

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE CRISTAIS LÍQUIDOS E SUAS NANODISPERSÕES CONTENDO CLORO ALUMÍNIO FTALOCIANINA

Antonio Lucas Lima da Silva¹,

Welton Felipe Nogueira Menezes¹,

Jessica Roberta Pereira Martins²,

Vivianne Cortez Sombra Vandesmet³,

Raquel Petrilli Eloy¹

Resumo: A exposição prolongada à luz solar pode causar danos irreversíveis aos queratinócitos, o que pode levar ao surgimento de diferentes tipos de câncer de pele, a administração de fármacos nas camadas subsequentes da pele é um grande desafio devido ao estrato córneo, dificultando muitas das vezes a penetração cutânea com uma maior eficiência, fazendo com que uma quantidade mínima de fármaco chegue às células alvo. O desenvolvimento de sistemas de nanocarreadores é uma alternativa promissora e benéfica. Dentre os diferentes sistemas de liberação disponíveis, os cristais líquidos e suas nanodispersões são destacados para a veiculação de fármacos devido à capacidade de encapsular moléculas fotossensibilizantes, além do aspecto inovador e biocompatível dessas formulações. Estudos atuais com a cloro-alumínio ftalocianina (ALCLPc) destacam que este fotofármaco mantém todas as suas características e qualidades fotoquímicas e fotofísica quando administrado em associação a nanocarreadores como cristais-líquidos, tanto em estudos prévios *in vitro* quanto *in vivo*. Ademais, esses sistemas têm a capacidade de desestruturar o estrato córneo, a principal barreira à penetração cutânea, aumentando a absorção do fármaco nas camadas da pele. Neste sentido, a seleção dos componentes das formulações deve ser criteriosa e considerar vários aspectos da formulação e da incorporação do fármaco ao sistema. Assim, o objetivo principal deste trabalho foi desenvolver, caracterizar e avaliar cristais líquidos e suas nanodispersões com formulações inovadoras contendo ou não o fotossensibilizante ALCIPc para o tratamento direcionado do câncer de pele. Para isso, foram utilizados diagramas ternários para avaliar o efeito da composição das formulações na formação de cristais líquidos. As formulações obtidas foram caracterizadas macroscopicamente e microscopicamente sob luz polarizada para visualização das fases líquido cristalinas com transição de fases. As formulações que permitiram a formação de cristais líquidos foram então nanodispersas e estudos de incorporação do fotossensibilizante cloro-alumínio ftalocianina foram realizados. Foram obtidas partículas menores que 300 nm, variando especificamente de 92 nm a 241 nm. Outro aspecto relevante foi que o índice de polidispersividade (PdI), que apresentou valores entre 0,118 a 0,273, indicando uniformidade no sistema. Além disso, foi possível registrar valores de Zeta de -4 a -20 mV, garantindo uma estabilidade das formulações. Adicionalmente, os resultados demonstraram que a eficiência de encapsulação foi superior a 80%, com destaque para a formulação B. Portanto, os cristais líquidos e nanodispersões desenvolvidas mostraram-se promissoras para a incorporação de ALCIPc. Estudos futuros irão analisar a penetração cutânea, citotoxicidade e fototoxicidade dos sistemas desenvolvidos.

Palavras chave: Câncer; Cristais líquidos; Fotossensibilizante; Nanotecnologia.

¹Instituto de Ciências da Saúde, UNILAB- Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Redenção, R. José Franco de Oliveira, 62790-970, Redenção, CE, Brasil

²Departamento de Engenharia Química, UFC - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Avenida Mister Hull, s/n - Pici, 60455-760, Fortaleza, CE, Brasil

³Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Rua Pastor Samuel Munguba, 1210, 60430-380, Fortaleza, CE, Brasil.

1. INTRODUÇÃO

A exposição prolongada à luz solar pode causar danos irreversíveis aos queratinócitos, o que pode levar ao surgimento de diferentes tipos de câncer de pele, como melanoma, carcinoma espinocelular e carcinoma basocelular. No entanto, a administração de fármacos nas camadas subsequentes da pele é um grande desafio devido ao estrato córneo, dificultando muitas das vezes a penetração cutânea com uma maior eficiência, fazendo com que uma quantidade mínima de fármaco chegue às células alvo. O estrato córneo é uma camada densamente compactada que atua como uma forte barreira para a transcutânea, dificultando a administração de drogas (MAJUMDAR, DUBEY, & DUBEY, 2019).

A terapia fotodinâmica (PDT) é uma opção de tratamento não convencional que tem progredido nas últimas décadas e vem mostrando grandes avanços em comparação às terapias convencionais. Ela é eficiente para quase todos os tipos de câncer de pele não melanoma e numerosos distúrbios benignos da pele. Basicamente, essa terapia consiste na administração de um fármaco ou outra substância que possua ação fotossensibilizante, causando a morte celular pela produção de radicais livres ou espécies reativas de oxigênio. O comprimento de onda adequado leva à geração de oxigênio singlete com ação citotóxica e, conseqüentemente, à morte celular e destruição tecidual, levando as células cancerosas a processos de apoptose ou necrose (HAN et al., 2016; PETRILLI et al., 2013; PRACA, PETRILLI, ELOY, LEE, & LOPES BADRA BENTLEY, 2017).

A nanotecnologia representa um campo em constante evolução que está se tornando fundamental no combate ao câncer. Sua aplicação abrange diversos estágios do desenvolvimento da doença. Os nanocarreadores demonstram a capacidade de aprimorar o índice terapêutico dos medicamentos existentes, reduzindo a toxicidade e, assim, aumentando sua eficácia terapêutica. Ao manter os níveis terapêuticos por períodos prolongados, esses nanocarreadores têm impactado positivamente no tratamento direcionado do câncer. Nesse contexto, os cristais líquidos surgem como uma alternativa eficaz e inovadora para essa finalidade (CHATTERJEE; KUMAR, 2022).

Os cristais líquidos e suas nanodispersões possuem destaque para a veiculação de fármacos devido a possibilidade de encapsular moléculas fotossensibilizantes, além do aspecto inovador e biocompatível destas formulações (PRACA et al., 2012; PETRILLI et al., 2013a; FONSECA-SANTOS et al., 2016). Os cristais líquidos são definidos como o quarto estado da matéria que se forma entre sólido e líquido existente entre as fases cristalina e líquida, não são tóxicos e podem ser preparados sem o uso de materiais tóxicos. Eles são

capazes de proteger as moléculas do fármaco contra a degradação e fornecer um padrão de liberação sustentada (VALLAMKONDU et al., 2018). Nessas duas condições, forma-se uma fase distinta de material condensado, assim, os cristais líquidos compartilham características de um cristal e de um líquido, ou seja, com ordem/desordem parcial das espécies atômicas (HYDE, 2001).

O arranjo ordenado das substâncias que compõem a formação da fase do cristal líquido pode influenciar na liberação e penetração cutânea de moléculas nas células-alvo. A incorporação de um lipídio como o óleo de oliva, promotor de penetração cutânea e também o fosfolipídio PHOSAL 53 MCT pode ser uma estratégia útil e eficaz para modular liberação da cloro-alumínio ftalocianina (AlClPc) garantindo sua solubilização e penetração cutânea. Dessa forma, é possível otimizar a penetração do fotossensibilizador nas camadas mais profundas da pele e conseqüentemente atingir as células tumorais com uma maior efetividade (DANTE et al., 2018; HAN et al., 2016; SILVA GARCIA PRACA et al., 2012).

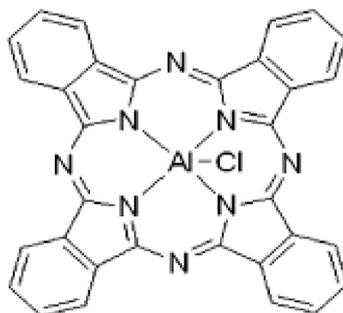
Dessa forma, podemos inferir que os cristais líquidos liotrópicos (LLCs) são sistemas anfífilos, que contêm um grupo principal hidrofílico e uma região da cadeia hidrofóbica que se auto-organizam após a adição de água para formar estruturas ordenadas (MULET et al., 2013). São fortemente birrefringentes e sua formação depende de substâncias hidrofílicas ou lipofílicas. Dentre as mesofases LLC, as mais comumente observadas são a lamelar, hexagonal e a fase cúbica. As fases lamelar e hexagonal apresentam uma variedade de texturas que podem ser facilmente identificadas usando microscopia de luz polarizada (AZMI et al., 2013).

Uma maneira muito utilizada na farmácia para estudar formulações formadas por três ou mais componentes envolve o uso do diagrama de fases. Durante o desenvolvimento de um diagrama de fases, as propriedades dos triângulos equiláteros devem ser extremamente exploradas, ou seja, a soma dos lados perpendiculares de um determinado ponto no triângulo é igual a sua altura. Trata-se de um triângulo equilátero em que cada lado (dividido em dez partes correspondentes à composição centesimal de cada ponto) é representado por um dos componentes da mistura. Nela, vértices do diagrama de fases (A, B, C) representam os componentes puros. Assim, se há a mistura de três componentes este diagrama de fases pode ser chamado de diagrama ternário. Porém, no caso de mais de 3 componentes, esses diagramas são chamados de pseudoternários, pois o ponto “A”, que representa normalmente apenas o tensoativo, passa a representar a mistura de tensoativo/cotensoativo. Portanto, o diagrama será a representação da mistura de quatro substâncias no triângulo equilátero (DAMASCENO et al., 2011).

Dependendo da concentração dessas moléculas (fase oleosa) em água e composição, formam-se agregados bem estruturados, tais como fases cúbicas, hexagonais ou lamelares. Estes podem também ser adicionados de fármacos fotossensibilizantes, especificamente como a AlClPc e analisados por técnicas não dispendiosas visando a aplicação tópica de doenças, tais como o câncer de pele.

A AlClPc é um macrociclo tetrapirrólico com um átomo de alumínio central, que possui além das características favoráveis ao processo de fotossensibilização, tais como alto rendimento quântico de oxigênio singlete, elevada fluorescência com capacidade teranóstica e baixo custo, possui também alta absorção em comprimentos de onda maiores que 650nm (absorção máxima= 672 nm em etanol). Apesar dessas vantagens para a utilização da AlClPc, essa moléculas são altamente hidrofóbicas, o que impossibilita a administração destas diretamente devido à tendência agregação em meio aquoso o que acaba por reduzir a eficácia fotodinâmica (JAYME et al., 2016).

Figura 1. Estrutura química da AlClPc que foi utilizada neste trabalho



Fonte: CASTAGNOS et al., 2014

A administração de fármacos na pele ou em suas camadas adjacentes é um desafio porque a pele tem como função atuar como uma barreira biológica inibindo a entrada de substâncias no corpo, incluindo medicamentos, drogas e fármacos (SILVESTRINI et al., 2020). Na literatura, nanopartículas líquido cristalinas carregadas com agentes terapêuticos são vastamente empregadas para preparações tópicas. A utilização dessas nanopartículas mostram uma penetração/permeação melhorada, pois essas estruturas apresentam semelhança com as camadas da pele e por possuírem um tamanho nanométrico favorecem a natureza oclusiva. Nanopartículas de cristal líquido são amplamente estudadas para o tratamento de várias condições dermatológicas como doenças de pele, dentre elas: psoríase, dermatite

atópica, acne, doenças fúngicas, queimaduras, cânceres de pele e terapia genética (RAPALLI, et al., 2020).

2. MATERIAIS

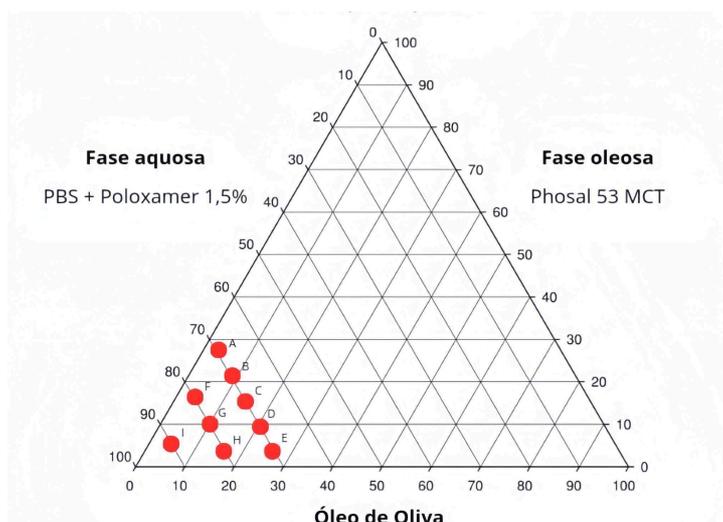
Cloro-alumínio ftalocianina foi obtida da Sigma Aldrich. Dimetilsulfóxido (DMSO) foi adquirido da marca Synth. O lipídio óleo de oliva super-refinado e Poloxamer P407 foram doados pela Croda. Phosal 53 MCT (Lipoid) foi gentilmente cedido pela Lipid.

3. MÉTODOS

3.1 Estudo da composição do cristal líquido através do diagrama de fase ternário

Inicialmente foi escolhida a composição dos cristais líquidos fundamentadas em estudos previamente realizados com algumas modificações, no qual buscou-se obter uma formulação inédita (HERAI et al., 2007; PRACA et al., 2012; PETRILLI et al., 2013a; MORAIS; OLIVEIRA; DA ROCHA-FILHO, 2014; PETRILLI et al., 2016a; MORAES et al., 2018). As composições avaliadas estão descritas na Tabela 1 em excesso de fase aquosa (Figura 2) (ILHAN-AYISIGI et al., 2021).

Figura 2. Diagrama ternário com as formulações selecionadas utilizando Óleo de Oliva.



Fonte: Autor, 2024

Tabela 1. Concentrações definidas para 9 formulações de cristais líquidos utilizando fase aquosa (Poloxamer 1,5% em PBS), fase oleosa (Óleo de oliva e Phosal 53 MCT) nas massas especificadas.

Formulações	Fase aquosa Poloxamer 1,5% em PBS	Fase oleosa Óleo de oliva (O/O)	Phosal 53 MCT
A	2,1g	0,15g	0,75g
B	2,1g	0,30g	0,60g
C	2,1g	0,45g	0,45g
D	2,1g	0,60g	0,30g
E	2,1g	0,75g	0,15g
F	2,4g	0,15g	0,45g
G	2,4g	0,30g	0,30g
H	2,4g	0,45g	0,15g
I	2,7g	0,15g	0,15g

3.2 Preparo de fase aquosa PBS / Poloxamer 1,5%

Para o preparo da fase aquosa foi utilizado o tampão PBS pH 7,4 juntamente com o Poloxamer em concentração de 1,5% (v/v), em banho de gelo e submetida a agitação magnética por 10 minutos para a completa solubilização do poloxamer. A solução resultante foi mantida a 4°C e utilizada em até 15 dias (PETRILLI et al., 2016a).

3.3 Protocolo para formulação dos cristais líquidos

Para a preparação de cristais líquidos, primeiramente foi pesada a fase oleosa diretamente em um tubo falcon de 15ml. A fase oleosa é composta pelo derivado de fosfatidilcolina Phosal 53 MCT e o lipídio óleo de oliva, dessa forma, em uma balança analítica, os lipídios foram pesados, aquecidos por 10 minutos em banho à 75°C. Em seguida, a formulação foi homogeneizada por 1 minuto em agitador de tubos e adicionada da fase aquosa. Após essa etapa, a formulação foi mantida em temperatura ambiente por 24 horas

para formação de cristais líquidos (PETRILLI et al., 2013a). As formulações foram obtidas utilizando peso/peso (p/p), conforme a Tabela 1.

3.3.1 Análise macroscópica e microscópica

As análises das formulações foram realizadas tanto macro quanto microscópicamente. Após o preparo das formulações, foram observados macroscópicamente quanto à flocculação, formação de gel ou separação de fases. Para realizar as análises microscópicas, as diferentes fases do cristal líquido foram analisadas e identificadas com o auxílio de um microscópio óptico contendo filtro polarizador, marca Motic BA200 e uma câmera digital usada para realizar as capturas das imagens. O preparo das amostras ocorreu utilizando lâminas de vidro e uma gota da formulação, no qual foi pipetada para análise e coberta com uma lamínula. Todas as formulações foram avaliadas e caracterizadas em microscópio de polarização na objetiva 10x com a finalidade de identificar as fases líquido-cristalinas (PRAÇA et al., 2012; PETRILLI et al., 2013b, 2016b).

3.3.2 Obtenção de nanodispersões de cristais líquidos

A obtenção das nanodispersões de cristais líquidos selecionados (A, B, C, D, E, F, G, H e I) foram realizadas através de sonicação em ultrassom de haste, marca QSonica 500 W, 20 kHz, por 3 min e amplitude de 20%, baseado em estudos previamente realizados em nosso grupo de pesquisa (PETRILLI et al., 2013b, 2016b).

3.3.4 Análise de espalhamento dinâmico de luz (DLS)

Nanodispersões de cristais líquidos foram avaliadas quanto ao tamanho de partícula, polidispersão (PDI), condutividade e potencial zeta a um ângulo de incidência de 90° e temperatura de 25°C em Nanosizer ZS90 (Malvern Instruments). A análise foi realizada no modo automático, as amostras foram diluídas 10 vezes em água milliQ e os resultados (n=3) foram expressos como média ± desvio padrão (DP) (PETRILLI et al., 2013b, 2016b).

3.4 Incorporação do fármaco

Após as análises realizadas anteriormente, às formulações que apresentaram indicativo de fases líquido cristalinas e com menores tamanho de partículas e PDI, foi incorporado o fármaco fotossensibilizante (AICIPc). Conforme descrito no Tópico 3.3, primeiramente foi pesado a fase oleosa (Phosal 53 MCT e óleo de oliva) diretamente em um tubo falcon de 15ml. Dessa forma, em uma balança analítica, os lipídios foram pesados e em seguida 1mg do fármaco foi pesado e adicionado a fase oleosa, aquecidos em um béquer de vidro por 10 minutos, a temperatura desejável da água aquecida manteve-se 75°C, utilizando placa de

aquecimento. Em seguida, a formulação foi homogeneizada por 1 minuto em agitador de tubos e a fase aquosa adicionada. Após essa etapa a formulação foi mantida por 24 horas para formação de cristais líquidos (PETRILLI et al., 2013a).

3.5 Método analítico para quantificação da AICIPc

Para quantificar a AICIPc fez-se necessário a validação do método analítico de espectrofotometria, com base em estudos previamente realizados no grupo de pesquisa. Primeiro, um protocolo foi desenvolvido para preparar uma curva padrão AICIPc a partir de soluções estoque de AICIPc em DMSO. O método foi determinado em triplicata usando diferentes concentrações de 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,8; 1,0; 1,5 ; 2,0 µg/mL e as leituras foram realizadas em um espectrofotômetro no modo fotométrico em um comprimento de onda de 674 nm. Linearidade, precisão, exatidão, limite de quantificação (LOQ) e detecção (LOD) foram avaliados de acordo com as recomendações da RDC 166/2017 da ANVISA.

O limite de detecção foi calculado com base nos resultados das duas curvas analíticas do fármaco, fundamentada no desvio padrão do intercepto e na inclinação da curva analítica. A fórmula utilizada para o cálculo está representada na Equação 1 :

$$LD = 3,3 * \delta / IC \quad (\text{Eq.1})$$

Onde: δ = desvio padrão do intercepto; IC = inclinação da curva analítica.

O limite de quantificação é a menor quantidade ou concentração de um analito que pode ser quantificado com precisão e exatidão. O limite de quantificação foi calculado com base nas três curvas analíticas obtidas para o fármaco, com base no desvio padrão do intercepto e na inclinação da curva analítica. A fórmula utilizada para o cálculo é representada na Equação 2:

$$LQ = 10 * \delta / IC \quad (\text{Eq.2})$$

Onde: δ = desvio padrão do intercepto; IC = inclinação da curva analítica.

Para obtenção da precisão da curva, foram lidas as concentrações definidas em triplicata, obtendo-se o desvio padrão da concentração. A precisão foi expressa através do desvio padrão relativo (DPR), obtido pela Equação 3:

$$DPR = DP / CMD \times 100 \quad (\text{Eq 3})$$

Onde: DP = desvio padrão; CMD = concentração média determinada.

Essas análises foram feitas no mesmo dia e em dias diferentes por diferentes analistas. Todas as soluções foram preparadas em triplicata usando DMSO como solvente, submetidas a banho ultrassônico por 10 min para quebrar as nanopartículas e filtradas através de filtros de PTFE de 0,45 µm. As amostras foram lidas em triplicata em um espectrofotômetro em um comprimento de onda de 674 nm e o DMSO foi usado como branco.

3.6 Eficiência de encapsulação

A determinação da porcentagem de encapsulação (EE%) foi realizada utilizando-se o método proposto por SIQUEIRA-MOURA et al (2010) e ELOY et al(2016b) com modificações. O fotossensibilizante (FS) encapsulado foi separado do FS livre por filtração em membrana PVDF de porosidade 0,45 µm. Alíquotas de 40 µl da nanodispersão de cristal líquido (obtido previamente a separação) e o FS encapsulado (obtido após filtração) foram solubilizados em balões de 5 ml utilizando DMSO (1:1 v/v) e submetidos a agitação em vórtex por 2 min para solubilização das nanopartículas e do fármaco. Foram obtidas duas frações das formulações (fração total e fração purificada). As amostras foram então filtradas em filtro PTFE em membranas com porosidade de 0,45 µm para a quantificação pelo método analítico validado. A porcentagem de FS encapsulada foi calculada de acordo com a Equação 5.

$$EE \% = [quantidade\ de\ fotossensibilizante\ encapsulada\ (\mu g) / quantidade\ de\ fotossensibilizante\ no\ cristal\ liquido\ total\ (\mu g)] \times 100 \quad (Eq\ 5)$$

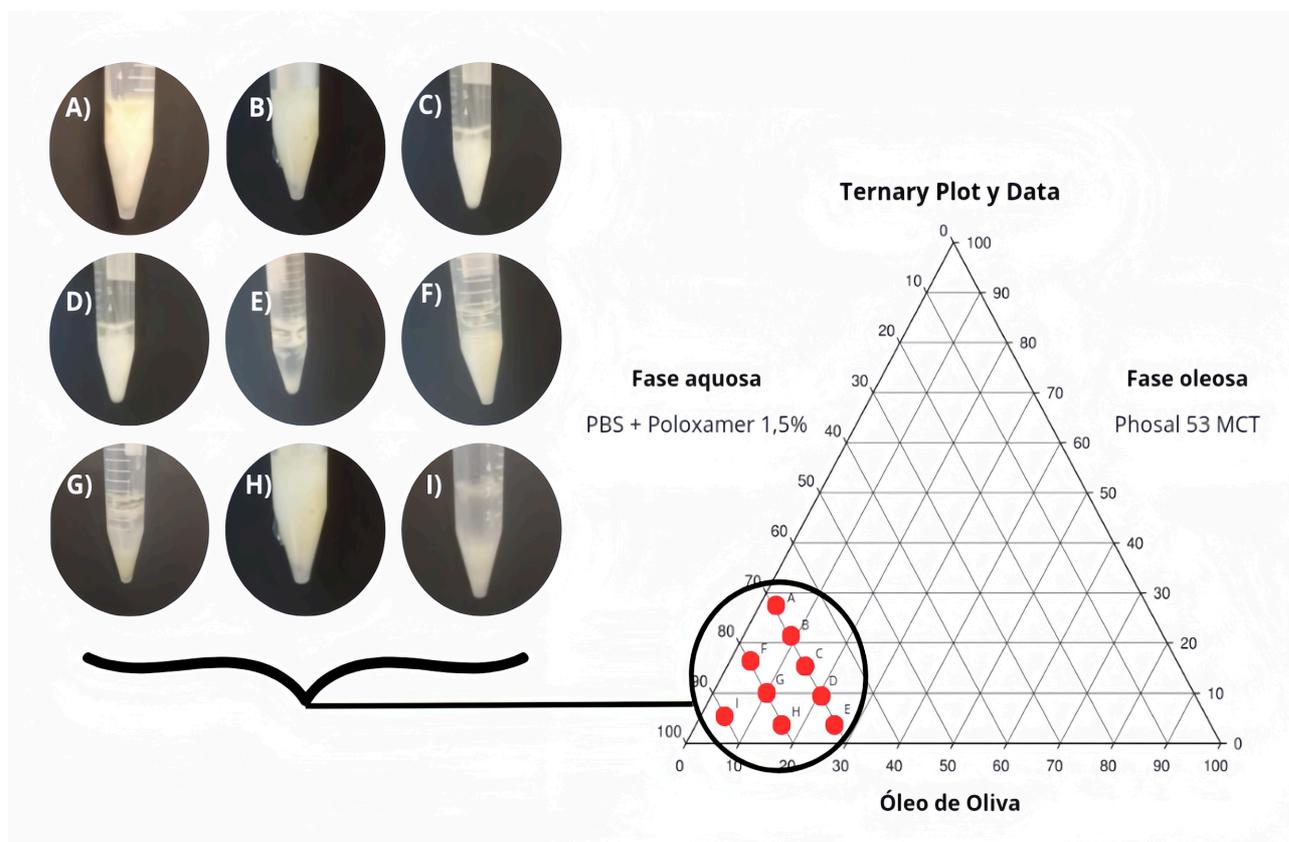
4. RESULTADOS

Utilizando o diagrama de fase cujos lados do triângulo equilátero são Phosal 53 MCT, Óleo de Oliva e fase aquosa, foram obtidas 9 formulações sem a AICIPc. As propriedades macroscópicas foram avaliadas e analisadas por um microscópio de luz polarizada para verificar a formação de fases de cristal líquido, por fim seguiu-se com as demais caracterizações das formulações.

4.1 Análise macroscópica das formulações

Analisando a Figura 3, é possível deduzir que as amostras B, C, D, E, F, G, H e I exibiram sistemas bifásicos. A formulação “A” apresentou consistência de gel. Devido a essa particularidade, algumas análises, como incorporação do fármaco e porcentagem de eficiência de encapsulação (%EE), não puderam ser realizadas. A seguir, as análises macroscópicas ilustradas na Figura 3.

Figura 3. Análise macroscópica das 9 formulações do diagrama de fases ternário.



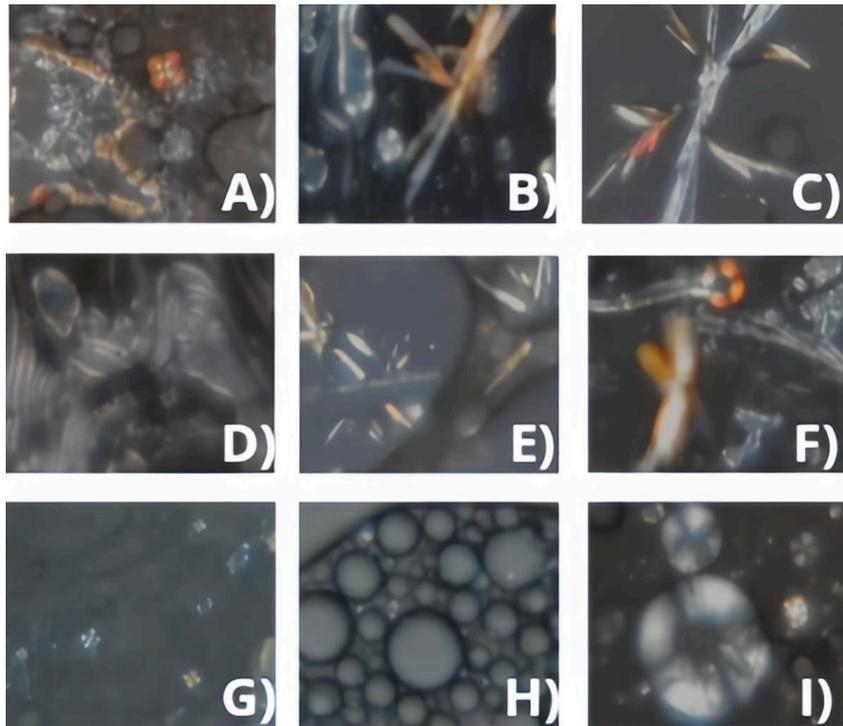
Fonte: Autor, 2024

4.2 Análise das formulações utilizando microscopia de luz polarizada

As imagens capturadas através da microscopia de luz polarizada revelaram a existência de cristais líquidos devido à birrefringência. As imagens mostram estruturas que sugerem a presença da fase colestérica, caracterizada por moléculas com formato de bastão, conhecidas como mesógenos, bem como é possível observar estruturas que se assemelham a leques com cônicas focais, típicas da fase esméctica. (NIKOLAI BALENKO; SHIBAEV; ALEXEY BOBROVSKY, 2023 et al., RIBEIRO 1988). Além disso, foram observadas cruces de malta

nas formulações e emulsão na formulação H. Todas as outras formulações, nomeadamente A, B, C, D, E, F, G e I, exibiram a formação de cristais líquidos. A Figura 4 ilustra os resultados obtidos a partir das análises microscópicas.

Figura 4. Análise microscópica das 9 formulações utilizando microscopia de luz polarizada 10x, presença de fase líquido cristalina (A, B, C, D, E, F, G e I) e emulsão na formulação (H).



Fonte: Autor, 2024

4.2 Análise de espalhamento dinâmico de luz (DLS)

As formulações estudadas que resultaram na formação de cristais líquidos foram nanodispersas em ultrassom de haste e caracterizadas com relação ao tamanho de partícula, índice de polidispersão (PdI), potencial zeta e condutividade. Os resultados estão apresentados na Tabela 02. A análise dos dados revelou que as partículas tinham um tamanho inferior a 300 nm e um PdI próximo de zero.

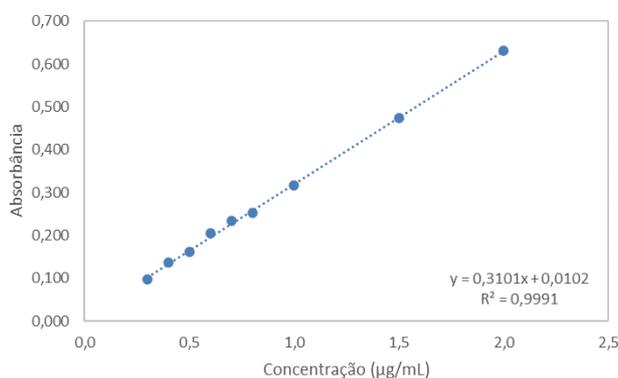
Tabela 2 – Tamanho de partícula, Pdl, potencial zeta e condutividade das formulações sem AICIPc.

Formulações	Tamanho (nm)	Pdl	Zeta (mV)	Condutividade (mS/cm)
A	181,5 ± 0,793	0,208 ± 0,003	-17 ± 0,656	0,191 ± 0,001
B	154,4 ± 0,556	0,163 ± 0,006	-20,8 ± 0,351	0,176 ± 0,004
C	177,9 ± 4,95	0,324 ± 0,018	-20,8 ± 0,458	0,099 ± 0
D	140,7 ± 0,404	0,175 ± 0,004	-19,5 ± 1,453	0,106 ± 0
E	217,8 ± 3,104	0,245 ± 0,041	-18,1 ± 0,361	0,115 ± 0,001
F	117,0 ± 0,608	0,236 ± 0,006	-18,8 ± 1,153	0,210 ± 0,001
G	170,8 ± 1,619	0,223 ± 0,008	-22,7 ± 0,115	0,166 ± 0
H	205,3 ± 3,156	0,295 ± 0,017	-24,7 ± 0,265	0,124 ± 0,001
I	217,8 ± 4,521	0,262 ± 0,016	-26 ± 1,114	0,138 ± 0,001

4.4 Método analítico para quantificação da AICIPc

Foram elaboradas duas curvas analíticas correspondentes a leituras realizadas em dois dias diferentes, utilizando seis concentrações (0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,8; 1,0; 1,5; 2,0 microgramas/mL). O método empregado demonstrou-se de acordo com a lei de Lambert-Beer. A curva obtida no ensaio intermediário exibiu linearidade, com um ajuste de $R^2 = 0,9991$, indicando uma linearidade apropriada. A equação da linha reta foi: $y = 0,3101x + 0,0102$, dentro do intervalo de concentração estudado. A figura 5 mostra os resultados obtidos.

Figura 5. Curva analítica obtida para AICIPc utilizando DMSO como solvente monitorada em espectrofotômetro no comprimento de onda de 674 nm.



Fonte: Autor, 2024

Os limites de detecção e quantificação determinados por espectrofotometria apresentaram valores de 0,10 µg / mL e 0,31 µg / mL, respectivamente. Os desvios padrão relativo intra day e inter day estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Valores de desvio padrão relativo intraday e interday de cada concentração

CONCENTRAÇÃO (µg/mL)	DPR INTRADAY (%)	DPR INTERDAY (%)
0,2	3,40	4,80
0,3	5,21	4,58
0,4	1,27	2,99
0,5	1,32	4,09
0,6	1,58	3,21
0,8	1,64	2,84
1,0	1,30	2,63
1,5	0,74	2,13
2,0	2,27	3,53

4.5 Incorporação do Fármaco fotossensibilizante

As formulações B, D, E, F, G e I as quais foram incorporadas o FS apresentaram resultados com a formação de cristais líquidos birrefringentes evidentes em todas as amostras analisadas. Os gráficos indicam que tanto o potencial zeta quanto o tamanho das partículas se mantiveram consistentes nas formulações, independentemente da presença do fármaco, conforme mostrado na Tabela 4.

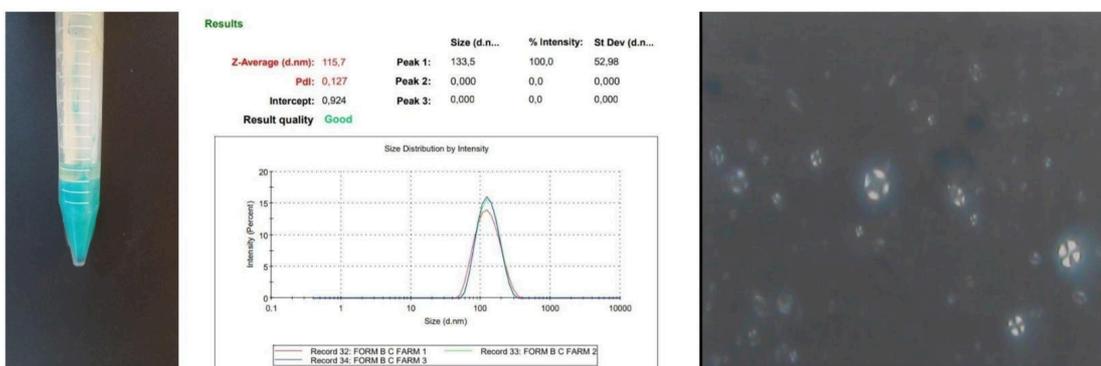
As características observadas e as imagens obtidas por microscopia de luz polarizada confirmam a formação de cristais líquidos em todas as amostras. É possível identificar a presença de cruces de malta, que sinalizam a fase lamelar, além de estruturas típicas da fase colestérica caracterizada por moléculas com formato de bastão e estruturas ovais em formato de leque, indicativas da fase esméctica. Os resultados obtidos estão apresentados nas figuras 6 a 17.

Figura 6. Imagens macroscópicas e microscópicas da formulação B sem fármaco, estrutura com indicativo de fases lamelares e fases colestéricas (10X), gráfico com resultados Zetasizer.



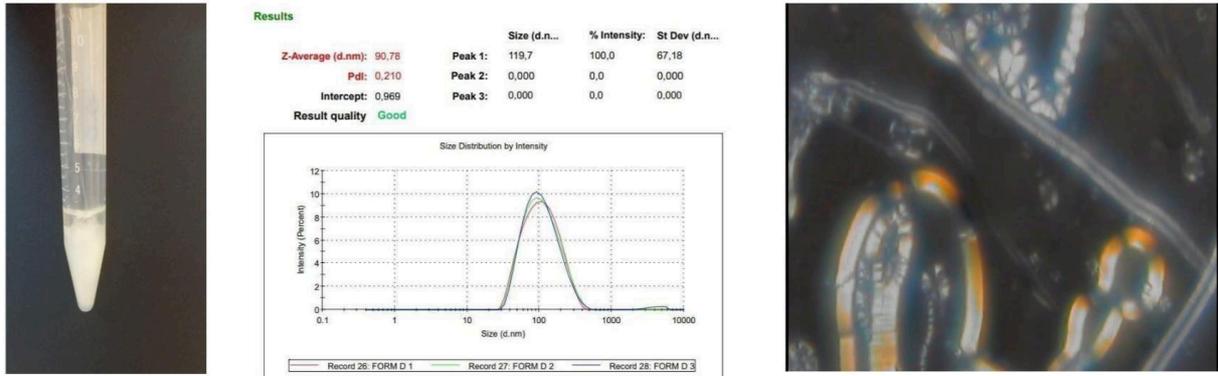
Fonte: Autor, 2024

Figura 7. Imagens macroscópicas e microscópicas da formulação B com fármaco, estrutura com indicativo de fases lamelares com presença de cruces de malta (10X), gráfico com resultados Zetasizer.



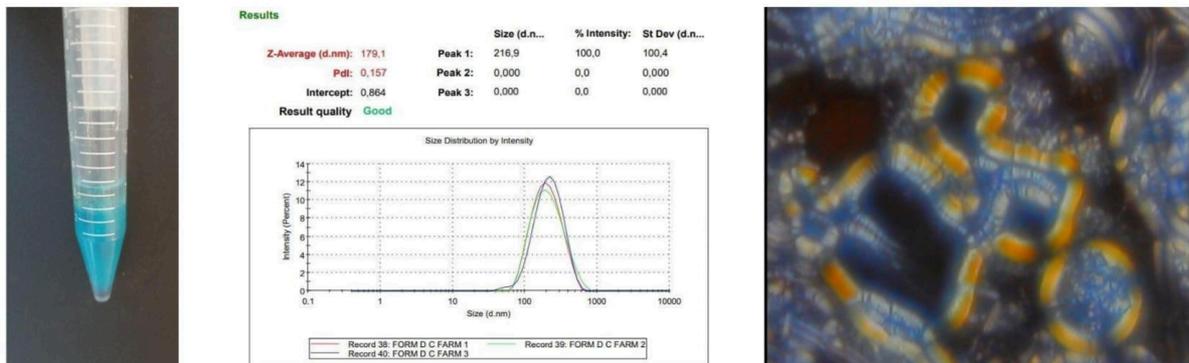
Fonte: Autor, 2024

Figura 8. Imagens macroscópicas e microscópicas da formulação D sem fármaco, estrutura com indicativo de fases lamelares e fases colestéricas (10X), gráfico com resultados Zetasizer.



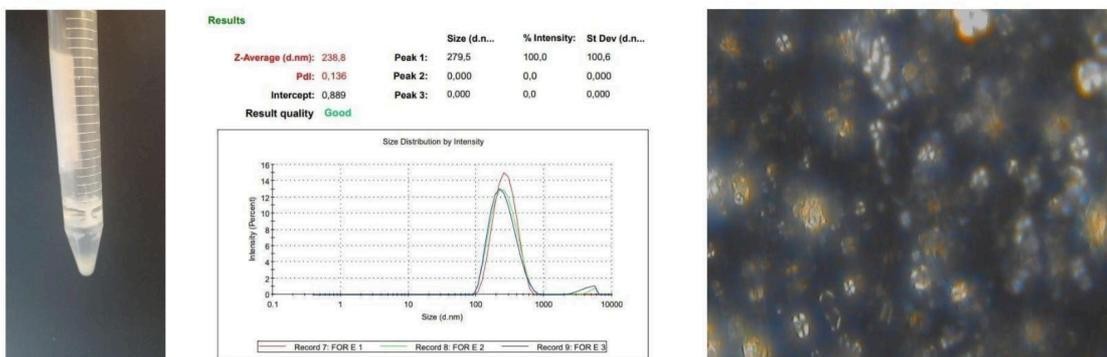
Fonte: Autor, 2024

Figura 9. Imagens macroscópicas e microscópicas da formulação D com fármaco, estrutura com indicativo de fases lamelares e fases colestéricas (10X), gráfico com resultados Zetasizer.



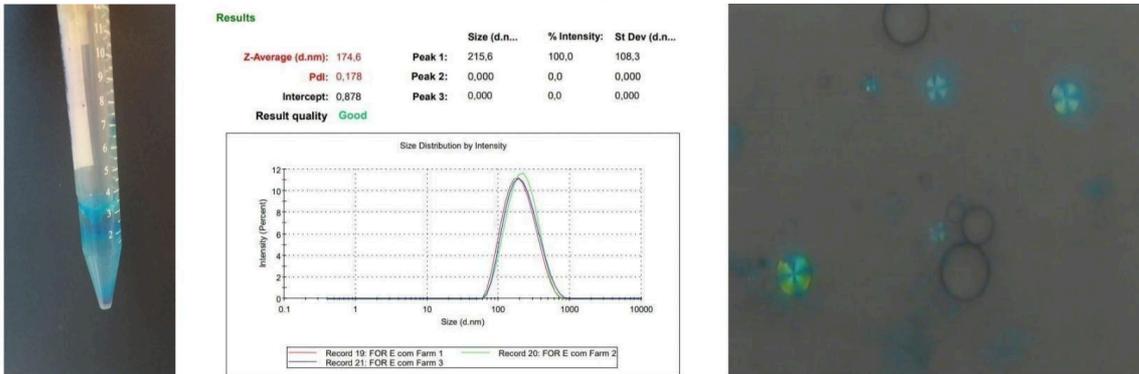
Fonte: Autor, 2024

Figura 10. Imagens macroscópicas e microscópicas da formulação E sem fármaco, estrutura com indicativo de fases lamelares com presença de inúmeras cruze de malta (10X), gráfico com resultados Zetasizer.



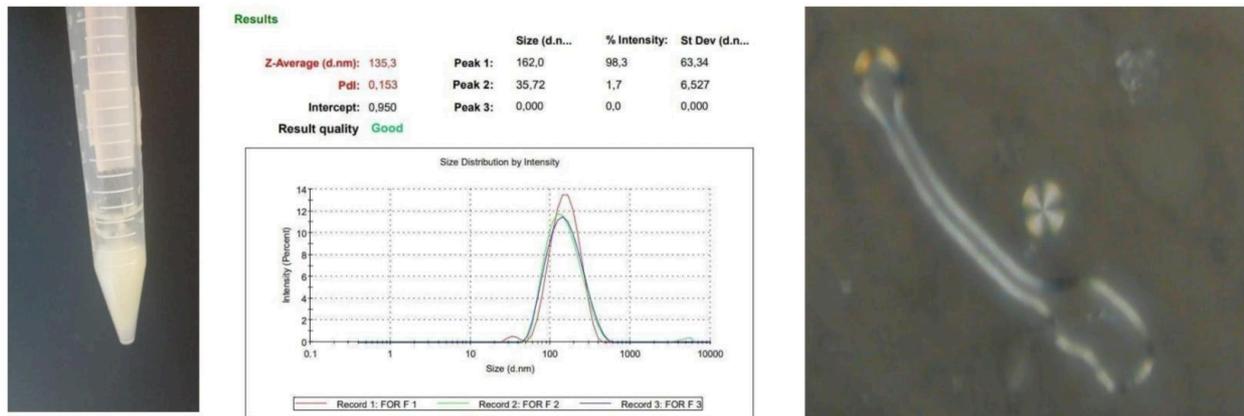
Fonte: Autor, 2024

Figura 11. Imagens macroscópicas e microscópicas da formulação E com fármaco, estrutura com indicativo de fases lamelares (10X), gráfico com resultados Zetasizer.



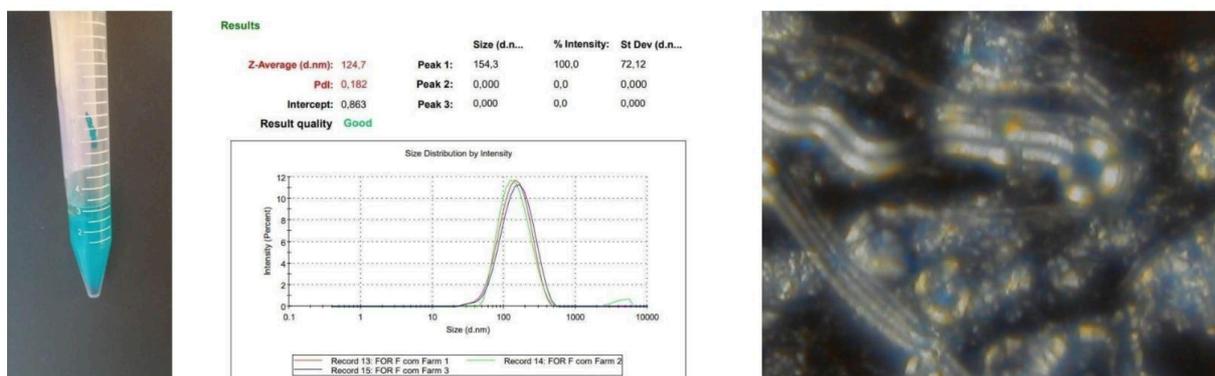
Fonte: Autor, 2024

Figura 12. Imagens macroscópicas e microscópicas da formulação F sem fármaco, estrutura com indicativo de fases lamelares e fases colestéricas (10X), gráfico com resultados Zetasizer.



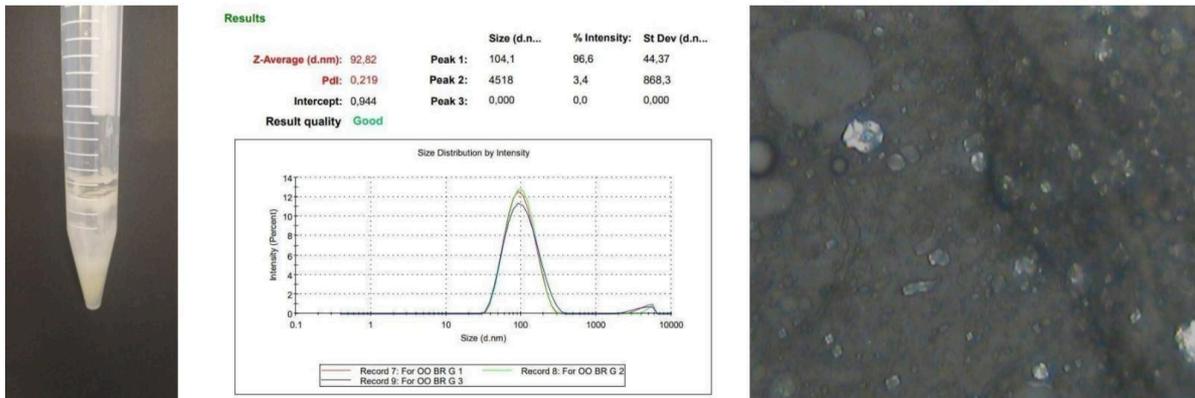
Fonte: Autor, 2024

Figura 13. Imagens macroscópicas e microscópicas da formulação F com fármaco, estrutura com indicativo de fases colestéricas e estruturas indicativos de fase nemática (10X), gráfico com resultados Zetasizer.



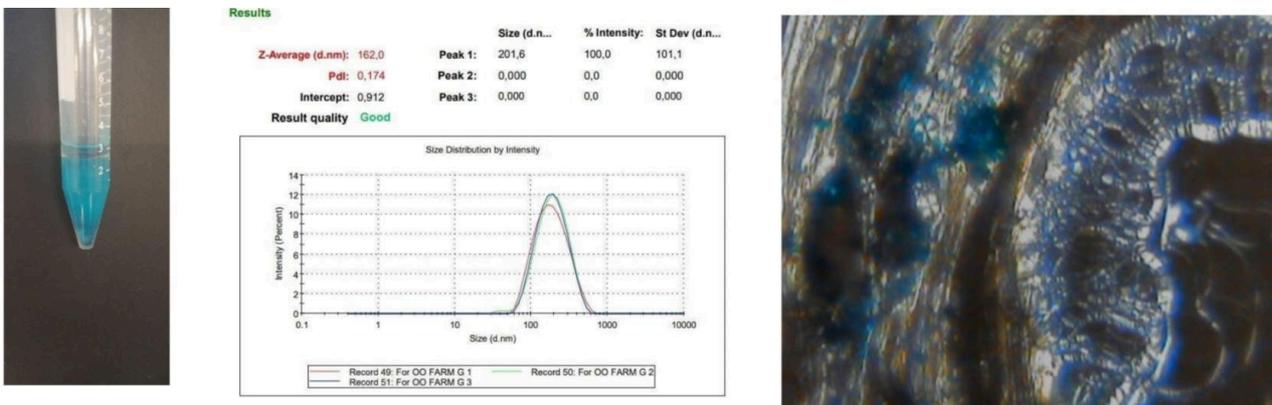
Fonte: Autor, 2024

Figura 14. Imagens macroscópicas e microscópicas da formulação G sem fármaco, estrutura com indicativo de fases lamelares (10X), gráfico com resultados Zetasizer.



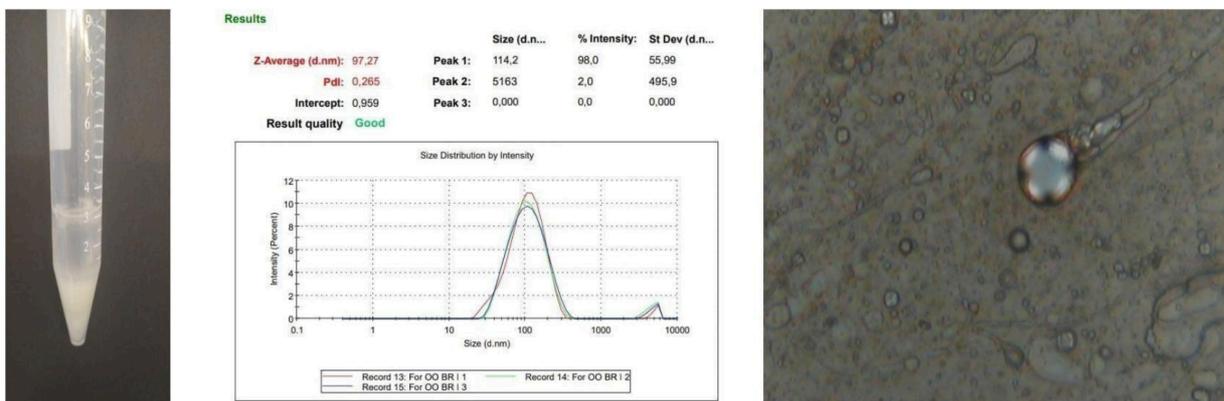
Fonte: Autor, 2024

Figura 15. Imagens macroscópicas e microscópicas da formulação G com fármaco, estrutura com indicativo de fases lamelares e fases colestéricas (10X), gráfico com resultados Zetasizer.



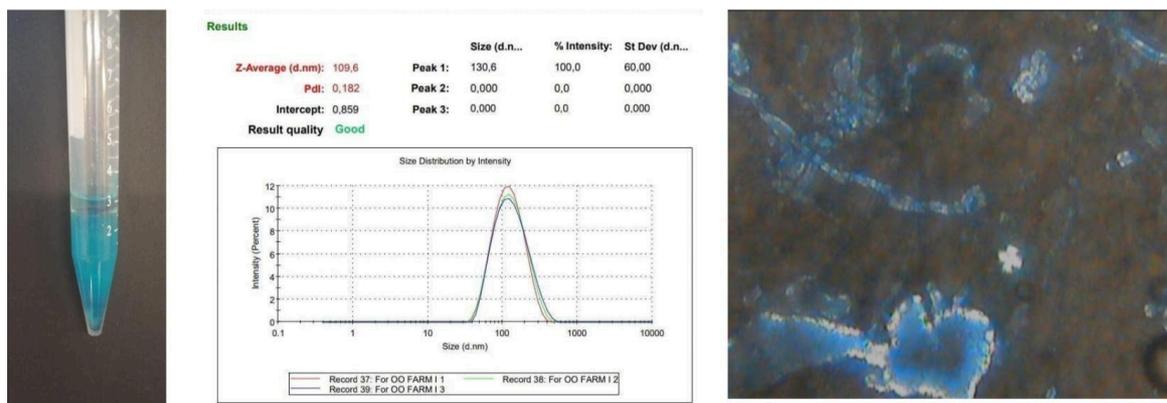
Fonte: Autor, 2024

Figura 16. Imagens macroscópicas e microscópicas da formulação I sem fármaco, estrutura com indicativo de fases lamelares (10X), gráfico com resultados Zetasizer.



Fonte: Autor, 2024

Figura 17. Imagens macroscópicas e microscópicas da formulação I com fármaco, estrutura com indicativo de fases lamelares (10X), gráfico com resultados Zetasizer.



Fonte: Autor, 2024

4.6 Análise de de espalhamento dinâmico de luz (DLS) após incorporar o fármaco

Os dados da Tabela 4 sugerem que o tamanho das partículas das amostras são apropriados para veiculação pela pele, pois se mantêm inferiores a 300 nm. A análise do Índice de Dispersão de Partículas (PDI) revela que os valores se mantiveram abaixo de 0,3, sugerindo uniformidade no tamanho das partículas nas amostras. As medições do Zetasizer mostraram que o potencial zeta das formulações oscilou entre -4 e -20 mV. Além disso, as amostras, com ou sem a presença de fármaco, apresentaram resultados semelhantes em todas as análises.

A análise dos dados da Tabela 4 indica uma pequena diferença no tamanho das partículas nas formulações que contêm o fármaco. Ao analisar os resultados da formulação B, notamos uma redução no tamanho da partícula da amostra quando o fármaco é adicionado, em comparação com a amostra sem fármaco. No entanto, a situação é inversa para a formulação D, onde o tamanho da partícula aumenta na presença do fármaco, em comparação com a formulação sem fármaco. Esta diferença pode estar associada à característica altamente hidrofóbica do fármaco utilizado, que pode levar à mudança na acomodação na estrutura lipídica.

Tabela 4. Análise de tamanho e Pdl das amostras com e sem fármaco

Formulações	Tamanho (nm)	Pdl	Zeta (mV)	Condutividade (mS/cm)
B - BRANCO	148,1 ± 1,95	0,153 ± 0,100	-6,21 ± 0,105	0,547 ± 0,010
B - FÁRMACO	119,1 ± 2,99	0,118 ± 0,016	-8,33 ± 0,366	0,413 ± 0,005
D - BRANCO	92,24 ± 1,27	0,219 ± 0,008	-4,336 ± 0,342	1,283 ± 0,050
D - FÁRMACO	184,2 ± 5,15	0,169 ± 0,014	-7,63 ± 0,322	0,431 ± 0,006
E - BRANCO	241,0 ± 2,47	0,180 ± 0,039	-20,03 ± 0,305	0,252 ± 0,002
E - FARMACO	182,7 ± 7,05	0,178 ± 0,001	-10,56 ± 0,504	0,648 ± 0,014
F -BRANCO	134,5 ± 0,66	0,171 ± 0,017	-11,3 ± 0,501	0,684 ± 0,017
F - FÁRMACO	130,4 ± 5,04	0,194 ± 0,013	-9,096 ± 0,573	0,671 ± 0,015
G - BRANCO	94,15 ± 1,23	0,218 ± 0,006	-7,446 ± 0,327	0,862 ± 0,026
G - FÁRMACO	162,1 ± 0,12	0,171 ± 0,005	-14,86 ± 0,404	0,381 ± 0,005
I - BRANCO	98,85 ± 1,39	0,273 ± 0,014	-8,233 ± 0,086	1,316 ± 0,061
I - FÁRMACO	111,9 ± 2,35	0,182 ± 0,008	-15,066 ± 0,907	0,290 ± 0,003

4.7 Porcentagem de Eficiência de Encapsulação (%EE)

As formulações B, D, E, F, foram adicionadas de 1mg de AICIPc e a porcentagem de encapsulação nas nanodispersões foi analisada. As porcentagens de eficiência de encapsulação (%EE) foram as seguintes: B (82,54 ± 2,78%), D (76,52 ± 8,34%), E (24,44 ± 0,47%) e F (26,08 ± 13,55%). A partir desses dados, é possível notar que a formulação B alcançou a maior %EE, com 82% do fármaco encapsulado, em contraste com a formulação E, que obteve a menor taxa, com apenas 24,44% do fármaco encapsulado com destaque para a formulação B.

5. DISCUSSÃO

Dentre as mesofases líquido cristalina observadas neste trabalho, a fase lamelar consiste na disposição linear de moléculas anfífilicas formando bicamadas, as quais se posicionam alternadamente com o conteúdo aquoso. Constitui a forma de organização mais simples, sendo que a orientação das moléculas ocorre somente em sentido unidirecional (SINGH,

2000). A fase hexagonal, por sua vez, consiste em estruturas cilíndricas infinitas nas quais compartimentos aquosos são separados por camadas de moléculas anfífilas (fase hexagonal reversa) ou vice-versa (normal). Essas fases organizam-se em dois planos, ou seja, bidirecionalmente. Um gel transparente, bastante viscoso, isotrópico e termodinamicamente estável, na presença de excesso de água é característico da fase cúbica, a qual possui arranjo tridimensional (SINGH, 2000; GUO et al., 2010).

A preparação de nanopartículas de cristal líquido (NPs) requer o uso de anfífilos, surfactantes/estabilizadores e aditivos que atuam como hidrótopos. Esses componentes são dispersos na fase aquosa para formar uma natureza líquida cristalina. Os sistemas de administração de medicamentos à base de lipídios apresentam um grande potencial para melhorar o transporte de moléculas insolúveis em água tais como a AICIPc. Nos últimos anos, os monoglicerídeos, como o Óleo de Oliva, têm sido utilizados na forma de nanopartículas de cristal líquido (RÜYA ATLIBATUR et al., 2023).

Pesquisas conduzidas por Aldawsari et al., 2024 indicam que nanoestruturas lipídicas contendo como componentes óleo de rícino, azeite de oliva, óleo de gergelim, óleo de girassol, óleo de Neem, Lebrafil, no qual utilizando o método de evaporação de solvente e emulsificação, foram desenvolvidos NLCs carregados com ribociclibe (RCB-NLCs), com dimensões menores que 300 nm têm a capacidade de penetrar profundamente nas camadas da pele. Em particular, as partículas com dimensões inferiores a 100 nm mostram uma distribuição ideal tanto para as camadas dérmicas quanto para as camadas epidérmicas viáveis. Neste mesmo estudo, o tamanho da partícula e o Índice de Dispersão de Partículas (PDI) foram registrados em $79,29 \pm 3,53$ nm e $0,242 \pm 0,021$, respectivamente, corroborando com resultados previamente apresentados pelo autor, onde o tamanho de partícula e PDI foram $92,24 \pm 1,2$ nm e $0,219 \pm 0,008$. Um tamanho de partícula menor sugere uma boa aceitabilidade biológica e um tempo de circulação sistêmica prolongado. O valor mínimo do PDI indica a uniformidade na distribuição do tamanho das partículas.

Um estudo realizado por PETRILLI et al. em 2013, no qual nanopartículas de cristais líquidos liotrópicos compostos por moloneína (MO) e ácido oleico (AO), foram carregadas com um novo fotossensibilizador (um derivado de clorina) para uso em terapia fotodinâmica (PDT), apresentaram um tamanho de partícula de 161 ± 4 nm e um índice de polidispersidade de $0,175 \pm 0,027$. Os resultados indicaram o potencial dessa nanodispersão para a entrega do fotossensibilizador na pele, o que é crucial para o sucesso da PDT tópica. Esses resultados demonstram similaridade com o presente trabalho, onde podemos observar um tamanho de

partícula inferior a 200 nm e um índice de polidispersidade com valores abaixo de $0,273 \pm 0,01$

Outro fato importante é que o método de validação analítico para quantificação da AICIPc em espectrômetro mostrou de acordo com a lei de Lambert-Beer, de acordo com a Figura 4 a curva inter ensaio obtida apresentou linearidade com o ajuste $R^2 = 0,9991$. O método empregado mostrou-se muito semelhante ao que foi desenvolvido por Siqueira Moura (2010). Em seu método, a análise de regressão linear foi realizada plotando a absorbância e a intensidade relativa de fluorescência em função da concentração de AICIPc ($\mu\text{g.mL}^{-1}$) em sete níveis de concentração na faixa de 0,50 a 3,00 $\mu\text{g.mL}$ (AMC 1994: González et al., 2006). Os limites de detecção (LOD) e os limites de quantificação (LOQ) apresentam similaridade com resultados apresentados anteriormente.

O estudo de %EE realizado por ROSSETTI e colaboradores em 2016 revelou resultados similares aos obtidos no trabalho apresentado. O desenvolvimento e caracterização de uma nanodispersão de fase hexagonal (HPN) utilizando intensificadores de penetração, visando melhorar a penetração tópica do fotossensibilizante demonstram eficiência de encapsulamento da protofórina IX (PpIX) no HPN atingindo $87,5\% \pm 5,3\%$, valores comparáveis aos da presente pesquisa. Além disso, os HPNs demonstraram uma distribuição de tamanho monodispersa, com um diâmetro médio de 156,0 nm.

Atualmente, existem estudos que analisam o encapsulamento de AICIPc em diferentes tipos de nanocarreadores, incluindo nanocápsulas, micelas, micelas poliméricas, nanoemulsões e lipossomas. As micelas poliméricas, que são baseadas em copolímeros em bloco, têm se mostrado particularmente eficazes na Terapia Fotodinâmica (TFD) devido à sua capacidade de carregar, liberar e transportar fotossensibilizadores hidrofóbicos para as células-alvo (STEFANELLO et al., 2022). Asem e colaboradores desenvolveram nanopartículas de PEG- b -PCL que continham AICIPc (PEG- b -PCL@AICIPc), com um tamanho nanométrico (66–99 nm) e uma eficiência de encapsulamento adequada (66–78%), similares aos resultados obtidos neste trabalho usando nanodispersões de cristais líquidos.

Em um estudo relacionado, VILSINKI et al., 2018, encapsularam AICIPc em micelas poliméricas feitas de copolímero em bloco PAA- b -PS. Eles obtiveram nanopartículas com um tamanho de 200 nm, um baixo índice de polidispersidade (0,121), eficiência de encapsulamento superior a 95% e rendimento quântico de oxigênio singlete de 0,3. Em um outro estudo realizado por Pinto et al., 2022, nanopartículas poliméricas de policaprolactona

(PCL) apresentaram um diâmetro médio de $384,7 \pm 138,6$ nm e um índice de polidispersidade de 0,153. Além disso, a eficiência de carregamento foi de $82,1\% \pm 1,2\%$. As nanopartículas de PCL carregadas com ftalocianina mantiveram seu comportamento fotofísico após o encapsulamento. Neste sentido, podemos inferir que o sistema nanocarreador desta pesquisa apresenta resultados de acordo à literatura e similares a outros sistemas nanométricos. Estudos futuros deverão avaliar o potencial das nanodispersões líquido cristalinas desenvolvidas em estudos de penetração cutânea, citotoxicidade e fototoxicidade.

6. CONCLUSÃO

Para concluir, as formulações inéditas estudadas exibiram propriedades que sugerem a formação de uma fase líquido-cristalina com possíveis transições de fase. A análise dos resultados revelou que o tamanho das partículas, o potencial zeta e o índice de dispersão (PdI) foram adequados para a abordagem tópica proposta pela pesquisa. A quantificação de AIClPc em DMSO por espectrofotometria mostrou-se um método preciso e com limites de detecção e quantificação aplicáveis às formulações propostas. Além disso, a eficiência de encapsulação do fármaco demonstrou resultados promissores atingindo 83% de fotossensibilizante encapsulado.

7. AGRADECIMENTOS

Agradecimentos à Pró-Reitoria por aprovar o projeto de pesquisa sob o número de processo PVS1690, no edital Proppg 02/2022 - Unificado, à Universidade Federal do Ceará (UFC) pela parceria valiosa e pelo apoio inestimável dos grupos CEDEFAR e CEFAC, cuja colaboração enriqueceu significativamente este trabalho e agradecimentos à Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB) pela disponibilização da infraestrutura necessária, sem a qual este projeto não teria sido possível.

8. REFERÊNCIAS

- [1] AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução nº166, de 24 de julho de 2017-** “Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências”.
- [2] ALDAWSARI, M. F. et al. Optimized Ribociclib nanostructured lipid carrier for the amelioration of skin cancer: Inferences from ex-vivo skin permeation and pharmacokinetic studies. **Saudi Pharmaceutical Journal**, p. 101984–101984, 1 fev. 2024.
- [3] AZMI, I. D. M. et al. Characterization of cisplatin-loaded cubosomes and hexosomes: Effect of mixing with human plasma. **Journal of Geriatric Oncology**, Amsterdam, v. 4, S62, Oct. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2013.09.089>.
- [4] BRASIL. Ministério da Saúde. **Instituto Nacional de Câncer (INCA)**. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022.
- [5] CASTAGNOS, P. et al. Catanionic vesicles charged with chloroaluminium phthalocyanine for topical photodynamic therapy. in vitro phototoxicity towards human carcinoma and melanoma cell lines. **RSC Advances**, Cambridge, v. 4, n. 74, p. 39372–39377, Sep. 2014. <https://doi.org/10.1039/C4RA06357A>.
- [6] CHATTERJEE, P.; KUMAR, S. Current developments in nanotechnology for cancer treatment. *Materials today: proceedings*, v. 48, p. 1754–1758, 1 jan. 2022.
- [7] DAMASCENO, B. P. G. L. et al. Microemulsão: Um promissor carreador para moléculas insolúveis. **Revista de Ciências Farmaceuticas Basica e Aplicada**, Araraquara, v. 32, n. 1, p. 9–18, 2011.
- [8] DANTE, M. de C. L. et al. Liquid Crystalline Systems Based on Glyceryl Monooleate and Penetration Enhancers for Skin Delivery of Celecoxib: Characterization, In Vitro Drug Release, and In Vivo Studies. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Hoboken, v. 107, n. 3, p. 870–878, Mar. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.10.039>.
- [9] J.O. Eloy, R. Petrilli, J.F. Topan, H.M. Ribeiro Antonio, J.P. Abriata Barcellos, D.L. Chesca, L.N. Serafini, D.G. Tiezzi, R.J. Lee, J.M. Marchetti, Co-loaded paclitaxel/rapamycin liposomes: Development, characterization and in vitro and in vivo evaluation for breast cancer therapy, **Colloids and Surfaces B-Biointerfaces**. 141 (2016) 74–82. doi:10.1016/j.colsurfb.2016.01.032.
- [10] FONSECA-SANTOS, B. et al. Design, characterization, and biological evaluation of curcumin-loaded surfactant-based systems for topical drug delivery. **International [26] Journal of Nanomedicine**, Auckland, v. 11, p. 4553–4562, 2016. <https://doi.org/10.2147/IJN.S109161>.
- [11] GUO, C. et al. Lyotropic liquid crystal systems in drug delivery. **Drug Discovery Today**, Amsterdam, v. 15, n. 23–24, p. 1032–1040, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.09.006>.
- [12] HAN, Y. et al. Nanostructured lipid carriers as novel drug delivery system for lung cancer gene therapy. **Pharmaceutical Development and Technology**, Abingdon, v. 21, n. 3, p. 277–281, 2016. <https://doi.org/10.3109/10837450.2014.996900>.

- [13] HERAI, H. et al. Doxorubicin skin penetration from monoolein-containing propylene glycol formulations. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 329, n. 1–2, p. 88–93, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.08.034>.
- [14] HYDE, S. T. Identificação de mesofases cristalinas líquidas liotrópicas. In: HOLMBERG, K. (Ed.). **Handbook of Applied Surface and Colloid Chemistry**. John Wiley & Sons, Ltd., 2001.
- [15] ILHAN-AYISIGI, E. et al. Produção microfluídica contínua de nanoassembléias de citrem-fosfatidilcolina para entrega de timoquinona. **Nanomaterials**, v. 11, n. 6, p. 1–16, 2021.
- [16] JAYME, C. C.; CALORI, I. R.; TEDESCO, A. C. Análise espectroscópica de ftalocianina de cloreto de alumínio em sistemas binários água/etanol para o projeto de um novo sistema de entrega de drogas para o tratamento do câncer por terapia fotodinâmica. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 153, p. 178-183, 2016.
- [17] MAJUMDAR, A., Dubey, N., & Dubey, N. (2019). Dermal delivery of docetaxel loaded nano liquid crystals for the treatment of skin cancer. **International Journal of Applied Pharmaceutics**, 11(5), 188–193.
- [18] MORAES, C. et al. Desenvolvimento de emulsão de fase gel lamelar contendo óleo de baru (*Dipteryx alata* Vog.) como um sistema de entrega prospectivo para aplicação cutânea. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, n. 2, p. 183–190, 2018.
- [19] MORAIS, G. G.; OLIVEIRA, W. P.; DA ROCHA-FILHO, P. A. Influência da velocidade de mistura na formação de cristais líquidos e reologia de emulsões O/W contendo óleos vegetais. **Journal of Dispersion Science and Technology**, v. 35, n. 11, p. 1551–1556, 2014.
- [19] MULET, X.; BOYD, B. J.; DRUMMOND, C. J. Avanços na entrega de drogas e imagem médica usando dispersões coloidais de cristais líquidos liotrópicos. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 393, n. 1, p. 1–20, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2012.10.014>.
- [21] NIKOLAI BALENKO; SHIBAEV, V.; ALEXEY BOBROVSKY. Mechanosensitive polymer-dispersed cholesteric liquid crystal composites based on various polymer matrices. *Polymer*, v. 281, p. 126119–126119, 1 jul. 2023.
- [22] PETRILLI, R. et al. Nanopartículas de cristais líquidos liotrópicos: uma nova estratégia para a entrega tópica de um derivado de clorina para terapia fotodinâmica do câncer de pele. **Current Nanoscience**, v. 9, n. 4, p. 434–441, 2013a.
- [23] PETRILLI, R. et al. Nanopartículas de cristais líquidos liotrópicos: uma nova estratégia para a entrega tópica de um derivado de clorina para terapia fotodinâmica do câncer de pele. **Current Nanoscience**, v. 9, n. 4, p. 434–441, 2013b.
- [24] PETRILLI, R. et al. Nanodispersões cristalinas líquidas funcionalizadas com peptídeos penetrantes em células para entrega tópica de RNAs de interferência curta: uma proposta para silenciar uma citocina pró-inflamatória em doenças cutâneas. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 12, n. 5, p. 1063–1075, 1 maio 2016a.

[25] PETRILLI, R. et al. Nanodispersões cristalinas líquidas funcionalizadas com peptídeos penetrantes em células para entrega tópica de RNAs de interferência curta: uma proposta para silenciar uma citocina pró-inflamatória em doenças cutâneas. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 12, n. 5, p. 1063–1075, 1 maio 2016b.

[26] PETRILLI, R. et al. Eficácia do tratamento do câncer de pele é melhorada por iontoforese de lipossomas direcionados ao EGFR contendo 5-FU comparado com injeção subcutânea. **Journal of Controlled Release**, v. 283, p. 151–162, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.05.038>.

[27] PINTO, B. C. S. et al. Synthesis, characterization, and evaluation of chloroaluminium phthalocyanine incorporated in poly(ϵ -caprolactone) nanoparticles for photodynamic therapy. *Photodiagnosis and photodynamic therapy (Print)*, v. 38, p. 102850–102850, 1 jun. 2022.

[28] PRACA, F. S. et al. Nanodispersões de cristais líquidos liotrópicos permitem a entrega cutânea de fotossensibilizador para PDT tópico: estudo de microscopia de fluorescência da penetração da pele. **Current Nanoscience**, v. 8, n. 4, p. 535–540, 2012.

[29] PRAÇA, F. S. G. et al. Nanodispersões de cristais líquidos liotrópicos permitem a entrega cutânea de fotossensibilizador para PDT tópico: estudo de microscopia de fluorescência da penetração da pele. **Current Nanoscience**, v. 8, n. 4, 2012.

[30] Preparação e caracterização de nanopartículas de cristais líquidos liotrópicos à base de dibehenato de glicerila e monostearato de glicerila como carreadores para drogas hidrofóbicas. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 87, p. 104821, set. 2023.

[31] RAPALLI, V. K. et al. Insights dos cristais líquidos liotrópicos na entrega de drogas tópica para o tratamento de vários distúrbios da pele. **Journal of Molecular Liquids**, v. 315, p. 113771, 2020.

[32] RIBEIRO, A. et al. Os cristais líquidos, Suas propriedades e aplicações. **Gazeta de Física**, v. 11, n. 3, 1988.

[33] ROSSETTI, F. C. Nanodispersões de cristais líquidos como sistemas de liberação de fotossensibilizadores na terapia fotodinâmica do câncer de pele: avaliação in vitro da permeação e retenção cutâneas. 2010. **Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.**

[34] ROSSETTI, F.C; Depieri, LV; Praça, FG; del Ciampo, JO; Fantini, MCA; Pierre, MBR; Tedesco, AC; Bentley, MVLB Otimização da entrega de protoporfirina ix na pele para terapia fotodinâmica tópica: Nanodispersões de fase líquido-cristalina como nanocarreadores. **EUR. J. Farmacêutica. Ciência.** 2016 , 83 , 99–108.

[35] RÜYA ATLIBATUR et al. Preparation and characterization of glyceryl dibehenate and glyceryl monostearate -based lyotropic liquid crystal nanoparticles as carriers for hydrophobic drugs. *Journal of drug delivery science and technology*, v. 87, p. 104821–104821, 1 set. 2023.

[36] SILVA, A. R. A.; SIMIONI, A. R.; TEDESCO, A. C. Photophysical and Complexation Studies of Chloro-Aluminum Phthalocyanine with Beta-Cyclodextrin and

Hydroxypropyl-Beta-Cyclodextrin. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 11, n. 5, p. 4046–4055, 2011.

[37] SILVESTRINI, A. V. P. et al. Advances in lyotropic liquid crystal systems for skin drug delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, p. 1–25, 18 set. 2020.

[38] SINGH, S. Phase transitions in liquid crystals. *Physics Reports*, v. 324, n. 3, p. 107–269, 2000.

[39] SIQUEIRA-MOURA, M. P. et al. Development , characterization , and photocytotoxicity assessment on human melanoma of chloroaluminum phthalocyanine nanocapsules. **Materials Science and Engineering C**, v. 33, p. 1744–1752, 2013.

[40] STEFANELLO, L. B. et al. Nanopartículas de copolímero em bloco à base de carboidratos: novo nanocarreador para entrega de ftalocianina de cloro-alumínio para uso em terapia fotodinâmica. **Journal of Molecular Liquids**, v. 367, p. 120415, 1 dez. 2022.

[41] VALLAMKONDU, J. et al. Liquid crystals: A novel approach for cancer detection and treatment. **Cancers**, v. 10, n. 11, 2018.

[42] VILSINSKI, B. H. et al. Formulation of chloroaluminum phthalocyanine incorporated into PS-b-PAA diblock copolymer nanomicelles. **Journal of molecular liquids (Print)**, v. 271, p. 949–958, 1 dez. 2018.