Artigo recebido em 16 de abril de 2024.
Aceito para publicação em 02 de setembro de 2025.
**https://doi.org/10.54397/rcfaminas.v20i1.888**

# Cristais líquidos como plataforma de liberação de fármacos e ativos cosméticos: perspectivas tecnológicas e aplicações.

## *Liquid crystals as a platform for the release of drugs and cosmetic actives: technological perspectives and applications*

Gláucia Laís Nunes Lopes[1], Matheus Oliveira do Nascimento[1], Stéfanno Souza Santos[2], Francisco de Tarso Ribeiro Caselli[3], Daniel Fernando Pereira Vasconcelos[4], Edith Cristina Laignier Cazedey[5], André Luís Menezes Carvalho[1]

[1] Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí

[2] Programa de Pós-graduação em Farmácia, Universidade Federal da Bahia

[3] Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para a Inovação, Universidade Federal do Piauí

[4] Laboratório de Análise e Processamento Histológico, Universidade Federal do Delta do Parnaíba

[5] Programa de Pós-graduação em Farmácia, Universidade Federal da Bahia

## Resumo:

As tecnologias emergentes são consideradas um grande risco monetário para a indústria farmacêutica. Por esse motivo, técnicas de prospecção tecnológicas e estudos em pesquisa, desenvolvimento e inovação (PD&I) são importantes aliados nesse processo de incorporação de novos produtos no mercado. A busca por patentes em termos de aplicação científica, pode ser considerada um estudo preditivo de tecnologias existentes, com informações importantes, como é o caso das plataformas de Cristais Líquidos e de suas aplicações na indústria cosmética, odontológica e farmacêutica. Essa revisão utilizou técnicas de mineração de texto em bancos de dados tecnológicos (*Web of Science*) e banco de dados de patentes (*Patent Inspiration*), para a seleção de clusters e suas co-ocorrências, auxiliando na construção de um roadmap tecnológico que objetiva a busca de informações para aplicações futuras e potencial de aplicação de Cristais Líquidos como plataforma de liberação de moléculas no mercado industrial. Os Cristais Líquidos apresentam a capacidade de controlar ou sustentar a liberação de moléculas, e são utilizados para incorporação de fármacos lipofílicos e hidrofílicos, apresentando baixa toxicidade, características biodegradáveis e bioadesivas. Estudos apontam a utilização de Cristais Líquidos como sistemas alternativos de liberação controlada de fármacos. Concluiu-se que as características de melhoramento da solubilidade das fases de Cristais Líquidos, principalmente as de estrutura hexagonal e cúbica, tornaram esses sistemas favoráveis para administração de fármacos ou ativos cosméticos por diferentes vias de administração. Isso apresenta grande potencial de aplicação no mercado, pois protegem os fármacos ou ativos cosméticos da degradação, permitindo uma liberação controlada, frequentemente com melhoria da biodisponibilidade.

**Palavras-chave**: Indústria farmacêutica; Inovação tecnológica; Patentes; Sistemas de liberação de fármacos.

## *Abstract:*

*Emerging technologies are considered a major monetary risk for the pharmaceutical industry. For this reason, technological prospecting techniques and research, development and innovation (RD&I) studies are important allies in this process of incorporating new products into the market. The search for patents in terms of scientific application can be considered a predictive study of existing technologies with important information, as is the case with liquid crystal platforms and their applications in the cosmetics, dental and pharmaceutical industries. This review used text mining techniques in technology databases (Web of Science) and patent databases (Patent*

*Inspiration), to select clusters and their co-occurrences, helping to build a technological roadmap aimed at finding information on future applications and the potential application of Liquid Crystals as a platform for releasing molecules into the industrial market. Liquid Crystals have the ability to control or sustain the release of molecules, and are used to incorporate lipophilic and hydrophilic drugs, with low toxicity, biodegradable and bioadhesive characteristics. Studies point to the use of liquid crystals as alternative systems for the controlled release of drugs. It was concluded that the solubility-enhancing characteristics of Liquid Crystal phases, especially those with hexagonal and cubic structures, have made these systems favorable for administering drugs or cosmetic actives by different routes of administration. This has great potential for market application, as it protects the drugs or cosmetic actives from degradation, allowing for controlled release, often with improved bioavailability.*

***Keywords**: Pharmaceutical industry; Technological innovation; Patents; Drug delivery systems*.

## 1. **Introdução**

As indústrias cosméticas, farmacêuticas e similares estão concentrando-se em oportunidades de comercialização futuras e em PD&I (pesquisa, desenvolvimento e inovação). Como resultado, os setores interessados terão grande benefício em descobrir os caminhos da inovação e prever as direções comerciais futuras nessa área (CANEPPELE, 2023; ZHOU *et al*., 2019).

É amplamente reconhecido que descobrir o método mais adequado e justo para avaliar e demonstrar os estágios de evolução de uma tecnologia emergente e nova é uma questão premente para a indústria e a academia. É também necessário para as nações que desejam garantir uma posição vantajosa nos futuros mercados globais competitivos (MIRAUTE; CASANEANU; PISLARU, 2025; ZHOU *et al*., 2019). Para vencer essa corrida, os conceitos de gestão do conhecimento podem ser úteis, especialmente para gerenciar a tecnologia de forma mais eficaz (PHAAL; FARRUKH; PROBERT, 2004; ZHANG, 2024).

As grandes indústrias farmacêuticas lideram globalmente o processo de desenvolvimento e produção de medicamentos. Assim, o conhecimento da dinâmica capitalista propicia o aprimoramento da capacidade de formulação de políticas públicas, como a de fortalecimento industrial e tecnológico, que coadunem com a atualidade, sem perder de vista a necessidade de uma intensa articulação com a política econômica, como a regulação dos mercados de vendas e financeiros e as questões monetárias e as de crédito (SOARES *et al*., 2020).

Em geral, quase 40% das moléculas de fármacos recém-descobertas são pouco solúveis em água, o que resulta em lenta dissolução, baixa biodisponibilidade e baixa absorção. O desenvolvimento de novas moléculas leva tempo e custos elevados, por isso a otimização de propriedades físico-químicas e farmacocinéticas dessas novas moléculas é mais atrativo, pois demanda menos tempo e custo, podendo também agregar outras vantagens, como por exemplo,

o melhoramento da solubilidade, da dissolução, do carreamento, da proteção contra danos de degradação e da exposição direta ao ambiente (BALA *et al*. 2021).

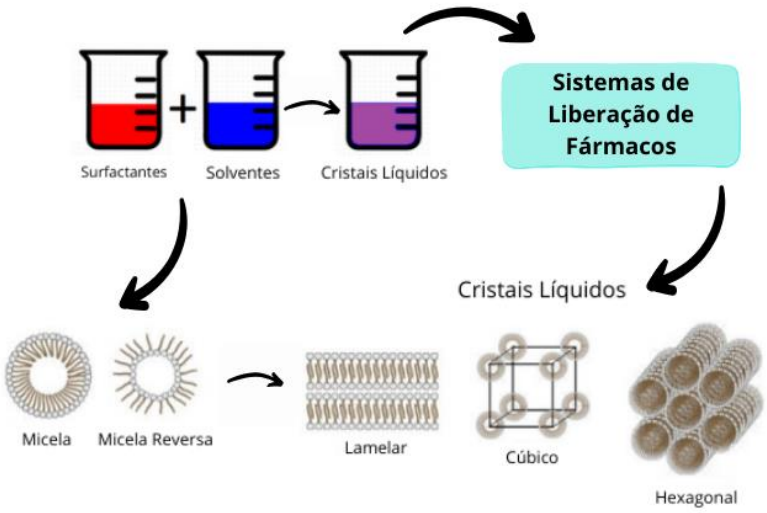
Nesse contexto, a utilização da tecnologia de matriz de carreamento por cristais líquidos (CL) é uma alternativa para veiculação de fármacos, na qual a plataforma de transporte se apresenta em um estado específico da matéria com propriedades distintas entre os líquidos convencionais e os cristais sólidos, caracterizando as mesofases. Esses sistemas também são ótimas alternativas para veiculação de ativos para liberação sustentada (ANDRIENKO, 2018; SHIADEH *et al*., 2022; ZHANG *et al*., 2023).

A finalidade do desenvolvimento de uma formulação para a liberação sustentada é entregar o fármaco dentro da faixa de concentração terapêutica por um período de tempo prolongado. Para tanto, as fases cristalinas líquidas liotrópicas, formadas a partir de sistemas surfactantes aquosos, podem fornecer matrizes promissoras e inovadoras para essa finalidade (DRUMMOND; FONG, 1999). Essas mesofases possuem propriedades viscoelásticas interessantes que são benéficas para a tecnologia de dispersão e, também, conferem estabilidade termodinâmica, juntamente com uma nanoestrutura interna ordenada que serve como matriz de liberação de fármacos (CHAVDA *et al*., 2022).

Recentemente, os CL passaram a representar alternativas promissoras para veiculação de diversos ativos com ações terapêuticas diversas, dentre elas antimicrobianas (BLOMSTRAND *et al*., 2022; GONTSARIK *et al*., 2021); anti-inflamatórias (PEI *et al*., 2022); anticancerígenas (BALDHA; CHAKRABORTHY; CRATHOD, 2025; CEZAR *et al*., 2024; GUO *et al*., 2019; PISANI *et al*., 2020) e dérmicas (BALA *et al*., 2021; CHAVDA *et al*., 2022; RAPALLI *et al*., 2020).

Os CL são amplamente investigados, devido à sua capacidade de controlar ou sustentar a liberação de moléculas. Tanto fármacos lipofílicos quanto hidrofílicos podem ser incorporados nessas fases semelhantes a gel, além disso, possuem baixa toxicidade, características biodegradáveis e bioadesivas, que agregam um valor significativo no carreamento de ativos. Essas características das fases de CL de estrutura hexagonal e cúbica as tornaram um dos meios favoráveis para administração de ativos por diferentes vias, por exemplo, bucal, gastrointestinal, intravenosa, pulmonar, nasal, oral, retal e vaginal (RAJA; NATH; BHUYAN, 2019). Os tipos de CL mais utilizados para veiculação de ativos podem ser observados na figura 1.

Figura 1. Obtenção de Cristais Líquidos utilizando surfactantes e solventes para veiculação de fármacos, a possibilidade de obtenção de fases lamelar, cúbica e hexagonal.




Fonte: Autoria própria.

Esses sistemas de CL oferecem variações estruturais para o controle da taxa de difusão do fármaco por meio de manipulação da sua arquitetura interna. Uma possibilidade são as interações iônicas que podem ocorrer entre o ativo transportado e o transportador líquido cristalino. Essas interações podem ser criadas por moléculas carregadas positivamente ou negativamente inseridas na mesofase. A alteração do tamanho do canal de água também permite a regulação da variação na taxa de fusão do ativo (CHOUNTOULESI *et al*., 2022). A utilização do CL de fase cúbica é atraente para a liberação controlada de ativos, devido ao seu menor tamanho de abertura (5-10 nm), facilitando a capacidade de solubilizar ativos hidrofóbicos, hidrofílicos e anfifílicos (ASHOK *et al*., 2019).

Frente a isso, o objetivo deste estudo foi analisar o potencial da utilização de cristais líquidos como plataforma de liberação de fármacos, a fim de explorar possíveis caminhos de inovação, comercialização e aplicações terapêuticas desses sistemas de liberação, por meio da análise bibliográfica de patentes e artigos.

## 2. **Materiais e Métodos**

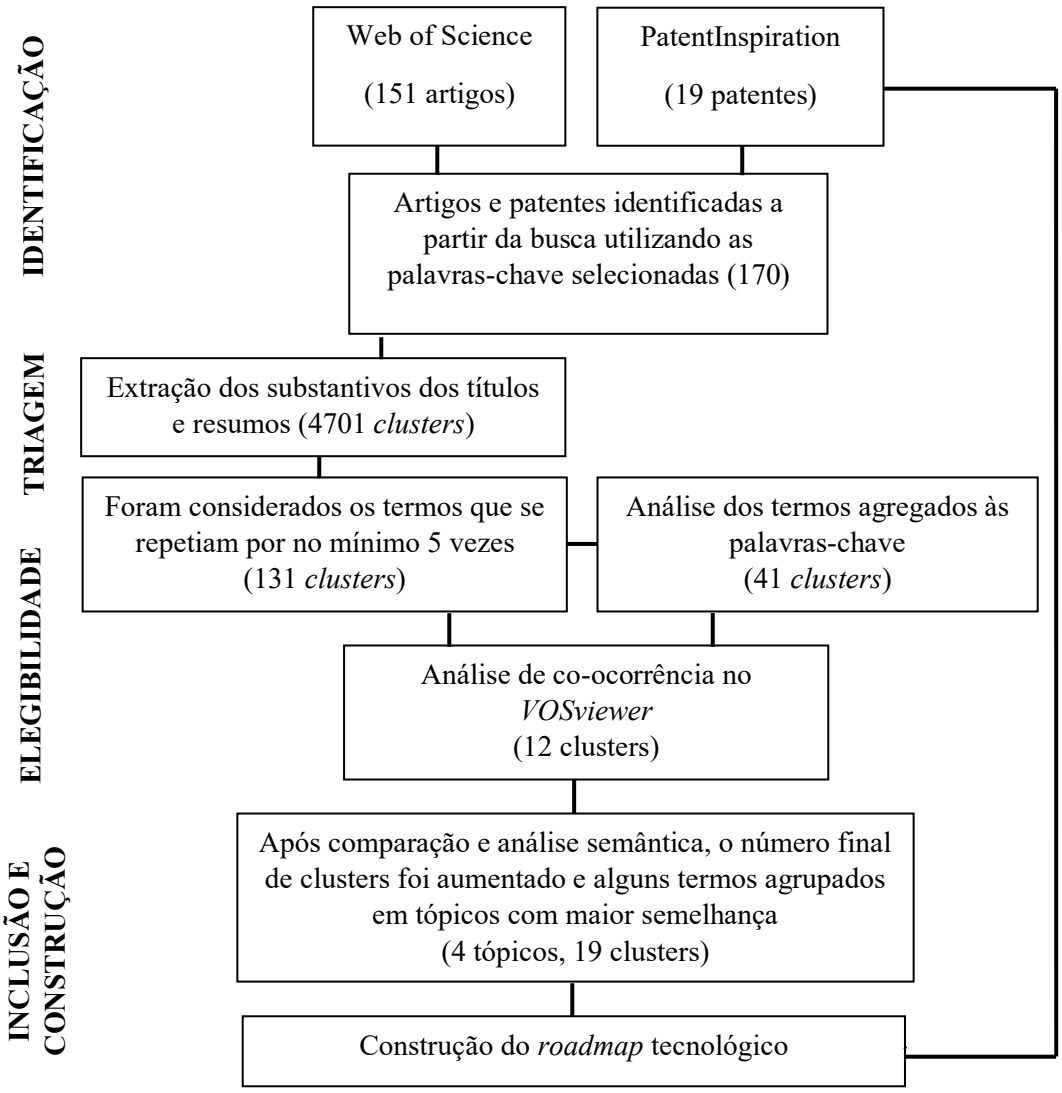
A análise prospectiva foi realizada conforme metodologia adaptada de Zhou *et al.* (2019) e foi dividida em duas etapas: (1) definição dos principais tópicos de pesquisa e construção de um dicionário técnico; e (2) visualização e previsão dos caminhos da inovação. Inicialmente, foi realizada uma pesquisa utilizando a base de dados de artigos *Web of Science*

(WoS) e o *PatentInspiration* (PI) para busca de artigos e patentes, respectivamente. Para aperfeiçoar e selecionar a busca de artigos na plataforma (WoS) foram utilizadas aspas para restringir os resultados, sendo assim as palavras-chave foram: "*liquid crystal*" *AND pharmaceutical*, incluindo o resumo e o título. No entanto, para ampliar a quantidade de patentes e direcionar a busca no banco do PI as palavras-chave foram: *liquid crystal AND pharmaceutical AND controlled release*, a pesquisa realizada no banco de patentes incluiu os títulos e o resumo (abstract). Não foi delimitado um período de tempo para a pesquisa dos artigos e patentes, pois a intenção do estudo era direcionar os clusters mais frequentes e construir um *roadmap* que englobasse um histórico de publicação de patentes e artigos relacionados à busca.

O primeiro passo foi o agrupamento de termos (clusters). Dessa forma, foram construídas redes de co-ocorrência de termos importantes extraídos dos artigos encontrados, usando o software VOSviewer®. Os resultados da pesquisa do WoS contendo os tópicos: título, resumo, palavras-chave (autores) e Keywords Plus foram importados para o VOSviewer®, nos formatos .txt e .ris. Em seguida, foram utilizados para construir os mapas de co-ocorrência gerados no software, seguidos de uma revisão manual dos termos de maior ocorrência e importância para chegar a um conjunto final de tópicos. Após a definição dos tópicos, os mesmos foram inseridos na base de dados de patentes (PI), correlacionando a estrutura, aplicabilidade e melhorias apresentadas para a tecnologia, culminando na construção de um *roadmap* tecnológico. O fluxograma está apresentado na figura 2.

Os dados para o eixo x (tempo) e o eixo y (estágio de desenvolvimento) do *roadmap* foram gerados separadamente. Foram estabelecidos três estágios de desenvolvimento tecnológico da pesquisa de CLs: PD&I básica, transferência de tecnologia e comercialização. Os tópicos do subsistema “Materiais e técnicas relacionadas aos cristais líquidos” foram mapeados para PD&I básica. Os tópicos do subsistema “processos de entrega e resultados” foram mapeados para transferência de tecnologia e os tópicos dos subsistemas “produtos” e “mercados-alvo” foram mapeados para comercialização.

Figura 2. Fluxograma representativo da metodologia de pesquisa aplicada até a construção do roadmap.




**Fonte:** Autoria própria.

Após a definição de palavras-chave e a realização de buscas em bancos de dados pré-estabelecidos, os artigos e as patentes foram examinados para criar gráficos e tabelas que apresentam a elaboração do *roadmap* a partir dos clusters que foram encontrados. Um *cluster* ou aglomerado representa elementos que de alguma forma possuem ligação, onde há elementos diretamente e indiretamente ligados e aqueles indiretamente ligados. A escolha da WoS para pesquisa dos clusters, foi devido a confiabilidade dos resultados gerados a partir da busca, pois se devidamente utilizada com seus recursos de filtragem, resulta em dados bastante confiáveis e completos, inclusive sem duplicidade de registros.

Para a construção do *roadmap* foi necessário realizar uma pesquisa de anterioridade para avaliar as tendências e as áreas tecnológicas de aplicação do produto, por isso a importância de relacionar produtos patenteados e o conteúdo científico e tecnológico disponíveis na literatura.

A *Cooperative Patent Classification* (CPC), a Classificação Cooperativa de Patentes, forneceu informações sobre o tipo de aplicação das patentes pesquisadas para construir o roadmap (Figura 3).

Segundo Chae e Gim (2019), o sistema CPC desempenha um papel vital na análise global de patentes, pois os inovadores estão se concentrando em avaliar as tecnologias existentes para desenvolver outras mais valiosas. No entanto, os estudos de análise de patentes existentes concentram-se principalmente na descoberta de tecnologias centrais entre as tecnologias derivadas de patentes, por isso, para aprimorar a busca por tendências, a utilização do CPC pode proporcionar padronização nas pesquisas e ajudar na análise de impacto das tecnologias empregadas nas patentes.

## 3. **Resultados e Discussão**

### **3.1 Construção do *roadmap* tecnológico**

No banco de dados WoS foram encontrados 151 artigos e no *PatentInspiration* foram encontradas 19 patentes, das quais, após a leitura das descrições, foram selecionadas 14. As patentes iguais foram contabilizadas por apresentar locais de publicações diferentes (Material Suplementar 1). Usando os dados de publicação da WoS foram extraídos um total de 4701 substantivos, incluindo frases nominais dos títulos e resumos, os quais reduzidos para 131 elementos (Material Suplementar 2), considerando cinco o número mínimo de ocorrência de um termo e agrupando 60% daqueles mais relevantes. Os dados das palavras-chave foram tratados com procedimento semelhante, resultando em 41 termos agregados (Material Suplementar 3).

Através da análise de co-ocorrência no VOSviewer®, tendo como fonte os campos de título e resumo dos metadados bibliográficos, assim como das palavras-chave, identificaram-se 12 clusters, que foram utilizados para nomear os tópicos. No entanto, após comparação e análise semântica, o número final de tópicos foi aumentado e alguns termos agrupados em tópicos com maior semelhança, conforme o quadro 1, resultando em 4 subsistemas e 19 termos e suas correlações.

**Quadro 1.** Dicionário de tecnologia para cristais líquidos (*clusters*).

| N | Subsistema | Principais tópicos de pesquisa | Termos relacionados | Base de dados |
|---|---|---|---|---|
| 1 | **Cristais líquidos e materiais relacionados** | Cristais líquidos | Cristais líquidos; formulação LC; Entrega de fármacos; Diagramas de fases | WoS, PI |
| 2 | | Cristais líquidos de óleo vegetais | Óleo vegetal; Cúbicos; Hexagonais; | WoS |
| 3 | | Cristais líquidos liotrópicos | Estrutura de cristal líquido lamelar; Hexagonais; Cúbicos; | WoS, PI |
| 4 | | Precursores de cristais líquidos (água) | Precursores de cristais líquidos | WoS; PI |
| 5 | | Filmes de cristais líquidos | Filmes | WoS; PI |
| 6 | | Nanopartículas de cristais líquidos | Nanopartículas | WoS; PI |
| 7 | | Emulsões de cristais líquidos | Emulsão | WoS, PI |
| 8 | **Processos e resultados de entrega de cristais líquidos** | Controle de degradação dos ativos | Degradação | WoS, PI |
| 9 | | Liberação controlada | Liberação; Comportamento; Design | WoS, PI |
| 10 | | Dissolução/carga do ativo | Solubilidade; Dispersão | WoS, PI |
| | | Biodisponibilidade | Biodisponibilidade | WoS, PI |
| | | Citotoxicidade | Toxicidade; Citotoxicidade | WoS, PI |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 11 | | Penetração na pele | Penetração na pele; Pele; Permeação na pele; Estrato córneo | WoS, PI |
| 12 | **Produtos** | Produtos odontológicos | Odontológico | PI |
| 13 | | Formulações injetáveis | Injetáveis | PI |
| 14 | | Produtos dermatológicos | Ácido ascórbico; Vitamina C | WoS, PI |
| 15 | | Produtos de cuidados com a pele | Gel; LC gel; Fitantriol; Ácido oleico; Creme | WoS, PI |
| 16 | **Mercados-alvo** | Periodontite | Periodontite | PI |
| 17 | | Dermatite | Dermatite; Derme | PI |
| 18 | | Cosméticos | Cosméticos | WoS, PI |
| 19 | | Indústria farmacêutica | Indústria farmacêutica | WoS, PI |

**Fonte:** Autoria própria.

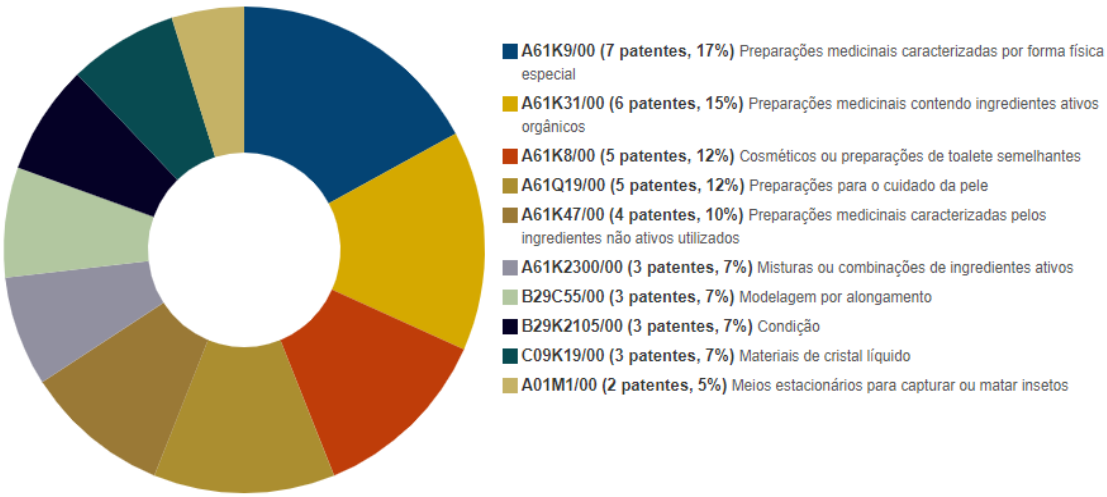
A maioria das patentes foram registradas nos EUA e na Europa. Uma tabela associada ao número de patente, ao título da patente, à empresa ou instituição acadêmica detentora da patente e ao ano de publicação foi elaborada para identificar os setores em que as patentes de cristais líquidos foram aplicadas (Material Suplementar 1). A compreensão das etapas que envolvem o desenvolvimento de um produto, incluindo a elaboração, a aplicabilidade e a comercialização, pode ser melhorada com esses dados.

A investigação da Classificação Cooperativa de Patentes resultou na figura 3. Nessa figura é possível observar que em maioria esses sistemas estão relacionados à veiculação de ativos com finalidade terapêutica, seguido por uma aplicação em produtos cosméticos.

As formas farmacêuticas, a aplicabilidade das formulações e as melhorias que os sistemas de CL podem oferecer em comparação com os sistemas que já estão no mercado

podem ser analisadas nas descrições das patentes, a partir dos pontos de melhorias, ou até mesmo, analisando a facilidade de utilização e diminuição de efeitos adversos para alguns casos específicos. A relação da estrutura, aplicabilidade, melhoria e ano de publicação dos CL podem ser observados na tabela 1.

Figura 3. Aplicação dos cristais líquidos nas patentes publicadas, levando em consideração a Classificação Cooperativa de Patentes (CPC), base *PatentInspiration*.




Fonte: *Patent Inspiration data base*, 2024.

**Tabela 1.** Relação estrutura, aplicabilidade, melhorias e ano de publicação das patentes selecionadas.

| Estrutura | Aplicabilidade | Melhorias | Ano |
|---|---|---|---|
| Análogo da prostaciclina, treprostinil ou seu sal; forma cristal líquido em contato com um excesso de líquido à base de água (Patente canadense CA3036307A1). | Formulação injetável para tratar hipertensão pulmonar crônica | Liberação controlada | 2021 |

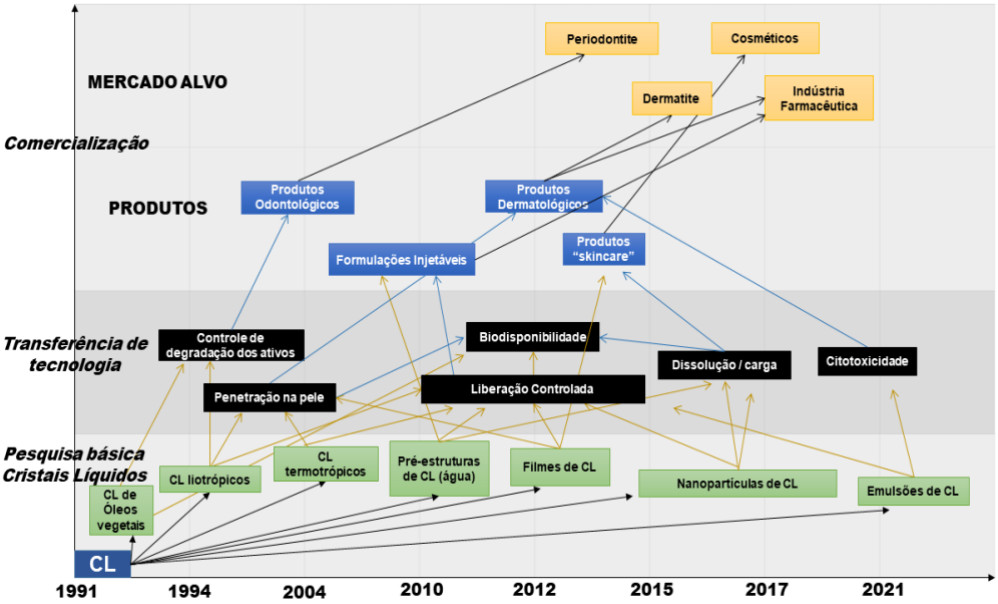
| | | | |
|---|---|---|---|
| Emulsão de cristais líquidos (Patente dos Estados Unidos US2017246090A1). | Formulação para aplicação tópica com a finalidade de hidratação da pele | Liberação Controlada | 2021 |
| Sistema farmacêutico nano-particulado baseado em dispersões aquosas de cristais líquidos hexagonais (Patente mexicana MX2015009845A). | Veículo de entrega tópica ou dérmica para os ingredientes ativos | Aplicação tópica na pele, suas camadas e anexos, incluindo mucosa, couro cabeludo e unhas | 2017 |
| Nanopartículas de cristal líquido suportadas por tacrolimus que incluem monooleína (Patente sul-coreana KR20150003603A) | Controlar a velocidade de liberação do tacrolimus alterando os tipos da formulação de liberação controlada | Liberação Controlada | 2015 |
| Filme de uma fase líquida cristalina formadora de imina (Patente dos Estados Unidos US2009306196A1) | Sistema de entrega para substâncias biologicamente ativas, | Liberação controlada e facilidade de utilização | 2012 |
| Compostos que formam uma estrutura de fase de cristal líquido ao entrar em contato com um fluido corporal (Patente russa RU2006146009A) | Preparação parenteral, não parenteral e de liberação lenta local | Controle de estabilidade, liberação controlada, sem efeitos de explosão ou atraso na liberação | 2010 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Cristais líquidos obtidos por aquecimento de polímeros que se mantêm estáveis a temperatura ambiente (Patente dos Estados Unidos US2003228367A1) | Encapsular agentes terapêuticos, diagnósticos ou profiláticos para uso em aplicações médicas ou farmacêuticas | Liberação controlada | 2004 |
| Cristais líquidos colestéricos em que o material ativo é retido dentro da estrutura molecular lamelar (Patente canadense CA1333567C) | Cristais líquidos para aplicação tópica (ex. Vitamina A) | Liberação controlada e penetração aumentada, controle de degradação de ativos | 1994 |
| Um monoglicerídeo, óleo vegetal e um agente medicinal biologicamente ativo disperso no óleo vegetal que em contato com a água forma um cristal líquido (Patente japonesa JPH03135925A) | Tratamento de periodontite com associação de ativos farmacológicos | Liberação controlada | 1991 |

**Fonte:** Autoria própria.

Conforme a figura 4, os tópicos do subsistema “Materiais e técnicas relacionadas aos cristais líquidos” foram mapeados para PD&I básica. Os tópicos do subsistema “processos de entrega e resultados” foram mapeados para transferência de tecnologia e os tópicos dos subsistemas “produtos” e “mercados-alvo” foram mapeados para comercialização. Essas classificações são mostradas ao longo do eixo y do *roadmap*. O eixo x, medindo o tempo, começa em 1988, com a primeira aparição dos cristais líquidos. Nesse mesmo período foi registrado o primeiro pedido de depósito de patente, que só obteve publicação de patente concedida em 1991.

Figura 4. *Roadmap* tecnológico de desenvolvimento de Cristais Líquidos.




Fonte: Autoria própria.

Vale ressaltar que o tempo que um tópico aparece em uma etapa de desenvolvimento foi mapeado de forma independente, de acordo com o subsistema ao qual pertence. A localização de um tópico em uma determinada posição no eixo x reflete apenas o tempo de sua primeira aparição, não a duração da pesquisa sobre ele.

### 3.2 Histórico de publicação x potencial de inovação

A partir do *roadmap* verificou-se que a pesquisa básica em cristais líquidos começou em 1988 e logo, atraiu muita a atenção nos primeiros anos. Uma vez que mais pesquisadores começaram a se concentrar nesse tipo de sistema, o campo gradualmente se dividiu em direções distintas, as quais se estruturam como: CL de óleos vegetais, CL liotrópicos, CL termotrópicos, precursores de CL (que necessitam da presença de água para formação, por exemplo, fluidos corporais), filmes de CL, nanopartículas de CL e emulsões de CL.

Capacidades superiores na entrega de ativos direcionados, com possibilidade de liberação controlada durante o processo, levaram ao aumento dos estudos de cristais líquidos, a partir de 2007.

Segundo os estudos de Rajabalaya *et al*. (2017) e Zhou *et al*. (2021) foi observado que desde 1994, a pesquisa básica tem atraído o foco para formulações que atuam na penetração na pele, principalmente com a introdução das emulsões de cristais líquidos em 2008. Esse sistema

possui características notáveis para abordar sistemas de entrega de ativos através das membranas biológicas. As interações dos componentes lipídicos existentes nos cristais líquidos e no estrato córneo, camada mais externa da pele, facilitam o fluxo de lipídios nesse estrato e permitem que o cristal líquido passe pela pele, o que resulta na liberação controlada do fármaco, garantindo uma entrega sistêmica mínima, evitando, consequentemente, efeitos colaterais. Isso ocorre devido a uma ruptura reversível da bicamada lipídica lamelar no estrato córneo, aumentando assim a fluidez lipídica intercelular, e consequente a penetração na pele. Considerando também que tanto o cristal líquido quanto a pele são carregados negativamente, as substâncias podem penetrar na pele através do canal formado pela força repulsiva.

Tais vantagens atraíram a grande atenção para os cristais líquidos e de 2011 aos dias atuais seu uso em cosméticos (produtos "*skincare*") têm aumentado. Consequentemente, o número de publicações e patentes teve um aumento acentuado nesse período. De acordo com Oliveira *et al*. (2017) o uso desses sistemas em cosméticos apresentam diversas vantagens, como: propriedades protetoras, pois as substâncias incorporadas na matriz de cristal líquido, ou a formulação feita com ela, possuem proteção contra foto ou termo degradação, devido à sua microestrutura; propriedades hidratantes, pois promovem aumento da retenção de água na camada do estrato córneo, resultando em maior hidratação cutânea; e estabilidade, pois apresentam maior estabilidade físico-química quando comparadas às emulsões tradicionais. Além disso, a baixa toxicidade e baixa citotoxicidade, observada inicialmente em 2012, dos cristais líquidos, abriu o caminho para ampla aplicação dos CL em cosméticos dérmicos.

Além das emulsões de cristais líquidos, os sistemas precursores de CL, que apareceram pela primeira vez em 2010, são outro domínio de pesquisa em alta. Segundo Chorilli *et al*. (2009) esses sistemas são geralmente microemulsionados que ao incorporarem um líquido se tornam sistemas líquido-cristalinos mais estruturados. Isto consiste em uma estratégia interessante para administração bucal de fármacos, pois podem se apresentar mais fluidos, facilitando a administração da formulação. Também, são bons candidatos para a administração de injetáveis. Foi observado por Yang *et al*. (2018) que o sistema precursor de CL pode se transformar em uma fase cúbica ou hexagonal viscosa gel na presença de excesso de água, que facilita sua retenção em diferentes sítios.

### 3.3 Estudos e inovações com CL

Lee *et al*. (2016) desenvolveram pesquisa nesse sentido, incorporando uma molécula antiviral (BMK-20113) em um sistema de Nanopartícula de Cristal Líquido (LCNP), com potencial utilização para tratamento de hepatite C. No referido trabalho, o estudo

farmacocinético mostrou que o resultado estatístico da relação das variâncias (valor de F) do complexo LCNP–BMK-20113 aumentou cinco vezes em comparação ao complexo usual, devido à estrutura de cristal líquido, o qual facilitou a liberação controlada da molécula bem como a protegeu nas condições gastrointestinais, em virtude da superfície PEGuilada, que atua como uma camada furtiva.

Fujii, Asakawa e Fukami (2020) desenvolveram novas LCNP que são compostas de isoestearil gliceril éter (GE-IS) e óleo de rícino hidrogenado etoxilado (HCO-60), essas formulações foram desenvolvidas para a entrega transdérmica aprimorada de ácido 4-bifenil acético. Os LCNPs compostos por GE-IS e HCO-60 apresentaram-se como alternativas promissoras para sistemas de liberação transdérmica de fármacos para medicamentos e cosméticos, devido à alta eficiência e segurança comprovada.

De acordo com Comelles, Sánchez-Leal e González (2005) a possibilidade de dispor de formulações de cristais líquidos com transparência e aparência de gel é muito apreciada em diversos campos de aplicação, como em cosméticos e produtos farmacêuticos, por isso sistemas simples e baratos como é o caso de uma formulação que apresenta concentrações baixas de surfactante (2–5%) e constituintes que tem compatibilidade biológica para aplicação tópica, por exemplo, oleil éter fosfatado, óxido de etileno como surfactante aniônico, ácido oleico como ingrediente hidrofóbico, éter monoetílico de dietilenoglicol como co-solvente e água, é uma ótima alternativa de veiculação de ativos.

De acordo com Dos Santos *et al*. (2005) no âmbito da indústria cosmética, o uso de CL em emulsões apresenta algumas vantagens funcionais, as quais, teoricamente, incluem o provável impedimento da oxidação das vitaminas e, também, promovem a proteção de materiais lipofílicos contra fotodegradação e degradação térmica. A utilização de tensoativos lipofílicos, Ceteth-2 e Steareth-2 e hidrofílicos Steareth-20, Ceteareth-20, Ceteareth-5 e Ceteth-10, mostraram-se efetivas para obtenção de emulsões cristais líquidos lamelares para aplicação cosmética.

Outra forma de aplicação é a formação de estruturas de cristais líquidos somente após a administração local, como demonstrado no estudo recente de Sugibayashi *et al*. (2020). Nesse estudo, uma preparação de mono-O-(5,9,13-trimetil-4-tetradecenil)glicerol éster (MGE) aplicada na mucosa oral formou rapidamente um cristal líquido liotrópico não lamelar com estruturas hexagonais ou cúbicas reversas, ou também o CL foi formado a partir de uma mistura preparada antes da aplicação com a adição de água. Além disso, a formulação de CL apresentou liberação, bem como permeabilidade da membrana da mucosa oral de triancinolona, equivalente ou superior as formulações comerciais.

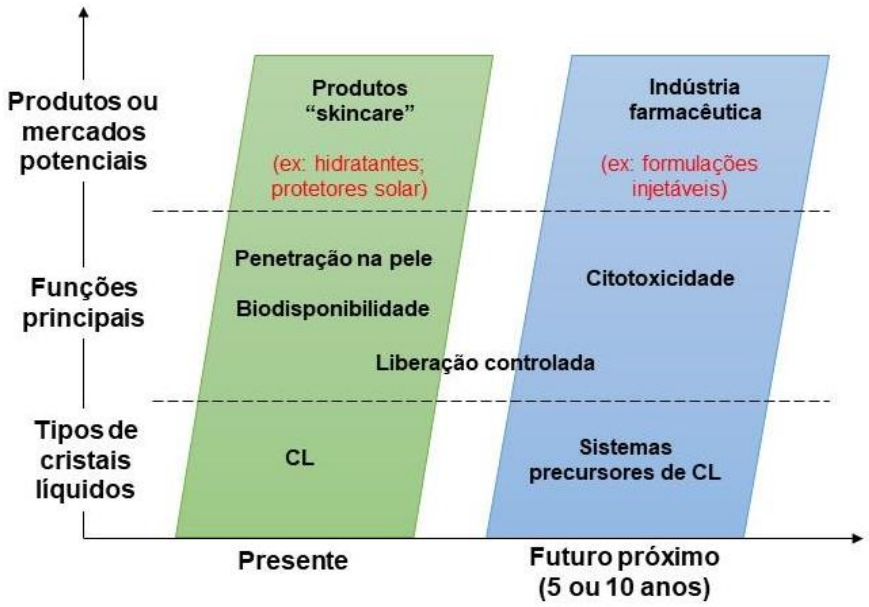
### 3.4 Caminho da inovação dos cristais líquidos no mercado

Segundo Zhou *et al*. (2019), o primeiro caminho de inovação para os cristais líquidos abordou aplicações na indústria de cosméticos. Isso pode ser explicado pelas complexas regulamentações em torno do desenvolvimento farmacêutico, sendo o tempo entre o desenvolvimento do produto e a introdução no mercado muito menor para os cosméticos do que para produtos farmacêuticos. É por isso que, de forma análoga aos lipossomas e nanopartículas lipídicas, o primeiro produto de cristais líquidos no mercado foi um produto cosmético.

O estudo de Kim *et al*. (2009) destaca a presença de formulações cosméticas na forma de óleo, espuma e hidratante presentes no mercado que reivindicam benefícios de suas formulações atreladas aos CL. Como exemplo, um produto cosmético que se apresenta como uma mistura de hidratantes (óleo de jojoba e manteiga de karité) em uma formulação exclusiva de cristal líquido. A formulação ajuda a restabelecer a pele seca ou envelhecida, apresentando ação comprovada a partir de ensaios clínicos.

A figura 4, faz uma análise das utilizações e aplicações dessas plataformas com o intuito de definir as direções potenciais de desenvolvimento dos cristais líquidos.

Figura 4. Mapeamento de diferentes caminhos de aplicações para cristais líquidos.




Fonte: Autoria própria.

Neste mapa, o eixo x é composto por dois intervalos de tempo: presente e futuro curto, que mostram os próximos 5 a 10 anos. O eixo y contém três níveis — tipos de cristais líquidos promissores, funções principais que devem ser adicionadas aos produtos potenciais e produtos e mercados potenciais. Dessa forma, a figura 4 sugere que os cristais líquidos têm sido amplamente utilizados em produtos para a pele. Neste tipo de aplicação, duas funções – penetração na pele e biodisponibilidade – são essenciais. Em contraste, os sistemas precursores de cristais líquidos são considerados os sistemas mais promissores no próximo estágio. Assume-se de uma forma eficaz para melhorar o desempenho de diversos ativos. Para atingir este objetivo, uma baixa citotoxicidade deve ser abordada como prioridade.

Juntamente com o desenvolvimento na área de produtos cosméticos, as aplicações de cristais líquidos na indústria farmacêutica são promissoras e são consideradas a direção mais importante na próxima geração.

Como demonstrado pelo patenteamento, o grupo de processos de entrega e resultados teve o menor número de patentes. As informações aqui fornecidas sugerem que as patentes de cristais líquidos ainda estão concentradas em materiais. É sabido que o processo de transposição de escala de bancada, também conhecido como desenvolvimento, dificulta a introdução do produto para comercialização. Zhou *et al*. (2019) apontam que nem todas as tecnologias básicas podem ser usadas na produção em escala industrial, por isso um estudo detalhado de pré-formulação e transposição de escala deve ser realizado. Como apresentado neste trabalho, algumas aplicações são referenciadas e discutidas quando se trata de plataformas de liberação de CLs, apontando para a comprovação da aceitabilidade e da aplicabilidade, em breve, dessas plataformas de liberação de fármacos.

Apesar de todas as possibilidades de uso relatadas, é aconselhável considerar no futuro, estratégias de comercialização e ensaios clínicos reais. Devido ao fato de que as patentes não indicam a comercialização direta, será necessário buscar fundamentos alternativos e empregar técnicas que divergem das descritas neste trabalho (PD&I).

## 5. **Conclusões**

Neste artigo foram combinadas abordagens de mineração de texto e de construção de um *roadmap* tecnológico, a fim de explorar padrões de desenvolvimento e caminhos potenciais de inovação e aplicações terapêuticas para uma tecnologia emergente.

Ao fazer isso, uma metodologia foi traçada, por meio de uma análise de formulações de cristais líquidos para veiculação e liberação controlada de ativos. Podendo assim, ilustrar seu potencial de contribuir com inteligência útil para a gestão de PD&I. Identificar os principais

tópicos de PD&I e os caminhos de inovação de mercado pode ter caráter preditivo ao informar o gerenciamento de diversas oportunidades de entrega de medicamentos, bem como obstáculos de desenvolvimento a serem superados.

Os resultados colocam os cristais líquidos como uma plataforma tecnológica com grande potencial de incorporação de ativos, pois os protegem da degradação e permitem uma liberação controlada, frequentemente com melhoria da biodisponibilidade. Os cristais líquidos apresentam aplicações comerciais bem desenvolvidas no mercado, no entanto, outros fatores também devem ser levados em consideração em estudos futuros, como por exemplo, a escala de produção tecnológica, o custo-benefício desses produtos e a aceitabilidade no mercado, caracterizando a fase de acompanhamento dos estudos de *technology roadmapping*.

## 6. **Referências**

ANDRIENKO, D. Introduction to liquid crystals. **Journal of Molecular Liquids**, v. 267, p. 520-541, 2018.

ASHOK, C. K. *et al*. Liquid crystals: A review. **International Journal Of All Research Writings**, v. 1, n. 12, p. 119-129, 2019.

BALA, R. *et al*. The prospective of liquid crystals in nano formulations for drug delivery systems. **Journal of Molecular Structure**, v. 1245, p. 1311-1317, 2021.

BALDHA, R.; CHAKRABORTHY, G. S.; RATHOD, Sachin. Current status and future prospects of lyotropic liquid crystals as a nanocarrier delivery system for the treatment of cancer. **AAPS PharmSciTech**, v. 26, n. 2, p. 58, 2025.

BLOMSTRAND, E. *et al*. Cross-Linked Lyotropic Liquid Crystal Particles Functionalized with Antimicrobial Peptides. **International Journal of Pharmaceutics**, p. 122215, 2022.

BRIAND, E. (Inventor); AMANTIN EXPERTS (Assignee). Composições e métodos para hidratação controlada e liberação de ingredientes ativos. Patente dos Estados Unidos US2017246090A1. 07 jul. 2021.

CANEPPELE, N. R. *et al*. A utilização do software VOSviewer em Pesquisas Científicas. Editorial. **Iberoamerican Journal of Strategic Management (IJSM)**. v. 22, n. 1, p. 1-8, e24970, 2023

CARLOS, T. Q. B. (Inventor). Composição tópica baseada em cristais líquidos liotrópicos. Patente mexicana MX2015009845A. 30 jan. 2017.

CEZAR, S. V. S. *et al*. Patents on the move: The therapeutic future of liquid crystals in cancer. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 97, p. 105822, 2024.

CHAE, S.; GIM, J. Um estudo sobre análise de tendências de solicitantes com base em sistemas de classificação de patentes. **Information**, v. 10, n. 12, p. 364, 2019.

CHAVDA, V. P. *et al*. Lyotropic liquid crystals for parenteral drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 349, p. 533-549, 2022.

CHORILLI, M. *et al*. Development of liquid-crystalline systems using silicon glycol copolymer and polyether functional siloxane. **Química Nova**, v. 32, p. 1036-1040, 2009.

CHOUNTOULESI, M. *et al*. Lyotropic liquid crystalline nanostructures as drug delivery systems and vaccine platforms. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 4, p. 429, 2022.

CIOCA, G. (Inventor); ESTEE LAUDER, INC. (Assignee). Composições cosméticas e farmacêuticas contendo cristais líquidos e métodos para utilização dessas composições. Patente canadense CA1333567C. 20 dez. 1994.

COMELLES, F.; SÁNCHEZ-LEAL, J.; GONZÁLEZ, J. J. Lamellar liquid crystals made of anionic surfactant, oleic acid, diethyleneglycol monoethyl ether and water. **Colloid and Polymer Science**, v. 283, p. 925-931, 2005.

DOS SANTOS, Orlando David Henrique *et al*. Attainment of emulsions with liquid crystal from marigold oil using the required HLB method. **Journal of dispersion science and technology**, v. 26, n. 2, p. 243-249, 2005.

DRUMMOND, C. J.; FONG, C. Surfactant self-assembly objects as novel drug delivery vehicles. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v. 4, n. 6, p. 449-456, 1999.

FUJII, M. Y.; ASAKAWA, Y.; FUKAMI, Toshiro. Potential application of novel liquid crystal nanoparticles of isostearyl glyceryl ether for transdermal delivery of 4-biphenyl acetic acid. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 575, p. 118935, 2020.

GONTSARIK, M. *et al*. Dispersed liquid crystals as pH-adjustable antimicrobial peptide nanocarriers. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 583, p. 672-682, 2021.

GUO, Z. *et al*. New liquid crystal polycarbonate micelles for intracellular delivery of anticancer drugs. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 178, p. 395-403, 2019.

KIM, I. *et al*. Liquid crystal 0/W emulsions to mimic lipids and strengthen skin barrier function, **Cosm & Toil**, v. 124, n. 7, p. 64-72, 2009.

LADING, P. (Inventor); DOMETSUKUSU DOMETSUKUSU LTD AS (Assignee). Liberação controlada de agente medicinal biologicamente ativo e composição para isso. Patente japonesa JPH03135925A. 10 jun. 1991.

LEE, Dong Ryeol *et al*. Liquid crystal nanoparticle formulation as an oral drug delivery system for liver-specific distribution. **International Journal of Nanomedicine**, v.11, p. 853-871, 2016.

LEHN, J. -M. (Inventor); FIRMENICH AS (Assignee). Cristais líquidos baseados em iminas para a liberação controlada de materiais bioativos. Patente dos Estados Unidos US2009306196A1. 17 abr. 2012.

MATHIOVITZ, E. (Inventor); BROWN UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION, INC. (Assignee). Polímeros cristalinos líquidos. Patente dos Estados Unidos US2003228367A1. 24 fev. 2004.

MIRAUTE, L.; CASANEANU, N. M.; PISLARU, M. Wastewater Treatment and the Use of Nanoparticles, a Form of Circular Economy in the Pharmaceutical Industry. In: **Proceedings of the International Conference on Business Excellence**. Sciendo, p. 5467-5478, 2025.

OLIVEIRA, L. B. A. *et al*. Cosmetic potential of a liotropic liquid crystal emulsion containing resveratrol. **Cosmetics**, v. 4, n. 4, p. 54, 2017.

PEI, W. *et al*. Gel based on cubic liquid crystals nanoparticles enhance anti-inflammation and bone protection effects of triptolide. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 72, p. 103387, 2022.

PHAAL, R.; FARRUKH, C. J. P.; PROBERT, D. R. Technology roadmapping—A planning framework for evolution and revolution. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 71, n. 1-2, p. 5-26, 2004.

PISANI, M. *et al*. Nanostructured liquid crystalline particles as delivery vectors for isofuranodiene: Characterization and in-vitro anticancer activity. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 192, p. 111050, 2020.

RAJABALAYA, R. *et al*. Oral and transdermal drug delivery systems: role of lipid-based lyotropic liquid crystals. **Drug design, development and therapy**, v. 11, p. 393-406, 2017.

RAJAK, P.; NATH, L. K.; BHUYAN, B. Liquid crystals: an approach in drug delivery. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 81, n. 1, p. 11-21, 2019.

RAPALLI, V. K. *et al*. Insights of lyotropic liquid crystals in topical drug delivery for targeting various skin disorders. **Journal of molecular liquids**, v. 315, p. 113771, 2020.

SHIADEH, S. N. R. *et al*. A sustain-release lipid-liquid crystal containing risperidone based on glycerol monooleate, glycerol dioleate, and glycerol trioleate: In-vitro evaluation and pharmacokinetics in rabbits. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 70, p. 103-257, 2022.

SOARES, C. *et al*. Uma contribuição para compreender a indústria farmacêutica na dinâmica capitalista financeirizada. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, n. 30, 2020.

SUGIBAYASHI, K. *et al*. Development of spray formulations applied to the oral mucosa using non-lamellar liquid crystal-forming lipids. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 68, n. 11, p. 1025-1033, 2020.

THAPA, Y. K. (Inventor). Novas nanopartículas de cristais líquidos carregadas com tacrolimo e processo para sua preparação. Patente sul-coreana KR20150003603A. 09 jan. 2015.

THURESSON, C. (Inventor). Reservatórios de medicamentos líquidos. Patente russa RU2006146009A. 27 mai. 2010.

TIBERG, F. (Inventor); CAMURUS AB (Assignee). Formulações de análogos de prostaciclinas. Patente canadense CA3036307A1. 22 mar. 2018.

YANG, Z. *et al*. Development and evaluation of minocycline hydrochloride-loaded in situ cubic liquid crystal for intra-periodontal pocket administration. **Molecules**, v. 23, n. 9, p. 2275, 2018.

ZHANG, Y *et al*. Global research trends and hotspots in pharmaceutical care: a bibliometric analysis and visualisation using CiteSpace and VOSviewer. **European Journal of Hospital Pharmacy**, v. 31, n. 6, p. 511-519, 2024.

ZHANG, Z *et al*. Liquid crystal materials for biomedical applications. **Advanced Materials**, v. 35, n. 36, p. 2300220, 2023.

ZHOU, H. *et al*. Current advances of nanocarrier technology-based active cosmetic ingredients for beauty applications. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, p. 867-887, 2021.

ZHOU, X. *et al*. Tracing the system transformations and innovation pathways of an emerging technology: Solid lipid nanoparticles. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 146, p. 785-794, 2019.

## 6. **Declaração de conflito de interesse dos autores:**

Os autores deste artigo declaram que não possuem conflito de interesse de ordem financeira, pessoal, política, acadêmica ou comercial.

## 7. **Material suplementar**

**Material suplementar 1.** Número da publicação, país cessionário, título, requerente titular da patente e ano de publicação, base *PatentInspiration*.

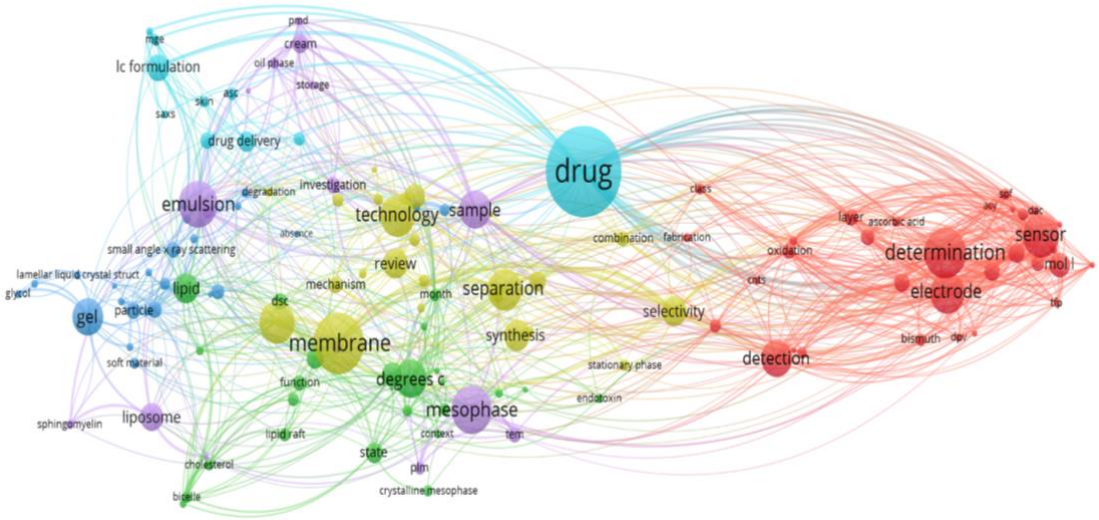
| **Número da publicação** | **País cessionário** | **Título** | **Requerente titular** | **Ano** |
|---|---|---|---|---|
| CA3036307A1 | Canadá | *Prostacyclin analogue formulations* | CAMURUS AB | 2018 |
| US2017246090A1 | Estados Unidos | *Compositions and methods for controlled* | AMANTIN EXPERTS | 2021 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | *moisturizing and release of active ingredients* | | |
| MX2015009845A | México | *Topic composition based on liotropic liquid crystals.* | UNIV AUTÓNOMA METROPOLITANA | 2017 |
| WO2016026527A1 | França | *Compositions and methods for controlled moisturizing and release of active ingredients* | AMANTIN EXPERTS | 2016 |
| KR20150003603A | Coreia do Sul | *Novel tacrolimus-loaded liquid crystalline nanoparticles and process for preparing the same* | UNIV GACHON IND ACAD COOP FOUND | 2015 |
| US2009306196A1 | França / Suíça | *Imine based liquid crystals for the controlled release of bioactive materials* | LEHN JEAN-MARIE [FR],FIRMENICH & CIE [CH],GIUSEPPONE NICOLAS [FR],UNIV PASTEUR [FR],HERRMANN ANDREAS [CH],CENTRE NAT RECH SCIENT [FR] | 2009 |
| RU2006146009A | Suécia | *Liquid drug reservoirs* | KAMURUS AB | 2008 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| WO2007113711A2 | *França / Suíça* | *Imine based liquid crystals for the controlled release of bioactive materials* | FIRMENICH & CIE [CH],UNIV PASTEUR [FR],CENTRE NAT RECH SCIENT [FR],LEHN JEAN-MARIE [FR],GIUSEPPONE NICOLAS [FR],HERRMANN ANDREAS [CH] | 2007 |
| US20032283367A1 | Estados Unidos | *Liquid crystalline polymers* | UNIV BROWN RES FOUND | 2003 |
| US6465002B1 | Estados Unidos | *Liquid crystalline polymers* | UNIV BROWN RES FOUND | 2002 |
| WO0168745A2 | Estados Unidos | *Liquid crystalline polymers* | UNIV BROWN RES FOUND | 2001 |
| CA1333567C | Estados Unidos | *Liquid crystal containing cosmetic and pharmaceutical compositions and methods for utilizing such compositions* | ESTEE LAUDER INC | 1994 |
| JPH03135925A | Japão | *Controlled release of biologically active* | DUMEX LTD AS | 1991 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | *medicinal agent and composition therefor* | | |
| US4999348A | Estados Unidos | *Liquid crystal containing cosmetic and pharmaceutical compositions and methods for utilizing such compositions* | ESTEE LAUDER INC | 1991 |

**Material suplementar 2.** Rede de termos extraídos dos títulos e resumos de artigos recuperados da *Web of Science*.



**Material Suplementar 3.** Rede de termos extraídos das palavras-chave e palavras-chave plus dos artigos recuperados da *Web of Science*.

