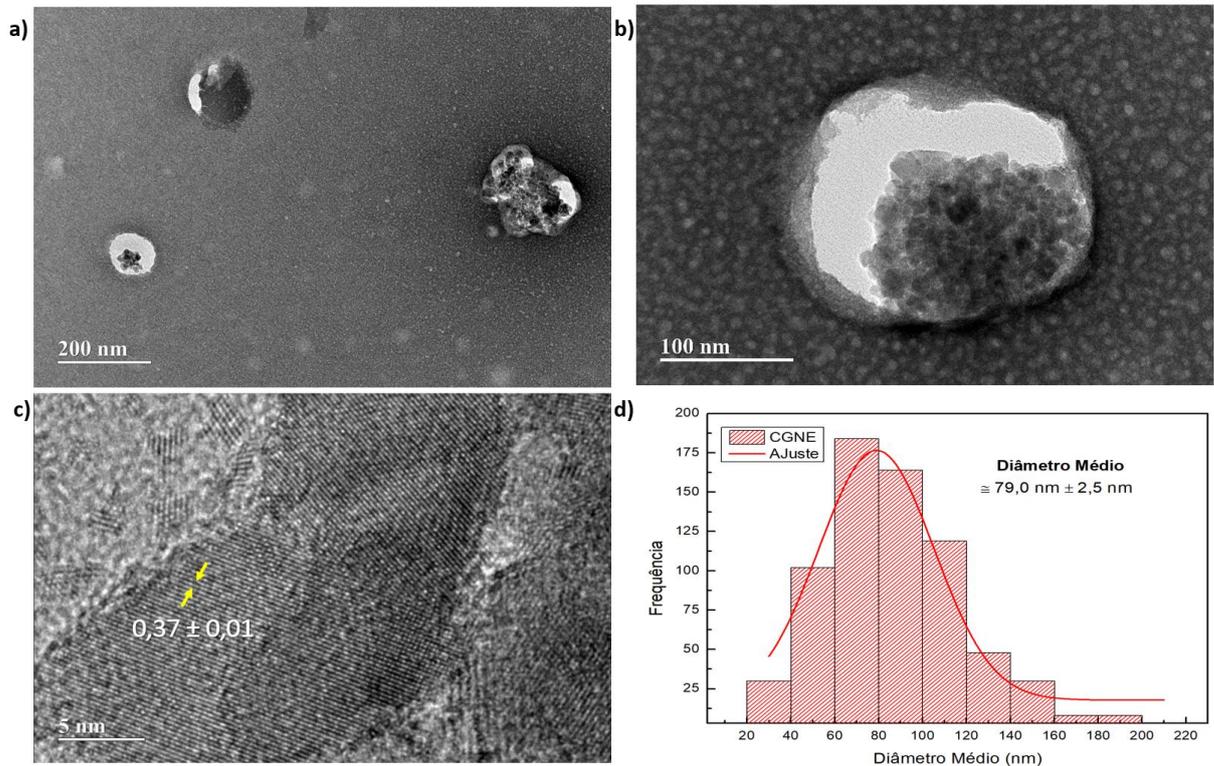


Figura 28 - Micrografia da solução tampão coletada após a passagem pela *célula Franz*. a) escala de 200 nm. b) 100 nm. c) 5nm. B) Contagem das nanoemulsões na solução receptora.

A Figura 28 mostrou as micrografias obtidas por meio da técnica de MET feitas na solução receptora, após a execução do experimento com a *Célula de Franz*. As imagens mostram a presença de nanoemulsões na solução, a CGNE não apresentou perda em sua morfologia, também se observou a formação de aglomerados de compostos nanoparticulados com características das NPs. A Figura 27c mostrou a micrografia de alta resolução obtida dos nanocristais, onde seu espaço interplanar foi de $0,37 \text{ nm} \pm 0,01 \text{ nm}$ e corresponde ao plano cristalino principal (110) das nanopartículas de Fe_3O_4 . A Figura 27d mostrou o histograma da contagem de nanoemulsões encontradas nas micrografias MET, o diâmetro médio ficou em torno de 79 nm, bem menor que os 340 nm da amostragem inicial. Os dados indicaram que houve a permeação das nanoemulsões magneto-poliméricas pela membrana SC, e que a CGNE se manteve estável durante a difusão transdérmica e que as menores nanoemulsões permearam com maior facilidade pela membrana SC.

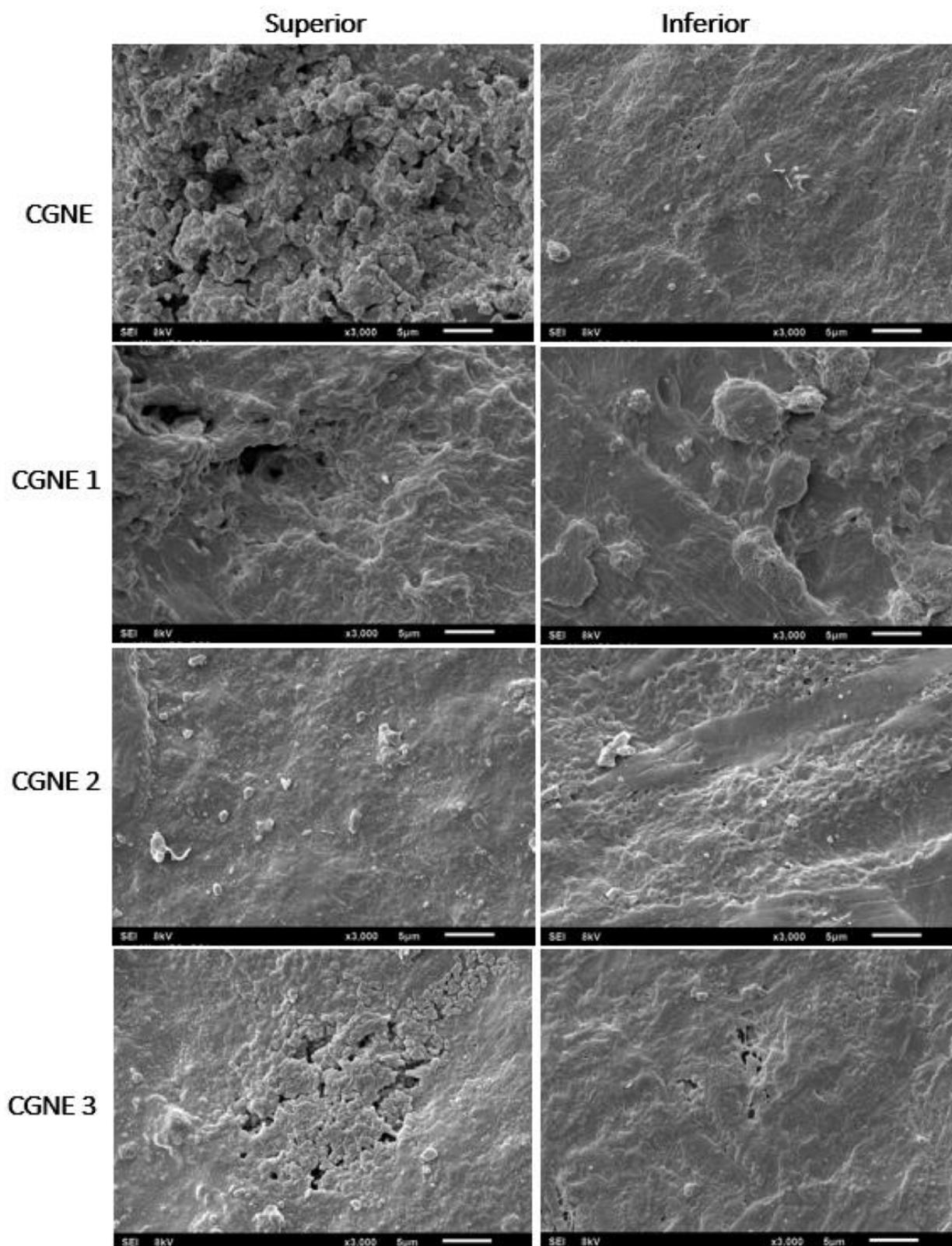


Figura 29 - Micrografias feitas pelo MEV das membranas SC, lado superior em contato com a solução doadora e lado inferior em contato com a solução receptora.

Na Figura 29, temos mais micrografias feitas por MEV, da parte superior e inferior das membranas SC, após o experimento. A parte superior ficou em contato com a fase doadora e a fase inferior em contato com o material permeado pela membrana. As micrografias mostram a presença de nanoestruturas em todas as amostras, a fase superior em contato com a CGNE apresentou uma superfície formada por vários aglomerados de NPs, algo menos intenso também foi observado na amostra CGNE 1 e CGNE 3. A micrografia da amostra CGNE 2 não apresentou grandes aglomerados de nanoestruturas, assim como todas as micrografias da fase inferior da amostra. Os dados de MEV corroboram com a hipótese de que, tanto a permeação quanto a adsorção pela membrana SC, porém a maior parte do material ficou difundido na superfície da membrana.

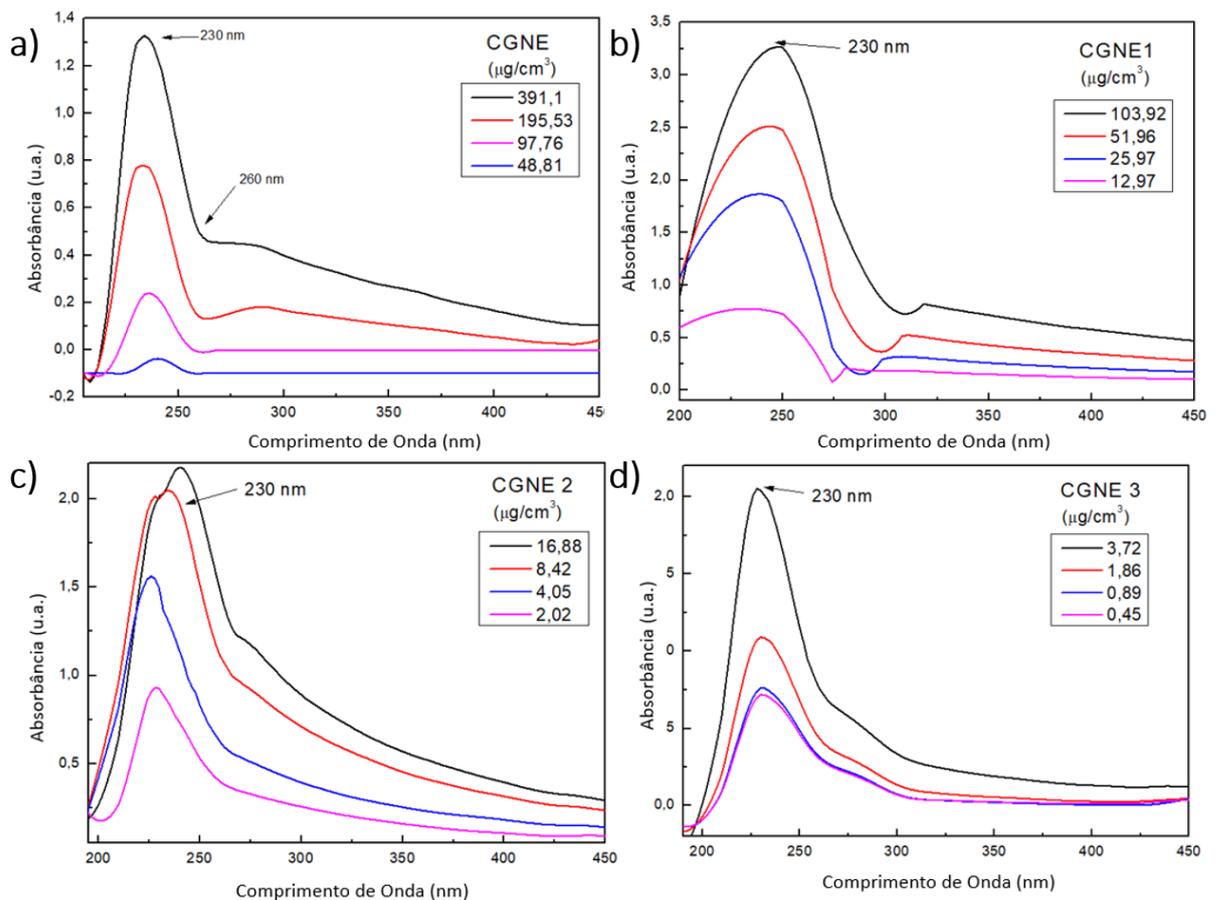


Figura 30 - Espectro de absorvância em função do comprimento de onda, utilizando a técnica de UV-VIS das amostras: a) CGNE. b) CGNE 1. c) CGNE 2. d) CGNE 3.

Os espectros UV-VIS são mostrados na Figura 30, sendo a), b) c) e d) referentes às amostras CGNE, CGNE 1 CGNE 2 e CGNE 3, respectivamente. Um pico de

interação, em torno de 230 nm, foi observado em todas as amostras, interação essa que podem estar associadas às ligações de Fe das NPs (ASOUFI *et al.*, 2018). No entanto, à medida que a proporção de NPs/CGPO nas amostras diminui, esse pico de absorção se desloca para comprimentos de ondas maiores, esse fato poderia estar relacionado com um maior aumento na proporção do polímero sintetizado na amostragem.

Os dados da concentração das amostras CGNE, na fase doadora apresentadas na Tabela 6, em conjunto com as medidas de UV-Vis (Figura 29), serviram como parâmetros para a análise quantitativa da permeação do composto na membrana SC. Com os resultados adquiridos, foi possível relacionar o pico de maior intensidade de absorção no espectro UV, com a concentração do elemento Fe estimado para cada amostragem, os dados estão apresentados na Figura 31, a equação da reta, indicada no ajuste linear serviu como parâmetro de conversão para os dados de massa permeada.

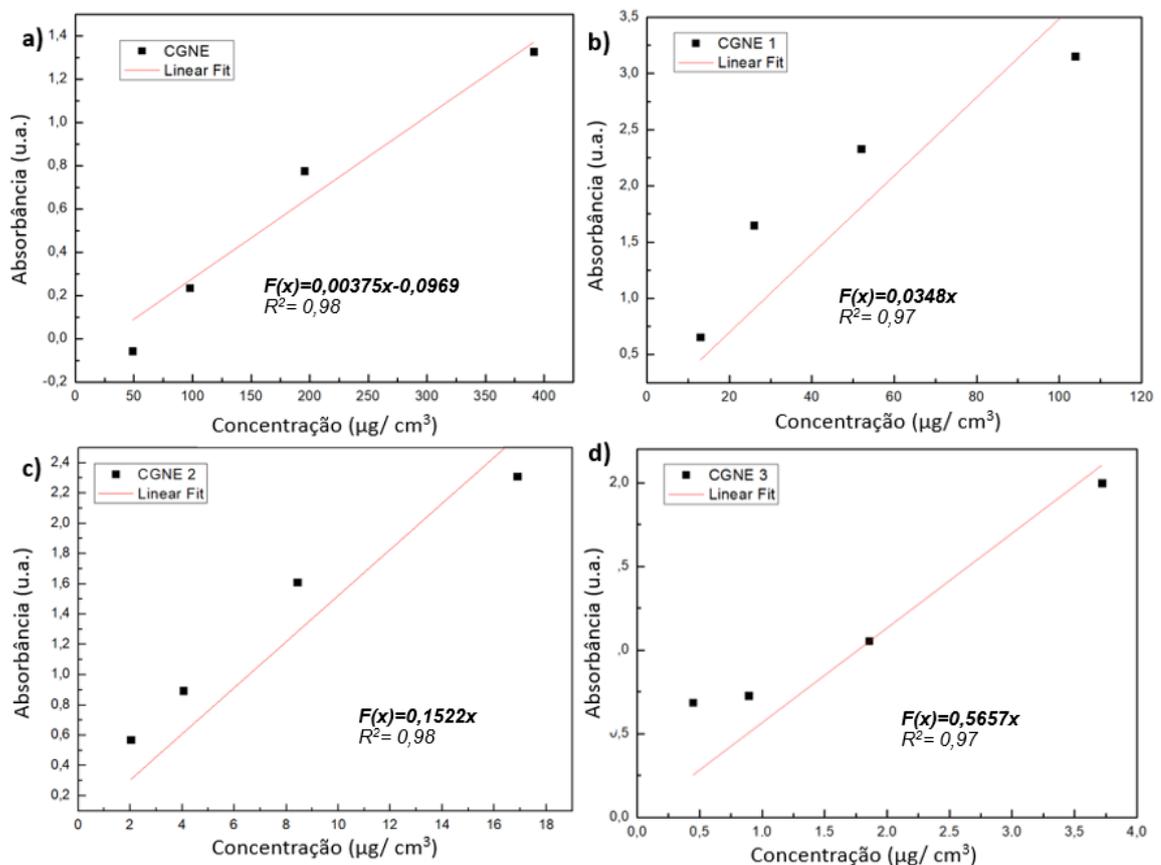


Figura 31 - Pico da maior absorbância feita pela técnica de UV-VIS em função da concentração, com seus respectivos ajustes lineares. a) CGNE b) CGNE 1 c) CGNE 2 d) CGNE 3

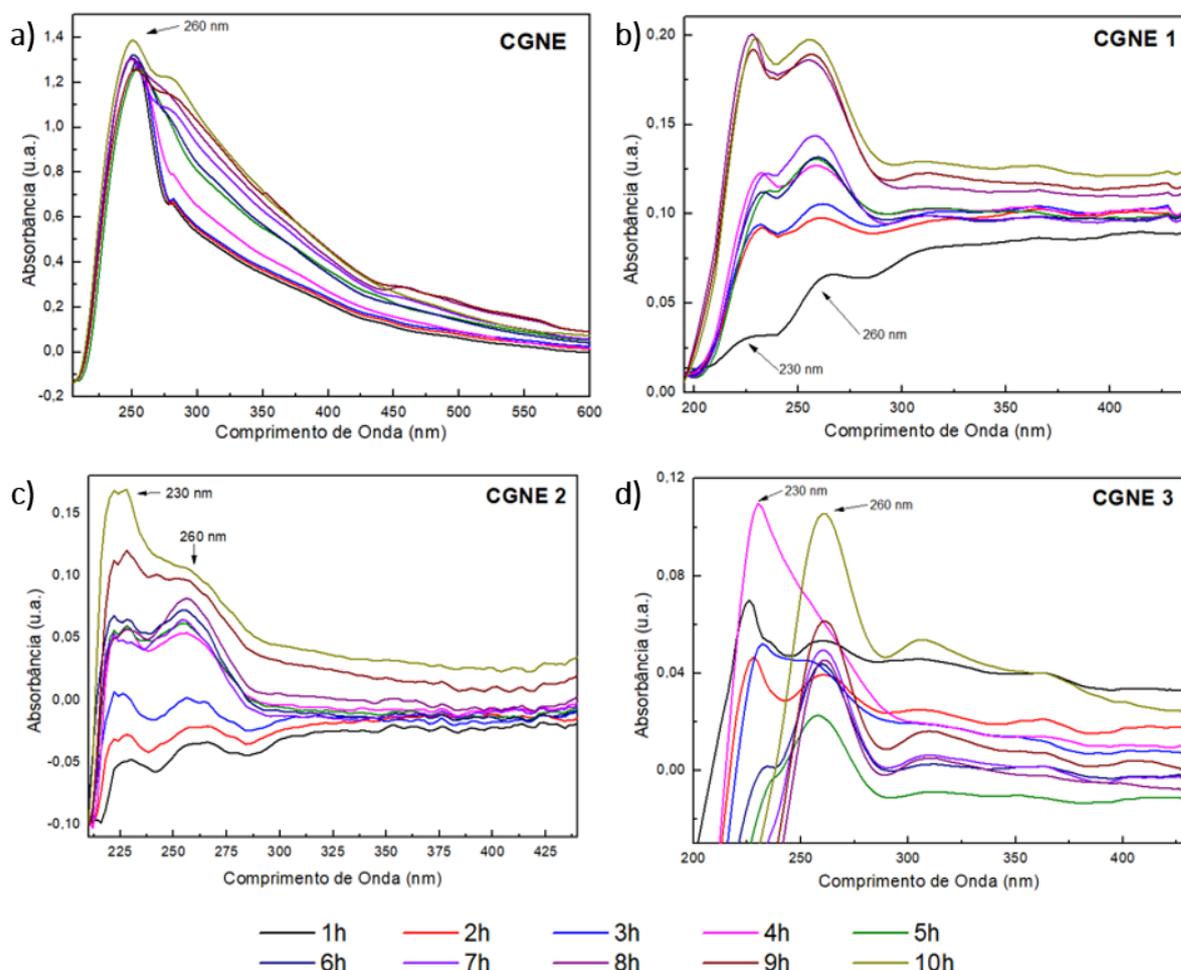


Figura 32 - Espectro de absorvância em função do comprimento de onda da solução receptora medidas a cada hora por dez horas. a) CGNE. b) CGNE 1. c) CGNE 2. d) CGNE 3.

As medidas de absorvância em função do comprimento da onda das alíquotas retiradas das amostras de hora em hora durante um período de 10h, após a passagem pela membrana SC, estão apresentadas na Figura 32. A amostra CGNE (Figura 32a), apresentou pico de absorção em torno 260 nm, um deslocamento em relação aos 230 nm indicado na Figura 30, o que pode indicar uma mudança na estrutura da nanoemulsão. Também houve um aumento significativo na absorção dos espectros em relação às outras amostras estudadas, o fato pode estar relacionado a alta concentração das NPs. Já as amostras CGNE 1 (Figura 32b) e CGNE 2 (Figura 32c) apresentaram picos de absorção em dois pontos distintos, 230 nm e 260 nm, o que pode indicar que parte da estrutura das nanoemulsões se mantiveram intactas durante o processo de permeação. Além disso, o aumento da absorção no espectro ao decorrer do tempo, menos intenso do que mostrado na amostra CGNE. Por fim, a

amostra CGNE 3 apresentou dados inconclusivos em relação à absorção em 230 nm e 260 nm, o que pode indicar que a baixa concentração das NPs dissolvidas no polímero influenciou na permeação (Figura 32d). Ou seja, a amostra com menor concentração apresentou pouca permeação pela membrana SC o que corrobora com a teoria que diz que: “fluxo molecular é proporcional à concentração do fármaco”, indicado pela *Lei de Fick's*.

Utilizando os dados dos ajustes lineares apresentados na Figura 33 em conjunto com os picos de maior absorbância mostrados no espectros UV-VIS da Figura 32 foi possível determinar a quantidade de massa permeada em função do tempo para as amostras CGNE, CGNE 1, CGNE 2, CGNE 3, que foram apresentadas na Figura 32.

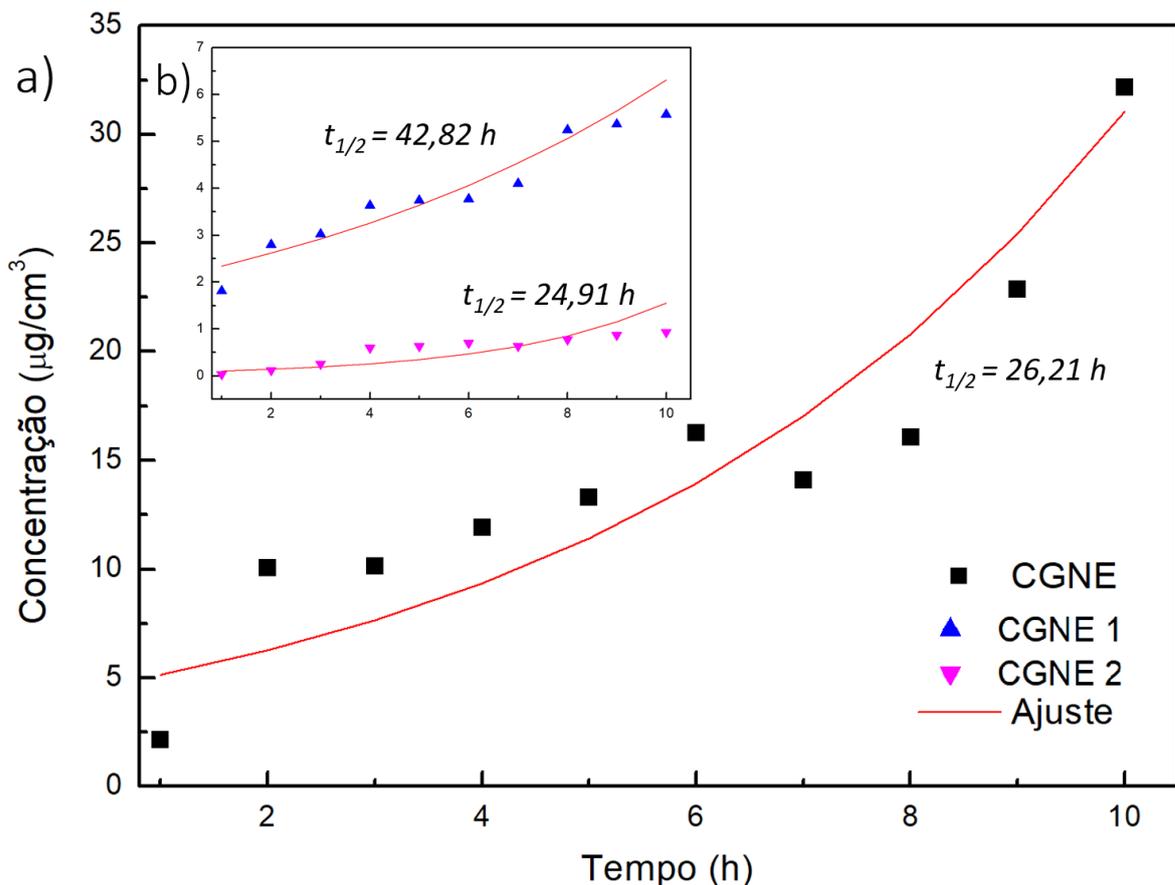


Figura 33 - Quantidade de massa permeada na membrana SC em função do Tempo. a) todas as amostras. b) escala ao retirar amostra CGNE.

Todas as amostras apresentaram pelo menos duas fases de transferência de massa, uma que vai da primeira hora até a terceira e outra que vai da sétima até a

décima, observando uma estabilidade entre esses intervalos. O comportamento observado pode estar associado ao conceito de *Biphase Absorption* (BARBERO e FRASCH, 2017; HEISIG *et al.*, 1996). Nas primeiras 5h de experimento, 0,67 mg da amostra CGNE permeou a membrana SC, contra 0,1 mg da CGNE 1, seguida de 0,03 mg da CGNE 2. Não foram detectados traços de permeação na amostra CGNE 3, fato que pode estar associado à concentração de Fe na amostra (Figura 33b). Após 10h de experimento 1,61 mg de massa da amostra CGNE permearam a barreira do SC, valor aproximadamente 10 vezes maior que a amostra CGNE 1, que teve uma massa de 0,19 mg permeada, duas vezes maior que a massa permeada pela amostra CGNE 2 (0,045 mg), cerca de 9 vezes maior que a massa permeada pela amostra CGNE 3 (0,005 mg). Com o ajuste feito nos dados, em conjunto com análise de variância estatística foi possível estimar a concentração das amostras por unidade de tempo das amostras estudadas.

Tabela 7 - Compilado dos dados de difusividade passiva em membrana SC de Nanoemulsão magneto-polimérica à base do óleo vegetal da *C. Guianensis*.

Amostras	Conc. Inicial mg/cm ³	Quant. de massa Fe permeada mg		J mg/cm ² /h	Kp cm/h
		5h	10h		
CGNE	1,56 ± 0,16	0,67±0,14	1,61 ±0,3	0,21±0,04	0,31±0,1
CGNE 1	0,46 ± 0,01	0,10±0,03	0,19±0,05	0,04±0,01	0,09±0,02
CGNE 2	0,27 ± 0,01	0,030±0,01	0,045±0,01	0,01± 0,002	0,022±0,006
CGNE 3	0,06 ± 0,01	-	0,005± 0,001	-	-

Utilizando a Equação 1, onde a quantidade de fármaco permeada (Q) foi associada a quantidade de massa permeada das amostras, a área de superfície em contato com a membrana (A) foi de 0,785 cm², e o tempo (t) foi igual a 10h. Utilizando esses parâmetros, em conjunto com os ajustes dos dados da figura 33, foi possível calcular o Fluxo molecular (J), das nanoemulsões pela membrana SC, os dados estão expostos na Tabela 7. A amostra CGNE apresentou um fluxo molecular de 0,21 mg/cm².h, cerca de cinco vezes maior que o fluxo apresentado pela amostra CGNE 1 (0,04 mg/cm².h) e trinta e cinco vezes maior que a amostra CGNE 2. A amostra CGNE 3 apresentou fluxo molecular muito baixo, próximo à sua margem de erro. Utilizando

a Equação 2, foi possível calcular a constante de permeabilidade (K_p) das nanoemulsões. Não foi possível determinar a constante para a amostra CGNE 3. Novamente a amostra CGNE, se destacou e apresentou um maior valor para K_p (0,31 cm/h), cerca de 3 vezes maior que a amostra CGNE 1 (0,09 cm/h) e quatorze vezes maior que a amostras CGNE 2 (0,006 cm/h). Os dados são apresentados na tabela 7.

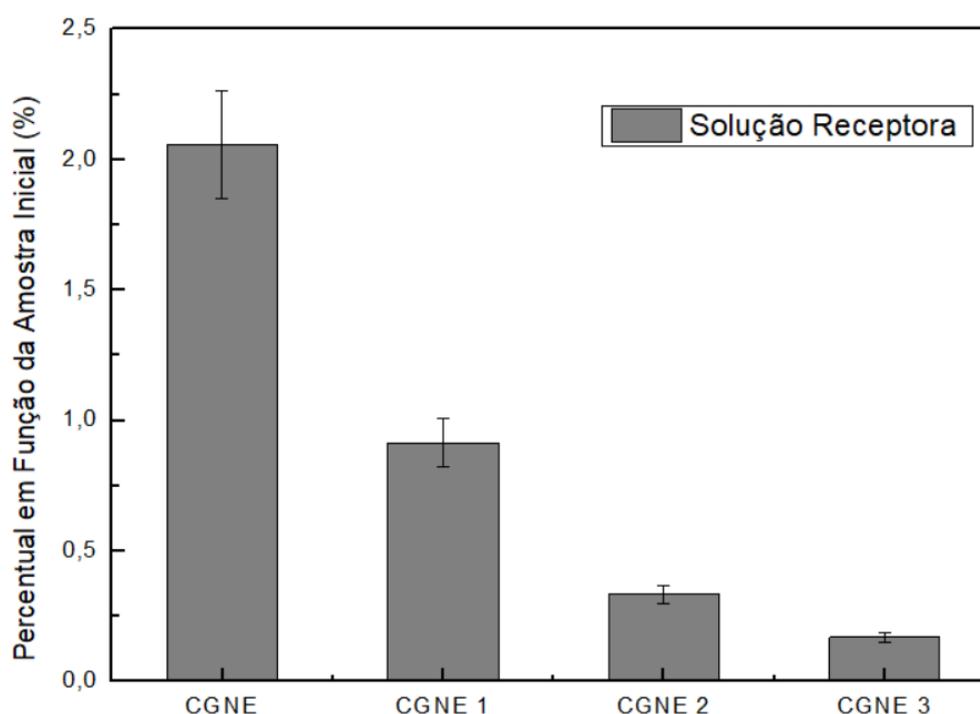


Figura 34 - Taxa de eficiência na permeação em função da concentração da amostra.

Para a Figura 34, temos a análise do percentual da amostragem permeada em referência à concentração inicial das nanoemulsões. Os dados foram analisados a partir das medidas quantitativas de XRF (Tabela 6) e os cálculos da massa permeada (Tabela 7). A amostra CGNE apresenta um percentual de eficiência na permeação de 2%, após 10h de experimento, seguido pela amostra CGNE 1 com 1%, as amostras CGNE 2 e CGNE 3 ficam dentro da margem de erro com um percentual de 0,5%. A amostra padrão da CGNE possui uma concentração 3 vezes maior de Fe_3O_4 em relação a segunda maior concentração, porém a permeação apresentou ter aproximadamente 2 vezes maior que a amostra CGNE 1, o que pode ser um indicativo sobre limitações na permeação do material desenvolvido, na membrana SC.

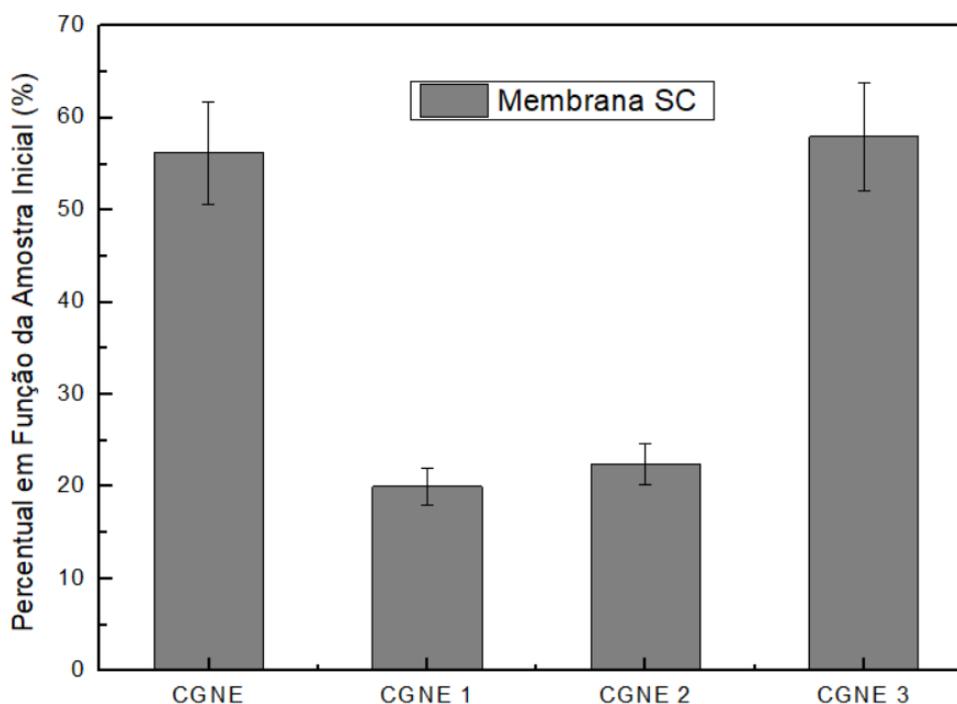


Figura 35 - Taxa de eficiência na adsorção em função da concentração da amostra.

Já na Figura 35, temos a análise percentual da quantidade de amostra adsorvida na superfície da membrana SC, proporcional a concentração da amostragem padrão. O gráfico demonstra que, CGNE e CGNE 3 possuem valores próximos de 55% no percentual de adsorção, assim como as amostras CGNE 1 e CGNE 2 também obtiveram valores próximos de 20% de eficiência.

Tabela 8- Compilado dos dados utilizados como parâmetros para o modelo de um compartimento.

Amostras	$t_{1/2}$ (h)	T_0 (h)	K_0 (1/h)
CGNE	26 ± 1	38 ± 2	$0,026 \pm 0,001$
CGNE 1	43 ± 4	62 ± 3	$0,017 \pm 0,003$
CGNE 2	25 ± 2	36 ± 2	$0,027 \pm 0,001$

O modelo matemático de um compartimento, descrito através da expressão exponencial apresentada na Equação 5, foi utilizado para apresentar alguns parâmetros relacionados à taxa de transferência da concentração das nanoemulsões em função do tempo. A tabela 8 mostrou um compilado dos dados utilizados para

alimentar a equação. A Figura 36 mostrou o gráfico gerado a partir do modelo, com a concentração (C_{FD}) em função do tempo (t). Com os dados obtidos foi possível extrair parâmetros dos experimentos de difusividade como: a Taxa Geral de Transferência de Material e a constante do tempo típico de transferência. A modelagem forneceu uma melhor compreensão sobre o comportamento dinâmico das amostras durante os experimentos de difusividade. Os dados exibiram um padrão consistente com as observações documentadas na literatura científica (OLIVEIRA *et al.*, 2022; RADICCHI *et al.*, 2018).

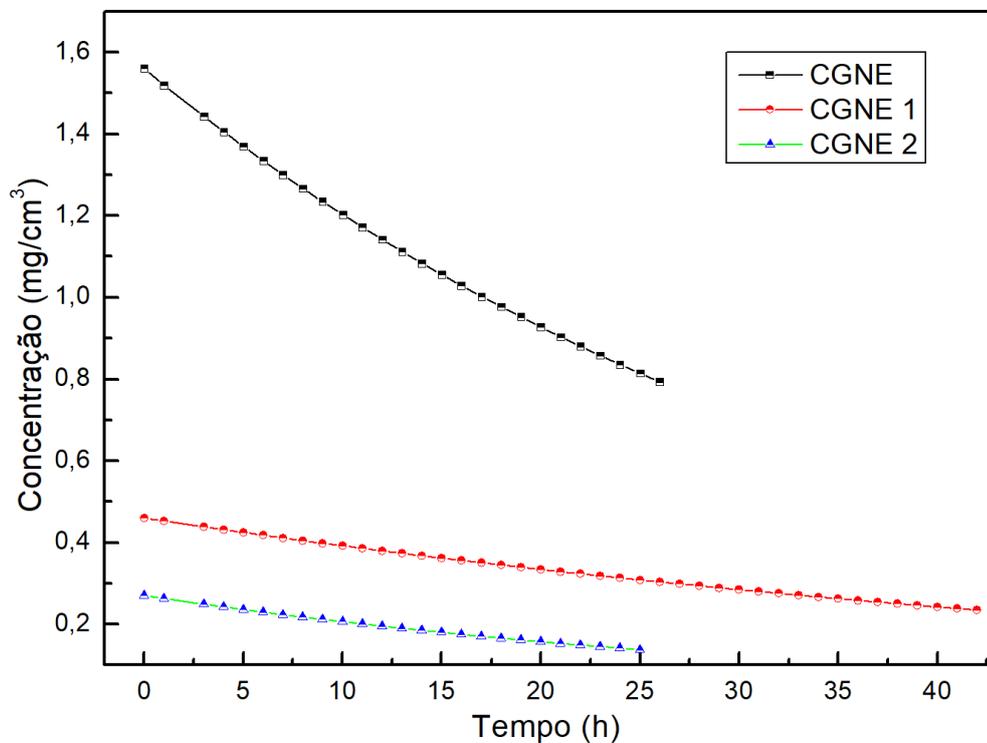


Figura 36 - Gráfico da Concentração em Função do Tempo das amostras utilizando modelagem matemática.

Neste capítulo, apresentamos alguns dados sobre a síntese e caracterização dos materiais estudados. Também tivemos a oportunidade de apresentar alguns dados que corroboram com a capacidade do material desenvolvido em permear e difundir pela membrana Estrato Córneo. No capítulo seguinte, resumiremos as informações e apresentaremos as considerações finais deste trabalho.

CAPÍTULO 6 - CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho produziu nanoemulsões híbridas, formadas por nanopartículas de magnéticas depositadas em uma matriz polimérica derivada de monômeros vegetais, para o estudo de difusividade transdérmica. Nas considerações finais apresentaremos algumas características desse novo material, além de, dados relevantes sobre a possibilidade do uso dessas nanoemulsões sintetizadas em tratamentos transdérmicos.

- Com os resultados apresentados, podemos sugerir que o processo de síntese ocorreu conforme descrito na literatura científica;
- Com as medidas de MET e MEV, permitiu-se verificar que as NPs e as CGNE apresentam uma boa estrutura, forma e diâmetro esférico que facilitam interações em diferentes ambientes e propriedades características de materiais magnéticos;
- Os espectros UV-VIS, NIR, Raman e FTIR mostraram bandas de CGEO e CGPO e CGNE específicas para cada amostra. As bandas CGEO, foram preservadas em CGPO e CGNE.
- Os espectros de FTIR são claros para todas as amostras, indicando o estágio ao qual cada uma delas foi submetida. No FTIR do CGEO, o processo de esterificação determinou a predominância de bandas de PEG combinadas com o CGEO;
- Em Raman, os dados do CGNE não são conclusivos. No entanto, as bandas entre as regiões 2300 e 2500 cm^{-1} que indicam a presença das bandas CH_2 e CH_3 são preservadas;
- Os resultados de DFT indicam que todas as amostras apresentam bandas relacionadas à molécula do Ácido Oleico, principalmente para bandas de $\text{C}=\text{C}$ e $\text{C}=\text{O}$. Estes resultados expressam que os componentes do CGEO ainda estão presentes nas amostras estudadas.

Os dados de caracterização indicam que os estudos de nanoemulsões poliméricas utilizando nanopartículas de Fe_3O_4 e o óleo vegetal da *C. Guianensis Aubl.* com à aplicação em tratamentos transdérmicos ocorreram conforme o esperado. Agora apresentamos dados referentes ao estudo de difusividade passiva em membrana SC.

- Utilizando as técnicas de MET, MEV e RPE foi possível identificar de forma qualitativa a permeação pela membrana SC com as técnicas de UV-Vis em conjunto com a XRF foi possível estimar a taxa de permeação do composto, o fluxo molecular e o coeficiente de permeabilidade que obtiveram valores satisfatórios e indicaram que a eficiência na permeação é proporcional à concentração de ferro nas nanoemulsões.
- As técnicas de MO, MEV, RPE e XRF também foram utilizadas para analisar a membrana SC, indicando que as amostras se difundiram, prioritariamente, de forma intercelular.
- Vale destacar que a amostra CGNE apresentou a maior quantidade de massa permeada e a amostra CGNE 3 que apesar de não possuir uma boa permeação, obteve uma alta taxa de adsorção, na membrana SC, proporcional a amostra mais concentrada (CGNE). Esses resultados sugerem um comportamento promissor para futuras aplicações.
- O modelamento matemático abordado, ajudou a descrever o comportamento das nanoemulsões magneto-poliméricas durante o experimento de difusividade passiva na membrana SC.

Por fim, indicamos que, a nanoemulsão magneto-polimérica à base do óleo vegetal da *C. Guianensis* e nanopartículas de Fe_3O_4 desenvolvida neste estudo, apresentou atributos singulares e devido à sua abundância, versatilidade, fácil escalabilidade e eficiência, pode ser sugerido em aplicações de Difusividade Transdérmica em membrana do Estrato Córneo. No entanto, novos estudos devem ser realizados para avaliar a bioatividade, toxicidade e biocompatibilidade.

ATIVIDADES FUTURAS

- ✓ Avaliar a biocompatibilidade, bioatividade e toxicidade do material desenvolvido.
- ✓ Dopar o material com medicamentos comerciais e repetir as análises *in-vitro* da permeação e difusividade aumentando o tempo de exposição e variando outros parâmetros;
- ✓ Refinar a modelagem matemática utilizando a Espectroscopia no UV-Vis, nos cálculos do fluxo molecular referentes as Leis de Ficks;
- ✓ Avaliar a difusividade passiva da CGNE na presença de campos magnéticos externos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABKARI, A., CHAABANE, I.; GUIDARA, K. DFT (B3LYP/LanL2DZ and B3LYP/6311G+(d,p)) comparative vibrational spectroscopic analysis of organic-inorganic compound bis(4-acetylanilinium) tetrachlorocuprate(II), *Physica E*, v. 81 p. 136, 2016.
- ABU-KHALAF, N.; HMIDAT, M. Visible/Near Infrared (VIS/NIR) spectroscopy as an optical sensor for evaluating olive oil quality. *Computers and Electronics in Agriculture*, v. 173, p. 105445, 2020.
- ADAMS, S.; BONABI, S.; ALLEN, A., ROSEMAN, G.; RAMIREZ, A. P., MILLHAUSER, G.; ZHANG, J. Z. The effect of polymer and gold functionalization on the magnetic properties of magnetite nanoparticles, *Biomedical Spectroscopy and Imaging*, v. 7, n 3-4, p. 115-124, 2018.
- ARRUEBO, M.; FERNANDEZ-PACHECO, R.; IBARRA, M. R.; SANTAMARÍA, J. Magnetic nanoparticles Controlled release of drugs from nanostructured functional materials. *Review Literature and Arts of The Americas*, [s. l.], v. 2, n. 3, p. 22–32, 2007.
- ASOUFI, H. M.; AL-ANTARY, T. M.; AWWAD, A. M. Magnetite (Fe₃O₄) Nanoparticles Synthesis and Anti Green Peach Aphid Activity (*Myzus persicae* Sulzer) *Journal of Chemistry and Biochemistry*, v. 6, n. 1, p. 9-16, 2018.
- ANISSIMOV, Y. G.; JEPPE, O. G.; DANCİK, Y.; ROBERTS, M. S. Mathematical and pharmacokinetic modelling of epidermal and dermal transport processes. *Advanced Drug Delivery Reviews*. v. 65, n. 2, p. 169-190, 2013.
- BAETEN, V. Raman spectroscopy in lipid analysis, *Lipid Technol.*, v. 22 n. 36, 2010.
- BARBERO, A. M.; FRASCH, H. F. Effect of stratum corneum heterogeneity, anisotropy, asymmetry and follicular pathway on transdermal penetration. *Journal of Controlled Release*. v. 260, p. 234–246, 2017.
- BHOWMIK, D. C.; CHANDIRA, M.; JAYAKAR, B.; SAMPATH, K. P. Recent advances in transdermal drug delivery. *Archives of Pharmacal Research*, v. 33, n. 3, p. 339–351, 2010.
- BRICARELLO, P.; BARROS, G. P.; SEUGLING, J.; PODESTÁ, R.; VELERINHO, M. B.; MAZZARINO, L. Ovicidal, larvicidal and oviposition repelling action of a nanoemulsions of citronella essential oil (*Cymbopogon winterianus*) on *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae). *Journal of Asia-Pacific Entomology*, v. 24, n. 3, p. 724–730, 2021.

- BROJABASI, S.; LAHIRI, B.B.; PHILIP, J. External magnetic field dependent light transmission and scattered speckle pattern in a magnetically polarizable oil-in-water nanoemulsion, *Physica B*, v. 454, p. 272-278, 2014.
- BRUXEL, F.; LAUX, M.; WILD, L. B.; FRAGA, M.; KOESTER, L. S.; TEIXEIRA, H. F.. Nanoemulsões como sistemas de liberação de parenteral de Fármacos. *Química Nova* v. 35, n.9, p. 1827-1840, 2012.
- CARDOSO, A. M. et al. Chitosan hydrogels containing nanoencapsulated phenytoin for cutaneous use: Skin permeation/penetration and efficacy in wound healing. *Materials Science and Engineering: C*, v. 96, p. 205–217, 2019.
- CHAUDHURI, R. G.; PARIA, S. Core/shell nanoparticles: Classes, properties, synthesis mechanisms, characterization, and applications. In *Chemical Reviews*, v. 112, n. 4, p. 2373–2433, 2012.
- CHIN, A. B.; YAACOB, I. I. Synthesis and characterization of magnetic iron oxide nanoparticles via w/o microemulsion and Massart's procedure. *Journal of Materials Processing Technology*, v. 191, n. 1-3, p. 235–237, 2007.
- DANG N.; LIU, T. Y.; PROW, T. W.; Nano- and Microtechnology in Skin Delivery of Vaccines. *Elsiever*, c. 17, p. 327- 341, 2017.
- DAVIES, M.; PENDLINGTON, R. U.; PAGE, L.; ROPER, C. S.; SANDERS, D. J.; BOURNER, C.; PEASE, C. K.; MACKAY, C. Determining epidermal disposition kinetics for use in an integrated nonanimal approach to skin sensitization risk assessment. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, v. 119 n.2, p. 308–318, 2011.
- DUTRA, C.; BIANCHETTI, P.; STULP, S. Avaliação da difusividade e permeação cutânea in vitro de acetato de hidrocortisona tópica comercial. *SCIENTIA PLENA*, v. 9, n. 10, p. 107202 1-7, 2013.
- DYER, J. R. Applications of absorption spectroscopy of organic compounds. Englewood Cliffs: Prentice-Hall, p. 147, 1965.
- ELSHAFEEY, A. H.; KAMEL, A. O.; FATHALLAH, M. M.. Utility of Nanosized Microemulsion for Transdermal Delivery of Tolterodine Tartrate: Ex-Vivo Permeation and In-Vivo Pharmacokinetic Studies. *Pharmaceutical Research*, v. 26, n. 11, 2009.
- EROKHIN, V.; RAM, M. K.; YAVUZ. O., The New Frontiers of Organic and Composite Nanotechnology. Oxford: Elsevier, p. 477, 2008.
- FARINA, M. Uma Introdução À Microscopia Eletrônica de Transmissão 14 - Col. Cbpf - Tópico de Física. 1. ed. Livraria da Física, p. 161, 2010.

- FIELD, L.D.; STERNHELL, S.; KALMAN, J.R. Organic structures from spectra. Fourth edition (4th ed.). John Wiley & Sons, Ltd. p. 453, 2008.
- FROEHNER, S.; LEITHOLD, J.; LIMA, L. F. Transesterificação de óleos vegetais: Caracterização por cromatografia em camada delgada e densidade. Química Nova, v. 30, n. 8, p. 2016–2019, 2007.
- GOH, C. F.; MOFFAT, J. G.; CRAIG, D. Q. M.; HADGRAFT, J.; LANE, M. E. Nano-thermal imaging of de stratum corneum and potential use for understanding of the mechanism of skin penetration enhancer. Thermochemica acta, v. 655, p. 278-283, 2017.
- GOMIDE, M. DA S.; LEMOS, F. O.; LOPES, M. T. P.; ALVES, T. M. D. A.; VICCINI, L. F.; COELHO, C. M. The effect of the essential oils from five different Lippia species on the viability of tumor cell lines. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 23, n. 6, p. 895–902, 2013.
- GREGORIO-JAUREGUI, K. M.; PINEDA, M. G.; RIVERA-SALINAS, J. E.; HURTADO, G.; SAADE, H.; MARTINEZ, L.; ILYINA, A. One-Step Method for Preparation of Magnetic Nanoparticles Coated with Chitosan. Journal of Nanomaterials, v. 2012, p. 8, 2012.
- HADGRAFT, J. Skin, the final frontier. International Journal of Pharmaceutics, [s. l.], v. 224, n. 1–2, p. 1–18, 2001.
- HARWANSH, R. K.; PATRA, K. C.; PARETA, S. K.; SINGH, J.; RAHMAN, M. A. Nanoemulsions as vehicles for transdermal delivery of glycyrrhizin. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 47, n. 4, p. 769–778, 2011.
- HARWANSH, R. K.; PATRA, K. C.; PARETA, S. K.; SINGH, J.; RAHMAN, M. A. Nanoemulsions as vehicles for transdermal delivery of glycyrrhizin. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 47, n. 4, p. 769–778, 2011.
- HEISIG, M.; LIECKFELDT, R.; WITTUM, G.; MAZURKEVICH, G.; LEE, G. Non steady-state descriptions of drug permeation through stratum corneum. I. The biphasic brick-and-mortar model, Pharm. Res, v. 13, p. 421–426, 1996.
- HU, R.; HE, T.; ZHANG, Z.; YANG, Y.; LIU, M. Safety analysis of edible oil products via Raman spectroscopy, Talanta, v. 191, n. 324, 2019.
- HUANG, F.; LI, Y.; GUO, H.; XU, J.; CHEN, Z.; ZHANG, J.; WANG, Y. Identification of waste cooking oil and vegetable oil via Raman spectroscopy. J. Raman Spectrosc., v. 47, p. 860–864, 2016.
- HUBER, L. A.; PEREIRA, T. A.; RAMOS, D. N.; REZENDE, L. C. D.; EMERY, F. S.; SOBRAL, L. M.; LEOPOLDINO, A. M.; LOPEZ, R. F. V. Topical skin cancer

therapy using doxorubicin-loaded cationic lipid nanoparticles and iontophoresis. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, v. 11, n. 11, p. 1975–1988, 2015.

JAMROZ, M.H. Vibrational Energy Distribution Analysis (VEDA): Scopes and limitations, *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.*, v. 114, n. 220, 2013.

JOBIM, M. L.; SANTOS, R. C. V.; ALVES, C. F. S.; OLIVEIRA, R. M.; MOSTADEIRO, C. P.; SAGRILLO, M. R.; SOUZA FILHO, O. C.; GRACIA, M. F. M.; MANICA-CATTANI, M. F.; RIBEIRO, E. E.; CRUZ, I. B. M., Antimicrobial activity of Amazon *Astrocaryum aculeatum* extracts and its association to oxidative metabolism. *Microbiological Research*, n. 169, p. 324-323, 2014.

KUSS, V. V.; KUSS, A. V.; ROSA, R. G.; ARANDA, D. A. G.; CRUZ, Y. R. Potential of biodiesel production from palm oil at Brazilian Amazon. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, v. 50, p. 1013–1020, 2015.

LAHIRI, B. B.; RANOO, S.; ZAIBUDEEN, A. W.; PHILIP, J. Magnetic hyperthermia in magnetic nanoemulsions: Effects of polydispersity, particle concentration and medium viscosity. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, v. 441, p. 310–327, 2017.

LAM, H.; ROY, P.K.; CHATTOPADHYAY, S. Thermal degradation in edible oils by surface enhanced Raman spectroscopy calibrated with iodine values, *Vib. Spectrosc.*, v. 106, p. 103018, 2020.

LAURENT, S.; FORGE, D.; PORT, M.; ROCH, A.; ROBIC, C.; VANDER ELST, L.; MULLER, R. N. Magnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations and biological applications. *Chemical Reviews*, v. 108, n. 6, p. 2064–2110, 2008.

LEDET, G.; PAMUJULA, S.; WALKER, V.; SIMON, S.; GRAVES, R.; MANDAL, T. K. Development and in vitro evaluation of a nanoemulsion for transcutaneous delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. p. 1-10, 2013.

LEE, J.; CHOA, Y.; KIM, J.; KIM, K. H. Comparison of the Magnetic Properties for the Surface-Modified Magnetite Nanoparticles, *IEEE Transactions on Magnetism*, v. 47, n. 10, p. 2847-2877, 2011.

LEMOS, C. N.; PEREIRA, P.; DALMOLIN, L. F.; CUBAYACHI, C.; RAMOS, D. N.; LOPEZ R. F. V. Nanoparticles influence in skin penetration of drugs: In vitro and in vivo characterization. In: Grumezescu, A. M., *Nanostructures for the Engineering of Cells, Tissues and Organs*. William Andrew, c. 6, p. 187-248, 2018.

LEVINTOVA, Y.; PLAKOGIANNIS, F. M.; BELLANTONE, R. A.; An improved in vitro method for measuring skin permeability that controls excess hydration of skin

- using modified Franz diffusion cells. *Journal of Pharmaceutics, Pharmaceutical Nanotechnology*, v. 9, p. 96-116, 2011.
- LIMA, T. K.; MUSSO, M.; MENEZES, D.B. Using Raman spectroscopy and an exponential equation approach to detect adulteration of olive oil with rapeseed and corn oil, *Food Chem.*, v. 333, p. 127454, 2020.
- LLIGADAS, G.; RONDA, J. C.; GALIÁ, M.; CÁDIZ, V. Plant oils as platform chemicals for polyurethane synthesis: Current state-of-the-art. In *Biomacromolecules*, v. 11, n. 11, p. 2825–2835, 2010.
- LUCCA, L. G.; MATOS, S. P.; BORILLE, B. T.; DIAS, D. O.; TEIXEIRA, H. F.; VEIGA JR, V. F.; LIMBERGER, R. P.; KOESTER, L. S. Determination of β -caryophyllene skin permeation/retention from crude copaiba oil (*Copaifera multijuga* Hayne) and respective oil-based nanoemulsion using a novel HS-GC/MS method. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. v. 104, p. 144–148, 2015.
- MARINA, A.M.; CHE MAN, Y.B.; NAZIMAH, S.A.H.; AMIN, I. Chemical Properties of *Virgin Coconut Oil*, *J. Am. Oil Chem. Soc.* v. 86, p. 301, 2009.
- MARTINS, Q. S.; AGUIRRE, C. A.; FARIAS, A. J. L. B. Approach by Raman and infrared spectroscopy in three vegetable oils from the Brazilian Amazon. *Revista Mexicana de Física*, v. 65, n. 4, p. 328–332, 2019.
- MARTINS, Q. S.; SANTOS, L. M. S.; FARIA, J. L. B. Raman spectra and ab-initio calculations in *Bertholletia excelsa* oil, *Vib. Spectrosc.* v. 106 p. 102986, 2020.
- MARTINS, Q.S.; AGUIRRE, C.A.; FARIAS, J. Approach by Raman and infrared spectroscopy in three vegetable oils from the Brazilian Amazon, *Rev. Mex. Física*, v. 4, n. 328, 2019.
- MARTINS, Q.S.; ALMEIDA, P.V.; FERREIRA, Q.S.; OLIVEIRA, A.; AGUIRRE, C.; FARIA, J.L.B. Investigation of ostrich oil via Raman and infrared spectroscopy and predictions using the DFT method, *Vib. Spectrosc.* v. 104, p. 102945, 2019.
- MASON, T. G.; WILKING, J. N.; MELESON, K.; CHANG, C. B.; GRAVES, S. M. Nanoemulsions: formation, structure, and physical properties. *Journal of Physics: Condensed Matter*, v. 18, n. 41, p. R635–R666, 2006.
- MCCARLEY, K. D.; BUNGE, A. L. Pharmacokinetic models of dermal absorption. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 90, n. 11, p. 1699–1719, 2001.
- MCCLEMENTS D. J.; JAFARI, S. M. General Aspects of Nanoemulsions and Their Formulation. In: MCCLEMENTS D. J., JAFARI, S. M.. *Nanoemulsions: Formulation, Applications, and Characterization*. Academic Press, c. 1, p. 3-20, 2018.

- MEHMOOD, T.; AHMAD, A.; AHMED, A.; AHMED, Z. Optimization of olive oil based O/W nanoemulsions prepared through ultrasonic homogenization: A response surface methodology approach. *Food Chemistry*, v. 229, p. 790–796, 2017.
- MENDANHA, S. A.; ANJOS, J. L. V.; SILVA, L. M.; SILVA, H. C. B., LIMA, E. M., ALONS, A.. An EPR spin probe study of the interactions between PC liposomes and stratum corneum membranes. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 545, c. 1-2, p. 93-100, 2018.
- MIAO, S.; WANG, P.; ZHIGUO, S.; ZHANG, S. Vegetable-oil-based polymers as future polymeric biomaterials. *Acta biomaterialia* v. 10, n. 4, p. 1692-1704, 2014.
- MORAES A. R. D. P.; TAVARES, G. D.; ROCHA, F. J. S.; PAULA, E., GIORGIO, S. Effects of nanoemulsions prepared with essential oils of copaiba- and andiroba against *Leishmania infantum* and *Leishmania amazonensis* infections. *Experimental Parasitology*, v. 187, p. 12-21, 2018.
- MUDSHINGE, S. R. et al. Nanoparticles: Emerging carriers for drug delivery. *Saudi Pharmaceutical Journal*, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 129–141, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2011.04.001>
- MUELLER, J.; OLIVEIRA, J. S. L.; BARKER, R.; TRAPP, M.; SCHROETER, A.; BREZESINSKI G.; NEUBERT, R. H. H. The effect of urea and taurine as hydrophilic penetration enhancers on stratum corneum lipid models. *BBA – Biomembranes*. v. 1858, n. 9, p. 2006-2018, 2016.
- MUIR, C. E.; LOWRY, B. J.; BALCOM, B. J. Measuring diffusion using the differential form of Fick's law and magnetic resonance imaging. *New Journal of Physics*, v. 13, 2011.
- NANDY, M.; LAHIRI, B. B.; PHILIP, J. Inter-droplet force between magnetically polarizable Pickering oil-in-water nanoemulsions stabilized with $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ nanoparticles: role of electrostatic and electric dipolar interactions. *Journal of Colloid and Interface Science*. v. 607, n. 2, 2021.
- NASEEMA, A.; KOVOORU, L.; BEHERA, A. K.; KUMAR, K. P. P.; SRIVASTAVA, P. A critical review of synthesis procedures, applications and future potential of nanoemulsions. *Advances in Colloid and Interface Science*, v. 287, p. 102318, 2021.
- OLIVEIRA, C. L. D.; SANTOS, C. H. M. D.; BEZERRA, F. M. M.; BEZERRA, M. M.; RODRIGUES, L. D. L. Utilização de adesivos de cianoacrilatos em suturas de pele. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, v. 25, p. 573-576, 2010.
- OLIVEIRA, C.; SANTOS, J. G.; SOUSA, R. G. UV Spectrophotometry Applied to the Quantification of Omega-3,-6 and -9 in Fresh Tissues of Wild and Farmed

Tambaqui. *International Journal for Innovation Education and Research*, v. 8, n.12, p. 183–195, 2020.

OLIVEIRA, J. V.; OLIVEIRA DA ROCHA, M. C.; SOUSA-JUNIOR, A. A.; RODRIGUES, M. C.; FARIAS, G. R.; SILVA, P. B.; BAO, S. N.; BAKUZIS, A. F.; AZEVEDO, R. B.; MORAIS, P. C.; MUEHLMANN, L. A.; FIGUEIRÓ LONGO, J. P. Tumor vascular heterogeneity and the impact of subcutaneous nanoemulsion biodistribution. *Nanomedicine (London, England)*, v. 17, n. 27, p. 2073–2088, 2022.

OLIVEIRA, L. R.; NEVES, J. A.; SILVA, M. J. M. Avaliação da qualidade físico-química do óleo bruto da amêndoa de babaçu (*Orbignya spp*). *Comunicata Scientiae*, v. 4, n. 2, p. 161–167, 2013.

OTERO, U. B.; PEREZ, C. D. A.; SZKLO, M.; ESTEVES, G. A.; PINHO, M. M. D.; SZKLO, A. S.; TURCI, S. R. B. Ensaio clínico randomizado: efetividade da abordagem cognitivo-comportamental e uso de adesivos transdérmicos de reposição de nicotina, na cessação de fumar, em adultos residentes no Município do Rio de Janeiro, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 22, p. 439-449, 2006.

PASCUAL-VILLALOBOS, M. J.; GUIRAO, P.; DÍAZ-BAÑOS, F. G.; CANTÓ-TEJERO, M.; VILLORA, G. Oil in water nanoemulsion formulations of botanical active substances. In *Nano-Biopesticides Today and Future Perspectives*, p. 223–247, 2019. Elsevier.

PELLOSI, D. S.; MACAROFF, P. P.; MORAIS, P. C.; TEDESCO, A. C. Magneto low-density nanoemulsion (MLDE): A potential vehicle for combined hyperthermia and photodynamic therapy to treat cancer selectively. *Materials Science and Engineering C*, v. 92, p. 103–111, 2018.

PEREIRA, M. R. N., TONINI, H. FENOLOGIA DA ANDIROBA (*Carapa guianensis*, Aubl., MELIACEAE) NO SUL DO ESTADO DE RORAIMA. *Ciência Florestal* v. 22, n. 1, p. 47–58, 2012.

PORTO, A. S.; ALMEIDA, I. V. D. E; VICENTINI, V. E. P. Nanoemulsões formuladas para uso tópico: estudo de síntese e toxicidade. *Revista Fitos*, v. 14 n. 4, p. 513–527, 2020.

PRAUSNITZ, M. R.; LANGER, R. Transdermal drug delivery. *Nature Biotechnology*, v. 26, n. 11, p. 1261–1268, 2008.

PROW, T. W.; GRICE, J. E.; LIN, L. L.; FAYE, R.; BUTLER, M.; BECKER, W.; WURM, E. M. T.; YOONG, C.; ROBERTSON, T. A.; SOYER, H. P.; ROBERTS, M. S. Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 63, n. 6, p. 470–491, 2011.

- RADICCHI M. A.; OLIVEIRA J. V.; MENDES A. C. P.; OLIVEIRA D. M.; MUEHLMANN L. A.; MORAIS P. C.; AZEVEDO R. B.; LONGO J. P. F. Lipid nanoemulsion passive tumor accumulation dependence on tumor stage and anatomical location: a new mathematical model for in vivo imaging biodistribution studies. *J Mater Chem B*. Nov. v. 28;6, n. 44, p. 7306-7316, 2018.
- RAMALHO, H. F.; SUAREZ, P. A. Z. A Química dos Óleos e Gorduras e seus Processos de Extração e Refino A Química dos Óleos e Gorduras e seus Processos de Extração e Refino. v. 5, n. 1, p. 2–15, 2013.
- REDA, S. Y.; CARNEIRO, P. I. B. Óleos e Gorduras : aplicações e implicações. *Revista Analytica*, p. 60–67, 2007.
- RIGAMONTE-AZEVEDO, O. C.; WADT, P. G. S.; WADT, L. H. O.; VEIGA JR, V. F.; PINTO, A. C.; REGIANI, A. M. Variabilidade química e física do óleo-resina de copaífera spp. no sudoeste da amazônia brasileira. *Revista brasileira de Oleaginosas e Fibras* v. 8, n. 2-3, p. 851–861, 2004.
- RODRIGUEZ, A. F. R.; COAQUIRA, J. A. H.; MORALES, M. A.; FARIA, F. S. E. D. V.; CUNHA, R. M.; SANTOS, J. G.; SILVEIRA, L. B.; CANDELA, D. R. S.; BAGGIO-SAITOVITCH, E. M.; RABELO, D.; AZEVEDO, R. B.; MORAIS, P. C. Synthesis, characterization and magnetic properties of polymer-Fe₃O₄ nanocomposite. *Spectrochimica acta. Part A, Molecular and Biomolecular spectroscopy* v. 100, p. 101–103, 2013.
- ROMA, G. C.; VENDRAMINI, M. C. R.; CAMARGO-MATHIAS, M. I.; NUNES, P. H.; FARIA, A. U.; BECHARA, G. H. Action of andiroba oil and permethrin on the central nervous and reproductive systems of *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae) ticks females. A confocal study. *Research in Veterinary Science*, v. 95, n. 2, p. 529–536, 2013.
- ROUMANET, P. J.; LAFLÈCHE, F.; JARROUX, N.; RAOUL, Y.; CLAUDE, S.; GUÉGAN, P. Novel aliphatic polyesters from an oleic acid based monomer. Synthesis, epoxidation, cross-linking and biodegradation. *European Polymer Journal*, v. 49, n. 4, p. 813–822, 2013.
- RUMINSKA, W.; SZYMANSKA-CHARGOT, M; WIACEK, D.; SOBOTA, A.; MARKIEWICZ, K.W.; NAWROCKA, A. FT-Raman and FTIR studies of the gluten structure as a result of model dough supplementation with chosen oil pomaces, *J. Cereal Sci.* v. 93, p. 102961, 2020.
- SALMANIAN, G.; HASSANZADEH-TABRIZI, S. A.; KOUPAEI, N. Magnetic chitosan nanocomposites for simultaneous hyperthermia and drug delivery applications: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 184, p. 618–635, 2021.

- SANTANA, F. B.; MAZIVILA, S.J.; GONTIJO, L.C.; NETO, W.B.; POPPI, R.J. Rapid Discrimination Between Authentic and Adulterated Andiroba Oil Using FTIR-HATR Spectroscopy and Random Forest, *Food Anal. Methods*, v. 11, n. 1927, 2018.
- SANTOS, J. G.; SILVEIRA, L. B.; FEGUEREDO, P. H.; ARAÚJO, B. F.; PETERNELE, W. S.; RODRIGUEZ, A. F.; VILELA, E. C.; GARG, V. K.; OLIVEIRA, A. C.; AZEVEDO, R. B.; MORAIS, P. C., New Magnetic Fluid Developed with Natural Organic Compounds Biocompatible. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology (Print)*, v.12, p.1 - 5, 2012.
- SANTOS, K. I. P.; BENJAMIM, J. K. F.; COSTA, K. A. D.; REIS, A. S.; PINHEIRO, W. B. S.; SANTOS, A. S. Metabolomics techniques applied in the investigation of phenolic acids from the agro-industrial by-product of *Carapa guianensis* Aubl. *Arabian Journal of Chemistry*, v. 103421, 2021.
- SARAVANAN, S.; BALACHANDRAN, V. Quantum mechanical study and spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, UV-Visible) study, potential energy surface scan, Fukui function analysis and HOMO-LUMO analysis of 3-tert-butyl-4-methoxyphenol by DFT methods. *Spectrochimica Acta. Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 130, p. 604–620, 2014.
- SARQUIS, I. R.; SARQUIS, R. S. F. R.; MARINHO, V. H. S.; NEVES, F. B.; ARAÚJO, I. F.; DAMASCENO, L. F.; FERREIRA, R. M. A.; SOUTO, R. N. P.; CARVALHO, J. C. T.; FERREIRA, I. M. *Carapa guianensis* Aubl. (Meliaceae) oil associated with silk fibroin, as alternative to traditional surfactants, and active against larvae of the vector *Aedes aegypti*. *Industrial Crops and Products*, v. 157, 2020.
- SATO, E. T.; MACHADO, N.; ARAÚJO, D. R.; PAULINO, L. C, MARTINHO, H. Fourier transform infrared absorption (FTIR) on dry stratum corneum, corneocyte-lipidic interface: experimental and vibration spectroscopy calculations. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. v. 249, p. 119218, 2021.
- SAVITZKY, A.; GOLAY, M. J. E. Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedures. *Analytical Chemistry*, v. 36, p. 1627-1639, 1964.
- SCHMITT, T.; NEUBERT, R. H. H. State of the art in Stratum Corneum research: The biophysical properties of ceramides. In *Chemistry and Physics of Lipids*. v. 216, p. 91–103, 2018.
- SCHMOOK, F. P.; MEINGASSNER, J. G.; BILLICH, A. Comparison of human skin or epidermis models with human and animal skin in in-vitro percutaneous absorption. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 215, n. 1-2, p. 51–56. 2001.

- SENHORINI, G. A.; ZAWADZKI, S. F.; FARAGO, P. V.; ZANIN, S. M. W.; MARQUES, F. A. Microparticles of poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) loaded with andiroba oil: Preparation and characterization. *Materials Science and Engineering C*, v. 32, p. 1121-1126, 2012.
- SENIHA GÜNER, F.; YAĞCI, Y.; TUNCER ERCIYES, A. Polymers from triglyceride oils. *Progress in Polymer Science* v. 31, n. 7, p. 633–670, 2006.
- SHAHANE, G.S.; ZIPARE, K. V.; PAINT, R.P. Synthesis and Characterization of Superparamagnetic Fe₃O₄ Nanoparticles for Ferrofluid Application, *Magnetohydrodynamics*, v. 49, n. 3-4, p. 317-321, 2013.
- SHAMELI, K.; AHMAD, M. BIN; JAZAYERI, S. D.; SEDAGHAT, S.; SHABANZADEH, P.; JAHANGIRIAN, H.; MAHDAVI, M.; ABDOLLAHI, Y. Synthesis and characterization of polyethylene glycol mediated silver nanoparticles by the green method. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 13, n. 6, p. 6639–6650, 2012.
- SHARMA, V.; KUNDU, P.P. Condensation polymers from natural oils. *Progress in Polymer Science* v. 33, n. 12, p. 1199–1215, 2008.
- SILVA, L. G. F.; BELEZA, T.; SANTOS, J. G.; SILVEIRA, L. B. Synthesis, Characterization and Stabilization Analysis of Ferrofluid Based on Amazon Vegetable Copaifera O. L. Oil. *International Journal for Innovation Education and Research*, v. 9, n. 7, p. 208–213, 2021.
- SILVA, L. G. F.; MARTINS, Q. S.; RIBAS, A.; OLIVEIRA, D. L. L.; LIMA, R. C. S.; SANTOS J. G. Raman and FTIR Spectroscopy Experimental and Theoretical in Magnetic Nanoemulsion from *Carapa Guianensis Aublet*. *Revista Mexicana de Física*, v. 69, p. 051003 1-7, 2023.
- SILVA, L. G. F.; PACHECO, H. P.; MARTINS, Q. S.; SANTOS, J. G.; SILVEIRA, L. B. A Development of Magneto-polymer Nanoemulsions Based on the Amazon Oil of *Carapa Guianensis Aubl*. *International Journal of Development Research*, v.12, n.11, p. 60150–60143, 2022.
- SILVA, L. G. F.; PACHECO, H. P.; SANTOS, J. G.; SILVEIRA, L. B. A Hybrid Nanocomposite from γ -Fe₂O₃ Nanoparticles Functionalized in the Amazon Oil Polymers matrix. *International Journal for Innovation Education and Research*, v. 8, n. 6, p. 418–425, 2020.
- SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*. 7. ed. Rio de Janeiro, : LTC, 2006. p. 508.
- SOKOLSKY-PAPKOV, M.; LANGER, R.; DOMB, A. J. Synthesis of aliphatic polyesters by polycondensation using inorganic acid as catalyst. *Polymers for Advanced Technologies*, v. 22, n. 5, p. 502–511, 2011.

- SOUZA, M. L.; OLIVEIRA, D. D.; PEREIRA, N. P.; SOARES, D. M. Nanoemulsions and dermatological diseases: contributions and therapeutic advances. *International Journal of Dermatology*, v. 57, n. 8, p. 894-900, 2018.
- SUTRADHAR, K. B.; AMIN, L. Nanoemulsions: Increasing possibilities in drug delivery. *European Journal of Nanomedicine*, v. 5, n. 2, p. 97–110, 2013.
- TAMAYO, I.; GAMAZO, C.; REBOUÇAS, J. S.; IRACHE J. M. Topical immunization using a nanoemulsion containing bacterial membrane antigens. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 42, p. 207-214, 2017.
- TAVARES TRINDADE, F. T.; STABELI, R. G.; PEREIRA, A. A.; FACUNDO, V. A.; ALMEIDA E SILVA, A. Copaifera multijuga ethanolic extracts, oilresin, and its derivatives display larvicidal activity against Anopheles darlingi and Aedes aegypti (Diptera: Culicidae). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 23, n. 3, p. 464–470, 2013.
- VENDRAMINI, M. C. R.; MATHIAS, M. I. C.; DE FARIA, A. U.; FURQUIM, K. C. S.; SOUZA, L. P.; BECHARA, G. H.; ROMA, G. C. Action of andiroba oil (Carapa guianensis) on Rhipicephalus sanguineus (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae) semi-engorged females: morphophysiological evaluation of reproductive system. *Microscopy Research and Technique*, v. 75, n. 12, p. 1745–1754, 2012.
- WU, W.; HE, Q.; JIANG, C. Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis and surface functionalization strategies. *Nanoscale research letters* v. 3, n. 11, p. 397–415, 2008.
- Yue-Jian, Chen; Juan, Tao; Fei, Xiong; Jia-Bi, Zhu; Ning, Gu; Yi-Hua, Zhang; Ye, Ding; Liang, Ge (2010). Synthesis, self-assembly, and characterization of PEG-coated iron oxide nanoparticles as potential MRI contrast agent. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 36(10), 1235–1244.
- ZHANG, C., GARRISON, T. F., MADBOULY, S. A., & KESSLER, M. R. (2017). Recent advances in vegetable oil-based polymers and their composites. In *Progress in Polymer Science*. Elsevier B.V., v. 71, p. 91-143, 2017.
- ZHAO, S.; ZHANG, K.; ZHANG, Z.; LI, X.; CAI, B.; LI, G. Synthesis and characterization of La_{0.75}Sr_{0.25}MnO₃/calcium phosphate composite bone cement with enhanced hyperthermia safety and radiopacity for bone tumor treatment. *Journal of Alloys and Compounds*, v. 888, p. 161544, 2021.

ARTIGOS PUBLICADOS DURANTE O DOUTORADO

➤ Relacionados ao projeto

- SILVA, L. G. F.; MARTINS, Q. S.; RIBAS, A.; OLIVEIRA, D. L. L.; LIMA, R. C. S.; SANTOS J. G. Raman and FTIR Spectroscopy Experimental and Theoretical in Magnetic Nanoemulsion from *Carapa Guianensis Aublet*. *Revista Mexicana de Física*, v. 69, p. 051003 1-7, 2023.
- SILVA, L. G. F.; PACHECO, H. P.; MARTINS, Q. S.; SANTOS, J. G.; SILVEIRA, L. B. A Development of Magneto-polymer Nanoemulsions Based on the Amazon Oil of *Carapa Guianensis Aubl*. *International Journal of Development Research*, v.12, n.11, p. 60150–60143, 2022.
- SILVA, L. G. F.; BELEZA, T.; SANTOS, J. G.; SILVEIRA, L. B. Synthesis, Characterization and Stabilization Analysis of Ferrofluid Based on Amazon Vegetable *Copaifera O. L.* Oil. *International Journal for Innovation Education and Research*, 9(7), 208–213. 2021.
- SILVA, F. S.; SILVA, L. G. F.; ARAÚJO NETO, P. I.; OLIVEIRA, A. V. Estudo sobre a estabilidade de ferrofluídos baseados em nanopartículas de Fe_3O_4 funcionalizadas em óleo vegetal. *Revista Amazontech*, [s. l.], v. 1, p. 62–70, 2021.
- SILVA, L. G. F, PACHECO, H. P., SANTOS, J. G., SILVEIRA, L. B. A, Hybrid Nanocomposite from $\gamma-Fe_2O_3$ Nanoparticles Functionalized in the Amazon Oil Polymers matrix. *International Journal for Innovation Education and Research*, v. 8(6), p. 418–425, 2020.

➤ Área Conexa

- PACHECO, H. P.; SILVA, L. G. F. ; ZIBETTI, Marli Lúcia Tonatto ; FERREIRA, Antonio Ribeiro . O ENSINO DE CONCEITOS CIENTÍFICOS EM ASTRONOMIA: TRÂNSITO, OCULTAÇÃO, ECLIPSE. EXPERIÊNCIAS EM ENSINO DE CIÊNCIAS (UFRGS), v. 17, p. 91-109, 2022.
- MARTINS, E. F.; SANTOS, A. V. A.; SILVA, L. G. F. Proposta de construção de um sistema de aquisição de dados para o estudo de movimentos em queda livre utilizando sensores indutivos em plataforma arduino. *Brazilian Journal of Development*, [s. l.], v. 7, n. 7, p. 72158–72171, 2021.

-
- PACHECO, Hualan Patrício *et al.* LABORATÓRIO VIRTUAL DE ASTRONOMIA: UMA PROPOSTA DIDÁTICA PARA O ENSINO DA TERCEIRA LEI DE KEPLER. *Experiências em Ensino de Ciências*, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 48–71, 2021.
 - PACHECO, H. P.; SILVA, L. G. F. ; ZIBETTI, Marli Lúcia Tonatto . Relatos de pesquisa em ensino de astronomia no instituto federal de Rondônia: do ensino médio à formação de professores. 1. ed. Piracanjuba - GO: Editora Conhecimento Livre, 2023. v. 1. 140p.
 - PACHECO, H. P.; FURTADO, K. D. C.; ZIBETTI, M. L. T.; SILVA, L. G. F.; MAMÉDIO, E. R. CONSTELAÇÕES EM SALA DE AULA: UMA PRÁTICA DOCENTE EM UM CURSO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES. *REVISTA LATINO-AMERICANA DE EDUCAÇÃO EM ASTRONOMIA*, v. 1, p. 44-61, 2023.