

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

CELSO ALEXANDRE ABREU PINTO

Estudo de Estabilidade de Emulsão para Protetores Solares

Fevereiro de 2018

Abreu Pinto, Celso Alexandre.

Estudo de estabilidade de emulsão para protetores solar, Celso Alexandre Abreu Pinto, Rio de Janeiro: UFRJ /EQ, 2018.

xiii, 64 p.;il.

(Projeto Final) Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, 2018.

Orientadora: Veronica Calado

1. Emulsão 2. Proteção Solar 3. Processos 4. Projeto final (Graduação - UFRJ/EQ)
5. Veronica Calado

I. Estabilidade de emulsões

CELSO ALEXANDRE ABREU PINTO

Estudo de Estabilidade de Emulsão para Protetores Solares

Projeto Final, apresentado à Escola de Química, UFRJ, como parte das exigências para a obtenção do título de Engenheiro Químico.

Orientadora: Veronica Calado

Examinado por:

Prof. Ana Maria Rocco

Prof. Raquel Massad Cavalcante

Jéssica Mirela Gallafrio

Rio de Janeiro, RJ - Brasil
Fevereiro de 2018

A todas as crenças e pessoas que estão diariamente ao meu lado incentivando meus passos e escolhas, além de partilhar das minhas lágrimas e risos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, Jah, todos os santos, buda, orixás e espíritos de luz para os quais alguém, um dia, chamou por mim em oração. Obrigado pela energia positiva e paz que vocês conduzem a mim.

Agradeço aos meus pais, Celso e Rosângela pelo amor, carinho, apoio, atenção e compreensão incondicionais em todos os ramos da minha vida. Gostaria de agradecer também a minha vó paterna, Noélia, por todo o apoio e oportunidade desde a infância, pois sem ela talvez esse resultado não fosse possível.

Agradeço ao Renato pela dedicação, carinho, atenção e respeito compartilhado. Também por ter sido o aluno mais assíduo durante os anos da faculdade, parte de um dos melhores momentos da minha vida e companheiro que você foi e é Θ .

Aos amigos, o agradecimento se torna mais evidente pelo convívio diário, pelas horas ou anos de conversas, pela rotina comum que nos torna mais compreensíveis, pelos choros e alegrias. Em especial: Daiaane, Tamiris, Debora, Caroline, Raissa, Giovana, Bianca, Yasmyn, Helena, Gabriela, Rodrigo, Andreia, Amanda, Lis, Daniela, Maria, Maressa. Agradeço veementemente as minhas amigas Karen e Daiane por terem tornado, ao longo desses 12 anos, a sensação de felicidade algo quase palpável γ .

Agradeço profissionalmente à empresa que me proporcionou a realização deste projeto e a todos os profissionais com quem estive em contato, não apenas pela contribuição para este projeto, mas também pelos aprendizados. Especialmente agradeço a Dáphine por toda dedicação como gestora, além de todo o apoio e conselho diários que me são dados.

Agradeço à UFRJ pela oportunidade e estrutura de uma das melhores universidades do país, não apenas no meu curso. Sou grato também pela oportunidade de ter participado, do programa Ciências Sem Fronteiras que representou a realização de sonhos, além de todo o meu crescimento pessoal em uma das maiores e melhores experiências da minha vida. Agradeço também aos professores com quem estive em contato desde o começo dessa jornada. Em especial, agradeço a Verônica Calado não apenas por ser uma orientadora que não mediu esforços para me instruir neste projeto, mas também por ser uma pessoa inspiradora. Além de destacar o meu agradecimento à banca pela disponibilidade e oportunidade de apresentar este projeto: Raquel, Ana e Jéssica.

Por fim, dedico esse espaço a agradecer ao anjo com o qual tive oportunidade de viver por 18 anos. Obrigado por toda a atenção, pela defesa com literais unhas e dentes, pelo amor que sentíamos um pelo outro, por suportar minhas brincadeiras sem sentido, por guardar meus segredos, por ser a melhor ouvinte e companheira que eu poderia imaginar encontrar na minha vida, por ser minha morfina. Auxa, obrigado por ser parte de mim e do que sou hoje.

(Celso Alexandre Abreu Pinto)

„Sie können nur dann großen Erfolg erzielen, wenn Sie sich selbst treu bleiben.“

Friedrich Nietzsche

Resumo do Projeto Final apresentado à Escola de Química-UFRJ, como parta das exigências para a obtenção do título de Engenheiro Químico

CELSO ALEXANDRE ABREU PINTO

Estudo de Estabilidade de Emulsão para Protetores Solares

Fevereiro de 2018

Orientadora: Veronica Calado

O constante aumento de casos de câncer de pele, atingindo cerca de 175 mil novos casos, representa 30% dos diagnósticos da doença no Brasil. É sabido que a radiação UV, emitida pelo sol, é uma das principais responsáveis por esse cenário. Porém, faz-se necessário um balanço referente à exposição solar visto que se trata de uma fonte essencial para a vida na terra, promovendo sensação de bem-estar físico e mental, além de estimular a melanina e produção de vitamina D. Diante desse cenário, é possível entender a importância da utilização diária de protetores solares, fato que torna um desafio formular protetores solares compatíveis com outros produtos da rotina do consumidor. Essa compatibilidade é vista como uma forma de impulsionar a utilização desses produtos. Para isso, as indústrias desenvolvem emulsões, consideradas os melhores veículos para essa categoria de produto, porém com a possibilidade de se deparar com problemas como instabilidade devido à quantidade de pigmentos e cargas. Visando solucionar a instabilidade de uma formulação, este projeto estudou cinco novos processos para entender o impacto das suas variáveis na estrutura do produto final. Para isso, as amostras foram caracterizadas quanto à estabilidade, centrifugação, aspecto, cor, odor, pH, densidade, viscosidade e microscopia. Essas análises foram feitas no dia seguinte à fabricação devido a uma possível evolução da fórmula, as quais foram armazenadas em diferentes condições de temperatura (25°C, 4°C e 45°C). Os resultados mostram que todos os processos sugeridos obtiveram, em análise após um dia de fabricação, fórmulas estáveis, inclusive após estresse de centrifugação com altas temperaturas. Além disso, foi possível perceber o impacto na cor do produto final e da importância da etapa de aquecimento durante a etapa de emulsão.

Palavras-chave: Radiação UV; Proteção Solar; Emulsões; Processos; Estabilidade; Métodos de caracterização.

Nome do Grau: Engenheira Química

Abstract of dissertation presented to Escola de Química-UFRJ as partial fulfillment of the requirements for the degree of Chemical Engineering

CELSO ALEXANDRE ABREU PINTO

Stability Study of Emulsion for Sun Block Lotions

February/2018

Advisor: Veronica Calado

The constant increase in cases of skin cancer, reaching about 175 thousand new cases, represents 30% of the diagnoses of this disease in Brazil. It is known that UV radiation, emitted by the sun, it is one of the main responsible for this scenario, but a balance is necessary regarding solar exposure, as it is an essential source for life on earth, promoting a sense of well-being physical and mental health, as well as stimulating melanin and vitamin D production. Given this scenario, it is possible to understand the importance of daily use of sunscreens, a fact that makes it a challenge to formulate sunscreens compatible with other consumer products. This compatibility is seen as a way to boost the use of these products. For this, the industries develop emulsions, considered the best vehicles for this category of product, but with the possibility of facing problems, such as instability owing to the amount of pigments and charges. Aiming at solving the instability of a formulation, this project studied five new processes to understand the impact of its variables on the structure of the final product. For this, samples were characterized related to stability, centrifugation, appearance, color, odor, pH, density, viscosity and microscopy. These analyses were carried out the day after the manufacture because of a possible evolution of the formula, which was stored under different temperature conditions (25 °C, 4 °C and 45 °C). The results show that all the suggested processes obtained, after a day of manufacture, stable formulas, even after stress of centrifugation with high temperatures. In addition, it was possible to see the impact on the color of the final product and the importance of the heating step during the emulsion step.

Keywords: UV radiation; Solar protection; Emulsions; Processes; Stability; Characterization methods.

Title Name: Chemical Engineer

SUMÁRIO

CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO	1
1.1 Motivação	1
1.2 Objetivo Geral	4
1.3 Objetivo Específico.....	4
1.4 Estrutura do Trabalho.....	5
CAPÍTULO II – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA	6
2.1 Revisão bibliográfica	6
2.1.1 Histórico da proteção solar	6
2.1.1.1 Filtros.....	8
2.1.2 Aspectos gerais das emulsões	11
2.1.3 Características e propriedades	13
2.2 Estabilidade de emulsões	15
2.3 Prospecção Tecnológica	19
2.3.1 Análise MACRO	20
2.3.2 Análise MESO.....	23
2.3.3 Análise MICRO	23
2.3.4 Revisão das patentes	25
CAPÍTULO III – Materiais e Métodos	29
3.1 Produto Testado.....	29
3.2 Processos.....	29
3.3 Equipamento para formulação	32
3.4 Métodos.....	32
CAPÍTULO IV – Resultados e Discussões	37
CAPÍTULO V – Conclusão	53

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
ANEXO 1 – Composição da fórmula estudada	60
ANEXO 2 – Dados experimentais brutos	61
ANEXO 3 – Tabela teste LSD (<i>Least Significant Difference</i>, teste de Fisher), considerando nível de significância igual a 5%.	62

INDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema de mecanismos que promovem coalescência em uma emulsão O/A. Fonte: Technical Brief, Particle Sciences, 2011.....	19
Figura 2 - Publicação por ano - Emulsion Stability - Fonte: The Lens 2018.	21
Figura 3 - Publicação por ano - Sunscreen Emulsion - Fonte: The Lens 2018.....	22
Figura 4 - Publicação por ano - Sunscreen Stability - Fonte: The Lens 2018.....	22
Figura 5 - Publicação por ano - Sunscreen Emulsion Stability - Fonte: The Lens 2018.	23
Figura 6 - Publicação por ano - Sunscreen Emulsion Stability - Fonte: The Lens 2018.	24
Figura 7 - Publicação por ano - Sunscreen Emulsion Process Stability - Fonte: The Lens 2018.....	25
Figura 8 - Gráfico do efeito de interação dos fatores temperatura e processo sobre a viscosidade.....	38
Figura 9 - Gráfico do efeito de interação dos fatores temperatura e processo sobre o pH.....	40
Figura 10 - Gráfico do efeito de interação dos fatores temperatura e processo sobre a densidade.....	41
Figura 11 - Envase dos produtos finais dos diferentes processos (P1, P2, P5, P3 e P4; vistos da esquerda para direita).....	44
Figura 12 - Amostras dos diferentes processos em papel contraste (Padrão, P1, P2, P5, P3 e P4; vistos da esquerda para direita).....	44
Figura 13 - Análise da estabilidade das amostras padrão, P1, P2, P3, P4 e P5 a partir da centrifugação. Legenda: factor – fator; time – tempo; low – baixa; high - alta	47
Figura 14 – Amostras-padrão, P1, P2, P3, P4 e P5 após centrifugação em baixa rotação (2000 rpm).....	48
Figura 15 – Amostras-padrão, P1, P2, P3, P4 e P5 após centrifugação em alta rotação (3000 rpm).....	48
Figura 16 - Microscopia normal e polarizada da amostra referente ao processo P1 a 45°C após um dia de fabricação.	49
Figura 17 - Microscopia normal e polarizada da amostra referente ao do processo P2 a 45°C após um dia de fabricação.	49
Figura 18 - Microscopia normal e polarizada da amostra referente ao do processo P3 a 45°C após um dia de fabricação.	50
Figura 19 - Microscopia normal e polarizada da amostra referente ao do processo P4 a 45°C após um dia de fabricação.	50
Figura 20 - Microscopia normal e polarizada da amostra referente ao do processo P5 a 45°C após um dia de fabricação.	50

INDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Condições para Teste de Estabilidade. Adaptada de PARTICLE SCIENCES TECHNICAL BRIEF	16
Tabela 2 - Efeito da Temperatura e do Processo sobre a Viscosidade do Produto Final.....	38
Tabela 3 - Efeitos da Temperatura e do Processo sobre o pH do Produto Final.....	39
Tabela 4 - Efeitos da Temperatura e do Processo sobre a Densidade do Produto Final.....	41
Tabela 5 - Resultados Médios das Análises de Estabilidade um Dia após a Fabricação.....	43
Tabela 6 - Valores de L^* , a^* e b^* das Amostras-Padrão e dos Processos Desenvolvidos	45
Tabela 7 - Composição da Fórmula Estudada em Termos dos Tipos dos seus Componentes	60
Tabela 8 - Dados Experimentais Brutos dos Diferentes Processos em Diferentes Condições de Temperatura	61
Tabela 9 - Análise de Fisher LSD da Influência da Temperatura e Processos sobre a Viscosidade	62
Tabela 10 - Análise de Fisher LSD da Influência da Temperatura e Processos sobre o pH.....	63
Tabela 11 - Análise de Fisher LSD da Influência da Temperatura e Processos sobre a Densidade	64

ÍNDICE DE SIGLAS

AAD – American Academy of Dermatology

ABIHPEC – Associação Brasileira de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos

CIP – Classificação Internacional de Patentes

COLIPA – Comité de Ligação das Associações Europeias da Indústria de Perfumaria e Cosmética

DL – Diluição

DME – Dose Mínima Eritematosa

DTG – Distribuição do Tamanho de Gotas

EPA – Environmental Protection Agency

FA – Fase Aquosa

FPS – Fator de Proteção Solar

FDA – Food and Drug Administration

FO – Fase Oleosa

GE – Gelificação

HOMO – Highest Occupied Molecular Orbital

INCA – Instituto Nacional de Câncer

Kg – Kilograma

LUMO – Lowest Unoccupied Molecular Orbital

NE – Neutralização

NM – Namômetro

P1 – Processo 1

P2 – Processo 2

P3 – Processo 3

P4 – Processo 4

P5 – Processo 5

PABA – Ácido p-aminobenzóico

P&D – Pesquisa e Desenvolvimento

SPF – Solar Protection Factor

TOM – Teoria do Orbital Molecular

UV – Ultra Violeta

CAPÍTULO 1

Introdução

1.1 Motivação

É sabido que o sol é uma fonte essencial para a vida na terra, promovendo sensação de bem-estar físico e mental, além de estimular a melanina e produção de vitamina D. Porém, o efeito de sua radiação dependerá de fatores como período e duração da exposição, condições climáticas, frequência e localização geográfica (Da Paola & Ribeiro, 1998). A exposição prolongada, voltada para a valorização do bronzeado e do culto ao corpo por vezes desprotegido, potencializa os risco à saúde do indivíduo (Souza SRP, 2004).

O câncer de pele representa 30% do total de diagnósticos desse tipo de doença no Brasil, apresentando cerca de 175 mil novos casos relacionados apenas ao não melanoma, sendo eles carcinoma basocelular e espinocelular. Quando o quadro é relacionado ao câncer melanoma (origem nos melanócitos, que são os produtores de melanina), são estimados mais de 5 mil novos casos (INCA, 2017). Tendo em vista que esse diagnóstico é feito pelas lesões cutâneas, vale ressaltar que fatores como genética, histórico familiar relacionados a esse tipo de câncer e radiação ultravioleta (UV) são alguns dos responsáveis pela gênese dessas lesões (Gallagher RP, 2006).

Raios UV podem alcançar a pele a partir de fontes naturais, como o sol, ou por fontes artificiais como lâmpadas solares ou câmaras de bronzeamento. Não é possível separar os malefícios e os benefícios causados pela incidência dessa radiação e não é possível observar os seus efeitos a olho nu. Dentre os efeitos, podem-se destacar: mutações gênicas, catarata, câncer de pele, degeneração macular relacionada à idade, fotoqueratite e envelhecimento prematuro (EPA, 2010).

Essa radiação é uma parcela da faixa de comprimento de onda do espectro solar, formada pelas radiações ultravioletas (100 a 400 nm), visível (400 a 800 nm) e infravermelhas (acima de 800 nm). Elas são percebidas pelo corpo de diferentes formas, como calor (IV), cores (visível) e reações fotoquímicas (UV) (Thomas M, 2000). A faixa do UV pode, então, ser dividida em três partes:

- a) UVA (320 a 400 nm) – não causa eritema, porém consegue penetrar mais profundamente na derme sendo então responsável pelo bronzeamento por meio do escurecimento da melanina pela fotoxidação da leucomelanina, localizada na camada externa da epiderme;
- b) UVB (280 a 320 nm) – devido a sua alta energia, frequência e capacidade de atravessar a camada atmosférica através dos buracos na camada de ozônio, ela é responsável por causar eritemas e até queimaduras, sendo responsável pela transformação do ergosterol epidérmico em vitamina D. Essa radiação causa o envelhecimento precoce das células;
- c) UVC (100 a 280 nm) – é totalmente absorvida na estratosfera, não atingindo a superfície da terra. Essa radiação possui uma energia muito elevada, sendo, portanto, lesiva aos seres (Steiner D, 2000).

Com todo esse contexto envolvendo malefícios e nocividades dessas radiações, fez-se necessário o desenvolvimento de métodos de proteção e repelência a esses comprimentos de onda. Foi, então, quando surgiram as primeiras formulações de protetores solares, inicialmente voltados apenas para a proteção contra raios UVB, proporcionando a manutenção do efeito bronzeado. Após alguns anos de pesquisa, foi necessário também desenvolver fórmulas com proteção UVA minimizando os seus efeitos sobre a pele.

A maior conscientização da população em relação aos riscos da exposição da pele ao sol impulsionou o mercado de protetor solar no Brasil. Segundo dados da ABIHPEC, o país responde por uma fatia de aproximadamente 20% do mercado mundial de protetores solares. No ano 2016, o consumo global, em termos de preço ao consumidor, somou US\$ 8,2 bilhões, dos quais US\$ 1,6 bilhão veio do Brasil, evidenciando o fato de que “os brasileiros são os maiores consumidores de protetor solar do mundo”, disse o presidente da ABIHPEC, João Carlos Basílio. O incremento do uso da proteção à pele pode ser observado por pesquisa encomendada pela ABIHPEC à Mintel, que comprova a mudança de hábito dos brasileiros. Ao todo, 63% das consumidoras consultadas utilizam maquiagem com protetor solar. Além disso, 50% dos brasileiros utilizaram protetor solar com fator de proteção acima de 30 nos últimos seis meses, o que comprova uma maior conscientização sobre o uso do produto. No entanto, o levantamento realizado em abril, com 1.500 pessoas das cinco regiões do País, detectou que somente 39% dos

entrevistados acreditam que usam o fator de proteção solar correto para suas peles. Além disso, apenas 14% afirmam saber as diferenças entre proteção UVA e UVB. O mercado de proteção solar no País saiu de um faturamento da faixa dos US\$ 200 milhões e encerrou 2015 movimentando US\$ 2,2 bilhões. Além disso, nos últimos 13 anos, o consumo de proteção solar teve crescimento anual de 20% (ABIHPEC, 2014).

Na busca da determinação de uma linguagem mundialmente difundida e determinística para esses protetores, o Food and Drug Administration (FDA) e COLIPA desenvolveram em 1978 metodologias para avaliação do fator de proteção solar (FPS) ou do inglês solar protection factor (SPF).

Inicialmente, um feixe de luz com determinada quantidade de energia é incidido sobre a pele nua desprotegida até o aparecimento do primeiro eritema, determinando a dose mínima eritematosa (DME). Posteriormente, aumenta-se gradativamente a energia do feixe de luz, incidindo-o sobre a pele protegida, com a barreira física do protetor, até o aparecimento do eritema. Após obter esses dois valores, é possível calcular esse fator dividindo um valor pelo outro (Mansur, 1986). Muitas vezes esse fator é entendido de forma errônea pelos consumidores como quanto tempo o indivíduo pode ficar exposto ao sol sem o risco da formação de eritemas.

As novas necessidades trazem uma maior complexidade para os principais constituintes de um protetor solar, que são os ingredientes ativos (filtros orgânicos e/ou inorgânicos) e os veículos, que promoveram um grande avanço no desenvolvimento processual das fórmulas, baseando-se, então, em estruturas cada vez mais robustas. Dentre as estruturas mais comuns para essa categoria de cosmético, podem-se citar:

- loções hidroalcoólicas, compostas por água e álcool, capazes de promover uma significativa espalhabilidade ao produto e rápida evaporação; porém, não é possível obter uma proteção muito elevada, não sendo difundidos os reais efeitos do álcool sobre a pele;
- géis, normalmente transparente, podem ser espessantes hidrofílicos naturais (gomas e alginatos) ou sintéticos (polímeros e copolímeros). Porém, para obter eficácia do produto, é necessário escolher uma mistura adequada de filtros, a qual pode proporcionar aspecto opaco para a formulação. Como o aspecto transparente é desejado, opta-se pela utilização de solventes e evita-se filtro inorgânico;

- emulsões representam o melhor veículo para esse tipo de produto, compostas por substâncias hidrossolúveis (polares) e lipossolúveis (apolares). As emulsões podem apresentar estruturas óleo em água (O/A) ou água em óleo (A/O); as emulsões A/O são melhores avaliadas para proteção da pele, porém causam um desconforto ao consumidor devido ao seu caráter graxo e gorduroso (Lowe, 1990). Por se tratar de dois componentes sem miscibilidade espontânea devido às características químicas antagônicas, frequentemente são encontrados desafios técnicos voltados ao impedimento da separação dessas fases, o que representa a instabilidade dessas formulações.

1.2 Objetivo Geral

Diante do exposto, o objetivo geral deste trabalho é propor um processo robusto, capaz de estabilizar uma formulação de protetor solar. Essa formulação é de propriedade de uma indústria de cosmético que, buscando atender uma necessidade de novos consumidores, aumentou a concentração de pigmentos e observou instabilidade.

1.3 Objetivos Específicos

- Realizar um estudo tecnológico da rota processual buscando otimização do processo.
- Avaliar as características da formulação: tamanho de partícula, densidade, pH e aspectos microscópicos.
- Avaliar a estabilidade da formulação em diferentes condições de temperatura (4°C, 25°C e 45°C) e tempo (análise após um dia).
- Fazer análises no LUMiSizer® buscando uma previsão sobre a estabilidade ao longo do tempo.

1.4 Estrutura do trabalho

Este projeto está dividido em cinco capítulos.

O Capítulo 1 descreveu o estudo da arte que motivou a escolha do tema do projeto, além dos objetivos gerais e específicos deste.

O Capítulo 2 apresentará uma prospecção tecnológica e revisão bibliográfica referente aos aspectos gerais de uma emulsão, suas propriedades e características e o avanço das pesquisas das suas aplicações para formulações de protetores solares.

O Capítulo 3 descreverá as metodologias experimentais usadas para caracterização, produção e estudo da estabilidade das fórmulas fabricadas a partir dos diferentes processos, tendo, portanto, os resultados apresentados e discutidos no Capítulo 4.

O projeto é encerrado, então, no Capítulo 5, que contém a conclusão e as sugestões para futuros trabalhos.

CAPÍTULO 2

Revisão Bibliográfica e Prospecção Tecnológica

A revisão bibliográfica apresenta um compilado de tópicos estudados para o desenvolvimento do projeto. Inicialmente, serão expostos aspectos gerais das emulsões, tais como suas estruturas, aspectos relevantes durante o desenvolvimento da formulação e estabilizadores. Posteriormente, retratam-se as caracterizações das emulsões como tipo, viscosidade, tamanho das gotículas da fase dispersa e a estabilidade. Por fim, retomando o tópico central do projeto, é apresentado um detalhamento da desestabilização das emulsões formuladas para protetores solares.

Enquanto a prospecção tecnológica irá fazer um mapeamento do que já foi abordado sobre o tema do projeto a partir de análises macro, meso e micro em uma plataforma de patentes buscando publicações e inovações já publicadas sobre o tema de interesse. Essa análise permitirá entender os avanços que foram feitos e quais os desafios atuais ainda presentes que possam auxiliar na idealização experimental aqui proposta.

2.1 Revisão Bibliográfica

2.1.1 Histórico da proteção solar

O cuidado do homem com a ação do sol é observado desde as civilizações mais antigas e se transformou conforme os hábitos e evoluções de cada período. Gregos e egípcios utilizavam roupas de algodão, além de chapéus, luvas e guarda-sol. Tibetanos cobriam o corpo com uma combinação de ervas e na lista egípcia há extrato de magnólia, jasmim, óleo de amêndoa e mamona, desde 7800 a.C., podendo ser considerados os primeiros filtros solares. Nos Jogos Olímpicos da Grécia, 400 a.C., para se protegerem de raios nocivos do sol, atletas que competiam nus também usavam uma mistura de óleo de oliva e areia (URBACH, 2001; SHAATH, 2007).

Até o século XX, a pele clara era o padrão de beleza, tal que diferenciava os nobres da classe trabalhadora, representando a condição social e fazendo surgir, na

Grécia, alguns primeiros cosméticos de ação clareadora em busca de status (URBACH, 2001; WOLF et al., 2001).

Estudos acerca dos efeitos da radiação haviam sido desenvolvidos já em 1800, tais como a descrição do eczema solar por Sir Willian Herschel, o experimento de eritema solar pela radiação ultravioleta com solução ácida de sulfato de quinina por Windmarr e o relato de doenças causadas pela fotossensibilização por Hammer. No mesmo período, Leopold Freund descobriu que o eritema é causado principalmente pelas ondas de menor comprimento (abaixo de 325 nm) e Zeozon® e Ultrazeozon® passam a ser comercializados como fotoprotetores a partir do extrato de Aesculus, estudado por Paul Unna. Outros registros em escala comercial ocorrem nos Estados Unidos e na Austrália, porém sem resultados muito satisfatórios.

O antigo conceito de pele clara é perdido e o bronzeado passa a significar saúde e beleza. O movimento em busca da pele dourada tem início em 1930, na França, por causa da moda mundial e de nomes revolucionários, como Coco Chanel (WOLF ET al., 2001).

Em 1944, o farmacêutico Benjamin Greene cria o “red vet pet” (petrolato veterinário vermelho), uma substância bloqueadora viscosa e vermelha, similar à vaselina, com o intuito de proteger os soldados de queimaduras solares na Segunda Guerra (ARAUJO e SOUZA, 2008). Na mesma época, com a evolução das pesquisas na área de radiação e proteção solar, foi desenvolvido o PABA (ácido p-aminobenzóico): filtro insolúvel em água, dificilmente removido e que absorve na faixa de 260 a 313 nm (URBACH, 2001). Mesmo com extensa utilização nos EUA, foi praticamente retirado do mercado na década de 80 por ser alergênico e potencial cancerígeno, gerando busca por outros produtos denominados PABA-free. Em 1962, a benzofenona (ácido 3-benzil,4-hidróxi,6-metóxi-benzeno-sulfônico) foi introduzida como filtro solar por absorver na região UVA (WOLF et al., 2001).

Em 1972, a agência americana FDA reclassifica os filtros solares de cosméticos a medicamentos. Em 1977, a Johnson & Johnson cria o primeiro filtro solar à prova d'água. Em seguida, a Copertone apresenta um produto contendo resina de polianidro, resistente à água, cuja propaganda tornou-se mundialmente conhecida (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2014). No fim da década de 70, o FDA define que os filtros solares são seguros e eficazes na prevenção do câncer de pele, para evitar o envelhecimento

precoce da pele e queimaduras solares; foi introduzida na embalagem a numeração do FPS (SHAATH, 2007).

Na década de 80, a indústria continua com as pesquisas: a Copertone lança o primeiro filtro solar com proteção UVA e também os cosméticos continuam a incorporar nas suas formulações os filtros solares. Com o crescente aumento de casos de câncer de pele, a American Academy of Dermatology (AAD) torna-se a primeira organização médica a fazer campanhas sobre prevenção do câncer de pele. No Brasil, o primeiro filtro solar é introduzido em 1984 pela Johnson & Johnson, sob a marca Sundown, em três versões: FPS 4, 8 e 15. Em 1990, a indústria disponibiliza no mercado produtos com proteção UVA/UVB (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2014).

Nas últimas duas décadas, com o conhecimento e a divulgação cada vez mais amplos dos efeitos nocivos da radiação solar, o ideal da pele bronzeada e saudável começa a ser abalado. Sabe-se que os raios solares são benéficos, mas que a exposição direta e em excesso pode provocar danos graves como o melanoma. A consciência desse risco e a procura pela fotoproteção têm crescido junto com a busca por novos produtos que possam satisfazer o mercado, trazendo a proteção ideal.

2.1.1.1 Filtros

Os filtros solares são determinísticos para a obtenção de um produto com um alto valor de FPS. É importante ressaltar que fatores como veículo, espessura do filme formado sobre a pele e a uniformidade da aplicação, também irão influenciar nesse valor. Por isso, a combinação correta desses fatores é capaz de entregar um produto resistente à água, estável e seguro (CASWELL, 2001; DE PAOLA, 2001).

Dessa forma, os filtros podem ser classificados em orgânicos ou inorgânicos, alterando não só a sua composição, como também a sua forma de atuar. Os filtros orgânicos são responsáveis por absorver a radiação solar, enquanto os inorgânicos refletem a radiação (SERPONE et al, 2007). Porém, já é possível encontrar no mercado filtros orgânicos capazes também de refletir a radiação UV, fato que permite entender que a reflexão e o espalhamento da luz seriam um fenômeno relacionado com o tamanho das partículas do filtro e não de sua composição (FLOR et al, 2006).

Os filtros orgânicos são moléculas aromáticas (por vezes carboxílicas) com grupo doador de elétrons como amina ou metoxila na posição orto ou para do anel aromático

(FLOR et al, 2006), entendidas como atuadores químicos absorvendo a radiação UV e transformando-a em energias menores e inofensivas ao ser humano (WOLF et al, 2006). Essa transformação é dada quando a energia UV atinge esses compostos, sendo os elétrons energizados. Esses elétrons passam por um estado de excitação transitório do orbital HOMO (orbital molecular ocupado de mais alta energia) para orbital LUMO (orbital molecular vazio de mais baixa energia), liberando energia térmica ao retornarem para o estado inicial, encontrando seus valores máximos de absorção explicados pela teoria de orbitais moleculares (TOM) (HUHEEY, 1993; SANTOS FILHO, 1999). Devido a isso, alguns consumidores podem relatar sensação subjetiva de calor após aplicar protetores solares com filtros orgânicos (PALM e O'DONOGHUE, 2007; SERPONE et al, 2007).

Além disso, alguns filtros orgânicos podem ser citados especificamente para UVA ou UVB, a depender da margem de comprimento de onda que eles são capazes de absorver, como exemplo (PALM e O'DONOGHUE, 2007; SERPONE et al, 2007):

- UVA – benzofenonas, antranilatos e dibenzoilmetanos;
- UVB – PABA e seus derivados, salicilatos, cinamatos e derivado de cânfora;

O PABA, composto por álcoois alifáticos de cadeia longa e, portanto, quase insolúvel, foi o primeiro filtro UV usado em larga escala, como mencionado anteriormente, e tornou-se popular no século XX; porém, ele ficou disponível apenas em 1920 para a indústria. Essa ampla utilização se deu pelo fato desse filtro, além de suportar atividades aquáticas e suor, não ser removido com facilidade com atrito devido a suas ligações de hidrogênio com as proteínas da pele. Observa-se que seu máximo de absorção ocorre em 313 nm, o que compreende toda a região do UVB e parte da radiação UVC (PALM e O'DONOGHUE, 2007; FLOR et al, 2006).

Porém, na década de 1980, surgiram preocupações sobre a carcinogenicidade, além de observadas reações fotoalérgicas desse composto. Esse fato trouxe a necessidade de novas pesquisas e o desenvolvimento de um substituto, o OctildimetilPABA, o qual compreende apenas a região do UVB (FLOR et al, 2006).

Apesar de apresentar vantagens cosméticas em relação ao PABA, o OctildimetilPABA continua vinculado a ele e acabou sendo raramente usado. Hoje, costuma ser mais utilizado em conjunto com outros filtros UV para aumentar o FPS de um produto (PALM e O'DONOGHUE, 2007).

No caso da avobenzona, como é comumente chamado, ou Butil Metoxi-dibenzoilmetano, é um dibenzoilmetano (dicetona substituída) com máximo de absorção em 358

nm, o que cobre toda a região UVA (FLOR et al, 2006). Essa molécula faz a conversão entre dois isômeros estruturais, cada qual com seu próprio pico de absorção máxima, o qual sofre fotodegradação significativa de aproximadamente 50-90 % em uma hora de exposição à radiação UV devido a sua fotoinstabilidade. Por isso, diversos outros filtros são associados à avobenzona buscando solucionar sua fotodegradação, criando filtros modernos de sucesso no mercado, devido a sua alta proteção (WOLF et al, 2007).

As benzofenonas são cetonas aromáticas com ampla cobertura no espectro UVA e são compatíveis com produtos de uso cosmético e pessoal. Até 2003, oxibenzona (benzofenona -3) era encontrada na etiqueta de 60% dos protetores solares fabricados nos Estados Unidos e foi cobiçada na década de 1990, pois ajudou a substituir o PABA. Porém, como desvantagem, é o produto mais alergênico, com a maior incidência de dermatite, risco que é agravado devido à reaplicação do produto (FLOR et al, 2007).

Os filtros inorgânicos são comumente usados como filtros físicos devido a sua propriedade refletora de luz, além de boa dispersão e aceitabilidade cosmética. Eles são encontrados principalmente em bases, pós, sombras e lápis, visto que tendem a trazer aspecto opaco ou branco para a pele; por isso, são normalmente conhecidos como pigmentos inorgânicos, os quais ficam suspensos. Esse aspecto esbranquiçado não é muito favorável ao consumidor (com exceção dos países asiáticos, onde se busca o tom de pele mais próximo do branco) (SERPONE et al, 2007); ou seja, o tamanho das partículas está relacionado com a eficácia e com a aparência do produto (ARAUJO e SOUZA, 2008).

Logo, como o tamanho das partículas impacta na reflexão da radiação, percebeu-se uma oportunidade de evitar a reflexão da luz visível (400 nm), visto que isso resulta na impossibilidade do olho identificar o objeto. Devido a isso, com a chegada das micropartículas ou pigmentos microfinos (70 a 200 nm), foi possível obter películas imperceptíveis visualmente (WOLF et al, 2006; SERPONE et al, 2006).

Esses filtros, que não são tóxicos e muito eficazes, agem como uma barreira física sobre a pele, impedindo a penetração da luz. Porém, o processo de reflexão não é específico para radiação UVA ou UVB, o que dificulta o entendimento da eficiência do filtro para um comprimento de onda específico (WOLF et al, 2006; SERPONE et al, 2006).

Porém, vale ressaltar dois aspectos positivos relacionados à formação do filme branco sobre a pele: visibilidade da uniformidade do filme formado pelo produto aplicado;

percepção do produto não estar mais presente na pele e que precisa ser reaplicado (KOLLIAS, 1999).

O óxido de zinco (ZnO) e o dióxido de titânio (TiO₂) começaram a ser utilizados como filtros inorgânicos em 1990 e até hoje são os filtros mais difundidos pela indústria, os quais são materiais semicondutores (WOLF et al, 2006). Foi encontrado um problema relacionado ao dióxido de titânio, pois foi alegado que ele poderia causar danos ao DNA ao penetrar no núcleo da célula da pele. Esse fato trouxe a importância de estudos para entender as possíveis consequências do dióxido de titânio sobre o corpo humano, incluindo os efeitos que podem ter tido sobre a integridade do DNA (SERPONE et al, 2007).

Estudos recentes relacionados à penetração na pele mostram que eles não penetram e, devido a essa confirmação, o grupo de trabalho da comissão europeia aprovou a utilização desses filtros nas formulações cosméticas (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE COSMETOLOGIA, 2015).

Para avaliar o potencial de espalhabilidade dos filtros inorgânicos, é possível usar a expressão de Rayleigh, a qual mostra a relação entre esse espalhamento, tamanho da partícula e comprimento de onda da luz que incide:

$$I_R = \frac{16\pi^4 R^6}{r^2 \lambda^4} \left(\frac{n_1^2 - n_2^2}{n_1^2 + 2n_2^2} \right)^2 \quad (1)$$

em que I_R é a intensidade do espalhamento, R é o raio da partícula, λ é comprimento de onda da luz incidente, r é a distância entre amostra e detector, n_1 é o índice de refração da partícula e n_2 o índice de refração do meio. Dessa forma, a intensidade do espalhamento depende do comprimento de onda e é proporcional ao raio da partícula (JOHNCOCK, 2000).

2.1.2 Aspectos Gerais das Emulsões

Como mencionado anteriormente, uma emulsão é uma dispersão coloidal de um líquido em outro, quando eles apresentam algum grau de imiscibilidade entre si. Porém, além dos dois principais tipos de emulsões mais difundidos, óleo-em-água (O/A), com fase oleosa e apolar dispersa na fase aquosa e polar, e água-em-óleo (A/O), com a fase aquosa dispersa na fase apolar, é relatada a existência de emulsões do tipo duplas, quando estão presentes diferentes fases dispersas que podem ser de mesma natureza ou

não. Vale ressaltar que sendo as fases dispersas de mesma natureza, o tamanho das partículas deve ser diferente para caracterizar emulsão dupla (SALAGER, 2000).

No preparo de uma emulsão, deve-se então estar voltado para quatro principais pontos (SALAGER, 2000):

- natureza dos componentes oleosos, aquosos e estabilizadores, pois esse aspecto está diretamente relacionado com as condições do processo usadas para atingir o equilíbrio termodinâmico e igualdade de potenciais químicos;
- composição (proporção de cada fase), visto que a fase oleosa e aquosa estarão em maiores massas e volumes mesmo que na presença de outros componentes;
- estabilizadores que normalmente são relacionados à razão óleo/água, fato que proporciona a obtenção de um diagrama ternário bidimensional com temperatura e pressão constantes;
- protocolo de emulsificação, o qual comumente é relacionado com um cisalhamento das fases por determinado tempo;

Já são encontradas estruturas mais complexas sendo tratadas como emulsões múltiplas, ou seja, água-em-óleo-em-água (A1/O/A2) ou óleo-em-água-em-óleo (O1/A/O2) (SCHRAMM, 2005).

O cisalhamento necessário para obtenção das emulsões pode ser obtido por agitadores mecânicos, os quais podem ser simples pás de agitação ou agitadores. As pás são capazes de produzir gotas de fase dispersa com cerca de 10 μm enquanto agitadores do tipo rotor-estator são capazes de produzir gotas de aproximadamente 1 μm . Esses agitadores operam bombeando as fases da emulsão através de pequenas aberturas entre um cilindro perfurado estático (o estator) e as lâminas de um agitador rotatório (o rotor). É possível ainda a obtenção de partículas menores que 1 μm , sendo então recomendado o uso de dispersores de ultrassom (PARTICLE SCIENCES, 2009).

Vale então fazer a distinção entre macro, micro e nanoemulsões visto que o tamanho das suas gotas é um parâmetro relacionado à estabilidade das emulsões. A macroemulsão é um sistema heterogêneo que possuem gotas de dimensões maiores que 0.1 μm e, portanto, de aspecto opaco. Elas possuem estabilidades mínimas que podem ser melhoradas com a adição de agentes ativos de superfície; microemulsões possuem gotas de dimensões compreendida entre 0.01 a 0.001 μm , menor do que a longitude de

onda da luz visível, o que as tornam translúcidas, e por vezes transparentes. Além dessa diferença, elas possuem concentrações de surfactantes superior quando comparado às macroemulsões e estáveis; nanoemulsões possuem gotículas com dimensões inferiores a 100 nm, o que as tornam transparentes, apresentando elevada estabilidade cinética, em decorrência do seu reduzido tamanho de gota (BECHER, 2001; NEMEN, 2011).

Dentre os materiais que podem ser usados como emulsificantes, podem-se citar: materiais iônicos, sólidos coloidais, polímeros e surfactantes. Os materiais iônicos não alteram significativamente a tensão interfacial, fato muito relevante para a emulsão. Logo, eles são usados normalmente como estabilizadores a partir da formação de uma fina barreira eletrostática entre as gotas da fase dispersa, alterando a constante dielétrica, a viscosidade e a densidade. Partículas sólidas também não afetam diretamente a tensão interfacial e, sim, formam uma barreira física, capaz de retardar e, por vezes, até impedir a coalescência. Dessa forma, seu comportamento está relacionado com o tamanho de suas partículas e as interações interfaciais delas com as duas fases líquidas que constituem o sistema (LINDMAN et. al., 2000). Polímeros adsorvidos têm como função agir sob interações eletrostáticas entre as gotas de fase dispersa, capazes de alterar viscosidade e elasticidade da interface.

Os surfactantes representam a maior classe de emulsificantes estruturalmente caracterizados com pelo menos uma parte liofílica (solúvel no fluido) e uma liofóbica (insolúvel no fluido) (LINDMAN et. al., 2000).

A classificação deles varia com sua cabeça polar dividindo-os em: aniônicos, catiônicos, não-iônicos, zwitteriônicos (contêm carga catiônica e aniônica). Essa classificação irá depender do pH, sendo que eles agem minimizando a energia livre e a tensão entre as fases, promovendo uma barreira estabilizadora pela adsorção na interface água/óleo (MYERS, 1999).

2.1.3 Características e Propriedades

Inicialmente, será necessário entender que tipo de emulsão está sendo analisada em questão. É entendido que uma emulsão O/A seria solúvel na sua fase dispersa, nesse caso solúvel em água e insolúvel em seu óleo, enquanto uma emulsão de A/O seria solúvel apenas no seu óleo original (BECHER, 1957).

Visando esse entendimento, um dos métodos quantitativos viáveis para determinar o tipo da emulsão está baseado na condutividade da emulsão, visto que geralmente apenas a fase aquosa possui concentração de eletrólito; ou seja, pode-se dizer que a condutividade elétrica de uma emulsão (k_{em}) é proporcional à condutividade de sua fase contínua ($k_{contínua}$), à sua fração volumétrica ($\varphi_{contínua}$) e também à distribuição de tamanhos de gota (SALAGER, 2000).

$$k_{em} = k_{contínua} \cdot \varphi_{contínua} \quad (2)$$

Ou seja, a condutividade de emulsões A/O é bem menor que as de O/A, o que era de se esperar já que a condutividade elétrica da fase óleo pode ser de 100 a 1000 vezes menor que a condutividade da fase aquosa, possibilitando também determinar o ponto de inversão da emulsão visto que existirá uma grande diferença de condutividade. Muitas das vezes, esses métodos podem ser falhos por uma série de fatores, inclusive porque os sistemas emulsionados podem ser muito complexos (SALAGER, 2000).

As emulsões são formadas por processos de cisalhamento, fazendo com que o resultando seja um sistema polidisperso, o que faz da sua distribuição de partículas um parâmetro muito relevante; ou seja, a distribuição do tamanho de gotas (DTG) passa a ser uma informação extremamente importante, já que tanto a estabilidade do sistema quanto sua viscosidade final dependem diretamente dessa distribuição. Dentre as técnicas para mensurar a dimensão dessas partículas, pode-se dizer que a escolha da mais apropriada dependerá da propriedade dessa emulsão (SJOBLOM et.al., 1996).

Técnicas visuais como microscopia e a vídeomicroscopia, espalhamento de luz, ressonância magnética nuclear, técnicas acústicas e outras podem ser facilmente encontradas difundidas na literatura. Por se tratar de uma metodologia simples e mais acessível, as técnicas visuais são comumente usadas, porém é importante calcular uma média de aproximadamente 500 gotas, o que ainda assim não evita erro de análise. Quando a DTG é medida por um aparelho analisador, a distribuição de frequência geralmente é feita em volume, ou seja, por meio da razão de volume de gotas inclusas em um determinado volume total de amostra (SALAGER, 2000).

A viscosidade de uma emulsão é proporcional, principalmente, à viscosidade de sua fase contínua, tendo a contribuição de outros fatores não dependentes dela, quando a razão entre a viscosidade da emulsão e a viscosidade de sua fase contínua é geralmente chamada de viscosidade relativa (SALAGER, 2000).

A análise da viscosidade irá depender de como a fração da fase dispersa é ou não representativa, pois, a depender desse valor, diferentes tratamentos matemáticos serão aplicados para determinação da viscosidade. Porém, sabe-se que os sistemas emulsionados não são monodispersos, contendo uma distribuição de tamanho de gotas. Logo, gotas pequenas se alojam nos espaços entre as gotas maiores. Dessa forma, uma emulsão só poderá ser considerada uma solução homogênea se a observarmos em maior escala (100 a 1000 vezes maior que seu tamanho de gotas) e suas propriedades reológicas se mantenham constantes, visto que as características de uma emulsão não devem alterar quando ela se encontra em movimento. Quando as emulsões possuem entre 60-70% de fase dispersa, são encaradas como fluidos pseudoplásticos; acima de 85-90% de fase dispersa, as emulsões são descritas como viscoelásticas e não mais vistas como fluidos simples (SALAGER, 2000).

Outro fator que deve ser levado em consideração é a distribuição de tamanhos de gota, pois essa característica está diretamente relacionada com a área superficial, sendo maior para distribuição de partículas menores. O efeito de atrito entre as gotas está relacionado à área superficial; um aumento na viscosidade está associado a um decréscimo na média de tamanhos de gota (SALAGER, 2000).

2.2 Estabilidade de Emulsões

A estabilidade de uma emulsão está relacionada com a preservação das suas características ao longo do tempo. Para ser considerada estável, é necessário que suas características não se alterem por mais de três anos. Ela é considerada instável ao separar após alguns minutos, sendo necessário quantificar a evolução da estabilidade ao longo do tempo (SALAGER, 2000).

Dessa forma, o estudo da estabilidade é capaz de certificar a qualidade do produto desde a sua fabricação até o seu prazo de validade, visto que, a partir desse, é possível prever o comportamento do produto nas diferentes condições as quais ele será exposto (BARTH, 2000). É possível, então, realizar testes de estabilidade mais acelerados para prever o comportamento das emulsões ao longo do tempo, conforme a Tabela 1:

Tabela 1 - Condições para Teste de Estabilidade. Adaptada de PARTICLE SCIENCES TECHNICAL BRIEF

Condição	Período
Temperatura ambiente (25°C)	3 anos
Alta temperatura (37°C ou 45°C)	6 meses
Baixa temperatura (4°C)	3 meses
Exposição a luz	1 mês em cabine de luz ou natural

Diferentes fatores podem influenciar a estabilidade de uma emulsão, dentre os quais podem ser citados os intrínsecos e extrínsecos. Dentre os intrínsecos, os principais são as incompatibilidades físicas, observadas quando ocorrem alterações no aspecto físico da formulação, tais como precipitação, separação de fases e cristalização, e químicas relacionadas à interação das substâncias entre si ou com o material do meio onde estão armazenadas. Os fatores extrínsecos são processos de envelhecimento com o tempo, temperatura de armazenamento, exposição a luz e processos fotoquímicos, umidade, oxidação (reações de oxirredução e geração de radicais livres), acondicionamento, contaminação microbiológica e vibração do transporte (BRASIL, 2002).

Além desses, a estabilidade também pode ser influenciada pelo tamanho da gota, pela razão volumétrica das fases, pelas reações de hidrólise em valores extremos de pH, pela diferença de densidade e pela agitação (GOODWIN, 2004; PRESTES et al, 2009).

A instabilidade termodinâmica de uma emulsão está envolvida com a variação do tamanho das suas gotículas, as quais tendem a se aglomerar e promover a separação de fases, enquanto as pequenas podem desaparecer com o passar do tempo devido ao fator de solubilidade na fase dispersa (CABRAL, PEREIRA, PARTATA, 2011).

Dentre os métodos utilizados para instabilizar uma emulsão, podem-se citar tratamentos térmico e elétrico, adição de agentes químicos e centrifugação, quando os processos podem ocorrer por mecanismos como cremação, floculação por sedimentação, floculação browniana, desproporção ou amadurecimento de Ostwald e inversão de fase (o qual corresponde à inversão da fase contínua com a dispersa) (GOODWIN, 2004; LIEBERMAN et al, 1988;1989; AULTON, 2005; WELIN-BERGER E BERGENSTÄHL, 2000).

Os três primeiros mecanismos são os mais conhecidos e observados na desestabilização das emulsões, porém os quatro podem ocorrer simultaneamente (BECHER, 1957; 1983), quando os processos de cremação, ou do inglês *creaming*, e floculação são resultados da diferença de densidade entre as fases, esse fato faz com que a cremação seja mais observada visto que os óleos possuem densidade menor do que a fase aquosa. Vale ressaltar que esses processos são reversíveis por meio da aplicação de força de cisalhamento (GOODWIN, 2004).

A cremação é um processo no qual a fase dispersa irá se concentrar na superfície ou no fundo da emulsão a depender da sua densidade (LIEBERMAN et al., 1988; 1989; AULTON, 2005), sendo, portanto, o processo mais conhecido de desemulsificação e precursor da coalescência (PARTICLE SCIENCES, 2011). Dessa forma, a cremação se trata de uma separação da emulsão em duas emulsões, sendo uma delas mais concentrada na fase dispersa (creme) do que a outra.

A partir da equação de Stokes, é possível estimar a taxa de decantação da fase dispersa na fase contínua, também conhecida como taxa de cremação:

$$v = \frac{2r^2(\rho - \rho_0)g}{9\eta} \quad (3)$$

em que v é a taxa de cremação, r é o raio da gota, ρ é a densidade da gota, ρ_0 é a densidade do meio de dispersão, η é a viscosidade média da dispersão (fase contínua) e g é a aceleração da gravidade.

Pode-se concluir por essa equação que a cremação é baixa para gotas de raios pequenos, para fases contínuas muito viscosas e uma pequena diferença de densidade ($\rho - \rho_0$) entre as fases. Além disso, vale ressaltar que a diferença de densidade é negativa para emulsão O/A e positiva para A/O (COWELL e VINCENT, 1982; DICKINSON e STAINSBY, 1982; GODDARD e VINCENT, 1984).

A floculação é um mecanismo no qual as partículas encontram-se muito próximas uma das outras, promovendo a formação de um aglomerado, sem ocorrer coalescência. Porém, apesar de cada gota conservar sua identidade individual, o aglomerado fisicamente comporta-se de forma única devido a uma fraca atração entre as gotas. Além disso, é possível dividir a floculação em dois tipos, como já mencionado anteriormente, sendo eles sedimentação e browniana. Eles se diferenciam, respectivamente, por caminhos verticalmente lineares ou aleatórios percorridos pelas gotas, quando ambos acontecem simultaneamente em uma emulsão típica e não podem ser rigorosamente

separados (COWELL e VINCENT, 1982; DICKINSON e STAINSBY, 1982; GODDARD e VINCENT, 1984).

Como essas gotas possuem taxas diferentes a depender do tamanho, as gotas maiores possuem movimentos mais rápidos e colidem com as menores proporcionando uma tendência de movimento. Dessa forma, é possível determinar um fator de frequência para as colisões (DICKINSON e STAINSBY, 1982):

$$\Gamma_{\max} = \frac{2\pi r^4 (\rho - \rho_0)g}{3k_b T} \quad (4)$$

em que k_b é a constante de Boltzmann e T é temperatura absoluta (Kelvin).

Uma estimativa de distinção entre os dois tipos de floculação é feita considerando a agregação browniana insignificante quando $\Gamma_{\max} > 10$; quando $\Gamma_{\max} < 0,1$, a agregação por sedimentação é insignificante. Essa estimativa se faz possível devido à diferença entre as forças de atração entre as gotas em cada floculação, caracterizando diferentes estruturas tridimensionais para cada um dos tipos (VAN BOECKEL e WALSTRA, 1981).

Além disso, a floculação pode ser dividida entre rápida, quando a concentração de gotas menores diminui mais rápido quando comparado com a concentração de gotas maiores, e lenta, quando acontece o contrário. Elas são, respectivamente, resultados de diferentes taxas de decantação e do aumento de estruturas metaestáveis. Dessa forma, a rápida gera diferentes frequências de colisão (agregação ortoquímica), enquanto a lenta é resultado da barreira de energia entre as gotas, promovendo a formação de espaços livres, chamada de cremação entupida (VAN BOECKEL e WALSTRA, 1981).

A desproporção ou amadurecimento de Ostwald ocorre devido à perda de matéria das gotículas com grande relação área/volume, enquanto as gotículas maiores crescem de tamanho, devido à difusão das gotas da fase dispersa na fase contínua. Esse fenômeno pode ser explicado por algumas equações. Inicialmente, a partir da equação de Laplace, pode-se entender que a pressão do meio disperso será maior nas gotículas menores (GOODWIN, 2004; Welin-Berger & Bergenståhl, 2000):

$$P = \frac{2\gamma}{r} \quad (5)$$

em que P é a pressão de Laplace, γ é a tensão superficial e r é o raio de gotícula.

A diferença de pressão entre as partículas constitui a força-motriz para a difusão, quando esta também depende da solubilidade da fase dispersa na fase contínua. Dessa forma, quanto maior o volume de fase dispersa, maior é a sua pressão de vapor relativa e, portanto, solubilidade, fato que pode ser compreendido pela Equação de Kelvin:

$$\ln [P_o / P] = \frac{2\gamma V_m}{rRT} \quad (6)$$

em que P é a pressão de vapor da gota do líquido, P_o é a pressão de vapor do líquido no bulk, γ é a tensão superficial, r é o raio de gotícula e V_m é o volume molar da fase dispersa.

Além disso, a taxa de difusão também é impactada diretamente pela viscosidade da fase contínua, conforme descrito pelo Equação de Stokes-Einstein:

$$D = \frac{k_b T}{6\pi\eta r} \quad (7)$$

em que D é o coeficiente de difusão de uma gota e η é a viscosidade da fase contínua.

Por fim, a coalescência é o mecanismo considerado mais severo e irreversível, no qual as partículas se fundem para formar agregados ainda maiores que podem decantar ou flutuar resultando em uma separação de fases visível a olho nu (GOODWIN, 2004).

Na figura a seguir, é possível encontrar um esquema visual dos mecanismos anteriormente mencionados:

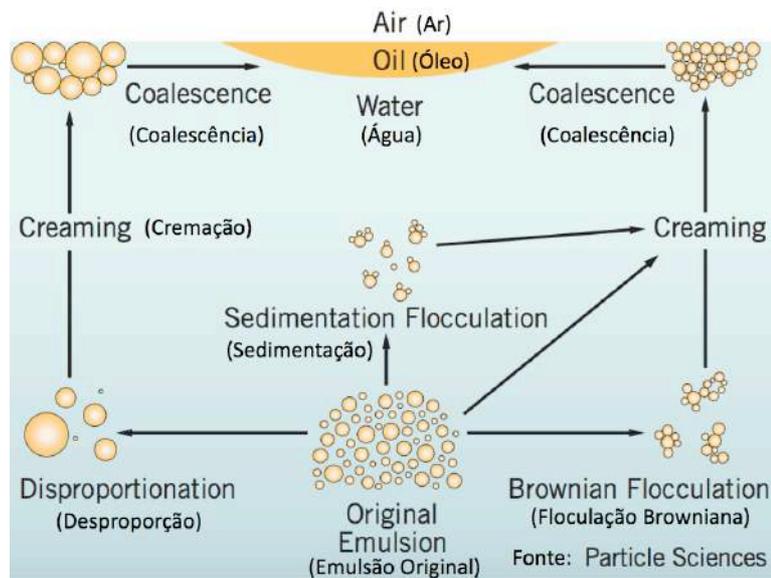


Figura 1 - Esquema de mecanismos que promovem coalescência em uma emulsão O/A. Fonte: Technical Brief, Particle Sciences, 2011.

2.3 Prospecção Tecnológica

A realização da prospecção tecnológica tem como objetivo entender o cenário atual do desenvolvimento dos estudos e tecnologias relacionados especificamente com um tema de interesse. Dessa forma, é necessário um enfoque maior para o universo de

pesquisa e desenvolvimento (P&D), buscando encontrar as tendências das novas tecnologias, sendo essa pesquisa possível a partir de análise de patentes.

A análise de patentes é uma ferramenta robusta para as empresas que estão associadas ao desenvolvimento de novos produtos e processos e precisam de uma ampla visão ou panorama sobre um assunto ou área específica. Atualmente, com um acervo mundial de documentos com mais de 50 milhões de documentos, com um crescimento anual da ordem de um milhão e duzentas mil novas patentes, representa uma escala impressionante de crescimento desses documentos, nos quais é possível encontrar informações como: datas de publicações, empresas titulares, país de prioridade (aqueles que depositaram primeiro), mercados, inventores, redes parceiras e classificações internacionais de patentes (CIP ou IPC) (IPONW, 2017).

Por essa razão, a prospecção tecnológica foi voltada para uma análise de patentes utilizando a plataforma de pesquisa The Lens, a qual é uma plataforma global que atende e abrange quase todas as patentes do mundo como bens publicitários digitais abertos integrados com literatura acadêmica e técnica, juntamente com dados regulamentares e empresariais (THE LENS, 2013). Vale ressaltar que a base de dados para essa prospecção, então, foi composta por dados bibliográficos DocDB do Banco Europeu de Patentes de 1907 até hoje com mais de 81 milhões de documentos de cerca de 100 jurisdições; USPTO applications de 2001; USPTO grants from 1976; European Patent Office (EP) Grants from 1980 ; aplicações WIPO PCT de 1978; patentes australianas da IP Austrália.

Foram então feitos três níveis diferentes de busca:

2.3.1 Análise MACRO

Responsável pela avaliação do setor relacionado com o tema de interesse, sendo essa uma análise mais ampla, sem detalhamento específico do projeto, voltada para distribuição histórica, países envolvidos e responsáveis gerais pelo depósito, a qual teve como restrição apenas o grupo de famílias para evitar várias versões de um mesmo invento depositado em países diferentes.

Como o tema específico deste trabalho é estabilidade de emulsões aplicadas na proteção solar, foram feitos três agrupamentos de palavras chaves com o tema, sendo

eles: emulsion stability, sunscreen emulsion e sunscreen stability, em títulos, resumos e reivindicações e foram obtidos resultados conforme segue:

- Estabilidade de emulsão

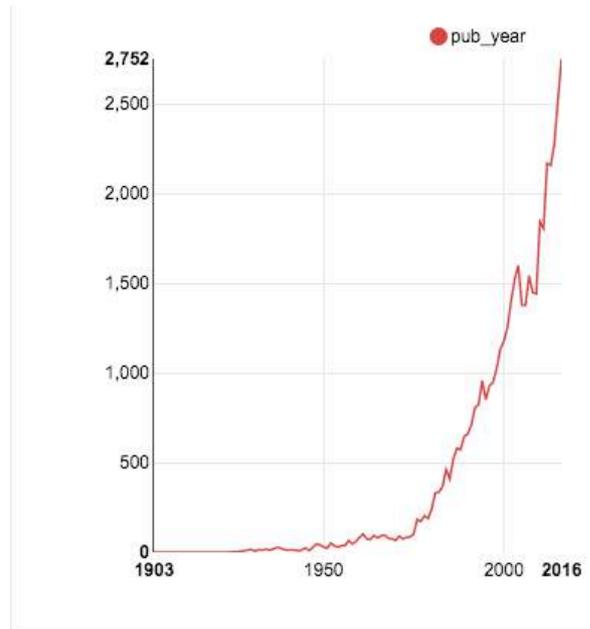


Figura 2 - Publicação por ano - Emulsion Stability - Fonte: The Lens 2018.

Revela que a quantidade de patentes já publicadas em 96 anos, o ano de 2017 foi o mais predominante com 2.938 patentes.

Do total de 31.678 patentes, 36,1% são patentes americanas totalizando 11.431. Além disso, apenas 14% das aplicações de patentes foi efetivamente concedido. Os três maiores proprietários são as empresas: Eastman Kodak Company, L'Oréal e Halliburton Energy Services Inc (THE LENS, 2018).

- Emulsão nos protetores solares

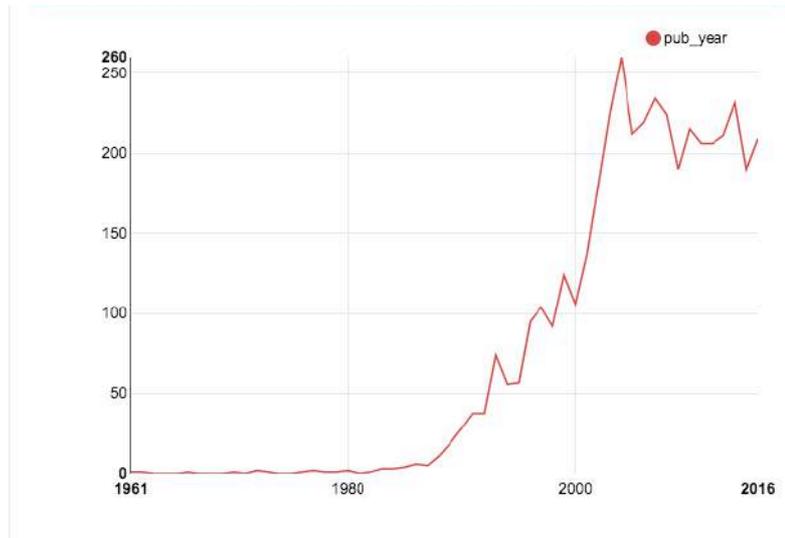


Figura 3 - Publicação por ano - Sunscreen Emulsion - Fonte: The Lens 2018.

Revela que a quantidade de patentes já publicadas em 47 anos, o ano de 2004 foi o mais predominante com 260 patentes.

Do total de 2692 pedidos de patente, 1656 foram efetivamente concedidas e os Estados Unidos se destacam com predominância de pedidos. Os três maiores proprietários são as empresas: L'Oréal, L'Oréal S.A. e Societe L'Oréal S.A. (THE LENS, 2018).

- Estabilidade dos protetores solares

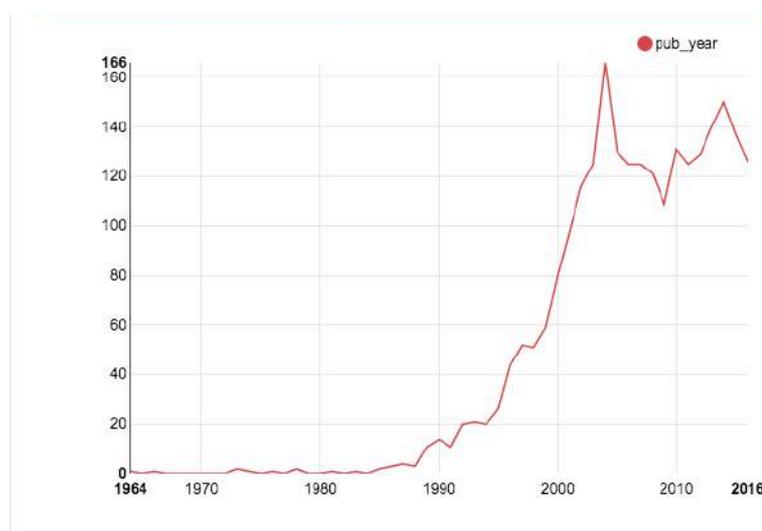


Figura 4 - Publicação por ano - Sunscreen Stability - Fonte: The Lens 2018.

Revela que a quantidade de patentes já publicadas em 41 anos, o ano de 2004 foi o mais predominante com 166 patentes.

Do total de 1.231 patentes, 95,5% são patentes americanas totalizando 1.231. Além disso, um total de 905 patentes foram efetivamente concedidas. Os três maiores proprietários são as empresas: L'Oréal, Societe L'Oréal S.A. e L'Oréal S.A. (THE LENS, 2018).

2.3.2 Análise MESO

Na tentativa de unir as áreas de estudo e proporcionar mais restrições na pesquisa, optou-se pelo grupo de palavras sunscreen emulsion stability apenas em títulos, resumos e reivindicações e com a restrição por famílias.

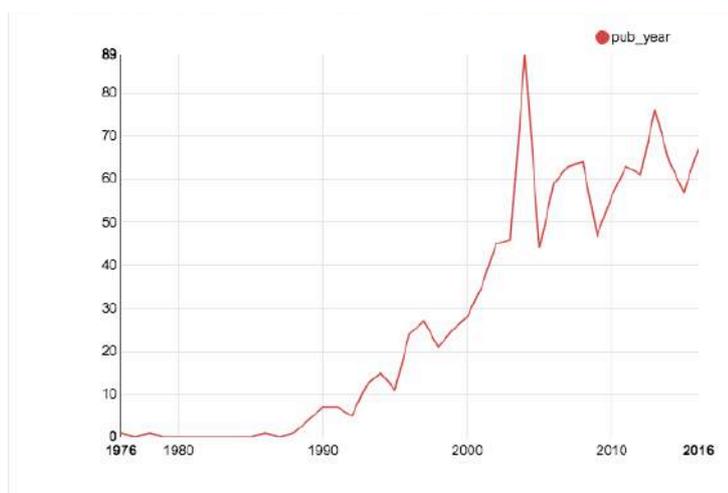


Figura 5 - Publicação por ano - Sunscreen Emulsion Stability - Fonte: The Lens 2018.

A análise MESO revela que, com resultados publicados em 33 anos, o ano de 2004 foi mais predominante com 89 patentes.

Do total de 741 patentes, 78,54% são patentes americanas totalizando 582. Além disso, um total de 434 patentes foram efetivamente concedidas. Os três maiores proprietários são as empresas: L'Oréal, L'Oréal S.A. e Lipotec S.A. (THE LENS, 2018).

2.3.3 Análise MICRO

Como foi envolvido no último grupo todas as palavras do tema, para a análise MICRO foi feito um filtro com a classificação CPC seção A61K que abrange preparação para finalidades médicas odontológicas ou higiênicas, na qual se enquadram os produtos cosméticos. Além disso, foram selecionados apenas os arquivos associados a:

- A61K8/00

Revestimentos cosméticos ou semelhantes de produtos de higiene pessoal ou acessórios para armazenamento ou manuseio de produtos sanitários ou cosméticos sólidos ou pastosos.

- A61K8/02

Caracterizado por forma física especial

- A61K8/04

Emulsões de dispersões

- A61K8/06

Emulsões

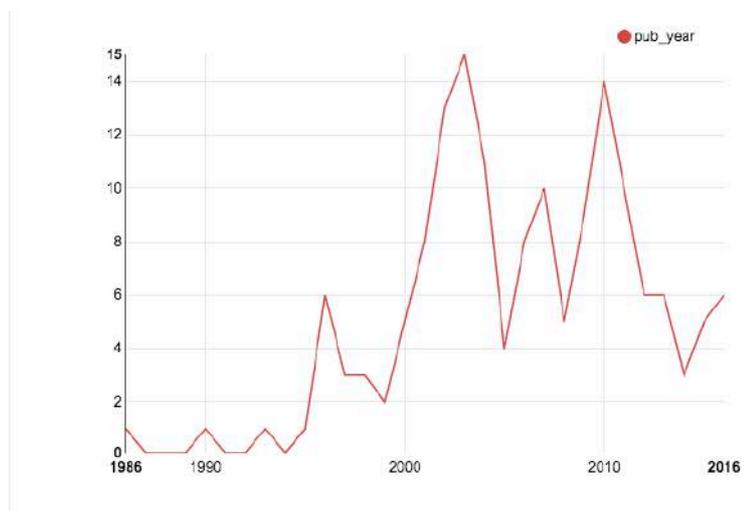


Figura 6 - Publicação por ano - Sunscreen Emulsion Stability - Fonte: The Lens 2018.

A análise MICRO revela que, com resultados publicados em 26 anos, o ano de 2003 foi o mais predominante com 15 patentes.

Do total de 91 pedidos de patente, 67 foram efetivamente concedidos e os Estados Unidos se destacam com predominância de pedidos. Os três maiores proprietários são as empresas: Societe L'Oréal S.A., Avon e L'Oréal (THE LENS, 2018).

Como ainda foram encontrados cerca de 91 resultados, foi feita uma nova pesquisa sendo ainda mais específica com o tema deste trabalho, adicionando o termo “processo”

à pesquisa, com atenção para manter as mesmas restrições e filtros utilizados na pesquisa acima, obtendo como pesquisa final os termos *sunscreen emulsion process stability*.

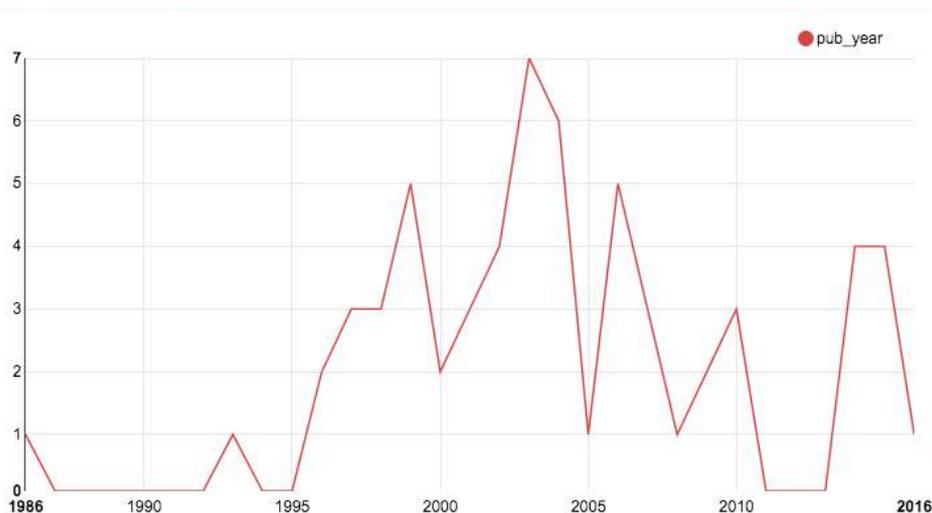


Figura 7 - Publicação por ano - Sunscreen Emulsion Process Stability - Fonte: The Lens 2018.

Com resultados publicados em 21 anos, o ano de 2003 foi o mais predominante com 7 patentes.

Do total de 30 patentes, 96,7% são patentes americanas totalizando 29; não foi encontrada nenhuma patente vinda do Brasil. Os três maiores proprietários são as empresas: L'Oréal, Dow Global Technologies Inc. e The Dow Chemical Company (THE LENS, 2018), das quais, após leitura dos resumos, foi possível selecionar algumas das mais relevantes em relação à aplicação do processo que busca ser estudado.

2.3.4 Revisão das Patentes

◆ **Patente US 7056496 B2 - Sunscreen Composition And A Process For Preparing It**

A referida patente apresenta uma técnica de emulsão à temperatura ambiente e com apenas 20% de água, em volume, para o preparo da emulsão. Esses dois fatores juntos são extremamente relevantes para uma otimização de um processo. Porém, para ser feita em temperatura ambiente, foi utilizada uma fase oleosa líquida a essa

temperatura. Dessa forma, não se tratava de uma emulsão O/A e sim de uma emulsão emoliente em água/elastômero em água.

Além disso, foi abordado um balanço correto de surfactantes e tensoativos para as devidas proporções de água e óleo.

Vale ressaltar que foram incorporadas outras matérias primas para compor o protetor solar após a emulsão.

◆ **Patente US 5616331 A** - *Storage-stable, Ultrafine Oil-in-water Emulsion Nanopigmented Sunscreen/cosmetic Compositions*

A referida patente aborda a utilização de nanopigmentos inorgânicos a base de óxidos metálicos, variando de 5 a 100 nm, proporcionando uma boa dispersão. Se trata, portanto, de uma emulsão ultrafina, em que as gotículas das fases oleosa e aquosa se mantiverem dentro dos padrões.

Para obter essa emulsão foi utilizado um processo baseado na técnica de preparação por inversão de fase. Para descrever o princípio da técnica foi citada a publicação "Phase Inversion Emulsification" de T. Forster et al., *Cosmetics & Toiletries*, vol. 106, dezembro de 1991, pp. 49-52.

Nesse princípio, é preparada uma emulsão a uma temperatura acima da temperatura de inversão de fase do sistema (sendo essa inferior a 90°C), ou seja, a temperatura em que o balanço entre as propriedades hidrofílica e lipofílica do emulsificante é atingido. Como se trata de uma elevada temperatura, a emulsão inicialmente será A/O e ao resfriar, irá passar pelo estado de microemulsão e passará a ser O/A.

Os nanopigmentos foram adicionados tanto antes do preparo da emulsão quanto após e o resultado foram emulsões estáveis ao longo do tempo.

Abaixo pode-se citar outras patentes que utilizaram o critério de tamanho de partícula como principal fator para estabilização da emulsão aplicada para protetores solares:

- Patente AU 1993/043683 A** - *Oil-in-water Emulsions Of Positively Charged Particles*
- utilização do Ultra Turrax™ para cisalhar as partículas da fase oleosa e aquosa;
- Patente EP 0668071 B1** - *Stable, Fluid And /or Fluidizable Cosmetic Sunscreening Composition*

- aplicação de silicatos em emulsão ultrafina utilizando nanopigmentos. A estabilização proporcionada pelo silicato se deve ao fato deles provocarem maior espaçamento entre as gotículas e evitam a coalescência;

Patente **EP 0669125 B1** - *Self Tanning Cosmetic Compositions Containing Dihydroxyacetone*

- utilização da técnica de inversão de fases para obtenção de emulsões ultrafinas, porém com base dihidroxiacetona (DHA) voltadas para auto-bronzeamento;

Patente **US 2006/0193799 A1** - *Method Of Making Perfluorocarbon Emulsions With Non-fluorinated Surfactants*

- trata de emulsões de fase oleosa composta por fluorocarbonetos, muito hidrofóbicos, porém estabilizados por tensoativos e pelo seu tamanho de partícula inferior a 300 μm ;

◆ Patente **US 5637291 A** - *Surfactant-free Oil-in-water Emulsion Stabilized By Hollow Thermoplastic Particles*

A patente apresenta uma emulsão sem a utilização de surfactantes devido seu alto potencial de causar irritação na pele por esses componentes. Além desse aspecto, aborda a ausência de tensoativos como uma possibilidade de operar em temperaturas mais brandas, o que proporciona utilização de matéria prima termossensível.

Para isso, é feita a utilização de partículas termoplásticas ocas de polímero ou copolímero de acrilonitrilo, de preferência sem qualquer agente tensoativo. Pelo fato de serem ocas, elas são capazes de armazenar uma parcela da fase oleosa evitando uma grande dispersão dessa fase na emulsão.

Além do seu efeito de estabilização, as partículas do invento conferem leveza e maturação durante a aplicação e as partículas da invenção tem tamanhos que variam de 1 μm a 80 μm .

As emulsões, de acordo com a invenção, compreendem de preferência uma fase aquosa gelificada com a ajuda de pelo menos um agente gelificante, especialmente um agente gelificante hidrófilo.

◆ Patente **US 4606913 A** - *High Internal Phase Emulsions*

Apresenta a adição na emulsão de um eletrólito presente na fase aquosa em quantidade suficiente para estabilizar a emulsão. Essa adição está aplicada a emulsões de fase dispersa elevada, ou seja, com fase dispersa com mais de 75% do volume total.

Geralmente, os eletrólitos inorgânicos são preferíveis com base na sua capacidade de estabilizar várias emulsões.

◆ Patente **EP 0864320 B1** - *Stable Oil-in-water Emulsion, Its Process Of Manufacturing And Its Use In The Cosmetical And Dermatological Fields*

Aborda na fase de composição a utilização de um polímero iônico (preferencialmente aniônico) como alternativa de utilização de tensoativos e espessantes para estabilizar a emulsão. As emulsões, de acordo com a invenção, têm a vantagem de serem muito fluidas enquanto apresentam uma estabilidade muito boa, mesmo na ausência de agente gelificante.

Além de vantagens como fluidez e estabilidade, o uso de partículas de polímero como o dispersante torna possível realizar o processo de dispersão a frio sendo menos dispendioso do que os processos convencionais.

Vale ressaltar que esses polímeros possuem dimensões entre 50 e 400 nm e foram utilizados nanopigmentos.

Foi possível observar que outras patentes também abordam a utilização de polímeros como agentes estabilizantes, sendo elas Patente **WO 2014/031353 A2** - *Branched Polymeric Emulsifiers* e Patente **US 5952395 A** - *Gelled Ultrafine Oil-in-water Emulsion Stabilized With A Crosslinked Poly(2-acrylamido-2-methylpropanesulfonic Acid) Polymer Neutralized To At Least 90%, Process Of Preparation And Applications*.

CAPÍTULO 3

Materiais e Métodos

Este capítulo contém a descrição das técnicas utilizadas para realizar os experimentos desse projeto, bem como a metodologia aplicada a cada uma delas. Na primeira parte, encontra-se o desenvolvimento das emulsões modelo, que serão o objeto de estudo da pesquisa. A segunda parte consiste na descrição da caracterização destas emulsões.

3.1 Produto testado

Atualmente no mercado nacional existe uma grande variedade de produtos destinados à proteção solar, com diferentes tecnologias, composição de filtros e pigmentos. Para esse projeto foi escolhido um produto FPS 30 que ainda não está no mercado por motivos de instabilidade da fórmula final. Por se tratar de uma tecnologia de propriedade intelectual da indústria e ainda não ter sido liberada para o mercado, trata-se de uma composição sigilosa e por isso a nomenclatura da *International Union of pure and Applied Chemistry* (IUPAC) das matérias primas não pôde ser revelada. De toda forma, a composição completa está descrita no ANEXO 1 com as espécies envolvidas na formulação.

3.2 Processos

As formulações de protetores solares se baseiam em um processo composto por cinco fases ou blocos de formulação (PAUL, 2006). Esses blocos podem ser divididos por:

- a) fase oleosa (FO): composta pelas matérias primas de caráter principalmente oleoso e orgânicas. Nesta fase, também, são adicionados os pigmentos das formulações;
- b) fase aquosa (FA): composta em sua maioria por parte da água e compostos hidrossolúveis;

- c) gelificação (GE): etapa necessária para gelificar o meio e torná-lo um gel, portanto, mais viscoso;
- d) diluição (DL): constituída pelo restante da água da formulação visando diluir o meio altamente concentrado de diferentes matérias primas e reduzir a temperatura do sistema, otimizando o gasto energético do reator com resfriamento;
- e) neutralização (NE): constituída por ácidos ou bases que proporcionem a adequação do pH esperado para a formulação;

Com isso, o estudo de processos desse projeto busca alterar a ordem usual da adição desses blocos durante a formulação visando entender o impacto causado na estabilidade. Vale ressaltar que essas fases, conforme expostas acima, representam a ordem usual de um processo para preparo de um protetor solar. Além disso, a emulsão é feita apenas com as fases oleosas e aquosas.

Alguns critérios processuais precisam ser levados em consideração devido às necessidades da formulação e viabilidade de fabricação em escala industrial. Dentre eles, pode-se destacar:

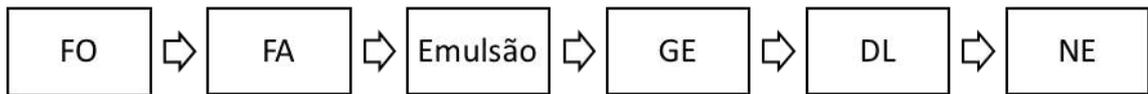
- a emulsão será preparada no reator principal, sendo necessária a presença de óleos, água e surfactante;
- faz-se necessária a utilização de dois compartimentos, como por exemplo um reator principal e um anexo, para preparação das fases que irão compor a emulsão. Por questões industriais, no reator principal deverá conter a fase que represente inicialmente mais de 30% do total em massa da formulação. Isso porque valor superior a 30% iria demandar um volume e gasto de energia injustificável para um anexo;
- devido ao estado físico sólido de algumas matérias primas, é necessário aquecer o sistema para atingir fusão delas;
- neutralização será sempre realizada após a gelificação ou juntamente com está, porém após hidratação dos polímeros;
- diluição será realizada sempre após a emulsão;

Diante dessas restrições, são reduzidas as possibilidades de realocação para esses blocos. Como na formulação estudada a fase oleosa representa mais de 40% em

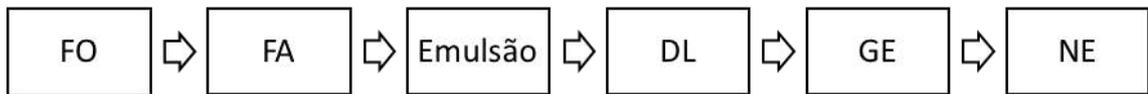
massa, essa fase ficou vinculada a começar no reator principal em todos os experimentos.

Foi possível, então, obter cinco diferentes processos ao combinar os blocos conforme abaixo:

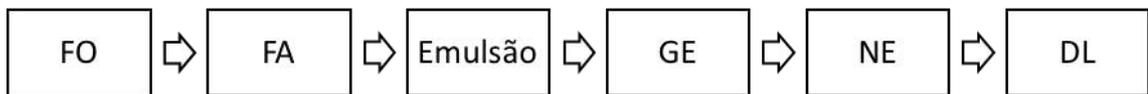
▪ **Processo Tradicional (Padrão)**



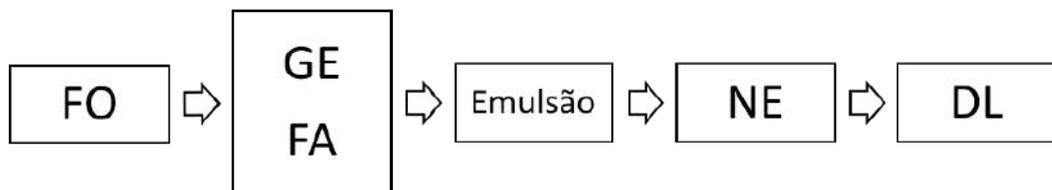
▪ **Processo 1 (P1)**



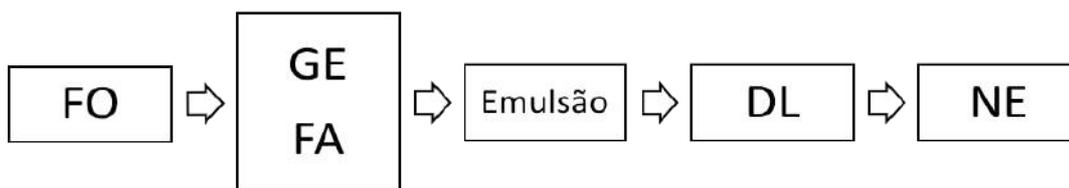
▪ **Processo 2 (P2)**



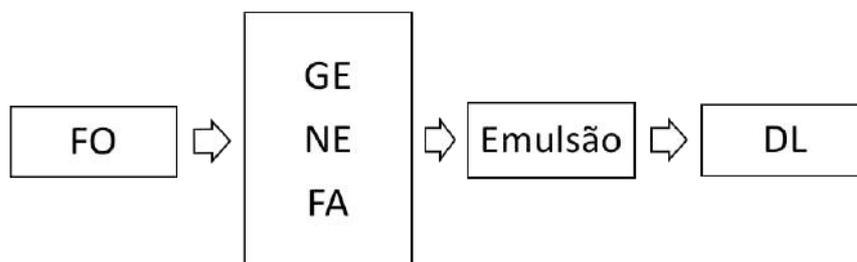
▪ **Processo 3 (P3)**



▪ **Processo 4 (P4)**



▪ **Processo 5 (P5)**



3.3 Equipamentos para formulação

Conforme falado anteriormente, para os experimentos desse projeto serão utilizados dois principais equipamentos: um reator principal e um anexo. Por se tratar de um experimento em escala de bancada, será utilizado um reator com capacidade máxima de volume igual a 5 L, modelo MAXILAB (OLSA, Milão, Itália).

Esse equipamento consiste de três agitadores sendo eles: turbina, capaz de aumentar o cisalhamento da mistura; planetário ou agitador externo, recirculando o molho de baixo para cima; hélice ou agitador interno, capaz de recircular o molho de cima para baixo.

Para o sistema anexo, será utilizado um béquer de vidro com capacidade máxima de 4L, acoplado a um equipamento Ultra-Turrax digital T25 (IKA, Wilmington, USA), capaz de proporcionar agitação e homogeneização, e uma placa de aquecimento.

Os parâmetros utilizados para cada agitador, assim como temperatura de emulsão e rotação do Ultra-Turrax não poderão ser descritos pois se trata de um processo interno de propriedade intelectual da indústria.

3.4 Métodos

a) Estabilidade Acelerada

Este teste tem como objetivo fornecer dados para prever a estabilidade do produto, tempo de vida útil e compatibilidade da formulação com o material de acondicionamento (BRASIL, 2004). Trata-se, portanto, de um estudo preditivo, no qual são empregadas as mesmas condições tabeladas pelas normas da ANVISA, porém com diferentes durações.

As amostras devem ser acondicionadas em frascos de vidro e com quantidade suficiente para futuras análises, por isso, será separado 60,0 g de produto, respeitando um terço da capacidade da embalagem para possíveis trocas gasosas (BRASIL, 2004).

Neste caso, além de armazenadas em potes de vidro, cerca de 80,0 g de produto foi acondicionado em bisnagas, embalagem próxima às características das embalagens finais do produto em questão.

Desta forma, a estabilidade deverá ser testada em três momentos (após um dia de formulação, um mês e dois meses) armazenadas em diferentes condições de temperatura (4°C, 25°C, 45°C). Vale ressaltar que todas as análises devem ser feitas a 25°C.

b) Centrifugação

O LUMiSizer® (GmbH, Alemanha) é um equipamento capaz de caracterizar os fenômenos de separação e consolidação em dispersões por influência da centrifugação e da gravidade.

Juntamente com o LUMiReader, acoplado com uma fonte de luz com comprimento de onda múltiplo, é capaz de analisar o tamanho e distribuição de tamanho de partículas conforme ISO 13317, numa faixa de 500nm até aprox. 300 micras. A não ocorrência de separação de fases não assegura sua estabilidade, somente indica que o produto pode ser submetido, sem necessidade de reformulação, aos testes de estabilidade.

Os protocolos de preparação das amostras, assim como os parâmetros imputados no equipamento, não poderão ser divulgados por ser um protocolo interno e sigiloso.

c) Aspecto

Devem ser analisadas as características macroscópicas em relação ao padrão. A não ocorrência de separação de fases, precipitação, turvação, deve indicar estabilidade da amostra ensaiada.

O aspecto pode ser descrito como granulado, pó seco, pó úmido, cristalino, pasta, gel, fluido, viscoso, volátil, homogêneo, heterogêneo, transparente, opaco e leitoso.

A amostra pode ser descrita como normal, sem alteração; levemente separada, precipitada, turva; separada, precipitada, turva.

d) Cor

A colorimetria deve ser realizada pela comparação visual sob luz branca, pela análise na região espectral do visível, da cor da amostra comparada com um padrão, armazenado nas mesmas condições e embalagem que a amostra.

A comparação visual da cor da amostra ensaiada com a cor do padrão deve ser realizada tanto nos frascos de acondicionamento quanto em papel contraste para verificar a cor obtida e sua evolução. A fonte de luz empregada deve ser a luz branca, natural. A amostra pode ser classificada, em relação à cor em: normal, sem alteração; levemente modificada; modificada; intensamente modificada.

Além disso, medidas podem ser feitas com equipamentos como o *Chromameter* para, a partir dos valores de L^* , a^* e b^* , calcular os valores dos deltas de cores.

e) Odor

O odor, comparado diretamente por meio do olfato, deve comparar a amostra ensaiada com o odor do padrão.

A amostra pode ser classificada, em relação ao odor em: normal, sem alteração; levemente modificado; modificado; intensamente modificado.

f) pH

A determinação do pH deve ser realizada usando peagâmetro digital, modelo Mettler Toledo Seven2Go, avaliando a diferença de potencial entre dois eletrodos imersos na amostra em estudo (BRASIL, 2004).

O eletrodo deve ser inserido diretamente na dispersão aquosa (DAVIS & BURBAGE, 1997; ISAAC, 1998a; FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2001) e valores mantidos entre 5,5 e 6,5, compatíveis com o pH cutâneo, devem ser usados como critério de estabilidade.

g) Densidade

A densidade relativa é a relação entre a densidade absoluta da amostra e a densidade absoluta de uma substância usada como padrão. Quando a água é utilizada como substância padrão, a densidade determinada é a densidade específica (BRASIL, 2007).

A determinação da densidade específica deve ser realizada em picnômetro, acoplado com termômetro, previamente pesado vazio. A amostra deve ser inserida no picnômetro e a temperatura deve ser ajustada para 20°C, quando, então, o picnômetro deve ser pesado. A diferença entre a massa do picnômetro com a amostra e do picnômetro vazio é a massa da amostra. A relação entre a massa da amostra e a massa da água, ambas a 20°C, representa a densidade específica da amostra ensaiada (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2001; REVISTA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS BÁSICAS E APLICADAS, 2008).

h) Viscosidade

A viscosidade depende das características físico-químicas e das condições de temperatura do material (BRASIL, 2007). Pode ser determinada em viscosímetro rotativo coaxial digital, que tem como princípio a velocidade de rotação de eixos metálicos imersos no material ensaiado, e consiste na medição do torque requerido para rodar o sensor imerso na amostra.

O controle da temperatura e a escolha do sensor são fundamentais para a adequação da leitura. O sensor deve ser mergulhado diagonalmente na amostra, para evitar formação de bolhas. Cerca de 8 a 15g de amostra devem ser analisados no dispositivo de amostras e o sensor imerso possibilita, sob velocidades crescentes, a leitura das viscosidades.

Podem ser traçadas curvas ascendente e descendente, correspondentes a velocidades crescentes e decrescentes, a fim de serem classificados os sistemas em Newtonianos ou não-Newtonianos, isto é, que não apresentam viscosidades constantes sob qualquer condição. Esta última análise não será realizada neste projeto.

i) Microscopia

Inicialmente a lâmina foi higienizada com álcool 70% para evitar contaminação da amostra e também da visualização de alguma estrutura que não fosse da emulsão. Como se trata de uma amostra com coloração, é de suma importância que uma quantidade muito pequena de produto seja colocada sobre a lâmina possibilitando a passagem da luz. É sugerido, então, que com o auxílio de uma espátula apenas encoste na amostra e transfira para a lâmina à temperatura ambiente (25°C).

Em seguida, é necessário cobrir com a lamela, também higienizada, pressionando-a contra a amostra com o auxílio de outra lâmina, mas com o cuidado para não estragar a amostra e evitando bolhas de ar.

A preparação deve ser colocada sobre a platina do microscópio com diafragma aberto e iluminado.

O foco no objeto deve ser feito utilizando a objetiva de menor ampliação, rodando lentamente com o parafuso macrométrico de modo a afastar a preparação da objetiva, até observar uma imagem no campo do microscópio. Seguidamente, utilizar o parafuso micrométrico até obter um máximo de nitidez.

Por fim, deve ser feita a correção da iluminação regulando o diafragma e a posição do condensador.

De forma geral, deve-se deslocar a preparação para o lado direito e olhar pela ocular assim como de cima para baixo para verificar uniformidade da amostra. Para essa análise foram feitas imagens das bordas, em que é possível identificar o princípio de separação de fases, se presente, e do interior da amostra em luz padrão e polarizada.

CAPÍTULO 4

Resultados e Discussões

Este capítulo apresenta os resultados da caracterização das emulsões em relação à estabilidade acelerada, centrifugação, aspecto, cor, odor, pH, densidade, viscosidade e microscopia.

Vale ressaltar que, devido a motivos internos da empresa na qual os ensaios foram conduzidos, só foi possível iniciar os experimentos após o recesso do final de ano. Por esse motivo, as análises após 1 e 2 meses não foram possíveis a tempo de concluir este projeto.

Para tornar mais simples as comparações dos resultados entre os processos, foi gerada uma tabela única com todas as informações médias dos resultados após um dia de fabricação, com exceção da microscopia, por se tratar de fotografias e centrifugação por serem gráficos. A tabela completa com os valores das triplicatas encontra-se no ANEXO 2. A partir dessa tabela, composta por todos os dados em triplicata, é possível perceber que praticamente todas as medidas das triplicatas tiveram coeficientes de variação inferiores a 2%. Essa observação inicial nos permite concluir que houve precisão nos instrumentos de medida e no operador, implicando na confiabilidade dos dados obtidos.

Para ter maior precisão sobre os dados extraídos nestes experimentos, foi feita uma análise de variância (Factorial ANOVA). O objetivo dessa análise é entender o impacto simultâneo da temperatura e do processo sobre as medidas de pH, viscosidade e densidade das fórmulas. Para isso, foi feito o teste LSD (*Least Significant Difference*, teste de Fisher), considerando um nível de significância igual a 5%. Os resultados estão mostrados em tabelas contidas no ANEXO 3. Essas tabelas mostram uma matriz simétrica, cujo corpo contém os valores p do teste de Fisher. Assim, todas as comparações em que o valor p for menor ou igual a 0,05 (cor vermelha) indicam que existe diferença estatisticamente significativa entre as condições analisadas.

➤ Viscosidade

Inicialmente, foi feita uma análise para entender se a temperatura e o processo influenciam significativamente a viscosidade. Com isso, foi gerada a Tabela 2.

Tabela 2 - Efeito da Temperatura e do Processo sobre a Viscosidade do Produto Final

Effect	Univariate Tests of Significance for Viscosidade (UD) (Spreadsheet1) S				
	SS	Degr. of (Freedom)	MS	F	p
Intercept	24529,52	1	24529,52	494491,3	0,00
Processo	924,69	5	184,94	3728,2	0,00
Temperatura (°C)	49,96	2	24,98	503,6	0,00
Processo*Temperatura (°C)	58,99	10	5,90	118,9	0,00
Error	1,79	36	0,05		

Logo, ao observarmos a última coluna da tabela referente os valores p-levels, pode-se perceber que os efeitos da temperatura, do processo e da interação entre dois fatores são estatisticamente significativos para a viscosidade da amostra.

Em segunda análise, foi gerado um gráfico dos efeitos dos dois fatores (temperatura e processos) para entender melhor a comparação e relação entre eles, Figura 8.

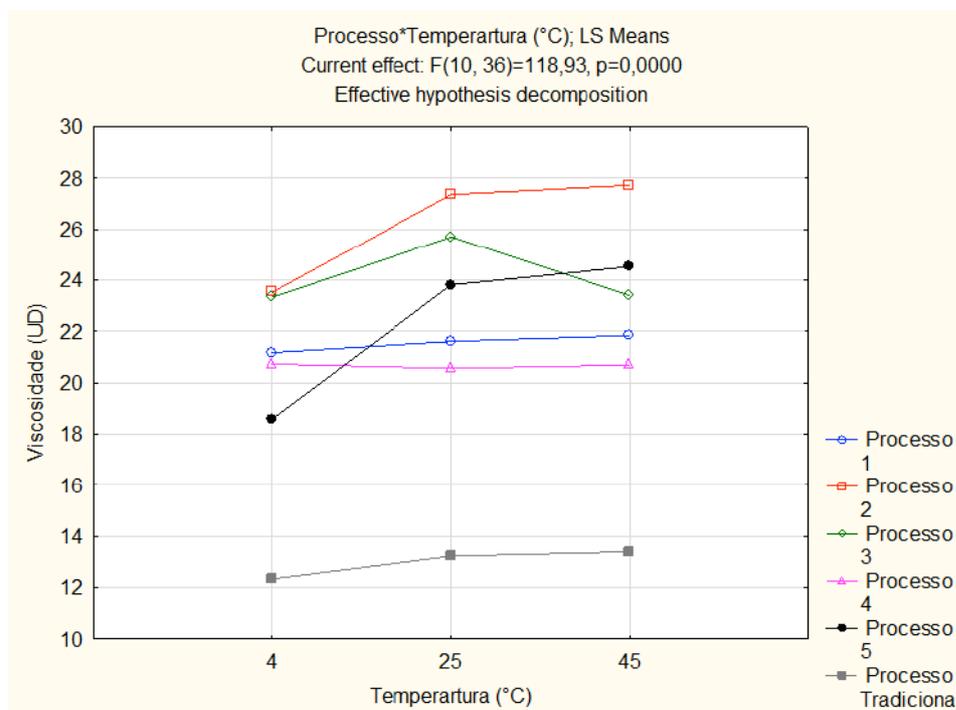


Figura 8 - Gráfico do efeito de interação dos fatores temperatura e processo sobre a viscosidade.

Analisando esse gráfico, é possível perceber que em todas as temperaturas o processo tradicional obteve valores de viscosidade significativamente diferente dos demais processos. Apesar dos valores muito próximos dos demais processos a 4°C, apenas o processo 2 e 3 não foram significativamente diferentes entre si. Para as demais temperaturas, todos os processos foram significativamente diferentes entre si.

Em última análise, quando analisamos dentro de um mesmo processo a viscosidade em todas as diferentes temperaturas, apenas o processo 4 manteve essa propriedade sem diferença significativa.

Analisando as viscosidades encontradas, nota-se que os maiores valores foram obtidos nas amostras que estavam armazenadas à 45°C. Sabe-se que em maiores temperaturas as viscosidades são mais baixas, mas, neste caso, vale ressaltar que todas as viscosidades foram medidas após climatização das amostras até temperatura de 25°C, ou seja, todas foram medidas na mesma condição.

No entanto, para as amostras armazenadas a 25°C e 45°C, pode-se supor que algum componente com ponto de ebulição próximo a essas temperaturas, como por exemplo solvente, pode ter volatilizado tornando o meio mais viscoso. Outro ponto que pode ser levantado é perceber que as amostras mantidas à 4°C, ao atingir 25°C obtiveram um delta de temperatura positivo, absorvendo energia, enquanto às armazenadas a 45°C perdem calor para o ambiente ao atingir 25°C com deltas negativos de temperatura. Essa última observação influencia na recristalização de compostos impactando na viscosidade do meio.

➤ pH

Assim como para a viscosidade, também foi feita a análise da influência da temperatura e processos sobre o pH, conforme Tabela 3.

Tabela 3 - Efeitos da Temperatura e do Processo sobre o pH do Produto Final

Effect	Univariate Tests of Significance for pH (Spreadsheet1) Sigma-restricted para				
	SS	Degr. of (Freedom)	MS	F	p
Intercept	1788,827	1	1788,827	6192092	0,000000
Processo	0,080	5	0,016	55	0,000000
Temperartura (°C)	0,000	2	0,000	0	0,841769
Processo*Temperartura (°C)	0,047	10	0,005	16	0,000000
Error	0,010	36	0,000		

Em relação ao pH, é possível perceber que a temperatura sozinha não tem influência significativa, diferentemente do fator processos, porém ela passa a ser importante quando consideramos a interação dos dois fatores.

Posteriormente, foi gerado o gráfico de efeitos interatividade, conforme Figura 9.

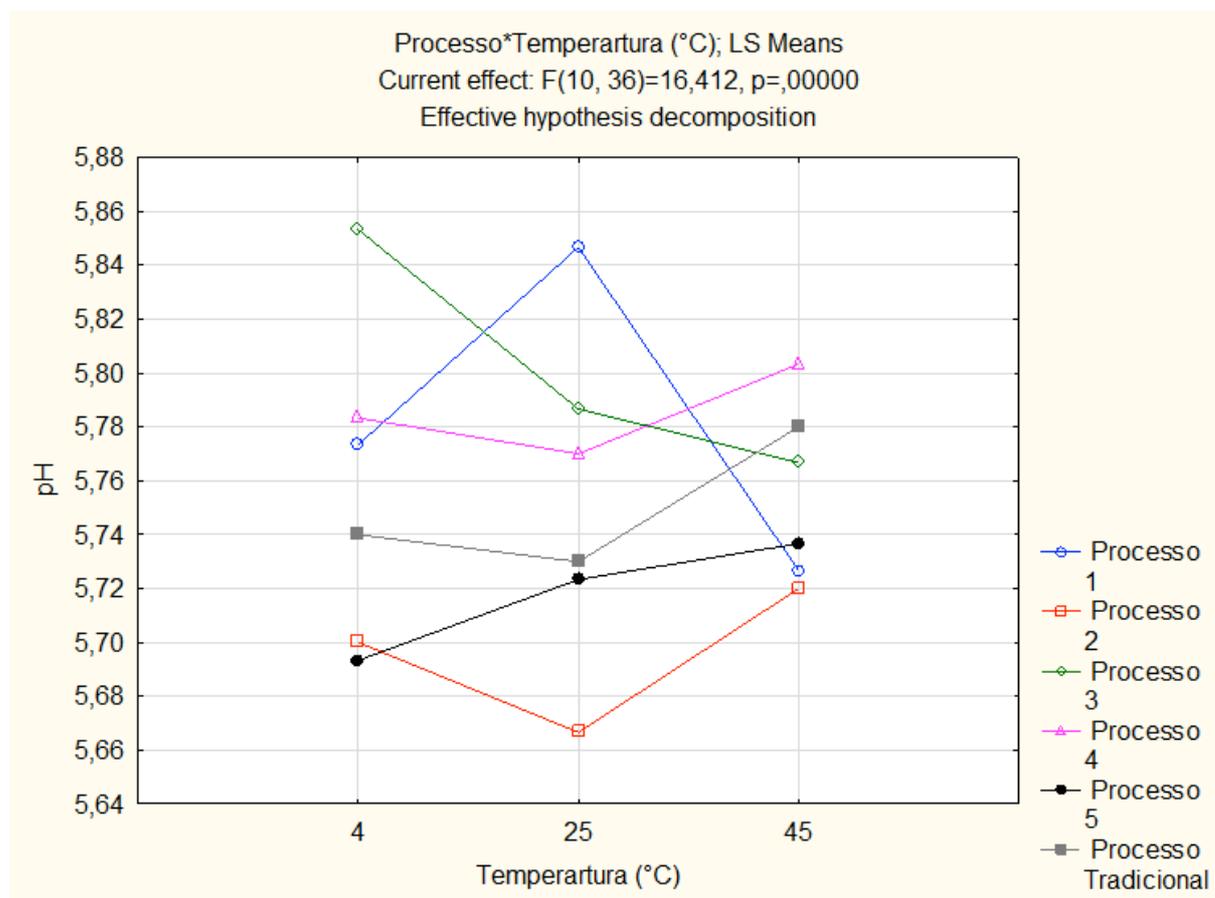


Figura 9 - Gráfico do efeito de interação dos fatores temperatura e processo sobre o pH.

Como pôde ser observado na Tabela 3, a temperatura não foi um fator importante para o pH das amostras. Apesar de graficamente serem notados aparentes valores de máximo e mínimo, trata-se, na maior parte das vezes, de uma diferença apenas na segunda casa decimal e por estar em uma escala aparentemente grande, são criados largos espaçamentos trazendo essa impressão de valores muito distantes. Então, a análise da tabela de Fisher em relação a diferença estatística dos processos, deve ser avaliada com atenção para obter a informação correta.

➤ Densidade

Na Tabela 4, é possível encontrar a influência dos fatores sobre a densidade.

Tabela 4 - Efeitos da Temperatura e do Processo sobre a Densidade do Produto Final.

Effect	Univariate Tests of Significance for Densidade (g/cm ³) (Spreadsheet1) Sign				
	SS	Degr. of (Freedom)	MS	F	p
Intercept	67,14530	1	67,14530	1058641	0,000000
Temperatura (°C)	0,00105	2	0,00052	8	0,001114
Processo	0,01765	5	0,00353	56	0,000000
Temperatura (°C)*Processo	0,00360	10	0,00036	6	0,000047
Error	0,00228	36	0,00006		

Logo, assim como para a viscosidade, o efeito dos fatores isolados, assim como a interação entre eles apresenta significância sobre a densidade.

O gráfico das médias para a densidade é apresentado na Figura 10.

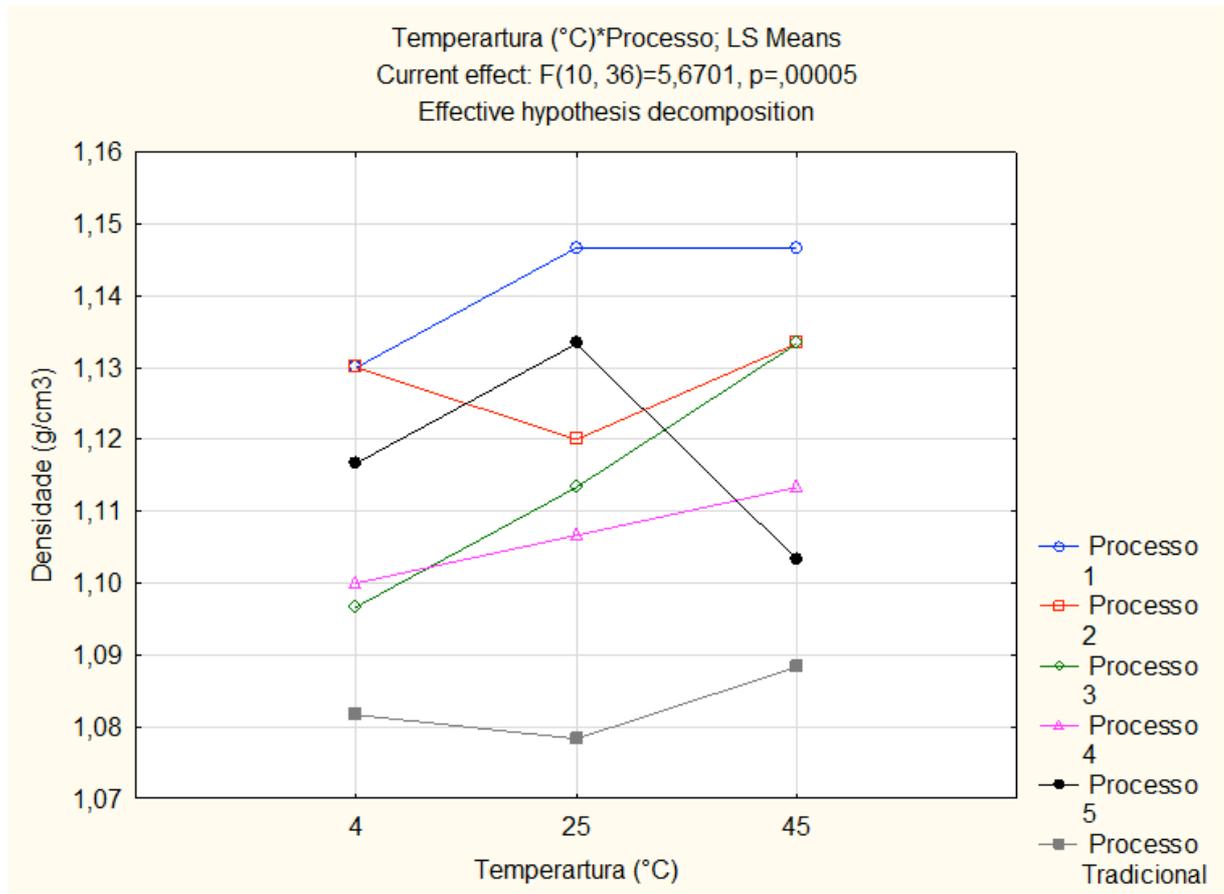


Figura 10 - Gráfico do efeito de interação dos fatores temperatura e processo sobre a densidade.

O gráfico permite perceber que, analisando individualmente, apenas o processo tradicional não apresentara diferenças significativas da densidade nas diferentes temperaturas. Além disso, para uma mesma temperatura, todos os processos se diferenciaram significativamente com exceção dos processos 1-2 e 3-4 a 4°C, processos 3-4 a 25°C e os processos 2-3 e 4-5 a 45°C.

Portanto, de forma geral, é possível perceber que a temperatura foi capaz de impactar em todas as características nos diferentes processos. Como exposto anteriormente, essas temperaturas são selecionadas por um órgão regulador de produtos e esses valores são escolhidos justamente para promover uma alteração nas características físicas e reológicas das fórmulas possibilitando entender sua evolução a partir da exposição. Como esperado e exposto anteriormente, a temperatura modificou as viscosidades dos diferentes processos, comportamento que exemplifica a grande importância da temperatura para a estabilidade do sistema, visto que a viscosidade é um dos principais critérios que deve ser mantido dentro do esperado, mostrando a robustez da fórmula e evitando a coalescência.

Analisando as comparações expostas acima, pode-se afirmar que:

- a) realizar a neutralização antes da diluição ou no anexo, impacta no pH final obtido pela formulação, apesar de não alterar a composição do sistema;
- b) a densidade não foi muito impactada quando se comparam os processos, quando os valores que foram obtidos como significativamente diferentes podem ser justificados pela aeração do meio, principalmente quando comparados ao processo tradicional, único no qual foi utilizado vácuo;
- c) por fim, foi possível perceber que as viscosidades dos processos foram muito impactadas com a mudança dos processos.

O comportamento relacionado à viscosidade era esperado visto que ao modificar a ordem de adição dos blocos, diferentes estruturas micelares são geradas impactando diretamente na viscosidade do produto final. Essa característica, como abordada anteriormente, está intrinsicamente ligada à estabilidade da emulsão e pode representar um bom indício de como melhorar a estabilidade da formulação a partir da viscosidade associada.

A Tabela 5 apresenta os resultados médios das análises de estabilidade um dia após a fabricação para a formulação original e as cinco formulações propostas.

Era sabido também que a fórmula tradicional apresentou instabilidade, por meio de uma separação de fase macroscópica, apenas 2 meses após a fabricação. Isso significa que a amostra padrão um dia após a fabricação estava com suas características mantidas conforme esperado, o que pode ser observado na Tabela 5. Portanto, após um dia de fabricação, todos os processos apresentaram estabilidade macroscópica, aspecto normal das formulações de protetores solares, sem variação de cor em relação ao dia de fabricação e sem variação de odor em todas as temperaturas dos ensaios. Além disso, dentre os valores esperados para as formulações, os padrões e regulamentados são: pH = $5,8 \pm 0,5$; densidade = $1,1 \pm 0,05 \text{ g/cm}^3$; viscosidade $\geq 15 \text{ UD}$. Vale ressaltar que a unidade de medida UD é utilizada internamente pela empresa, visto que o equipamento foi desenvolvido pela empresa, não sendo utilizada nenhuma unidade internacional. Dessa forma, a unidade UD está sendo utilizada neste projeto devido ao caráter comparativo entre as amostras analisadas no mesmo equipamento.

Conforme pode ser observado na tabela, todos os processos estão com valores dentro do esperado.

Porém, vale fazer duas ressalvas:

- ❖ o aspecto observado dessas amostras pode ser classificado como gelatinoso, podendo, por vezes, “cortar” a amostra. Esse aspecto foi observado anteriormente em amostras que apresentaram alguma forma de instabilidade.
- ❖ apesar da cor não ter variado de um dia para o outro, foi notória uma diferença visual de cor entre os processos nos recipientes de armazenamento. Quando comparados com o processo tradicional, visualmente foi possível perceber que o processo 5 apresentou a tonalidade mais clara, o processo 4 com tonalidade avermelhada e mais escura, enquanto os processos 1, 2 e 3 apresentaram cores próximas.

Tabela 5 - Resultados Médios das Análises de Estabilidade um Dia após a Fabricação

Processos	Tradicional			1			2			3			4			5		
	25°C	4°C	45°C	25°C	4°C	45°C	25°C	4°C	45°C	25°C	4°C	45°C	25°C	4°C	45°C	25°C	4°C	45°C
Estabilidade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Aspecto	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Cor	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Odor	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
pH	5.73	5.74	5.68	5.85	5.70	5.73	5.67	5.70	5.72	5.79	5.85	5.77	5.77	5.78	5.80	5.72	5.69	5.74
Densidade (g/cm ³)	1.08	1.08	1.09	1.15	1.15	1.13	1.12	1.13	1.13	1.11	1.10	1.13	1.11	1.10	1.11	1.13	1.12	1.10
Viscosidade (UD)	13.2	12.3	13.4	21.6	21.2	21.8	27.4	23.5	27.7	25.7	23.3	23.4	20.6	20.7	20.7	23.8	18.6	24.5



Figura 11 - Envase dos produtos finais dos diferentes processos (P1, P2, P5, P3 e P4; vistos da esquerda para direita).

Para ter uma maior precisão dessa última informação, foi proposta a utilização de um *Chromameter* para comparar os valores de L^* , a^* e b^* de cada processo em papel contraste, sempre medidos na parte branca imediatamente abaixo da parte preta do papel.



Figura 12 - Amostras dos diferentes processos em papel contraste (Padrão, P1, P2, P5, P3 e P4; vistos da esquerda para direita).

Foi, então, montada a Tabela 6, na qual L^* representa diferença em mais claro e escuro (+ = mais claro, - = mais escuro), a^* representa diferença em vermelho e verde (+ = mais vermelho, - = mais verde) e b^* corresponde a diferença em amarelo e azul (+ = mais amarelo, - = mais azul). Encontrando esses três valores, é possível calcular o ΔE^* = diferença total de cor (+ = mais claro, - = mais escuro).

Tabela 6 - Valores de L*, a* e b* das Amostras-Padrão e dos Processos Desenvolvidos

	L*	a*	b*	ΔE^*
Padrão	60,93	15,49	25,07	67,68
P1	61,99	14,05	23,35	67,72
P2	61,09	14,38	23,78	67,11
P3	60,45	15,47	23,90	66,82
P4	59,97	16,35	24,28	66,73
P5	62,34	14,76	23,81	68,34

Sabe-se que tolerância de diferença entre os valores de ΔE^* relacionados a formulações de proteção solar, para cobertura dos tons de pele, é de $\pm 0,5$. Dessa forma, conforme pode ser observado na Figura 12, o único processo que não se diferenciou do padrão foi o processo P1, enquanto o processo P2 apresentou tonalidade mais claras e os processos P2, P3 e P4 tonalidades mais escuras.

Pode-se então afirmar que a variação do processo impactou significativamente na cor do produto final. Essa observação possibilita uma oportunidade de utilizar o processo em prol da obtenção de diferentes tonalidades sem a necessidade de fazer um novo balanço de pigmentos na formulação possibilitando um impacto na sua estabilidade.

Outra análise a ser considerada para discussão são aquelas no equipamento LUMiSizer®, as quais visam acelerar e forçar a coalescência da amostra para entender o real potencial de separação de fase. Por funcionar como uma centrífuga acoplada a um sistema de aquecimento, é possível estressar a fórmula em uma escala ainda maior do que os testes de estabilidade acelerada. Como discutido anteriormente, as emulsões são estruturas instáveis que tendem a separação de fase por um processo natural com diferentes mecanismos, por isso, é importante que as formulações garantam que esse fenômeno não aconteça durante o período de prateleira do produto.

Ao acelerar as amostras na presença de força centrípeta, promove-se um movimento das gotículas de óleo que tendem a se aglomerar. Por outro lado, a temperatura influencia diretamente na diminuição da viscosidade que, conforme a equação da lei de Stokes, aumenta a velocidade de sedimentação das gotas. Além disso, o aumento da temperatura eleva a taxa de colisão das gotas e a diferença de densidade entre as fases, possibilitando a mobilidade das gotas e, conseqüentemente, a sua coalescência.

Devido ao exposto, foi escolhido o pior cenário de temperatura dentre os listados para o estudo de estabilidade acelerada, ou seja, a maior temperatura para promover o máximo de influência possível para a separação de fase devido ao estresse externo.

Por se tratar se um equipamento comercializado, o protocolo de execução e análise de dados é de propriedade intelectual da empresa e por isso não pôde ser compartilhado. Vale esclarecer que todas as amostras foram testadas nas mesmas condições de temperatura e tempo de centrifugação, em dois cenários de velocidades, um mais ameno e outro mais rápido, ambos em duplicata.

A análise do LUMiSizer® é dada pela incidência de luz sobre um menisco presente em uma cubeta própria para a utilização do equipamento, a qual atravessa a cubeta e é absorvida no lado oposto. Com isso, é possível perceber alguma diferença de fase ou de comportamento da amostra devido à alteração da relação luz emitida e luz absorvida, a qual é traduzida como um fator de instabilidade. Assim como a estabilidade acelerada é realizada principalmente em dois momentos de estresse de diferentes intensidades (um mês e dois meses), a análise nesse equipamento será feita em baixa (2000 rpm) e em alta rotação (3000 rpm). Não existe até então uma correlação direta da baixa rotação com a análise um mês ou da alta com a análise dois meses, mas é entendido que os diferentes procedimentos possibilitam entender um limite de estresse que a fórmula é capaz de suportar, o que refletirá na sua estabilização ao sair da fábrica e ser disponibilizada ao consumidor.

Devido a um problema interno, não foi possível utilizar uma amostra do processo padrão fabricada no mesmo equipamento que os demais processos. Por isso, para critério de comparação, foi selecionado um gráfico padrão de instabilidade ilustrando o comportamento esperado para esse tipo de amostra.

A partir da Figura 13, que correlaciona o fator vs tempo, é possível perceber que:

- no padrão, foi observado um perfil de crescimento exponencial do fator. Esse comportamento pode ser então associado à separação de fase, pois à medida que o tempo passou, maior foi a camada correspondente à fase oleosa, a qual é translúcida e permite uma passagem de luz maior do que a própria amostra com cor;
- nos processos P1, P3 e P5, foi observado um comportamento linear com um fator muito baixo de absorção de luz. Esse comportamento mostra que durante todo o tempo de centrifugação a amostra se manteve estável, sem

separação de fase e não permitiu a passagem de muita luz, fato que já era esperado devido a sua coloração intensa;

- no processo P2, pode ser observado um salto durante os primeiros 4 segundos de análise, atingindo posteriormente um platô, o qual é observado nas amostras que apresentam estabilidade. Após análises de diferenciação com esse equipamento, foi possível perceber que esse salto deve estar relacionado com a desaeração da amostra, visto que é possível existir entrada de ar durante a preparação da amostra;
- o processo P4, apresentou um comportamento que inicialmente parecia estar exponencialmente crescendo, porém em uma escala muito baixa se aproximando realmente do platô esperado para as fórmulas estáveis;

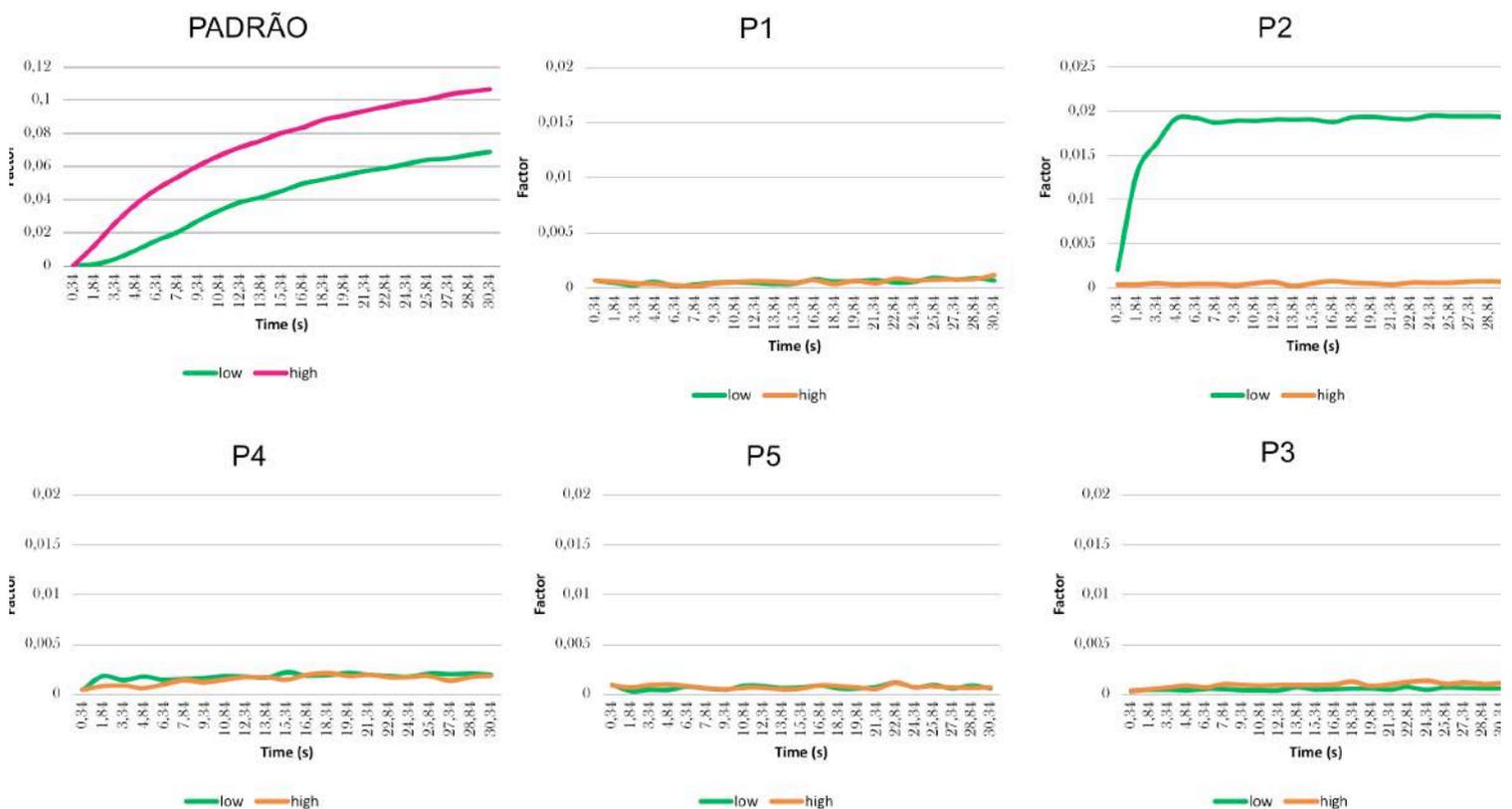


Figura 13 - Análise da estabilidade das amostras padrão, P1, P2, P3, P4 e P5 a partir da centrifugação. Legenda: factor – fator; time – tempo; low – baixa; high - alta

Os gráficos são gerados automaticamente por uma macro do sistema de leitura do equipamento e, devido a isso, não foi possível alterar os nomes dos eixos para o idioma

do projeto. Como forma corretiva, foi adicionada uma legenda para trazer clareza das informações.

Diante desse cenário de análise gráfica, foi feita a análise macroscópica das amostras após a centrifugação, visando à possibilidade de observar a separação de fase. Com isso, foram feitas fotos das duplicatas para as diferentes rotações de centrifugação, conforme exposto nas Figuras 14 e 15.

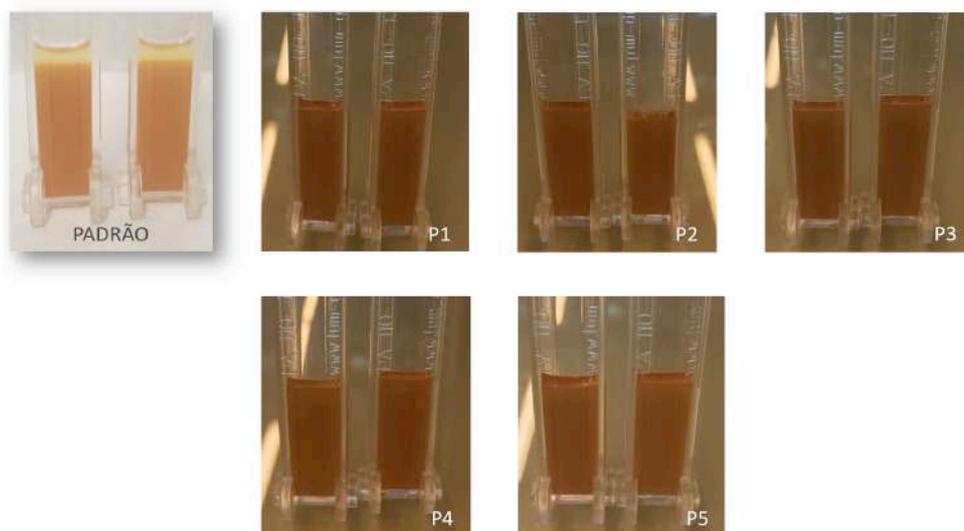


Figura 14 – Amostras-padrão, P1, P2, P3, P4 e P5 após centrifugação em baixa rotação (2000 rpm).

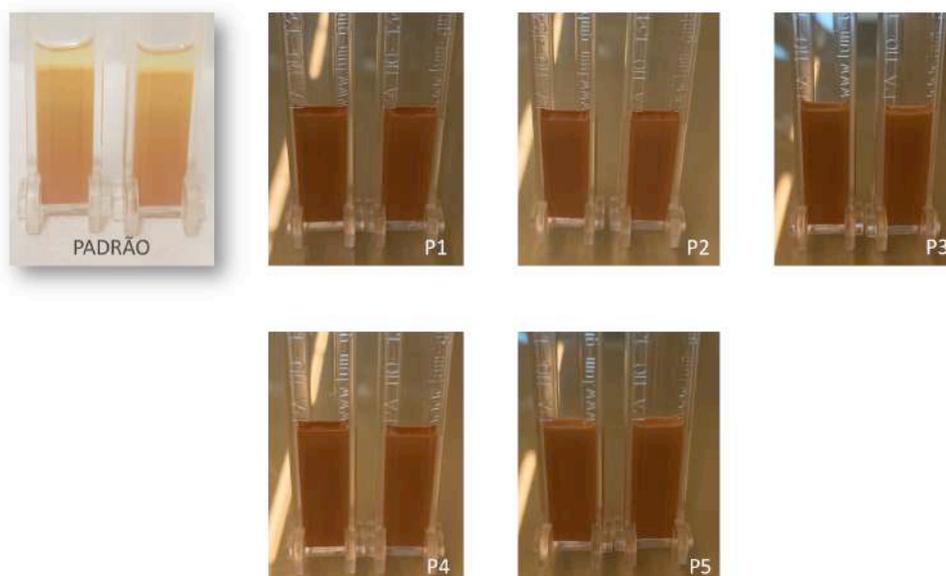


Figura 15 – Amostras-padrão, P1, P2, P3, P4 e P5 após centrifugação em alta rotação (3000 rpm).

A partir das fotos expostas nas figuras anteriores, é possível perceber que o comportamento analisado pelos gráficos foi confirmado; ou seja, nas amostras que não apresentaram crescimento exponencial, houve ausência macroscópica de separação de fases.

Quanto à análise microscópica, foram feitas análises de todos os processos propostos após um dia da fabricação e em todas as temperaturas. Como não foi observada nenhuma diferença significativa entre as microscopias, foram apresentadas neste projeto em caráter ilustrativo apenas as amostras na pior condição, ou seja, a 45°C, conforme a seguir (Figuras 16 a 20).

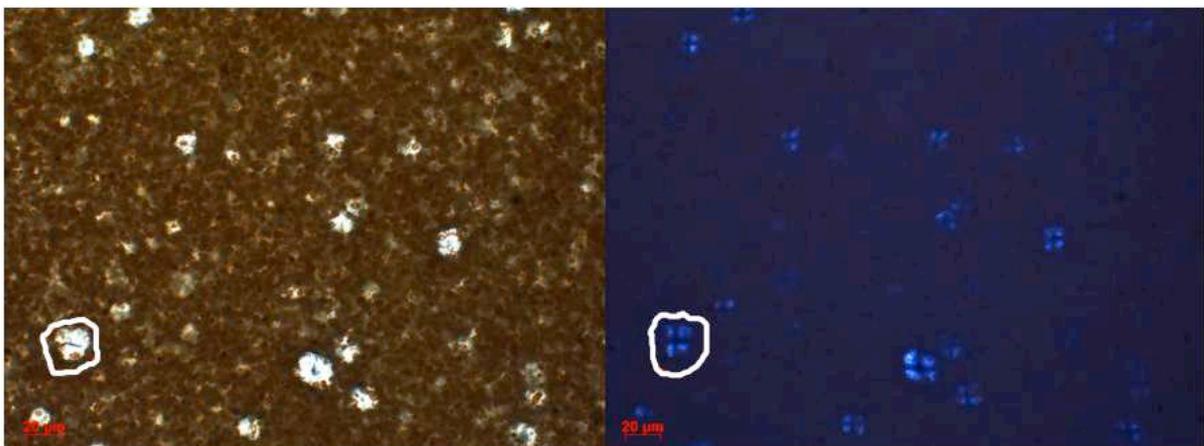


Figura 16 - Microscopia normal e polarizada da amostra referente ao processo P1 a 45°C após um dia de fabricação.

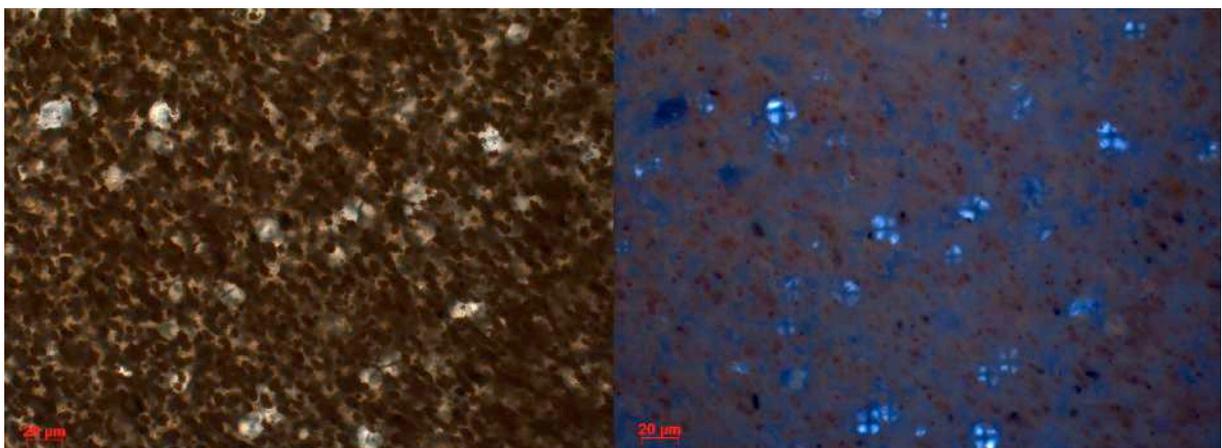


Figura 17 - Microscopia normal e polarizada da amostra referente ao do processo P2 a 45°C após um dia de fabricação.

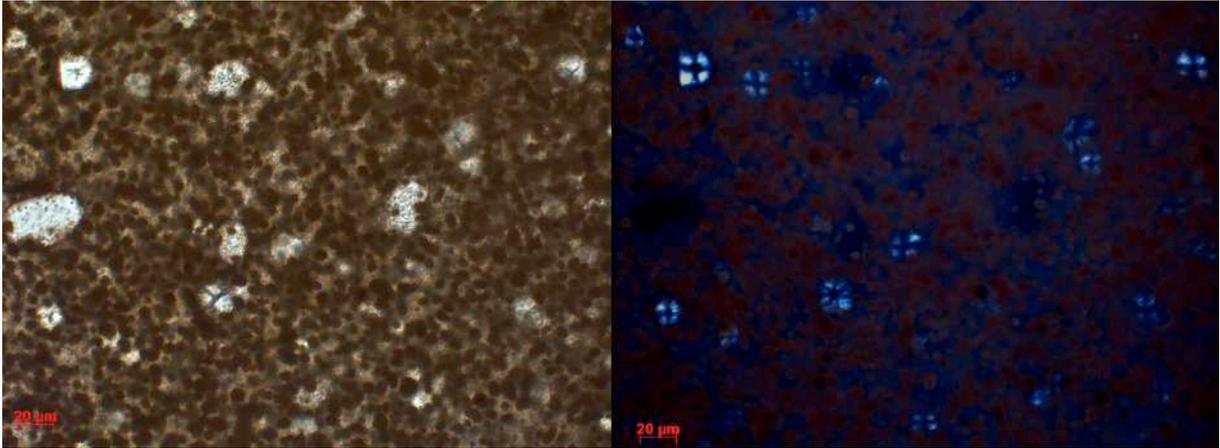


Figura 18 - Microscopia normal e polarizada da amostra referente ao do processo P3 a 45°C após um dia de fabricação.

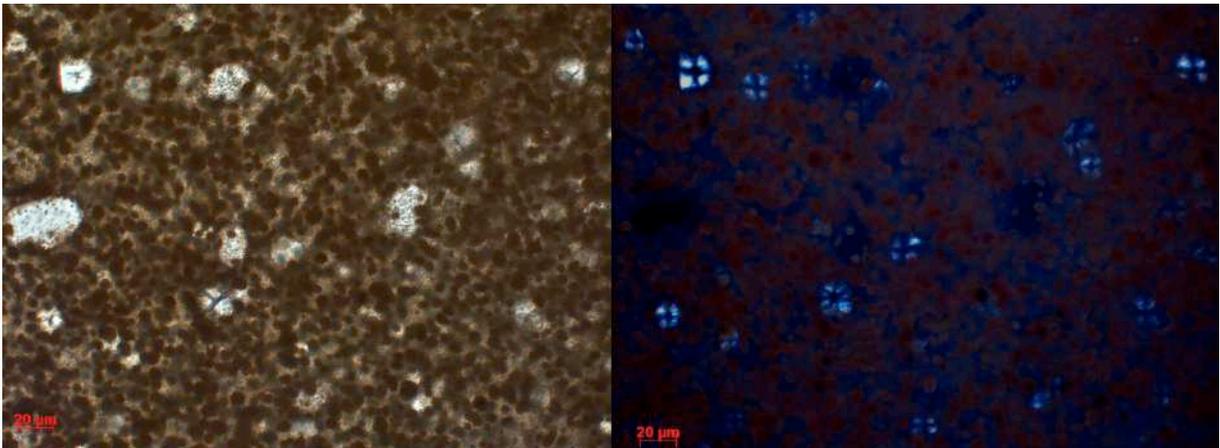


Figura 19 - Microscopia normal e polarizada da amostra referente ao do processo P4 a 45°C após um dia de fabricação.

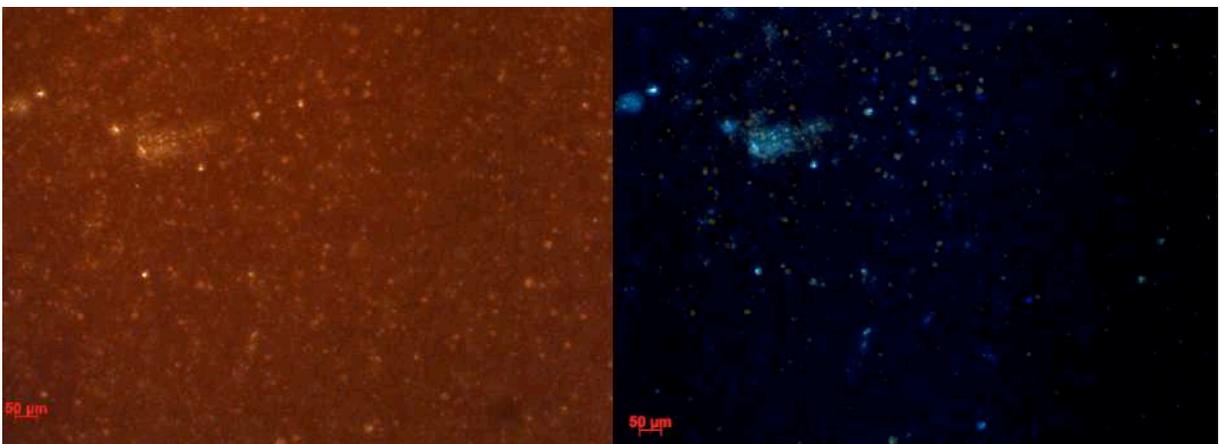


Figura 20 - Microscopia normal e polarizada da amostra referente ao do processo P5 a 45°C após um dia de fabricação.

Todas as análises foram feitas em dois tipos diferentes de luzes, dentre elas a polarizada (mais escura). Essas análises são complementares para entender melhor os buracos aparentes nas microscopias em luz normal. Foi destacado com uma envoltória branca na Figura 16 um exemplo do buraco citado, o qual por se tratar de regiões de caráter igual e de fácil percepção, não foram circulados todos em todas as fotos. Ao observar a mesma região na luz polarizada, é perceptível que esses buracos reluzem, ou seja, não se trata de uma região oleosa ou aquosa que poderia sinalizar uma possibilidade de separação de fase. Essas estruturas reluzentes, que lembram cruces de malta, na verdade são ácidos graxos que estão estabilizados com a emulsão.

Dessa forma, em mais uma análise, os processos demonstraram princípio de estabilidade diante do que foi proposto para entender o seu comportamento. A análise do processo 5 foi feita em um dia diferente das demais e o microscópio apresentou variações durante a análise e por isso as imagens não estão tão claras quanto dos outros processos. Como as análises deviam ser feitas um dia após a fabricação para manter a padronização, essa análise não pôde ser realizada de outra forma.

De forma geral, pôde-se observar que os processos sugeridos apresentaram em sua totalidade produtos com comportamento estável em mais de uma análise. Diante das mudanças que foram sugeridas no processo, percebe-se que o impacto da alteração das ordens de adição dos blocos foi muito significativo na diferenciação das cores dos produtos finais.

Porém, ao tentar entender o verdadeiro papel de cada bloco na instabilidade da emulsão, não foi possível concluir qual deles está tendo um impacto positivo ou negativo, pelo menos na análise de um dia após a fabricação.

Buscando mais a fundo as diferenças entre o processo tradicional e os processos propostos, foi observado que o processo que gerou amostras instáveis foi aplicado em um reator piloto de 150 kg, o qual, está voltado para processos otimizados para escala fabril. Durante esse processo tradicional, portanto, estava sendo considerado que o delta de temperatura durante o tempo de emulsão não seria significativo e por isso o aquecimento era desligado, enquanto os processos propostos por este projeto mantiveram a temperatura controlada durante todo o período de emulsão.

Como já foi discutido neste projeto, a temperatura é um dos principais fatores que influenciam na estabilidade de uma emulsão. Dessa forma, apesar da instabilidade ter sido observada no processo original apenas após 2 meses de fabricação e no teste de

compatibilidade da embalagem, fato que poderia trazer um caráter inconclusivo para o estudo devido à ausência da comparação direta, foi percebida uma modificação no processo que pode justificar a ausência da instabilidade nos processos sugeridos aqui. Então, é relevante notar a importância desse parâmetro durante o processo de fabricação e estocagem do produto para ter maior segurança e controle da estabilidade.

Além disso, utilizando os dados obtidos no LUMiSizer®, é possível entender melhor o comportamento da emulsão devido ao grande estresse ao qual ela é submetida. Todas as emulsões geradas pelos novos processos mostraram estabilidade durante essa análise. Porém, como ainda não estava sob domínio da empresa o equipamento quando estava sendo preparado o dossiê de instabilidade da fórmula, perde-se uma enorme oportunidade de comparação direta.

CAPÍTULO 5

Conclusão

A partir deste projeto, foi possível perceber o aumento dos casos de câncer de pele ao redor do mundo e a importância da utilização de protetores solares. As utilizações desses produtos vêm sendo incentivada pelos formuladores a partir da entrega de produtos com afinidades com os demais do dia-a-dia dos consumidores e com diferentes finalidades. É necessário ainda se entender mais a fundo as consequências diretas da exposição a radiação UV visto que os sinais dos seus efeitos são visíveis apenas ao longo do tempo.

Os protetores solares têm uma história relativamente recente apresentado como o produto que conhecemos hoje, porém os relatos da proteção contra a incidência solar são observados muito antigamente. Ao longo do tempo as formulações foram sendo aprimoradas com o aparecimento de substâncias capazes de potencializar a barreira criada pelos protetores e, portanto, protegendo os seres humanos contra efeitos externos e ainda possibilitando aproveitar os efeitos positivos da radiação solar.

Devido a importância vinculada a esses produtos e inclusão no mercado, foi necessário entender os principais veículos utilizados para a entrega do produto final. Com isso, foram abordadas as características e propriedades das emulsões. Essas estruturas são conhecidas como instáveis e com tendências a separação de fase por se tratar de dois compostos imiscíveis formando uma única fase. Essa separação pode acontecer a partir de diferentes mecanismos que irão depender de fatores como a característica química de cada componente e os tensoativos utilizados para formar a emulsão.

Com a análise de patente percebeu-se a prevalência dos Estados Unidos em número de solicitações de patentes e patentes concedidas nos assuntos envolvendo emulsão e proteção solar. Mesmo assim, não foram encontradas muitas patentes relacionadas a otimização de processos visando a estabilidade das emulsões e também não foi encontrada participação do Brasil nesse cenário.

Dessa forma, foram propostos 5 novos processos para entender o impacto de cada bloco de fabricação na estabilidade de uma fórmula específica que havia apresentado histórico de instabilidade. Foi possível observar que os processos modificaram significativamente a coloração do produto final, mostrando uma possibilidade de utilizar

deles para obter novas cores ao invés de modificar os balanços de pigmentos, assim como a importância da temperatura durante a emulsificação garantindo a manutenção do fornecimento de energia para o sistema.

Devido à impossibilidade de comparação direta entre os processos sugeridos e o processo tradicional até 2 meses após a fabricação, não é possível afirmar com mais precisão a vantagem dos processos em relação ao tradicional apesar dos resultados de centrifugação com temperatura terem sido promissores.

Conclui-se então que os processos foram capazes de trazer novas características ao produto final, além de trazer o conhecimento de fatores com mais impacto na estabilidade da fórmula. Como foi percebido, os processos se diferenciaram entre si nas características do produto final obtido, mas sempre mantendo a estabilidade do produto final, a qual era o problema inicialmente apresentado. Por isso, a escolha de um processo melhor irá depender das características que se espera do produto, como por exemplo uma tonalidade mais clara ou escura, assim como um produto mais ou menos viscoso, visto que essas características irão impactar, como por exemplo, na sensorialidade do produto. Porém, tendo em vista que o processo 4 foi o menos impactado no pH, viscosidade e densidade ao se variar as temperaturas, talvez justifique a escolha desse processo pelas suas características constantes.

Para enriquecer ainda mais o resultado do projeto, seria importante e recomendado o acompanhamento das estabilidades após um mês e dois meses de fabricação trazendo mais dados e precisão para o resultado obtido.

Um outro cenário também pode ser desenhado a partir deste projeto que seria a utilização de planejamento de experimentos para, de forma rápida e assertiva, identificar a influência de cada fator do reator e do processo para as características das fórmulas. Dentre esses fatores, podem-se citar tempo, temperatura, velocidade da hélice e planetário e rotação da turbina.

Referências Bibliográficas

ABIHPEC (São Paulo) (Org.). **Conscientização impulsiona consumo de protetor solar do Brasil**. 2014. Disponível em: <<https://abihpec.org.br/2014/12/conscientizacao-impulsiona-consumo-de-protetor-solar-no-brasil/>>. Acesso em: 19 dez. 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, p. 52, 2004.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Regulamento Técnico Sobre Protetores Solares em Cosméticos**. 1. ed, 2002.

ALMEIDA, Monique Lombardo de. **Estabilidade de Emulsões de Água-em-Óleo na Presença de Campo Elétrico Externo**. 2014. 1 v. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Química, Coppe, UFRJ, Rio de Janeiro, 2014.

ARAUJO, T.S.de; SOUZA, S.O. de. **Protetores solares e os efeitos da radiação ultravioleta**. Scientia Plena, Sergipe, v.4, n.11, 2008.

ARNOLD, K. E.; SMITH, H. V. Crude Oil Emulsion. IN: Bradley, **Petroleum Engineering Handbook**, 3rd Ed., Cap. 19, Richardson-Texas-USA, Society of Petroleum Engineer, 1992.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 677p, 2005.

BARTH, A.L. **Fator de proteção solar versus coeficiente de carga de filtros solares químicos: avaliação fotobiológica de uma mistura de filtros solares químicos**. 2000. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, UFRJ, Rio de Janeiro, 2000.

BECHER, P. **Emulsions theory and practice**. 3 ed. New York: Oxford University Press Inc., 1957.

BECHER, P. **Encyclopedia of Emulsion Technology: Basic Theory**. New York: Marcel Dekker, 1983.

BRASIL. **Farmacopéia Brasileira**. 4.ed. São Paulo: Atheneu, pt.2. p.146, 2001.

CABRAL, Lorena Dias da Silva; PEREIRA, Samara de Oliveira Pereira; PARTATA, Anette Kelsei. **Filtros solares e fotoprotetores mais utilizados nas formulações no Brasil**. Revista Científica do ITPAC, Araguaína, v. 4, n. 3, 2011.

CASWELL M. **Sunscreen Formulation and Testing**. Cosmetics and Toiletries Magazine, v. 116, n. 9, p. 49-60, 2001.

COWELL, C.; VINCENT, B. J. **Colloid and Interface Science**. v. 87, p. 518, 1982.

CUNHA R. E. P. **Modelagem Matemática da Separação Gravitacional de Emulsões de Petróleo**. Dissertação de Mestrado, PEP/UNIT, Aracaju, SE, Brasil, 2007.

DE PAOLA, M. V. R. V. **Cosmet. Toil**. Ed. Port. 13, 74, 2001.

DICKINSON, E.; STAINSBY, G. **Colloids in Foods**. London: Applied Science Publishers, p. 382-383, 1982.

EUA. EPA. (Org.). **Health Effects of Ultraviolet Radiation**. Disponível em: <<https://nepis.epa.gov/>>. Acesso em: 18 dez. 2017.

EOW, J.S.; GHADIRI, M.; SHARIF, A.O.; WILLIAMS, T.J. **Electrostatic enhancement of coalescence of water droplets in oil: a review of the current understanding**. Chemical Engineering Journal, v. 84, pp. 173-192, 2001.

FLOR et al. **Protetores solares**. Química Nova, Araraquara, v. 30, No. 1, 153-158, 2007.

FOX, C. **Rationale for the selection of emulsifying agents**. Cosmet Toiletries, 101:25-44, 1986.

FRANGE, R. C. C.; GARCIA, M. T. J.. Desenvolvimento de emulsões óleo de oliva/água: avaliação da estabilidade física. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Uberaba, v. 1, n. 30, p.263-271, fev. 2010.

GALLAGHER, Richard P.; LEE, Tim K.. Adverse effects of ultraviolet radiation: A brief review. **Progress In Biophysics And Molecular Biology**, [s.l.], v. 92, n. 1, p.119-131. Elsevier BV, 2006.

GODDARD, E. D.; VINCENT, B. **Polymer Adsorption and Dispersion Stability**. ACS Symposium Series 240, America Chemical Society: Washington DC, 1984.

GOODWIN, J.W. **Colloids and Interfaces with Surfactants and Polymers – An Introduction**. England: John Wiley and Sons LTD, 2004.

GULLAPALLI, R. P.; SHETH, B. B. **Influence of an optimized non-ionic emulsifier blend on properties of oil-in-water emulsions**. Eur J Pharm Biopharm, 48(3):233-8, 1999.

HUHEEY, J. E.; KEITER, E. A.; KEITER, R. L. **Inorganic Chemistry: principles of structure and reactivity**. 5 ed., Harper Collins College: New York, 1993.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Pele Melanoma**. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma>. Acesso em: 19 dez. 2017.

IPOWN. **Propriedade Intelectual da Inovação**. Disponível em: <<https://www.ipown.com.br/ipown>>. Acesso em: 05 jan. 2018.

JOHNCOCK, W. **Cosmet. Toil**. Ed. Port. 12, 40, 2000.

KOLLIAS, N. **The absorption properties of “physical” sunscreens**. Arch Derm. 135(2): 209–210, 1999.

LADEMANN, J.; WEIGMANN, H.; RICKMEYER, C. **Penetration of titanium dioxide microparticles in a sunscreen formulation into the horny layer and the follicular orifice**. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. v. 12(5):247–256, 1999.

LIEBERMAN, H. A.; RIEGER, M. M.; BANKER, G. S. **Pharmaceutical dosage forms: disperse systems**. v. 1. New York: Marcel Dekker, 1988.

LIEBERMAN, H. A.; RIEGER, M. M.; BANKER, G. S. **Pharmaceutical dosage forms: disperse systems**. v. 2. New York: Marcel Dekker, 1989.

LINDMAN, B; HOLMBERG, K; KRONBERG, B. **Surfactants am Polymers in Aqueous Solution**. 2. ed. England: John Wiley And Sons Ltd, 2000.

LOWE, N. J.; SHAATH, N.; **Evolution of Moderns Sunscreen Chemicals**. Marcel Dekker: New York, 1997.

LOWE, N. J.; SHAATH, N.; **SUNSCREENS, Development, Evaluation and Regulatory Aspects**, 1st ed., Marcel Dekker: New York, 1990.

MANSUR, JS; BREDER, MNR; MANSUR, MCA; AZULAY, RD. **Correlação entre a determinação do fator de proteção solar em seres humanos e por espectrofotometria**. An Bras Dermatol 61: 167-172, 1986.

MYERS, D. **Surfaces, Interfaces, and Colloids: Principles and Applications**. 2. ed. EUA: John Wiley And Sons Ltd, 1999.

NEMEN, D.; LEMOS-SENNA, E. **Preparação e caracterização de suspensões coloidais de nanocarreadores lipídicos contendo resveratrol destinados à administração cutânea**. Química Nova, v. 34, n. 408. 2011.

NOHYNEK, G. J.; LADEMANN, J.; RIBAUD, C. **Grey goo on the skin? Nanotechnology, cosmetic and sunscreen safety**. Crit Rev Toxicol. v. 37(3):251–277, 2007.

PALM, Melanie D.; O'D ONOGHUE, Marianne N. **Update on photoprotection**. Dermatologic Therapy, v. 20, 360–376, 2007.

PARTICLE SCIENCE Inc. **Particle size distribution and its measurement**. In: Technical Brief, v. 2, 2009.

PARTICLE SCIENCE Inc. **Considerations in particle sizing. Part 1: Classification of the various sizing techniques**. Technical Brief, v. 6, 2009.

PARTICLE SCIENCE Inc. **Considerations in particle sizing. Part 2: Specifying a particle size analyzer.** Technical Brief, v. 7, 2009.

PARTICLE SCIENCE Inc. **Emulsions and emulsification.** Technical Brief, v. 9, 2009.

PARTICLE SCIENCE Inc. **Surfactants.** Technical Brief, v. 1, 2010.

PARTICLE SCIENCE Inc. **Emulsion stability and testing.** Technical Brief, v. 2, 2011.

PAUL, R. Tanner. **Sunscreen Product Formulation.** Dermatologic Clinics. Elsevier, v. 24, 53-62, 2006.

PRESTES, P. S.; RIGON, R. B.; CORRÊA, N. M.; LEONARDI, G. R. Avaliação da estabilidade físico-química de emulsão acrescida de uréia dispersada, ou não, em propilenoglicol. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada.** v. 30, n. 1, p. 47–53, 2009.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. **Tecnologia Farmacêutica.** 5. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbekian, 1995.

REDDY, S. R.; OLGER, J. H. S. **Colloid and Interface Science.** v. 79, 105, 1981.

SALAGER, J.L. **Emulsion Properties and Related Know-how to Attain Them.** In: MARTI-MESTRES, G.; NIELLOUD, F. Pharmaceutical emulsions and suspensions, cap. 2 e 3, New York, Marcel Dekker Inc., 2000.

SANTOS FILHO, P. F. **Estrutura Atômica & Ligação Química.** 1 ed., Ed. da UNICAMP: Campinas, 1999.

SCHRAMM, L.L. **Emulsions, Foams and Suspensions: Fundamentals and Applications.** Germany: Wiley, VCH, 2005.

SERPONE et al, **Inorganic and organic UV filters: Their role and efficacy in sunscreens and suncare products.** Inorganica Chimica Acta .794–802. 2007.

SHAATH, N. A. **The Encyclopedia of Ultraviolet Filters.** Ed: Allured Publishing Corporation, New York, U.S., 2007.

SJOBLOM, J. **Emulsions and emulsion stability.** v. 61, Surfactant Science Series, USA, 1996.

SOUZA, S. R. P.; FISCHERB, F. M.; SOUZA, J. M. P. Bronzeamento e risco de melanoma cutâneo: revisão da literatura. **Rev. Saúde Pública,** São Paulo, v. 38, p.588-598, 2004.

STEINER, D. **Cosmet. Toil.** 10. ed. São Paulo: Ed. Port., 1995.

THOMAS, Michael J. K. **Ultraviolet and Visible Spectroscopy**. 2. ed. New York: Wiley, 2000.

URBACH, F. **The historical aspects of sunscreens**. J. Photoch. Photobio. B., v. 64, p. 99 - 104, 2001.

VAN BOEKEL, M. A. J. S.; WALSTRA, P. **Colloids and Surfaces**. v. 3, 99, 1981.

WELIN-BERGER, K.; BERGENSTAHL, B. **Inhibition of Ostwald ripening in local anesthetic emulsions by using hydrophobic excipients in the disperse phase**. Int J Pharm, 200:249- 60, 2000.

WOLF et al. **Sunscreens**. Clinics in Dermatology. 19:452–459, 2001.

ANEXO 1

Como não foi possível apresentar a composição da fórmula testada com o nome IUPAC das matérias primas, essa tabela é apresentada com a composição completa da formulação trazendo os tipos de matérias primas que compõe a fórmula. Alguns tipos aparecem repetido pois a intenção da tabela é elucidar e ilustrar a quantidade de matéria prima utilizada na formulação, assim como quantos componentes de cada tipo são utilizados.

Tabela 7 - Composição da Fórmula Estudada em Termos dos Tipos dos seus Componentes

Tipo de Cosmético	Quantidade de componentes
COMPOSTO ATIVO	2
PIGMENTO	4
COMPOSTO GRAXOSO	1
FILLER	1
FRAGÂNCIA	1
POLÍMERO	4
CONSERVANTE	1
SILICONE	2
SOLVENTE	5
SURFACTANTE	2
FILTRO SOLAR	9
EXTRATO VEGETAL	1
VITAMINA	1

ANEXO 2

Tabela 8 - Dados Experimentais Brutos dos Diferentes Processos em Diferentes Condições de Temperatura

Resultados	Estabilidade		Aspecto		Cor		Odor		pH		Densidade (g/cm ³)		Viscosidade (UD)	
	Indivuais	Média	Indivuais	Média	Indivuais	Média	Indivuais	Média	Indivuais	Média	Indivuais	Média	Indivuais	Média
Tradicional	4°C	Sim	Sim	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	5,78	5,74±0,029	1,08	1,08±0,006	12,4
		Sim		Normal		Normal		5,71		1,08		12,5		
		Sim		Normal		Normal		5,73		1,09		12,1		
	25°C	Sim	Sim	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	5,69	5,73±0,033	1,08	1,08±0,002	13,3
		Sim		Normal		Normal		5,77		1,08		13,3		
		Sim		Normal		Normal		5,73		1,08		13,1		
	45°C	Sim	Sim	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	5,45	5,68±0,163	1,09	1,09±0,002	12,9
		Sim		Normal		Normal		5,78		1,09		13,8		
		Sim		Normal		Normal		5,81		1,09		13,5		
1	4°C	Sim	Sim	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	5,77	5,68±0,005	1,12	1,13±0,008	21,1
		Sim		Normal		Normal		5,77		1,13		21,2		
		Sim		Normal		Normal		5,78		1,14		21,3		
	25°C	Sim	Sim	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	5,86	5,85±0,012	1,15	1,15±0,005	21,6
		Sim		Normal		Normal		5,85		1,15		21,6		
		Sim		Normal		Normal		5,83		1,14		21,6		
	45°C	Sim	Sim	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	5,72	5,73±0,012	1,17	1,15±0,005	21,9
		Sim		Normal		Normal		5,73		1,13		21,9		
		Sim		Normal		Normal		5,73		1,14		21,8		
2	4°C	Sim	Sim	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	5,70	5,70±0,005	1,12	1,13±0,017	23,6
		Sim		Normal		Normal		5,70		1,13		23,5		
		Sim		Normal		Normal		5,70		1,14		23,5		
	25°C	Sim	Sim	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	5,67	5,67±0,000	1,12	1,12±0,000	27,3
		Sim		Normal		Normal		5,66		1,12		27,6		
		Sim		Normal		Normal		5,67		1,12		27,2		
	45°C	Sim	Sim	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	5,73	5,72±0,005	1,13	1,13±0,004	27,6
		Sim		Normal		Normal		5,72		1,13		27,8		
		Sim		Normal		Normal		5,71		1,14		27,8		
3	4°C	Sim	Sim	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	5,84	5,85±0,008	1,11	1,10±0,009	23,4
		Sim		Normal		Normal		5,87		1,09		23,3		
		Sim		Normal		Normal		5,85		1,09		23,3		
	25°C	Sim	Sim	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	5,78	5,79±0,012	1,12	1,11±0,005	25,7
		Sim		Normal		Normal		5,79		1,11		25,7		
		Sim		Normal		Normal		5,79		1,11		25,7		
	45°C	Sim	Sim	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	5,75	5,77±0,005	1,13	1,13±0,005	23,4
		Sim		Normal		Normal		5,77		1,14		23,3		
		Sim		Normal		Normal		5,78		1,13		23,5		
4	4°C	Sim	Sim	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	5,77	5,78±0,012	1,10	1,10±0,000	20,7
		Sim		Normal		Normal		5,79		1,10		20,7		
		Sim		Normal		Normal		5,79		1,10		20,8		
	25°C	Sim	Sim	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	5,77	5,77±0,000	1,11	1,11±0,005	20,7
		Sim		Normal		Normal		5,77		1,11		20,5		
		Sim		Normal		Normal		5,77		1,10		20,5		
	45°C	Sim	Sim	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	5,81	5,80±0,005	1,12	1,11±0,005	20,8
		Sim		Normal		Normal		5,80		1,11		20,8		
		Sim		Normal		Normal		5,80		1,11		20,6		
5	4°C	Sim	Sim	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	5,68	5,69±0,009	1,12	1,12±0,005	18,1
		Sim		Normal		Normal		5,71		1,12		19,0		
		Sim		Normal		Normal		5,69		1,11		18,7		
	25°C	Sim	Sim	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	5,73	5,72±0,005	1,13	1,13±0,005	23,8
		Sim		Normal		Normal		5,72		1,13		23,8		
		Sim		Normal		Normal		5,72		1,14		23,9		
	45°C	Sim	Sim	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	5,74	5,74±0,005	1,11	1,10±0,005	23,9
		Sim		Normal		Normal		5,74		1,10		24,8		
		Sim		Normal		Normal		5,73		1,10		24,9		

ANEXO 3

Tabela 9 - Análise de Fisher LSD da Influência da Temperatura e Processos sobre a Viscosidade

Cell No.	Processo	Temperatura (C)	(1) (2) (3)	(4) (5) (6)	(7) (8) (9)	(10) (11) (12)	(13) (14) (15)	(16) (17) (18)	(19) (20) (21)	(22) (23) (24)	(25) (26) (27)	(28) (29) (30)	(31) (32) (33)	(34) (35) (36)	(37) (38) (39)	(40) (41) (42)
1	1	4	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
2	1	25	0,02578	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
3	1	45	0,00000	0,27408	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
4	2	4	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
5	2	25	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
6	2	45	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
7	3	4	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
8	3	25	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
9	3	45	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
10	4	4	0,01987	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
11	4	25	0,00770	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
12	4	45	0,01656	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
13	5	4	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
14	5	25	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
15	5	45	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
16	Traditional	4	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
17	Traditional	25	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
18	Traditional	45	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000

Tabela 10 - Análise de Fisher LSD da Influência da Temperatura e Processos sobre o pH

Car.No.	Processo	Temperatura (°C)	LSD test: variável pH (Spreadsheet) Probabilities for Post Hoc Tests Error Between MS = 0,0029 df = 36,000																	
			(1) (5,733)	(2) (5,947)	(3) (5,297)	(4) (5,700)	(5) (5,697)	(6) (5,220)	(7) (5,653)	(8) (5,767)	(9) (5,767)	(10) (5,763)	(11) (5,770)	(12) (5,633)	(13) (5,633)	(14) (5,723)	(15) (5,767)	(16) (5,740)	(17) (5,730)	(18) (5,780)
1	1	4		0,00006	0,007842	0,00006	0,00000	0,00000	0,00475	0,00001	0,45077	0,53980	0,473923	0,811544	0,007394	0,00001	0,000943	0,00001	0,00000	0,00000
2	1	25		0,00000		0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,633961	0,000116	0,00001	0,00003	0,015529	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
3	1	45		0,001942	0,00000		0,002908	0,000116	0,633960	0,00000	0,000116	0,000116	0,000236	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
4	2	4		0,00000	0,00000	0,002908		0,00000	0,159184	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
5	2	25		0,00000	0,00000	0,000116	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
6	2	45		0,000475	0,00000	0,633960	0,159184	0,00475		0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
7	3	4		0,00000	0,633960	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000		0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
8	3	25		0,343077	0,000116	0,000116	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
9	3	45		0,633960	0,00000	0,000818	0,000027	0,00000	0,00000	0,00000	0,159184	0,237809	0,811544	0,237809	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
10	4	4		0,473923	0,000057	0,000236	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
11	4	25		0,811544	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
12	4	45		0,007394	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
13	5	4		0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
14	5	25		0,000943	0,00000	0,811544	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
15	5	45		0,002117	0,00000	0,473923	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
16	Tradicional	4		0,00000	0,00000	0,343077	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
17	Tradicional	25		0,00000	0,00000	0,811544	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
18	Tradicional	45		0,633960	0,00000	0,000475	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000

Tabela 11 - Análise de Fisher LSD da Influência da Temperatura e Processos sobre a Densidade

LSD test variable Densidade (g/cm³) (Spreadsheet) Probabilities for Post Hoc Tests: Error: Between MS = 0,0016; df = 36,000

Cell No.	Temperatura (°C)	Processo	(1) (1,130)	(2) (1,130)	(3) (1,067)	(4) (1,100)	(5) (1,167)	(6) (1,087)	(7) (1,1467)	(8) (1,120)	(9) (1,133)	(10) (1,1067)	(11) (1,133)	(12) (1,078)	(13) (1,1467)	(14) (1,133)	(15) (1,133)	(16) (1,113)	(17) (1,103)	(18) (1,083)
1	4	1		1,00000	0,00010	0,00049	0,04765	0,00000	0,04700	0,13281	0,04700	0,00863	0,04700	0,00000	0,04700	0,04700	0,04700	0,04700	0,04700	0,00000
2	4	2	1,00000		0,00010	0,00049	0,04765	0,00000	0,04700	0,13281	0,04700	0,00863	0,04700	0,00000	0,04700	0,04700	0,04700	0,04700	0,04700	0,00000
3	4	3	0,00010	0,00010		0,04765	0,00396	0,02832	0,00000	0,00863	0,04700	0,13281	0,00002	0,00774	0,00000	0,00002	0,00002	0,04700	0,00000	0,00000
4	4	4	0,00049	0,00049	0,00049		0,04700	0,00774	0,00000	0,00396	0,04765	0,13281	0,00010	0,00000	0,00000	0,00010	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
5	4	5	0,04765	0,04765	0,00396	0,04700		0,00005	0,00049	0,04765	0,13281	0,00002	0,00000	0,00001	0,00000	0,04765	0,04765	0,04765	0,04765	0,00000
6	4	Tradicional	0,00000	0,00000	0,02832	0,00774	0,00005		0,00000	0,00001	0,00022	0,00073	0,00000	0,00000	0,00000	0,00001	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
7	25	1	0,04700	0,04700	0,00000	0,00000	0,00049	0,00000		0,00024	0,00010	0,00000	0,04765	0,00000	0,00000	0,04765	0,04765	0,04765	0,04765	0,00000
8	25	2	0,13281	0,13281	0,00000	0,00000	0,04765	0,00001	0,00024		0,00010	0,00000	0,04765	0,00000	0,00024	0,04765	0,04765	0,04765	0,04765	0,00000
9	25	3	0,04700	0,04700	0,00000	0,04765	0,04765	0,00002	0,00010	0,00000		0,00000	0,00396	0,00005	0,00000	0,00396	0,00396	0,00396	0,00396	0,00000
10	25	4	0,00000	0,00000	0,13281	0,13281	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000		0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
11	25	5	0,04765	0,04765	0,00000	0,00000	0,04765	0,00000	0,00000	0,04765	0,00000	0,00000		0,00000	0,00000	0,04765	0,04765	0,04765	0,04765	0,00000
12	25	Tradicional	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000		0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
13	45	1	0,04700	0,04700	0,00000	0,00000	0,00049	0,00000	0,00000	0,00024	0,00010	0,00000	0,04765	0,00000	0,00000	0,04765	0,04765	0,04765	0,04765	0,00000
14	45	2	0,04765	0,04765	0,00000	0,00000	0,00049	0,00000	0,00000	0,00024	0,00010	0,00000	0,04765	0,00000	0,00000	0,04765	0,04765	0,04765	0,04765	0,00000
15	45	3	0,04765	0,04765	0,00000	0,00000	0,00049	0,00000	0,00000	0,00024	0,00010	0,00000	0,04765	0,00000	0,00000	0,04765	0,04765	0,04765	0,04765	0,00000
16	45	4	0,04700	0,04700	0,00000	0,04765	0,04765	0,00002	0,00010	0,00000	0,00000		0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
17	45	5	0,00024	0,00024	0,00000	0,04765	0,04765	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
18	45	Tradicional	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000