

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

Luciana Moreira Brangel

DESENVOLVIMENTO DE HIDROGÉIS A BASE DE QUITOSANA E ÁCIDO
LACTOBIÔNICO COM ADIÇÃO DE NANOELEMENTOS

Porto Alegre, 2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

Luciana Moreira Brangel

DESENVOLVIMENTO DE HIDROGÉIS A BASE DE QUITOSANA E ÁCIDO
LACTOBIÔNICO COM ADIÇÃO DE NANOELEMENTOS

Trabalho de conclusão de curso apresentado junto à atividade de ensino “Projeto Tecnológico” do Curso de Química Industrial como requisito parcial para a obtenção do grau de Químico Industrial.

Prof^ª Dra. Nádyá Pesce da Silveira
Orientadora

Dra. Maria Lionzo
Coorientadora

Porto Alegre, 2011

Agradecimentos

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, por todas as oportunidades oferecidas e por ter me proporcionado um ensino de qualidade público e gratuito.

À minha orientadora, Prof. Dra. Nádyá Pesce da Silveira, por toda atenção, ensinamentos e carinho.

À minha coorientadora, Dra. Maria Lionzo, por toda dedicação, auxílio e apoio para a realização deste projeto.

Aos meus colegas de laboratório, por tornarem muito agradáveis os dias de trabalho.

Aos meus amigos e colegas de graduação, em especial as minhas florzinhas, Bibi e Maria, por toda amizade, companheirismo e momentos inesquecíveis que passamos juntas.

À minha família em geral, por sempre torcerem por mim e pelo meu sucesso profissional.

A toda a família do meu namorado, que sempre me acolheu com muito amor, em especial à minha sogra querida, Claudia, por toda amizade e carinho, e aos meus pequenos, Gi e Lucas, por encherem a minha vida de alegria.

Ao meu namorado, companheiro e amigo, Roger, por sempre estar ao meu lado e por proporcionar momentos únicos e maravilhosos na minha vida. Obrigada por todo amor, carinho, amizade, cumplicidade e apoio.

À minha irmã querida, Lara, por ser uma grande amiga de todas as horas e por estar sempre por perto para auxiliar, ajudar e dar apoio à irmã caçula.

À minha mãe, Lúcia, por sempre ter acreditado em mim e por ter me dado condições para eu conseguir concluir esta graduação. Obrigada por todo o incentivo e confiança, se hoje estou concluindo esta etapa da minha vida é graças a todo o teu esforço e dedicação como mãe.

Ao meu amável e inesquecível pai, Valter, que me criou com muito amor e que infelizmente não pode acompanhar de perto esta etapa da minha vida. Mas, por ter certeza de que ele está me vendo de algum lugar, eu dedico a conclusão deste trabalho e desta graduação a ele.

Resumo

A quitosana, proveniente da casca de crustáceos, é um polímero catiônico biodegradável. Interpenetrações e reticulações entre as cadeias deste polímero em meio ácido permite a formação de hidrogéis que podem ser utilizados como base cosmética. Com o intuito de desenvolver uma nova formulação cosmética, o objetivo deste trabalho é a elaboração de um hidrogel de quitosana contendo ácido lactobiônico e nanoelementos.

O hidrogel proposto neste trabalho foi desenvolvido solubilizando a quitosana em uma solução aquosa de ácido lactobiônico, onde este ácido proporcionou um meio adequado para formação do hidrogel além de agir como o princípio ativo da formulação devido suas propriedades hidratantes, rejuvenescedoras e cicatrizantes. Por fim lipossomas foram adicionados ao hidrogel com a finalidade de melhorar suas propriedades sensoriais e reológicas.

Para a caracterização do hidrogel diferentes análises físico-químicas foram investigadas e comparadas com um hidrogel comercial a fim de concluir-se sobre uma possível aplicação da formulação na pele. Por fim foi proposto um método para a fabricação do produto em uma escala industrial.

Lista de Figuras

Figura 1. Fórmula estrutural do anel glicopiranosídico na unidade monomérica representativa da quitosana.....	1
Figura 2a. Estrutura molecular da quitina.....	3
Figura 2b. Estruturas molecular da quitosana.....	3
Figura 3. Representação ilustrativa de um hidrogel de quitosana ionicamente interligado.....	6
Figura 4. Representação ilustrativa de um hidrogel com formação de complexo de polieletrólitos.....	7
Figura 5a. Representação ilustrativa de cadeias de quitosana interligadas entre si.....	7
Figura 5b. Representação ilustrativa de cadeias de quitosana interligadas com outro polímero.....	7
Figura 5c. Representação ilustrativa de cadeias de quitosana interligadas entre si contendo outro polímero.....	7
Figura 6. Comportamento reológico de fluídos newtonianos.....	8
Figura 7. Comportamento reológico de fluidos não-newtonianos pseudoplásticos.....	9
Figura 8. Comportamento reológico de fluidos não-newtoniano plásticos.....	9
Figura 9. Comportamento reológico de fluidos não-newtoniano dilatantes.....	10
Figura 10. Estrutura química do ácido lactobiônico.....	11
Figura 11. Camadas da pele e detalhes da camada córnea.....	12
Figura 12a. Corneócitos presentes no extrato córneo.....	12
Figura 12b. Mecanismo de ação do ácido lactobiônico que provoca a diminuição da coesão entre os corneócitos.....	12
Figura 13. Penetração das nanopartículas nas camadas mais profundas da pele.....	14
Figura 14. Esquema para preparação de vesículas lipossômicas pela evaporação em fase reversa.....	14
Figura 15. Registro fotográfico do hidrogel no dia de sua preparação.....	27
Figura 16. Registro fotográfico do hidrogel após 30 dias de sua preparação.....	27
Figura 17. Registro fotográfico do hidrogel após 60 dias de sua preparação.....	27
Figura 18. Registro fotográfico do hidrogel de quitosana e do hidrogel comercial.....	29
Figura 19. Variação da viscosidade com a taxa de cisalhamento do hidrogel referente a primeira medida de viscosidade.....	31

Figura 20. Variação da viscosidade com a taxa de cisalhamento do hidrogel referente a última medida de viscosidade.....	31
Figura 21. Tensão de cisalhamento em função da taxa de cisalhamento referente a primeira medida de viscosidade do hidrogel.....	32
Figura 22. Tensão de cisalhamento em função da taxa de cisalhamento referente a última medida de viscosidade do hidrogel.....	33
Figura 23. Variação da viscosidade do hidrogel ao longo de 60 dias.....	34
Figura 24. Representação gráfica dos sistemas da perda de massa por evaporação de água.....	36
Figura 25. Planta industrial dos equipamentos necessários para a produção do produto em escala industrial.....	39

Lista de Quadros e Tabelas

Quadro 1. Patentes internacionais aplicando gel de quitosana.....	15
Quadro 2. Composição, propriedades e preços de produtos similares a formulação proposta vendidos comercialmente em volumes de 20 mL.....	41
Tabela 1. Fontes naturais de quitina e quitosana.....	4
Tabela 2. Principais aplicações da quitosana.....	5
Tabela 3. Resultados da análise organoléptica após a preparação.....	26
Tabela 4. Análise organoléptica do hidrogel de quitosana e do hidrogel comercial.....	28
Tabela 5. Variação do pH do hidrogel ao longo de 60 dias.....	29
Tabela 6. Valores de pH medidos do hidrogel de quitosana e do hidrogel comercial.....	30
Tabela 7. Comparação da variação da viscosidade com a taxa de cisalhamento do três diferentes sistemas.....	35
Tabela 8. Quantidade de matérias-primas necessárias para a produção do produto.....	37
Tabela 9. Preço das matérias-primas vendidas pelos fornecedores de acordo com a quantidade.....	40
Tabela 10. Preço de cada matéria-prima para produção de 2000 L de produto no reator e para 50 mL de produto envazado.....	41

Sumário

1. Apresentação.....	1
2. Estado da Arte.....	3
2.1. Quitosana.....	3
2.2. Hidrogéis de Quitosana.....	6
2.2.1 Caracterização de hidrogéis por análise viscosimétrica.....	7
2.3 Ácido Lactobiônico.....	10
2.4 Lipossomas.....	13
3. Situação atual.....	15
4. Objetivos.....	18
4.1. Objetivo geral.....	18
4.2. Objetivos específicos.....	18
5. Proposta tecnológica.....	19
5.1. Escolha dos materiais para elaboração da formulação.....	19
5.2. Preparação do sistema.....	19
5.3. Mecanismo de ação da formulação elaborada.....	20
5.4. Caracterização do hidrogel preparado.....	20
5.5. Estimativa da produção do hidrogel em escala industrial.....	20
6. Parte experimental.....	22
6.1. Materiais.....	22
6.1.1. Quitosana.....	22
6.1.2. Ácido lactobiônico.....	22
6.1.3 Lipossomas.....	22
6.2. Equipamentos.....	23
6.3. Métodos.....	23
6.3.1. Preparação dos lipossomas.....	23
6.3.2. Preparação do hidrogel de quitosana.....	23
6.3.3. Caracterização do hidrogel de quitosana.....	24
6.3.3.1. Análise Organolética.....	24
6.3.3.2. Avaliação do pH.....	24
6.3.3.3. Viscosimetria.....	24
6.3.3.4. Avaliação do poder umectante do ácido lactobiônico no hidrogel....	25

7. Resultados e discussão.....	26
7.1. Análise organoléptica.....	26
7.2. Avaliação do pH.....	29
7.3. Viscosimetria.....	30
7.3.1. Determinação do comportamento viscosimétrico.....	30
7.3.2. Avaliação da estabilidade.....	33
7.3.3. Comparação com hidrogel comercial.....	34
7.4. Avaliação do poder umectante.....	35
8. Fabricação do produto em escala industrial.....	37
8.1. Matérias primas.....	37
8.2. Processo industrial.....	38
8.3. Custo final do produto.....	40
9. Conclusões.....	43
10. Referências.....	45

1. Apresentação

A quitosana é um derivado da quitina, encontrada na carapaça de crustáceos, insetos ou nas paredes celulares de fungos¹. Ela é obtida pela desacetilação parcial ou total da quitina, fornecendo como produto um polímero amino-substituído solúvel em soluções aquosas ácidas (Figura 1). Nessa condição, a quitosana contém grupos amino protonados e pode, assim, ser caracterizada como um polieletrólito que tem a capacidade de ligar-se fortemente a moléculas de caráter aniônico². Devido ao seu caráter básico e a sua biodegradabilidade, esse polímero vem despertando interesses nas mais variadas aplicações.

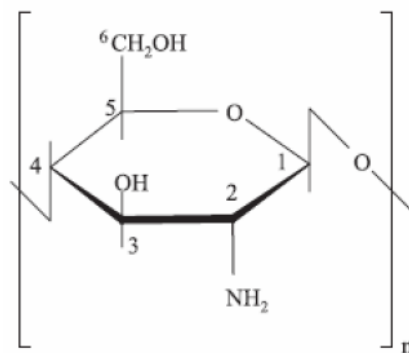


Figura 1. Fórmula estrutural do anel glicopiranosídico na unidade monomérica representativa da quitosana².

Interpenetrações e/ou reticulações entre cadeias poliméricas individuais deste polímero na presença de soluções aquosas ácidas permitem a formação de dispersões viscosas denominadas hidrogéis. Estes são redes tridimensionais que absorvem grandes quantidades de água enquanto permanecem insolúveis devido a interligações entre as cadeias individuais do polímero².

Os hidrogéis têm sido aplicados em lubrificação de cateteres, ultrassonografia e preparações para pele e cabelos como base para a incorporação de substâncias ativas³. A formação de hidrogéis de quitosana ocorre em valores de pH inferiores a 6,0, por isso, para sua dispersão, é necessário promover a acidificação do meio. Para que não haja agressão à pele, são preferidos ácidos fracos como o ácido cítrico (pK_{a1} 3,13, pK_{a2} 4,76 e pK_{a3} 6,40).

Atualmente, existem novos ácidos disponíveis comercialmente, como o ácido lactobiônico, que vem sendo utilizado como um ingrediente cosmético com propriedade rejuvenescedora, antioxidante e cicatrizante. Além de ser mais suave que os alfa-hidroxiácidos (AHA), ele normaliza a renovação celular e exerce efeito rejuvenescedor, com menor irritação da pele. A galactose presente na sua estrutura confere propriedade cicatrizante

a este ácido, tornando-o eficaz em produtos para peles acnéicas, sensíveis e danificadas por esfoliantes químicos⁴.

Em virtude disso, um dos objetivos deste trabalho foi a elaboração de um gel de quitosana empregando-se como agente acidificante o ácido lactobiônico visando aplicação cosmeceútica. Para tal, diferentes quantidades de quitosana e ácido lactobiônico foram estudadas. Os géis preparados foram avaliados quanto ao pH, às características viscosimétricas, às propriedades organolépticas e ao poder umectante ao longo de 60 dias.

Além da utilização do ácido lactobiônico para a dispersão da quitosana, buscou-se modular a viscosidade dos géis através da adição de lipossomas. Estudos recentes demonstraram que a incorporação de nanoelementos em géis, cremes e xampus melhoram as propriedades viscosimétricas destes produtos⁵. Os lipossomas são vesículas fosfolipídicas que conferem propriedades sensoriais superiores aos produtos que os contêm, além de promoverem a penetração de ativos através da pele⁶.

2. Estado da Arte

2.1 Quitosana

A quitosana é um polímero classificado como polissacarídeo pseudonatural obtido pela desacetilação alcalina da quitina. O polissacarídeo quitina constitui o segundo polímero orgânico natural mais abundante do planeta⁷ e é encontrado na natureza na carapaça de crustáceos, principalmente camarões e caranguejos². Quimicamente, a quitina é inerte e insolúvel com grupos acetila laterais (Figura 1.a). Quando estes grupos são modificados por *N*-desacetilação, obtêm-se a quitosana (Figura 1.b) que é reativa e solúvel em ácidos fracos¹. A quitosana foi identificada pela primeira vez em 1884 e atualmente é o polímero natural mais importante depois da celulose⁸. Este biopolímero apresenta características como: caráter básico (atribuído por grupamentos amina nas unidades repetidas que impõe uma natureza catiônica), biodegradabilidade (devido à ação de quitinases, enzimas que quebram as ligações glicosídicas da molécula), baixa toxicidade, capacidade bacteriostática e propriedades formadoras de gel².

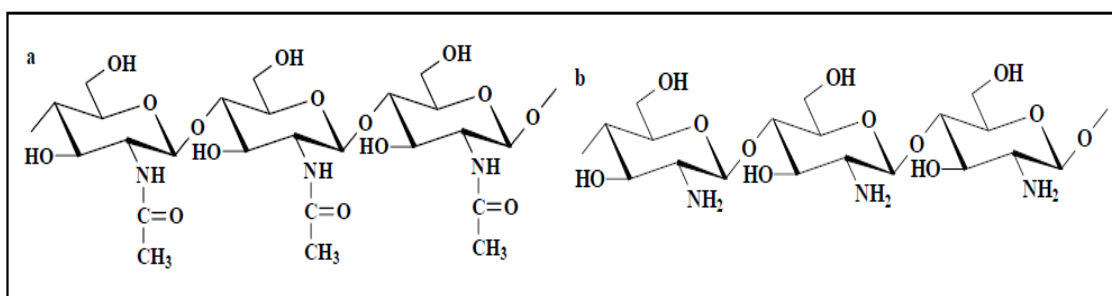


Figura 2. Estruturas moleculares de quitina (a) e quitosana (b)².

A obtenção industrial da quitina se dá pela extração de fontes naturais (Tabela 1), principalmente das cascas dos crustáceos. A quitina pode ser utilizada na forma de filme, pó ou fibra e possui diversas aplicações como tratamento de efluentes, biosensores, indústria farmacêutica², alimentícia e têxtil; porém, sua maior aplicação encontra-se na produção de quitosana, que presta inúmeras aplicações⁹.

Tabela 1. Fontes naturais de quitina e quitosana⁹.

Animais Marinhos	Insetos	Micro-organismos
Anelídeos		
Moluscos		Algas verdes
Celenterados	Escorpiões	Leveduras
Lagosta	Aranhas	Fungos
Camarão	Formigas	Esporos
Caranguejo	Besouros	Algas Marrons
Krill		

Os grupos acetila predominam nas cadeias de quitina, enquanto a quitosana contém mais grupos desacetilados. Considera-se que a quitina converteu-se a quitosana quando mais de 50% das unidades monoméricas apresentam-se desacetiladas², ou seja, quando há conversão de mais de 50% de grupos acetil a grupamentos amino. Assim, a proporção entre o número de unidades desacetiladas e o número de unidades acetiladas em uma mesma molécula é chamada de grau de desacetilação (GD).

O grau de desacetilação (GD) está relacionado com o processo e as condições de reação de obtenção da quitosana a partir da quitina¹⁰. A técnica mais utilizada para a preparação da quitosana é através do refluxo alcalino da quitina por várias horas, com o uso de NaOH 50% e sob aquecimento. Variando o tempo de refluxo pode se obter quitosanas de diferentes massas molares e diferentes GD².

A quitosana é insolúvel na maioria dos solventes orgânicos, mas dissolve em soluções aquosas de ácidos orgânicos e inorgânicos onde os átomos de nitrogênio dos grupos amino são protonados a valores de pH inferiores a 5,5¹¹ sendo que, em alguns casos, também ocorre a dissolução em pH em torno de 6,0. Cargas positivas nos nitrogênios tornam o polímero um polieletrólito catiônico capaz de se ligar fortemente a moléculas de caráter aniônico. Esta propriedade está diretamente ligada ao grau de desacetilação, pois quanto mais grupos amino estiverem presentes ao longo das cadeias poliméricas, maior será a sua solubilidade e o conseqüente “poder catiônico”.

Comercialmente, a massa molar da quitosana varia entre 80.000 e 180.000 g/mol e está dividida em polímero de baixa massa molecular (entre 80.000 a aproximadamente 110.000 g/mol), média massa molecular (entre 120.000 e 150.000 g/mol) e alta massa molecular (acima de 150.000 g/mol)².

As propriedades diferenciadas da quitosana determinam sua possibilidade de uso nas mais distintas áreas. A Tabela 2 relaciona a função da quitosana em diferentes áreas de aplicação.

Tabela 2. Principais aplicações da quitosana².

Área de aplicação	Função
Cosméticos	Encapsulamento de fragrâncias, pigmentos e ingredientes ativos.
	Umectante e tonificante para pele.
	Produtos dentários (cremes dentais).
	Agente cicatrizante.
	Tratamento de acne.
	Redutor de eletricidade do cabelo.
Bio-farmacêuticos	Imunológico.
	Antitumoral.
	Hemostático e anticoagulante.
	Propriedades cicatrizantes.
	Agente hipotensor.
	Propriedade bactericida e fungicida.
Agricultura	Aumento da função biológica de defesa em plantas.
	Material biocompatível e absorvível em tecidos animais e vegetais.
	Revestimento de sementes.
	Atividade antimicrobiana e fungicida.
	Modulador do tempo de liberação de fertilizantes e/ou nutrientes no solo.
Tratamento da água e do lixo	Clarificante e floculante.
	Removedor de íons metálicos.
	Redutor de odores.
Alimentos	Fibras dietéticas.
	Redutor de colesterol.
	Estabilizante e espessante para molhos.
	Conservante, bacteriostático e revestimento para frutas.
	Absorção de gorduras.
Polpa e papel	Aditivo para papel fotográfico e comum.

2.2 Hidrogéis de Quitosana

A quitosana pode ser usada em cosméticos na forma de hidrogel, principalmente devido à sua biocompatibilidade².

Os hidrogéis são redes tridimensionais de polímeros que podem intumescer em meio aquoso ou fluido biológico e reter uma grande quantidade de água na sua estrutura sem se dissolver. Por causa da presença de certos grupos funcionais ao longo das cadeias do polímero, os hidrogéis são frequentemente sensíveis às condições do ambiente como temperatura, pH e composição do solvente¹².

Uma variedade de polímeros hidrofílicos tem sido utilizada para preparar hidrogéis, dentre eles pode-se citar metilcelulose, hidroxietilcelulose, alginato de sódio e carboximetilcelulose sódica. Estes hidrogéis são usados para aplicação nos campos de farmácia, cosmética, medicina e biotecnologia particularmente para o tratamento de feridas, ativos cosméticos, incorporação de macromoléculas e suporte para a liberação de fármacos¹². Essas aplicações são possíveis devido aos hidrogéis apresentarem características como grau de intumescimento, cinética de absorção, permeabilidade do soluto, sensibilidade às variações de pH, ausência de interações hidrofóbicas e características de desempenho *in vivo* favoráveis.

Os hidrogéis poliméricos de quitosana podem ser classificados segundo o tipo de ligação entre as cadeias poliméricas, isto é, hidrogéis químicos e hidrogéis físicos². Hidrogéis físicos são formados por várias ligações reversíveis divididas em interações iônicas como em hidrogéis reticulados ionicamente (Figura 3) e polieletrólitos complexos (Figura 4), ou ainda interações secundárias como no caso de hidrogéis complexados. Hidrogéis químicos são formados por ligações cruzadas covalentes (Figura 5)¹³.

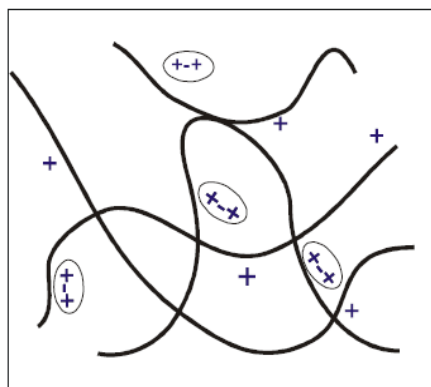


Figura 3. Representação ilustrativa de um hidrogel de quitosana ionicamente interligado².

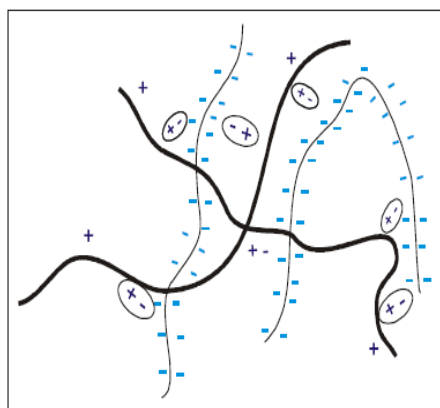


Figura 4. Representação ilustrativa de um hidrogel com formação de complexos de polieletrólitos².

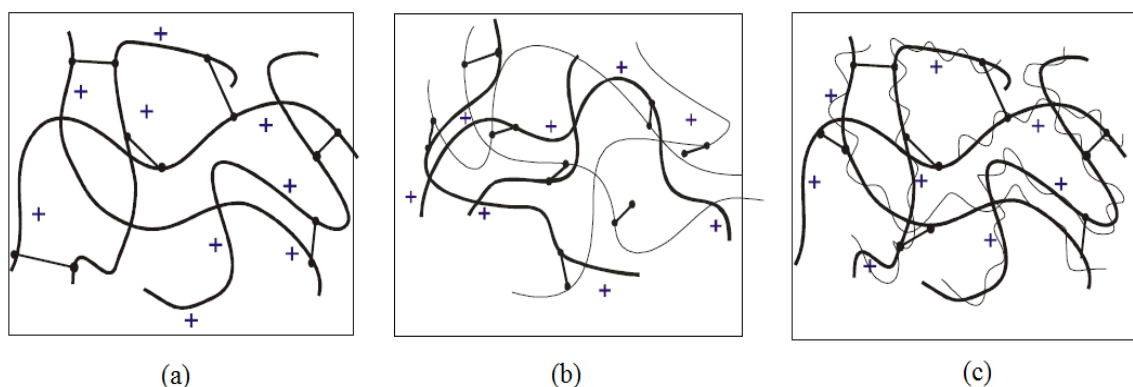


Figura 5. Representação ilustrativa de cadeias de quitosana interligadas (a) entre si (b) com outro polímero (c) entre si contendo outro polímero².

Em hidrogéis de quitosana obtidos por meio da dispersão do biopolímero em meio aquoso ácido, e posterior agitação, interações secundárias são estabelecidas entre as cadeias do polímero. Este método determina a formação de géis caracterizados por ausência de resistência mecânica, tendência à dissolução e insensibilidade a variações do pH e da temperatura². Devido a estas limitações, diferentes tipos de hidrogéis de quitosana estão sendo estudados.

2.2.1 Caracterização de hidrogéis por análise viscosimétrica

A viscosimetria tem sido assunto de grande e crescente importância para as indústrias cosméticas e farmacêuticas, tendo em vista que a consistência e o espalhamento dos produtos

devem ser reproduzidos de lote para lote, assegurando a qualidade tecnológica do produto acabado.

A viscosidade de um fluido traduz a sua resistência ao fluxo ou movimento. É a medida da fricção interna de um fluido, a qual se torna aparente pela existência de movimento entre diferentes camadas do fluido. A força necessária para provocar esse movimento chama-se cisalhamento². A viscosidade pode ser determinada, segundo a equação:

$$\eta = \tau / \gamma$$

onde η é a viscosidade, τ é a tensão de cisalhamento e γ é a taxa de cisalhamento.

O comportamento mecânico dos materiais pode ser definido relacionando a tensão de cisalhamento com a taxa de cisalhamento, onde a taxa de cisalhamento é a força aplicada a uma área da interface entre a superfície móvel e o líquido, provocando, assim, um fluxo nas camadas do líquido e a tensão de cisalhamento é a tensão de resistência ao fluxo provocado pela taxa². Para fluidos newtonianos (Figura 6.a), a relação entre estes dois parâmetros origina uma reta linear iniciando na origem e a relação entre a viscosidade e a taxa de cisalhamento origina uma reta (Figura 6.b).

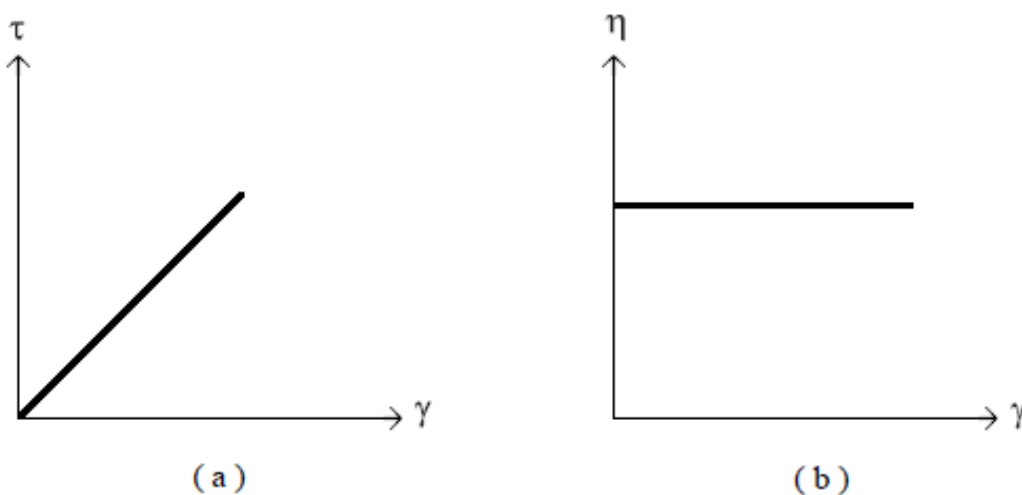


Figura 6. Comportamento reológico de fluidos newtonianos, onde (a) representa a relação linear entre tensão de cisalhamento e taxa de cisalhamento e (b) representa a relação entre viscosidade e taxa de cisalhamento, em que a viscosidade se mantém constante com aumento de γ .

Se a relação entre taxa e tensão de cisalhamento não tiver caráter linear, o fluido é não-newtoniano e pode ser classificado como: pseudoplástico (Figura 7), onde a viscosidade diminui com o aumento da taxa de cisalhamento; plástico (Figura 8), no qual o fluido se comporta como um sólido em condições estáticas; e dilatantes (Figura 9), onde a viscosidade aumenta com a taxa de cisalhamento.

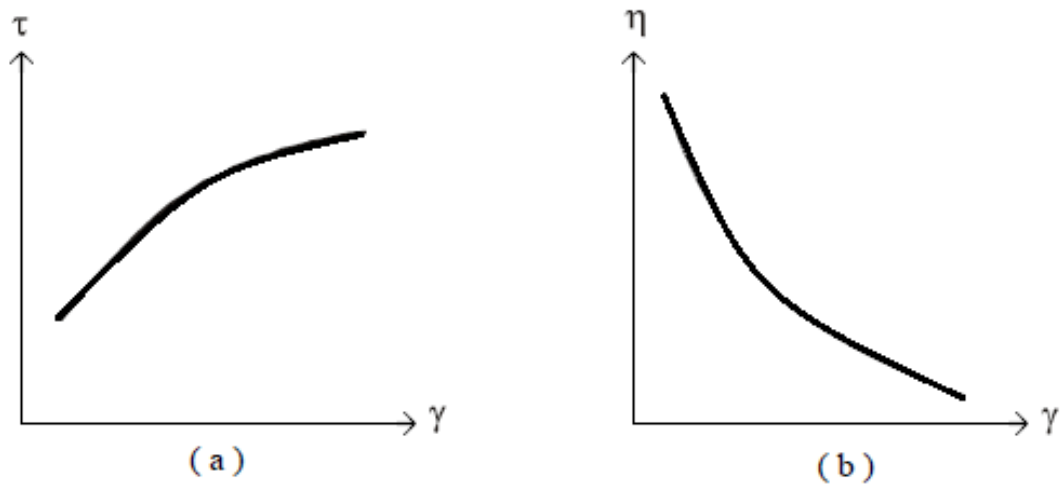


Figura 7. Comportamento reológico de fluidos não-newtonianos pseudoplásticos, onde τ aumenta com o aumento de γ (a) e a diminuição da viscosidade com aumento da taxa de cisalhamento (b).

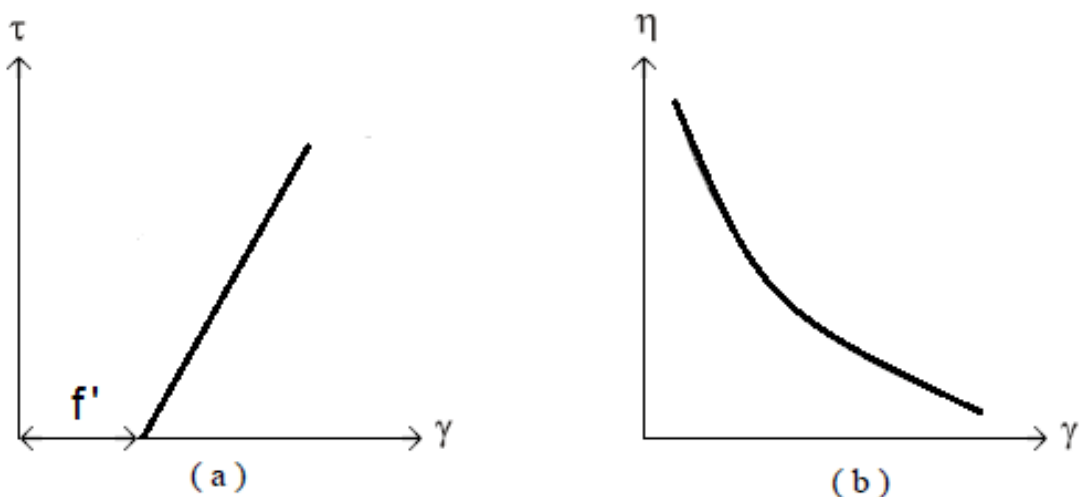


Figura 8. Comportamento reológico de fluidos não-newtonianos plásticos. (a) aplicação de tensão antes que qualquer fluxo seja induzido (f'). (b) Diminuição da viscosidade η em função da taxa de cisalhamento γ .

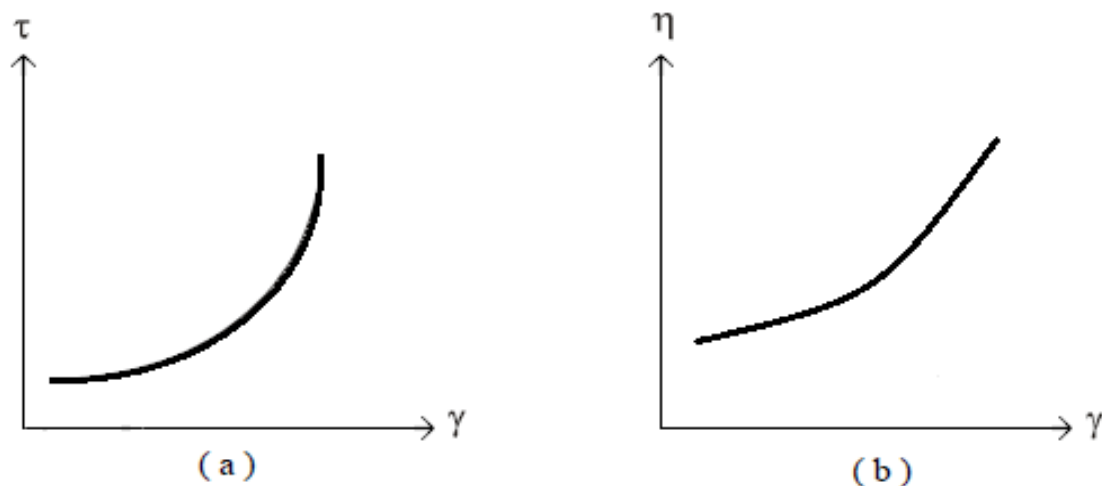


Figura 9. Comportamento reológico de fluidos não-newtonianos dilatantes, onde τ (a) e η (b) aumentam exponencialmente com o aumento da taxa de cisalhamento γ .

As características viscosimétricas são propriedades importantes a serem consideradas na fabricação, envase, estocagem e aplicação de produtos de uso tópico. Cada categoria de produto deve apresentar, assim, um comportamento viscosimétrico adequado à aplicação respectiva, sendo conveniente conhecer as velocidades de deformação das operações a que vão estar sujeitas¹⁴. Para as formulações dermocosméticas, como hidrogéis e cremes, o fluxo pseudoplástico é o mais comum.

2.3 Ácido Lactobiônico

O ácido lactobiônico ou ácido 4-O-beta-D-galactopiranosil-D-glucônico é um ácido orgânico obtido a partir da oxidação química ou microbiana da lactose¹³. Este ácido é composto por uma molécula de galactose unida a outra de gluconolactona (ou ácido glucônico) através de uma ligação covalente¹⁵ e possui pKa de 3,8⁴. Sua estrutura química é apresentada na Figura 10.

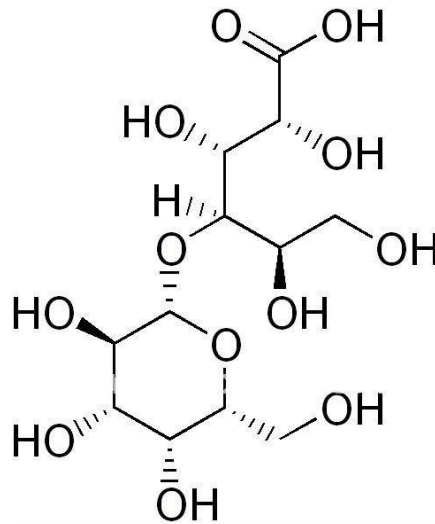


Figura 10. Estrutura química do ácido lactobiônico.

A unidade de gluconolactona pertence ao grupo dos polihidroxiácidos e exerce comprovados benefícios sobre a pele. Já a galactose é um açúcar endógeno utilizado pelo organismo na síntese glicosaminoglicanas e colágeno¹⁵.

O ácido lactobiônico é classificado como um poli-hidroxiácido, isto é, um ácido carboxílico que possui grupamento hidroxila. As interações destes ácidos com a pele ocorrem geralmente através dos seus grupos funcionais, como o ácido carboxílico e a hidroxila alcoólica. Na maioria das formulações, esses ácidos são neutralizados com bases orgânicas ou inorgânicas para aumentar o pH de 2 para 3 a 5, já que seus pH iniciais são muito baixos para a pele¹⁶.

O mecanismo de ação dos poli-hidroxiácidos ocorre na camada córnea (Figura 11), onde pequenas concentrações destes ácidos diminuem a coesão entre os corneócitos, provocando uma leve descamação da pele (Figura 12)¹⁶. Esta interação decorre das ligações de hidrogênio entre o ácido lactobiônico e os componentes da superfície das células (proteínas, glicopeptídeos, fosfolipídeos). Além disso, o pH ácido induzido nas camadas externas do estrato córneo, pelo tratamento com AHA durante várias horas, facilita a descamação. Assim, os poli-hidroxiácidos facilitam a esfoliação, resultando no aumento do metabolismo e diminuição da espessura do estrato córneo, uma vez que ocorre um desprendimento dos corneócitos¹⁷.

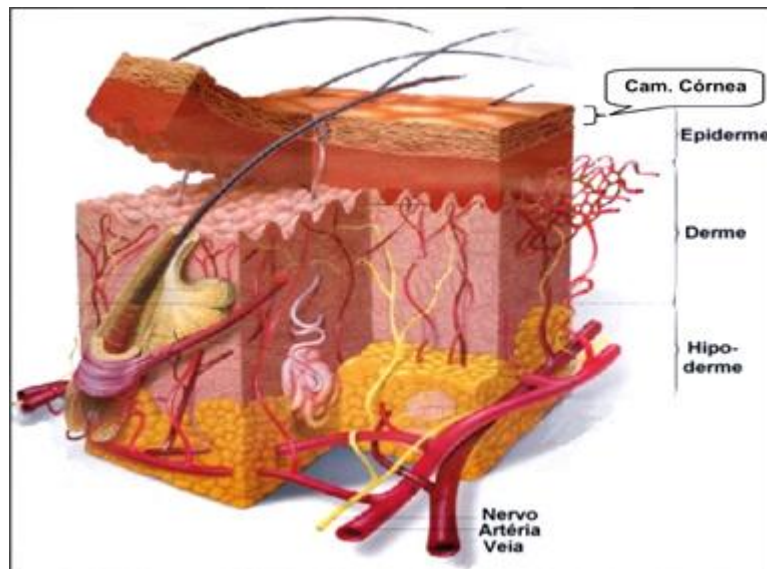


Figura 11. Camadas da pele e detalhes da camada córnea.

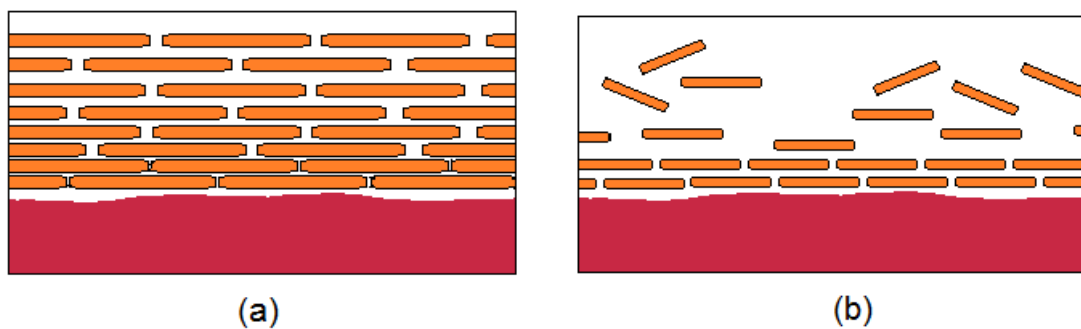


Figura 12. Corneócitos presentes no extrato córneo (a). Mecanismo de ação do ácido lactobiônico que provoca a diminuição da coesão entre os corneócitos (b).

Atualmente, o ácido lactobiônico está sendo usado pela indústria farmacêutica em formulações intravenosas de eritromicina e suplementos minerais. Porém, sua maior aplicação comercial é em fluidos conservantes de órgãos transplantados, devido à sua habilidade de suprimir a ação danosa dos radicais de oxigênio sobre o tecido armazenado⁴.

Um estudo referente à sua capacidade de retenção de água indica que o ácido lactobiônico é um umectante superior aos outros agentes higroscópicos comumente utilizados em cosmetologia. Outros testes comprovaram propriedades antioxidantes, benefícios cosméticos significativos em peles fotoenvelhecidas e hiperqueratóticas, melhora no turnover celular, na capacidade hidratante, na capacidade de cicatrização, melhora em fissuras cutâneas e na propriedade rejuvenescedora deste ácido¹⁵.

2.4 Lipossomas

Nanovesículas lipossômicas são estruturas coloidais compostas de um núcleo interno aquoso e uma ou mais camadas de lipídios, as lamelas, que são membranas formadas pela autoassociação de moléculas fosfolipídicas em bicamadas. De acordo com suas propriedades físico-químicas, estas estruturas autoorganizadas hábeis para encapsular e transportar diferentes substâncias oferecem ampla aplicação nas mais variadas áreas¹.

Os lipídios que constituem as lamelas dos lipossomas são classificados como moléculas anfifílicas, isto é, formadas por longas cadeias apolares ligadas a uma extremidade polar. O efeito hidrofóbico exercido nas cadeias apolares, quando estas entram em contato com um meio polar, é a força que direciona a estruturação das bicamadas de lipídios. Apesar dessa agregação em bicamadas constituir a configuração de menor energia livre, os lipossomas não estão em equilíbrio termodinâmico devido à sua forma esférica. Por isso, sua estabilidade relativa irá depender do meio em que se encontram e de sua composição¹.

Estudos comprovam que quando nanoelementos são adicionados a bases cosméticas, as mesmas adquirem maior área de espalhamento e viscosidade. Particularmente para o caso de lipossomas, este efeito de aumento na espalhabilidade e viscosidade ocorrem provavelmente devido as propriedades moleculares (presença de lipídeos em sua estrutura) e estruturais (nanovesículas contendo núcleo aquoso) dos lipossomas interagirem melhor com a base cosmética resultando em uma melhor aderência durante sua aplicação na pele².

Outra vantagem do uso de nanopartículas em géis e cremes cosméticos está no fato de que por serem de pequena dimensão conseguem penetrar facilmente através da epiderme e fornecer os nutrientes até camadas mais profundas da pele⁶, como mostra a Figura 13. No caso dos lipossomas, por serem constituídos por fosfolípidios, o nosso corpo reconhece este composto natural, o que significa uma maior capacidade de biocompatibilidade.

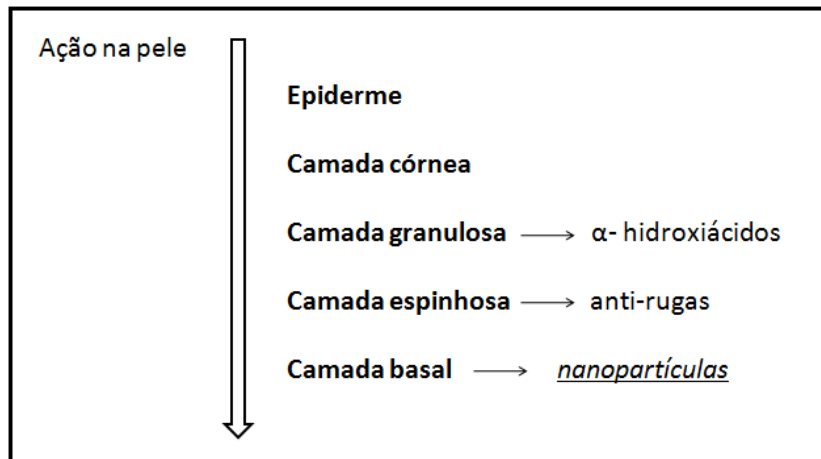


Figura 13. Penetração das nanopartículas nas camadas mais profundas da pele.

No presente trabalho, as nanovesículas lipossômicas utilizadas como nanoelementos foram preparadas pelo método da evaporação em fase reversa (figura 14). Neste método, os fosfolipídios são dissolvidos em um solvente orgânico e uma solução aquosa é então adicionada formando duas fases não miscíveis. A fase polar dos fosfolipídios é atraída pela fase aquosa e se depositam na fase orgânica/fase aquosa; o sistema é colocado no ultrassom e uma emulsão de micelas reversas água /óleo é formada; a emulsão é então submetida à evaporação do solvente orgânico em um evaporador rotatório; as micelas reversas concentram e suas membranas rompem, formando um gel líquido cristalino; sob agitação e adição de água, os lipossomas são formados pela autoassociação dos lipídios em duplas camadas¹.

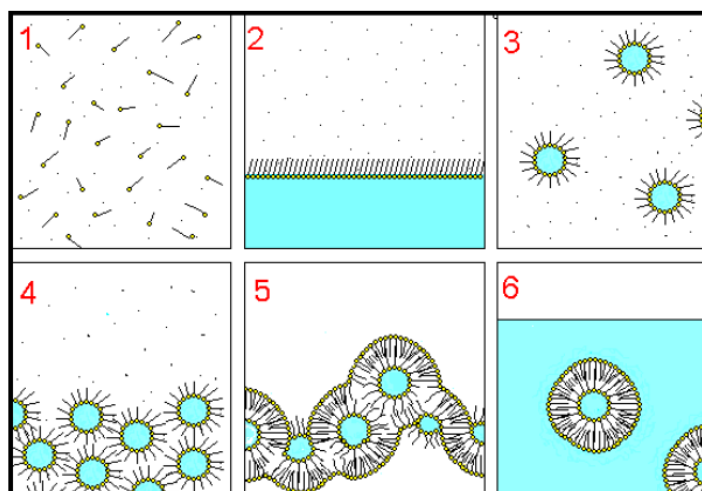


Figura 14. Esquema para preparação de vesículas lipossômicas pela evaporação em fase reversa¹.

3. Situação atual

As patentes internacionais listadas no Quadro 1 mostram as principais propostas de utilização de hidrogéis de quitosana como componentes em formulações para medicamentos e cosméticos nos últimos dez anos.

Não foram encontradas patentes propondo a utilização de hidrogéis de quitosana juntamente com ácido lactobiônico para produtos cosméticos e farmacêuticos, como é proposto neste trabalho.

Assim, a proposta tecnológica é inovadora na medida em que sugere a formulação de um gel cosmético para a pele com propriedades rejuvenescedora, antioxidante e cicatrizante, contendo quitosana e ácido lactobiônico associado à nanopartículas lipossômicas.

Quadro 1. Patentes internacionais aplicando gel de quitosana.

Área	Materiais	Reivindicação	Autores
Cosméticos	Quitosana Agente reticulante	Gel para proteção e revestimento de tecidos corporais, de modo que, quando revestido em um tecido ou estrutura, a mistura vai formar uma camada protetora de gel em menos de 30 minutos.	Maria Gonzalez Nieves; Tijisma Edze Jan. 2011.
	Quitosana Xiloglucano	Formulação de produtos para cuidados pessoais, como protetor solar e creme hidratante.	Abraão Tholathemia; Ghandroth Kalyad Simi. 2010.
	Extrato alcoólico de placenta e de ovário Quitosana Óleos essenciais	Elaboração de uma loção para o rejuvenescimento da pele. Os efeitos da loção sobre a pele é rejuvenescedor, regenerador, tônico, antisséptico, ação hidratante, ação relaxante e sedativo total. A loção em questão poderia ser aplicada também como pós barba e como removedor de maquiagem.	GN Ogudina, etal. 2004.

Quadro 1. Patentes internacionais aplicando gel de quitosana (continuação).

Área	Materiais	Reivindicação	Autores
Farmacêutica	Quitosana Portulaca Pantenol	Composição farmacêutica destinada a deixar uma película protetora sobre a pele com propriedades curativas hidratantes. Adequado para uso em pele irritada e queimaduras.	Ariel Nisis Shaul Hasson. 2010.
	Dihydroquerce tin Glicerina Óleo linhaça Quitosana	Agente de cura para feridas.	Chuprikov Valerij Ivanovich, etal.2010.
	Álcool polivinílico Quitosana	Preparação de uma esponja aderente com propriedade anti-inflamatória. No método de preparação, microesferas gel de quitosana são fixadas na parede interna de uma esponja embebida com uma solução anti-inflamatória.	Xiuju Zhang, etal. 2009
	Quitosana	Adicionaram-se em um gel espumado de quitosana medicamentos antimicrobianos, a fim de reduzir o risco de infecções microbianas nos ferimentos.	George H Scherr. 2007.
	Quitosana	Método de controle para a liberação de medicamentos. Permite que o medicamento seja imobilizado em gel de quitosana, mantendo sua tividade, biocompatibilidade e degradabilidade.	Koto Kyoko, etal. 2005.
	Vitamina E Quitosana	Medicamento com efeito cicatrizante de feridas compreendendo um agente estimulante da epitelização.	Gitlin IG, etal. 2005.
	Quitosana	Método para eliminar óleos e gorduras alimentares do corpo. Consiste em fixar e revestir o óleo e a gordura em uma emulsão de gel de quitosana para posterior eliminação.	Akira Matsunaga. 2004.
	Quitosana	Gel de quitosana em uma composição biologicamente ativa que estimula a cura de feridas superficiais. Também elimina a irritação da pele e restaura rapidamente a função cutânea.	Majer B. 2003.

Quadro 1. Patentes internacionais aplicando gel de quitosana (continuação).

Área	Materiais	Reivindicação	Autores
Médica	Hidroxiapatita sintética Quitosana Adgelon	Preparação aplicada para a prevenção e tratamento de regeneração fisiológica e reparadora do tecido ósseo e cartilagem articular.	Ikramovich Astemir Shajkhaliev, etal. 2010.
	Quitosana	Composição antitumoral que pode suprimir o crescimento de um tumor, sem trazê-lo em contato com o mesmo, simplesmente arranjando-o perto do tumor.	Ishihara Masayuki, etal. 2010.

4. Objetivos

4.1 Objetivo geral

Obtenção de um gel de quitosana empregando-se como agente acidificante o ácido lactobiônico visando aplicação cosmeceútica. Esse hidrogel também deve apresentar características viscosimétricas e de espalhabilidade semelhantes à hidrogéis comerciais, através da incorporação de lipossomas em sua formulação.

4.2 Objetivos específicos

- Elaboração de uma formulação com proporções convenientes de quitosana/ ácido lactobiônico;
- Incorporação de lipossomas ao hidrogel;
- Análise das propriedades organolépticas da formulação;
- Avaliação do pH do sistema ao longo do tempo;
- Determinação das propriedades viscosimétricas do sistema elaborado;
- Avaliação do comportamento viscosimétrico do hidrogel ao longo de 60 dias;
- Estimativa do poder umectante do ácido lactobiônico na amostra;
- Obtenção de uma formulação do hidrogel para uma escala industrial.

5. Proposta tecnológica

Este trabalho propõe uma pesquisa inovadora para a elaboração de uma formulação cosmética composta de quitosana, ácido lactobiônico e lipossomas. Considerando que a aplicação sobre a pele requer o controle de certos parâmetros relativos ao produto, experimentos de caracterização da formulação foram realizados. Os experimentos consistiram na verificação da estabilidade, das características viscosimétricas e medida de pH. Para avaliar a viabilidade comercial dessa formulação, a mesma foi comparada com um produto disponível no mercado. Buscou-se obter características similares a esta formulação comercial já conhecida.

5.1 Escolha dos materiais para elaboração da formulação

A quitosana é a base da formulação proposta, sendo o seu principal componente, dessa forma o conhecimento de suas características é fundamental para a compreensão e formulação do sistema. As cargas positivas da quitosana interagem com tecidos negativamente carregados, tais como pele e cabelo. Essa capacidade bioadesiva da quitosana é o principal fator para o seu uso em cosméticos, além de sua biodegradabilidade e biocompatibilidade. A dissolução da quitosana em meio ácido origina géis que podem ser utilizados como biomateriais. Fatores como pH do solvente, concentração e peso molecular da quitosana estão diretamente relacionados à viscosidade do gel obtido.

O ácido lactobiônico tem propriedades rejuvenescedoras, antioxidantes e cicatrizantes. Essa substância já mostrou em estudos que exerce efeito rejuvenescedor sem irritar a pele.

Lipossomas são estruturas coloidais compostas de um núcleo interno aquoso e uma ou mais camadas de lipídios, as lamelas. Estudos anteriores comprovam que esses nanoelementos aumentam a área de espalhamento e a viscosidade de bases cosméticas, além de facilitar a penetração de produtos na pele.

5.2 Preparação do sistema

A proposta tecnológica deste trabalho resume-se na união de uma quantidade específica de quitosana com uma solução aquosa de ácido lactobiônico a fim de se obter um hidrogel carregado positivamente através da protonação da quitosana no meio ácido. Além da

protonação e formação do hidrogel, o ácido lactobiônico tem como função acrescentar propriedades específicas a base cosmética elaborada, como: características rejuvenescedoras, antioxidantes e cicatrizantes.

Após a elaboração do hidrogel, o mesmo propõe-se o enriquecimento da base com uma quantidade de lipossomas. Esses nanoelementos têm a finalidade de melhorar as propriedades físicas da formulação, além de aumentar a penetração de substâncias ativas na epiderme⁵.

5.3 Mecanismo de ação da formulação elaborada

O hidrogel carregado positivamente age como uma base cosmética. Quando aplicado sobre a epiderme vai ocorrer uma atração entre a carga positiva do hidrogel e a carga negativa da pele. Como consequência desta interação irá se formar uma camada protetora transparente sobre a epiderme que irá permitir que o ácido lactobiônico desempenhe seu mecanismo de ação por mais tempo.

O ácido lactobiônico é classificado como poli-hidroxiácido. O mecanismo de ação destes ácidos ocorre na camada córnea, onde estes diminuem a coesão entre os corneócitos, provocando uma leve descamação ou esfoliação da pele. Esta agressão resulta em um aumento da síntese e do metabolismo do DNA basal e consequente rejuvenescimento e cicatrização da pele.

5.4 Caracterização do hidrogel preparado

O sistema elaborado foi caracterizado a fim de possibilitar uma possível aplicação comercial. Dentro deste contexto, experimentos como análise organoléptica, determinação do pH, acompanhamento da estabilidade do sistema ao longo do tempo, avaliação do comportamento viscosimétrico do fluido e capacidade umectante do ácido lactobiônico na formulação foram realizadas e comparadas com um gel comercialmente vendido.

5.5 Estimativa da produção do hidrogel em escala industrial

Fatores como viabilidade econômica, equipamentos e quantidade de matérias-primas foram estudados e analisados com o objetivo de apresentar uma proposta para a produção em

uma escala maior. Este processo é denominado transferência de escala e envolve a fabricação do produto em escala industrial, acompanhando os ajustes necessários para a obtenção das especificações determinadas durante o processo de desenvolvimento do produto em escala laboratorial.

6. Parte Experimental

O procedimento experimental do presente trabalho foi realizado no Laboratório de Instrumentação e Dinâmica Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

6.1. Materiais

6.1.1 Quitosana

A modificação dos grupos acetila laterais da quitina por *N*-acetilação origina a quitosana a qual, diferentemente da quitina, é reativa e solúvel em soluções aquosas ácidas onde os átomos de nitrogênio são protonados a valores de pH menores que 5,5². A solubilidade da quitosana estará intimamente relacionada com a quantidade de grupos amino protonados ($-\text{NH}_3^+$) na cadeia polimérica¹⁰. No presente trabalho, foi utilizada quitosana de médio peso molecular (~ 150.000 g/mol) com cerca de 75-85% de desacetilação, adquirida de Aldrich (Milwalkee, USA).

O hidrogel é formado pela solubilização do polímero quitosana em meio ácido, em condição específica de pH, no qual o sistema torna-se viscoso.

6.1.2 Ácido lactobiônico

O ácido lactobiônico foi fornecido pela Pharmanostra com procedência da China. Apresenta-se como um pó cristalino branco facilmente solúvel em água e com densidade aparente de 0,27 g/mL.

6.1.3 Lipossomas

Os lipossomas utilizados neste trabalho foram oriundos da L- α fosfatidilcolina de soja da Avanti Polar Lipids Inc. (Alabaster, USA). A composição de ácidos graxos é de 17% de ácido palmítico (16:0), 6% de ácido esteárico (18:0), 13% de ácido oléico (18:1), 59% de ácido linoléico (18:2) e 5% de ácido linolênico (18:3). A quantidade de ácido fosfatídico é, aproximadamente, 5%. O conteúdo de água determinado por titulação de Karl Fisher é 0,6%.

6.2 Equipamentos

- Agitador Magnético Fisatom, Brasil.
- Viscosímetro Brookfield modelo DV-II+ Pro, Estados Unidos.
- medidor de pH Digimet, Brasil.
- Centrífuga ALC, Itália.

6.3. Métodos

6.3.1 Preparação dos lipossomas

As nanovesículas lipossômicas foram preparadas pelo método da evaporação em fase reversa. Para preparação, uma porção de 60 mg de fosfatilcolina de soja foi dissolvida em 2,5 mL de acetato de etila em um balão de fundo redondo. Posteriormente, 400 µL de água destilada foram adicionados à solução, que em seguida foi submetida ao ultrassom por 2 minutos, fornecendo dispersões opalescentes e homogêneas de micelas reversas. O solvente orgânico foi então evaporado com um evaporador rotatório sob o vácuo por 25 minutos, formando um organogel que foi revertido em nanovesículas lipossômicas pela adição de 10 mL de água e agitação manual.

6.3.2 Preparação do hidrogel de quitosana

Pesou-se 1,5 g de quitosana e esta foi solubilizada em uma solução ácida com pH de aproximadamente 4,0 contendo 100 mL de água deionizada e 6 g de ácido lactobiônico. Deste processo origina-se a protonação dos grupos amino do polímero e, conseqüentemente, sua solubilização. Posteriormente, 0,12 g do conservante metilparabeno foi dissolvido sob aquecimento em 3 mL de glicerina e adicionado ao sistema com a função de evitar a proliferação de microorganismos com o decorrer do tempo. O sistema foi então homogeneizado por agitação magnética durante 30 minutos, aproximadamente. O hidrogel formado após a agitação foi deixado em repouso por 24 horas para hidratar e posteriormente

foi centrifugado por 30 minutos a 2500 rpm. Com uma pipeta, retirou-se todo o sobrenadante (hidrogel) das cubetas e o precipitado foi descartado.

Após a preparação do hidrogel, 5% (V/V) dos lipossomas foram adicionados, lentamente, sobre o mesmo sob agitação magnética, obtendo assim o produto final proposto no presente trabalho.

6.3.3 Caracterização do hidrogel de quitosana

6.3.3.1 Análise Organoléptica

As características organolépticas constituem a análise mais acessível para se avaliar a qualidade de uma preparação semi-sólida e para detectar alterações. O simples exame visual pode funcionar como um indicativo, por vezes perfeito, da homogeneidade da preparação¹⁸.

A cor e o aroma são dois indicativos seguros para avaliar o estado de conservação da preparação, isto é, uma mudança da cor ou um odor diferente, mais ou menos pronunciado, são indícios de que houve alteração no sistema¹⁸.

O hidrogel proposto foi colocado em um recipiente transparente e deixado a temperatura ambiente para sua análise visual ao longo de 60 dias.

6.3.3.2 Avaliação do pH

A determinação do pH de um sistema para aplicação cutânea constitui um parâmetro importante, uma vez que cada produto deve apresentar pH compatível com a região do corpo onde se aplica. A pele tem normalmente pH entre 4,2 e 5,6¹⁷ em razão das diferentes zonas do corpo apresentarem pH específicos. O pH natural da pele provém das secreções das glândulas apócrinas e endócrinas que conduzem à formação de uma película de proteção sobre toda a superfície cutânea, designada de filme hidrolipídico¹⁸.

As medidas de pH foram realizadas em um pHmetro digital calibrado com soluções tampões de pH 4 e 6,86 durante 60 dias.

6.3.3.3 Viscosimetria

As medidas de viscosidade realizadas neste trabalho foram feitas com o equipamento Viscometer Brookfield DV-II+Pro, utilizando o *spindle* SC4-31 com rampas de variação de velocidades, durante 60 dias.

As velocidades de rotação do *spindle* foram escolhidas com base em testes preliminares. O método escolhido consiste em um aumento da velocidade de 5 rpm a cada 60 segundos. Com o aparelho utilizado é possível obter o torque, a tensão de cisalhamento e a taxa de cisalhamento.

Neste trabalho, além das medidas de viscosidade, foi avaliado o comportamento reológico do hidrogel através da análise da tensão de cisalhamento do fluido e da taxa de cisalhamento fornecidos pelo aparelho.

6.3.3.4 Avaliação do poder umectante do ácido lactobiônico no hidrogel

Para esta análise, três diferentes meios solubilizantes para quitosana foram preparados. O primeiro meio continha 6% de ácido cítrico, que é um ácido caracterizado por obter um leve poder umectante, em uma solução aquosa. O segundo meio preparado constituía-se de um tampão com pH de aproximadamente 4,5 contendo 0,32% de acetato de sódio e 0,24% de ácido acético em água. E o último meio solubilizante elaborado constituía de uma solução aquosa contendo 6% de ácido lactobiônico em água, igualmente a formulação proposta no presente trabalho. Após a preparação dos meios, 1,5% de quitosana foi adicionada e solubilizada nas diferentes soluções ácidas. Após, pesou-se 3,5 mg de cada formulação em frascos sem tampa e os mesmos foram inseridos dentro de um dessecador com água, afim de se obter um ambiente saturado de vapor de água para a análise. Por fim, procedeu-se a pesagem periódica das amostras ao longo do tempo.

7. Resultados e Discussão

7.1 Análise Organoléptica

A análise organoléptica permite avaliar possíveis alterações das propriedades sensoriais, tais como mudança na cor, precipitação ou heterogeneidades que podem ser indícios de instabilidade. A análise organoléptica das formulações elaboradas foi realizada após sua preparação nos dias 1^o, 15^o, 30^o, 45^o e 60^o, estando os resultados obtidos apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Resultados da análise organoléptica após a preparação.

Dias	Cor	Odor	Aspecto
1^o	Turvo/ Esbranquiçado	Odor característico	Homogêneo/ Translúcido
15^o	Turvo/ Esbranquiçado	Odor característico	Homogêneo/ Translúcido
30^o	Turvo/ Esbranquiçado	Odor característico	Homogêneo/ Translúcido
45^o	Turvo/ Esbranquiçado	Odor característico	Homogêneo/ Translúcido
60^o	Turvo/ Esbranquiçado	Odor característico	Homogêneo/ Translúcido

Pelo que se pode observar na Tabela 3, a preparação armazenada à temperatura ambiente não apresentou alterações em termos organolépticos, no que diz respeito à cor, ao odor e ao aspecto, durante os 60 dias de ensaio.

Em seguida, são apresentados registros fotográficos da preparação para melhor apreciação das suas características organolépticas (Figuras 15, 16 e 17).



Figura 15. Registro fotográfico do hidrogel no dia de sua preparação.



Figura 16. Registro fotográfico do hidrogel após 30 dias da sua preparação.



Figura 17. Registro fotográfico do hidrogel após 60 dias da sua preparação.

As características organolépticas do hidrogel de quitosana elaborado foram comparadas com as características organolépticas de um hidrogel vendido comercialmente (Carbogel ® - usado para exames diagnósticos como ultrassonografia), como mostra a Tabela 4.

Tabela 4. Análise organoléptica do hidrogel de quitosana e do hidrogel comercial.

Características Organolépticas	Hidrogel de quitosana	Hidrogel comercial
Cor	Turvo/ Esbranquiçado	Incolor
Odor	Odor característico	Inodoro
Aspecto	Homogêneo/ Translúcido	Homogêneo/ Transparente

Pode-se observar que o hidrogel proposto possui características organolépticas diferenciadas quando comparado com o hidrogel comercial. Isto ocorre devido ao fato de que a formulação proposta neste trabalho foi elaborada com um polímero pseudonatural, a quitosana, que possui propriedades específicas como odor característico e coloração levemente amarelada, diferentemente dos polímeros sintéticos. Além da quitosana, a adição das nanopartículas lipossômicas deixou o sistema com odor típico e com coloração esbranquiçada.

A Figura 18 apresenta o registro fotográfico do hidrogel de quitosana e do hidrogel comercial para a comparação visual das suas propriedades organolépticas.



Figura 18. Registro fotográfico do hidrogel de quitosana e do hidrogel comercial.

7.2 Avaliação do pH

A determinação do pH da amostra foi efetuada no momento após a sua preparação e também ao fim de 15, 30, 45 e 60 dias. Os resultados obtidos estão expressos na Tabela 5.

Tabela 5. Variação do pH do hidrogel ao longo de 60 dias.

Dias	pH
1 ^o	4,33
15 ^o	4,36
30 ^o	4,35
45 ^o	4,34
60 ^o	4,35

Pela observação da tabela anterior, pode-se constatar que não houve variação de pH considerável durante o tempo de análise. Apesar do valor de pH ter ficado baixo, o valor é compatível com o pH da pele, que varia entre 4,2 e 5,6¹⁷.

O pH do hidrogel proposto neste trabalho foi comparado com o pH do hidrogel comercial, estando os resultados obtidos apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Valores de pH medidos do hidrogel de quitosana e do hidrogel comercial.

Hidrogel	pH
Quitosana	4,35
Comercial	5,40

As medidas apresentadas mostram que o hidrogel proposto apresenta pH inferior quando comparado com pH do hidrogel comercial. Isto se deve ao fato de que o hidrogel de quitosana elaborado apresenta uma grande quantidade de ácido lactobiônico (6%). Porém, ambos os géis se encontram na faixa de pH compatível com o pH da pele, que pode variar entre 4,0 e 6,0¹⁹.

7.3 Viscosimetria

7.3.1 Determinação do comportamento viscosimétrico

A viscosimetria tem papel fundamental na produção, envase, estabilidade na estocagem e também nas propriedades sensoriais das formulações cosméticas. Através da viscosimetria, é possível determinar o comportamento viscosimétrico do fluido por meio da relação entre tensão de cisalhamento e a taxa de cisalhamento.

A fim de comparações e definições, para determinar o comportamento do fluido foram utilizados apenas os valores referentes à primeira medida, que ocorreu um dia após a preparação do hidrogel (Figura 19) e a última medida, que ocorreu 60 dias após a elaboração da formulação (Figura 20). Em ambas as medidas ocorreram uma diminuição da viscosidade com o aumento da taxa de cisalhamento, demonstrando que o comportamento do fluido permaneceu o mesmo no decorrer dos 60 dias de análise. As relações entre a tensão e a taxa de cisalhamento da primeira e última medida estão representadas graficamente nas Figuras 21 e 22, respectivamente.

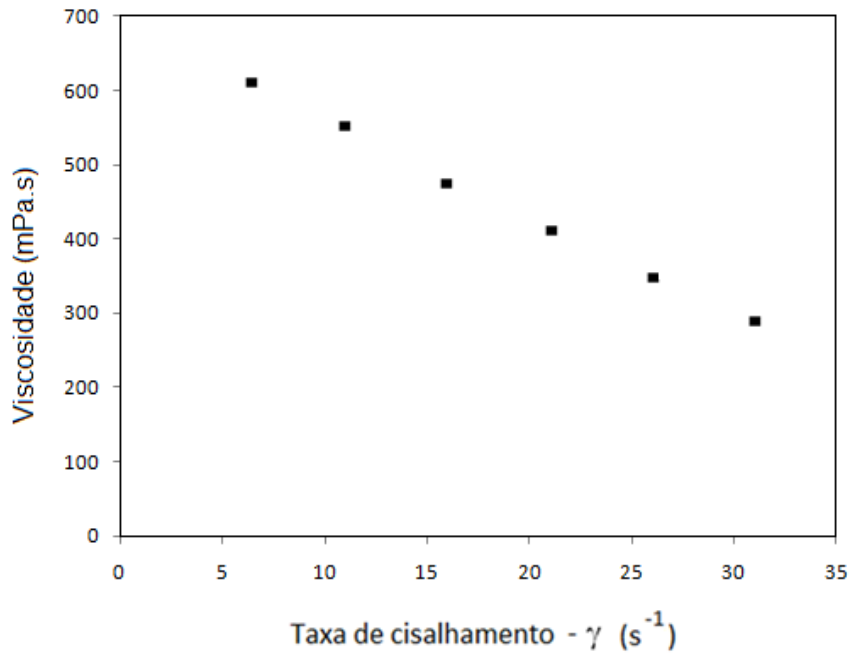


Figura 19. Variação da viscosidade com a taxa de cisalhamento do hidrogel referente à primeira medida de viscosidade.

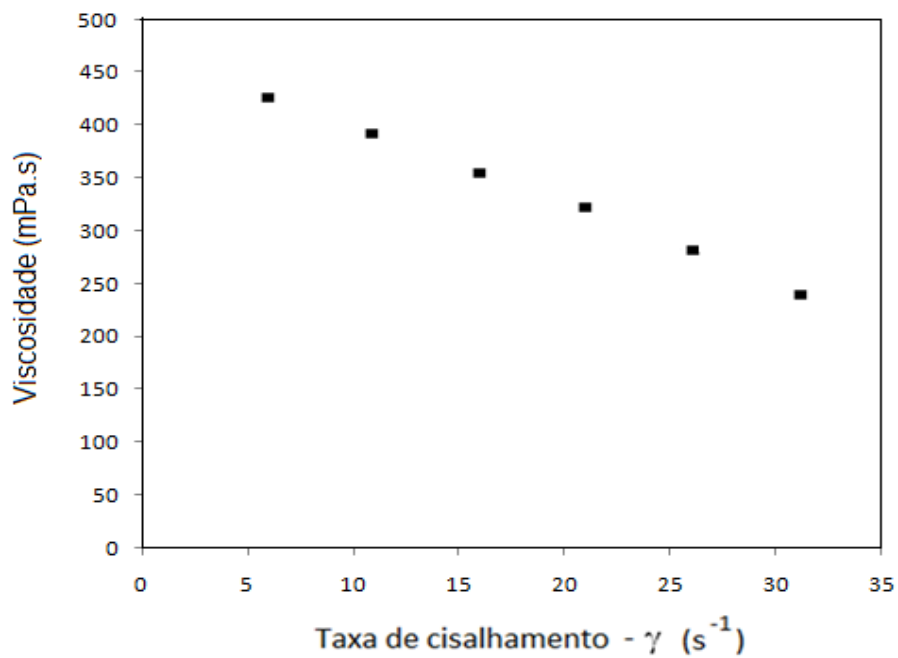


Figura 20. Variação da viscosidade com a taxa de cisalhamento do hidrogel referente à última medida de viscosidade.

Para definirmos qual a classe de fluido que o hidrogel pertence é necessário relacionar graficamente os valores de tensão de cisalhamento (τ) e taxa de cisalhamento (γ). O aparelho forneceu valores de taxa de cisalhamento e tensão de cisalhamento para cada medida de viscosidade. A partir destes dados foram elaborados gráficos nos quais temos a tensão de cisalhamento em função da taxa de cisalhamento.

Pela análise dos gráficos, pode-se verificar que a viscosidade da formulação variou com o gradiente de cisalhamento, não obedecendo à lei de Newton, na qual a viscosidade é constante. Observa-se que ambas as medidas de viscosidade seguiram um mesmo perfil gráfico. Houve um decréscimo na viscosidade ao passo que a taxa de cisalhamento foi aumentada, devido ao incremento na velocidade de rotação proporcionada ao sistema conforme mostrado anteriormente, na Figura 11 (a). Com base nestes gráficos pode-se caracterizar o hidrogel de quitosana elaborado como um fluido pseudoplástico não-newtoniano.

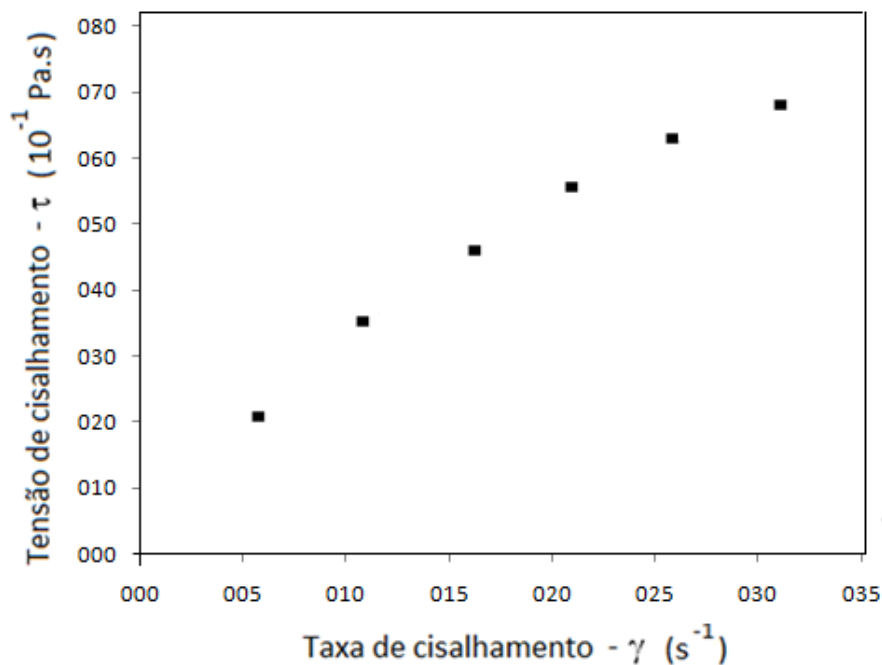


Figura 21. Tensão de cisalhamento (τ) em função da taxa de cisalhamento (γ) referente à primeira medida de viscosidade do hidrogel.

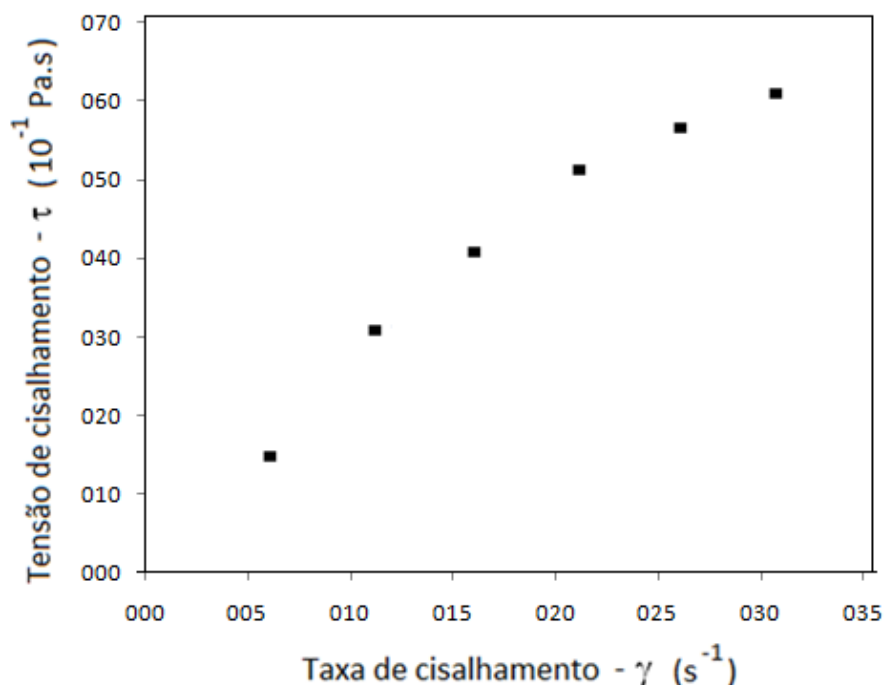


Figura 22. Tensão de cisalhamento (τ) em função da taxa de cisalhamento (γ) referente à última medida de viscosidade do hidrogel.

Tendo em vista que o comportamento pseudoplástico é desejável em processos onde a viscosidade em fluxo deve ser menor que a viscosidade em repouso, possibilitando, por exemplo, que cremes faciais sejam colocados em tubos ou frascos, o sistema elaborado apresentou um comportamento viscosimétrico adequado a sua aplicação.

7.3.2 Avaliação da estabilidade

Durante 60 dias foram realizadas medidas da viscosidade somente em função da menor taxa de cisalhamento ($6s^{-1}$) a fim de se observar o comportamento do hidrogel desde sua preparação até o momento em que adquiriu estabilidade estrutural (não apresentou mais alteração significativa na viscosidade) nesta mesma taxa de cisalhamento. A estabilidade física dá-se no momento em que a viscosidade torna-se constante em função do tempo²⁰.

A partir da viscosidade medida a cada semana, foi construído um gráfico relacionando a viscosidade medida no ponto de menor taxa de cisalhamento ($6 s^{-1}$) em função do dia de medida, como mostra a Figura 23.

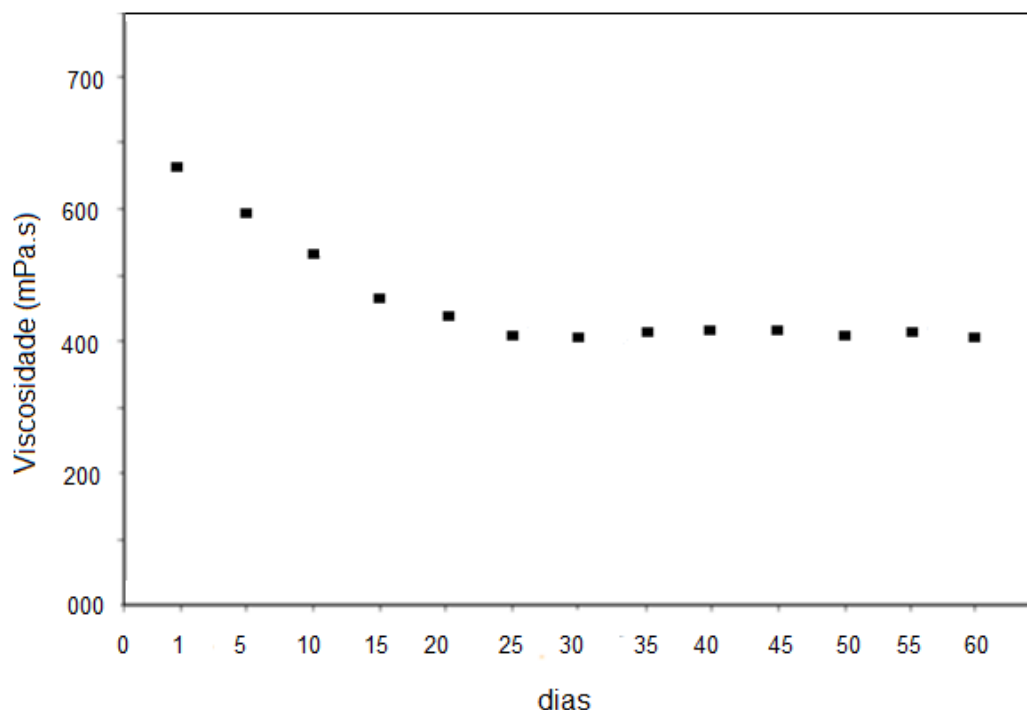


Figura 23. Variação da viscosidade do hidrogel ao longo de 60 dias.

Ao analisarmos o gráfico ilustrado na Figura 23, visualizamos que a viscosidade nesta taxa de cisalhamento decresceu ao longo das sete primeiras medidas, estabilizando somente a partir do trigésimo dia de análise. Esta diminuição considerável da viscosidade no primeiro mês de análise ocorreu, provavelmente, devido à elevada massa molar do polímero (em torno de 150 kDa) que sofre hidratação ao longo do tempo, levando à abertura (desenovelamento) das cadeias até a sua completa estabilização na solução.

7.3.3 Comparação com hidrogel comercial

Após o hidrogel alcançar a estabilidade estrutural, o mesmo foi comparado com um hidrogel comercial (Carbogel ®) e também com um hidrogel igualmente preparado, porém sem adição de lipossomas, como ilustra a Tabela .

Tabela 7. Comparação da variação da viscosidade com a taxa de cisalhamento dos três diferentes sistemas.

Taxa de cisalhamento (s ⁻¹)	Viscosidade (mPa.s)		
	Hidrogel Proposto	Hidrogel sem lipossomas	Carbogel ®
06	428	229	489
11	392	216	449
16	357	203	398
21	322	191	352
26	282	184	309
31	242	173	264

Observa-se que a adição de lipossomas resultou em um aumento significativo da viscosidade do hidrogel, alcançando assim uma viscosidade inferior, porém mais próxima, ao hidrogel comercial. Além disto, as viscosidades do hidrogel proposto e do carbogel se comportaram de maneira similar ao longo do cisalhamento, diminuindo linearmente com o aumento taxa. Com base nestes resultados, podemos sugerir que o hidrogel proposto apresenta características viscosimétricas semelhantes às de um gel disponível comercialmente.

7.4 Avaliação do poder umectante

Foram preparados três hidrogéis com diferentes meios solubilizantes: um contendo ácido lactobiônico, outro contendo ácido cítrico e outro contendo uma solução tampão de pH 4,5. Procedeu-se à pesagem periódica da amostras ao longo do tempo, armazenadas em frascos sem tampa num ambiente saturado com vapor de água a temperatura de aproximadamente 18 °C. Os resultados obtidos estão expressos na Figura 24.

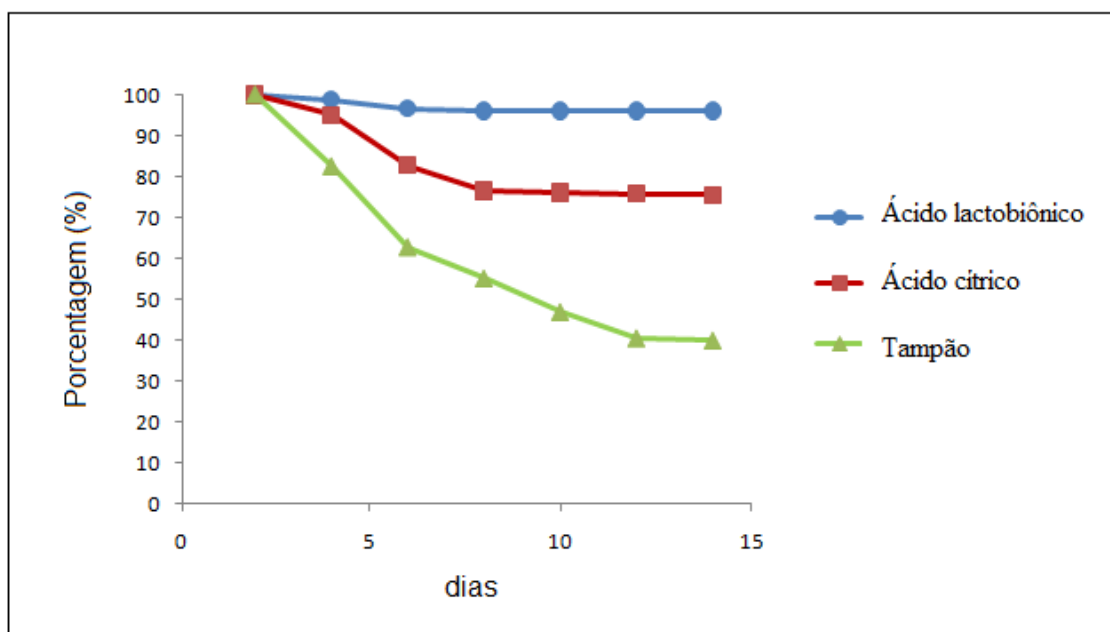


Figura 24: Representação gráfica dos sistemas da perda de massa por evaporação de água.

Pode-se observar que todas as fórmulas sofreram diminuições sucessivas na massa durante os 15 dias após a preparação. O hidrogel elaborado com a solução tampão registrou perdas maiores, uma vez que é inerte e não tem um agente umectante na sua composição, já o hidrogel elaborado com o ácido cítrico obteve uma maior retenção de água devido as suas propriedades umectantes derivadas das quatro hidroxilas de sua estrutura química. Porém, pode-se verificar que houve uma influência muito maior do ácido lactobiônico na capacidade de retenção de água no hidrogel quando comparado com as demais formulações, que pode ser relacionado com seu alto poder umectante. Esta propriedade é atribuída à grande quantidade de hidroxilas que o ácido lactobiônico possui em sua estrutura molecular, onde estes grupamentos hidroxílicos tem a capacidade de se ligar a moléculas de água conferindo um poder umectante elevado.

8. Fabricação do produto em escala industrial

Após as definições dos parâmetros de fabricação do produto que foram obtidos durante o desenvolvimento no laboratório, ou seja, em pequena escala, foi proposto um processo de produção para uma escala maior.

Nesta etapa, é importante fazer os ajustes corretos de processos de fabricação e parâmetros (tempo de agitação, temperatura, ordem de adição das fases, etc) para assegurar que o produto a ser realizado em um lote piloto seja equivalente em características físico-químicas e sensoriais ao produto desenvolvido em laboratório.

No presente trabalho foi proposto uma produção industrial média de 6000 L por semana, gerando assim uma produção mensal de 24000 L do produto.

8.1 Matérias-Primas

A Tabela 8 mostra a quantidade de cada matéria-prima necessária para a produção da formulação elaborada em uma escala industrial num tanque com capacidade de 2000 L de acordo com as quantidades usadas em laboratório.

Tabela 8. Quantidades de matérias-primas necessárias para a produção do produto.

Matérias-Primas	Porcentagem (%)	Escala Laboratorial (100 mL)	Escala Industrial (2000 L)
Qitosana	1,5	1,5 g	30 Kg
Ácido Lactobiônico	6,0	6,0 g	120 Kg
Metilparabeno	0,12	0,12 g	2,4 Kg
Glicerina	2,5	2,5 mL	50 L
Lipossomas	5,0	5,0 mL	100 L

8.2 Processo Industrial

Foi proposta a utilização de um tanque com capacidade de 2000 L, trabalhando em batelada, para a fabricação do produto. Este tanque será usado três vezes por semana, totalizando 6000 L de produto por semana e 24000 L por mês.

A água utilizada no processo será tratada em um deionizador com resinas de troca iônica. No processo de troca iônica, a água flui através de três colunas com diferentes resinas (catiônica, aniônica e mista). Primeiramente, os cátions são removidos numa coluna contendo resina catiônica fortemente ácida em ciclo hidrogênio, onde os cátions existentes na água bruta serão substituídos pelo cátion H^+ . Seguidamente, a água passa por uma coluna contendo resina aniônica fortemente básica que, trabalhando no ciclo hidróxido (OH^-), remove os ânions, sílica e gás carbônico dissolvido, substituindo-os pelo ânion hidroxila que, em combinação com o cátion H^+ , formará uma molécula de água H_2O . No final do processo, a água passa por uma coluna com leito misto (resinas aniônicas e catiônicas misturadas) para remover os íons restantes²¹.

O processo de fabricação em escala industrial envolve primeiramente a trituração da quitosana em um triturador de moinhos de facas. Como foi visto no laboratório, as partículas maiores de quitosana não se solubilizam totalmente no hidrogel, formando grumos que são retirados somente por centrifugação. Dentro deste contexto, a redução do tamanho das fibras da quitosana tem como objetivo evitar a formação desses grumos para que a etapa de centrifugação possa ser retirada do processo, fazendo com que a produção fique mais prática e com melhor viabilidade econômica.

Em um tanque de capacidade de 2000 L é acoplado um agitador tipo âncora usado para fluídos viscosos. Neste tanque, adicionam-se 1700 L de água e 120 Kg de ácido lactobiônico e esta solução é deixada em baixa agitação até o ácido ser completamente solubilizado. Paralelamente, 2,4 Kg de metilparabeno são adicionados em 50 L de glicerina e esta é mantida em aquecimento. Quando o metilparabeno estiver completamente dissolvido na glicerina, a mesma é adicionada ao tanque e misturada com a solução aquosa de ácido lactobiônico que ali se encontra. Adiciona-se então 30 Kg de quitosana triturada sob alta agitação para a formação do hidrogel. Este hidrogel é deixado em agitação por oito horas para a sua total hidratação. Por último, são adicionados 100 L de lipossomas em baixa agitação. Devido ao fato do processo de produção de lipossomas em escala industrial ser guardado em sigilo pelas poucas empresas detentoras da tecnologia, propusemos neste trabalho a compra

da quantidade necessária destas nanopartículas já prontas, adicionando-as diretamente no reator sob agitação. Após 30 minutos de agitação, o produto está pronto para ser envasado.

A Figura 25 ilustra a planta industrial dos equipamentos utilizados para a produção do produto em uma escala industrial onde mostra o deionizador de água, o moinho de facas acoplado ao tanque com capacidade de 2000 L seguido de uma esteira para o envase do produto.

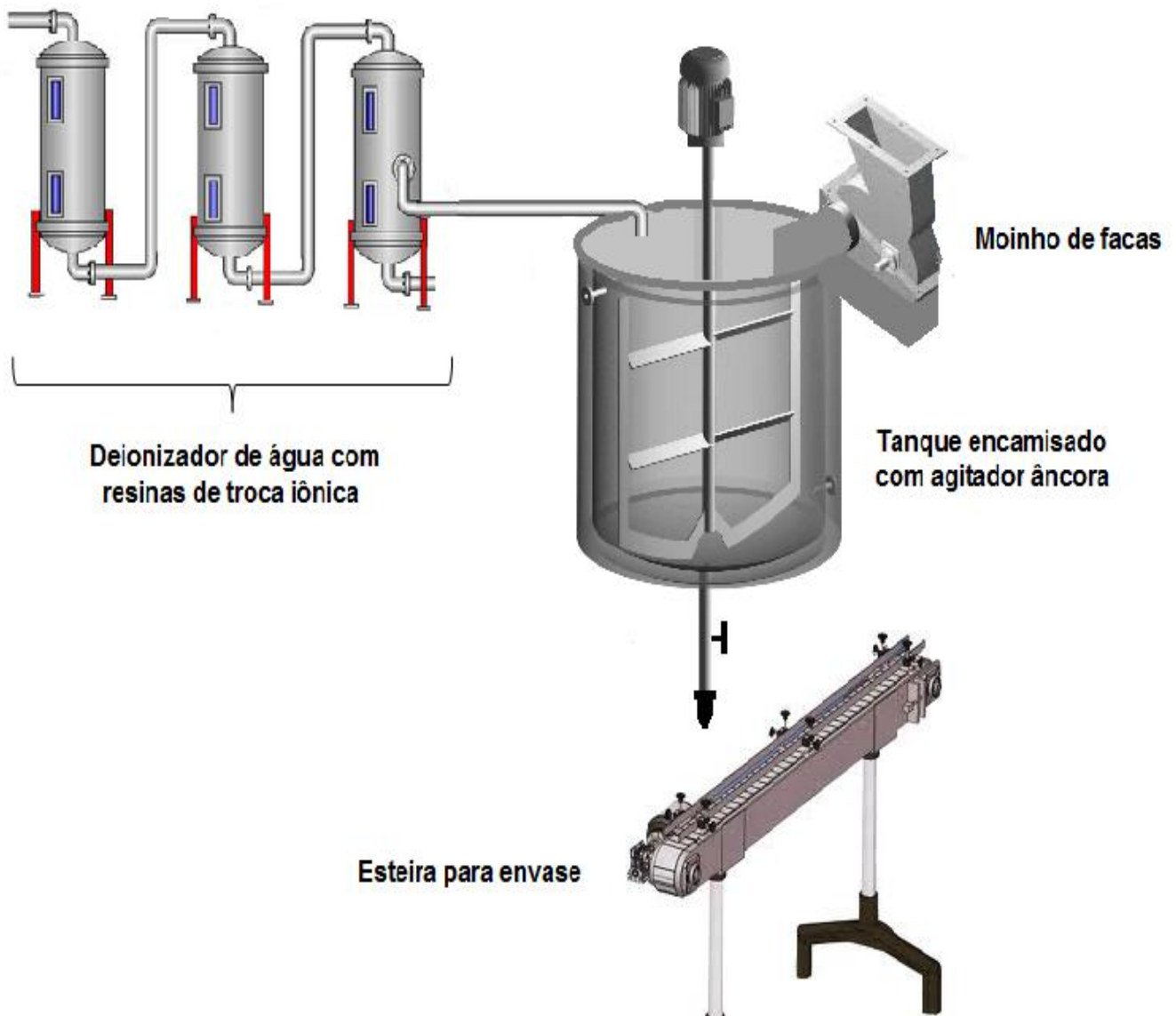


Figura 25: Planta industrial dos equipamentos necessários para a produção do produto em escala industrial.

8.3 Custo final do produto gasto com matérias-primas

Foi feito um estudo do custo de cada matéria-prima usada para o desenvolvimento da formulação a fim de obter o custo final do produto gasto com matérias-primas. A Tabela 9 mostra a quantidade e o preço de cada matéria-prima vendida pelos diferentes fornecedores destes materiais.

Tabela 9. Preço das matérias-primas vendidas pelos fornecedores de acordo com a quantidade.

Matéria-prima	Fornecedor	Quantidade	Preço
Quitosana	Polymar	1000 g	R\$ 65,00
Ácido Lactobiônico	Pharmanostra	20 g	R\$ 80,00
Metilparabeno	EMFAL	500 g	R\$ 21,55
Glicerina	Rioquímica	1000 mL	R\$ 17,44
Lipossomas	Biosome®	1000 g	R\$ 354,20

Uma pesquisa com diferentes marcas foi realizada e concluiu-se que esse tipo de produto (cremes e hidrogéis faciais) é geralmente comercializado em embalagens de 20 mL. A fim de se obter o preço gasto com matérias-primas do hidrogel proposto, foi feito um cálculo do custo de cada matéria-prima para uma quantidade de 2000 L de produto que seria desenvolvido no tanque. Partindo do princípio de que 2000 L de formulação envase aproximadamente 95000 embalagens contendo 20 mL do produto, considerando 5% de perdas durante o envase, o custo de cada matéria-prima necessário para fazer 2000 L da formulação foi dividido por 95000, obtendo assim o custo gasto com matérias-primas de cada embalagem do produto produzido, como apresenta a Tabela 10.

Tabela 10. Preço de cada matéria-prima para produção de 20000 L de produto no reator e para 20 mL de produto envazado.

Matéria-prima	Quantidade (2000 L)	Preço (2000 L)	Preço (20 mL)
Quitosana	30000 g	R\$ 1950,00	R\$ 0,02
Ácido Lactobiônico	120000 g	R\$ 480000,00	R\$ 5,05
Metilparabeno	2400 g	R\$ 103,44	R\$ 0,01
Glicerina	50000 mL	R\$ 87,20	R\$ 0,01
Lipossomas	100000 mL	R\$ 35420,00	R\$ 0,37
Custo final do produto gasto com matérias-primas:			R\$ 5,46

A Tabela 10 mostra que o preço final do produto gasto com matérias-primas em uma embalagem de 20 mL foi de aproximadamente R\$ 5,46. O Quadro 2 apresenta o preço de produtos cosméticos para pele contendo alfa-hidroxiácidos de diferentes marcas encontradas no mercado. Com base nestes dados, pode-se concluir que o preço de venda desse tipo de produto no mercado se situa na faixa de 30 a 80 reais.

Quadro 2. Composição, propriedades e preços de produtos similares a formulação proposta vendidos comercialmente em volumes de 20 mL.

Produto	Composição	Propriedades	Preço
Esfoliante Clearskin Professional AVON	Ácido salicílico, ácido glicólico e ácido tioldipropiônico	Sistema de tratamento anti acne.	R\$ 32,00
Máscara Facial PHYTOATIVO	Ácido glicólico	Abre os poros, facilita a extração dos cravos, clareador de manchas.	R\$ 40,80
Natskin HINODE	Ácido glicólico 6%	Remoção de células mortas, clareamento de manchas	R\$ 52,99
Lipogel RACCO	Lipossomas, ácido salicílico	Previne os primeiros sinais de envelhecimento, hidrata e lubrifica a pele.	R\$ 30,90
Intensive LUCYS	Ácido hialurônico, lipossomas	Fluído antiidade que estimula a renovação celular.	R\$ 29,99

Quadro 2. Composição, propriedades e preços de produtos similares a formulação proposta vendidos comercialmente em volumes de 20 mL (continuação).

Oily solution ADCOS	Ácido lactobiônico 4%, ácido glicólico, niacinamida e zinco.	Controla a oleosidade da pele, protege contra os raios UVA e UVB, estimula a renovação celular, reduz imperfeições de peles oleosas.	R\$ 76,00
Acne solutios ADCOS	Ácido lactobiônico	Redução da oleosidade, controla a acne, renovação celular e hidrata a pele	R\$ 78,00

Em relação aos produtos apresentados no Quadro 2, pode-se observar que os produtos contendo ácido lactobiônico apresentam custo elevado quando comparado aos demais devido ao alto preço da matéria-prima. Isto pode ser observado no custo gasto com matérias-primas da formulação elaborada, onde o custo do ácido lactobiônico representa 92,3% do preço gasto para elaboração do produto.

O preço de venda do produto é calculado através da soma dos custos variáveis (mão-de-obra, matéria-prima e outros custos), despesas comerciais (impostos e comissões), despesas fixas (estrutura e manutenção da empresa) e lucro final. Acredita-se que a inclusão desses fatores geraria um preço de mercado similar ou até mesmo superior aos produtos comerciais, considerando que a concentração de ativos do produto desenvolvido no presente trabalho é bastante alta, diferente de muitos produtos comerciais onde esta concentração é baixa para baratear o preço, tornando o produto menos eficiente.

9. Conclusão

Neste trabalho objetivou-se a elaboração de um produto cosmético composto de quitosana e ácido lactobiônico. A escolha destas matérias-primas baseou-se no fato de que a quitosana é proveniente de produtos de origem natural de grande abundância e o ácido lactobiônico é um ativo inovador que está começando a ser utilizado pela indústria cosmética, devido ao fato de possuir melhores propriedades para a pele quando comparado aos demais ácidos já usados. A elaboração da formulação denominada hidrogel baseou-se na solubilização da quitosana em um meio aquoso contendo ácido lactobiônico. A este hidrogel incorporaram-se nanopartículas lipossômicas, a fim de potencializar as suas propriedades aplicativas. Para análise do sistema foram utilizadas diferentes técnicas físico-químicas tais como análise organoléptica, medidas de pH, viscosimetria e análise do poder umectante.

Em termos organolépticos, o hidrogel preparado não apresentou alterações durante os 60 dias de armazenamento à temperatura ambiente, mantendo a cor esbranquiçada, o odor característico e o aspecto homogêneo. Quando comparado com as características organolépticas do hidrogel comercial, o mesmo apresentou características diferenciadas devido ao polímero quitosana.

Em relação ao pH, o sistema apresentou um pH baixo em relação ao hidrogel comercial, porém dentro da faixa de pH compatível com o pH da pele. As medidas de pH durante o tempo de análise também demonstraram que o mesmo se manteve constante, sem variação considerável.

Com base na viscosimetria pôde-se concluir que, para o sistema proposto, a estabilidade foi atingida após o trigésimo dia da preparação. Utilizando-se os dados de tensão de cisalhamento e a taxa de cisalhamento, foi possível concluir que o sistema corresponde a um fluido não-newtoniano com comportamento pseudoplástico. Além disso, quando a viscosidade da formulação em questão foi comparada com um hidrogel comercial e com um hidrogel igualmente preparado, mas sem adição de lipossomas, o primeiro apresentou maior viscosidade que o hidrogel sem lipossomas e viscosidade semelhante à do hidrogel vendido comercialmente.

Quanto ao poder umectante do ácido lactobiônico na formulação, foi evidenciada sua grande influência na capacidade de retenção de água em comparação com as formulações contendo ácido cítrico ou tampão acetato de sódio / ácido acético.

Em relação à transferência de escala para a fabricação do produto em escala industrial, foi possível obter um processo industrial simples e economicamente viável. Quanto ao custo gasto com matérias-primas, o mesmo se tornou elevado devido a grande concentração de ácido lactobiônico presente na formulação, por isso a busca por fornecedores alternativos de matérias-primas de mais baixo custo deve ser visto com atenção, a fim de garantir maior competitividade do produto no mercado.

Concluiu-se que a formulação cosmética elaborada no presente projeto tecnológico apresentou parâmetros adequados para a aplicação na pele, como pH, comportamento viscosimétrico e potencial poder hidratante, devido aos resultados positivos no ensaio de umectação. Além disto, foi possível propôr um processo simples de fabricação industrial para o produto, substituindo algumas etapas empregadas na escala laboratorial, a fim de tornar o processo mais viável economicamente. Porém, para verificar se houve manutenção das propriedades físico-químicas e sensoriais do produto final seria necessário levar a cabo a produção e conduzir os ensaios de controle de qualidade.

10. Bibliografia

- ¹ Mertins, O. *Desenvolvimento e caracterização de nanovesículas lipossômicas compósitas de fosfatidilcolina da Lecitina de soja e quitosana*. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, **2004**.
- ² Dressler, A.C. *Propriedade reológicas compósitos sol-gel de quitosana/ glicerol/ nanoelementos*. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, **2008**.
- ³ Allen Jr, L. A.; Popovich, N. G.; Ansel, H. C. *Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. Porto Alegre: Artmed, **2007**, 776p.
- ⁴ Briden, M. E.; Green, B. A nova geração de hidroxiácidos. In: Draelos, Z.D. *Cosmecêuticos*. Rio de Janeiro: Elsevier, **2009**, p. 222-226.
- ⁵ Beck, R.; Guterres, S.; Pohlmann, A.; *Nanocosmetics and Nanomedicines New Approaches for Skin Care*. 1. Ed. Heidelberg: Springer, **2011**, 1, 380p.
- ⁶ Vermaa, D.D. Vermaa, S.; Blumeb, G.; Fahra, A. Liposomes increase skin penetration of entrapped and non-entrapped hydrophilic substances into human skin: a skin penetration and confocal laser scanning microscopy study. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. **2003**, 15, 3, 271–277.
- ⁷ Lima, I. S. *Quitosanas e quitosana químicas e morfologicamente modificadas com anidrido succínico – propriedades, adsorção e termoquímica*. Tese de doutorado, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, **2005**.
- ⁸ Rinaudo, M. Chitin and chitosan: Properties and applications. *Progress in Polymer Science*. **2006**, 31, 7, 603-632.
- ⁹ Craveiro, A. A.; Craveiro, A. C.; Queiroz, D. C. *Quitosana a fibra do futuro*. Fortaleza: PADETEC, **2004**, 218.
- ¹⁰ Spin-Neto, R. et tal. *Chitosan based biomaterials with medical and dental application: literature review*. **2008**, 37, 2, 155-161.
- ¹¹ Mertins, O. *Estudos físico-químicos estruturais de lipossomas compósitos de fosfatidilcolina e quitosana*. Tese de doutorado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, **2008**.

¹² Horn, M.M. *Obtenção e caracterização de hidrogéis de quitosana, xantana e colágeno aniônico*. Dissertação de mestrado, Universidade de São Paulo, São Paulo, **2008**.

¹³ Júnior, E.S.C.; *Desenvolvimento de matriz quitosana/PVA, quimicamente reticulado para aplicação potencial em engenharia de tecido epitelial*. Tese de doutorado, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, **2008**.

¹³ Leonard, G. R.; Maia Campos, P. M. B. G. Estabilidade de formulações cosméticas. *International Journal Pharmaceutical Compounding*, 3, 4, 154-156, **2001**.

¹⁵ Valle, T. A.; *Ácido lactobiônico produzido por Zymomonas mobilis: uma alternativa para vetorização de drogas*. Dissertação de mestrado, Universidade Estadual de Joinville, Joinville, **2009**.

¹⁶ Barquet, A. P.; Funck, A. P.; Koester, L. S. Comparação entre alfa-hidroxiácidos e poli-hidroxiácidos na cosmética e dermatologia. *Revista Brasileira Farmacêutica*, 87, 3, 67-73, **2006**.

¹⁷ Nardin, P.; Guterres, S.S. Alfa-hidróxidos ácidos: Aplicações cosméticas e dermatológicas. *Caderno de Farmácia*, 15, 1, 7-14, **1999**.

¹⁸ Oliveira, A. Z. M.; *Desenvolvimento de formulações cosméticas com Ácido Hialurônico*. Dissertação de mestrado, Faculdades do Porto, Cidade do Porto, **2009**.

¹⁹ Ribeiro, C.; *Cosmetologia Aplicada à Dermoestética*. São Paulo: Pharmabooks, **2006**. 460.

²⁰ Ginani, M.; Navarro.; Nascimento, E.; Oliveira. U. Estudo da influência da natureza de reticulantes e aditivos orgânicos sobre o comportamento de géis de quitosana. *Química Nova*, 22, 6, 801-804, **1999**.

²¹ CEA do Brasil tratamento de água. Desmineralizador ou de Deionizador. Disponível em: <http://ceadobrasil.com.br/produtos/desmineralizador-ou-deionizador>. Acesso em: 30 de out. 2011.